

# BARRETTs ESOFAGUS, 2007-07-04

## Mini-HTA-protokoll för VGR och Sahlgrenska akademien

Protokollet och arbetsfält kan justeras och utvecklas allt efter behov. Avsikten är att ifyllt protokoll i normalfallet omfattar 2 – 5 sidor.

Datum:

### Fråga 1 - 5: Inledning, sjukdomsgrupp/hälsoproblem

- 1: a) Vem är förslagsställare (personer och verksamhet).  
 b) Vilka står bakom förslaget förutom förslagsställaren?  
 c) Har verksamheten tidigare genomfört Mini-HTA för den aktuella teknologin?  
 d) Vilka har genomfört Mini-HTA:n (namn, tjänst)?  
 e) Eventuella conflicts of interest för förslagsställare och de som genomfört Mini-HTA:n?

- a. Verksamhetschef Hans Lönroth  
 Verksamhetsområde Kirurgi, Område Sahlgrenska, SU
- b. Områdeschef Nils Crona (budgetplanering, Omr Sahlgrenska)
- c. Nej.
- d. Lars Fändriks, professor; Inst för Kliniska Vetenskaper, SA  
 Claes Jönson, överläkare; Verksamhetsområde Kirurgi, Område Sahlgrenska, SU  
 Anders Edebo, specialistläkare; Verksamhetsområde Kirurgi, Område Sahlgrenska, SU
- e. Inga intressekonflikter föreligger

- 2: a) Namnet/beteckningen för den teknologi Mini-HTA:n avser?  
 b) Ange PICO (patients, intervention, comparison, outcome)  
 c) beskriv i en mening den fokuserade fråga enl PICO som studerats i Mini-HTA:n

a) Riktad endoskopisk biopsi-tagning för fastställande av dysplasi/adenocarcinom i Barretts esofagus

- b) P = Patienter med "Barretts esofagus"  
 I = Högteknologisk endoskopi med riktad biopsitagning  
 C= Konventionell kvadrantbiopsitagning ("Seattle protokollet")  
 O= Diagnosticerad höggradig dysplasi/cancer; sensitivitet eller prevalens

c) Kan högteknologisk endoskopi förbättra diagnostiken av esofaguscancer i tidigt skede ?

3: Berörda förslagsställes värdering av föreslagen teknologi med motivering varför teknologin önskas införd inkl ev beskrivning hur teknologin rymmer med verksamhetens/sjukhusets måldokument, roll i VGR, befintlig infrastruktur. Här kan också beskrivas om mer-/mindrekostnad

kan förväntas för andra samhällssektorer. Beskriv kortfattat vid behov förväntad utveckling inom området teknologin berör och ange vilka osäkerheter som kan finnas i denna bedömning

### **SAMMANFATTNING:**

(OBS: en utbyggd diskussion redovisas i Bilaga 1).

#### **Bakgrund**

Hos vissa individer förekommer tarmliknande slemhinna i området nära övergången mellan matstrupen och magsäcken (Barretts esofagus/metaplasi). Denna slemhinneförändring uppträder hos cirka 1,5-2% av populationen och är associerad till uppbackning av magsäcksinnehåll (gastroesofageal reflux). Hos ett fåtal individer kan Barretts esofagus utvecklas till matstrupscancer. På grund av den förhöjda cancerrisken har man sedan många år försökt tillämpa uppföljningsprogram ("surveillance") med upprepade gastrokopier för att erhålla en tidig cancer-diagnos och terapeutisk åtgärd. Uppföljning av Barretts esofagus innebär en noggrann inspektion och multipel provtagning (biopsring) av matstrupens slemhinna. Såväl förlängd endoskopitid som extensiv histopatologisk diagnostik gör att Barrett-uppföljning är kostsam, särskilt som undersökningarna måste upprepas med regelbundenhet. På motsvarande sätt är patienten belastad av upprepade och förhållandevis obehagliga undersökningsmoment samt den psykologiska stressen av att bära på en "cellförändring" med förhöjd cancerrisk. Två nyligen publicerade systematiska litteraturgenomgångar (den ena från Statens Beredning för Medicinska Utredningar: SBU) konstaterar att det saknas vetenskapliga resultat som stödjer värdet av Barrett-uppföljning som den utförs idag (1, 2). SBU konstaterar samtidigt att morfologiskt avvikande fynd vid gastroskopi av Barretts esofagus (bl a graden av dysplasi som fastställs vid histopatologisk undersökning) ökar cancerrisken signifikant.

#### **Problemställning**

SBU-rapporten (2) har satt regionens endoskopister i ett dilemma: Å ena sidan kan man inför patienten inte avfärda den cancerrisk som är kopplad till Barretts esofagus och å andra sidan är dagens handläggningsordning utan bevisat värde. Detta innebär givetvis en handläggnings-osäkerhet för primär endoskopist och en orosfaktor för patienten.

#### **Förslag**

På basen av goda FoU-erfarenheter erbjuder nu Verksamhetsområde Kirurgi, Område Sahlgrenska, SU att etablera en högspecialiserad "Barrett-mottagning" för att utgöra remissinstans för regionens patienter med Barretts esofagus. Föreslagen handläggning:

1. Med "högteknologisk endoskopi" bedöms alla Barrett-patienter vid åtminstone 1 tillfälle (index-skopi).
2. Alla patienter förs in i ett Barrett-register via Onkologiskt Centrum.
3. Individuell handläggningsplanering efter stratifiering på basen av morfologisk diagnostik: Fall med HGD/AC åtgärdas omedelbart (i prospektivt studieprotokoll); LGD = surveillance; SIM läggs på framtid (rek. omskopi efter 5 år, alternativt kallas in via Barrett-registret om det vetenskapliga läget ändras).

Med "högteknologisk endoskopi" menas kontrastförstärkning och/eller förstöringsendoskopi.

Förkortningar: HGD= höggradig dysplasi; LGD = lågradig dysplasi; AC = adenocarcinom; SIM = specialised intestinal metaplasia.

### Värderingar

- *för VGR* innebär en centraliserad Barrett-handläggning såväl medicinska som ekonomiska fördelar,
- *regionens endoskopister* kan avlastas en svårbedömd patientgrupp,
- *regionens Barrett-patienter* erhåller en modern enhetlig diagnostik och handläggningsgång,
- *SU, Område Sahlgrenska* förstärker en profilverksamhet som redan idag är nationsunik och som har FoU-potential på högsta internationella nivå.

### Referenser

1. Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. *Health Technol Assess.* 2006 Mar;10(8):1-158.
2. SBU rapport 185: Dyspepsi och reflux – En systematisk översikt. Stockholm: SBU; 2007.

4. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad? Beskriv kortfattat symtomen samt ange vilken/vilka av följande som i första hand är applicerbart (viktigaste risk)

- a) risk för förtida död
- b) risk för permanent sjukdom/skada och nedsatt livskvalitet
- c) påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet

Barretts metaplasi är i sig själv vanligen symptomfri, men kan vara associerad till symptom på gastroesofageal reflux sjukdom (kardinalsymptom bröst-/halsbränna samt icke-kardiell bröstsmärta) och mer sällsynt; dysfagi (som också är symptom på etablerad tumörsjukdom).

a./ Barretts esofagus innebär förhöjd risk för att drabbas av adenocarcinom, särskilt om det finns morfologiska förändringar i slemhinnan (ulcerationer, dysplasibild vid PAD mm).

b.-c. / patienter med Barretts esofagus övervärderar risken för att drabbas av cancer (1) och dessa negativa förväntningar innebär en klart försämrad livskvalitet

### Referens

1. Shaheen NJ, Green B, Medapalli RK, Mitchell KL, Wei JT, Schmitz SM, West LM, Brown A, Noble M, Sultan S, Provenzale D. The perception of cancer risk in patients with prevalent Barrett's esophagus enrolled in an endoscopic surveillance program. *Gastroenterology.* 2005 Aug;129(2):429-36.

5. Aktuella sjukdomens uppskattade prevalens och incidens i regionen?

Prevalensen Barrett esofagus är svårbedömd och härvidlag relevant litteratur sammanfattas väl i SBU-rapporten (1). Dock, en unik och nyligen publicerad svensk populationsbaserad undersökning (som ej ingår i SBU-rapportens litteraturgenomgång) har påvisat Barretts

esofagus hos 1,6 % av befolkningen (2).

Incidensen Barretts esofagus är också svår att skatta men har uppenbarligen ökat sedan 1970 talet, troligen beroende på ökad användning av endoskopi. Etablerade riskfaktorer är kaukasiskt ursprung, manligt kön, gastroesofageal refluxsjukdom. Omkring 6-12% av patienter som genomgår endoskopi pga refluxbesvär har Barretts esofagus. I ett oselekerat esofagogastroduodeno-skopimaterial (också innefattande dyspepsiutredning) kan man anta att man finner Barretts esofagus hos cirka 4-5% (3).

Antalet gastroskopier per år i VGR är minst 17.000 varför man bör kunna observera ca 800 Barrett-fall i regionen under ett år. Det är okänt hur många av dessa som är föremål för surveillance (Barretts esofagus fick eget diagnosnummer så sent som 2006, ett förhållande som inte slagit igenom vid endoskopi-enheter).

**Referenser:**

- 1, SBU rapport 185: Dyspepsi och reflux – En systematisk översikt. Stockholm: SBU; 2007.
2. Ronkainen J et al . Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. Gastroenterology. 2005 Dec;129(6):1825-31.
3. Falk GW. Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2002 May;122(6):1569-91

6. Vilken är nuvarande vård på sjukhuset/i regionen? Beskriv kortfattat.

Patienter med Barretts esofagus hanteras i allmänhet lokalt på den endoskopienhet som observerat slemhinneförändringen. Den påbudna handläggningen är endoskopisk inspektion plus biopsitagning för PAD. Precancerösa/cancersuspekta områden förekommer fläckvis i Barrett-slemhinnan och kan inte identifieras med konventionell endoskopisk teknik utan måste fastställas med histopatologisk diagnos. Härvid är regeln (Seattle-protokollet) att man skall genomföra biopsitagning i varje kvadrant av omkretsen och varje 2 cm nivå av Barrett metaplasin för att få representativa prov (denna teknik innebär att diagnos baseras på provtagning av endast ca 2% av slemhinneytan). Emellertid "fuskas" det ofta med biopsitagningen som upplevs tekniskt besvärligt och förlänger undersökningstiden. Man föredrar att istället ta tillbaka patienten på regelbunden endoskopisk okulärbesiktning med täta intervall. Den dåliga implementeringen av Seattle-protokollet konfirmeras indirekt av SBU-rapportens enkät om gastroskopier (1).

a) antal patienter/år

Egentligen okänt (se ovan p. 5) men man kan anta att det rör sig om ca 800 Barrettfall per år i VGR.

c) resultat av nuvarande vård för patientgruppen (beskriv kortfattat viktigaste kliniska effekt(er))

Okänt, eftersom det inte förekommer någon systematiserad registrering.

d) kort beskrivning av nuvarande vårdkedja

1. Primärvård eller specialistmottagning remitterar till endoskopimottagning;
2. Om Barrett slemhinna konstateras tas pat in i uppföljningsprogram (med varierande ambitionsgrad);
3. När adenocarcinom (alt. höggradig dysplasi) konstaterats remitteras pat till esofagektomi.

**Referens:**

1. SBU rapport 185: Dyspepsi och reflux – En systematisk översikt. Stockholm: SBU; 2007.
-

**Fråga 7 - 13: Teknologi**

7 a) På vilken(a) indikation(er) ska teknologin användas?

b) Var avses teknologin användas (setting)?

c) Hur många patienter beräknas bli aktuella i verksamheten/på sjukhuset/i regionen per år?

Definiera så tydligt som möjligt vilka patienter inom given diagnos som är aktuella för teknologin

d) Innebär användning av teknologin en förändring jämfört med nuvarande antal pat som behandlas?

e) Beskriv kort ev förändringar i nuvarande patientflöden (inkl antal pat) inom sjukhuset/VG

a./ Pat med endoskopimisstänkt och PAD-verifierad Barretts esofagus

b./ Högspecialiserad endoskopimottagning inom Verksamhetsområde Kirurgi och fysiskt på GEA, SU-Område Sahlgrenska.

c./ Regionens samtliga Barrett-fall erbjuds index-endoskopi och individualiserad uppföljning och vid behov intervention. De första 3 åren beräknas antalet högteknologiska endoskopier till 500 per år för att fr o m år 4 reduceras till cirka 400 per år (endoluminala terapeutiska interventioner inräknade).

d./ Teknologin innebär inte att antalet patienter ökar inom VGR. Möjligen kan man ha en initial ”puckeleffekt” pga höjd uppmärksamhet på regionens endoskopienheter.

e./ Barrett-uppföljningen centraliseras till Sahlgrenska. Såväl nyupptäckta som de Barrett-pat som redan nu går i uppföljningsprogram runt om i VGR kommer att index-undersökas med högteknologisk endoskopi på Område Sahlgrenska. För patienter med benign metaplasi (ca 70%) kommer uppföljningen att glesas ut/ev. avskrivas, medan riskfallen (ca 20%) kontrolleras med tätare mellanrum. Etablerad höggradig dysplasi/lokalt adenocarcinom (ca 10%) åtgärdas minimalinvasivt och ett fåtal kommer att genomgå esofagektomi.

- 8: a) På vilket sätt är teknologin ny jämfört nuvarande praxis?  
b) Beskriv vilka metoder (ange namn) teknologin ersätter/kompletterar.  
c) Beskriv om dessa (ange namn) bedöms kunna ersättas helt, delvis (ex: cirka 50%), inte alls

a./ Högteknologisk endoskopi är inte helt nytt – den har använts inom vår FoU under flera år och kräver särskild kompetens. Endoskopiutrustningen är försedd med förstörings- och kontrastförbättringsfunktioner. Jämfört med konventionell endoskopi ökar upplösningen så att slemhinnans ytstruktur kan studeras i stor detalj. Eftersom dysplasier uppträder fläckvis i slemhinnan kan biopsi-tagningen riktas direkt mot dessa. Detta är inte möjligt med konventionell lågupplösande endoskopi där biopsierna tas ”blint” inom varje kvadrant. Med ”högteknologisk endoskopi” menas här alltså förstöringsendoskopi med kontrastförstärkning (t ex kromoendoskopi) vilket tillåter riktad biopsiering av malign-suspekta områden. Tekniken förutsätter således särskild utrustning och kompetens (=högspecialiserad nivå). Verksamheten kommer att dokumenteras i ett kvalitetsregister (något som inte sker idag) och tillåter prospektiva FoU-projekt.

b./ Riktad biopsiering med högteknologisk endoskopi kompletterar kvadrant-biopsimetodik (”Seattle-protokollet”).

c./ Onödig och dåligt implementerad ”surveillance” kan helt avskaffas på regionens övriga endoskopienheter.



10 a) Beskriv i en mening kunskapsläget för teknologin i form av toppen av evidenspyramiden.

b) Redovisa inkluderade artiklar enl principerna i bifogad tabell (Se vägledning sid 4). Ange absolut (ARR)/relativ riskreduktion (RRR) samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt

c) Gör samlad bedömning av kunskapsläget ( Se Vägledning) för viktigaste effektmått, enligt den definierade frågan, av studerade effekter av teknologin och redovisa den i sammanfattningen (sid 6).

a./ Kunskapsläget är begränsat till 6 st prospektiva kontrollerade studier varav endast en (nr 3) är av multicenter-karaktär.

b./ Se bilagd tabell (Bilaga 3).

c. Fyra artiklar (ref. 4,12,13,14) hanterar kontrastförstärkning med metylenblått vid konventionell endoskopi En studie (4) talar för att riktad biopsiering med sådan kromoendoskopi förbättrar diagnostiska utfallet, en annan studie (12) talar emot medan de övriga inte påvisar någon skillnad (13, 14). Studiernas bevisvärde bedöms som lågt(medel) (4 ,12, 14) och i ett fall som medelhögt (13).

Kontrastförstärkning m h a AFE (ref 3) förefaller förbättra resultatet med riktad biopsiering jämfört med kvadrantbiopsi. Detta resultat kan dock inte bedömas ur crossover-synvinkel pga protokollutformningen varför bevisvärdet blir medelhögt. Bäst angiven sensitivitet (93%) har förstöringsendoskopi (med kontrastförstärkning) med kvadrantbiopsiprotokoll enligt Kara et al (9). Detta studie-resultat har emellertid lågt bevisvärde eftersom man har en annan primärfrågeställning (jämförelse av kontrastförstärkning).

Konklusion: det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att värdera skillnader mellan högteknologisk riktad biopsitagning och konventionell kvadrantbiopsiering avseende diagnostik av dysplasi/adenocarcinom i Barretts esofagus (evidensstyrka 4). Resultaten av studierna är delvis motsägande.

11: Medför användning av nya teknologin andra, önskade eller oönskade, effekter och/eller risker?

Mottagningsverksamheten måste centraliseras vilket kan innebära att vissa patienter får längre resväg.

12: a) Finns kända pågående vetenskapliga studier av teknologin på andra sjukhus i Sverige/utlandet?

b) Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller i övr Sverige?

c) När kan den nya teknologin startas upp?

a./ Man kan anta att det pågår studier internationellt. Inga studier förutom vår egen pågår i Sverige.

b./ Nej!

c./ Teknologin finns redan tillgänglig.

13: a) Är teknologin rekommenderad av SBU, Socialstyrelsen, specialitetsförening(ar) eller sektorsråd?

Nej.



### Fråga 14: Patient / etik

14: Vilka är de etiska konsekvenserna av om den nya teknologin används/ej används (Se Vägledning sid 8 )

#### 1. Vilka etiska problem kan uppstå?

Dagens uppföljningsrutin för Barretts esofagus saknar vetenskapligt stöd. Det är således tveksamt om man skall fortsätta med dessa rekommendationer. Vi föreslår att ersätta gällande handläggning med en centraliserad handläggning och patientregister.

Ett väsentligt etiskt problem är att det är okänt om den föreslagna handläggningen ger bättre patientnytta än den nuvarande.

#### 2. Vilka är de etiska konsekvenserna av om den nya teknologin införs, respektive ej införs i rutinsjukvård i regionen?

Introduktion av ny medicinsk teknologi utan vetenskapligt fastställt värde bör värderas ur etisk synvinkel. Vi anser att om handläggningen införs så tillgodoses viktiga värden för såväl patient som endoskopist och sjukvårdshuvudman.

Samtidigt ges förutsättningar för kunskapsutveckling. Om den föreslagna handläggningen blir föremål för vetenskapliga studier kommer etiska aspekter för patienten, endoskopisten och forskningen att värderas inom ramen för en etisk kommitte.

Dessa positiva värden uppnås inte med nu gällande uppföljningsrutin.

#### 3. Vilket värde har den nya teknologin för *berörda patienter* (styrkta effekter i artiklar med medelhögt eller högre bevisvärde)?

Detta är okänt.

#### 4. Vilken alternativ behandling finns?

Att fortsätta med nu gällande uppföljningsrutin.

#### 5. Riskerar någon annan patientgrupp att trängas undan?

Nej!

### Fråga 15 - 16: Organisation

15: Har användande av teknologin konsekvenser för personalen vad gäller exempelvis information, utbildning, jämställdhet och arbetsmiljö?

Det föreligger ett måttligt utbildningsbehov, f ö inga särskilda konsekvenser.

16: Kommer andra kliniker/servicefunktioner på sjukhuset/övriga VG att påverkas om teknologin används? Beskriv kortfattat hur nuvarande vårdprocesser –inklusive andra verksamheter – påverkas av användande av teknologin.

Den väsentliga förändringen är att surveillance-skopier endast utförs på ett (på sikt ev. 2) centrum i regionen. En del patienter måste därför utnyttja transportsystemen mer än tidigare.

### Fråga 17 - 21: Ekonomi

17: Vad är kostnaderna, per patient och totalt, för nuvarande vård (som teknologin avser) i verksamheten/för sjukhuset/regionen?

*Skattad surveillance på inom VGR antas idag 2007 vara 800 fall per år (se ovan). Varje undersökning antas kosta 4000:- (konventionell skopi-kostnad 2800:- plus PAD 1200:-, från omr S)*

*2007: 800 us: 3,2 Mkr*

18: Vilka är kostnaderna för vård i enlighet med den föreslagna teknologin per patient och totalt för verksamhetsområdet/sjukhuset/regionen de närmaste åren?

*På årsbas:*

*500 högteknologiska endoskopier a 7861:- (dagens kostnad för indexskopi med förstorings-teknologi och PAD, inklusive konventionell kvadrantbiopsi)*

*totalt: 3.9 Mkr per år 2008 t o m 2010 (sedan reduktion till 400 us/år = 3,1 Mkr plus indexuppskrivning)*

19: Vilka är totala merkostnaderna/mindrekostnaderna för verksamhetsområdet/sjukhuset/regionen de närmaste åren? Belys nettokostnaderna, dvs väg in eventuella besparingar och vinster inom övriga delar av regionen. Bifoga kalkyl (Se ex i Vägledningen sid 12)

*Man antar att surveillance successivt avtar inom regionen enligt följande*

2008: VGR 200us/SU 500us ; 0,8 Mkr; merkostnad mot 2007: 2Mkr

2009: VGR 100us /SU 500us; 0,4 Mkr; merkostnad 1,6 Mkr

2010: VGR 0us/SU 500us: 0 Mkr; merkostnad 0,7 Mkr

*Efter 3 år skulle således merkostnaden ha uttraderats. (Behandlingsvinster ej analyserade.)*

20. Finns utrymme för eventuella ovanstående merkostnader inom befintlig egen budget?  
Verksamhet....ej bedömt.....Område/division..... ej bedömt.....Sjukhus ej bedömt..

21. a) Är den nya teknologins kostnadseffektivitet känd, finns hälsoekonomiska analyser publicerade? (där nya teknologin värderas i relation till nuvarande metod, jmf PICO frågeställning).  
b) Ange isåfall kunskapsläge samt värdering av kostnadseffektiviteten enligt SoS klassifikation (Se Vägledning sid 12).....

a./ Nej.

#### **Fråga 22 – 23 Allmänna frågor kring Mini-HTA:n**

22:a) Beskriv kort vilka ev. osäkerheter som kan finnas i övriga bedömningar i denna Mini-HTA

b) föreslå vid behov tidpunkt för eventuell ny bedömning med Mini-HTA

a./ ---

b./Det är rimligt att upprepa miniHTAn efter ca 3 år.

23 a) Vilka viktiga kunskapsluckor har identifierats i denna Mini-HTA?

b) Föreslå vid behov studie som kan besvara kunskapsluckor

a./ Viktigaste kunskapsluckor:

1. Barrettslembhinnans naturalförlopp/carcinogenes.
2. Optimal diagnostik.
3. Handläggningens betydelse iform av patientnytta (primärt minskad dödlighet i esofagus cancer).

b./ Förslag på studier:

1. Explorativa studier för fastställandet av carcinogenesen möjliggör identifikation av biomarkörer som kan ersätta PAD samt erbjuder mål för farmakologisk intervention.
2. Prospektiv studie av högteknologisk endoskopi.
3. Randomisering till minimalinvasiv åtgärd resp. esofagektomi vid fastställd HGD med 5 och 10 års överlevnad som primärvariabel (måste genomföras interregionalt).

**Sammanfattning enligt följande rubriker (totalt max cirka 15 rader)**

Metod och målgrupp

**Centraliserad och högteknologisk diagnostik av patienter med fastställd Barretts esofagus.**

Frågeställning (PICO)

**Kan riktad endoskopisk biopsi-tagning förbättra diagnostiken av dysplasi/adenocarcinom i Barretts esofagus?**

Studerad patientnytta

**Patientnytta är ej studerad. Man vet således inte om föreslagen teknik leder till någon patientnytta.**

Etiska aspekter kort sammanfattade

**Dagens uppföljningsrutin saknar vetenskapligt stöd. Det största etiska problemet är att man inför en annan rutin som saknar vetenskapligt stöd.**

**Om den föreslagna handläggningen blir föremål för en vetenskaplig studie kommer etiska aspekter för patienten, endoskopisten och forskningen att värderas inom ramen för en etisk kommitte.**

Ekonomiska aspekter kort sammanfattade

**Ofullständigt kända. Man bedömer att det föreligger merkostnader under 3 år – sedan jämförbara med dagens.**

Samlad bedömning av kunskapsläget enl SBU:s kriterier#

**Det saknas vetenskapligt underlag för en handlägningsstrategi innefattande ”surveillance” av personer med Barretts esofagus.**

**Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag (evidensgrad 4) för att bedöma vilken teknik som har högst förmåga att diagnosticera adenocarcinom/svår dysplasi i esofagus.**

Övriga kommentarer: .....  
.....  
.....

Förslagsställare

-----  
Namnförtydl

-----  
Namnförtydl

*Bilaga till punkt 3 i mini-HTA-protokollet, egen värdering av föreslagen teknologi*

**Förslag:**

**Centraliserad diagnostik och handläggning av VG regionens patienter med Barrett's esofagus**

**BAKGRUND**

Matstrupens insida är normalt beklädd med skivepitel, men hos vissa individer förekommer tarmliknande slemhinna i området nära övergången till magsäcken (Barretts esofagus/metaplasi). Denna förändring uppträder hos cirka 1.5-2% av populationen och är associerad till gastroesofageal reflux. Hos ett fåtal individer kan Barretts esofagus utvecklas till adenocarcinom. Incidensen av sådan matstrupscancer har av okända skäl ökat dramatiskt de senaste årtiondena, men är fortfarande ganska sällsynt (50-70 nyupptäckta per år i VGR). På grund av den förhöjda cancerrisken har professionerna (företrädesvis medicinsk och kirurgisk gastroenterologi samt ÖNH) sedan många år försökt tillämpa uppföljningsprogram ("surveillance") för patienter med Barretts metaplasi. Uppföljningen motiveras av att tidig cancer-diagnos och åtgärd ger en bättre prognos jämfört med om patienten åtgärdas i senare skede när sjukdomen kan kräva stora kirurgiska ingrepp och kopplade vårdinsatser. Uppföljning (surveillance) av Barretts esofagus kräver en noggrann inspektion och multipel provtagning (biopsring) av matstrupens slemhinna. Såväl förlängd endoskopitid som extensiv histopatologisk diagnostik gör att Barrett-uppföljning är kostsam, särskilt som undersökningarna måste upprepas med regelbundenhet. På motsvarande sätt är patienten belastad av upprepade och förhållandevis obehagliga undersökningsmoment samt den psykologiska stressen av att bära på en "cellförändring" med förhöjd cancerrisk.

Två nyligen publicerade systematiska litteraturgenomgångar (den ena från Statens Beredning för Medicinska Utredningar: SBU) konstaterar att det saknas vetenskapligt hållfasta studier som stödjer värdet av uppföljningsprogram (1, 2). Teoretisk "Markov-modellering" baserat på engelska förhållanden kan heller inte påvisa positiva effekter avseende kostnad mot effektivitet (1). Å andra sidan finns stora kunskapsluckor framför allt beroende på att väldesignade RCT inte existerar (1,2). SBU's litteratur-granskning konstaterar med evidensgrad 3 att patienter med Barretts esofagus har förhöjd risk för att drabbas av cancer i matstrupen (2). Storleken på denna riskökning är i dagsläget inte möjlig att specificera. Inte heller kan man på vetenskaplig grund konstatera att åtgärd av cancer eller dess förstadium i tidigt (asymptomatiskt stadium) med säkerhet innebär fördel för patienten även om det är rimligt att anta att så är fallet.

**PROBLEMSTÄLLNING**

Inom VGR genomförs ca 16.000 – 18.000 gastrokopier per år. Barretts esofagus upptäcks antingen som del av en reflux-utredning eller som en-passent fynd vid gastroskopi av andra skäl (vanligen dyspepsi-utredning). Man beräknar att prevalensen Barretts esofagus i ett oselekerat gastroskopi-klientel med

huvudsakligen kaukasiskt ursprung ligger kring 4-5%. På årsbas bör därför regionens endoskopister exponeras för 800-900 fall med Barretts esofagus. SBU rapporten (2) har satt regionens endoskopister i ett dilemma: Inför patienten kan man i dagsläget inte avfärda den cancer-risk som är kopplad till Barretts esofagus. SBU konstaterar dessutom att morfologiskt avvikande fynd vid gastroskopi (bl a graden av dysplasi som fastställs vid histopatologisk undersökning) ökar cancer-risken signifikant. Detta innebär en handläggnings-osäkerhet för primär endoskopist och orosfaktor för patienten.

De idag gällande riktlinjerna för Barrett-uppföljning har således lågt vetenskapligt stöd. Det är också väl omvittnat att man vid endoskopiavdelningarna har svårt att följa riktlinjerna och hellre än att genomföra den påbjudna extensiva biopseringen tar tillbaka patienten för extra endoskopisk okulärbesiktning, ev inklusive endast någon enstaka biopsi (således utan diagnostiskt värde för t ex utbredning och grad av dysplasi) för att utesluta makroskopisk tumör.

#### VERKSAMHETENS FÖRSLAG

Verksamhetsområde Kirurgi, Område Sahlgrenska har det sedan flera år bedrivit ett FoU-projekt (delvis i samarbete med Skövde) avseende handläggningen av Barrett's esofagus. Regionens endoskopiavdelningar har inbjudits att remittera Barrett-patienter för *högteknologisk endoskopi* (kontrastförstärkning och/eller förstöringsendoskopi) inklusive handläggningsplanering. Troligen p g a ovan nämnda problem med komplicerad uppföljningsrutin har remiss-tillströmningen från stora delar av VGR har varit hög. Preliminära data från första årets ca 180 skopier visar att förstöringsendoskopi med riktade biopsier gör att cancer-förstadier och lokala adenocarcinom upptäcks och kan åtgärdas i ett tidigt skede hos ett förvånansvärt stort antal fall (cirka 10% av inremitterade patienter).

Frågan har nu rests om den härvidlag tillämpade algoritmen för Barrett-handläggning borde generaliseras inom VGR. Verksamheten erbjuder därför att etablera en "Barrett-mottagning" för att utgöra remiss-instans för regionens patienter med Barretts esofagus. Motiven är att Verksamheten

- 1./ redan bedriver avsedd state-of-the-art diagnostik,
- 2./ har utvecklat ett register för denna patientkategori inom ramen för ett vårdprogramarbete på Onkologisk Centrum (ett regionalt Barrett-vårdprogram kopplas nu till det regionala vårdprogrammet för esofagus-cancer),
- 3./ tillhandahåller terapeutiska interventioner i såväl tidigt skede (endoluminal slemhinneablation/resektion) som mer utvecklat sjukdomsskede (esofagektomi),
- 4./ önskar öka flödet av patienter för att underlätta forskning inom esofagologisk patofysiologi och intervention (samarbeten nationellt och på EU-bas).

*Den föreslagna handläggningen:*

1. Med ”högteknologisk endoskopi” bedöms alla Barrett-patienter vid åtminstone ett tillfälle (index-skopi).
2. Alla patienter förs in i ett Barrett-register via Onkologiskt Centrum.
3. Individuell handlägningsplanering efter stratifiering på basen av morfologisk diagnostik:
  - fall med HGD/AC åtgärdas omedelbart (i prospektivt studieprotokoll);
  - LGD = surveillance;
  - SIM läggs på framtid (rek. omskopi efter 5 år, alternativt kallas in via Barrett-registret om det vetenskapliga läget ändras).

Förkortningar: HGD= höggradig dysplasi; LGD = låggradig dysplasi; AC = adenocarcinom; SIM = specialised intestinal metaplasia.

*Konsekvenser för regionen*

Det är därför rimligt att anta att en centraliserad Barrett-handläggning ger såväl medicinska som ekonomiska fördelar. Regionens endoskopisavdelningar kommer att avlastas en svårbedömd patientgrupp. Det är idag svårt att värdera de resurser som läggs på regionens Barrett-patienter (se p. 17-21 i MiniHTA protokollet) därtill i en handlägningsordning som således har tveksamt värde. En väsentlig andel av de Barrett-patienter som i dag går på ”onödig” uppföljning kan således avföras. Det gäller patienter med benign slemhinna resp. sådana som istället för uppföljning kan åtgärdas radikalt genom modern endoluminal teknik.

*Konsekvenser för patienterna*

Patienterna kommer att få en enhetlig diagnostik och handlägningsgång. Många kan erhålla lugnande besked och andra kan radikalbehandlas i tidigt skede med modern teknologi under kvalitetssäkrade former. Registerfunktionen gör att patienter kan återkallas om det vetenskapliga läget ändras.

*Konsekvenser för Område Sahlgrenska, SU*

I universitetssjukhusets uppdrag ligger att bedriva FoU och högspecialiserad vård. Högteknologisk endoskopi för index-undersökningar är exempel på sådan högspecialiserad verksamhet som därtill kan avlasta regionens endoskopiavdelningar. Patient-registerfunktionen gör att ny kunskap kan genereras och nya behandlingsprinciper kan få snabbt genomslag. BarrettFoU-verksamheten vid Sahlgrenska är idag nationsunik och skapar redan good-will värden för sjukhuset.

*Konsekvenser för FoU*

Exempel på möjlig FoU är antagandet att behandling i tidigt skede med minimalinvasiv endoluminal teknik leder till minskad mortalitet pga metastaserad esofagealt adenocarcinom och/eller minskad associerad morbiditet. Detta är således ett ännu vetenskapligt oprövat antagande som bör testas i prospektivt studium. Förutsättningen för en sådan prospektiv forskning är att man kan kontrollera patientströmmarna, något som endast låter sig göras över en registerfunktion. Vidare krävs ett kritiskt antal studiepatienter vilket kräver interregional samverkan (planering pågår med region Skåne). Barrets esofagus är också en intressant och ganska ”ren” modellsituation för studier av human carcinogenes. Denna kunskap kan generaliseras till andra vanliga körtelcancersjukdomar ( exv. colon- och pancreascancer).

***Referenser***

1. Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. *Health Technol Assess.* 2006 Mar;10(8):1-158.
2. SBU rapport 185: Dyspepsi och reflux – En systematisk översikt. Stockholm: SBU; 2007.

## Bilaga 2, Informationssökning + referenslista

### PICO:

P = Patienter med "Barretts esofagus"

I = Högteknologisk endoskopi med riktad biopsitagning

C= Randomiserad kvadrantbiopsitagning ("Seattle protokollet")

O= frekvens diagnosticerad höggradig dysplasi/cancer; sensitivitet/specificitet

### 9a) Sökstrategi:

#### PubMed 2007-04-30:

("systematic review" OR randomized controlled trial OR meta-analysis OR meta-analyses)

AND

((methylene blue-directed biopsies) OR ((autofluorescence imaging) OR (high-resolution fluorescence imaging) OR (video-autofluorescence imaging) OR (narrow band imaging)) OR (chromoendoscop\*) OR ((endoscopy OR endoscopic) AND (high-resolution OR magnifying OR magnification)))

AND

((specialized intestinal metaplasia) OR (columnar-lined esophagus OR columnar-lined oesophagus) OR (intestinal metaplasia) OR (barrett esophagus OR barrett's esophagus)))

#### 161 träffar

#### Cochrane 2007-04-30, modifierad 2007-05-23:

(specialized intestinal metaplasia) OR (columnar-lined esophagus OR columnar-lined oesophagus) OR (intestinal metaplasia) OR (barrett esophagus OR barrett's esophagus)

Detta ger 16 reviews och 10 technology assessments.

**1 relevant träff:** Garside's Surveillance of...

182 träffar i Clinical trials – i kombination med orden:

endoscopy OR endoscopic OR imaging OR chromoendoscop\*

minskas dessa till 80 träffar.

**1 ny artikel** lokaliseras här, som inte kom med i PubMed-sökningen.

Uppdaterad sökning på SBU's surveillance-sökning:

Då frågan om surveillance eller icke surveillance har viss relevans för den aktuella frågeställningen gjordes även en uppdatering av den sökstrategi SBU använde till Dyspepsi-rapporten. Sökningen är där begränsad till oktober 2005, och därför undersöktes vad som

publicerats sedan dess. Denna sökning resulterade i sju träffar i PubMed. Inget nytt av intresse. Redovisas ej i sökträd, finns dock med i en separat del i referenslistan.

**b) Exklusions- och inklusionskriterier:**

Enbart RCT's, systematiska översikter eller meta-analyser inkluderas.

**c) Limitering:**

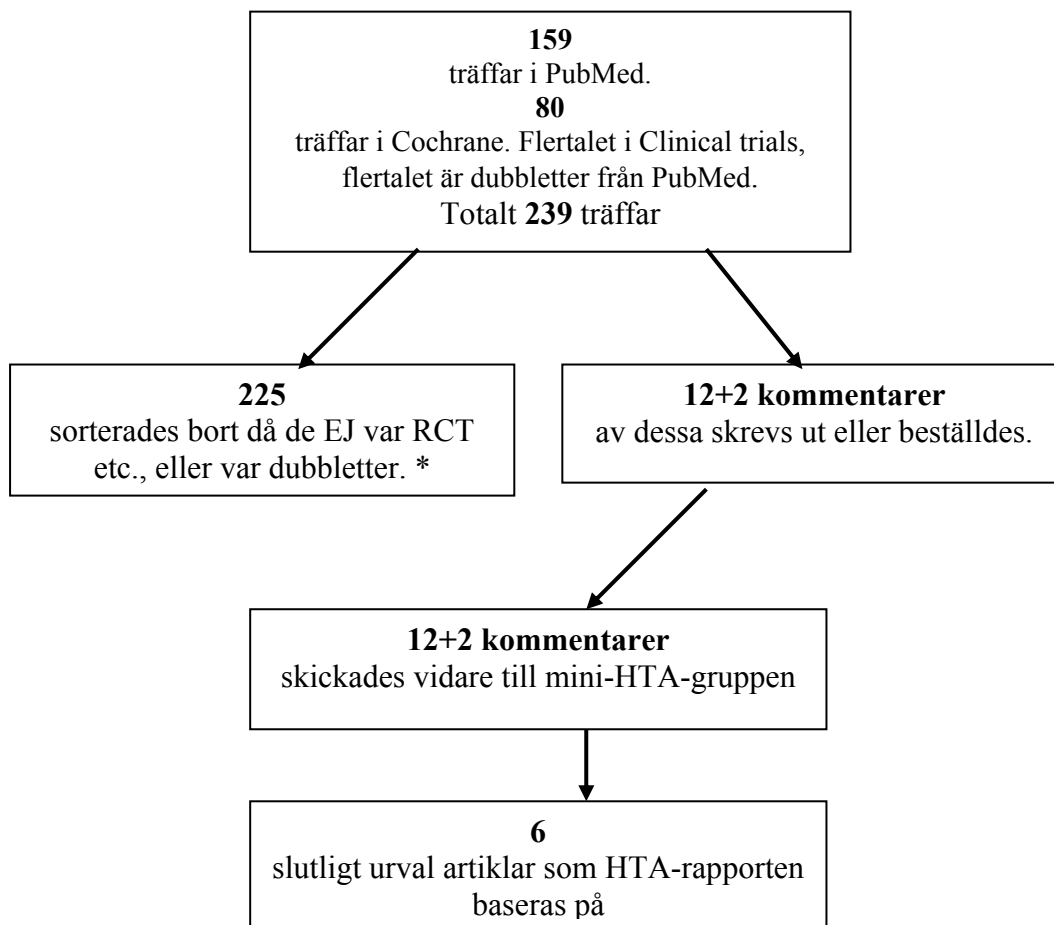
Språk: Skandinaviska språken samt engelska, tyska och franska.

Publiceringsår: 1990 och framåt.

**d) Kommentarer för exklusioner:**

<b>Studie</b>	<b>Anledning till exklusion</b>
1. Amano et al 2005;	värderar ej dysplasi
2. Bonino & Sharma 2004;	översikt
5. Ferguson et al 2006;	värderar ej dysplasi
6. Hoffman et al 2006;	värderar ej dysplasi
7. Canto 2006;	kommentar/editorial
8. Conio 2006;	kommentar/editorial
10. Kiesslich et al 2003;	fel organ
11. Koop 2004;	översikt utan systematik

## URVALSPROCESSEN:



\* Kommentar till steg 2: Urvalet från PubMed begränsades kraftigt vid begränsning till enbart RCT eller systematiska översikter, kvar blev enbart 11 artiklar. I Cochrane är någon sådan avgränsning inte möjlig på samma sätt, men en manuell genomgång av titlar och abstract hittade enbart en ny RCT. Övriga 79 var antingen icke-RCT eller dubletter från PubMed-sökningen.

## Referenslista Barrett's esophagus, Mini-HTA april-juni 2007

- 1. Amano Y**, Kushiya Y, Ishihara S, Yuki T, Miyaoka Y, Yoshino N, Ishimura N, Fujishiro H, Adachi K, Maruyama R, Rumi MA, Kinoshita Y.  
*Crystal violet chromoendoscopy with mucosal pit pattern diagnosis is useful for surveillance of short-segment Barrett's esophagus.*  
Am J Gastroenterol. 2005 Jan;100(1):21-6.
- 2. Bonino JA**, Sharma P.  
*Barrett esophagus.*  
Curr Opin Gastroenterol. 2004 Jul;20(4):375-80.
- 3. Borovicka J**, Fischer J, Neuweiler J, Netzer P, Gschossmann J, Ehmann T, Bauerfeind P, Dorta G, Zurcher U, Binek J, Meyenberger C.  
*Autofluorescence endoscopy in surveillance of Barrett's esophagus: a multicenter randomized trial on diagnostic efficacy.*  
Endoscopy. 2006 Sep;38(9):867-72.
- 4. Canto MI**, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MV Jr.  
*Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus.*  
Gastrointest Endosc. 2000 May;51(5):560-8.
- 5. Ferguson DD**, DeVault KR, Krishna M, Loeb DS, Wolfsen HC, Wallace MB.  
*Enhanced magnification-directed biopsies do not increase the detection of intestinal metaplasia in patients with GERD.*  
Am J Gastroenterol. 2006 Jul;101(7):1611-6.
- 6. Hoffman A**, Kiesslich R, Bender A, Neurath MF, Nafe B, Herrmann G, Jung M.  
*Acetic acid-guided biopsies after magnifying endoscopy compared with random biopsies in the detection of Barrett's esophagus: a prospective randomized trial with crossover design.*  
Gastrointest Endosc. 2006 Jul;64(1):1-8.  
Kommentarer: **7. Canto MI.**  
*Acetic-acid chromoendoscopy for Barrett's esophagus: the "pros".*  
Gastrointest Endosc. 2006 Jul;64(1):13-6.
- 8. Conio M.**  
*Esophageal chromoendoscopy in Barrett's esophagus: "cons".*  
Gastrointest Endosc. 2006 Jul;64(1):9-12.
- 9. Kara MA**, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, ten Kate FJ, Fockens P, Bergman JJ.  
*High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study.*  
Endoscopy. 2005 Oct;37(10):929-36.
- 10. Kiesslich R**, Mergener K, Naumann C, Hahn M, Jung M, Koehler HH, Nafe B, Kanzler S, Galle PR.  
*Value of chromoendoscopy and magnification endoscopy in the evaluation of duodenal abnormalities: a prospective, randomized comparison.*  
Endoscopy. 2003 Jul;35(7):559-63.

**11. Koop H.**

*Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus.*  
Endoscopy. 2004 Feb;36(2):103-9. Review.

**12. Lim CH,** Rotimi O, Dexter SP, Axon AT.

*Randomized crossover study that used methylene blue or random 4-quadrant biopsy for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus.*  
Gastrointest Endosc. 2006 Aug;64(2):195-9.

**13. Ragnath K,** Krasner N, Raman VS, Haqqani MT, Cheung WY.

*A randomized, prospective cross-over trial comparing methylene blue-directed biopsy and conventional random biopsy for detecting intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus.*  
Endoscopy. 2003 Dec;35(12):998-1003.

**14. Wo JM,** Ray MB, Mayfield-Stokes S, Al-Sabbagh G, Gebrail F, Slone SP, Wilson MA.

*Comparison of methylene blue-directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a preliminary study.*  
Gastrointest Endosc. 2001 Sep;54(3):294-301.

Andra HTA-rapporter/systematiska litteraturöversikter:

**15. Garside R,** Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N.

*Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling.*  
Health Technol Assess. 2006 Mar;10(8):1-158.

**16. Dyspepsi och reflux:** en systematisk översikt. SBU-rapport 185. Stockholm: SBU; 2007.

Övriga referenser (ej från litteratursökningen)

**17. Falk GW.**

*Barrett's esophagus.*  
Gastroenterology. 2002 May;122(6):1569-91

**18. Ronkainen J** et al .

*Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study.*  
Gastroenterology. 2005 Dec;129(6):1825-31.

**19. Shaheen NJ,** Green B, Medapalli RK, Mitchell KL, Wei JT, Schmitz SM, West LM, Brown A, Noble M, Sultan S, Provenzale D.

*The perception of cancer risk in patients with prevalent Barrett's esophagus enrolled in an endoscopic surveillance program.*  
Gastroenterology. 2005 Aug;129(2):429-36.

**Träffar från uppdaterad SBU-sökning avseende surveillance:**

**1: Barr H**, Kendall C, Bazant-Hegemark F, Moayyedi P, Shetty G, Stone N.  
*Endoscopic screening and surveillance for Barrett's esophagus--clinical implications.*  
MedGenMed. 2006 Jun 27;8(2):88. Review.

**2: Barr H**, Kendall C, Bazant-Hegemark F, Moayyedi P, Shetty G, Stone N.  
*Endoscopic screening and surveillance for Barrett's esophagus--clinical implications.*  
MedGenMed. 2006 Jun 5;8(2):66. Review.

**3: Lao-Sirieix P**, Fitzgerald R.  
*Surveillance and screening of Barrett's oesophagus.*  
Br J Hosp Med (Lond). 2006 Jul;67(7):355-9. Review. No abstract available.

**4: Bergman JJ**.  
*New developments in the endoscopic detection and treatment of early neoplasia in Barrett's oesophagus.*  
Scand J Gastroenterol Suppl. 2006 May;(243):18-24. Review. No abstract available.

**5: Bonino JA**, Sharma P.  
*Barrett's esophagus.*  
Curr Opin Gastroenterol. 2006 Jul;22(4):406-11. Review.

**6: Thomas T**, de Caestecker JS.  
*Surveillance in Barrett's oesophagus.*  
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun;18(6):585-8. Review.

**7: Souza RF**, Spechler SJ.  
*Concepts in the prevention of adenocarcinoma of the distal esophagus and proximal stomach.*  
CA Cancer J Clin. 2005 Nov-Dec;55(6):334-51. Review.

**BILAGA 3: Tabell litteraturgranskning**

1(5)

Ex: extern validitet; Int: intern validitet; Pr: precision (bedömning: antal yes/no/uncl/totalt antal items enl Sektion E).

Författare, år, land, referens nr	Primär frågeställning	Studiedesign, antal pat, bortfall	Resultat	Bedömning/ bevisvärde	Kommentarer
Canto et al 2000, USA (4)	Methylene Blue Chromo-endoscopy directed biopsies (MBDB) <i>versus</i> random quadrant biopsier (RB)(≈Seattle)  1. Fastställa frekvens detektion av SCE (=SIM) resp. dysplasi. 2. Kostnader	RCT, crossover design (alla MBDB av samme endoskopist).  BE pat med tidigare fastställd SIM.  Randomiserad ordning att börja med MBDB resp. RB, efter 3-4v crossover.  43 pat inkluderades 41 randomiserades (oklart om vad som orsakat exkl., ev. strikturer)	1. Generellt högre frekvens dysplasi/ca med MBDB (44%) än med RB (28%) (p<0,001).  (SIM hittades med RB hos 69 resp med MBDB hos 91 % (p<0,001).  2. Lägre kostnader för MBDB ffa pga behov av färre biopsier.	Ex: 0/1/1/2 Int: 9/1/2/12 Pr: 2/1/0/3 (?)  Bevisvärde: Låg/medel	Lågupplösande endoskopi: Riktad biopsi med MBDB förärrar PAD för såväl SIM som dysplasi/cancer.

### BILAGA 3: Tabell litteraturgranskning

2(5)

Ex: extern validitet; Int: intern validitet; Pr: precision (bedömning: antal yes/no/uncl/totalt antal items enl Sektion E).

Författare, år, land, referens nr	Primär frågeställning	Studiedesign, antal pat, bortfall	Resultat	Bedömning/ bevisvärde	Kommentarer
Wo et al 2001, USA (14)	Methylene Blue Chromo-endoscopy directed biopsies (MBDB) <i>versus</i> random quadrant biopsies (RB)(≈Seattle)  1. Fastställa frekvens detektion av SIM resp. dysplasi. 2. Beräkna sens/spec för MBDB avseende detektion av SIM resp. dysplasi.	RCT, crossover design (inte olika endoskopister utan en slags "PI review of procedure" i de flesta fallen).  Pat med "endoskopisk CLE" (från GERD remisser och BE-surveillance), ERD exkluderades.  Randomiserades (slantsingling) att börja med MBDB eller Seattle, efter 6-8v cross-over;  47 konsekutiva pat rekryterades alla genomgick MBDB analysen, men endast 35 COn (avhopp ej redovisade/analyserade)	1. Intestinal dysplasi påvisades med MBDB och RB hos 20resp 18% (p=0,65)(subanalys av ss ls uns).  (RB biopsier påvisade SIM hos 71% av biopsierna. MBCD biopsier hade SIM i 73%.(p=0,73))  2. Sens/spec för MBDB var 53 resp 51%.	Ex: 1/0/1/2 Int: 6/1/5/12 Pr: 1/1/1/3 (?)  Bevisvärde: Lågt	Riktad biopsiering med MB kromoendoskopi (obs lågupplösande) <b>bidrar inte</b> till detektion av vare sig SIM eller dysplasier.  Studien försvagas av endoskopist-fördelning och svårbedömd patientförändring.  (Man redovisar dock intressanta interobserver data avseende PAD!)
Ragunath et al 2003, UK (13)	Methylene Blue Chromo-endoscopy directed biopsies (MBDB) <i>versus</i> random quadrant biopsies (RB ≈Seattle)  för att detektera SIM resp. dysplasi (plus relation till slemhinnemönster)	RCT, crossover design (2 endoskopister!)  Nyaremitterade endoskopifall och surveillance population  Randomiserades att börja med MBDB eller Seattle, efter 4-6w cross-over;  57 konsekutiva pat rekryterades 0 pat hoppade av således 57 evaluerbara (44 män)	Intestinal dysplasi:påvisades lika med MBDB och RB; 12 resp 10%; p=0,456.  (SIM: RB biopsier påvisade SIM hos 68% av biopsierna. MBCD biopsier hade SIM i 75%.; p=0,032)	Ex: 2/0/0/2 Int: 9/0/2/11(!) Pr: 1/1/1/3 (?)  Bevisvärde: Medel/högt	Riktad biopsiering av dysplasier underlättas <b>inte</b> med MB jfrt med Seattle.  Studien visar att MB kromoendoskopi (låg-upplösande) underlättar detektion av SIM.  (Intressant riskdiskussion avseende MB.)

**BILAGA 3: Tabell litteraturgranskning**

3(5)

Ex: extern validitet; Int: intern validitet; Pr: precision (bedömning: antal yes/no/uncl/totalt antal items enl Sektion E).

Författare, år, land, referens nr	Primär frågeställning	Studiedesign, antal pat, bortfall	Resultat	Bedömning/ bevisvärde	Kommentarer
Lim et al 2006, UK (12)	Methylene Blue Chromoendoscopy targeted biopsies <i>versus</i> random quadrant biopsier (≈Seattle)  för att detektera dysplasi i en surveillance population	RCT med crossover design Patienter m dysplasi(exkluderade dysplasi i ulcera, cancer, tidigare kirurgi etc).  72 pat identifieras och tillfrågas - 20 avböjde deltagande - 17 hade redan dysplasi-behandlats 35 pat (64%) inkluderades  randomiserades att börja med MBC (17) eller Seattle(18), efter ca 6 mån cross-over; - 5 failures (4 avhopp + 1 upptäckt komplicerad malignitet)  30 evaluerbara fall (18 med dyspl.)	RB detekterade 17/18 dysplasier. MBC endast 9/18.	Ex: 1/1/0/2 Int: 10/0/2/12 Pr: 2/1/9/3 (?)  Bevisvärde: Medel (lågt)	Lågupplösande MB kromoendoskopi (solo) riktade biopsier ger sämre resultat än Seattle (solo)  (Stort bortfall minskar power; egalibiliteten diskuteras dock OK.)

**BILAGA 3: Tabell litteraturgranskning**

4(5)

Ex: extern validitet; Int: intern validitet; Pr: precision (bedömning: antal yes/no/uncl/totalt antal items enl Sektion E).

Författare, år, land, referens nr	Primär frågeställning	Studiedesign, antal pat, bortfall	Resultat	Bedömning/ bevisvärde	Kommentarer
Borowicka et al 2006 Switzerland(3)	<p>Primär: Autofluorescence endoscopy (AFE) med kvadrantbiopsi-tagning <i>versus</i> kvadrant biopsier enbart (=Seattle)</p> <p>avseende dysplasi/adenocarcinom (AC).</p> <p>Secundum: värdet av upprepad endoskopi</p>	<p>Multicenter, RCT med crossover (4 tertiärinstans, endast 1 skopist per center)</p> <p>Pat som rem för work-up avseende endoskopiskt verifierad BE (en del med kända lesioner).</p> <p>Randomiserades (computer) att börja med AFE eller Seattle (random 4 quadrant biopsi), efter 10v cross-over. Malignitet vid us1 gjorde att pat exkl. från us2. Patolog och skopist blindades inför us2.</p> <p>200 pat inkluderas, -5 exkl. omedelbart pga remissorsak=neoplasi, 195 randomiserades; - 8 (6 vägrade skopi, 1 dödsfall, 1 till op) 187 genomförde us1 Vid us2 återstod 130 pat (pga åtgärdad HGD/AC, avhopp mm)</p>	<p>1. Med AFE-förstärkt Seattleprotokoll ann man 1 dyspl/AC per 19 skopier; motsvarande siffra för Seattle-protokollet var 1 lesions på 93 skopier.</p> <p>2. Vid us2 hittades med AFE 1 neoplasi på 34 skopier och 1 per 64 skopier med vit-ljus, kvadrantbiopsier</p> <p>3. AFE sensitivitet 42% spec 92% ppv: 12,1%</p>	<p>Ex: 0/0/2/2 Int: 9/2/1/12 Pr: 3/0/0/3(?)</p> <p>Bevisvärde: Medel</p>	<p>Riktad biopsiering med AFE och 4qbiopsiering är bättre än 4kvadrantmetoden ensamt. ?? Uppfattar att man inte finner någon signifikant skillnad (p=0.2).</p> <p>Parallellstudien OK</p> <p>Cross-overresultatet mer tveksamt då man exkluderat vissa ”HGD/AC”.</p> <p>Stort material med föredömlig presentation trots komplicerat protokoll!</p>

**BILAGA 3: Tabell litteraturgranskning**

5(5)

Ex: extern validitet; Int: intern validitet; Pr: precision (bedömning: antal yes/no/uncl/totalt antal items enl Sektion E).

Författare, år, land, referens nr	Primär frågeställning	Studiedesign, antal pat, bortfall	Resultat	Bedömning/ bevisvärde	Kommentarer
Kara et al 2005 Netherlands (9)	Jämförelse av high resolution endoscopy (HRE) utan och med kontrastförstärkning med Indigo Carmine Chromoendoscopy (ICC) eller narrow band imaging (NBI) för att detektera hgd/early cancer. Kvadrantbiopsiering ingår i protokollet men är inte primär frågeställning.	<p>RCT, crossover design (2 endoskopister!)</p> <p>Remitterade pat med misstänkt (inconspicuous) hgd/tidigt adenocarcinom.</p> <p>Randomisering (kuvert) till HRE+Carmine eller HRE+NBI vid 2 tillfällen 6-8 v. (inkl byte av endoskopist). I varje seans ingår en kvadrantbiopsiering.</p> <p>30 pat inviterades 1 pat hoppade av 1 pat exkl pga tekniska fel 24 evaluerbara (24män)</p>	<p>HRE riktade biopsier + Seattle biopsier hade en sensitivitet på 93%.</p> <p>Förbättrades inte av ICC eller NBI.</p> <p>Man noterade också att enbart "random biopsies" (=Seattle protokollet) gav useft resultat??Uppfattade att man inte fann någon sign skillnad.</p>	<p>Ex: 0/1/1/2 Int: 10/2/1/12 Pr: 2/1/0/3(?)</p> <p>Bevisvärde: Lågt (för vår frågeställning).</p>	<p>Relevant</p> <p>HRE targeted biopsies plus Seattleprotokoll ger mycket bra resultat. RB ger dåligt utbyte.</p> <p>Dock är denna frågeställning inte primär och q-biopsiering utförs inte separat.</p> <p>(ICC el NBI bidrar inte till biopsiprecision men ger bättre detaljstudium).</p> <p>(Väl diskuterad design.)</p>

HTA-kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda Mini-HTA i VGR. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, ekonomiska och etiska aspekter för den studerade teknologin.

Mini-HTA:n har genomförts av en arbetsgrupp från kirurgiverksamheten och avdelningen för kirurgi utsedd av berörd verksamhetschef och med Christina Bergh som stödperson. Mini-HTA:n och åberopad och förtecknad litteratur har sedan granskats av Christina Bergh och Rolf Ekroth. Förslag till slutsatser har diskuterats vid möten i HTA-kvalitetssäkringsgruppen och i dialog med Mini-HTA-gruppen. Utlåtande har därefter diskuterats i HTA-kvalitetssäkringsgruppen vid möte 2007-06-27, och sedan reviderats, diskuterats och beslutats vid möte 2007-08-22.

I en nyutkommen SBU rapport har det konstaterats att det saknas randomiserade kontrollerade studier avseende effekten av "surveillance" av personer med Barretts esofagus varför vetenskapligt underlag för denna typ av handläggning saknas. En förnyad litteratursökning omfattande tiden efter SBU:s sökning (oktober 2005-maj 2007) identifierade inga ytterligare studier av sådant värde att konklusionen ändras.

**Frågeställning:**

**PICO**

P = Patienter med "Barretts esofagus"

I = Högteknologisk endoskopi med riktad biopsitagning

C= Konventionell kvadrantbiopsitagning ("Seattle protokollet")

O= Diagnosticerad höggradig dysplasi/cancer; sensitivitet eller prevalens

**Fokuserad fråga:** Kan högteknologisk endoskopi förbättra diagnostiken av esofagus cancer i tidigt skede ?

**Systematisk litteraturöversikt:** Kunskapsläget är begränsat till 6 st prospektiva kontrollerade studier varav endast en (nr 3) är av multicenter-karaktär.

**Studerad patientnytta:** Patientnytta är ej studerad. Man vet således inte om föreslagen teknik leder till någon patientnytta.

**Samlad bedömning evidensläge:** Det saknas vetenskapligt stöd för en handlägningsstrategi innefattande "surveillance" av personer med Barretts esofagus. Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag (evidensgrad 4) för att bedöma vilken teknik som har högst förmåga att diagnosticera adenocarcinom/svår dysplasi i esofagus.

**Etik:** Det största etiska problemet är att man inför en rutin som saknar vetenskapligt underlag. Dagens uppföljningsrutin saknar vetenskapligt stöd. Om den föreslagna handläggningen blir föremål för en vetenskaplig studie kommer etiska aspekter för patienten, endoskopisten och forskningen att värderas inom ramen för en etisk kommitte.

**Övrig kommentar:**

Mini-HTA:n har tillkommit efter fråga som väckts av verksamheten och med förfrågan från sjukhusledningen SU.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen

Lennart Jivegård

Ordförande

Litteraturlista: enligt redovisning i Mini-HTA:n

HTA-kvalitetssäkringsgruppen

Docent Lennart Jivegård sjukhusledningen SU (ordförande), bibliotekschef Eva Alopaeus, kliniska biblioteket SU, adj professor överläkare Christina Bergh, kvinnokliniken SU, ekonomichef Micael Nilsson, område Hjärta-kärl SU, professor överläkare Henrik Sjövall, Sahlgrenska akademien