

Health Technology Assessment
HTA-rapport 2010:25

Laparoskopiskt lavage av patienter med perforerad divertikulit

E Angenete, S Skullman, L Jivegård, H Sjövall
E Alopaeus, T Svanberg



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

HTA-centrum



En systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende:

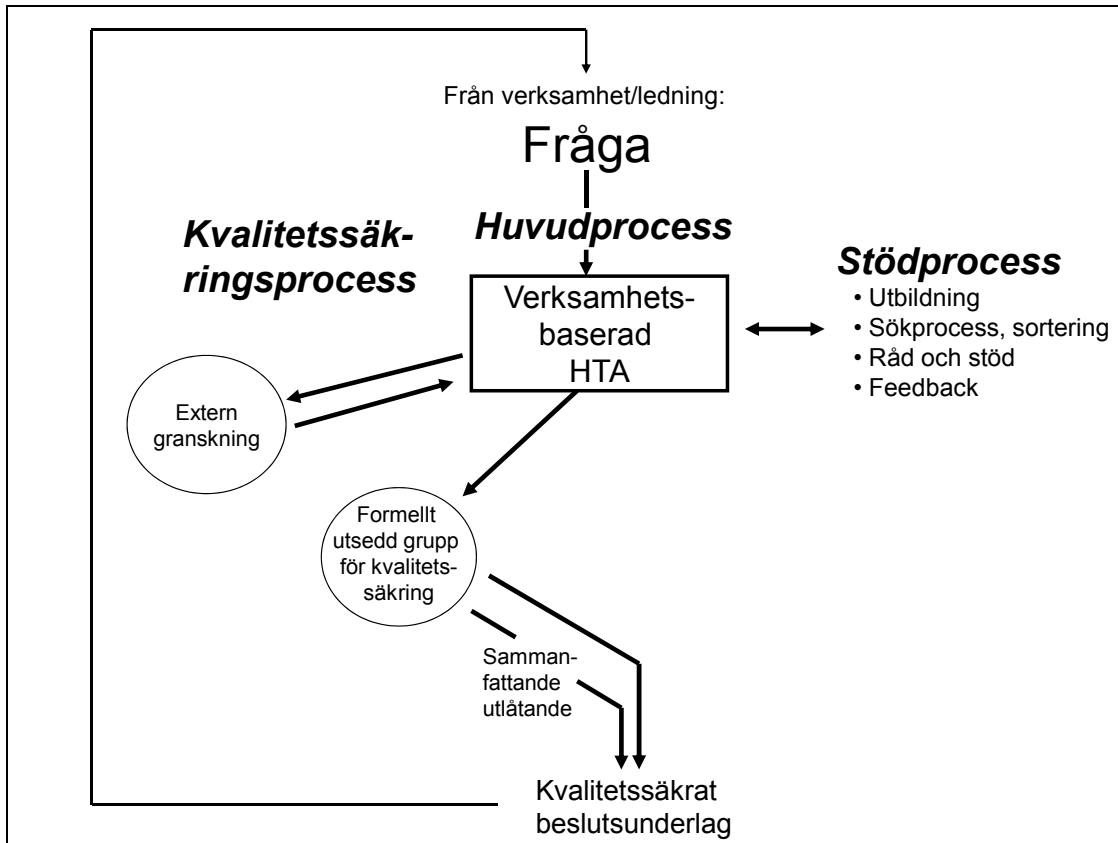
- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader

HTA-centrum använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer:

- ◆ Starkt vetenskapligt underlag = ⊕⊕⊕⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 1)
- ◆ Måttligt starkt vetenskapligt underlag = ⊕⊕⊕○ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 2)
- ◆ Begränsat vetenskapligt underlag = ⊕⊕○○ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 3)
- ◆ Otillräckligt vetenskapligt underlag = ⊕○○○ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 4)

I GRADE-systemet finns också en rekommendationsdel som inte används av HTA-centrum. Utvärderingen ger ändå vägledning för hälso- och sjukvården. Vid hög och måttlig evidensstyrka för slutsatsen att det finns en positiv effekt är underlaget gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas i hälso- och sjukvårdens kliniska vardag. Begränsad evidensstyrka för samma slutsats visar på att det finns ett visst vetenskapligt underlag som kan motivera att metoden används under förutsättning att andra krav på en acceptabel balans mellan nytta och risk, kostnadseffektivitet och etiska aspekter är uppfyllda. Om evidensstyrkan är otillräcklig indikerar det behov av mer forskning innan metoden börjar tillämpas i klinisk vardag. (GRADE 2004, GRADE List of publications)

Christina Bergh, professor, HTA-chef
HTA-centrum



Utlåtande och sammanfattande bedömning från HTA-kvalitetssäkringsgruppen

Laparoskopiskt lavage av patienter med perforerad divertikulit

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

Denna HTA har genomförts på begäran av verksamhetschef Ulf Angerås, kirurgi, Område 3 Sahlgrenska sjukhuset SU). En arbetsgrupp bestående av Stefan Skullman, överläkare, kirurgi Skaraborgs Sjukhus och Eva Angenete, specialistläkare, kirurgi, Område 3, SU har i samråd HTA-centrum tagit fram denna HTA-rapport.

Resurspersoner från HTA -centrum har varit Lennart Jivegård, universitetslektor, Henrik Sjövall, professor, Eva Alopaeus, bibliotekschef Medicinska biblioteken SU och Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie. HTA-rapporten och återopad litteratur har granskats av Maria Skogby, medicine doktor, barnmedicin och Ulla Molander, docent, geriatrik båda från Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrums resurspersoner och HTA-arbetsgruppen. Ett utlåtande har diskuterats och fastställts vid kvalitetssäkringsgruppens möte 2010-02-24. Projektet har pågått 2009-12-09 – 2010-02-24. Frågan inkom till HTA-centrum 2009-05-26. Den systematiska litteratursökningen gjordes 2010-01-15.

Frågeställning: Är laparoskopisk operation med sköljning en bättre behandlingsmetod vid perforerad divertikulit, Hinchey grad III (purulent peritonit) än traditionell öppen operation med tarmresektion avseende reoperationsfrekvens, morbiditet, mortalitet, stomifrekvens samt livskvalitet?

PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P= Vuxna patienter med perforerad divertikulit (Hinchey grad 3). Diagnostiserat med: vätska eller fri gas vid CT, inflammatorisk process (kolon) + laparoskopi, eller klinisk undersökning + laparoskopi

I= Buksköljning + dränage

C= Buksköljning + dränage + resektion med eller utan stomi

O= 1) Mortalitet

2) Reoperationsfrekvens/Behov av reoperation

Livskvalitet, stomifrekvens, morbiditet

Resultatet av HTA-processen:

Metod och målgrupp: Diverticulos (fickbildning på tjocktarmen) kan kompliceras med inflammation och perforation av tjocktarmen, varvid i de allvarligare fallen en bukhinneinflammation på grund av en ansamling av pus (var) eller tarminnehåll i bukhålan uppstår. Prevalensen är 4/100,000 invånare/år vilket betyder cirka 60 fall årligen i VGR. Tillståndet leder obehandlat ofta till döden och sedvanlig behandling utgörs av öppen operation med borttagande av den sjuka tarmen, anläggande av stomi och dränage samt antibiotikabehandling. Denna behandling är förenad med relativt höga kostnader, långa vårdtider samt behov av flera vårdepisoder för att återställa tarmkontinuiteten. Den nya metoden innebär att patienten istället laparoskoperas och i samband med detta görs sköljning av buken samt dränage.

Evidensläge för studerad patientnytta:

Sju originalartiklar inkluderades. Två av dessa artiklar har granskats enligt mall och utgör tillsammans med fem fallserier underlag för rapporten. I tillägg har även två systematiska översikter kommenterats.

- Mortalitet rapporteras i två jämförande studier till 0 i laparoskopigruppen mot 0 – 10% (n.s.) vid öppen operation (otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enl GRADE ⊕0000)
- Morbiditet rapporteras i två jämförande studier till 11 – 26% i laparoskopigruppen mot 23 – 42% (n.s.) vid öppen operation (otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enl GRADE ⊕0000)
- Inga studier där livskvalitet varit utfallsmått har identifierats
- Behov av reoperationer rapporteras i två jämförande studier till 0 – 3% i laparoskopigruppen mot 0 – 8% (n.s.) vid öppen operation (otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enl GRADE ⊕0000) – dessa siffror inkluderar ej elektiva operationer
- Kvarvarande stomi rapporteras i två kontrollerade studier till 0 i laparoskopigruppen mot 0 – 40% (åtta av 20 patienter) vid öppen operation (otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enl GRADE ⊕0000)
- I fem fallserier omfattande 180 patienter rapporteras låg mortalitet (0 – 3%) och morbiditet (4 – 20%), 0 – 19% reoperationer samt inga stomier

Risker

I föreliggande material rapporteras den laparoskopiska behandlingen vara förenad med små risker, dock är extern validitet i fallserierna låg och data från större kontrollerade studier saknas.

Etiska aspekter:

Det är etiskt tveksamt att med rådande kunskapsläge införa en ny princip med lovande, men ännu obevisad effektivitet och kostnadseffektivitet, i rutinsjukvård. Behandlingen förefaller vara mindre kostnads- och resurskrävande än idag gängse varför undanträngningseffekter är mindre sannolika.

Ekonomiska aspekter

Bedömbara data saknas men om de skillnader (otillräcklig evidensstyrka) som rapporteras i de två små kontrollerade studierna är korrekta skulle nettoeffekten kunna bli en kostnadsbesparing.

Sammanfattning och slutsats

Det vetenskapliga stödet för behandling av perforerad divertikulit (Hinchey grad III) med laparoskopi, buksköljning och dränage istället för sedvanlig tarmresektion, stomi och dränage är otillräckligt (evidensstyrka ⊕000 enligt GRADE) för de studerade utfallsvariablerna. En nordisk randomiserad studie pågår för närvarande och ytterligare tre europeiska studier planeras. För att förbättra kunskapsläget är det angeläget att metoden endast används i kontrollerade studier.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2010-02-24

Christina Bergh
Ordförande

Litteraturlista: enligt redovisning i HTA:n
HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Eva Alopaeus, Bibliotekschef	Lennart Jivegård, Universitetslektor	Maria Skogby Med.dr.
Magnus Hakeberg, Professor	Anders Larsson, Med.dr.	Annika Strandell, Docent
Hans Hedelin, Professor,	Ola Samuelsson, Docent	Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie
Peter Johansson, Med.dr.	Henrik Sjövall, Professor	

Statement from the Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden

Laparoscopic peritoneal lavage for patients with perforated diverticulitis

Question at issue:

Is laparoscopic surgery with peritoneal lavage a better method for treatment of perforated diverticulitis, Hinchey grade III (purulent peritonitis), than open surgery with resection, regarding redo surgery rates, morbidity, mortality, stoma rate, and quality of life?

PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

- P = Adult patients with perforated diverticulitis (Hinchey grade III). Diagnosed by: fluid or free gas in CT, inflammatory process (colon) + laparoscopy, or clinical examination + laparoscopy.
I = Peritoneal lavage + drainage.
C = Peritoneal lavage + drainage + resection, with or without stoma.
O1 = Mortality.
O2 = Redo surgery rate/need of redo surgery.
Quality of life, need for colostomy/ileostomy, morbidity.

Summary of the health technology assessment:

Method and patient category:

Diverticulosis (outpocketings of the colon wall) can be complicated by inflammation and perforation of the colon, whereby peritonitis may develop in the more serious cases, due to accumulation of pus or intestinal contents in the peritoneal cavity. The prevalence is 4/100,000 people/year, corresponding to approximately 60 cases annually in Region Västra Götaland, Sweden. If left untreated, the condition is often fatal, and standard treatment is usually open surgery with removal of the affected part of the intestine, with placement of stoma, drainage, and medication with antibiotics. This procedure is associated with relatively high costs, long hospitalization, and need of several care episodes to restore intestinal continuity. The new method means that the patient instead is treated by laparoscopy with lavage and drainage of the peritoneal cavity.

Level of evidence:

Seven original articles fulfilling the PICO were identified. Two of these studies included some form of controls and were assessed using checklists and form, together with five case-series, the scientific basis for this report. In addition, two systematic reviews have been commented.

The current HTA-report concludes that:

- In two controlled studies, mortality was reported to zero in the laparoscopy group versus 0-10% (n.s.) for open surgery (very low scientific support, GRADE ⊕000)
- In two controlled studies, morbidity was reported to 11-26% in the laparoscopy group versus 23-42% (n.s.) for open surgery (very low scientific support, GRADE ⊕000)
- No studies with quality of life as outcome measure were identified.
- In two controlled studies, need of redo surgery was reported to 0-3% in the laparoscopy group, versus 0-8% (n.s.) for open surgery (very low scientific support, GRADE ⊕000) – excluding elective surgery.
- In two controlled studies, persistent stoma was reported to zero in the laparoscopy group, versus 0-40% (eight out of 20 patients) for open surgery (very low scientific support, GRADE ⊕000).
- Five case-series including 180 patients, reported low mortality (0-3%), and morbidity (4-20%), with 0-19% repeated surgeries, and no stoma.

Risks:

In the evaluated studies, laparoscopic treatment is reported to be associated with low risks. However, the external validity of the case-series is low, and data from larger controlled trials is absent.

Ethical aspects:

Considering the present level of knowledge, it seems ethically questionable to introduce a new treatment with promising, but not yet proven efficiency and cost-effectiveness, to routine practice. The new treatment may be less cost-, and resource-consuming than currently used standard treatments, why displacement effects are less probable.

Economical aspects

There is not enough data available for economic assessment. But if the differences that are reported in two controlled studies are correct, the costs might be reduced.

Concluding remarks

The scientific support is very low (GRADE ⊕000) for treatment of perforated diverticulitis (Hinchey grade III) with laparoscopy, peritoneal lavage, and drainage instead of current standard treatment with resection, stoma, and drainage, for the studied outcome measures. A Nordic randomized controlled trial is ongoing, and three additional European studies are planned. It is important that this method at present is only used in controlled trials in order to improve the knowledge base.

On behalf of the Regional HTA Centre of the Region Västra Götaland in Sweden

Göteborg, Sweden, 2010-02-24.

Christina Bergh, Professor, MD.

Head of Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden.

Innehållsförteckning

Vilken metod har utvärderats?	4
Aktuell sjukdom och vård	5
Aktuell teknologi.....	7
Evidensprövning	9
Etiska aspekter	11
Organisationen	11
Ekonomi	12
Obesvarade frågeställningar.....	13
Sammanfattning	14

Bilagor:

Bilaga 1 Resultattabell per utfallsmått

Bilaga 2 Exkluderade artiklar

Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen

Vilken metod har utvärderats?

Laparoskopiskt lavage av patienter med perforerad divertikulit

1. **Vem skall leda projektet?**

Stefan Skullman, överläkare, Kirurgkliniken, Skaraborgs sjukhus,
Eva Angenete, specialistläkare, Verksamhet Kirurgi, Sahlgrenska sjukhuset

1a. **Vem har ställt frågan?**

Ulf Angerås, överläkare, verksamhetschef, verksamhet Kirurgi, Östra sjukhuset

1b. **Ytterligare frågeställare?**

Eva Haglind. Överläkare, Medarbetare: SSORG= Scandinavian Surgical Outcomes Research Group, består av en grupp kolorektalkirurger från Sverige, Danmark och Norge.

1c. **Övriga medverkande, från HTA-centrum och externa granskare**

Lennart Jivegård, universitetslektor, Henrik Sjövall, professor
Eva Alopæus, bibliotekschef, Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie
Maria Skogby, Med dr, Barnmedicinkliniken, Östra sjukhuset och
Ulla Molander, docent, Geriatriska kliniken Sahlgrenska sjukhuset.

1d. **Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?**

Inga intressekonflikter

Aktuell sjukdom och vård

2a. **Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad**

- Risk för förtida död.
- Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- Påverkan för funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

Risk för förtida död, men även permanent stomi och nedsatt livskvalitet och påverkan på funktionsförmåga

2b. **Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?**

I Göteborg är det c:a 40 fall/100 000 invånare och år av divertikulit som kräver sjukvård. Incidensen för perforerad divertikulit är ca 4/100 000 invånare och år. Siffrorna från Göteborg är hämtade från en retrospektiv genomgång år 2003-2008.

2c. **Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom primärvård/slutenvård/tandvård?**

Dessa patienter vårdas på kirurgavdelning med möjlighet till akut kirurgi. Medianvårdtiden i Göteborg 2003-2008 var 17 dagar. Idag sker vid perforerad divertikulit en operation med resektion av påverkad tjocktarm, 4/5 patienter får en stomi och 1/5 får en primär anastomos med eller utan avlastande stomi. En fjärdedel av patienterna i Göteborgsmaterialet fick aldrig sin tarmkontinuitet återställd medan resten av stomipatienterna reopererades med en sammankoppling av tarmen efter 6-12 månader. Om patienter med divertikulit inte opereras akut så finns det en terapitradition i Sverige att endast operera bort det påverkade tarmavsnittet om det blir en komplikation, vilket i totalmaterialet rör sig om ett par procent. Därmed kommer de flesta patienter att fortsätta att leva med sin divertikelsjuka tarm om de inte blir akutopererade. Detta brukar normalt sett inte leda till någon funktionssättning eller försämrad livskvalitet.

2d. **Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?**

110 patienter opererades i Göteborg för perforerad divertikulit under 6 år, i Göteborg dvs. knappt 20/ år med ett upptagningsområde på 700 000 invånare.

2e. **Patientens normala väg genom vården.**

Patienten inkommer via akutmottagningen pga. svåra buksmärter och ofta i ett påverkat septiskt tillstånd. Klinisk misstanke om perforation i buken gör att man genomför en röntgenutredning som verifierar fri gas i buken. Patienten vätskas upp och opereras snarast. Risken att dö är mellan 5-40 % enligt tillgänglig litteratur. Efter operation ofta vård på intensivvården någon eller flera dagar innan patienten kan återgå till normal kirurgavdelning. Många är äldre och har svårt att klara sig och sin stomi själva och återgår hem via korttidsvård, annan rehabilitering.

En återinläggning med reoperation för stominedläggning planeras ofta efter 6 månader.

2f. **Faktisk väntetid till utredning/ behandling i dagar.**

Detta är ett akut tillstånd där ingen väntetid är aktuell.

Aktuell teknologi

3a. **Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser.**

Laparoskopiskt lavage av patienter med perforerad divertikulit. Istället för den stora operationen med tarmresektion kan en laparoskopi utföras för att skilja purulent bukinnehåll från fekalt. Vid fekalt innehåll ska den stora operationen med tarmresektion utföras, vid purulent peritonit görs enbart lavage med minst 4 l koksaltlösning samt, som till alla opererade patienter, anläggs dränage och ges antibiotikabehandling. Patienten förväntas därefter spontanläka utan behov av ytterligare kirurgisk åtgärd. Klinisk kontroll efter 6 veckor och tjocktarmsundersökning bör genomföras.

3b. **Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde.**

Nya kirurgiska tekniker har ofta införts utan randomiserade kontrollerade studier. Den nya teknologin är enklare än den tidigare större operationen och därför finns risk att den införs i behandlingsarsenalen utan att vi vet om den är bra.

Allt mer av den kirurgiska verksamheten går mot mindre invasiv och för patienten mindre ingrepp. Att utvärdera en enklare metod att operera svårt sjuka patienter med perforerad divertikulit ligger helt i verksamhetens intresse.

Den nya teknologin borde kunna innebära mindre antal operationer med minskade kostnader och minskat lidande för patienterna.

Att använda laparoskopi som diagnostik och behandling av akuta buktillstånd är inget nytt. Laparoskopi används idag vid blindtarmsinflammation, akut inflammation av gallblåsan, brustet magsår mm. Teknologin används också vid många planerade operationer inklusive tarmresektioner. Att gå vidare med laparoskopisk teknik för att behandla patienter med perforerad divertikulit är en naturlig vidareutveckling

Metoden berör vuxna patienter med perforerad divertikulit (på tjocktarmen) och purulent peritonit. Diagnosnummer K 57.2. Åtgärden är laparoskopi + sköljning JAK 04.

Teknologin skall uteslutande användas på de sjukhus som idag har tillgång till akut kirurgi. Antalet patienter per år förväntas bli ca 40-50 per år i Västra Götalandsregionen. Ca 20 av dessa opereras i Göteborg, 6-10 vardera i Uddevalla, Borås och Skövde, någon enstaka i Lidköping, Kungälv och Alingsås.

Införande av teknologin kommer inte att påverka antalet patienter. Perforerad divertikulit kräver alltid operativ åtgärd.

Den nya teknologin innebär att man vid perforerad divertikulit genomför en mindre operation än tidigare. Istället för en laparotomi med tarmresektion och stomi görs en laparoskopi med sköljning och dränage.

Om laparoskopi med sköljning visar sig bättre än gamla metoder kommer den helt att ersätta den gamla metoden eftersom den nya teknologin är enklare att utföra, tar mindre tid, och rapporteras kunna ge mindre lidande, färre stomier och färre antal operationer.

- 3c. **Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening**
Är laparoskopisk operation med sköljning en bättre behandlingsmetod vid perforerad divertikulit, Hinchey grad III (purulent peritonit) än den traditionella öppna kirurgin med tarmresektion och stomi avseende mortalitet, morbiditet, reoperationer, livskvalitet och stomifrekvens?
- 3d. **Ange PICO**
P= Vuxna patienter med perforerad divertikulit (Hinchey grad 3)
Diagnostiserat med:
Vätska eller fri gas vid CT, inflammatorisk process (kolon) + laparoskopi
Klinisk undersökning + laparoskopi
I= Buksköljning + dränage
C= Buksköljning + dränage + Resektion med eller utan stomi
O= 1) Mortalitet
2) Reoperationsfrekvens/Behov av reoperation
Livskvalitet
Stomifrekvens
Morbiditet
- 3e. **Ämnesord**
Svenska: divertikulit, laparoskopi, postoperativa komplikationer
Engelska: diverticulitis, laparoscopy, postoperative complications

4. **Systematisk litteratursökning - görs av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum**

Biblioteket utförde under januari 2010 sökningar i databaserna PubMed, EMBASE, Cochrane Library, samt ett antal kompletterande HTA-databaser. Sökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor i relevanta artiklar. Sammanlagt identifierades 449 artiklar, varav 134 var dubletter. 301 abstracts kunde sorteras bort av två bibliotekarier (EA och TS). Ytterligare fem artiklar sorterades bort efter fulltextläsning; nio originalartiklar skickades vidare till gruppen. Två av dessa artiklar har granskats enligt mall och utgör tillsammans med fem fallserier underlag för rapporten. I tillägg har även två systematiska översikter kommenterats. Artikelgranskningen baseras på SBU:s granskningsmallar (2008). Dessa mallar har utarbetats av professor Olle Nyrén, Karolinska Institutet, Stockholm.

Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor. Sökning samt bortsortering av abstracts genomfördes av två bibliotekarier (EA och TS), i samråd med HTA-gruppen och HTA-centrum.

5a. **Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin**

Den systematiska litteratursökningen identifierade totalt nio artiklar. Två av dessa (Alamiili 2009 samt Toorenvliet 2009) är översiktsartiklar som ej har exakt samma PICO. Översiktsartiklarna har lästs men ej granskats enligt mall. Båda översiktsartiklarna bedömer metoden som lovande men rekommenderar ytterligare studier. Ingen randomiserad kontrollerad studie har genomförts. De två inkluderade kohortstudierna med samtida kontroller har begränsningar i form av bristande extern validitet (båda studierna), begränsad intern validitet (Faranda, 2000) och ett för litet patientmaterial (Faranda 18+20 patienter, Karoui 35+25 patienter). De bedöms båda ha låg kvalitet. I övrigt föreligger fem små eller medelstora fallserier.

- Mortalitet rapporteras i två kontrollerade studier till 0 i laparoskopigruppen mot 0 – 10% (n.s.) i den öppet opererade gruppen (otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enligt GRADE ⊕○○○)
- Morbiditet rapporteras i två kontrollerade studier till 11 – 26% i laparoskopigruppen mot 23 – 42% (n.s.) i den öppet opererade gruppen (otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enligt GRADE (⊕○○○))
- Inga studier där livskvalitet varit utfallsmått har identifierats
- Behov av oplanerade reoperationer rapporteras i två kontrollerade studier till 0 – 3% i laparoskopigruppen mot 0 – 8% (n.s.) i den öppet opererade gruppen (otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enligt GRADE (⊕○○○)). Dessa siffror inkluderar ej elektiva operationer

- Kvarvarande stomi under uppföljning rapporteras i två kontrollerade studier till 0 i laparoskopigruppen mot 0 – 40 % (åtta av 20 patienter) i öppet opererade gruppen (otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enligt GRADE (⊕000))

I fem fallserier rapporteras låg mortalitet (0 – 3 %) och morbiditet (4 – 20 %), 0 – 19 % reoperationer samt inga kvarvarande stomier.

5b. **Resultattabell per utfallsmått - bilaga 1**

5c. **Exkluderade artiklar - bilaga 2**

Inga artiklar exkluderade

5d. **Pågående vetenskapliga studier?**

Det pågår enligt vår vetskap för närvarande en studie i Norden, och det planeras troligen tre till i Europa, en i Holland och en på Irland samt ytterligare en i Norden.

En sökning i clinicaltrials.gov med sökorden (diverticulitis OR diverticular OR diverticulosis) AND (lavage OR drainage OR irrigation) gav tre träffar (2010-02-24). Två av dessa var relevanta för frågeställningen;

- LapLAND Laparoscopic Lavage for Acute Non-Faeculant Diverticulitis, NCT01019239

- Scandinavian Diverticulitis Trial. A Randomized Prospective Multicenter Trial (SCANDIV), NCT01047462

6. **Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?**

Ingen

- Socialstyrelsen
- Specialistföreningar
- Sektorsråd
- Annat

Etiska aspekter

7a. **Etiska konsekvenser**

1. Metoden har idag obevisad effektivitet och kostnadseffektivitet varför införande i rutinsjukvård är etiskt tveksamt.
2. Metoden är samtidigt lovande och risken för undanträngningseffekter vid ett införande är troligen liten.

7b. **Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?**

Alla dessa patienter kräver en operation och detta kommer inte att ändras, däremot kommer operationens omfattning och därmed även efterföljande vård att minska avsevärt. Sannolikt kan den nya teknologin innebära större utrymme för andra patientkategorier.

Organisationen

8a. **När kan den nya teknologin börja användas?**

Omgående då inga större strukturella förändringar eller investeringar förväntas behövas.

8b. **Används teknologin på andra sjukhus i Västra Götalandsregionen eller Sverige?**

Nej, endast inom ramen för studier.

8c. **Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?**

Ja, det kan innebära förändrat kompetensbehov (laparoskopikompetens) jourtid på läkarsidan. Det är möjligt att teknologin kan innebära något mindre belastning under den postoperativa vårdtiden för vårdpersonalen och stomiterapeuter.

8d. **Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga Västra Götalandsregionen?**

Troligen mindre behov av återbesök och uppföljningar hos stomiterapeuter.

9a. **Nuvarande kostnader?**

Mediankostnaden per patient som vårdades och opererades för akut perforerad divertikulit under åren 2005-2008 på Östra Sjukhuset var 160411 kr (50617-1182400). Medianvårdtiden var 15 dagar (1-201).

9b. **Förväntade kostnader med nya teknologin?**

Det kommer inte att innebära några extra startkostnader om den nya teknologin skulle implementeras då laparoskopi tillhör baskirurgin och rutin. Däremot kan kostnader tillkomma för personal i form av tillkallande av kirurgisk kompetens vilket sannolikt kostar runt 3000 kr inklusive LKP per operationstillfälle, men detta är endast under en övergångsperiod. Då laparoskopin sparar tid jämfört den öppna operationen bedöms operationskostnaderna vara snarlika. Då vårdtiden i de fallserier som finns förefaller vara mycket kortare än de som är idag så finns det möjlighet till besparingar. Varje vårddygn kostar runt 5700 kr och då båda studierna som haft en kontrollgrupp har minst 10 dagar kortare vårdtid för den laparoskopoperade gruppen så rör det sig om en möjlig besparing på minst 50 000 kr/patient bara i vårddygn om rapporterade resultat i fallserier visar sig stämma för våra förhållanden.

9c. **Totala kostnadsförändringar?**

Sannolikt en lägre kostnad per patient med tanke på minskade åtgärder generellt.

9d. **Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? verksamhet/område/sjukhus)**

Det kommer sannolikt inte att bli några merkostnader då den eventuellt högre kostnaden under själva operationen både avseende utrustning och personal kompenseras av den förväntat mycket kortare vårdtiden samt mindre behov av stomivård och material. En diagnostisk laparoskopi idag kostar mindre i operationstid. Vi har analyserat den totala medelkostnaden för diagnostiska laparoskopiska operationer under 2009 på Östra Sjukhuset. Vårdtiden har varierat mellan 1-23 dagar och medelkostnaden ligger på 63 000 kr/patient.

9e. **Finns hälsoekonomiska analyser?**

Det föreligger inga kända hälsoekonomiska analyser av den nya teknologin.

Obesvarade frågeställningar

10a. **Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?**

Det föreligger i nuläget otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om den nya teknologin är fördelaktig vad gäller viktiga utfallsvariabler som mortalitet, morbiditet, behov av reoperationer och förekomst av stomier. Dessa frågeställningar behöver studeras i randomiserade kontrollerade studier.

10b. **Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?**

Ja. Teknologin kommer troligen att införas varför det är angeläget att utvärdera teknologin tidigt för att se om den har en plats i behandlingsarsenalen.

Sammanfattning

Metod och målgrupp:

Laparoskopisk lavage vid perforerad divertikulit Hinchey grad III

Frågeställning P I C O:

Är laparoskopisk operation med sköljning en bättre behandlingsmetod vid perforerad divertikulit, Hinchey grad III (purulent peritonit) än traditionell öppen operation med tarmresektion avseende reoperationsfrekvens, morbiditet, mortalitet, stomifrekvens samt livskvalitet?

Studerad patientnytta och risker:

Mortalitet rapporteras i två jämförande studier till 0 i laparoskopigruppen mot 0 – 10% (n.s.) vid öppen operation

(otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enl GRADE ⊕○○○)

Morbiditet rapporteras i två jämförande studier till 11 – 26% i laparoskopigruppen mot 23 – 42% (n.s.) vid öppen operation

(otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enl GRADE ⊕○○○)

Inga studier där livskvalitet varit utfallsmått har identifierats

Behov av reoperationer rapporteras i två jämförande studier till 0 – 3% i laparoskopigruppen mot 0 – 8% (n.s.) vid öppen operation

(otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enl GRADE ⊕○○○)

– dessa siffror inkluderar ej elektiva operationer

Kvarvarande stomi rapporteras i två kontrollerade studier till 0 i laparoskopigruppen mot 0 – 40% (åtta av 20 patienter) vid öppen operation

(otillräckligt vetenskapligt underlag, evidensstyrka enl GRADE ⊕○○○)

I fem fallserier omfattande 180 patienter rapporteras låg mortalitet (0 – 3%) och morbiditet (4 – 20%), 0 – 19% reoperationer samt inga stomier

Etiska frågeställningar:

Är det acceptabelt att med rådande kunskapsläge införa en ny princip, med lovande men ännu obevisad effektivitet och kostnadseffektivitet, i rutinsjukvård? Riskerna med metoden är ofullständigt kända, men förefaller vara små. Operationstiden kommer sannolikt ej att öka, vilket inte innebär någon risk för påverkan på annan verksamhet.

Ekonomiska aspekter:

Ofullständigt kända då metoden ej appliceras i rutinsjukvård idag. Dock talar data för att enbart den kortare vårdtiden kommer att göra metoden kostnadseffektiv. Om man medtager kostnaden för stomivård så kommer det sannolikt att finnas möjligheter för ytterligare besparingar, även om en del av dessa besparingar kommer att ske inom öppenvården där stomimaterial idag förskrivs.

Samlad bedömning av evidensläget:

I litteraturen rapporteras lovande resultat men det vetenskapliga underlaget vad gäller rapporterad lägre reoperationsfrekvens, morbiditet, mortalitet, och stomifrekvens är otillräckligt (evidensstyrka enligt GRADE ⊕○○○). Studier saknas vad gäller effekter på livskvalitet. Det finns indikationer på att det ger kortare vårdtider och därmed att det kunde vara fördelaktigt ur ett hälsoekonomiskt perspektiv.

Bilaga 1

Utfallsmått: Morbiditet

Författare, år, land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Medelålder, och om angivet: ASA	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet
Karoui, Frankrike, 2009	Prospektiv fallserie, 35 patienter med Hinchey grad III, 2 patienters bortfall pga Hinchey grad IV. Kontroll grupp retrospektiv fallserie 25 patienter Hinchey grad III. OBS – avlastande loopileostomi	I: 56 år ASA 1: 7 ASA 2: 18 ASA 3: 10 K: 62 år ASA 1: 6 ASA 2: 13 ASA 3: 5	I:26% C: 42%	"early morbidity", ("late morbidity" 3% i laparoskopigruppen och 0% i öppna gruppen)	låg
Faranda, 2000, Frankrike	Konsekutiv (retrospektiv?) fallserie, 18 patienter varav Hinchey grad III 16 patienter, ej uppgett bortfall. Kontrollgrupp retrospektiv fallserie 20 patienter	I: 54 år ASA 1: 2 ASA 2: 8 ASA 3: 8 K: 67 år Angivet som att majoriteten var ASA III-IV	I: 11% C: 23%		låg
Bretagnol, 2008, Frankrike	Konsekutiv fallserie, 24 patienter varav Hinchey grad III 18 patienter, ej uppgett bortfall	Medelålder: 55 år ASA I: 11 ASA 2: 13	8%	Oklart om exakt hur många komplikationer som fanns i H III, sannolikt 11%	låg
Mutter, 2006, Frankrike	Retrospektiv kohort, 10 patienter oklart om alla var Hinchey grad III, ej uppgett bortfall, men patienterna var selekterade	Medelålder: 60 år MedelASA klass II (range I-III)	0%		låg

Bilaga 1**Utfallsmått: Morbiditet**

Författare, år, land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Medelålder, och om angivet: ASA	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet
Myers, 2007, Irland	Prospektiv kohort, 100 patienter, 92 inkluderade varav Hinchey grad III 67, ej uppgett bortfall	Medelålder: 62.5 år MedelASA klass III (range II-IV)	4%	Oklart om detta var Hinchey III i samtliga fall	låg
Taylor, 2006, Australien	Retrospektiv kohort, 14 patienter, 10 Hinchey grad III, angett bortfall	Medelålder: 57.2 år En tredje del ASA III eller mer.	0%		låg
Franklin, 2008, USA	Retrospektiv kohort, 40 patienter, 32 Hinchey grad III, ej diskuterat ev. bortfall	Medelålder: 60 år ASA I: 9 ASA II: 19 ASA III: 7 ASA IV: 5	20%	Om man räknar 6 st med postopileus samt 2 st med atelektaser. Annars 0%	låg

Bilaga 1

Utfallsmått: Mortalitet

Författare, år, land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Medelålder, och om angivet: ASA	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet
Karoui, Frankrike, 2009	Prospektiv fallserie, 35 patienter med Hinchey grad III, 2 patienters bortfall pga Hinchey grad IV. Kontroll grupp retrospektiv fallserie 25 patienter Hinchey grad III. OBS – avlastande loopileostomi	I: 56 år ASA 1: 7 ASA 2: 18 ASA 3: 10 K: 62 år ASA 1: 6 ASA 2: 13 ASA 3: 5	I: 0% C: 0%		låg
Faranda, 2000, Frankrike	Konsekutiv (retrospektiv?) fallserie, 18 patienter varav Hinchey grad III 16 patienter, ej uppgett bortfall. Kontrollgrupp retrospektiv fallserie 20 patienter	I: 54 år ASA 1: 2 ASA 2: 8 ASA 3: 8 K: 67 år Angivet som att majoriteten var ASA III-IV	I: 0% C: 10%		låg
Bretagnol, 2008, Frankrike	Konsekutiv fallserie, 24 patienter varav Hinchey grad III 18 patienter, ej uppgett bortfall	Medelålder: 55 år ASA I: 11 ASA 2: 13	0% mortalitet		låg
Mutter, 2006, Frankrike	Retrospektiv kohort, 10 patienter oklart om alla var Hinchey grad III, ej uppgett bortfall, men patienterna var selekterade	Medelålder: 60 år MedelASA klass II (range I-III)	0% mortalitet		låg

Bilaga 1**Utfallsmått: Mortalitet**

Författare, år, land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Medelålder, och om angivet: ASA	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet
Myers, 2007, Irland	Prospektiv kohort, 100 patienter, 92 inkluderade varav Hinchey grad III 67, ej uppgett bortfall	Medelålder: 62.5 år MedelASA klass III (range II-IV)	3 % mortalitet		låg
Taylor, 2006, Australien	Retrospektiv kohort, 14 patienter, 10 Hinchey grad III, angett bortfall	Medelålder: 57.2 år En tredje del ASA III eller mer.	0% mortalitet		låg
Franklin, 2008, USA	Retrospektiv kohort, 40 patienter, 32 Hinchey grad III, ej diskuterat ev. bortfall	Medelålder: 60 år ASA I: 9 ASA II: 19 ASA III: 7 ASA IV: 5	0% mortalitet		låg

Bilaga 1

Utfallsmått: Reoperationer

Författare, år, land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Medelålder, och om angivet: ASA	Resultat Interventions-resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet
Karoui, Frankrike, 2009	Prospektiv fallserie, 35 patienter med Hinchey grad III, 2 patienters bortfall pga Hinchey grad IV. Kontroll grupp retrospektiv fallserie 25 patienter Hinchey grad III. OBS – avlastande loopileostomi	I: 56 år ASA 1: 7 ASA 2: 18 ASA 3: 10 K: 62 år ASA 1: 6 ASA 2: 13 ASA 3: 5	I: 3% K: 8%	1 patient som reopererades dag 7 ad modum Hartman. 71% om man räknar med alla patienter som opererades elektivt och 100% i kontrollgruppen.	låg
Faranda, 2000, Frankrike	Konsekutiv (retrospektiv?) fallserie, 18 patienter varav Hinchey grad III 16 patienter, ej uppgett bortfall. Kontrollgrupp retrospektiv fallserie 20 patienter	I: 54 år ASA 1: 2 ASA 2: 8 ASA 3: 8 K: 67 år Angivet som att majoriteten var ASA III-IV	I: 0% C: 0%	Anges dåligt, kan vara 83% om man räknar den elektiva operationen.	låg
Bretagnol, 2008, Frankrike	Konsekutiv fallserie, 24 patienter varav Hinchey grad III 18 patienter, ej uppgett bortfall	Medelålder: 55 år ASA I: 11 ASA 2: 13	0%	Alternativt 100% om man räknar den elektiva operationen	låg
Mutter, 2006, Frankrike	Retrospektiv kohort, 10 patienter oklart om alla var Hinchey grad III, ej uppgett bortfall, men patienterna var selekterade	Medelålder: 60 år MedelASA klass II (range I-III)	10%	1 patient som återkom efter några veckor och reopererades då. 60% opererades sedan elektivt.	låg

Bilaga 1**Utfallsmått: Reoperationer**

Författare, år, land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Medelålder, och om angivet: ASA	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet
Myers, 2007, Irland	Prospektiv kohort, 100 patienter, 92 inkluderade varav Hinchey grad III 67, ej uppgett bortfall	Medelålder: 62.5 år MedelASA klass III (range II-IV)	1%	En reoperation under samma vårdtillfälle – Hartman. Oklart om Hinchey III.	låg
Taylor, 2006, Australien	Retrospektiv kohort, 14 patienter, 10 Hinchey grad III, angett bortfall	Medelålder: 57.2 år En tredje del ASA III eller mer.	19%	Sedermera har 80% av möjliga opererats elektivt.	låg
Franklin, 2008, USA	Retrospektiv kohort, 40 patienter, 32 Hinchey grad III, ej diskuterat ev. bortfall	Medelålder: 60 år ASA I: 9 ASA II: 19 ASA III: 7 ASA IV: 5	0%	24 patienter opererades i lugnt skede d.v.s. 60%	låg

Bilaga 1

Utfallsmått: Stomi

Författare, år, land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Medelålder, och om angivet: ASA	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet
Karoui, Frankrike, 2009	Prospektiv fallserie, 35 patienter med Hinchey grad III, 2 patienters bortfall pga Hinchey grad IV. Kontroll grupp retrospektiv fallserie 25 patienter Hinchey grad III. OBS – avlastande loopileostomi	I: 56 år ASA 1: 7 ASA 2: 18 ASA 3: 10 K: 62 år ASA 1: 6 ASA 2: 13 ASA 3: 5	I: 0% C: 0%	Oklart om pat som reopererades blev av med sin stomi?	låg
Faranda, 2000, Frankrike	Konsekutiv (retrospektiv?) fallserie, 18 patienter varav Hinchey grad III 16 patienter, ej uppgett bortfall. Kontrollgrupp retrospektiv fallserie 20 patienter	I: 54 år ASA 1: 2 ASA 2: 8 ASA 3: 8 K: 67 år Angivet som att majoriteten var ASA III-IV	I: 0% C: 40%	(8/20 i kontrollgruppen vid uppföljningstidens slut – obs! 2 avlidna)	låg
Bretagnol, 2008, Frankrike	Konsekutiv fallserie, 24 patienter varav Hinchey grad III 18 patienter, ej uppgett bortfall	Medelålder: 55 år ASA I: 11 ASA 2: 13	0%		låg
Mutter, 2006, Frankrike	Retrospektiv kohort, 10 patienter oklart om alla var Hinchey grad III, ej uppgett bortfall, men patienterna var selekterade	Medelålder: 60 år MedelASA klass II (range I-III)	0%		låg

Bilaga 1**Utfallsmått: Stomi**

Författare, år, land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Medelålder, och om angivet: ASA	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet
Myers, 2007, Irland	Prospektiv kohort, 100 patienter, 92 inkluderade varav Hinchey grad III 67, ej uppgett bortfall	Medelålder: 62.5 år MedelASA klass III (range II-IV)	0% ?	Hur gick det med patienten som reopererades ad modum Hartman?	låg
-	Retrospektiv kohort, 14 patienter, 10 Hinchey grad III, angett bortfall	Medelålder: 57.2 år En tredje del ASA III eller mer.	0%		låg
Franklin, 2008, USA	Retrospektiv kohort, 40 patienter, 32 Hinchey grad III, ej diskuterat ev. bortfall	Medelålder: 60 år ASA I: 9 ASA II: 19 ASA III: 7 ASA IV: 5	0%		låg

Bilaga 3: Fråga 4, Litteratursökningsprocessen

Fokuserad fråga:

Är laparoskopisk operation med sköljning en bättre behandlingsmetod vid perforerad divertikulit, Hinchey grad III (purulent peritonit) än den traditionella öppna kirurgin med tarmresektion och stomi avseende mortalitet, morbiditet, reoperationer, livskvalitet och stomifrekvens?

PICO:

P= Vuxna patienter med perforerad divertikulit (Hinchey grad 3)

Diagnostiserat med:

Vätska eller fri gas vid CT, inflammatorisk process (kolon) + laparoskopi

Klinisk undersökning + laparoskopi

I= Buksköljning + dränage

C= Buksköljning + dränage + resektion med eller utan stomi

O= 1) Mortalitet

2) Reoperationsfrekvens/Behov av reoperation

Livskvalitet

Stomifrekvens

Morbiditet

4a) Sökstrategi:

PUBMED 2010-01-07

diverticulitis OR diverticular

AND

lavage OR irrigation OR drainage

AND

perforat* OR peritonitis OR acute OR complicated

AND

English[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang]

AND

"1990"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]

140 träffar

EMBASE 2010-01-07

(diverticulitis or diverticular).af. or exp diverticulitis/ or exp diverticulosis/

AND

(lavage or drainage or irrigation).af. or colon lavage/ or lavage/ or intestine lavage/ or peritoneum lavage/ or stomach lavage/

AND

complicated.af. or (peritonitis or acute or perforat*).af. or peritonitis/

AND

(danish or english or norwegian or swedish) and yr="1990 -Current"

221 träffar

CINAHL 2010-01-08

diverticulitis OR diverticular OR (MH "Diverticulitis") OR (MH "Diverticulum, colon")

AND

lavage OR irrigation OR drainage

10 träffar

Cochrane Library 2010-01-08

diverticulitis OR diverticular (ti,ab,kw)

36 träffar

Cochrane reviews **2**

Other reviews **6**

Economic evaluations **14**

Clinical trials **14 träffar**,

Då med tillägg av sökorden:

Drainage OR lavage OR irrigation (ti, ab, kw)

CRD 2010-01-08

diverticulitis OR diverticular

35 träffar

DARE 15

NHS EED 19

HTA 1

SBU, Kunnskapssenteret, Sundhedsstyrelsen 2010-01-08

Inget relevant

Referenslistor

7 träffar

b) Exklusions- och inklusionskriterier

Studietyper: Någon form av kontrollgrupp, fallserier: endast de med ≥ 10 patienter

c) Limitering

Språk: Engelska, svenska, danska, norska

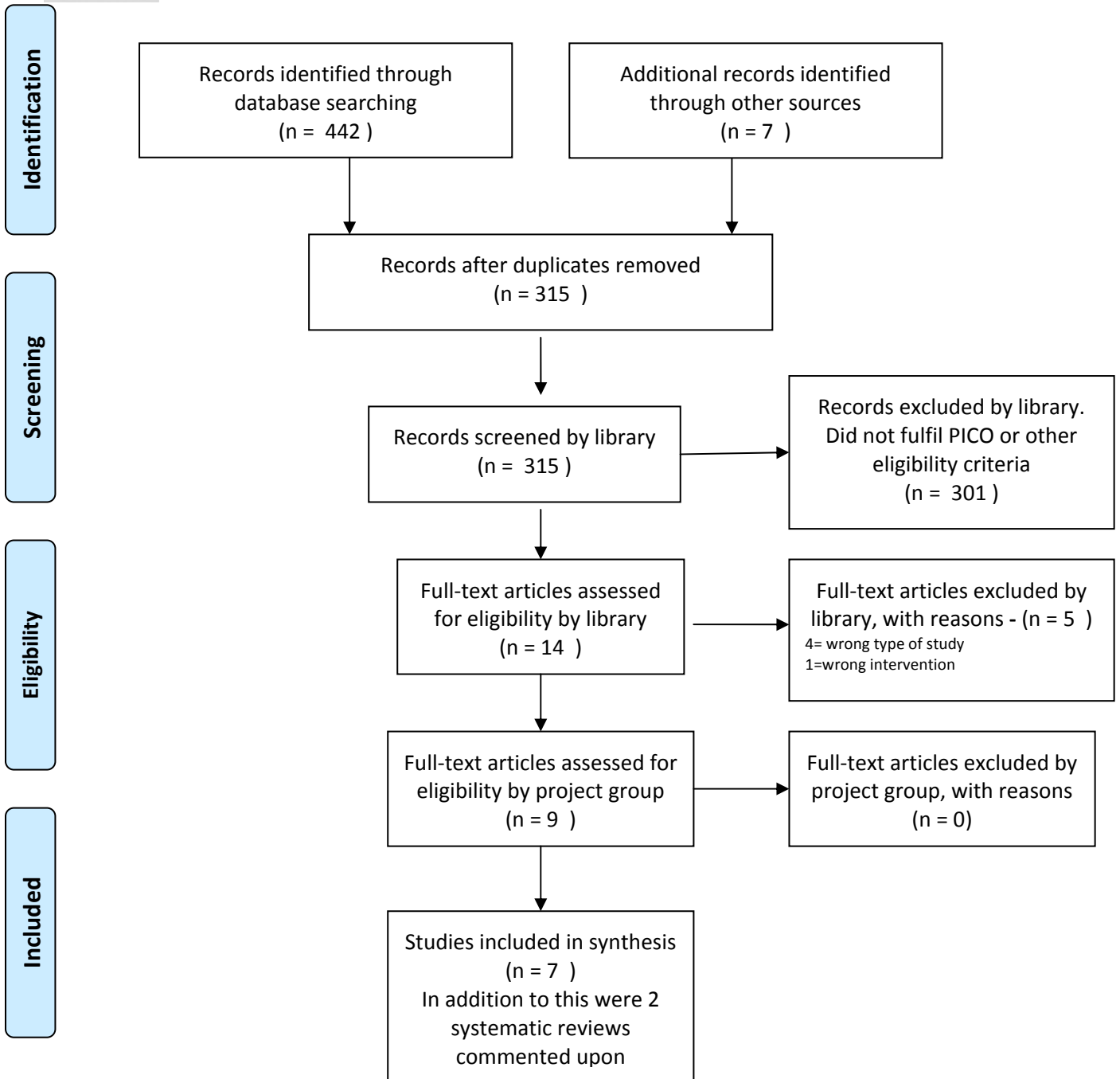
Publikationsår: 1990-

d) Urvalsprocessen:

Flödesschema enligt PRISMA 2009, modifierat efter behov



PRISMA 2009 Flow Diagram



e) Litteraturlista

Inkluderade studier:

Bretagnol F, Pautrat K, Mor C, Benchellal Z, Hutten N, de Calan L. Emergency laparoscopic management of perforated sigmoid diverticulitis: a promising alternative to more radical procedures. *J Am Coll Surg*. 2008 Apr;206(4):654-7.

Faranda C, Barrat C, Catheline JM, Champault GG. Two-stage laparoscopic management of generalized peritonitis due to perforated sigmoid diverticula: eighteen cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000 Jun;10(3):135-8; discussion 139-41.

Franklin ME Jr, Portillo G, Treviño JM, Gonzalez JJ, Glass JL. Long-term experience with the laparoscopic approach to perforated diverticulitis plus generalized peritonitis. *World J Surg*. 2008 Jul;32(7):1507-11.

Karoui M, Champault A, Pautrat K, Valleur P, Cherqui D, Champault G. Laparoscopic peritoneal lavage or primary anastomosis with defunctioning stoma for Hinchey 3 complicated diverticulitis: results of a comparative study. *Dis Colon Rectum*. 2009 Apr;52(4):609-15.

Mutter D, Bouras G, Forgione A, Vix M, Leroy J, Marescaux J. Two-stage totally minimally invasive approach for acute complicated diverticulitis. *Colorectal Dis*. 2006 Jul;8(6):501-5.

Myers E, Hurley M, O'Sullivan GC, Kavanagh D, Wilson I, Winter DC. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg*. 2008 Jan;95(1):97-101.

Taylor CJ, Layani L, Ghosn MA, White SI. Perforated diverticulitis managed by laparoscopic lavage. *ANZ J Surg*. 2006 Nov;76(11):962-5.

Systematiska översikter, har enbart kommenterats, ej granskats:

Alamili M, Gögenur I, Rosenberg J. Acute complicated diverticulitis managed by laparoscopic lavage. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jul;52(7):1345-9.

Toorenvliet BR, Swank H, Schoones JW, Hamming JF, Bemelman WA. Laparoscopic peritoneal lavage for perforated colonic diverticulitis: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2009 Sep 26. [Epub ahead of print]

Exkluderade studier:

Inga

Övrigt:

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490-4.

GRADE Working Group. List of **GRADE** working group publications and grants [Internet]. [Place unknown]: **GRADE** Working Group, c2005-2009 [cited 2010 Mar 9]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; **PRISMA** Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the **PRISMA** statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.

