

PROTOKOLL

Ciprofloxacin vs Trimetoprim/Sulfametoxazol vid transrektal prostatabiopsi - en randomiserad dubbelblindad fas II multicenterläkemedelsprövning

EudraCT: 2014-002999-83
Protokollnummer: UmUDURONORR1
Version: 5
Datum: 2015-01-12

Sponsor Johan Styrke, Med. dr., ST-läkare

Styrgrupp

Koordinerande Huvudprövare (Sundsvall) Johan Styrke, Med. dr., ST-läkare
Huvudprövare (Östersund) Karl-Johan Lundström, Doktorand, Spec-läkare
Huvudprövare (Umeå) Jon Fridriksson, Doktorand, ST-läkare
Rådgivare (Umeå/Uppsala) Pär Stattin, Professor, Överläkare
Statistiker (Umeå) Gabriel Granåsen, Doktorand, Statistiker
Statistiker (Uppsala) Hans Garmo, Fil. dr., Biostatistiker

Ansvariga forskningsköterskor

Sundsvall Malin Lindell, Forskningsjuksköterska
Umeå Britt-Inger Dahlin, Forskningsjuksköterska
Östersund Margareta Höög, Forskningsjuksköterska

Dataövervakningskommitté

Ordförande (Östersund) Pär Nordin, Lektor, Överläkare
Ledamot (Umeå) Börje Ljungberg, Professor, Överläkare
Ledamot (Sundsvall) Jacob Walldén, Lektor, Överläkare

Monitorer

Sundsvall Beatrice Lönn, Forskningsjuksköterska, KBN (Klinisk Behandlingsforskning i Norrland)
Umeå Marja-Liisa Lammi Tavelin, Projektkoordinator, KBN
Östersund Agneta Lindberg, Forskningsjuksköterska, KBN

Läkemedelsleverantör Sjukhusapoteket i Uppsala

Denna studie kommer att genomföras enligt protokollet, Helsingforsdeklarationen, GCP och lokala lagar och förordningar (ICH GCP 6.2.5).

Förkortningar

CIOMS	Council for international organization of medical sciences
CRF	Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EPN	Etikprövningsnämnden
GFR	Glomerulär filtrationshastighet
KAD	Kateter à demeure
KBN	Klinisk behandlingsforskning i Norrland
LMR	Läkemedelsregistret
LMV	Läkemedelsverket
LVFS	Läkemedelsverkets föreskrifter
NPCR	Nationella prostatacancerregistret
PAR	Patientregistret
RCT	Randomiserad kontrollerad studie
SOP	Standard operating procedure
SUSAR	Suspected serious adverse reaction
TMX	Trimetoprim/Sulfametoxazol
UVI	Urinvägsinfektion

Synopsis

EudraCT

2014-002999-83

Protokollnummer

UmUDURONORR1

Titel

Ciprofloxacin vs Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMX) vid transrektal prostatabiopsi - en randomiserad dubbelblindad fas II multicenterläkemedelsprövning

Mål

Att undersöka om TMX inte är ett sämre alternativ än Ciprofloxacin som antibiotikaproylax vid prostatabiopsi.

Prövningsläkemedel

Trimetoprim/Sulfametoxazol (Bactrim Forte)

Dos

800/160 mg

Administreringsväg

Per oralt

Design

RCT - randomiserad dubbelblindad fas II multicenterläkemedelsprövning

Primär utfallsvariabel

- Inlagd på sjukhus med diagnos som överensstämmer med urinvägsinfektion eller sepsis, inom 14 dagar efter prostatabiopsi.

Sekundära utfallsvariabler

- Förskriven urinvägsantibiotika inom 30 dagar från biopsitillfälle.
- Positiv urinodling eller positiv blododling med urinvägspatogen inom 30 dagar efter biopsi.
- Sjukhusinläggning oavsett orsak 14 dagar efter biopsi.
- Mortalitet (90 dagar efter biopsi)
- Bakteriologisk karaktäristika på fallens blod- respektive urinodlingar.
- Vårdtid på sjukhus.
- Antal dygnsdoser antibiotika.
- Riskfaktorer för infektion, analys av baslinjevariabler samt multipla biopsiomgångar.
- Eventuella övriga riskfaktorer (t.ex. tumör i biopsi eller ej).

Studiepopulation

2778 patienter som ska genomgå prostatabiopsi inom ramen för offentligt finansierad sjukvård vid urologklinikerna i Sundsvall, Östersund och Umeå randomiseras till antingen T Bactrim Forte 800/160 mg x 1 eller T Ciprofloxacin 750 mg x 1 omedelbart innan biopsin.

Inklusionskriterier

- Indikation för prostatabiopsi: läkarens bedömning
- Informerat samtycke

Exklusionskriterier

- Diabetes Mellitus
- Kateter à demeure
- Urinvägsinfektion (UVI) senaste 6 månaderna
- Nitritpositiv
- Allergi mot Ciprofloxacin, TMX eller något hjälpämne
- Svår leverskada
- Användning av Tizanidine
- Immunosuppression

Sjukdom som studeras

Urinvägsinfektion eller sepsis efter prostatabiopsi

Tidsplan

Studiestart	Våren 2015
Datainsamling avslutas	2017
Dataanalys/publicering	2017-2018

Bakgrund och rational

Prostatabiopsier för att diagnosticera prostatacancer görs uppskattningsvis på 1 000 000 män i Europa varje år¹. De vanligaste allvarliga komplikationerna är infektion eller sepsis. Antalet patienter som sjukhusvårdas på grund av detta har ökat under de senaste åren, även i Sverige^{2,3}. För att minska infektionsrisken ges antibiotikaprofylax⁴. Studier har visat att en singeldos antibiotika i samband med biopsin är lika bra som flera doser^{5,6} eller en dos några timmar innan biopsin⁷. Singeldos i samband med biopsin tillämpas följaktligen på de flesta ställen i Sverige⁸. Den vanligaste profylaxen är kinolonen Ciprofloxacin vilken, trots svagt vetenskapligt underlag, rekommenderas som förstahandspreparat av Regionala cancercentrum i samverkan¹² samt European Association of Urology¹³ men Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMX) används också i viss utsträckning i Sverige⁸.

E-koli-bakterier är de vanligaste patogenerna vid sjukhuskrävande infektion efter prostatabiopsi²². Resistens mot kinoloner hos e-koli-bakterier är vanligt. I europeiska länder varierar andelen resistent isolat mellan 8% och 46% med Sverige bland de länder som ligger bäst till med en resistens på 8%^{18,19}. Resistens mot TMX hos e-kolibakterier i Sverige förekommer i drygt 20% av isolaten¹⁹. I lågriskpopulationer (icke tidigare sjukhusvårdade utan Kateter à demeure (KAD)) kan frekvensen av infektioner efter prostatabiopsi i Sverige vara så låg som 1% med ciprofloxacinprofylax⁷. Data avseende infektionsfrekvens efter TMX-profylax i Sverige saknas, internationellt finns ett fåtal små studier som visar en infektionsfrekvens på 2-7%^{14,15,16,23}. Ciprofloxacin är ett förstahandspreparat vid höga urinvägsinfektioner och prostatit²⁰ medan TMX klassas som ett andrahandspreparat²¹.

Rationalen för att använda TMX som infektionsprofylax vid prostatabiopsi är dels att Ciprofloxacin sparas för användning vid faktiska infektioner där preparatet är mycket effektivt, dels att Ciprofloxacin sannolikt har större miljöpåverkan än TMX^{24,25} och dels att redan en dos Ciprofloxacin ger ökat bärarskap av ciprofloxacinresistenta bakterier i tarmfloran⁹. De flesta studier som inkluderat Ciprofloxacin och TMX är små och i metaanalyser har studiepopulationen sällan överstigit 1000 patienter⁴. I huvudsak har surrogatmarkörer, som positiv urinodling eller infektionsfrekvens baserat på enkätsvar, använts som utfallsvariabler. Den enda randomiserade studie som gjort en direkt jämförelse mellan en kinolon och TMX visade inte någon signifikant skillnad mellan preparaten¹⁵. En observationsstudie som jämfört Ciprofloxacin och TMX visade en högre infektionsfrekvens efter profylax med TMX men ingen signifikant skillnad i frekvens av sjukhusinläggningar, större randomiserade studier rekommenderades²³.

En svensk kardiologisk studie med stort genomslag har tidigare använt befintliga kvalitetsregister för att samla in utfallsdata. Med denna metod kan data till stora patientkohorter snabbt samlas in till en förhållandevis låg kostnad¹⁰. Liknande metoder har tidigare inte använts inom urologisk forskning men bör vara tillämpliga och passande speciellt för de stora patientgrupper som förekommer inom exempelvis prostatacancer. Den potentiella nyttan av liknande så kallade "pragmatiska randomiserade kliniska utvärderingar" har nyligen debatterats i Dagens Medicin¹⁷.

Mål

Att undersöka om TMX inte är ett sämre alternativ än Ciprofloxacin som antibiotikaproylax vid prostatabiopsi.

Metod

För flödesschema, se **Figur 1**.

Studiedesign

Randomiserad, dubbelblindad, multicenter, non-inferiority-studie, av patienter med indikation för prostatabiopsi men avsaknad av riskfaktorer för infektiösa komplikationer. Läkemedelsprövning fas II. Avser följa CONSORT för rapportering och utförande av randomiserad studie¹¹. För att underlätta uppföljningsprocessen samlas alla utfallsvariabler in med hjälp av kvalitetsregister, patientregistret (PAR), dödsorsaksregistret samt läkemedelsregistret. Studiepersonerna deltar i studien varje gång de biopsieras under studies inklusionsfas, inga uppföljande besök/kontroller planeras. Prövningen avslutas när sista patienten (unik person nr 2778) är inkluderad. Om det skulle visa sig att den ena behandlingsarmen är så pass mycket bättre än den andra avseende någon av de primära utfallsvariablerna att det befins vara oetiskt att fortsätta studien kommer den att avslutas i förtid av dataövervakningskommittén (se dataövervakningskommitté nedan).

Blindnings- och randomiseringsprocedur samt prövningsläkemedel

Alla patienter som ska genomgå prostatabiopsi kommer att inkluderas eller exkluderas via nedanstående procedur. De ingående centra kommer att införa randomiseringsförfarandet som rutin under en uppstartsperiod innan studien startar för att uppnå maximal täckningsgrad och träna de team som hanterar prostatabiopsiering.

I samband med kallelsen till mottagningsbesöket för prostatabiopsi skickas patientinformation om studien och en blankett för informerat samtycke till patienten. På blanketten för informerat samtycke finns några frågor avseende exklusionskriterier (case report form (CRF) 0) (se nedan) samt checklista för inklusion och (CRF 1). Vid besöket tillfrågar den inkluderande läkaren patienten om deltagande i studien, därefter fylls frågorna avseende exklusionskriterier i och slutligen checklista för inklusion. Det är läkarens ansvar att se till att varje försöksperson har förstått förklaringen av studiens syfte och hur prövningen är upplagd samt fått skriftlig och muntlig information om vilka de förväntade fördelarna och riskerna är med deltagande i studien. Försökspersonerna ska kunna göra en egen avvägning mellan studiebehandlingen och den terapi som ges enligt klinisk praxis. De ska även ha möjlighet att ställa frågor om studien innan samtycke ges. Det ska framgå att försökspersonens deltagande är helt frivilligt och att medverkan kan avbrytas när som helst utan motivering och utan att den medicinska vården försämras.

Personalen på mottagningen för in uppgifterna om exklusionskriterier (CRF 0) från blanketten om informerat samtycke (förutom namn och personnummer) samt uppgift om positiv nitrit i ett webbaserat randomiseringssystem. Datum och patientens studiespecifika randomiseringsnummer genereras automatiskt och noteras även manuellt på patientens informerade samtyckesformulär. De

avidentifierade uppgifter som matas in i det webbaserade randomiseringssystemet kommer att lagras i en databas som sköts av Lagerros IT AB. All datatrafik är krypterad och följer datainspektionens krav samt Good Clinical Practice (GCP) för spårbarhet och logg.

Om alla exklusionskriterier negerats och patienten godkänt deltagande i studien sker därefter en randomisering till antingen T Ciprofloxacin KRKA 750 mg x1 eller Bactrim Forte 800/160 mg x1. Randomiseringen sker automatiskt via det webbaserade randomiseringssystemet. Ett svar med tablettnummer bestående av fyra siffror erhålls omedelbart. Första siffran indikerar vilken studieort som randomiserat, andra siffran indikerar vilken packomgång (leveransomgång från sjukhusapoteket i Uppsala) som avses och de sista två siffrorna är det specifika numret i den aktuella packomgången. Randomiseringen sker slumpvis i block med skiftande storlek stratifierat för studieort. Förutom tablettnumret ges ingen information om vilken medicin som patienten ska få till läkare eller patient. Sköterskan som förbereder tablettens är däremot oblindad.

Tabletterna som används är ovala, 19x8,8 mm respektive 8x20 mm med brytskåra, Ciprofloxacin KRKA har ingen prägling men Bactrim Forte har präglingen "ROCHE 800+160". Läkemedlen är omaskerade och kommer att vara märkta för klinisk prövning (att det är studieläkemedel, studienumret, ansvarig prövares namn + tel, packomgång, dosering och administreringsätt samt förvaringsanvisning) och levererade av sjukhusapoteket i Uppsala. Medicinen levereras efterhand som studien fortgår för att garantera hållbarheten. Ansvarig forskningssjuksköterska fyller dagligen i temperaturlog på det låsta läkemedelsskåpet på respektive mottagning. Huvudprövare i samråd med ansvarig forskningssjuksköterska ansvarar för att kontrollera fortlöpande hur många tabletter som har använts på respektive studieort så att förnyad läkemedelsleverans initieras i tid på respektive ort. Huvudprövaren meddelar sponsorn när ny beställning behöver göras. Sponsorn beställer nya läkemedel från sjukhusapoteket i Uppsala.

Efter att randomiseringen är slutförd hämtar den oblindade sjuksköterskan medicinen ur ett låst skåp och utför följande moment:

- Jämför patientens randomiseringsnummer mot en randomiseringslista i pappersform som förvaras i det låsta läkemedelsskåpet på respektive mottagning.
- Bockar av randomiseringsnumret och för in datum för utdelning av läkemedlet samt batchnummer från originalförpackningen på utdelningslistan.
- Tar fram det aktuella läkemedlet ur dess av sjukhusapoteket i Uppsala tilläggsmärkta originalförpackning.
- Stoppar ned tablettens i en liten mörk plastburk för att undvika avblindning för provare eller patient.
- Ger patienten burken med tablettens i med instruktion om att föra in tablettens i munnen utan att titta på den.
- Övervakar att patienten inte tittar på tablettens. Huruvida patienten har tittat på läkemedlet eller inte noteras på CRF 1 av den inkluderande läkaren. Om patienten skulle titta på tablettens exkluderas han från fortsatt deltagande i studien. Har han då redan hunnit inta läkemedlet vidtar biopsin. Om patienten tittar på läkemedlet och inte intar preparatet ska Ciprofloxacin 750 mg x 1 ges innan biopsin efter att patienten exkluderats.
- Övervakar studiepersonen så att det säkerställs att tablettens intagits innan biopsiproceduren påbörjas.

Genom denna procedur vet varken patienten eller den inkluderande läkaren vilken tablett patienten fått. När patienten under sköterskans överinseende har erhållit profylaxen vidtar omedelbart biopsringen.

Papperen med informerat samtycke, exklusionskriterier (CRF 0), checklista för inklusion och CRF 1 sätts sedan in i prävarpärmen på respektive studieort. I samband med det noteras patientens personnummer, randomiseringsnummer och datum på en manuell patientidentifikationslista i prävarpärmen. Den ansvariga forskningssjuksköterskan på respektive studieort ansvarar för kontroll av att de patienter som inkluderats även skrivs in i patientidentifikationslistan.

Att bryta randomiseringen

Vid behov av att bryta randomiseringen (om patienten drabbas av infektion eller annan komplikation t.ex. allergi) finns två sätt att gå till väga.

- Antingen kan patientens studiespecifika randomiseringsnummer (som finns dokumenterat på papper i studiepärmerna samt i datajournalen) skrivas in i randomiseringssystemet för att erhålla informationen. Eventuella kontroller av vilken tablett som är kopplad till vilket randomiseringsnummer kommer att loggas i datasystemet.
- Alternativ två är att jämföra patientens randomiseringsnummer med utdelningslistan som förvaras i det låsta läkemedelsskåpet på respektive mottagning.

Om behov uppstår att bryta randomiseringen under jourtid får huvudprövare på respektive ort kontaktas per telefon enligt kontaktuppgiftslistan ovan. Huvudprövaren får då logga in i randomiseringsprogrammet och bryta randomiseringen för den aktuella patienten. Om randomiseringsprogrammet inte är tillgängligt (p.g.a. strömavbrott etc) är huvudprövaren ansvarig för att kontakta personal som kan öppna läkemedelsskåpet på respektive mottagning och läsa utdelningslistan.

Inklusionskriterier

- Indikation för prostatabiopsi: läkarens bedömning
- Informerat samtycke

Exklusionskriterier

- Diabetes Mellitus
- KAD
- Urinvägsinfektion (UVI) senaste 6 månaderna
- Nitritpositiv
- Allergi mot Ciprofloxacin, TMX eller något hjälpämne
- Svår leverskada
- Användning av Tizanidine
- Immunosuppression enligt patientens uppgift. (HIV, AIDS, annan immunosuppressiv behandling, pågående cytostatisk behandling inkl. Methotrexat, kortisonbehandling, biologiska läkemedel vid reumatologiska åkommor, annan immunosuppressiv behandling vid gastroenterologisk eller hematologisk sjukdom.

Rebiopsi inte är exklusionskriterium. Alla patienter oavsett tidigare biopsi eller inte ska inkluderas varje gång de biopseras under studien inklusionsperiod. Det finns två syften med detta tillvägagångssätt, dels att underlätta inklusionen av patienter. Möjligheten att inkludera upp till 10 patienter per dag per studiesite bygger på att det är enkelt. Genom att slippa fundera över om patienten tidigare blivit inkluderad så blir det enklare. Syfte nummer två är att en subgruppsanalys blir möjlig där man kan studera om risken för inläggning och antibiotikaförskrivning ändras beroende på om tidigare biopsi är utförd eller inte. Det skulle kunna vara så att växelbruk av antibiotika är att föredra med tanke på selektionsmekanismer för resistens redan efter en dos antibiotika. Men det finns inga studier avseende detta. Resultaten av studien kan därför vara intressanta som hypotesgenererare.

Avbrottskriterier

Studiepersonerna kan när som helst avbryta sitt deltagande i studien. Eftersom studieläkemedlen endast administreras vid ett enstaka tillfälle finns inga övriga kriterier för avbrytande av studien för enskilda studiepersoner.

Handläggning av exklusionsgruppen

- Vid positiv nitrit eller Kateter à demeure (KAD) rekommenderas urinodling med riktad behandling och biopsier efter 5 dagars behandling.
- Vid diabetes eller tidigare urinvägsinfektion inom 6 månader rekommenderas T Ciprofloxacin 500mg x 2 i förlängd tid, 3 dagar efter biopsi.

Standardisering av teknik för biopsi

- Ingen tarmförberedelse inför biopsi.
- Periprostatisk anestesi med Xylocain/Carbocain 10mg/ml utan adrenalin.
- 16 G mellannålsbiopsi.
- Waran utsatt och PK <1.6.
- Ny antikoagulantia (Dabigatran (Pradaxa), Rivaroxaban (Xarelto) samt Apixaban (Eliquis)) tas ej på biopsidagens morgon. Vid GFR <50 tas uppehåll även dagen innan biopsin. Preparaten återinsätts dagen efter biopsin. Vid GFR <30 görs individuell bedömning. Kreatininbaserad estimerad glomerulär filtrationshastighet (GFR) ska kontrolleras på patienten innan biopsin utförs.
- ASA kvar oavsett dosering.
- Andra trombocythämmare inklusive Klopidoogrel och Brillique utsatt 5-7 dagar innan biopsi.

Baslinjevariabler

Baslinjevariablerna kommer dels att samlas in via sökning i läkemedelsregistret och patientregistret.

- Ålder
- Charleson Komorbiditetsindex (från 10 år innan biopsin)
- Tidigare antibiotikaförskrivning inom 5 år från biopsi
- Diabetesmedicinering
- Hypertonimedicinering
- Waran
- ASA

- Andra trombocythämmare
- Finasterid/Avodart
- Alfuzosin
- Tidigare urologisk urinvägsoperation

CRF 1

Variablerna registreras av läkaren på CRF 1 som återfinns på nedre delen av det informerade samtyckesformuläret. Sköterskan lägger sedan in data i randomiseringssystemet omedelbart efter biopsin.

- Tidigare biopserad (ingen tidsgräns)
- PSA
- Antal biopsier
- Prostatavolym

Primär utfallsvariabel

- Inlagd på sjukhus med diagnos som överensstämmer med UVI eller sepsis, inom två veckor efter prostatabiopsi, se **Tabell 1**.

Motiveringen till att inläggning på sjukhus valts som primär utfallsvariabel är att det är den "hårdaste" variabel som föreligger. Den är objektiv, lätt att kontrollera och sjukhusinläggning innebär dessutom en belastning resursmässigt för klinikerna. Det finns en uppenbar vinst i att undvika slutenvårdstillfällen.

Valet av 14 dagars gräns för uppföljning i slutenvårdsregistret baseras på att flera tidigare studier använt denna gräns^{3,7,27}, jämförbarheten blir således hög. Dessutom har Lundström et al (2014) visat att de flesta fall läggs in inom 14 dagar, se **Figur 2**.

Den primära utfallsvariabeln hämtas via korskörning mot patientregistret (PAR) som screenas för tänkbara fall. Därefter görs en journalgenomgång av den prövaren på respektive ort som bedömer fallet som orsakat av prostatabiopsi eller ej. Alla fall dubbelprövas av den koordinerande huvudprövaren för studien och om denne primärt har bedömt fallet så dubbelprövas det av annan prövare. I fall där oenighet råder faller en tredje prövare avgörandet. De sekundära utfallsvariablerna förskriven urinvägsantibiotika och positiv urin/blododling prövas inte med journalgenomgång.

Sekundära utfallsvariabler

- Förskriven urinvägsantibiotika inom 30 dagar från biopsitillfälle, se **Tabell 2**.
- Positiv urinodling eller positiv blododling med urinvägspatogen inom 30 dagar efter biopsi. Urinvägspatogener som avses är: *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter spp*, *M. morganii*, *P. vulgaris*, *Serratia spp*.
- Sjukhusinläggning oavsett orsak 14 dagar efter biopsi.
- Mortalitet (3 mån efter biopsi)
- Bakteriologisk karaktäristika på fallens blod- respektive urinodlingar.
- Vårdtid på sjukhus.

- Antal dygnsdoser antibiotika.
- Riskfaktorer för infektion, analys av baslinjevariabler.
- Eventuella övriga riskfaktorer (t.ex. tumör i biopsi eller ej).

Valet av 30 dagars uppföljning för de första två utfallsvariablerna baseras på data från Lundström et al³ i **Figur 2**.

Register som används

- Patientregistret (PAR)
- Läke medelsregistret (LMR)
- Nationella prostatacancerregistret (NPCR)
- Dödsorsaksregistret

Poweranalys

Power har beräknats för en non-inferiority-analys avseende binärt utfall. Non-inferiority-analys innebär att undersökningen syftar till att testa om ett experimentellt läkemedel (TMX) inte är sämre än den redan existerande standardbehandlingen (Ciprofloxacin 750 mg). Alfa-värdet har enligt rekommendation från EMEA (European Medicines Agency)²⁶ satts till 0,025 vilket innebär att vi accepterar en 2,5-procentig risk för ett typ 1 fel. Beta-värdet har satts till 0,2 vilket innebär att vi accepterar en 20-procentig risk för ett typ 2 fel. Omvänt ger detta en power på 0,8. Det vetenskapliga underlaget för att välja non-inferiority-gräns (δ) är bristfälligt, värderingen baseras istället på klinisk bedömning. Inläggningsfrekvens för Ciprofloxacingruppen kommer sannolikt att vara ca 0,5% (omvänt en skyddseffekt på 99,5%), se nedan. Vid biopsi utan profylax är infektionsfrekvensen strax mellan 0 och 37% enligt en Cochrane-review⁴. Med tanke på att svårare infektioner som medför vårdtillfällen både är kostsamma för individen och sjukvården så kan en väsentligen sämre profylax än Ciprofloxacin inte accepteras. Författarna bedömer att en absolut skillnad på 0,75% är den maximala skillnad som kan motiveras om TMX ska anses vara ett realistiskt alternativ till Ciprofloxacin. Om mindre skillnad än så föreligger bör TMX användas istället för Ciprofloxacin av ekologiska skäl. Givet att frekvensen sjukhusinläggningar i båda grupperna är 0,5% behövs 1389 unika patienter i varje behandlingsarm.

Rationalen för att anta att andelen sjukhusinläggningar efter biopsi med Ciprofloxacinprofylax är 0,5% baseras på de två svenska studier som tidigare visat inläggningsfrekvenser (hos patienter behandlade med Ciprofloxacin⁷ samt hos alla patienter i prostatacancer registret 2006-2011 varav majoriteten behandlats med Ciprofloxacin³) på ca 1% inräknat patienter i riskgrupper (KAD-bärare, tidigare UVI och diabetes). När dessa riskgrupper exkluderas bör inläggningsfrekvensen vara lägre. Avseende TMX finns frekvens sjukhusinläggningar endast redovisat i en studie (1,7% inkl riskgrupper)²³. När det gäller jämförande studier mellan preparaten har dessa inte visat någon skillnad avseende frekvensen sjukhusinläggningar^{15,23}. Sammantaget är det vetenskapliga underlaget starkare avseende frekvensen av sjukhusinläggningar för Ciprofloxacin och eftersom ingen skillnad tidigare visats vid jämförelse med TMX så är power beräknat utifrån en förväntad inläggningsfrekvens på 0,5% i båda grupper.

Statistisk analys

Inför den statistiska analysen av det primära utfallsmåttet kommer de sekundära biopsiomgångar på de patienter som registrerats vid flera tillfällen under studiens inklusionsfas att exkluderas. Dessa biopsiomgångar kommer att inkluderas under sekundärt utfallsmått riskfaktorer, se nedan.

Analysen av det primära utfallsmåttet kommer både att göras enligt per protokoll och enligt intention to treat enligt rekommendationer från EMEA²⁶. Per protokoll innebär att bara de patienter som verkligen tagit profylaxen och därefter biopserats ingår. I intention to treat analysen kommer även eventuella patienter som inkluderats med därefter avbrutit innan biopsin att inkluderas.

- *Primärt utfallsmått*

Det primära utfallsmåttet är primärt, icke tidsberoende och kommer att analyseras med logistisk regression justerat för sjukhus (signifikansnivå 0.025) samt punkttestimat av oddskvot med ensidigt 97,5% konfidensintervall.

Om non-inferiority inte kan påvisas (d.v.s. om TMX inte kan påvisa non-inferiority gentemot Ciprofloxacin enligt den fastställda analysmetoden) kommer en superiorityanalys att utföras för att eventuellt påvisa superiority för Ciprofloxacin. Denna analys sker i så fall på samma sätt som non-inferiority-analysen med logistisk regression justerat för sjukhus (signifikansnivå 0.025) samt punkttestimat av oddskvot med ensidigt 97,5% konfidensintervall.

- *Sekundära utfallsmått*

- Förskrivna urinvägsantibiotika inom 30 dagar från biopsitillfälle: logistisk regression justerat för sjukhus (signifikansnivå 0.025) samt punkttestimat av oddskvot med ensidigt 97,5% konfidensintervall.
- Positiv urinodling eller positiv blododling med urinvägspatogen inom 30 dagar efter biopsi: logistisk regression justerat för sjukhus (signifikansnivå 0.025) samt punkttestimat av oddskvot med ensidigt 97,5% konfidensintervall.
- Sjukhusinläggning oavsett orsak 14 dagar efter biopsi: logistisk regression justerat för sjukhus (signifikansnivå 0.025) samt punkttestimat av oddskvot med ensidigt 97,5% konfidensintervall.
- Mortalitet inom 90 dagar: Fishers exact test (signifikansnivå 0.05), jämförelse mellan behandlingsarmarna.
- Bakteriologiska karakteristika: deskriptiv statistik.
- Vårdtid: deskriptiv statistik.
- Antal dygnsdoser antibiotika: deskriptiv statistik.
- Riskfaktorer för infektion: Logistisk regression används för analys av baslinjevariablernas inverkan på risk för inläggning på sjukhus respektive förskrivning av antibiotika. Även biopsi vid två eller fler tillfällen med samma profylax, alternativt vid två eller fler tillfällen med olika profylax kommer att ingå i analysen. En patient som biopserats vid två tillfällen kommer då att ingå som ett case i analysen men med riskfaktorn flera biopsier med samma eller olika profylax.
- Eventuella övriga riskfaktorer: Ej fastställt.

Bortfallsanalys

Alla patienter som genomgår prostatabiopsi registreras i den elektroniska patientjournalen under rubriken TRUL-biopsi. För att bedöma eventuellt bortfall från studien kommer data från patientjournalen att jämföras med studiedata. En utförlig retrospektiv journalgenomgång görs för att undersöka och rapportera varför eventuella patienter som fallit bort inte prövades för deltagande.

Registrering av säkerhet

Incident och rapportering

De incidenter (adverse events) som kan uppstå efter behandling med prövningsläkemedlen (TMX och Ciprofloxacin) i singeldos är i första hand allergiska reaktioner med hudutslag och/eller svullnad i andningsvägarna. Studiepersonerna kommer skriftligen och muntligen att uppmanas kontakta studieansvarig på respektive studieort och rapportera eventuella biverkningar (självrapporering). Incidenterna kommer att registreras och svårighetsgrad och intensitet bedömas. Svårighetsgraden bedöms vara allvarlig (serious adverse event) om något av följande kriterier är uppfyllda:

- Allvarlig incident eller biverkning (serious adverse event or adverse reaction) enligt LVFS 2011:19:

Varje incident eller biverkning som oavsett dos leder till döden, är livshotande, medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet eller funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning.

Dessa incidenter ska rapporteras till sponsorn inom 24 h. Misstänkta, allvarliga, oförutsedda och oönskade reaktioner (SUSAR, Suspected Serious Adverse Reaction) som är dödliga eller livshotande kommer via sponsorn att rapporteras till etikprövningsnämnden samt Läkemedelsverket och med deras hjälp vidare till den europeiska läkemedelsmyndigheten inom 7 dagar. Rapporteringen till Läkemedelsverket av eventuella SUSAR:s sker på CIOMS-formulär (<http://www.cioms.ch/index.php/cioms-form-i>) på engelska och sänds elektroniskt till registrator@mpa.se. Övriga allvarliga oförutsedda reaktioner rapporteras av sponsorn till etikprövningsnämnden och Läkemedelsverket inom 15 dagar. Incidenten bedöms vara mild om den endast ger lätta snabbt övergående besvär (t ex stickningar på tungan), måttlig om den ger besvär med längre duration (t ex hudutslag) och uttalad om den ger anafylaxi. En årlig säkerhetsrapport kommer att skickas till Läkemedelsverket och etikprövningsnämnden i Umeå. Rapporten sammanfattar allvarliga incidenter och gör en bedömning om risk/nyttovärderingen behöver revideras. Dessutom kommer samtliga registrerade incidenter att rapporteras i studiens slutrapport. Infektioner efter prostatabiopsi kommer inte att rapporteras som incident eller enligt SUSAR eftersom det är en förväntad biverkan av biopsi och det är detta som studien ska utvärdera.

Datahantering/säkerhet

Exklusionskriterier (CRF 0), informerat samtyckesformulär (med personnummer, randomiseringsnummer, namn och datum), checklista för inklusion, CRF 1 och patientidentifikationslista samlas på papper i studiepärm på biopsirummen på respektive studieort, rummen är låsta utanför kontorstid. Information om hur, när och av vem data samlas in finns specificerat under rubriken *Blindnings- och randomiseringsprocedur samt prövningsläkemedel* i

metoddelen ovan. Prövare samt studiepersonal, monitorer och dataövervakningskommitté har rätt att ta del av data. CRF 0 och CRF 1 exklusive personuppgifterna lagras också i en krypterad databas som sköts av Lagerros IT AB. All datatrafik är krypterad och följer datainspektionens krav samt Good Clinical Practice för spårbarhet och logg.

Ansvarig oblindad forskningssjuksköterska på respektive ort kommer att få utdelningslistan med randomiseringsnummer och den till detta nummer kopplade tablettsorten per mail från Lagerros IT AB. Denna lista förvaras i det låsta läkemedelsskåpet på respektive studieort och ingen utom de sjuksköterskor som delar medicinen har rätt att ta del av listan.

När inklusionen av forskningspersoner till studien är avslutad kommer resterande baselinevariabler och utfallsvariabler att samlas in genom samkörning av personnummer med patientregistret (PAR), läkemedelsregistret (LMR), nationella prostatacancerregistret (NPCR) och dödsorsaksregistret. Denna samkörning sker separat på respektive studieort så att inga personuppgifter lämnar studieorten. Dessa data sammanställs därefter med de data som lagrats elektroniskt hos Lagerros IT AB genom att Lagerros IT AB överlämnar en excelfil på ett USB-minne till respektive huvudprövare. Inför analys kommer de färdigsammanställda avidentifierade excelfilerna från respektive studieort att överlämnas personligen till sponsorn. Ett samlingsdokument innehållande all tillgänglig data förutom personuppgifter kommer att förvaras elektroniskt hos sponsorn i Landstinget i Västernorrlands datalagringsystem. Till systemet krävs inloggning med SITHS-kort eller personligt användar-ID + lösenord. Arbetsdokumenten som används för vidare analyser kommer således att vara avidentifierade och enbart innehålla randomiseringsnummer. Dokumenten kommer att distribueras personligen via USB-minnen till medlemmarna i styrgruppen för studien. Eventuella ändringar i de avpersonifierade arbetsdokumenten kommer att mailas inom Umeå universitets mailsystem. Data kommer att redovisas avpersonifierat på gruppnivå.

Samlingsdokumentet (enligt ovan) kommer att förvaras elektroniskt i Landstinget i Västernorrlands datalagringsystem i minst 10 år. Förstöring av datamaterialet planeras inte efter en viss tidpunkt. Utlämning av datamaterialet sker inte med undantag för om forskare vid andra universitet begär tillgång till materialet för att granska resultaten.

Personuppgiftsombud med uppgift att se till att personuppgifter behandlas på ett korrekt och lagligt sätt finns på varje studieort: i Östersund Anette Högstedt, i Umeå Chatarina Larson och i Sundsvall Maria Öhman. Anmälan om upprättande av personregister kommer att göras till dessa personuppgiftsombud inför studiens uppstart. Ombuden kommer också att vara kontaktpersoner för studiepersonerna rörande personuppgiftsfrågor.

Arkivering

De data som upprättats av sponsor och prövare inom ramen för studien kommer att arkiveras i minst 10 år enligt SOP för arkivering. Arkivering sker i av respektive landsting/universitet tillhandahålllet arkiv.

Studiemonitorernas roll/monitoreringsplan

En studiemonitor på varje studieort kommer att utgöra en av sponsorn utsedd oberoende granskare och kvalitetskontrollant. De anlitade monitorerna arbetar till vardags inom ramen för KBN (klinisk behandlingsforskning i Norrland) som är en del av CTU (clinical trial unit) vid Umeå universitet och har god vana av liknande uppdrag. Monitorerna har skrivit under en sekretessförbindelse. Monitoreringsplanen har utarbetats av sponsorn i samråd med KBN. Monitorerna arbetar utifrån monitoreringsplanen samt KBN:s checklistor för monitorering för att säkerställa god kvalitet på monitoreringen. Studiens monitor måste fortlöpande, på ett definierat sätt, kontrollera studiens källdata mot de uppgifter som anges för studiens variabler och säkerhetsregistrering.

Vid varje monitorering dokumenteras resultatet i en monitoreringslog och monitorn har en genomgång tillsammans med en eller flera personer ut provningsteamet. En monitoreringsrapport skickas till sponsorn per post. Efter varje monitoreringstillfälle följs relevanta fynd upp. Vid allvarliga fynd eller avvikelser som inte åtgärdas trots upprepade påminnelser kan monitorn kräva en åtgärdsplan av sponsorn. Allvarliga fynd eller avvikelser kan komma att rapporteras till verksamhetschef/prefekt och/eller berörda myndigheter.

Monitoreringsplan (sammanfattning)

Följande monitoreringar kommer att genomföras:

- Inför initieringsmöte på varje ort kommer monitorerna att kontrollera planen för datahantering, protokollet och monitorernas tillgång till data.
- Inför studiestart kommer monitorerna att kontrollera att studiepärmerna innehåller rätt information (protokoll, CVn, patientinformation, checklista för inklusion, CRF 1, patientidentifikationslista, information om provningsläkemedel, etiskt godkännande, SOPar (standard operating procedure) etc).
- Efter studiestart kommer monitorerna att göra en monitorering efter att de första 10 patienterna inkluderats. Då kommer följande parametrar att kontrolleras:
 - Att studien följer protokollet.
 - Att studiens handlingar (informerat samtycke, exklusionskriterier, checklista för inklusion osv) är korrekt ifyllda och förvaras som föreskrivet.
 - Att rätt data lagras i det elektroniska randomiseringsprogrammet.
 - Att blindningsproceduren efterföljs och dokumenteras enligt protokollet.
 - Att data har dokumenterats enligt SOP för studieuppgifter i datajournalen.
 - Att läkemedelshanteringen och dokumentationen sker enligt protokollet.
 - Att säkerhetsrapportering registreras korrekt i förekommande fall.
 - Att källdata (journaluppgifter) överensstämmer med de uppgifter som registreras i randomiseringsprogrammet samt i CRF 1 och i listan över exklusionskriterier.
- Under studiens gång kommer monitorering enligt föregående punkt att utföras efter varje hundratal inkluderade patienter på varje studieort. Då kommer ett stickprov av 10 utvalda patienter att kontrolleras.
- När den sista patienten inkluderats kommer slutmonitorering att genomföras. Då kontrolleras att studien stängs och att data arkiveras enligt SOP för arkivering.

Källdata definieras som uppgifter som finns i datajournalen. Exklusionskriterier (CRF 0) och CRF 1 är CRFer som ska kontrolleras mot källdata. Uppgifterna som lagras elektroniskt hos Lagerros IT AB är i praktiken kopior av CRF 0 och CRF 1 och ska också kontrolleras mot källdata.

Dataövervakningskommitté/Interimsanalys

Dataövervakningskommittén kommer att besitta rätten att efter en planerad interimsanalys bryta studien i förtid om det skulle visa sig att Ciprofloxacin visar sig vara så pass mycket bättre än TMX avseende den primära utfallsvariabeln att det befins vara oetiskt att fortsätta studien. De i dataövervakningskommittén deltagande personerna har skrivit på en sekretessförbindelse.

Endast en interimsanalys planeras. Det beror på att data från slutenvårdsregistret görs tillgängliga ca i september året efter det år som studeras. Det innebär att data från 2015 kommer att studeras i en interimsanalys i september 2016. Däremot förväntas inklusionen vara klar eller nästan klar i september 2017 när en andra interimsanalys skulle ha varit möjlig att genomföra.

Kriteriet för "så pass mycket bättre" avseende frekvens av sjukhusinläggningar har definierats till 4% absolut skillnad. Detta baseras på att endast 600-800 patienter kommer att vara tillgängliga för interimsanalys i september 2016 och det krävs då en 4% skillnad för att påvisa superiority för Ciprofloxacin. Studien kommer att avbrytas om Ciprofloxacin visar superiority över Bactrim Forte (men inte tvärt om). En powerberäkning har utförts som visar att en 4% absolut skillnad räcker för att påvisa superiority för Ciprofloxacin om Ciprofloxacin har 0,5% inläggningar och Bactrim Forte har 4,5% inläggningar med 372 patienter i varje arm (alfa 2,5%, power 90%). Med en påvisad 4% skillnad blir det dessutom ur ett kliniskt perspektiv tydligt att Bactrim Forte bör fasa ut och Ciprofloxacin användas som standard.

Interimsanalysen kommer att utföras av dataövervakningskommittén eller av oberoende statistiker som anlitas av datasäkerhetskommittén. Utfallsvariabeln i interimsanalysen (inlagd på sjukhus med diagnos som överensstämmer med UVI eller sepsis, inom två veckor efter prostatabiopsi) kommer att analyseras med logistisk regression justerat för sjukhus (signifikansnivå 0.025) samt punkttestimat av oddskvot med ensidigt 97,5% konfidensintervall. Resultaten av analysen kommer inte att delges sponsorn eller någon av prövarna om inte superiority visas för Ciprofloxacin. Om studien avbryts efter interimsanalysen kommer de patienter som inkluderats fram till studiens avbrytande att ingå i den slutgiltiga dataanalysen.

Försäkring

Eftersom forskningspersonerna behandlas inom ramen för landstingsdriven sjukvård omfattas de av patientförsäkringen LÖF (Lanstingens Ömsesidiga Försäkringsbolag).

Ekonomisk kompensation till de deltagande klinikerna

Om externa medel för studiens genomförande kan erhållas via ansökningar till fonder etc. kommer de deltagande klinikerna att ersättas med 20 kr per inkluderad patient.

Betydelse

Studien förväntas ge svar på om TMX kan rekommenderas som profylax istället för Ciprofloxacin vid prostatabiopsi i Sverige. Internationellt varierar resistensmönstret kraftigt mellan olika länder och studiens resultat måste värderas internt i varje land innan en ändrad profylaxregim kan rekommenderas. Men tveklöst kommer studien att vara viktig internationellt eftersom den blir den överlägset största studien av antibiotikaprofylax vid prostatabiopsi hittills.

Studien förväntas också bana väg för fortsatta studier med andra antibiotikaklasser eller andra infektionsreducerande åtgärder, t.ex. lavemang innan biopsiering. Dels kommer en fungerande infrastruktur att finnas och dels kommer den bästa tillgängliga profylaxen att vara känd och möjlig att jämföra med.

Risk/nyttovärdering

Deltagande i studien medför inga risker utöver de risker som normalt är associerade med prostatabiopsiering (infektion, blödning, läkemedelsallergi). Beredskap för att hantera infektioner och allergiska reaktioner finns på respektive enhet, blödning är en förväntad biverkan som i normala fall inte behöver åtgärdas.

Deltagande i studien medför inte heller någon nytta för studiepersonerna eftersom det vetenskapliga läget avseende vilken profylax som är bäst är osäkert. Emellertid är det sannolikt att de nationella riktlinjerna för antibiotikaprofylax vid prostatabiopsi (t.ex. angående särskilda riskgrupper) kommer att efterlevas bättre vid de deltagande enheterna vilket kan innebära en kvalitetshöjning av vården.

Inräknat den potentiella betydelsen av studien (se ovan) och de låga riskerna överväger nyttan av studien klart riskerna.

Etiska överväganden

Inga andra etiska överväganden annat än risk/nyttovärdering (se ovan) har gjorts avseende studien.

Rapportering

Studiens resultat kommer att publiceras i en eller flera artiklar i peer review tidskrifter internationellt. Senast 90 dagar efter att prövningen avslutats kommer Declaration of End of Trial

Notification att skickas till Läkemedelsverket. Senast 12 månader efter att prövningen avslutats kommer en rapport avseende effekt och säkerhet att skickas till Läkemedelsverket.

Väsentliga ändringar av studien

Enligt Läkemedelsverkets föreskrifter:

”Väsentliga ändringar i protokollet (LVFS 2003:6, 6 kap 1§) måste godkännas av Läkemedelsverket innan de genomförs. Då använd blankett som är gemensam i hela EU (Substantial Amendment Notification Form, Word version). En väsentlig ändring är t.ex. ändring av huvudsyftet, primära eller sekundära variabler, metod att mäta primärvariabel, ändring av provningsläkemedel eller dosering. Om ändringen gäller nytt provningsställe, ny provare eller ny patientinformation ska den enbart godkännas av Etikprövningsnämnden.”

Referenser

1. Wagenlehner F M E, Bartoletti R, Cek M et al. Antibiotic Stewardship: A Call for Action by the Urologic Community. *European Urology* 2013;**64**:358-60
2. Nam R K, Saskin R, Lee Y et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*, 2013;**183**:12-8
3. Lundström K-J, Drevin L, Carlsson S, Garmo H, Loeb S, Stattin P & Bill-Axelsson A. Infection/Inflammation Nationwide Population Based Study of Infections after Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy. *J Urol*, 2014;**192**:1116–22.
4. Zani E L, Clark O A, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev*, **5**: CD006576
5. Briffaux R, Coloby P, Bruyere F, Ouaki F, Pires C, Doré B & Irani J. One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU International* 2009;**103**:1069–73.
6. Tobias-Machado M, Corrêa T D, De Barros E L & Wroclawski E R. Antibiotic prophylaxis in prostate biopsy. A comparative randomized clinical assay between ciprofloxacin, norfloxacin and chloramphenicol. *International Braz J Urol*. 2003;**29**:313-19.
7. Lindstedt S, Lindstrom U, Ljunggren E et al. Single-dose antibiotic prophylaxis in core prostate biopsy: Impact of timing and identification of risk factors. *Eur Urol* 2006;**50**:832-7.
8. Carlsson S, Bratt O, Stattin P et al. Current routines for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A web-based survey by the Swedish Urology Network. *Scand J Urol Nephrol*, 2012;**46**:405-10.
9. Wagenlehner F, Stöwer-Hoffmann J, Schneider-Brachert W, Naber K G & Lehn N. Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of resistance of Escherichia coli to fluoroquinolones in urology. *Int J Antimicrobial Agents*, 2000;**15**:207–11.
10. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona G K, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England J Med*. 2013;**369**:1587-97.
11. Schulz K F, Altman D G & Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery*, 2011;**9**:672–77.
12. Regionala cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram för prostatacancer ISBN: 978-91-87587-02-3 URL:

- http://cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/Vårdprogram/NatVP_Prostatancer_v.1.0_20140415_final.pdf
13. Mottet N, Batian P J, Bellmunt J, van den Bergh R C N, Bolla M, van Casteren N J, et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer, 2014 Edition. URL: http://uroweb.org/fileadmin/guidelines/Guidelines_2014_5_June_2014.pdf
 14. Shivde S R, Cooke R P D, O'Neill W A, Cowie A G A, Lawrence W T, Watson G M. Trimethoprim versus Gentamicin for the Prevention of Bacteriuria following Transrectal Biopsy of the Prostate – Do Patients Need Additional Anaerobic Cover? *Urol Int* 2002;**69**:106–10.
 15. Isen K, Küpeli B, Sinik Z, Sözen S & Bozkirli I. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol*, 1999;**31**:491-5.
 16. Fong I W, Struthers N, Honey R J, Simbul M, Boisseau D A. A randomized comparative study of the prophylactic use of trimethoprim-sulfamethoxazole versus netilmycin-metronidazole in transrectal prostatic biopsy. *J Urol*, 1991;**146**:794-7.
 17. Hansson M, Oldgren J. Stora nätverk med patientdata ger chans att höja vården. *Dagens medicin* 2014-06-12 URL: <http://www.dagensmedicin.se/debatt/stora-natverk-med-patientdata-ger-chans-att-hoja-varden/>
 18. World Health Organisation (WHO). Antimicrobial resistance global report on surveillance 2014:1–256. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1
 19. The Public Health Agency of Sweden and National Veterinary Institute. 2013 SWEDRES SVARM, 2014:1–115. URL: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/17612/Swedres-Svarm-2013.pdf>
 20. Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF). Ciprofloxacin. 2010:1–3. URL: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/documents/projektwebbar/raf/lakemedel/ciprofloxacin.pdf>
 21. Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF). Trimetoprim/Sulfametoxazol. 2010:1–3. URL: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/documents/projektwebbar/raf/lakemedel/trimetoprim-sulfametoxazol.pdf>
 22. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma C H, Schröder F H & Roobol M J. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *European Urology*, 2012;**61**:1110-4.
 23. Zhu X, Bul M, van Leeuwen P J, Schröder F H, Roobol M J. Antibiotic Prophylaxis in transrectal Prostate Biopsy: Ciprofloxacin versus Trimethoprim -Sulfametoxazol. AUA abstract 2125. 2011:1. URL: https://www.auanet.org/university/abstract_detail.cfm?id=2125&meetingID=11WAS
 24. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken 2014. Ciprofloxacin URL: http://www.lakemedelsboken.se/x7_lma_lakemedmiljo_2013fm10.html?search=ciprofloxacin&iso=true&imo=true&nplId=20020308000315
 25. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken 2014. Eusaprim Forte. URL: http://www.lakemedelsboken.se/g3_nef_urinvagininfekt_2013fm10.html?search=eusaprim&iso=true&imo=true&nplId=19770909000088&id=g3_21
 26. European Medicines Agency. ICH Topic E 9 - Statistical Principles for Clinical Trials. 2006;1-37.

URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf

27. van den Heuvel, S., Loeb, S., Zhu, X., Verhagen, P. C., Schröder, F. H., Bangma, C. H., & Roobol, M. J. (2013). Complications of initial prostate biopsy in a European randomized screening trial. *Am J Clin Exp Urol*, 2013;1:66–71.

Underskrift

Datum

Johan Styrke, Med dr, leg läk
Huvudprövare och Sponsor

Tabeller

Tabell 1

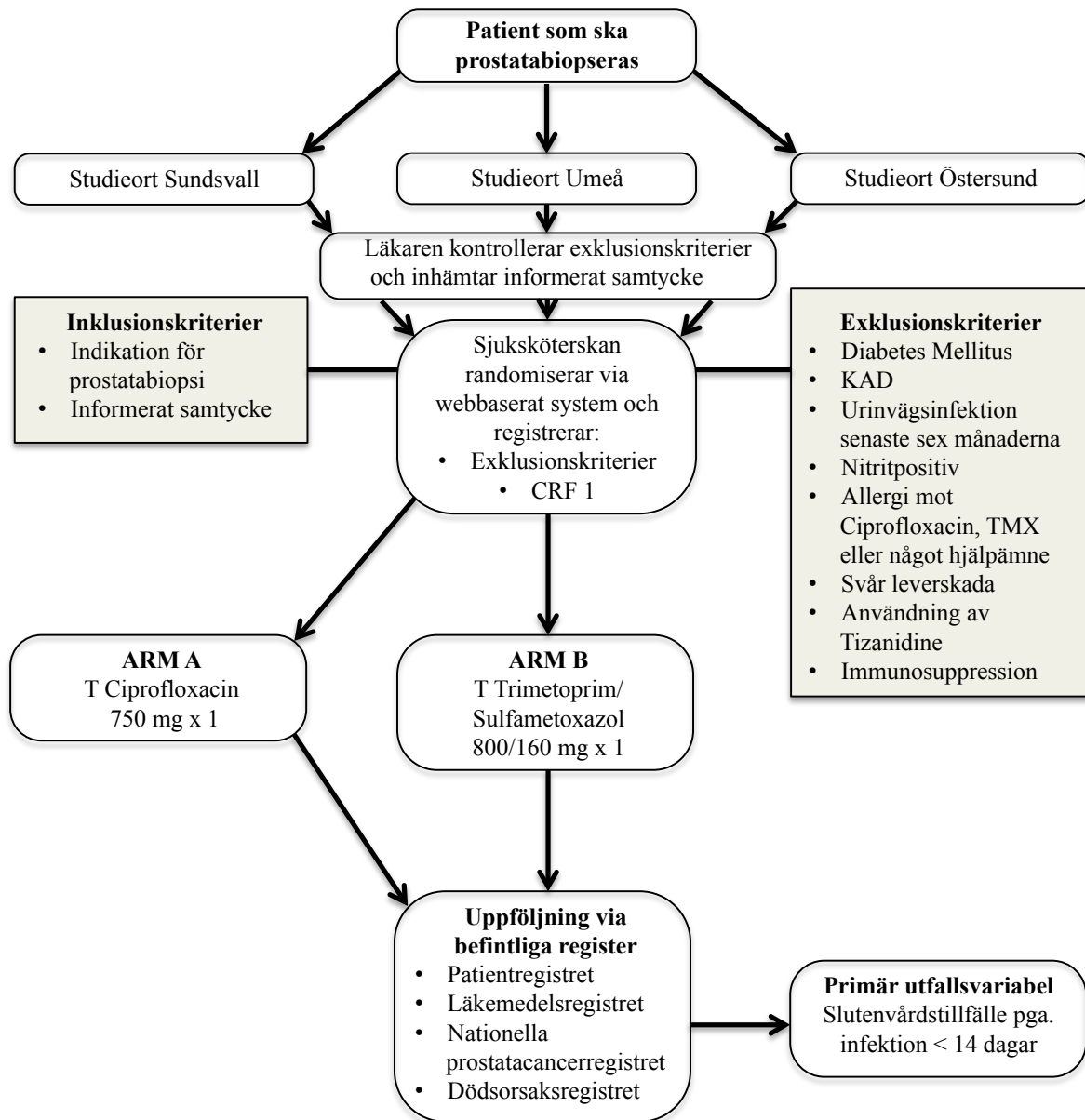
ICD code	Plain text	N	%
A402	Sepsis due to streptococcus, group D		
A403	Sepsis due to Streptococcus pneumoniae		
A408	Other streptococcal sepsis		
A409	Streptococcal sepsis, unspecified		
A410	Sepsis due to Staphylococcus aureus		
A411	Sepsis due to other specified staphylococcus		
A412	Sepsis due to unspecified staphylococcus		
A414	Sepsis due to anaerobes		
A415	Sepsis due to other Gram-negative organisms		
A418	Other specified sepsis		
A419	Sepsis, unspecified		
A498	Other bacterial infections of unspecified site		
A499	Bacterial infection, unspecified		
B999	Other and unspecified infectious diseases		
N109	Acute tubulo-interstitial nephritis		
N136	Pyonephrosis		
N300	Acute cystitis		
N309	Cystitis, unspecified		
N390	Urinary tract infection, site not specified		
N410	Acute prostatitis		
N411	Chronic prostatitis		
N412	Abscess of prostate		
N413	Prostatocystitis		
N418	Other inflammatory diseases of prostate		
N419	Inflammatory disease of prostate, unspecified		
N450	Orchitis, epididymitis and epididymo-orchitis with abscess		
N459	Orchitis, epididymitis and epididymo-orchitis without abscess		
T814	Infection following a procedure, not elsewhere classified		
SUM		0	0

Tabell 2

ATC Code	Plain text	6 months before biopsy		14 days post biopsy	
		No.	%	No.	%
J01CA02	Pivampicillin				
J01CA04	Amoxicillin				
J01CA08	Pivmecillinam				
J01EA01	Trimethoprim				
J01EE01	Combinations of sulfonamides and trimethoprim				
J01MA01	Ofloxacin				
J01MA02	Ciprofloxacin				
J01MA06	Norfloxacin				
J01MA12	Levofloxacin				
J01MA14	Moxifloxacin				
J01XE01	Nitrofurantoin				
SUM		0	0	0	0

Figurer

Figur 1, flödesschema



KAD: Kateter à demeure; TMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol

Figur 2, Rational för val av 14 respektive 30 dagar för utvärdering av inläggning på sjukhus respektive förskrivna antibiotika och blod/urinodlings svar. Figuren lånad från Lundström et al 2014³ med tillstånd från författarna.

