

Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde: en fullstendig metodevurdering

Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

Sammendrag

Infeksjoner er en vanlig komplikasjon etter operasjoner. Triklosanbelagte suturer har som formål å forebygge infeksjoner i operasjonsområdet. Triklosan kan imidlertid ha konsekvenser for miljø og antibiotikaresistens, og effekten på infeksjonsforekomst er usikker. Folkehelseinstituttet har derfor blitt bedt om å undersøke effekt, sikkerhet og helseøkonomiske konsekvenser ved bruk av absorberbare triklosanbelagte suturer sammenliknet med standard absorberbare suturer uten triklosan samt å belyse triklosanbelagte suturers påvirkning på miljø og antibiotikaresistens. Klorheksidin er et annet relevant antimikrobielt middel. Vi vil derfor også hente inn og liste opp studier som sammenlikner klorheksidinbelagte suturer med standard suturer.

En gruppe fagekspertter med kompetanse innen smittevern, kirurgi, miljø og antibiotikaresistens vil bistå oss i utforming av rapporten. Vi vil benytte en nylig publisert rapport med samme tema fra National Institute of Care and Excellence (NICE) som utgangspunkt. Vi vil oppdatere søket og hente inn alle relevante studier, både fra rapporten og fra oppdateringssøket. Populasjonen vi vil undersøke er personer som trenger sårlukking etter kirurgiske inngrep der absorberbare suturer er et passende alternativ. Utfallsmålene er antall infeksjoner, sårrupturer, liggedøgn og antibiotikabruk. Resultatene vil sammenstilles i metaanalyser. Relevante subgruppeanalyser kan være etter operasjonstyper og renhetsgrader. I rapporten vil det inngå egne kapitler om triklosanbelagte suturers eventuelle påvirkninger på miljø og antibiotikaresistens. Valg av helseøkonomisk analysemetode vil avhenge av resultatene på effekt og sikkerhet.

Tittel:

Triklosanbelagte suturer til forebygging av infeksjoner i operasjonsområde

Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

Oppdragsgiver:

Bestillerforum for nye metoder

Bestillingsdato:

13.12.2021 (29.08.2022)

Leveringsfrist:

02.07.2023

Lag:

Liv Giske (lagleder)
Helene Arentz-Hansen
Alexandra Poulsson
Linn Kleven
Anna Lien Espeland
Elisabet Hafstad
Bjarne Robberstad

Fagfeller:

Gunn Vist, seniorforsker, FHI

Godkjent av:

Hege Kornør, avdelingsdirektør, FHI
Kåre Birger Hagen, fagdirektør, FHI

Summary

Infections are a common complication after surgery. The purpose of triclosan coated sutures is to prevent infections in the surgical area. However, triclosan may have consequences for the environment and antibiotic resistance, and the effect on the incidence of infection is uncertain. The Norwegian Institute of Public Health has therefore been asked to investigate effectiveness, safety, and health economic consequences of using absorbable triclosan coated sutures compared to standard absorbable sutures, without triclosan, to prevent surgical site infection. In addition, we will look at the potential influence of triclosan coated sutures on the environment and antibiotic resistance. We will also collect and list studies which compare chlorhexidine coated sutures with standard sutures.

A group of experts in the field of disease prevention, surgery, environment, and antibiotic resistance will actively take part in the assessment. We will use the recently published report on the same subject from National Institute of Care and Excellence (NICE) as a starting point. We will update the literature search and collect relevant studies, both from the report and from the updated search. The population we will investigate is individuals who require wound closure after a surgical intervention where absorbable sutures are a suitable alternative. The outcomes investigated are the number of surgical site infections, wound rupture, length of hospital stay and use of antibiotics. The results will be compared in meta-analyses. Relevant subgroup analyses may be based on type of surgical intervention and degree of defined surgical site contamination. The report will have chapters covering the use of triclosan coated sutures potential effect on the environment and antibiotic resistance. The type of health economic analysis will depend upon the results of the effectiveness and safety analyses.

Title: Triclosan coated sutures for prevention of surgical site infection ----- Protocol for health technol- ogy assessment -----
Commissioner: Commissioning Forum for The National System for Managed Introduction -----
Commissioned date: 13.12.2021 (29.08.2022)
Due date: 02.07.2023 -----
Team: Liv Giske (team leader) Helene Arentz-Hansen Alexandra Poulsson Linn Kleven Anna Lien Espeland Elisabet Hafstad Bjarne Robberstad -----
Peer reviewers: Gunn Vist, Senior Re- searcher, NIPH
Approved by: Hege Kornør, Department Director, NIPH Kåre Birger Hagen, Spe- cialist Director, NIPH

Oppdrag

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk den 13.12.2021 i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering om «triklosanbelagte suturer til forebygging av postoperative sårinfeksjoner». Oppdraget ble i etterkant av bestillingen, 29.08.2022, utvidet til også å gjelde suturer belagt med klorheksidin.

Forslaget til metodevurdering ble innsendt 08.10.21 av produsenten, Ethicon, Johnson & Johnson MD på bakgrunn av en nylig publisert rapport (mars 2021) fra National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Forslaget innebærer en revurdering av et tidligere oppdrag innsendt i 2018. Anbefalingen fra Beslutningsforum var den gang (30.03.20) at «Bruken av triklosanbelagte suturer bør begrenses til et minimum ved at det kun vurderes brukt ved kirurgi hos barn. Evidensgrunnlaget gjør at det er usikkerhet knyttet til gevinsten ved å benytte triklosanbelagte suturer til andre pasientgrupper enn barn». Siden 2018 har det kommet flere nye randomiserte kontrollerte studier. Formålet med denne metodevurderingen er å oppsummere effekt og sikkerhet samt å utføre en helseøkonomisk evaluering av metoden sammenliknet med suturer uten triklosanbelegg. Vi vil også inkludere en vurdering av eventuelle påvirkninger på miljøet og antibiotikaresistens i rapporten. Metodevurderingen vil inngå som et grunnlagsdokument for vurdering om bruk av triklosanbelagte suturer til forebygging av postoperativ sårinfeksjon i Beslutningsforum for nye metoder.

[Protokoll og sakspapirer fra møter i Bestillerforum](#) for nye metoder er tilgjengelig fra Nye metoders nettside, henholdsvis saksnummer 231–21 (side 45–76) fra møtet den 13.12.2021, og 139–22 (side 65) fra møtet den 29.08.2022.

På metodesiden ([ID2021_139](#)) finnes også lenke til forslaget som ble sendt til Nye metoder, samt lenke til tilsvarende metodeside for da triklosanbelagte suturer ble behandlet i Nye metoder første gang ([ID2018_070](#)).

I arbeidet med metodevurderingen samarbeider medarbeidere fra FHI med kliniske fageksperter fra helseforetakene. Vi konsulterer også og får innspill fra Nasjonalt kompetansesenter for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS) og Miljødirektoratet.

Lagledelse og medarbeidere

Lagleder: Liv Giske

Kontaktpunkt i ledelsen: Hege Kornør

Interne medarbeidere: Helene Arentz-Hansen (effekt og sikkerhet)
Alexandra H. C. Poulsson (effekt og sikkerhet)
Linn Kleven (helseøkonomi)
Anna Lien Espeland (helseøkonomi)
Bjarne Robberstad (helseøkonomi)
Elisabet Hafstad (litteratursøk)

Eksterne fagpersoner

Rekruttert via Nye metoder: Bjørn Helge Lien, Oslo universitetssykehus HF,
Rikshospitalet, Avdeling for transplantasjons-
medisin, Klinikk for kirurgi, inflammasjons-
medisin og transplantasjon (KIT)
Egil Lingaas, Oslo universitetssykehus HF, Avdeling
for smittevern
Siv S. Brenne, Helse Nord-Trøndelag HF, Sykehuset
Levanger, Kirurgisk avdeling
Kristin Hegstad, Universitetssykehuset Nord-
Norge, Avdeling for mikrobiologi og smitte-
vern

Rekruttert separat: Per Espen Akselsen, Nasjonal kompetansetjeneste
for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten
(KAS) og Regionalt kompetansesenter for
smittevern i Helse Vest

Rekruttert separat: Marius Gudbrandsen Miljødirektoratet, Miljøgift-
og tilsynsavdelingen

Ordliste og forkortelser

Begreper/forkortelser	Forklaring
Nedbrytbar (suture)	Som kan brytes ned, som kan omdannes kjemisk. "Absorberbar" og "resorberbar" brukes også om slike suturer.
Antimikrobielt	Gruppe ulike midler som hemmer veksten eller dreper mikroorganismer som bakterier, sopp, parasitter og virus.
Bactericid	Middel som <u>dreper</u> bakterier, brukes ofte om antibiotika
Bacteristatisk	Middel som <u>hemmer formering av</u> bakterier, brukes ofte om antibiotika
CLP(-forskriften)	CLP-forskriften står for «classification, labelling and packaging of substances and mixtures», altså klassifisering og merking av kjemikalier
EAC	External Assessment Center. En uavhengig gruppe «The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust External Assessment Centre» (EAC) som gjennomgikk dokumentasjonen fra firmaet i NICE-rapporten.
Harmonisert klassifisering	Betyr «enighet om klassifisering»
In vitro	Som utføres utenfor en organisme, for eksempel i prøverør, glass- eller plastskåler
Kontaminere	Forurense
Knytefrie suturer	Suturer som har «pigger» som fester seg i sårkanten slik at knuter er unødvendig. Også kalt mothakkede suturer.
Melanor	Bransjeorganisasjonen for medisinsk utstyr og in vitro-diagnostisk utstyr (IVD)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence. NICE sine oppgaver omfatter: "guidance, advice, quality standards and information services for health, public health, and social care. Contains resources to help maximise use of evidence and guidance."
Monofilament	Glatte suturer
Patogene bakterier	Sykdomsfremkallende bakterier
PBT(-kriteriene)	PBT står for «persistent, bioaccumulative and toxic», altså stoffer som er persistente (vedvarende), bioakkumulerende og toksiske. Regelverk finnes for behandling av disse stoffene.

Persistent	Vedvarende
Polyfilament	Flettede suturer – består av flere «tråder»
Purulent	Puss (verk) – det som inneholder, produserer eller består av puss
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals. Dette er det europeiske kjemikalierregelverket, som også er gjeldende i Norge.
Sutur	«Tråd» til sårlukning
Toksisk	Giftig

Innledning

Beskrivelse av problemet

Infeksjoner i operasjonsområde (som er begrepet vi bruker istedenfor postoperativ sårinfeksjon) er en av de vanligste komplikasjonene etter kirurgi og omfatter overflatiske og dype sårinfeksjoner samt infeksjoner i organ- eller kroppshulrom som har vært åpnet eller manipulert under inngrepet (1;2). Denne type sårinfeksjoner er også korrelert med andre sårkomplikasjoner som utvikling av snittbrokk og sårruptur etter abdominal kirurgi (3). For å forebygge infeksjoner i operasjonsområde har det blitt benyttet syntetiske, absorberbare (nedbrytbare) suturer impregnert eller belagt med det antimikrobielle midlet triklosan. Ifølge en nylig publisert rapport fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE), heretter kalt NICE-rapporten, er det funn som indikere at triklosanbelagte suturer kan redusere infeksjonsforekomsten sammenliknet med suturer uten triklosan (4). NICE-rapporten består av firmaets dokumentasjonspakke for PDS Plus, MONOCRYL Plus og VICRYL Plus (syntetiske, absorberbare, triklosanbelagte suturer), og The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust External Assessment Centre sin vurdering av dokumentasjonen på vegne av NICE.

Flere utfordringer er imidlertid knyttet til bruken av triklosan. Blant annet kan stoffet medføre miljøforurensninger og resistensproblemer. I en tidligere rapport fra European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) (5) formidlet i et notat fra Folkehelseinstituttet (FHI) publisert i 2018 (6), var konklusjonen at i påvente av flere studier burde triklosanbelagte suturer reduseres til et minimum. NICE-rapporten (2021), som er mer oppdatert og ikke avgrenset til abdominale inngrep (4), har inkludert minst 20 flere randomiserte, kontrollerte studier enn EUnetHTA-rapporten formidlet i FHI-notatet. Det var imidlertid ikke gjort en vurdering i NICE-rapporten om fordeler og ulemper knyttet bruk av triklosanbelagte suturer versus miljøutfordringer og antibiotikaresistens noe som ble etterlyst ved høring av rapporten. I et notat inkludert senere i rapporten svarte Ethicon ut noen av spørsmålene vedrørende dette.

Triklosanbelagte suturer er i bruk i Norge og inngår i Sykehusinnkjøps regionale avtaler. I Helse Sør-Øst har bruken av triklosanbelagte suturer økt i perioden 2019–2021. Denne økningen er målt som andel triklosanbelagte suturer som er brukt av total bruk for alle absorberbare suturer (7).

Klorheksidin er et annet antimikrobielt middel som har blitt benyttet som belegg på suturer for å forhindre infeksjoner i operasjonsområde. I den regionale avtalen for Helse Sør-Øst om suturer inngår også klorheksidinbelagte suturer, tildelt som andreprioritets leverandør for antimikrobielle suturer. Ifølge Sykehusinnkjøp har disse suturene imidlertid ikke blitt solgt på det norske markedet (7).

Triklosan, miljøpåvirkning og antibiotikaresistens

Triklosan har blitt brukt som antiseptisk stoff både i sykehus og til konservering og desinfeksjon (8). Den største bruken har vært innenfor personlig pleie som tannkrem, såpe, deodoranter og kosmetikk samt forbrukerprodukter som leker, tekstiler og husholdningsprodukter. Den viktigste utslippskilden er gjennom avløpsvann fra kommunale rensesanlegg eller når avløpslammet brukes som jordforbedringsmiddel.

Triklosan har blant annet blitt påvist i urin hos 75 % av den amerikanske befolkningen i tidsrommet 2003–2004 og hos 87 % av gravide i Canada i 2015. Ifølge Miljødirektoratets nettsider den 28.04.2022 var anslått bruk av triklosan i 2006 i EU/EØS-land 4050 tonn (8). Siden den gang har det blitt innført forbud innen mange bruksområder, blant annet i såper og alle hygieneprodukter i EU fra 2017, men finnes fremdeles i bl.a. tannkrem i USA (2016). I EU/EØS har det totale forbruket gått ned, og i 2018 var registrert bruk av triklosan redusert til 10 tonn (8). I dag utgjør bruk av triklosan i suturer i sykehus bare en liten del av det totale forbruket sammenliknet med det som brukes i ikke-medisinske produkter

Avsnittene nedenfor er i stor grad tatt fra og kopiert fra notatet «ID2018_070 Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperative sårinfeksjoner» utført i 2018 fra FHI til Bestillerforum for nye metoder (6).

Triklosan er et biocid som står oppført på Miljødirektoratets liste over farlige stoffer på grunn av stoffets miljøskadelige effekter og faren for utvikling av antibiotikaresistens (8). Triklosan er svært giftig for bakterier og alger i vann. Mekanismen for giftvirkningen er sammensatt og avhengig av organismen som undersøkes. Stoffet har harmonisert klassifisering for både akutt og kronisk giftighet i vannmiljø, er lite nedbrytbar og har bioakkumulerende egenskaper. Harmoniserte klassifiseringer (som innebærer «enighet om klassifisering») er vedtatt av myndighetene i EU og er bindende. For stoffer som ikke har harmonisert klassifisering, eller der bare noen av fareklassene er harmonisert, har industrien plikt til å selvklassifisere i henhold til kriteriene i CLP. CLP står for «Klassifisering og merking av kjemikalier» (9). Videre, triklosan er funnet høyt oppe i næringskjeden, og laboratorieforsøk har vist at det svært lett hoper seg opp i levende organismer. Det er forbudt å selge eller bruke biocidprodukter med triklosan. Det er heller ikke tillatt å selge produkter som for eksempel tekstiler og plastmaterialer som er behandlet med triklosan for å beskytte produktet (biocidforskriften). Under det europeiske kjemikalierregelverket REACH (registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals) er triklosan omfattet av flere prosesser for å bedre belyse stoffets egenskaper, inkludert om det er en miljøgift, og om stoffet har hormonforstyrrende egenskaper. Triklosan står på «Den norske prioritetslista» fra Miljødirektoratet, fordi den anses som «*alvorleg trussel mot helse og miljø*» (13).

Triklosan virker både som et baktericid ved høye brukskonsentrasjoner og bakteriostatisk ved lavere konsentrasjoner. Baktericide midler dreper bakteriene og bakteriostatiske midler bare hemmer formeringen av bakteriene. Uttrykkene brukes ofte om antibiotika (10;11). Det er påvist resistensmekanismer i enkelte bakterier som *Escherichia coli*, *Staph. aureys* og *Pseudomonas aeruginosa*. Det er en økende bekymring for både videre resistensutvikling i de bakterier som allerede har påvist resistens mot triklosan og faren for utvikling av kryssresistens (14).

Klorheksidin, miljøpåvirkning og antibiotikaresistens

Vi har ikke funnet noe om miljøpåvirkning fra bruk av klorheksidin i suturer. Stoffet er klassifisert som skadelig for miljøet, men oppfyller ikke PBT-kriteriene (stoffer som er **p**ersistente [vedvarende], **b**ioakkumulerende og **t**oksiske) ser det ut til. Det er persistent og toksisk, men ikke bioakkumulerende. Med tanke på omfattende bruk i private hjem og på sykehus er det vel vanskelig å se at bruk i suturer kan utgjøre en forskjell for totalt nivå i miljøet.

Ifølge Legemiddelhåndboka (12), sist oppdatert 13.08.2018, er klorheksidin sammen med alkoholene det mest benyttede huddesinfeksjonsmiddelet i Norge. Ved påføring binder det seg til huden, men absorberes ikke og gir lite hudirritasjon og allergiske reaksjoner.

Videre står det (12):

«Klorheksidin har et bredt antimikrobielt spekter og virker både mot grampositive og gramnegative bakterier. Effekten er best på grampositive bakterier. Enkelte gramnegative bakterier, spesielt Proteus, Providencia og Pseudomonas kan være resistente. Det har ikke baktericid effekt på mykobakterier alene. Klorheksidin er et biguanid som er tilgjengelig som dihydroklorid, diacetat og glukonat.

Det er en mulighet for at bakterier kan bygge opp resistens mot klorheksidin ved eksponering for lave mengder (13;14). For å optimalisere bruken av klorheksidin som belegg på suturer har in vitro eksperimenter indikert at mengden belegg må tilpasses slik at det har en effekt på bakteriene uten å ha en negativ effekt på kroppens egne celler (eukaryotiske celler) (15). For høye mengder med klorheksiden kan drepe eukaryotiske celler, og dermed føre til cellelevsdød i områder der suturene belagt med klorheksidin brukes. Det er derfor viktig at nivået av klorheksidin som brukes i suturene på markedet er tilpasset for å unngå cellelevsdød.

Beskrivelse av nedbrytbare suturer

Det er to hovedtyper av suturer: nedbrytbare og ikke-nedbrytbare. Denne metodevurderingen omhandler kun nedbrytbare suturer. Blant de nedbrytbare suturene finnes glatte, flettede og knytefrie suturer.

Standard suturer (uten antimikrobielle midler)

Nedbrytbare suturer kan være laget av naturlige materialer (16;17)(for eksempel kollagen), syntetiske materialer laget av ulike kjemiske plastforbindelser eller både naturlige og syntetiske materialer. Hver sutur er bygget opp av trådliknende substanser kalt filamenter, enten én (monofilament – glatte suturer) eller flere sammen (polyfilament – flettede suturer). Suturer som er monofilament kan også produseres som knytefrie suturer, også kalt mothakkede suturer. Dette innebærer at kirurgen kan sy kontinuerlig siden man ikke trenger å lage knute, fordi små pigger i suturen fester den i vevet. Nedbrytningen av suturene skjer når de kommer i kontakt med vann (hydrolysereaksjoner) enten i eller utenfor kroppen(18). Materialene suturen er laget av, og om det er mono- eller polyfilamenter, avgjør hvor lang tid det tar å bryte ned suturen. De flettede suturene har økt styrke og lenger nedbrytningstid. Bruksområdene til suturen blir definert av materialet suturen er bygget opp av. I vedlegg 1, tabell 1 finnes en oversikt over ulike typer suturer med navn, produsent, materiale og nedbrytningstid.

Suturer belagt med triklosan eller klorheksidin

Suturer belagt med antimikrobielle midler som triklosan og klorheksidin er syntetiske. Triklosanbelagte suturer som er på det norske markedet er produsert av Ethicon, og de produserer triklosanbelagte glatte, flettede og knytefrie suturer. Klorheksidinbelagte suturer som er markedsført i Norge er produsert av B Braun. De hevder at det bare er de flettede suturene som har behov for antimikrobielle belegg fordi bakterier ikke vil kunne feste seg på samme måten på glatte, monofile suturer (7). Det er dermed kun de flettede suturene som belegges med klorheksidin. Indikasjoner for bruk av antimikrobielle suturer med navn og produsent er i vedlegg 1, tabell 2. Tabell over ulike produsenter er i vedlegg 2, tabell 3.

Klassifisering av sår i operasjonsområdet, renhetsgrader og infeksjoner i sårrområde

Triklosanbelagte suturer benyttes ved en rekke ulike operasjonstyper, og sår i operasjonsområdet klassifiseres gjerne i fire kategorier etter renhetsgrader. Nedenfor er a) «Klassifikasjon av renhetsgrad av kirurgiske sår» og b) «Kriterier for postoperative sår-infeksjoner» gjengitt fra FHI sin nettside om mal for overvåkning av infeksjoner i operasjonsområde (2):

a) Renhetsgrad

Kirurgen definerer renhetsgrad etter følgende kriterier:

- 1. Rene sår inkluderer ikke-infiserte operasjonssår uten tegn til betennelsesreaksjon, og hvor verken luftveier, gastrointestinaltractus, urogenitaltractus eller nese-svelgkaviteten er berørt. I tillegg er de lukket primært, og om nødvendig drenert med lukket drenasje. Operasjonssår etter inngrep pga. ikke-penetrerende (stumpe) traumer bør plasseres i denne kategorien.*
- 2. Rene-kontaminerte sår inkluderer operasjonssår hvor luftveier, gastrointestinal- eller urogenitaltraktus er berørt under kontrollerte betingelser og uten uvanlig*

forurensing. Spesielt operasjoner i galleveier, appendix, vagina og svelg kan plasseres i denne kategori, dersom det ikke er tegn til infeksjon eller det har oppstått større svikt i teknikken.

3. Kontaminerte sår inkluderer åpne, friske, traumatiske sår; operasjoner med stor svikt i den aseptiske teknikk eller med mye søl fra mage-tarmtraktus og sår hvor det viser seg at man finner akutt ikke-purulent betennelsesreaksjon.
4. Urene og infiserte sår inkluderer gamle traumatiske sår med rester av devitalisert vev og alle sår med klinisk manifest infeksjon, eller perforerte innvoller. Denne definisjonen peker på at mikroorganismene som forårsaker den postoperative sårinfeksjonen, var til stede i operasjonsområdet før operasjonen.

b) Kasusdefinisjon av infeksjon i operasjonsområde

Infeksjon i operasjonsområde skal diagnostiseres av lege i henhold til epidemiologiske kriterier beskrevet i de europeiske kasusdefinisjonene. Det er viktig at leger som er involvert i diagnosesetting kjenner de epidemiologiske kriterier, og er oppmerksomme på at disse kan avvike fra kliniske diagnostiske kriterier.

INFEKSJON I OPERASJONSOMRÅDE

Overflatisk postoperativ sårinfeksjon

Infeksjon som oppstår innen 30 dager etter operasjonen OG infeksjonen omfatter kun hud og subkutant vev omkring snittet OG minst ett av de følgende:

1. Purulent sekresjon fra såret
2. Isolering av mikroorganismer ved dyrking av væske eller vev fra det overfladiske snittet, i prøve tatt ved aseptisk teknikk
3. Når kirurg åpner såret pga. tegn til infeksjon
4. Lege har stilt diagnosen overflatisk sårinfeksjon

Dyp postoperativ sårinfeksjon

Infeksjon som oppstår innen 30 dager etter operasjon uten innsetting av implantat, eller innen 90 dager etter operasjon med innsetting av implantat OG infeksjonen synes å være relatert til operasjonen OG infeksjonen omfatter dypt bløtvev (for eksempel fascie, muskel) omkring snittet OG minst ett av de følgende:

1. Purulent sekresjon fra det dype snittet, men ikke fra organ/hulromdelen av operasjonsområdet
2. Et dypt snitt åpner seg spontant eller åpnes med hensikt av kirurg når pasienten har minst ett av følgende tegn eller symptomer: feber ($>38^{\circ}\text{C}$), lokal smerte eller ømhet, med mindre snittet er dyrkingsnegativt
3. En abscess eller andre tegn på infeksjon som omfatter det dype snittet blir påvist ved direkte undersøkelse, under reoperasjon eller ved histopatologisk eller radiologisk undersøkelse

4. En kirurg eller behandlende lege har stilt diagnosen dyp postoperativ sårinfeksjon

Postoperativ infeksjon i organ/hulrom

Infeksjon som oppstår innen 30 dager etter operasjon uten innsetting av implantat, eller innen 90 dager etter operasjon med innsetting av implantat OG infeksjonen synes å være relatert til operasjonen OG infeksjonen omfatter andre deler av kroppen (for eksempel organer og hulrom) enn snittet, som ble åpnet eller manipulert under en operasjon OG minst ett av de følgende:

1. Purulent sekresjon fra dren lagt inn gjennom separat innstikksted i organet/hulrommet
2. Isolering av mikroorganismer ved dyrking av væske eller vev fra organet/hulrommet, i prøve tatt ved aseptisk teknikk
3. En abscess eller andre tegn på infeksjon som omfatter organet/hulrommet blir påvist ved direkte undersøkelse, under reoperasjon eller ved histopatologisk eller radiologisk undersøkelse
4. En kirurg eller behandlende lege har stilt diagnosen postoperativ infeksjon i organ/hulrom

Mer utfyllende definisjoner på infeksjoner i operasjonsområde finnes på FHI sin nettside om mal for overvåkning av infeksjoner i operasjonsområde (2).

Ved operasjoner med høy infeksjonsrisiko, eller rene operasjoner med risiko for infeksjoner med spesielt alvorlige konsekvenser for pasienten, er antibiotikaproylaksis indisert for å forebygge infeksjon i operasjonsområdet (19).

Infeksjonsrisiko

Infeksjonsfaren er ulik ved ulike operasjonstyper og om operasjonen er planlagt (elektiv) eller ikke-planlagt som etter skader og ulykker. En operasjon i buken med forurensning (kontaminering) fra tarmen vil kunne være forskjellig fra en operasjon av bløtvev uten forurensning. Risiko for infeksjoner vil variere med grad av tilstedeværelse av sykdomsfremkallende bakterier og mikroorganismer. Ved en ulykke og ikke-planlagt operasjon vil risiko for forurensning og bakterier være vesentlig forskjellig fra en planlagt operasjon der forholdsregler kan tas. Det kan derfor være viktig å undersøke om bruk av triklosanbelagte suturer er mer nødvendig eller har større nytte (alternativt ulempe) ved ulike operasjonstyper og renhetsgrader.

De inkluderte studiene i NICE-rapporten er av varierende kvalitet og med store forskjeller i antall deltakere. Selv om infeksjoner er en vanlig komplikasjon etter operasjoner, er forekomsten relativt sjelden. Små studier vil derfor ha mindre sjanse til å fange opp et representativt antall infeksjoner sammenliknet med store studier, og tilfeldigheter vil spille en større rolle. For å få et så pålitelig resultat som mulig er det derfor viktig at studiene har god kvalitet og har inkludert tilstrekkelig antall deltakere.

Infeksjonsfaren etter operasjoner og antibiotikaresistens varierer mellom land og kontinenter. I Norge og flere land vi vanligvis sammenlikner oss med er infeksjonsfaren og grad av antibiotikaresistens lav sammenliknet med infeksjonsfaren og antibiotikaresistens i lav- og middelinntektsland. I hvilken grad dette kan påvirke effekt av triklosan vet vi ikke. I NICE-rapporten har forskerne gjort en egen subgruppeanalyse av studier fra Storbritannia. Dersom det er mulig, kan det være nyttig om vi gjør en tilsvarende analyse fra land som kan sammenliknes med norske forhold.

Mange av studiene i NICE-rapporten var finansiert av firmaet som produserer suturtene, dvs. Ethicon. Ifølge Cochrane handbook skal studiefinansiering ikke inngå i vurderingene av risiko for systematiske skjevhet fordi det ikke er ansett å påvirke intern validitet. Like fullt kan en slik finansiering ha en påvirkning på resultatet og utfallsmålet infeksjoner. En vurdering av resultatene fra studier som er finansiert av firma og resultater fra studier som ikke er finansiert av firma kan muligens avdekke om dette har betydning.

Det finnes ulike anbefalinger om bruk av triklosanbelagte suturer for barn og for voksne. Men det er også ulike anbefalinger for bruken hos barn (6;20). Ulike populasjoner kan muligens ha bedre eller dårligere nytte av bruk av triklosanbelagte suturer for å forebygge infeksjoner i operasjonsområde. Siden anbefalingene i Norge er ulik for barn og for voksne, kan en nærmere analyse muligens være klargjørende.

I NICE-rapporten har forskerne utført subgruppeanalyser av studier der deltakerne var voksne, studier av henholdsvis høy, middels og lav kvalitet, studier med deltakerantall over 1000 og over 500, studier klassifisert etter renhetsgrad, og studier av populasjoner fra Storbritannia. For å få så robuste og gyldige resultater for infeksjonsrisiko som mulig, og for å kunne sammenlikne våre resultater med resultatene fra NICE-rapporten, planlegger vi å gjøre tilsvarende. Vi vil imidlertid ha større fokus på subgruppeanalyser av operasjonstyper og i den grad det er mulig av renhetsgrader av operasjonstypene eller operasjonssårene. I tillegg planlegger vi å vurdere resultatene for studier finansiert av firma og studier som ikke er finansiert av firma.

Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?

NICE-rapporten har inkludert flere nye studier som er publisert etter vurderingen som ble gjort av Folkehelseinstituttet i 2018 så evidensgrunnlaget er styrket siden den gang. Men, vi vet også at det nylig er publisert en stor randomisert kontrollert studie fra lav- og middel inntektsland som ikke er inkludert i rapporten. En oppdatering og inklusjon av de nyeste studiene vil muligens kunne styrke evidensgrunnlaget ytterligere for vurderingen om bruk av triklosanbelagte suturer. Vi ønsker også å inkludere en vurdering av triklosans påvirkning på miljø og antibiotikaresistens. Fokuset vil være rettet mot norske forhold siden infeksjonsfare og resistensproblematikk varierer mellom land og kontinenter. I Norge er denne lavere sammenliknet med andre land, men vi påvirkes av internasjonale forhold og kan forvente at resistensproblematikken kan øke. Fra Bestillerforum for nye metoder har vi blitt bedt om å gjøre en fullstendig metodevurdering.

Dette inkluderer en helseøkonomisk evaluering, som skal omhandle norske forhold og norske kostnader. Dette besvares ikke i NICE-rapporten.

Mål og problemstilling

Hensikten med denne metodevurderingen er å undersøke effekt, sikkerhet og helseøkonomiske konsekvenser ved bruk av triklosanbelagte suturer sammenliknet med standard suturer for forebygging av postoperative sårinfeksjoner. Siden det i den regionale avtalen for Helse Sør-Øst inngår klorheksidinbelagte suturer tildelt som andre-prioritets leverandør for antimikrobielle suturer, vurderer vi det også som relevant å undersøke om det finnes studier som sammenlikner klorheksidinbelagte suturer med standard suturer.

I tillegg ønsker vi å belyse hvordan triklosanbelagte suturer kan påvirke miljøet og antibiotikaresistens.

Problemstillingene som ønskes besvart ved denne metodevurderingen er:

1. Hva er effekt og sikkerhet av triklosanbelagte suturer sammenliknet med standard suturer ved forebygging av infeksjon i operasjonsområde?
2. Hvilke studier finnes om effekt og sikkerhet av klorheksidinbelagte suturer sammenliknet med standard suturer ved forebygging av infeksjon i operasjonsområde?
3. Hva er forholdet mellom kostnader og helseeffekter ved bruk av triklosanbelagte suturer sammenliknet med suturer uten triklosan ved forebygging av infeksjoner i operasjonsområde? Eventuelt, hva er kostnader knyttet til klorheksidinbelagte suturer?
4. Vurdere om bruk av triklosanbelagte suturer kan påvirke miljøet.
5. Vurdere om bruk av triklosanbelagte suturer kan føre til resistensutvikling slik at effekten av klinisk viktige antimikrobielle midler reduseres.

Effekt og sikkerhet

Metode

I forslaget som Ethicon har sendt til Nye metoder, og som ligger til grunn for oppdraget om denne metodevurderingen, refererer de til NICE-rapporten (4). NICE-rapporten er publisert relativt nylig, i juni 2021 med søk utført 10. mars 2021, og holder god metodisk kvalitet (vedlegg 3). Vi vil derfor gjenbruke en del av arbeidet, men vi vil blant annet gjennomføre egne litteratursøk nærmere beskrevet nedenfor i avsnittet «Litteratursøk».

I problemstilling 1 skal vi undersøke effekt og sikkerhet av triklosanbelagte suturer sammenliknet med standard suturer. Inklusjonskriteriene for denne problemstillingen er beskrevet i PICO 1, der PICO står for populasjon, intervensjon (tiltak), sammenlikningsgrupper (komparator eventuelt kontroll) og utfall.

Inklusjonskriteriene for problemstilling 2, om identifikasjon av studier om effekt og sikkerhet av klorheksidinbelagte suturer sammenliknet med standard suturer, er beskrevet i PICO 2. Populasjon, sammenlikningsgruppe (standard suturer uten antimikrobielle suturer), utfall og litteratursøk i PICO 2 vil være som i PICO 1, men vi vil kun hente inn studiene og presentere disse i en tabell. Vi vil vurdere å gjøre en kvalitetsvurdering av studiene, og eventuelt sette inn forfatterens konklusjon fra sammendraget inn i tabellen.

Fremgangsmåte for problemstilling 3 om helseøkonomiske vurderinger er beskrevet i kapittelet Helseøkonomisk evaluering

I kapittelet «Andre vurderinger», som omhandler problemstilling 4 og 5, beskriver vi metoden (f.eks. inklusjonskriterier, søk og fremstilling) vi vil bruke for å besvare bestillingen om å inkludere en vurdering av eventuelle miljøpåvirkninger samt resistensutvikling ved bruk av triklosanbelagte suturer.

Vi følger anbefalinger fra Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (21) og Cochrane Handbook (22).

Ekstern faggruppe

Før oppstart av prosjektet rekrutterte vi fageksperter oppnevnt av Nye metoder med kompetanse innen kirurgi, infeksjonsmedisin og transplantasjon, og smittevern, samt én medarbeider fra Nasjonalt kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS) og én fra Miljødirektoratet som eksterne medarbeidere i prosjektet. Vi kontaktet også Funksjonshemmedes fellesorganisasjon og Norsk forening for stomi, reservoar og mage- og tarmkreft (NORILCO) for å høre om det var hensiktsmessig å involvere brukere i denne metodevurderingen. I samråd med NORILCO kom vi frem til at dette ikke var hensiktsmessig fordi problemstillingen er svært teknisk og gjelder mange ulike pasientgrupper (type operasjoner).

Fagekspertenes oppgaver vil være å bidra med utfyllende informasjon om tiltakene, klinisk praksis, erfaringer med prosedyrene, relevante publikasjoner og utforming av inklusjonskriteriene i PICO på bakgrunn av problemstillingen(e). Fagekspertene vil også bidra i metoddelen om effekt og sikkerhet; for eksempel ved gjennomgang av studier og klassifisering/gruppering av intervensjoner, renhetsgrader etc. I tillegg vil ekspertene bidra med tolkning av resultater og gi innspill til diskusjonen i rapporten. Enkelte avsnitt i rapporten, det vil si avsnittene om miljøpåvirkninger og antibiotikaresistens, vil i hovedsak forfattes av henholdsvis Maris Gudbrandsen fra Miljødirektoratet og Kristin Hegstad fra UNN.

Inklusjonskriterier effekt og sikkerhet, PICO 1

Triklosanbelagte suturer versus standard suturer

Vi har følgende inklusjonskriterier for forskningsspørsmålet om effekt og sikkerhet ved bruk av triklosanbelagte suturer (suturane skal være impregnert og produsert fra leverandør) sammenliknet med ikke-belagte suturer:

Populasjon	Voksne og barn som trenger sårlukking etter et kirurgisk inngrep, og hvor absorberbare suturer er et passende alternativ
Intervensjon, tiltak	Triklosanbelagte suturer
Sammenligning	Standard suturer, samme type sutur uten triklosan
Utfall	Primærutfall: <ul style="list-style-type: none">• Insidens av infeksjoner i operasjonsområdet innen 30 dager• Type infeksjoner<ul style="list-style-type: none">○ Overflatiske postoperative sårinfeksjoner innen 30 dager○ Dype postoperative sårinfeksjoner innen 30 til 90 dager○ Postoperative infeksjoner i organ/hulrom innen 30 til 90 dager

	<ul style="list-style-type: none"> • Alvorlighetsgrad av infeksjoner – angi validert skåringsystem feks ASEPSIS sår score • Insidens av sårruptur Sekundærutfall: <ul style="list-style-type: none"> • Lengde på postoperativ innleggelse • Reinnleggelser relatert til sårinfeksjon • Antibiotikabruk • Feber, hevelse, rødhet
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier.
Publikasjonsår	Ingen begrensning
Land/Kontekst	-
Språk	Engelsk, norsk, svensk og dansk
Annet	-

Vi vurderte å inkludere ikke-randomiserte studier fordi forekomsten av infeksjoner er relativt sjeldent, og ikke-randomiserte studier, som for eksempel registerstudier, kan inkludere et vesentlig større antall deltakere enn randomiserte studier. Imidlertid var de ikke-randomiserte studiene i NICE-rapporten ikke særlig større enn RCT-ene, og kun to av dem hadde mer enn 1000 deltakere. Ifølge fagekspertene er det heller ikke sannsynlig å finne registerstudier som har registrert bruken av ulike type suturer under operasjonene, og vi vil ikke finne registre som omfatter alle typer operasjoner. Da måtte vi i tilfelle gå inn i hver eneste type operasjon, noe som er svært tidkrevende. Vi velger derfor kun å ta med randomiserte kontrollerte studier.

Utfall som vi planlegger skal med i Sof-tabell er infeksjoner og subgruppenanalyser (se avsnittet Metaanalyser under) av disse, samt sårrupturer.

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderer følgende typer studier:

- Ikke-randomiserte studier og studier uten kontrollgruppe

Inklusjonskriterier, identifikasjon av studier om klorheksidinbelagte suturer, PICO 2

Det er gjort få studier med klorhesidinbelagte suturer, og for å få med det som finnes velger vi derfor å ta med alle typer studiedesign så sant studiene har kontrollgruppe.

Klorheksidinbelagte suturer versus standard suturer

Populasjon	Voksne og barn som trenger sårlukking etter et kirurgisk inngrep» og hvor absorberbare suturer er et passende alternativ
Intervensjon, tiltak	Klorheksidinbelagte suturer

Sammenligning	Standard suturer (uten antimikrobielle midler)
Utfall	Som for PICO 1
Studiedesign	Studier med kontrollgruppe (inkludert retrospektive)
Publikasjonsår	Ingen begrensning
Land/Kontekst	-
Språk	Engelsk, norsk, svensk og dansk

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderer følgende typer studier:

- Studier uten kontrollgruppe

Litteratursøk

Bibliotekar (EH) vil utarbeide en søkestrategi i samarbeid med prosjektgruppen og deretter utføre søkene og dokumentere prosessen. Søket vil inneholde relevante kontrollerte emneord (f.eks. Medical Subject Headings) og fritekstord (ord i tittel og sammendrag) for triklosan og klorheksidin (andre antimikrobielle stoffer) kombinert med emneord og fritekstord for suturer. Vi vil ekskludere dyreforsøk i søket, men ellers ikke avgrense på studiedesign, publikasjonsår eller språk. En annen bibliotekar, Gunn Eva Næss, vil fagfelleverdure søkestrategien. Søket vil etter planen gjennomføres i september 2022 i følgende kilder:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)
- Embase (Ovid)
- MEDLINE (Ovid)
- Scopus (Elsevier)
- Clinical Trials (U.S. National Library of Medicine)
- International Clinical Trials Registry Platform (World Health Organization)

Vi vil samle søketreffene i referansehåndteringsverktøyet EndNote (23) før videre opplasting til EPPI-Reviewer (24).

Når alle referansene fra hovedsøket er gjennomgått, vil vi bruke programvaren CitationChaser (25) for å hente ut referansene fra litteraturlistene i inkluderte artikler, så kalt "backwards citation". På den måten kan vi identifisere mulig relevante artikler databasesøkene eventuelt ikke har fanget opp. Mulige årsaker til at en artikkel mangler, kan for eksempel være at artikkelforfatterne har brukt annen terminologi enn vi har benyttet i våre søk, eller fordi det aktuelle tidsskriftet ikke er indeksert i databasene vi har valgt.

Utvelging av studier

To prosjektmedarbeidere (LG, HAH og/eller AP) gjør uavhengige vurderinger av titler og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene, og innhenter relevante publikasjoner i fulltekst. Deretter vurderer prosjektmedarbeidere uavhengig av hverandre fulltekstpublikasjonene opp mot inklusjonskriteriene. Uenighet om vurderingene av titler/sammendrag og inklusjon av fulltekstpublikasjoner løser vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider (HAH og/eller AP)

Vi bruker maskinlæringsfunksjoner i det elektroniske verktøyet EPPI-Reviewer (24) for å hjelpe oss med å vurdere titler og sammendrag mer effektivt. Enkelt sagt betyr maskinlæring at vi tar i bruk algoritmer som gjør at datamaskinen er i stand å lære fra og utvikle sin beslutningsstøtte basert på empiriske data. Vår maskinlæringsplan er følgende:

1. For raskt å kunne identifisere referanser med randomisert kontrollert studiedesign (RCT) bruker vi «Cochrane RCT classifier» (26). Classifiseren er bygget, trent opp og validert på 280 000 helsefaglige referanser, som gjør at den med høy grad av sikkerhet klarer å skille mellom ønsket og ikke ønsket studiedesign innenfor dette fagfeltet. Vi sender studier klassifisert med >10 % sannsynlighet for å være RCT-er videre til «priority screening». De resterende referansene vil bli vurdert til sist (se punkt 4).
2. For å raskt identifisere publikasjoner relevante for den helseøkonomiske analysen vil vi bruke «The economic evaluation classifier» (24). Her vil vi ha særlig fokus på artiklene som har 50 % eller høyere sannsynlighet til å inneholde en helseøkonomisk evaluering. Hvis antallet referanser er svært lavt, vil vi vurdere å også se på artikler med lavere sannsynlighet.
3. I arbeidet med å vurdere titler og sammendrag benytter vi rangeringsalgoritmen «priority screening» (24). Algoritmen læres opp av forskernes avgjørelser om inklusjon og eksklusjon av referanser på tittel- og sammendragsnivå. Referanser som algoritmen anser som mer relevante, blir skjøvet frem i «køen». Ved en tydelig utflating av inklusjonskurven i programvaren eller etter å ha screenet 100 studier uten å finne en relevant referanse, vurderer én prosjektmedarbeider de neste 50 referansene alene. Finner prosjektmedarbeideren fremdeles ikke én relevant referanse, stopper vi å screene manuelt, basert på antakelsen om at de resterende referansene høyst sannsynlig er irrelevante.
4. Deretter vil vi for å finne flere relevante referanser til PICO 2 bruke «priority screening» på referansene klassifisert til å ha 0–9 % sannsynlighet for å være en RCT. I dette inngår studier med andre design, samt konferansesammendrag, rapporter etc., som har svært liten sannsynlighet for å være RCT-er. Etter å ha screenet 50 studier uten å finne én relevant referanse, vurderer én prosjektmedarbeider de neste 50 referansene alene. Finner vi fremdeles ingen stopper vi å screene manuelt.

Studier i vedlegg

Ekskluderte fulltekstartikler og relevante studier fra studieregistrene Clinical Trials og ICTRP vil settes i tabeller i vedlegg. Dersom vi identifiserer konferansesammendrag (RCT-er omtalt i abstrakter) som tilfredsstillende kriteriene i PICO 1, vil disse også settes i tabeller, eventuelt i vedlegg.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vurderer risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene og benytter Cochranes Risk of Bias v1 (27) for RCT-ene siden denne versjonen var benyttet i NICE-rapporten.

Medarbeidere i grupper på to (LG, HAH og/eller AP) gjør disse vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løses vi ved diskusjon eller ved å konferere med prosjektmedarbeider nummer tre (LG, HAH og / eller AP).

Metodisk kvalitet av NICE-rapporten ble vurdert med sjekklisten for systematiske oversikter (vedlegg 3) fra Metodehåndboken på FHI (28).

Uthenting av data

Én medarbeider (LG, HAH eller AP) henter ut data fra de inkluderte studiene og en annen (LG, HAH eller AP) kontrollerer dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Ved uenighet konfererer vi med en tredje prosjektmedarbeider (LG, HAH eller AP).

Vi henter ut følgende data fra de inkluderte studiene: bibliografiske data om publikasjonen, data om populasjon, data om intervensjon/tiltak, data om sammenligning, data om utfallsmålene, data om kontekst, og variabler som ble justert for i analysene. Vi planlegger å kontakte artikkelforfatterne ved manglende data på primærutfallet infeksjoner, ellers ikke. Imidlertid har vi hatt omfattende kontakt med Melanor, bransjeorganisasjonen for medisinsk utstyr og in vitro-diagnostisk utstyr; firmaene Ethicon og Braun; samt Sykehusinnkjøp for å få informasjon om suturene og produksjon av disse, om mulige relevante nye studier, og om type suturer som er i innkjøpsavtalene i Norge.

Analyser

Vi vil kontakte statistiker ved behov for veiledning og bistand underveis i prosessen med utarbeiding av metodevurderingen.

Effektestimater

For dikotome utfall beregner vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall beregner vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI ved like målemetoder og standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference; SMD) med 95 % KI ved ulike målemetoder. SMD tilsvarer

Hedges g, som ofte tolkes på følgende måte: liten effektstørrelse=0,2, medium effektstørrelse=0,5 og stor effektstørrelse=0,8.

Der det er mulig beregner vi også RR, MD og SMD med 95 % KI for studier der forskerne ikke har oppgitt disse selv. Vi beregner effektestimater for relevante utfall rapportert i de inkluderte studiene, selv om det ikke er mulig å gjøre metaanalyser.

Vi vil bruke relative effektestimater (RR) direkte fra de inkluderte studiene dersom disse oppgis. Dersom studiene rapporterer data på andre måter, f.eks. i figurer eller grafer, vil vi vurdere å hente ut tilgjengelig data og, når mulig, bruke standardmetoder for å imputere relative effektestimater som kan settes inn i metaanalysene.

Statistisk sett er justerte effektestimater å foretrekke fremfor ujusterte effektestimater (som f.eks. antall hendelser). Justeringer trengs for å håndtere både presisjon og systematisk skjevhet.

Metaanalyser

Vi sammenstiller resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser der det er mulig. Det vil si at studiene må være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning, utfallsmål, og ev. forvekslingsfaktorer som studien har justert for. Når det ikke er forsvarlig å utføre metaanalyser vil vi analysere resultatene narrativt.

Ettersom vi ikke kan forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall er identiske i de inkluderte studiene bruker vi random effekt-modell i metaanalysene. Hvis studiene oppgir både justerte og ujusterte effektestimater, bruker vi de justerte estimatene. Vi vil gjøre en parvis metaanalyse og presenterer forestplots og effektestimater for hver metaanalyse.

For utfallsmålet infeksjoner planlegger vi å gjøre subgruppeanalyser på (se også Infeksjonsrisiko i innledningen):

- a) studier med deltakerantall over 1000 og over 500.
 - b) studier med henholdsvis lav, middels og høy risiko for systematiske skjevheter
 - c) operasjonstyper
 - d) rene og urene prosedyrer
 - e) studier finansiert av firma og studier som ikke er finansiert av firma
 - f) eventuelt: studier fra land det er naturlig å sammenlikne seg med – (muligens nordiske eller skandinaviske studier – tilsvarende er gjort i NICE-rapporten for studier fra Storbritannia)
 - g) eventuelt: studier på barn og studier på voksne
- a, b, og til dels d og g er også gjort i NICE-rapporten.

Vi presenterer forestplots og samlede effektestimater for hver subgruppe.

Vi vil undersøke mulige kilder til heterogenitet i studienes resultater ved å inspisere KI, beregne I^2 og Chi^2 .

Alle analyser og beregninger blir utført i programvaren Review Manager (29).

Narrative analyser

Vi beregner og viser effektestimater for relevante utfall rapportert i de inkluderte studiene selv om det ikke er mulig å gjøre metaanalyser. Resultatene vil presenteres i tabeller eller i forest plot med delestimater eller enkeltestimater.

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene, mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen bruker vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (30) og det digitale verktøyet GRADEpro (31). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

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

Vi bruker studiedesign som utgangspunkt og vurderer så fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen: risiko for systematiske skjevheter (risk of bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direktet (directness) og formidlingsskjevhet (publication bias).

For ikke-randomiserte studier er det mulig å vurdere oppgradering av dokumentasjonen. Det gjøres ved å vurdere følgende tre kriterier: sterke eller veldig sterke assosiasjoner/sammenhenger mellom tiltak og utfall (det vil si at den beregnede effekten er så stor at det er usannsynlig at den skyldes tilfeldigheter), store eller veldig store dose-

responseeffekter, der alle sannsynlige forvekslingsfaktorer (confounders) ville ha bidratt til å redusere effektestimaten.

Vi vil vurdere tilliten til resultatene for følgende utfall: se PICOS: infeksjoner, sårrupturer, lengde på postoperativinnleggelse, reinnleggelser og eventuelt antibiotikabruk.

To medarbeidere (LG, HAH og/eller AP) vurderer tilliten til resultatene sammen. Uenighet om vurderingene løser vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider (HAH eller AP).

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (30) og www.gradeworkinggroup.org.

Helseøkonomisk evaluering

Metode

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av ulike behandlingsstrategier eller tiltak hvor man vurderer både kostnader og helseeffekter ved de ulike tiltakene. Vi sammenligner vanligvis det nye tiltaket med dagens praksis. Dersom det nye tiltaket vi skal vurdere forventes å koste mer og samtidig gi en større helseeffekt, bør det utføres en kostnad-effektanalyse som beregner forholdet mellom kostnader og helseeffekt knyttet til tiltakene som sammenlignes. Den anbefalte analysemetoden er en kostnad-effektanalyse med kvalitetsjusterte leveår (quality-adjusted life year, QALY) som effektmål, hvor resultatet uttrykker hvor mye ekstra et tiltak koster per helseeffekt/QALY. Hvis det nye tiltaket forventes å koste mindre og gi en større helseeffekt, kan en kostnadskonsekvensanalyse av de økonomiske konsekvensene ved en eventuell innføring være aktuell. Valg av analysemetode vil derfor avhenge av resultatene fra oppsummeringen av studier på effekt og sikkerhet. Valg av analysemetoder er også avhengig av problemstilling, og tilgjengelighet og pålitelighet av data.

I NICE-rapporten er det utført en kostnadskonsekvensanalyse (økonomiske konsekvenser) av triklosanbelagte suturer til forebygging av postoperative sårinfeksjoner. De konkluderer med en reduksjon i risiko for sårinfeksjon ved bruk av triklosanbelagte suturer på cirka 30 %, og at dette vil kunne føre til kostnadsbesparelser i helsetjenesten (4). I NICE skal en kostnadskonsekvensanalyse benyttes når metoden skal gjennom Medical Technologies Evaluation Programme. Én av faktorene som avgjør om metoden skal gjennom dette programmet er at det skal virke sannsynlig at metoden gir lignende klinisk nytte til lavere eller samme kostnad, eller mer klinisk nytte til samme kostnad (32).

Vi planlegger å gjøre en analyse av økonomiske konsekvenser, slik som i NICE-rapporten, basert på antakelsen om at tiltaket både gir større helseeffekt og er kostnadsbesparende.

Basert på resultatene av subgruppeanalysene i effekt- og sikkerhetsdelen vil vi vurdere å gjøre helseøkonomiske analyser for enkelte av disse gruppene, henholdsvis for ulike operasjonstyper, og for rene og urene prosedyrer. Vi vil også vurdere å gjøre en kostnadsvurdering av klorheksidinbelagte suturer, samt anslå budsjettkonsekvenser i form av økt/reduert bruk av triklosanbelagte (og ev. klorheksidinbelagte) suturer; ved bruk på alle aktuelle pasientpopulasjoner eller noen utvalgte populasjoner. Vi vil utføre sen-

sitivitetsanalyser som viser hvordan usikkerheten i dataene knyttet til ulike forutsetninger påvirker resultatet. Analysen vil bli utført i et helsetjenesteperspektiv i henhold til Prioriteringsmeldingen (33).

Vi vil innhente informasjon om norsk behandlingspraksis og ressursbruk fra oppnevnte fageksperter og fra publisert litteratur. For å finne relevant litteratur vil vi gjøre et litteratursøk som beskrevet i effekt- og sikkerhetsdelen, og anvende «economic evaluation classifiser» i EPPI-Reviewer (24).

Andre vurderinger

Miljøpåvirkning

I dette avsnittet vil vi kort gjøre en vurdering av triklosanbelagte suturers mulige påvirkning på miljøforurensning. Marius Gudbrandsen fra Miljødirektoratet vil utforme avsnittet og bestemme metode og fremgangsmåte. Søk og litteraturhenvisning vil ikke gjøres systematisk.

Antibiotikaresistens

I dette avsnittet vil vi kort beskrive triklosanbelagte suturers påvirkning på antibiotikaresistens. Kristin Hegstad ved UNN, avdeling for mikrobiologi og smittevern, vil utforme avsnittet og bestemmer metode og fremgangsmåte. Søk og litteraturhenvisning vil ikke gjøres systematisk.

Spørsmålene som vil undersøkes er:

Kan effekten av klinisk viktige antimikrobielle midler reduseres på grunn av resistensutvikling ved bruk av triklosanbelagte suturer? Og i så fall, hvilke antimikrobielle midler og bakterier er det snakk om?

Underspørsmålene er:

- Er triklosanresistens koblet til resistens mot andre antimikrobielle midler?
- Beskrive kjent kryss- eller koresistens hos patogene bakterier (sykdomsfremkallende bakterier), normalflora hos mennesker og forekomst av disse
- Bidrar bruk av triklosan til økt horisontal genoverføring og dermed spredning av resistens? (Spredning av resistens ved horisontal genoverføring kan skje når bakterier får overført resistensgener fra andre bakterier som allerede er motstandsdyktige mot antimikrobielle midler).
- Hvilke konsentrasjoner av triklosan forventes lokalt i pasienten og er dette nok til å påvirke resistensutvikling?

Leveranser og publisering

Hovedleveranse

Leveransen fra dette arbeidet vil være en fullstendig metodevurdering i rapportform. Rapporten er først og fremst beregnet for Bestillerforum for nye metoder, men skal også kunne leses av et bredt publikum. Rapporten skal skrives i et klart språk på norsk. Vi vil publisere rapporten sammen med en nyhetssak på www.fhi.no etter oversendelse til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportenes innhold som en artikkel i et vitenskapelig tidsskrift.

Fagfellevurdering av prosjektplan og rapport

Prosjektplan og rapport klareres av kontaktpunkt i ledelsen før de sendes til fagfellevurdering. En intern fagfelle og den eksterne faggruppen vil gjennomgå prosjektplanen før den sendes til godkjenning av fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak. Når rapportutkastet med resultater foreligger, vil det sendes til den eksterne faggruppen for innspill og bidrag til tolkning av resultater. Én intern medarbeider og en til to eksterne fagpersoner på feltet for henholdsvis effekt og sikkerhet og for helseøkonomi, vil fagfellevurdere den ferdigskrevne rapporten. Etter fagfellers gjennomgang vil vi sende rapporten til godkjenning av fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak.

Tidsplan

Startdato:	I første møte med fagekspertene 02.05.2022 fastsatte vi problemstilling og inklusjonskriterier. Vi foreslo deretter å utvide prosjektet med to måneder for også å kunne omhandle klorheksidinbelagte suturer. Oppstartsdato ble derfor satt til 02.07.2022.
Leveringsfrist:	02.07.2023

Trinn/delleveranse	Fra dato	Til dato
<i>Oppstart etter utvidelse</i>	02.07.22	
<i>Utvikling av prosjektplan</i>	25.04.22	*15.12.22
<i>Litteratursøk</i>	20.08.22	06.09.23
<i>Utvelging av studier</i>	06.09.22	25.10.22
<i>Vurdering av risiko for skjevheter</i>	26.10.22	05.11.22
<i>Uthenting av data</i>	06.11.22	05.01.23
<i>Analyser effekt og sikkerhet</i>	06.01.23	15.03.23
<i>Vurdering av tillit til resultatene</i>	16.03.23	15.04.23
<i>Helseøkonomi: kostnader og ressursbruk</i>	13.05.22	05.01.23
<i>Utvikle helseøkonomisk modell</i>	01.09.22	16.02.23
<i>Helseøkonomiske analyser</i>	17.02.22	01.04.23
<i>Rapportutkast</i>	16.01.23	24.04.23
<i>Fagfellevurdering</i>	25.04.23	09.06.23
<i>Godkjenning</i>	10.06.23	19.06.23
<i>Oversendelse oppdragsgiver</i>	20.06.23	02.07.23
<i>Publisering</i>		

*vi har utvidet prosjektet, se forord. I tillegg måtte vi inkludere en ekstra fagekspert som bidragsyter på antibiotikaresistens noe som kom sent i prosessen.

Tiltak ved ev. forsinkelse

Hvis det oppstår forhold som utgjør en risiko for at leveringsfristen ikke kan overholdes, som f.eks. uforutsett langtidsfravær blant prosjektmedarbeiderne eller andre forhold, vil ett eller flere av følgende tiltak være aktuelle:

- Økt bemanning
- Erstatte prosjektmedarbeidere ved fravær/sykdom
- Forlengelse av leveringsfristen (etter avtale med oppdragsgiver)

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

- Avdeling for smittevern ved FHI arbeider med en veileder for forebygging av infeksjon i operasjonsområde. Metodevurderingsarbeidet samordnes med oppdateringen av veilederen. Veilederen vil deles med metodevurderingslaget under høring. Forfattere: Børseth, Anita Wang; Trondsen, Unni Johansen, Dahle, Ulf Reidar; Sorknes, Nina; Eriksen-Wolle Hanne-Merete; Kacelnik, Oliver; Hyllestad, Susanne
- Svar på oppdrag fra Nye metoder: Notatet «ID2018_070 Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperative sårinfeksjoner»(6).

Referanser

1. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. 2011.
2. Folkehelseinstituttet. Overvåkingsmal for NOIS-POSI[lest 04. august].
3. Arill C, Ethicon JJM. Forslag til metodevurdering: Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon. Nye metoder; 2021.
4. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Plus Sutures for preventing surgical site infection: evidence 2021.
5. EUnetHTA Joint Action 3 WP4. ANTIBACTERIAL-COATED SUTURES VERSUS NON-ANTIBACTERIALCOATED SUTURES FOR THE PREVENTION OF ABDOMINAL, SUPERFICIAL AND DEEP INCISIONAL, SURGICAL SITE INFECTION (SSI). Project ID: OTCA02. 2017.
6. Lund UH, Huitfeldt, A., Sorknes, N. K., Eriksen, H. M., Melien, Ø. ID2018_070_Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018.
7. Borge E, Personlig kommunikasjon med Sykehusinnkjøp HF divisjon sør-øst. 17. juni 2022.
8. Miljødirektoratet. Miljøgifter, Miljøstatus og andre prioriterte stoffer, Triklosan[lest].
9. Miljødirektoratet. Klassifisering og merking av kjemikalier (CLP)[lest].
10. Store norske leksikon. Bactericid.
11. Store norske leksikon. Bakteriostatiske midler.
12. Norsk legemiddelhåndbok. L1.9.2.5 Klorheksidin.
13. Tag ElDein MA, Yassin AS, El-Tayeb O, Kashef MT. Chlorhexidine leads to the evolution of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(11):2349-61. DOI: 10.1007/s10096-021-04292-5
14. Tattawasart U, Maillard JY, Furr JR, Russell AD. Development of resistance to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride in *Pseudomonas stutzeri* and changes in antibiotic susceptibility. *J Hosp Infect* 1999;42(3):219-29. DOI: 10.1053/jhin.1999.0591
15. Obermeier A, Schneider J, Wehner S, Matl FD, Schieker M, von Eisenhart-Rothe R, et al. Novel high efficient coatings for anti-microbial surgical sutures using chlorhexidine in fatty acid slow-release carrier systems. *PLoS One* 2014;9(7):e101426. DOI: 10.1371/journal.pone.0101426
16. Chu CC. 10 - Types and properties of surgical sutures. I: King MW, Gupta BS, Guidoin R, red. *Biotextiles as Medical Implants*: Woodhead Publishing; 2013. s. 231-73.
17. Dart AJ, Dart CM. 6.636 - Suture Material: Conventional and Stimuli Responsive. I: Ducheyne P, red. *Comprehensive Biomaterials*. Oxford: Elsevier; 2011. s. 573-87.
18. Scott Taylor M, Shalaby SW. Chapter II.5.15 - Sutures. I: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, red. *Biomaterials Science (Third Edition)*: Academic Press; 2013. s. 1010-24.

19. Helsedirektoratet. Antibiotikaprofylakse ved kirurgi. 1.12. Om antibiotisk infeksjonsprofylakse, definisjon, etiologi, resistens, risikofaktorer, tidspunkt og varighet, valg.[lest 09. august].
20. Nye metoder. Sakspapirer Bestillerforum 13.12.2021[lest].
21. Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet. Oslo: FHI.
22. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.2: Cochrane Collaboration; 2021.
23. The EndNote Team. EndNote 20. Philadelphia, PA: Clarivate Analytics; 2013.
24. Thomas J, Graziosi S, Brunton J, Ghouze Z, O'Driscoll P, Bond MKA. EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis [nettdokument]. London: EPPI-Centre, UCL Social Research Institute, University College London [lest].
25. Haddaway NR, Grainger MJ, Gray CT. citationchaser: An R package and Shiny app for forward and backward citations chasing in academic searching. 2021. DOI: 10.5281/zenodo.4543513
26. Thomas J, McDonald S, Noel-Storr A, Shemilt I, Elliott J, Mavergames C, et al. Machine learning reduced workload with minimal risk of missing studies: development and evaluation of a randomized controlled trial classifier for Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;133:140-51. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.11.003
27. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
28. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Metodeboken. Slik oppsummerer vi forskning. . Oppdatert 2021 utg. Oslo, Norway: Folkehelseinstituttet, FHI,; 2021.
29. RevMan. RevMan 5 (Review Manager). Cochrane Collaboration.
30. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
31. GRADEpro. GRADEpro Guideline Development Tool: McMaster University and Evidence Prime Inc [lest].
32. Excellence NifHaC. Medical technologies evaluation programme process guide[lest 05. august].
33. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste: Melding om prioritering. 2016. Meld. St. 34 (2015–2016).
34. Ethicon JJ. Instructions for use - PDSPlus.
35. Ethicon JJ. Instructions for use - VicrylPlus.
36. Ethicon JJ. Instructions for use - Stratafix.
37. Ethicon JJ. Instructions for use - MonocrylPlus.
38. Braun B. Instructions for use Novosyn CHD.

Vedlegg

Vedlegg 1: Ulike typer suturer og indikasjoner

Tabell 1: Standard suturer (uten antimikrobielle midler), suturmateriale og deres produktnavn (34-38).

	Produsent	Flettet sutur	Glatt sutur				Knytefrie suturer, alle er glatte, mothakkede			
Navn	Ethicon	Vicryl®	Vicryl®	PDS®, PDSII®	Monocryl®		Stratafix Spiral PDS	Stratafix Spiral Monocryl®		
	B Braun	Novosyn®		MonoPlus®	Monosyn®		PDO			
	Medtronic			Biosyn		Caprosyn			V-Loc 90 absorbable	V-Loc 180 absorbable
Materialet (polymer)		Polyglactin 910 Poly (90% glycolide/10% lactide) copolymer	Polyglactin 910 Poly (90% glycolide/10% lactide) copolymer	Poly-p-dioxanone	Poliglecaprone 25 = Poly (glycolide/ ε-caprolactone)	Polyglytone 6211	Poly-p-dioxanone	Poliglecaprone 25 = Poly (glycolide/ ε-caprolactone)	Glycolide, dioxanone and trimethylene carbonate	Copolymer of glycolic acid and trimethylene carbonate
Nedbrytnings tid (dager)		56 -70	40	91 - 119	182 - 238	56	182 – 238* 120 – 180**	90 – 120	90 - 110	180
*Ethicon **B Braun										

Tabell 2: Antimikrobielle suturer, bygget på originalproduktet og indikasjoner for bruk (34-38).

	Produsent	Antibakterielt middel	Flettet sutur	Glatt sutur	Knytefri sutur	
Navn	Ethicon	Triklosan	Vicryl Plus®	PDS Plus®	Monocryl Plus®	Stratafix™ Spiral PDS Plus Stratafix™ Spiral Monocryl Plus
Indikasjoner			Generelt i bløtvev Kardiovaskulært vev Oftalmologi Neurologi Fascie-lukking Subkutant fett Leddkapsel Livmor	Generelt i bløtvev Kardiovaskulært vev Oftalmologi Gastrokirurgi Pediatri Bukvegg-lukking Reparasjon av leddbånd og sener	Generelt i bløtvev Gastrokirurgi Sub-artikulært Urologi	Generelt i bløtvev
Navn	B Braun	Klorheksidin	Novosyn CHD®			
Indikasjoner			Gastrokirurgi Gynekologi / Obstetikk Ortopedi Urologi Hud (intrakutant / subkutant) Ligatur (lukke blodårer som blør)			

Vedlegg 2: Firmaer som produserer triklosanbelagte suturer

Tabell 3

Produsent	Type Sutur	CE
Johnson&Johnson Ethicon	Monocryl Plus® (poliglecaprone 25)	antar at de har CE.
Johnson&Johnson Ethicon	Vicryl Plus® (Polyglactin 910)	antar at de har CE.
Johnson&Johnson Ethicon	PDS Plus (polydioxanone) Suture	antar at de har CE.
Dolphin Sutures	PETCRYL® PLUS	Ja
Lotus Surgical	SOLUS 910 AM TM	Nei
Lotus Surgical	SOLUS 910 AM+	Nei
The Healthium Group	Trusynth Plus Neo	
Internacional Farmacéutica		
Meril Life Sciences	MITSU AB TM	Reklameres for EU men ikke funnet CE sertifikatet på nett
Unilene	Antibacterial Polyglycolic Acid	
Vitrex	CHIRASORB Plus braided chlorhexidine diacetate	Ja

Vedlegg 3: Vurdering av metodisk kvalitet av NICE-rapporten

To medarbeidere (LG og HAH) utførte kvalitetsvurderingen uavhengig av hverandre.

Tabell 4. Kvalitetsvurdering av NICE-rapporten

Spørsmål	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Metodisk kvalitet
NICE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

^aSpørsmål fra FHIs sjekklister for vurdering av metodisk kvalitet av systematiske oversikter: **1)** Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene? **2)** Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet) **3)** Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)? **4)** Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)? **5)** Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet? **6)** Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier? **7)** Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet? **8)** Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarelig måte? **9)** Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten? **10)** Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?