

Effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved operasjoner med innsetting av totalprotese i hofte

Rapport fra Kunnskapscenteret nr 14-2011

Systematisk oversikt



 kunnskapscenteret

Bakgrunn: I Norge utføres det årlig rundt 8000 operasjoner med innsetting av protese i hofte. Hovedvekten av operasjonene skyldes slitasje og omfatter innsetting av en totalprotese. Dype infeksjoner i forbindelse med innsetting av proteser er sjeldne, men kan være alvorlige komplikasjoner som er forbundet med langvarig behandling og et usikkert resultat. Dette har ført til et ønske om å gjennomgå rutiner for infeksjonsforebygging. **Metode:** For å vurdere effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved innsetting av totalproteser i hofte har vi søkt etter og gjennomgått relevante systematiske oversikter og kunnskapsbaserte retningslinjer. **Resultat:** Vi inkluderte åtte systematiske oversikter av høy til middels kvalitet. Vi fant ingen kunnskapsbaserte retningslinjer om forebygging av infeksjon særskilt for innsetting av totalprotese i hofte, leddproteser eller ortopediske operasjoner. Vi inkluderte imidlertid en engelsk retningslinje om infeksjonsforebygging ved kirurgi. **Hovedkonklusjoner:**

- Forebygging med antibiotika kan redusere infeksjon etter innsetting av totalproteser i hofte.
- Bruk av vakumdren etter operasjon påvirker trolig ikke, eller i

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-423-1 ISSN 1890-1298

nr 14-2011

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

liten grad, antallet infeksjoner etter innsetting av totalproteser i hofte. • For minimal invasiv kirurgi, valg av type implantat, ventilasjon, behandlingslinjer, søm sammenlignet med metallklemme (sutur versus agraff) og nedtrapping av cellegiften metotrexat var det ikke grunnlag for å konkludere om infeksjonsforebyggende effekt ved innsetting av totalprotese i hofte. • Gjennomgang av retningslinjen ga ingen henvisninger til studier som særskilt omfattet innsetting av totalprotese i hofte. • Kunnskapsgrunnlaget for anbefalinger om infeksjonsforebyggende tiltak ved innsetting av totalproteser i hofte vil i stor grad være basert på forskningsresultater fra andre pasientgrupper, på resultater fra registre, på klinisk erfaring og på kunnskap om årsakssammenhenger. Nye enkeltstudier kan endre konklusjonene.

- Tittel** Infeksjonsforebyggende tiltak ved operasjoner med innsetting av totalprotese i hofte
- English title:** Infection preventive interventions in primary total hip replacements
- Institusjon** Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
- Ansvarlig** Magne Nylenna, *direktør*
- Forfattere** Vigdis Lauvrak, *forsker (prosjektleder)*, Elisabeth Jeppesen, (forsker), Inger Natvig Norderhaug (*forskningsleder*)
- ISBN** 978-82-8121-423-1
- ISSN** 1890-1298
- Rapport** nr 14—2011
- Prosjektnummer** 552
- Rapporttype** Systematisk oversikt; oversikt over oversikter
- Antall sider** 88
- Oppdragsgiver** Katja Urwitz Iversen, fagdirektør Ringerike sykehus HF; Norsk sykepleierforbunds faggruppe for sykepleiere i ortopedi ved Edel Bruun Bastøe; Helse Sør-Øst RHF, Enhet for kvalitet og prioritering, ved Ingebjørg Næss; Inger Holen, FoU-direktør, Sørlandet sykehus; Nasjonal enhet for pasientsikkerhet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
- Nøkkelord** Forebygging, postoperative sårinfeksjoner, artroplasti, hoftededdsprotese kirurgi, hoftededdsutskifting, ortopedisk kirurgi, surgical site infections, hip arthroplasty, total hip replacement
- Sitering** Lauvrak V, Jeppesen E og Norderhaug IN. Infeksjonsforebyggende tiltak ved operasjoner med innsetting av totalprotese i hofte. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 14—2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Håvard Dale, Edel Bruun Bastøe, Hege Line Løwer, Gunnar Skov Simonsen og Inger-Marie Schytte Blix for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, august 2011

Hovedfunn

For å vurdere effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved innsetting av totalproteser i hofte har vi søkt etter og gjennomgått relevante systematiske oversikter og kunnskapsbaserte retningslinjer. Vi inkluderte åtte systematiske oversikter av høy til middels kvalitet. Vi fant ingen kunnskapsbaserte retningslinjer om forebygging av infeksjon særskilt for innsetting av totalprotese i hofte, leddproteser eller ortopediske operasjoner. Vi inkluderte imidlertid en engelsk retningslinje om infeksjonsforebygging ved kirurgi.

Vi trakk følgende hovedkonklusjoner:

- Forebygging med antibiotika kan redusere infeksjon etter innsetting av totalproteser i hofte.
- Bruk av vakumdren etter operasjon påvirker trolig ikke, eller i liten grad, antallet infeksjoner etter innsetting av totalproteser i hofte.
- For minimal invasiv kirurgi, valg av type implantat, ventilasjon, behandlingslinjer, søm sammenlignet med metallklemme (sutur versus agraff) og nedtrapping av cellegiften metotrexat var det ikke grunnlag for å konkludere om infeksjonsforebyggende effekt ved innsetting av totalprotese i hofte.
- Gjennomgang av retningslinjen ga ingen henvisninger til studier som særskilt omfattet innsetting av totalprotese i hofte.

Kunnskapsgrunnlaget for anbefalinger om infeksjonsforebyggende tiltak ved innsetting av totalproteser i hofte vil i stor grad være basert på forskningsresultater fra andre pasientgrupper, på resultater fra registre, på klinisk erfaring og på kunnskap om årsakssammenhenger. Nye studier kan endre konklusjonene.

Infeksjonsforebyggende tiltak ved operasjoner med innsetting av totalprotese i hofte

Hva slags rapport er dette?

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen helseøkonomisk evaluering
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne rapporten?

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten på oppdrag fra Katja Urwitz Iversen, fagdirektør Ringerike sykehus HF; Norsk sykepleierforbunds faggruppe for sykepleiere i ortopedi ved Edel Bruun Bastøe; Helse Sør-Øst RHF, Enhet for kvalitet og prioritering, ved Ingebjørg Næss; Inger Holen, FoU-direktør, Sørlandet sykehus; Nasjonal enhet for pasientsikkerhet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet i august 2010.

Sammendrag

Bakgrunn

I Norge utføres det årlig ca 8000 operasjoner med innsetting av protese i hofte. Hovedvekten av operasjonene skyldes slitasje og omfatter innsetting av en totalprotese. Dype infeksjoner i forbindelse med innsetting av proteser er sjeldne, men kan være alvorlige komplikasjoner som er forbundet med langvarig behandling og et usikkert resultat. Dette har ført til et ønske om å gjennomgå rutiner for infeksjonsforebygging. Kunnskapscenteret fikk våren 2009 fire delvis overlappende bestillinger om forebygging av infeksjoner etter kirurgiske inngrep med spesiell vekt på ortopedisk implantatkirurgi. Det ble bestemt å vurdere dette i lys av en planlagt nasjonal pasientsikkerhetskampanjen. Etter innledende møter i prosjektgruppen ble det bestemt at prosjektet skulle besvare to spørsmål:

- 1) *Hva er kunnskapsgrunnlaget for effekt av å innføre sjekklister for trygg kirurgi?*
- 2) *Hva er kunnskapsgrunnlaget for effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved innsetting av totalprotese i hofte?*

Spørsmål 1 ble besvart ved et metodevarsel publisert i januar 2010 (10). Denne rapporten besvarer spørsmål 2.

Metode

Vi søkte i flere databaser etter systematiske oversikter og kunnskapsbaserte retningslinjer om tiltak som kan påvirke infeksjon etter innsetting av totalprotese i hofte. Det systematiske søket ble supplert med håndsøk i publikasjonslister og hjemmesider til søsterorganisasjoner for å finne studier som ikke var indeksert i de elektroniske databasene. Siste systematiske søk ble gjort i august 2010, siste håndsøk ble gjort i januar 2011. Relevante oversikter ble kvalitetsvurdert ved hjelp av en sjekkliste for systematiske oversikter. For hvert tiltak ble den mest oppdaterte oversikten av middels til høy kvalitet inkludert. Dersom vi fant grunnlag for å gjengi eller beregne effektestimater relatert til infeksjon og sikkerhet, ble kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for utfallsmålene vurdert ved hjelp av verktøyet GRADE.

Resultater

Vi fant ingen systematiske oversikter som i helhet besvarte vårt spørsmål. Av 137 unike titler inkluderte vi åtte systematiske oversikter eller HTA-rapporter (metodevurderinger) av middels til høy kvalitet (se tabell 1, side 5). Hovedspørsmålene i

oversiktene varierte, men utfallet infeksjon og/eller revisjon grunnet infeksjon ved innsetting av totalprotese i hofte eller hofte og kne ble oppgitt å være et utfallsmål som skulle rapporteres. Tiltak i de inkluderte oversiktene var forebygging med antibiotika, vakumdren, minimal invasiv kirurgi, ventilasjon, valg av protese, behandlingslinjer, søm sammenlignet med metallklemme (suture versus agraff) og nedtrapping av cellegiften metotrexat pasienter med leddgikt. Vi fant ingen kunnskapsbaserte retningslinjer særskilt for forebygging av infeksjon etter innsetting av hofteproteser, leddproteser eller ortopediske operasjoner. Vi gjennomgikk en engelsk kunnskapsbasert retningslinje fra 2008 som besvarte 29 spørsmål om infeksjonsforebyggende tiltak for kirurgi basert på systematiske søk (9). Med unntak av forebygging med antibiotika (antibiotikaprofylakse), fant vi ingen tiltak særskilt anbefalt for leddprotesepasienter. I kunnskapsgrunnlaget til retningslinjen fant vi ingen studier som særskilt rapporterte utfall etter innsetting av totalprotese i hofte.

Diskusjon

Vi har ikke oppdatert søkene i de systematiske oversiktene eller sett etter nyere primærstudier. Vi kan derfor ikke utelukke at det foreligger ny forskning som kan endre våre konklusjoner. Den inkluderte engelske retningslinjen viste imidlertid at anbefalinger for infeksjonsforebygging ved innsetting av totalproteser i hofte i stor grad må baseres på en vurdering av overførbarhet av forskningsresultater fra andre pasientgrupper, registerstudier, kunnskap om årsakssammenhenger og eksperterfaringer. Mangelen på studier som gir sikre konklusjoner, skyldes sannsynligvis at infeksjon er en relativt sjelden komplikasjon og at innsetting av totalproteser i hofte er et felt med stor variasjon. Vi valgte å inkludere oversikter med svakheter i sammenstilling av resultater. Konklusjonene i disse oversiktene må tolkes med varsomhet. Vi fant at det er igangsatt en større engelsk HTA om infeksjonsforebygging ved innsetting av totalprotese i hofte og en dansk HTA om ventilasjon ved operasjon. Resultatene vil sannsynligvis kunne supplere funnene i vår rapport og er forventet å være tilgjengelige henholdsvis i 2014 og i løpet av 2011.

Konklusjon

Mens antibiotikaprofylakse kan redusere antallet dype infeksjoner, vil bruk av vakumdren trolig ikke påvirke antallet infeksjoner ved innsetting av totalprotese i hofte. For andre tiltak fant vi ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til infeksjonsforebyggende effekt særskilt ved innsetting av totalproteser i hofte. Kunnskapsgrunnlaget for anbefalinger om infeksjonsforebyggende tiltak ved innsetting av totalproteser i hofte vil i stor grad være basert på forskningsresultater fra andre pasientgrupper, resultater fra registre, klinisk erfaring fra eksperter og kunnskap om årsakssammenhenger. Nye enkelt studier kan endre våre konklusjoner.

Tabell 1 Inkluderte systematiske oversikter og hovedfunn relatert til infeksjon ved innsetting av totalprotese i hofte

Kilde, år kvalitet ¹	Tiltak/kontroll	Studier ² (deltagere)	Hovedfunn ²	Kvalitet av dokumen- tasjonen ³
HTA 2010 (1) Høy	Systemisk ab ⁴ - profylakse / Ingen ab- profylakse	1 HTA fra 1999: 5 RCT (2582)	Effektestimat basert på en meta-analyse viste at systemisk antibiotikaprofylakse kan gi reduksjon av antallet infeksjoner	Moderat
	En type ab ⁴ / en annen type ab ⁴	1 HTA fra 1999 og 1 SR 2008: 17 RCT (ikke oppgitt)	Effektestimat basert på flere meta-analyser viste ingen signifikante forskjeller i antallet infeksjoner	Svært lav til lav
	En dose, varighet eller type ab ⁴ / en annen dose, varig- het eller type ab ⁴	7 RCT (mellom 196 og 3013), 1 OBS (3618 og 14465)	Effektestimat fra enkeltstudier viste ingen signifikante forskjeller i antallet infeksjoner	Svært lav til moderat
	Ab i sement som eneste profylakse / systemisk ab ⁴ - profylakse	2 RCT (1685 og 402)	Effektestimat basert på den største RCT-en viste at gentamicin i sement som eneste ab- profylakse muligens kan gi reduksjon i antal- let dype infeksjoner og muligens øke antallet overfladiske infeksjoner	Lav
SR 2007 (2) Høy	Vakumdren / ingen sårdrenasje	12 RCT (1415)	Effektestimat basert på en meta-analyse viste at bruk av vakumdren trolig i liten eller ingen grad påvirker antallet sårinfeksjoner	Lav
HTA 2008 (3) Høy	Minimal invasiv kirurgi / åpen kirurgi	7 RCT (819), 9 OBS 2004- 2006 (974)	Effektestimat basert på en meta-analyse av RCT-ene er svært usikre	Svært lav
HTA 2002 (4) Middels*	Valg av implantat / valg av annen type implantat	Ikke opp- summert	RCT-ene var individuelt for små og for ulike til å beregne effektestimat	Ikke vurdert
HTA 2001 (5) Høy*	Ventilasjon – ultra- ren luft / ingen ventilasjon	2 RCT (8000 og 7305)	Motstridende resultat og mange usikker- hetsmomenter, data for infeksjon er ikke gjengitt i den inkluderte oversikten	Ikke vurdert
SR 2009 (6) Middels**	Behandlingslinjer / ingen behandlings- linjer	1 RCT (163), 2 OBS (110 og 893)	Få og små studier av ulik kvalitet	Ikke vurdert
SR 2010 (7) Middels**	Agraff/ suture	1 RCT (69), 2 OBS (64 og 73)	Få og små studier av lav kvalitet	Ikke vurdert
SR 2009 (8) Middels**	Nedtrapping av metotrexat / ingen nedtrapping	2 RCT (162 og 338), 2 OBS (32 og 116)	Få og små studier av lav kvalitet	Ikke vurdert

¹ Metodisk kvalitet av kilden er vurdert ved hjelp av sjekklister for systematiske oversikter. *Ikke oppdatert, **Svakheter relatert til presentasjon og sammenstilling av data. ² Begrenset til sammenligninger og utfall relevante for vår rapport. ³ Kvalitet av dokumentasjonen for effektestimat vurdert ved hjelp av GRADE. HTA = Health technology assessment (metodevurdering), SR = Systematic review (systematisk oversikt), RCT = Randomized controlled trial (randomisert kontrollert studie). OBS = Observational studies (observasjonsstudier). ⁴ ab = antibiotikaprofylakse

Key Messages (in English)

We have evaluated the level of evidence related to infection control measures in total hip replacement (arthroplasty) based on relevant systematic reviews and evidence-based guidelines. We included eight systematic reviews. We found no evidence based guidelines on hip arthroplasty, arthroplasty or orthopaedic surgery, but we included one guideline on infection control in general surgery. The following major conclusions were drawn:

- Systemic prophylaxis with antibiotics may reduce the number of infections in total hip arthroplasty
- Closed suction wound drainage probably has no, or very low impact on the number of infections associated with total hip arthroplasty
- For minimally invasive surgery, choice of prosthesis, ventilation, clinical pathways, suture versus staples, and reduction of methotrexate, we were unable to conclude regarding infection control in total hip arthroplasty
- Based on the included guideline we found no references to studies focusing on infection control and hip arthroplasty

Recommendations on infection control measures in total hip arthroplasty, need to a large extent to rely on transferability of evidence from other patient populations, analysis of results from registries, expert opinions as well as knowledge about causality. New research may alter the conclusions.

Infection preventive interventions in primary total hip replacements

Type of publication:

Systematic review

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

Doesn't answer everything:

- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No recommendations

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: August, 2010.

Executive summary (English)

Background

In Norway there are approximately 8000 hip replacements (hip arthroplasty) performed each year. The majority of these involve total hip arthroplasty due to coxarthrosis. Deep infections associated with the prosthesis are rare but serious complications of total hip arthroplasty with the need for long lasting treatment often with an uncertain outcome. This has prompted a need for evaluation of infection control measures in this area. In the spring of 2009 we received four partially overlapping requests regarding the prevention of infections after surgery, with special emphasis on orthopedic implant surgery. A decision was made to assess this question in the light of a National patient safety campaign. In August and September 2009 initial meetings were held between the project group and commissioning parties. Based on these meetings it was decided that the project should focus on two questions:

- 1) What is the evidence in support of using the checklists for safe surgery?*
- 2) What is the evidence in support of infection preventive measures in total hip arthroplasty?*

Question 1 was answered in an early assessment report on the WHO checklist for safe surgery, published at our website for emerging technologies in January 2010 (10). The current report is intended to answer question 2.

Method

We searched several databases for systematic reviews and guidelines on infection prevention measures. To supplement the information we also performed a hand search. The last systematic search was performed in August 2010, the last hand search was performed in January 2011. The quality of relevant reviews was evaluated using our check list for systematic reviews. For each intervention the most updated systematic review of high or medium quality was included. In cases where outcome measures could be extracted or calculated, the level of evidence in support of each estimate was graded according to the program GRADEprofiler.

Results

We did not find a systematic review focusing on the research question per se. Among 137 identified unique titles, eight medium to high quality reviews were included. The research question of each review varied, but at least infection and/or revision due to infection in total hip arthroplasty was said to be among the outcomes to be reported. Interventions evaluated in the reviews were antibiotic prophylaxis, surgical wound drainage, minimally invasive surgery, choice of prosthesis, ventilation, clinical pathways suture versus staples and reduction of methotrexate for patients with rheumatoid arthritis. Main findings relevant to this report are summarized in Table 1. We found no evidence-based guidelines for infection control in hip arthroplasty, arthroplasty, or orthopedic surgery in general. We found an evidence-based English guideline from 2008 on the prevention of infection after surgery which provided answers to 29 questions on different interventions (9). With the exception of antibiotic prophylaxis, there were no interventions in particular recommended for arthroplasty.

Discussion

We did not search for primary research and can not exclude that more relevant studies may be available. However, our evaluation of the included guideline revealed that recommendations on infection control measures in total hip arthroplasty to a large extent need to rely on transferability of evidence derived from other patient populations, results of registry studies, knowledge about causality and expert opinions. This is probably due to the fact that infection is a relatively rare complication, and that the field of hip arthroplasty is quickly evolving with large variations in procedures and implants. Systematic reviews that were not with weaknesses in the synopsis of results were included. Conclusions based on findings in these reviews must be interpreted with caution. We found a protocol on an English ongoing HTA on infection prevention in total hip arthroplasty to be completed in 2014, as well as a Danish ongoing HTA on ventilation during hip surgery to be completed in 2011.

Conclusions

While prophylaxis with systemic antibiotics may reduce the number of infections, closed suction wound drainage probably does not have an impact on the number of infections associated with total hip arthroplasty. For other interventions no conclusions could be made regarding infection control measures in particular relating to total hip arthroplasty. Recommendations on infection control measures in total hip arthroplasty, need to a large extent to rely on transferability of evidence from other patient populations, analysis of results from registries, expert opinions, as well as knowledge about causality. New research may alter our conclusions.

Table 1 Included systematic reviews and main findings related to infection in total hip arthroplasty

Source, year and quality ¹	Intervention/Comparator	Studies ² (participants)	Main findings	Graded level of evidence ³
HTA 2010 (1) High	Systemic ab ⁴ prophylaxis/ No ab prophylaxis	1 HTA 1999: 5 RCT (2582)	A meta-analysis revealed that systemic antibiotic prophylaxis may reduce the number of infections	Moderate
	One type of ab ⁴ /another type of ab	1 HTA 1999 and 1SR 2008: 17 RCT (not stated)	Meta-analysis revealed no significant differences	Very low to low
	One dose or duration of ab ⁴ / another dose or duration of ab	7 RCT (196 to 3013), 1 OBS 2003 (3618 and 14465)	The studies were too different to aggregate. Estimates based on individual studies revealed no significant difference in the number of infections.	Very low to moderate
	Ab ⁴ in cement alone / systemic ab prophylaxis alone	2 RCT (1685 and 402)	The studies were too different to aggregate. Based on the largest study gentamicin in cement may reduce deep infections, but increase superficial infections	Low
SR 2007 (2) High	Closed suction wound drainage/ no wound drainage	12 RCT (1415)	A meta-analysis revealed no significant differences in the number of infections.	Low
HTA 2008 (3) High	Minimal invasive surgery/ Open surgery	7 RCT (819), 9 OBS (974)	Few and very small studies. No significant difference in number of infections	Very low
HTA 2002 (4) High*	Choice of implant type/Choice of a different implant type	Not summarized	Several RCTs too small to provide conclusions alone, and too different to allow aggregation of results.	Not graded
HTA 2001 (5) Medium*	Ventilation ultra clean air/ No ventilation	2 RCT (8000 and 7305)	Different results, many uncertainties related to study design, data on infection not reported in detail.	Not graded
SR 2009 (6) Medium**	Clinical pathway/ No Clinical pathway	1 RCT (163), 2 OBS (893 and 110)	Few and very small studies	Not graded
SR 2010(7) Medium**	Staples / suture	1 RCT (69), 2 OBS (64 and 73)	Few and very small studies	Not graded
SR 2009 (8) Medium**	Reduction of methotrexate usage/ no reduction of methotrexate usage	2 RCT (162 and 338), 2 OBS (32 and 116)	Few and very small studies	Not graded

¹According to our checklist for systematic reviews, *Not updated, **With weakness related to synopsis of results. ²Restricted to comparisons and outcomes relevant for this report were reviewed. ³Documentation for outcome measures evaluated using GRADE profiler. HTA= Health Technology Assessment, RCT= Randomized Controlled Trial, SR= Systematic Review. OBS= Observational studies. ⁴ab= antibiotic prophylaxis

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate of Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
Bakgrunn	3
Metode	3
Resultater	3
Diskusjon	4
Konklusjon	4
KEY MESSAGES (IN ENGLISH)	6
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	7
Background	7
Method	7
Results	8
Discussion	8
Conclusions	8
INNHold	11
FORORD	13
PROBLEMSTILLING	14
Begrepsforklaringer	15
INNLEDNING	17
Bakgrunn for rapporten	17
Operasjoner med innsetting av totalprotese i hofte	17
Totale hofteproteseoperasjoner i Norge	19
Infeksjonsforebyggende tiltak	21
Avgrensing av prosjektet	21
METODE	23
Søk etter systematiske oversikter	23
Inklusjonskriterier systematiske oversikter	23
Eksklusjonskriterier systematiske oversikter	24
Utvelging og kvalitetsvurdering av systematiske oversikter	24

Dataekstraksjon, analyser, oppsummering og vurdering av utfallsmål fremkommet av systematiske oversikter	25
Søk etter retningslinjer	25
RESULTAT	27
Inkluderte systematiske oversikter	27
Antibiotikaprofylakse	29
Bruk av vakumdren	35
Bruk av minimal invasiv kirurgi	37
Valg av implantater	39
Ventilasjon	40
Behandlingslinjer	41
Agraff sammenlignet med sutur	43
Optimal bruk av metotrexat ved leddgikt og innsetting av leddprotese	44
Infeksjonsforebyggende tiltak i retningslinjer	45
DISKUSJON	48
Hovedfunn og betydning for kliniske anbefalinger	48
Styrker ved rapporten	50
Begrensninger ved rapporten	51
Kilder til informasjon om andre tiltak	52
Pågående metodevurderinger	56
Økonomi og etikk	56
Pasientsikkerhet	57
KONKLUSJON	59
Behov for videre forskning	59
REFERANSER	62
VEDLEGG 1 SØKESTRATEGI	66
VEDLEGG 2. KRITISK VURDERING AV SYSTEMATISKE OVERSIKTER	70
VEDLEGG 3 INKLUDERTE SYSTEMATISKE OVERSIKTER (INCLUDED SYSTEMATIC REVIEWS)	72
VEDLEGG 4 EKSLUDERTE TITLER, (EXCLUDED TITLES)	79
VEDLEGG 5 GRADE PROFILER	82
Prophylactic use of antibiotics	82
Closed suction drainage	87
Minimal invasive surgery	88

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) fikk våren 2009 fire delvis overlappende bestillinger fra henholdsvis Katja Urwitz Iversen ved sykehuset i Ringeriket, fra Enhet for kvalitet og prioritering Helse Sør-Øst RHF, fra Inger Holen ved Sørlandet sykehus og fra Norsk sykepleierforbunds faggruppe for ortopedi. Bestillingene omhandlet spørsmål vedrørende forebygging av infeksjoner etter kirurgiske inngrep, med spesiell vekt på ortopedisk implantatkirurgi. Fra Kunnskapssenteret var det i tillegg et ønske om at infeksjonsforebyggende tiltak ble vurdert i lys av den nasjonale pasientsikkerhetskampanjen *I trygge hender* som startet i januar 2011. Etter innledende møter i prosjektgruppen ble det bestemt at prosjektet skulle besvare to spørsmål:

- 1) *Hva er kunnskapsgrunnlaget for effekt av å innføre sjekklister for trygg kirurgi?*
- 2) *Hva er kunnskapsgrunnlaget for effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved innsetting av totalprotese i hofte?*

Spørsmål 1 ble besvart ved et metodevarsel publisert i januar 2010(10). Denne rapporten besvarer spørsmål 2.

Prosjektgruppen har i tillegg til forfatterne av rapporten bestått av: Unni Krogstad, forsker ved Kunnskapssenteret, Sari Ormstad, bibliotekar ved Kunnskapssenteret, Håvard Dale, overlege ved Nasjonalt register for leddproteser, Gunnar Skov Simonsen, overlege ved Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM), Hege Line Løwer, forsker ved Norsk overvåkingssystem for infeksjoner i sykehus-tjenesten (NOIS). Prosjektgruppen har bidratt til planlegging av prosjektet og gitt kommentarer til et tidlig utkast av rapporten, Sari Ormstad har utformet og utført det systematiske søket. I tillegg ønsker vi å takke Tove Ringerike (forsker ved Kunnskapssenteret), Ingvil von Mehren Sæterdal (forsker ved Kunnskapssenteret) og Mette Walberg (smittevernoverlege ved Bærum Sykehus, Vestre Viken HF) for innspill og vurdering av et utkast til rapporten.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Brynjar Fure
Seksjonsleder

Vigdis Lauvrak
Prosjektleder

Problemstilling

Dype infeksjoner i forbindelse med innsetting av proteser er sjeldne, men alvorlige komplikasjoner etter hofteprotesekirurgi. Behandlingen er gjerne langvarig, ofte med behov for å skifte protesen, og forbundet med et usikkert resultat. Infeksjoner ved proteseoperasjoner er en av de vanligste enkeltårsakene til at det gis medhold i saker behandlet av Norsk pasientskadeerstatning. Sammen med en bekymring for økt forekomst av behandlingsresistente bakterier har dette ført til et ønske om å gjennomgå rutiner for infeksjonsforebygging ved innsetting av proteser og da særskilt ved planlagte totale hofteproteseoperasjoner.

Formålet med denne rapporten var å besvare spørsmålet:

- *Hva er kunnskapsgrunnlaget for effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved planlagt innsetting av totalprotese i hofte?*

Begrepsforklaringer

Begrep	Forklaring
Cochranesamarbeidet The Cochrane Collaboration	En internasjonal organisasjon som bidrar til velinformerte beslutninger om effekt av virkemidler i helsetjenesten. Dette gjøres blant annet ved å forberede, vedlikeholde og sikre tilgang til systematiske oversikter om effekt av tiltak i helsetjenesten
Cochrane-oversikt	En systematisk oversikt produsert og utgitt av Cochranesamarbeidet
Coxartrose	Slitasjegikt i hofte
Effektestimater	Tallfestet mål for den observerte sammenheng mellom et tiltak eller eksposisjon og et utfall. Gjennomsnitt, frekvens, absolutt risikoreduksjon (ARR), relativ risiko (RR) , Odds Ratio, og lignende.
Forvekslingsfaktor Confounder	En variabel som enten skaper en tilsynelatende sammenheng, eller skjuler en sann sammenheng, og dermed påvirker resultatene når årsakssammenhenger studeres.
Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)	En metode for å vurdere hvor stor tillit man kan ha til en anbefaling gjennom å vurdere kvaliteten på den vitenskapelige dokumentasjonen (for hvert utfall) og styrken på anbefalingene.
Health Technology Assessment (HTA)	Medisinsk metodevurdering. I denne rapporten har vi brukt forkortelsen HTA om prosessen og HTA-rapport om produktet. En HTA-rapport skal bygge på en systematisk, åpen og reproduserbar prosess. Rapporten inneholder systematisk oppsummert forskning , vurdering av forskningens kvalitet (inkludert validitet) og syntese av metodens nytte for pasientene. I tillegg belyses som regel etiske, juridiske, sosiale, organisatoriske og økonomiske konsekvenser av teknologien.
Inklusjonskriterier	Krav som stilles til potensielle deltakere i en studie eller studier i en systematisk oversikt. Gjerne formulert i en såkalt PICO
Innsetting av totalprotese i hofte Total hip arthroplasty (THA)	Operasjoner hvor hele hofteleddet erstattes av en protese (totalprotese). I denne rapporten har vi brukt forkortelsen THA som gjenspeiler det engelske Total Hip Arthroplasty.
Klinisk forskning	Flere definisjoner finnes. I denne rapporten bruker vi klinisk forskning synonymt med intervensjonsforskning, det vil si studier hvor deltagere utsettes for en påvirkning, intervensjon eller tiltak.
Kohortstudier	Flere definisjoner. I denne rapporten brukes kohortstudier om klinisk forskning i form av observasjonsstudier som følger en gruppe mennesker (kohort) over tid for å identifisere grupper av personer som er, har vært, eller blir eksponert for en eller flere faktorer som hypotetisk påvirker sannsynligheten for sykdom eller andre utfall.
Komputerassistert kirurgisk navigasjon Computer assisted surgery	Nye teknikker for posisjonering av implantat ved hjelp av data- og avansert bildeteknologi. Også kalt image guided surgery. Kombineres gjerne med minimalt invasive metoder
Konfidensintervall (KI)	Statistisk uttrykk for feilmargen. Angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Jo smalere intervall jo større presisjon.
Kunnskapsbasert praksis Evidence based practice	Helsefaglige beslutninger basert på oppsummert forskning kombinert med erfaringsbasert kunnskap og brukernes ønsker og behov.
Meta-analyse	I denne rapporten ensbetydende med statistiske teknikker i en systematisk oversikt for å integrere (aggregere) resultater av inkluderte studier.
Minimalt invasive metoder for innsetting av proteser i hofte Minimal invasive hip arthroplasty	Omfatter flere nye metoder for innsetting av proteser i hofte basert på kirurgiske innsnitt som er mindre enn ved tradisjonell åpen kirurgi.
Narrativ oversikt Narrative review	Ulike definisjoner foreligger. Brukes i denne rapporten for å beskrive oversikter over et klart definert forskningsspørsmål som ikke oppfyller kravene til å bli omtalt som systematiske oversikter .
Observasjonsstudie	Ulike definisjoner foreligger. Brukes i denne rapporten som et samlebegrep

Observational study (OBS)	for kliniske studier som ikke er randomiserte kontrollerte studier.
Optimal informasjonsstørrelse	Det optimale antall deltakere i en studie når man spesifiserer en bestemt grad av sikkerhet for at observasjonen ikke skyldes en tilfeldighet.
Oppsummert forskning	Brukt i denne rapporten om forskningsresultater sammenfattet ved bruk av systematiske, åpne og reproduserbare metoder.
PICO	Kort for Patient-Intervention-Comparison-Outcome. En måte å dele opp og systematisere kliniske spørsmål på.
Randomisert kontrollert studie (RCT) Randomized controlled trial (RCT)	Studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til en tiltaks- og kontrollgruppe.
Relativ risiko, risk ratio (RR)	Risiko for et utfall i en tiltaksgruppe delt på risikoen i kontrollgruppen. En RR på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. En relativ risiko < 1 indikerer effekt i favør av tiltak (reduksjon av risiko). En relativ risiko > 1 indikerer effekt i favør av kontroll (økt risiko for utfall). RR med ett 95 % konfidensintervall (KI) som ikke omfatter tallet 1 er i denne rapporten signifikant forskjellige.
Risiko Risk	Andelen deltakere som opplever en hendelse. Hvis 15 av 100 deltakere opplever hendelsen, er risikoen 0,15 (15 %).
Signifikant	Signifikante resultater er ved en oppgitt sannsynlighet (vanligvis 95 %) ikke antatt å skyldes tilfeldigheter.
Systematisk oversikt Systematic review	En oversikt over et klart definert forskningsspørsmål som har brukt forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder for å identifisere, utvelge og kritisk vurdere relevant forskning, samt for å innsamle og analysere data fra studiene som er inkludert i oversikten. Statistiske metoder (meta-analyser) vil i noen tilfeller være brukt for å analysere og oppsummere resultatene fra de inkluderte studiene. I andre tilfeller har oppsummeringen skjedd uten bruk av statistiske metoder.

Innledning

Bakgrunn for rapporten

Siden de første vellykkede hofteprotesene ble introdusert på begynnelsen av 1960-tallet har innsetting hofteproteser gått fra en sjelden til en ganske vanlig kirurgisk prosedyre. Ifølge Nasjonalt register for leddproteser (NRL) utføres det i Norge ca 8000 hofteproteseoperasjoner per år. Hovedvekten av operasjonene omfatter pasienter med slitasjegikt i hoften (coxartrose) som får innsatt en totalprotese i hoften (11). Dype infeksjoner i forbindelse med innsetting av proteser er sjeldne, men alvorlige komplikasjoner av hofteproteseoperasjoner, men krever ofte langvarig behandling forbundet med et usikkert resultat. Dette har ført til et ønske om å gjennomgå rutiner for infeksjonsforebygging særskilt ved denne typen operasjoner.

Operasjoner med innsetting av totalprotese i hofte

Ved innsetting av en totalprotese i hoften fjernes hofteleddet og erstattes av en protese av metall med leddflater av kombinasjoner av metall, plast eller keramikk. Det finnes mange ulike typer proteser og materialer. Avhengig av type protese kan komponentene festes med beinsement eller være usementerte. For å forhindre infeksjon kan sementen være iblandet antibiotika. Operasjonen gjennomføres normalt ved åpen kirurgi, men de senere årene er komputerasisterte operasjoner og mindre invasive prosedyrer (minimal invasiv kirurgi) også tatt i bruk. Både en norsk rapport fra Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) fra 2002 (4) og en amerikansk metodevurdering fra 2006 (12) konkluderte med at fagfeltet var preget av rask utvikling og stor variasjon i valg av protesetype og materialer. Valg av protese og protesemateriale har vært omdiskutert i Norge, men ifølge NRL er praksisen ved hofteproteseoperasjoner i Norge blitt mer enhetlig, og for førstegangs innsetting av totalprotese brukes hovedsakelig sementerte proteser med dokumentert overlevelsestid på minimum 10 år slik det også er anbefalt i SMM rapporten fra 2002 (4)

Indikasjon

Det er særlig pasienter med symptomatisk slitasjegikt i hofteleddene som er aktuelle for operasjon, men også leddgikt (reumatoid artritt), brudd og ulike inflammatoriske og degenerative sykdommer kan gi slitasjeskader i hoftene og være aktuelle indikasjoner. Ved slitasjeskader er det mest vanlig å bruke totalproteser. For eldre pasi-

enter med hoftebrudd er det som regel aktuelt med halvproteser (hemiproteser), dvs proteser hvor bare lårbeinskomponenten (femurkomponenten) byttes ut (4;12). I denne rapporten har vi fokusert på førstegangs operasjoner med totalproteser. Dette utgjør den største gruppen av de planlagte (elektive) ortopediske proteseoperasjonene (11).

Infeksjoner og andre komplikasjoner etter hofteprotesekirurgi

Hovedsmittetilstanden til infeksjoner etter hofteprotesekirurgi er antatt å være smitte under inngrepet, enten fra pasientens egen bakterieflora, fra operasjonsinstrumenter eller fra personalets bakterieflora. I tillegg er det antatt at en infeksjon et annet sted på kroppen kan føre til smittespredning via blodbane. Smitte via blodbane kan være forbundet med kilder uavhengig av operasjonen (13). Det foreligger ulike definisjoner av proteseassosierte infeksjoner. Ifølge en oversiktsartikkel av Zimmerli og medarbeidere fra 2003 (13) vil infeksjoner i sår og vev eller dype proteseassosierte infeksjoner oppstått innen 2 år etter operasjon som oftest klassifiseres som postoperative, mens infeksjoner oppstått senere enn 2 år etter operasjonen vanligvis ikke regnes som postoperative (se tabell 1). Det foreligger imidlertid ikke en enhetlig definisjon av proteseassosierte infeksjoner brukt i forskningslitteraturen.

Tabell 1 Ulike typer infeksjoner ved hofteproteseoperasjoner

Typer av infeksjon	Antatt smittetilstand
Stadium I - Tidlige infeksjoner i sår (sårinfeksjoner) og tidlige infeksjoner i vev eller nær protesen (dype infeksjoner) oppstått innen tre måneder etter innsetting av proteser	Pasienten eller personalet under operasjon
Stadium II - Forsinkede sårinfeksjoner eller dype infeksjoner oppstått mellom 3 og 24 måneder etter innsetting av protese.	Pasienten eller personalet under operasjon, spredning fra sårinfeksjoner i forbindelse med operasjon.
Stadium III - Sene infeksjoner oppstått mer enn to år etter innsetting av protese, som regel dype infeksjoner.	Spredning via blodbane fra annet fokus (hematologisk spredning).

Tabellen er basert på informasjon gitt i Zimmerli 2003 (13).

Det er infeksjonene i vev nær protesen (dype infeksjoner) som er vanskelige å behandle og som kan gi behov for ny operasjon (revisjon). Siden det er antatt at postoperative infeksjoner i sår og vev kan gi opphav til dype infeksjoner er det viktig å forebygge begge typer infeksjon.

Grampositive hudbakterier av typen hvite stafylokokker (*Staphylococcus epidermis*), gule stafylokokker (*Staphylococcus aureus*) og *Propionibacterium acne* er vanlige funn ved infeksjon i proteser (14-16). Ifølge prosjektgruppens fagekspert utgjør hvite stafylokokker det vanligste funn ved infeksjon i protese ved norske sykehus. Selv om hvite stafylokokker utgjør vanlig hudflora og normalt ikke er skade-

lig, kan de forårsake betydelige problemer ved proteseoperasjoner. Dette henger sammen med bakterienes evne til å feste seg til protesematerialet og danne en såkalt biofilm. Bakterier med denne evnen er antatt å kunne ligge latente i lang tid (muligens lenger enn 2 år) før infeksjonen blomstrer opp og gir symptomer. En stadig økende forekomst av både gule og hvite antibiotikaresistente stafylokokker av typen meticillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) og meticillin resistente *Staphylococcus epidermis* (MRSE) gir nye utfordringer til behandling og forbygging (15).

Hofteproteser kan løsne (løsning), brette, eller de bevegelige deler kan slites ut. Dette kan gi store plager og symptomer for pasienten og revisjonsoperasjon kan være nødvendig. Når proteser løsner uten at det er påvist infeksjon kalles det aseptisk løsning. Aseptisk løsning er den vanligste årsaken til revisjon. Aseptisk løsning oppstår gjerne flere år etter innsetting av hoften. Ved plager eller symptomer brukes både symptomvurdering, aspirasjon fra ledd, biopsi, laboratorietester og billediagnostikk. Det foreligger ingen enhetlig diagnostisk anbefaling for å skille plager grunnet infeksjon fra aseptisk løsning. Ofte vil endelig diagnose først foreligge etter svar på prøver tatt under et revisjonsinngrep. Ulikheter og usikkerhet knyttet til diagnostisk oppfølging gjør det vanskelig å sammenligne resultater fra ulike land, ulike sykehus og mellom studier (14-16).

Totale hofteproteseoperasjoner i Norge

Antall operasjoner

Detaljert informasjon om alle leddproteseoperasjoner har vært frivillig rapportert til NRL siden 1987 og omfatter ca 95 % av alle leddproteseoperasjoner i Norge (11). Disse nøkkeltallene omfatter informasjon om operasjonstype, operasjonstilgang, bruk av profylakse, operasjonstid, preoperativ komplikasjon, informasjon om pasientens helsestatus (ASA klasse), informasjon om protesetype, materiale, revisjonsoperasjon og årsak til denne (11).

Tall fra Årsrapporten til NRL fra 2009 viser at det var en betydelig vekst i antall hofteproteseoperasjoner fra 1987 frem til midten av 90-tallet, men at dette for perioden 2003-2008 var mer stabilt med ca 8000 operasjoner per år (11). Årsrapporten viser videre at det av 7918 operasjoner i 2008 var 6804 (85,9 %) førstegangsoperasjoner (primæroparasjoner) og 1114 (14,1 %) revisjoner. Hovedindikasjon for primæroparasjon var oppgitt å være slitasjegikt alene (idiopatisk coxartrose) (5321 pasienter av 6804). Hovedvekten av pasientene var eldre enn 60 år.

Protesetype og operasjonsmetode

I 2008 ble det i Norge brukt 17 ulike kombinasjoner av protesetyper. Den vanligste kombinasjonen i 2008 var *Spectron-EF stamme med Reflection kopp* som ble brukt i totalt 876 operasjoner (mot 1340 operasjoner i 2003). Bruken av kombinasjonen *Charnley stamme og kopp*, som dominerte i perioden 1987 til 2002, var gått ned fra

1686 operasjoner i 2003 til 367 operasjoner i 2008. I 2008 ble seks av kombinasjonene bare brukt i 12 eller færre operasjoner. Ved så godt som alle primære hofteproteseoperasjoner ble det brukt systemisk antibiotikaprofylakse. De fleste primæroparasjoner med total hofteprotese i 2008 ble utført ved åpen kirurgi med bruk av sement med antibiotika. Den vanligste typen antibiotika i sement var gentamicin. Utførlig informasjon om dette foreligger i årsrapportene fra NRL (11).

Infeksjon og revisjon pga infeksjon

Årsak til revisjon og antall revisjonsoperasjoner for infeksjon rapporteres til NRL, men antallet infeksjoner etter operasjon blir ikke rapportert til NRL. Som en av fem kirurgiske prosedyrer, blir imidlertid hofteproteseoperasjoner frivillig rapportert til Norsk overvåkningssystem for infeksjoner i sykehus (NOIS) i en tre måneders periode per år (17). Av NOIS dataene fremgikk det at insidens av infeksjon i perioden 30 dager etter en hofteproteseoperasjon i perioden 2005-2008 var på ca 4 % og at ca halvparten av disse var dype infeksjoner. Disse tallene inkluderer imidlertid også halvproteser, som hovedsakelig brukes ved hoftebrudd hos eldre pasienter, og er i følge fagekspertene i prosjektgruppen, noe lavere for totalproteser sett alene. Antallet postoperative infeksjoner ved hofteproteseoperasjoner var klart færre sammenlignet med antallet infeksjoner ved de andre overvåkede operasjonene, men konsekvensene for pasienten er i følge fagekspertene i vår prosjektgruppe større og kostnadene ved behandling er høyere.

Tabell 2 Prosent sårinfeksjoner per inngrep i ulike operasjonstyper basert på tall fra Norsk overvåkningssystem for sykehusinfeksjoner (NOIS).

Inngrep	Prosent (%) sårinfeksjoner per inngrep				
	2005	2006	2007	2008	2009
Hofteprotese	3,8	4,4	3,7	4,1	4,8
Bypass	6,0	4,4	3,3	6,2	8,3
Keisersnitt	7,5	9,0	7,5	7,2	7,6
Appendektomi	8,7	6,0	8,4	5,8	-
Kolecystektomi	6,5	8,7	7,6	5,5	7,5
Antall inngrep	2468	3664	4405	5340	2838

Tallene er hentet fra Folkehelseinstituttets hjemmesider (4) og omfatter data fra pasienter som utviklet infeksjon innen 30 dager etter inngrepet, tallene omfatter både overfladiske og dype infeksjoner (inkluderer halvproteser i hofte).

Tall fra NRL viser at behov for revisjon gradvis har gått ned, og i 2008 kunne 95 % av norske sykehus vise til mer enn 90 % proteseoverlevelse etter 10 år (11). Årsaken til bedringen oppgis av NRL å henge sammen med en stadig bedring i teknikk og materialer som har ført til at antallet aseptiske løsninger har gått ned. For 2008 var det ved 209 av 1114 (18,8 %) av revisjonene registrert dype infeksjoner som årsak til

revisjon (11). Nylige analyser av tallene fra registerperioden (1987-2007) konkluderte med en nedgang av revisjoner totalt sett, men en relativ økning av revisjoner pga infeksjon (18;19). Dale og medarbeidere konkluderte med at det av 97 344 proteser satt inn i perioden 1987-2007 var 614 (0,63 %) tilfeller som krevde revisjon grunnet infeksjon (18). Norsk pasientskadeerstatning opplyser i en publikasjon fra 2010 (20) at ca 1,5 % av pasienter som får innsatt en hoftelddsprotese klager på behandlingen. I perioden 2001 til 2009 ble 900 klagesaker på hofteproteseoperasjoner (av alle typer), av disse fikk hele 46 % medhold, noe som er høyere enn gjennomsnittet på 35 % ved andre saker behandlet i Norsk pasientskade erstatning. I de 418 sakene som fikk medhold, var 53 % begrunnet med svikt i behandlingen og 40 % med infeksjon. Medhold ved infeksjon ble gitt på objektivt grunnlag.

Infeksjonsforebyggende tiltak

Det foreligger ingen norske sentrale retningslinjer særskilt beregnet på proteseoperasjoner eller infeksjonsforebygging ved kirurgi. I følge fageekspertene i prosjektgruppen, omfatter pasientrettede tiltak normalt risikovurdering før operasjon, bruk av operasjonsstuer med høye krav til renhet, aseptiske tiltak før og under operasjon, en kortvarig 24 timers systemisk antibiotikaproylaks i forbindelse med operasjonen, bruk av antibiotika i sement og en mer omfattende postoperativ oppfølging sammenlignet med oppfølging ved andre operasjoner. Dette fremkommer også i pensum for spesialiteten ortopedisk kirurgi (21). Førstegangs proteseoperasjoner er gjerne omfattet av strenge krav til renhet og inngår i gruppen av operasjoner som ofte omtales som rene operasjoner. Det vil si planlagte operasjoner der det ikke foreligger en infeksjon. For å sikre et lavt innhold av bakterier i rommet er det ved denne typen operasjoner et krav fra helsetilsynet om ultraren luft, det vil si færre en 10 kolonidannende enheter per kubikkmeter målt over tid (22). For å unngå smitte fra urene operasjoner, for eksempel fra revisjon grunnet infeksjon eller fra behandling av akutte brudd, foregår planlagte rene operasjoner som regel på egne operasjonsstuer, eller operasjonsstuer reservert for denne typen operasjoner til spesifiserte tider. Hvordan dette konkret er gjennomført vil imidlertid variere noe, og avhenge av organisering av ortopediske og kirurgiske enheter, antall operasjonsstuer og utformingen av operasjonsstuen.

Avgrensning av prosjektet

I utgangspunktet fikk Kunnskapssenteret fire uavhengige bestillinger med ulike ønsker om hva som skulle belyses.

- Helse Sør-Øst RHF, Enhet for kvalitet og prioritering ønsket svar på følgende spørsmål: Hvilke tiltak har beste dokumenterte effekt for forebygging av infeksjoner ved implantat kirurgi, primært hofteproteser?
- Inger Holen, Sørlandet sykehus ønsket dokumentasjon av effekt av konkrete

smitteforebyggende tiltak i pre, per og postoperative fase hos kirurgiske pasienter gjerne fokusert opp mot ortopedi og hoft/kneproteser.

- Katja Urwitz Iversen, fra sykehuset i Ringeriket ønsket dokumentasjon av forekomst og effekt av infeksjonsforebyggende tiltak hos protese-pasienter med vekt på forebygging av infeksjoner forårsaket av meticillinresistente hvite stafylokokker.
- Norsk sykepleierforbunds faggruppe for ortopedi ønsket å få dokumentert effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved protese kirurgi med spesiell vekt på plassering av pasient før og etter operasjon.

Det ble avholdt innledende møter i august 2009 hvor prosjektgruppen og oppdragsgivere definerte hovedmålene og rammene for prosjektet. Utgangspunktet var at man kunne enes om en felles problemstilling som skulle knyttes opp mot forberedelsene av den planlagte nasjonale pasientsikkerhetskampanjen og at prosjektet skulle kunne gjennomføres innenfor realistiske tids og resursrammer. På møtene ble det oppnådd enighet om å avgrense prosjektet til å omfatte tiltak undersøkt ved førstegangsoperasjon med innsetting av totaleproteser i hoftledd. Dette ble valgt fordi denne typen operasjoner er de hyppigste og mest standardiserte av leddproteseoperasjonene. Tiltak studert ved denne typen operasjoner ble av fagekspertene i prosjektgruppen vurdert å ha større overføringsverdi enn tiltak studert ved mindre standardiserte og sjeldnere operasjoner. Alle tiltak som i teorien kan påvirke infeksjon ble i utgangspunktet vurdert som aktuelle og det ble ikke valgt å avgrense søk, inklusjon eller oppsummering i forhold til særskilte tiltak. I Norge er det grunnet samlokalisering av kirurgiske og ortopediske enheter et større organisatorisk grep å få til skjerming og screening av spesifikke pasientgrupper. Gruppen mente at tiltak basert på skjerming og screening foreløpig ikke var egnet for en pasientsikkerhetskampanje og valgte ikke særskilt å prioritere spørsmålet selv om det ble ansett som relevant.

Tillit til resultater av klinisk forskning øker basert på en gradvis overgang fra observasjonsstudier til systematisk oppsummerte randomiserte kontrollerte studier (RCT-er) av høy kvalitet. På bakgrunn av dette og av hensyn til ressursbruk, valgte vi å avgrense prosjektet til forskning oppsummert i systematiske oversikter, HTA-rapporter og kunnskapsbaserte retningslinjer.

Metode

Søk etter systematiske oversikter

Systematisk søk

For å identifisere systematiske oversikter utførte vi systematiske søk i databasene: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA-databasen), Ovid MEDLINE og Ovid EMBASE. Søket var basert på emneord eller tekstord for kirurgi, leddproteseoperasjoner og hofteproteseoperasjoner, kombinert med emneord eller tekstord for infeksjon eller forebygging av infeksjon. Det systematiske søket omfattet alle ortopediske operasjoner og hadde ingen avgrensning i forhold til tiltak. For søk i MEDLINE og EMBASE ble det brukt filtre for systematiske oversikter. De fullstendige søkestrategiene er gitt i vedlegg 1 til denne rapporten. Forskningsbibliotekar Sari Ormstad planla søkene i samråd med prosjektgruppen og utførte samtlige søk. Det første søket ble gjort i september 2009, søket ble oppdatert i august 2010.

Hånd søk

Vi supplerte det systematiske søket med gjennomgang (hånd søk) av egne publikasjonslister, publikasjonslistene til våre skandinaviske søsterorganisasjoner; svenske SBU (www.sbu.se); danske Sundhedsstyrelsen (www.sundhedsstyrelsen.dk); finske FinoHTA (www.finohta.stakes.fi), hjemmesidene til National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk>, NICE, Storbritannia), amerikanske Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.ahrq.gov), Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov>), European Center for Disease control (<http://ecdc.europa.eu>) og Clinical Evidence (<http://clinicalevidence.bmj.com>, Storbritannia). I gjennomgangen ble det sett etter rapporter basert på systematiske søk om forebygging av infeksjon ved kirurgi publisert etter 2000. Hånd søket ble utført av prosjektleder (VL) i august 2010 og gjentatt i januar 2011. Kildene for hånd søk er noe mer omfattende enn det som ble angitt i prosjektplanen.

Inklusjonskriterier systematiske oversikter

Studiedesign: De nyeste utgavene av systematiske oversikter og HTA-rapporter av middels til høy kvalitet.

Populasjon:	Pasienter med behov for planlagt innsetting av totalprotese i hofte ¹
Tiltak:	Infeksjonsforebyggende tiltak (ingen begrensning)
Sammenligning:	Alternative tiltak, standard behandling
Utfall:	Infeksjon og revisjon grunnet infeksjon (+ sikkerhet dersom infeksjon og/eller revisjon pga infeksjon ble rapportert)
Språk:	Ingen språkbegrensninger i søket, men bare oversikter publisert på engelsk, fransk, tysk eller skandinavisk ble inkludert

¹ I prosjektplanen var det uklart om populasjonen omfattet pasienter med frakturer som fikk satt inn protese i hoften. Siden dette som regel dreier seg om halvproteser og ikke totalproteser ble populasjonen etter samråd med fagekspertene presisert slik at vi vektla førstegangs innsetting av totalproteser i hofte. Vi valgte også å presisere at oversikter hvor minst en av studiene oppfylte inklusjonskriteriene skulle inkluderes og at studier som rapporterte samlede resultater for totalprotese i både hofte og kne skulle bli omfattet av inklusjonskriteriene. Presiseringene resulterte i endrede eksklusjonskriterier i forhold til prosjektplan.

Eksklusjonskriterier systematiske oversikter¹

Oversikter som bare fokuserer på ortopediske operasjoner forskjellig fra innsetting av protese i hofte, oversikter som bare fokuserer på revisjon, oversikter som bare fokuserer på frakturer, oversikter som bare fokuserer på halvproteser (hemiproteser), oversikter som ikke eksplisitt rapporterer søk- og inklusjonskriterier og oversikter av lav metodisk kvalitet.

Utvelging og kvalitetsvurdering av systematiske oversikter

To personer, Vigdis Lauvrak (VL) og Elisabeth Jeppesen (EJ), leste og vurderte uavhengig av hverandre titler og sammendrag fremkommet av det systematiske søket. Mulig relevante oversikter ble vurdert i fulltekst av VL og utvalget ble bekreftet av enten EJ eller Inger N Norderhaug (INN). Oversikter som tilfredstilte inklusjonskriteriene for populasjon og utfall ble kvalitetsvurdert ved hjelp av vår sjekklister for systematiske oversikter av VL og av enten EJ eller INN uavhengig av hverandre. Der vi fant flere oversikter som omhandlet samme tiltak, ble den mest oppdaterte oversikten av høyest kvalitet inkludert. Vår kvalitetsvurdering er basert på en sjekklister med 9 punkter som foreligger i vår metodebok (23) og er gjengitt i vedlegg 2.

¹ Opprinnelige eksklusjonskriterier prosjektplan: Oversikter som bare fokuserer på sekundære hofteleddsoperasjoner, oversikter som ikke eksplisitt rapporterer søk og inklusjonskriterier og oversikter av lav metodisk kvalitet.

Dataekstraksjon, analyser, oppsummering og vurdering av utfallsmål fremkommet av systematiske oversikter

Vi har hentet ut data fra de inkluderte systematiske oversiktene i form av absolutte verdier og relative verdier. Fortrinnsvis ble særskilte resultater for totalproteser i hofta hentet ut. Sekundært ble sammenlagte data for totalprotese i hofta og kne, eller data for leddproteseoperasjoner oppgitt å omfatte totalprotese i hofta valgt. Data for ortopediske operasjoner generelt eller andre typer operasjoner ble ikke hentet ut. Forutsatt at vi vurderte at sammenstilling av resultater og rapportering av data som forsvarlig, ble aggregerte effektestimater gjengitt slik de fremkom av oversikten eller beregnet basert på absolutte verdier i oversikten eller kilder i denne. I tilfeller der vi har gjengitt eller beregnet relative effektestimater har vi vurdert kvaliteten av dokumentasjonen ved hjelp av verktøyet GRADE (se nedenfor). Dersom oversikten ikke ga grunnlag for å beregne effektestimater eller oppga svært få hendelser (totalt 0-5 i begge gruppene) har vi ikke vurdert tillit til utfallsmål. En begrunnelse for dette er gitt i hvert tilfelle. Sammenfatning av tabeller, dataekstraksjon og beregninger ble utført av en person (VL) og kontrollert av en annen (INN).

GRADE-systemet (23) gir følgende gradering og fortolkning av kvaliteten på dokumentasjonen:

Høy kvalitet ⊕⊕⊕⊕: Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater.

Middels kvalitet ⊕⊕⊕○: Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater. Videre forskning kan også endre estimatet.

Lav kvalitet ⊕⊕○○: Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet.

Svært lav kvalitet ⊕○○○: Effektestimater er veldig usikkert.

I GRADE-vurderingen blir randomiserte kontrollerte studier i utgangspunktet vurdert å ha høy kvalitet, mens resultater fra ikke randomiserte studier blir vurdert å ha lav kvalitet. Svakheter ved studiedesign, indirekte kunnskapsgrunnlag, heterogene resultater, vide konfidensintervall, få hendelser og fare for publikasjonsskjevhet kan føre til nedgradering av kvalitet. Stor effekt, ingen effekt kombinert med at trolige forvekslingsfaktorer (konfoundere) vil bidra til å redusere effekten, og/eller en påvist dose-respons-gradient kan føre til oppgradering. GRADE-vurderingen ble utført av to personer (VL og IN). I noen tilfeller ble det hentet inn utfyllende informasjon for vurderingen fra oversikter eller enkeltstudier oppsummert i oversikten.

Søk etter retningslinjer

Anbefalinger i retningslinjer er ideelt sett basert på systematiske søk etter forskningsresultater. Kunnskapsbaserte retningslinjer kan derfor være kilder til opp-

summert og vurdert forskning. Vi søkte derfor etter kunnskapsbaserte retningslinjer for innsetting av protese i hofte, leddproteser generelt og ortopediske operasjoner generelt. I tillegg søkte vi etter kunnskapsbaserte retningslinjer for forebygging av infeksjon ved operasjoner generelt.

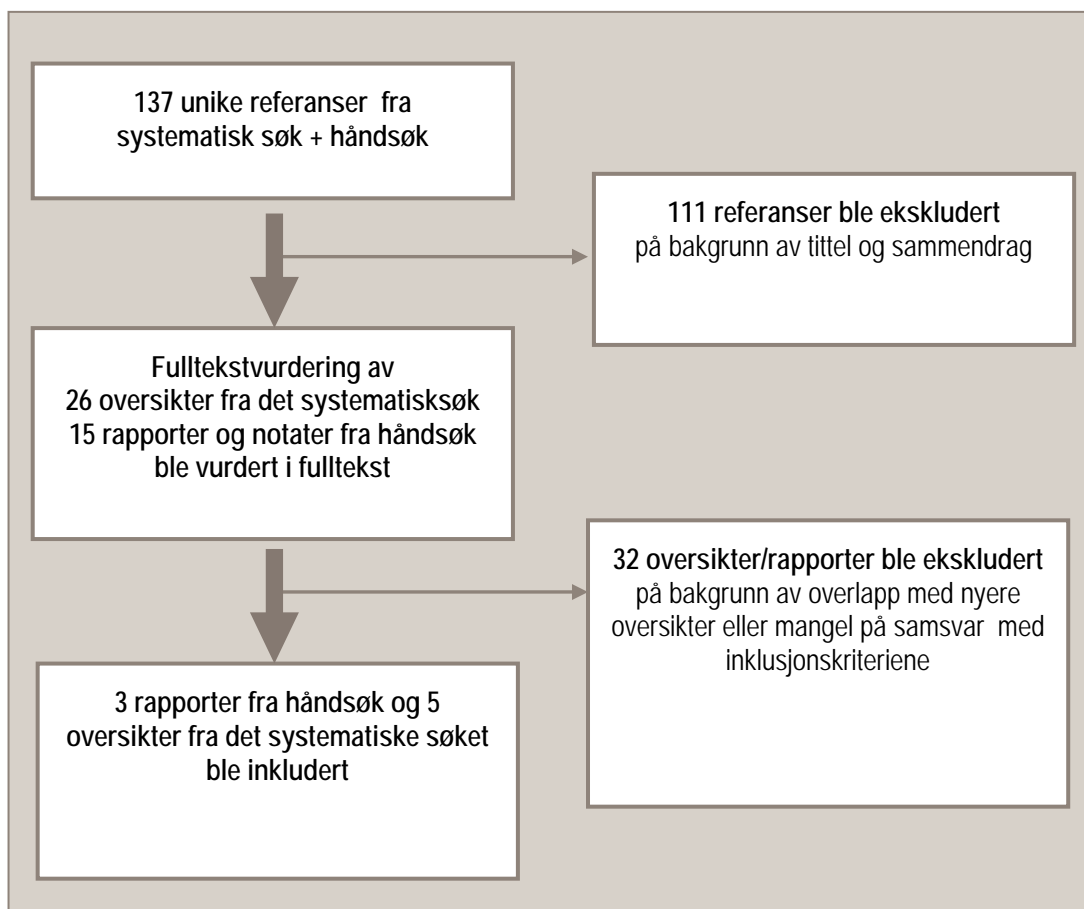
Retningslinjer ble identifisert ved bruk av ulike søketermer for infeksjon, ortopedisk kirurgi og kirurgi i retningslinjedatabasen Guidelines International Network (G-I-N). Vi gjennomgikk også hjemmesidene til NHS evidence (www.evidence.nhs.uk), WHO kampanjen Safe Surgery Saves Life (www.who.int/patientsafety/safesurgery), Helsebiblioteket (www.helsebiblioteket.no) og Norsk ortopedisk forening (www.legeforneingen.no). Søk etter retningslinjer var ikke beskrevet i prosjektplanen.

Resultat

Inkluderte systematiske oversikter

Vi utførte første søk i september 2009 og oppdaterte søket i august 2010. Totalt ga det systematiske søket 137 unike titler. Siste håndsøk ble utført i januar 2011. 26 titler fra det systematiske søket og 15 titler fra håndsøket ble inkludert for gjennomgang i fulltekst. Totalt 13 oversikter, ti fra det systematiske søket og tre fra håndsøket, ble kvalitetsvurdert, og åtte av disse ble inkludert på bakgrunn av kriteriene beskrevet i metodekapitlet. Inklusjonsprosessen er vist i figur 1.

Figur 1 Resultat av søk etter systematiske oversikter og rapporter.



En oversikt over inkluderte systematiske oversikter og vår vurdering av oversiktens metodologiske kvalitet er gitt i tabell 3. Fullstendig resultat av kvalitetsvurderingen av oversiktene er gitt i vedlegg 2. Engelske sammendrag av de inkluderte oversiktene

i form av tabeller er gitt i vedlegg 3. En oversikt over ekskluderte titler gjennomgått i fulltekst er gitt i vedlegg 4. Beskrivelse av tiltak, sammenfatning av oversiktene, presentasjon av funn og en vurdering av hvert enkelt tiltaks infeksjonsforebyggende effekt og om mulig sikkerhet er gitt nedenfor. Fullstendige GRADE-profiler for vurdering av dokumentasjonen for effektestimater er gitt i vedlegg 5.

Vi fant åtte tiltak beskrevet i de inkluderte oversiktene (se tabell 3). I vår kvalitetsvurdering ble fire av oversiktene vurdert å ha høy kvalitet, en oversikt ble vurdert å ha middels kvalitet, mens tre ble vurdert å ligge i grenseland for inklusjon grunnet svakheter ved sammenstilling av resultater. To av oversiktene hadde søk eldre enn 10 år. Vi valgte å inkludere oversiktene tiltross for svakheter, siden de representerer pålitelige og overprøvbare kilder for nivået av forskningsdokumentasjon på ett oppgitt tidspunkt. Konklusjonene i disse oversiktene må imidlertid tolkes med varsomhet.

Tabell 3 Inkluderte systematiske oversikter

Referanse Type oversikt	Tiltak	Dato for siste litteratursøk	Oversiktens Kvalitet ¹
SBU 2010 (1) Svensk HTA-rapport	-Antibiotika profylakse (Systemisk og i sement)	April 2009	Høy
Parker 2007(2) Cochrane-oversikt	-Vakumdren	Mars 2006	Høy
de Verteuil 2008 (3) Engelsk HTA-rapport	-Bruk av minimal invasiv kirurgi	2006-2007	Høy
Nordsletten 2002 (4) Norsk rapport fra SMM	-Valg av implantat	Des 2000	Høy ²
Segadal 2001(5) Norsk rapport fra SMM	-Ventilasjon (ren luft)	2000- 2001	Middels ²
Barbieri 2009 (6) Systematisk oversikt	-Behandlingslinjer	-2007	Middels ³
Smith 2010 (7) Systematisk oversikt	-Sutur versus agraff	Juli 2009	Middels ³
Loza 2009 (8) Systematisk oversikt	-Nedtrapping av metotrexat hos pasienter med leddgikt	Juli 2007	Middels ³

¹ Metodisk kvalitet av oversikt vurdert i forhold til sjekklister gitt i vedlegg 4. ² Ikke oppdatert, konklusjoner gitt i oversikten må tolkes med forsiktighet. ³ Mangelfull i forhold til sammenfatning av resultater, konklusjoner gitt i oversikten må tolkes med forsiktighet. SMM= Senter for medisinsk metodevurdering, nå Kunnskapssenteret.

Nedenfor har vi kort beskrevet hvert tiltak, oppsummert de inkluderte oversiktene og vurdert dokumentasjonen for infeksjonsforebyggende effekt og sikkerhet særskilt ved innsetting av totalprotese i hofte.

Antibiotikaprofylakse

Funn og beskrivelse av tiltak

(SBU 2010 (1) *Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp Kap 4.5 Antibiotikaprofylax vid ortopedisk kirurgi – Ledproteser*)

Vi fant fire systematiske oversikter av middels til høy kvalitet om forebygging av infeksjon med antibiotika (antibiotikaprofylakse) ved protesekirurgi. Basert på fulltekstgjennomgang vurderte vi at HTA-rapporten fra vår svenske søsterorganisasjon SBU fra 2010 (1), var den mest oppdaterte av høy kvalitet. Vi inkluderte derfor denne som hovedkilde. De tre andre systematiske oversiktene (24-26) var inkludert eller omtalt av SBU og ble brukt som kilde til utfyllende informasjon.

Antibiotikaprofylakse i forbindelse med planlagt innsetting av totalprotese i hofte kan være kortvarig eller langvarig og omfatte ulike typer antibiotika. Profylaksen kan gis systemisk, oralt eller i sement. Antibiotikaprofylakse ble i SBU rapporten definert som antibiotika gitt før infeksjon har oppstått. For leddproteseoperasjoner omfatter dette både systemisk antibiotika og antibiotika i sement. I følge fagekspertene i prosjektgruppen er det i Norge normalt å gi en kortvarig systemisk profylakse cirka 30 minutter før operasjon. Deretter gis vanligvis tre til fire påfyllingsdoser slik at pasienten er behandlet i 12-24 timer. For systemisk profylakse brukes som oftest cefalotin (førstegenerasjons cefalosporin), men også dicloxacillin eller cloxacillin er aktuelle. I Norge er det ikke vanlig med profylakse utover 24 timer. I tillegg til den systemiske profylaksen brukes det i Norge ofte antibiotika i sement. Den vanligste typen antibiotika i sement er gentamicin(11). Det finnes flere ulike metoder for å tilsette gentamicin til sement og det er mulig å gi ulike doser.

Sammendrag av den inkluderte oversikten

SBU-rapporten (1) ga status for svensk praksis og kunnskapsgrunnlaget for bruk av antibiotika i forbindelse ved 15 ulike kategorier av operasjoner basert på uavhengige søk etter kunnskapsgrunnlag. I tillegg kommenterte SBU et utvalg alternative profylaktiske tiltak, økonomiske og etiske aspekter ved bruk av antibiotikaprofylakse.

Vi har avgrenset vår oppsummering til resultater i kapittel 4.5 *Antibiotikaprofylax vid ortopedisk kirurgi, -Ledproteser*.

I kapittel 4.5 stilte SBU-rapporten tre hovedspørsmål relatert til ortopedisk kirurgi (kopiert fra rapport):

- *Finns evidens för att använda antibiotikaprofylax vid ortopedisk kirurgi?*
- *Vilka antibiotika har visat effekt?*
- *Vad är den optimala durationen av antibiotikaprofylax?*

Forfatterne hadde utført et omfattende søk i flere databaser. Siste søk ble utført i april 2009. I utgangspunktet ble bare RCT-er og systematiske oversikter inkludert. Større observasjonsstudier ble likevel i noen tilfeller inkludert dersom de ble ansett å være viktige for dagens praksis i Sverige. Utfallsmål omfattet sårinfeksjon, annen infeksjon under behandlingstiden, dødsfall, endokarditt, tap av implantat (revisjon), smerte, blødning, meningitt og bivirkninger. Resultatene ble presentert separat for fem hovedtyper ortopediske operasjoner (amputasjon, lukkede frakturer, åpne frakturer, leddproteser og artroskopi). Resultatene ble sammenfattet uten bruk av meta-analyser. Vurdering av kvalitet ble oppgitt å være basert på GRADE, selv om kvalitet bare ble gjengitt per konklusjon og ikke per utfallsmål.

SBU trakk følgende konklusjon for kne og hofteproteseoperasjoner (kopiert fra rapport):

- *Systemisk given antibiotikaprofylax vid knä- eller höftledsprotosoperation minskar risken för infektioner (starkt vetenskapligt underlag).*
- *Cefalosporiner, stafylokokpenicilliner och teikoplanin har en likartad grad av skyddseffekt (begränsat vetenskapligt underlag).*
- *En dos antibiotika är inte sämre än flera doser (måttligt starkt vetenskapligt underlag).*
- *Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att förutom systemisk antibiotika även använda antibiotikainnehållande cement vid primär artroplastik.*

Infeksjonsforebyggende effekt av antibiotikaprofylakse ved innsetting av totalprotese i hofte

Systemisk profylakse sammenlignet med ingen profylakse

For denne sammenligningen hadde SBU rapporten inkludert en engelsk HTA-rapport av Glenny og Song fra 1999 (26) som omfattet fem RCT-er publisert i perioden 1977-1997 med totalt 2582 deltagere. SBU rapportens litteratursøk identifiserte ingen nyere RCT-er verken for hofte alene eller samlet for hofte og kne. Glenny og Song rapporterte sårinfeksjoner etter innsetting av totalprotese i hofte og kne samlet i en meta-analyse. Verken SBU eller Glenny og Sogn (26) rapporterte data for utfallene revisjon grunnet infeksjon eller sikkerhet. Ved ettersyn i Glenny og Song fant vi at resultatene i all hovedvekt var basert på en studie med 2137 deltagere som hadde sammenlignet bruk av førstegenerasjons cefalosporin (cefazolin) med placebo ved innsetting av totalprotese i hofte. Vi har gjengitt resultater fra meta-analysen og vår kvalitetsvurdering av dokumentasjonen i tabell 4. Meta-analysen viste en signifikant effekt i favør av profylakse, vi vurderte dokumentasjonen for dette som moderat kvalitet. I vår kvalitetsvurdering trakk vi for risiko for skjevheter og få hendelser. På grunn av den relativt store effekten valgte vi ikke å trekke ytterligere selv om det er usikkerhet relatert til effektestimater grunnet studienes alder.

Tabell 4 Antallet sårinfeksjoner ved bruk av systemisk antibiotikaprofylakse sammenlignet med placebo eller ingen profylakse ved innsetting av totalprotese i hofte eller kne.

Tiltak/ sammenlikning	Antall deltagere (studier)	Tiltak	Kontroll	Effektestimert RR [95 % KI]	Kvalitet *
Systemisk antibiotikaprofylakse/ ingen profylakse eller placebo	2582 (5 RCT) THA +TKA	13/1301 (1%)	55/1281 (4.3%)	0,24 [0,14 til 0,43] Signifikant i favør av profylakse	⊕⊕⊕⊕ MODERAT

RCT = Randomiserte kontrollerte studier. RR = Risk ratio, THA = Totalprotese i hofte, TKA = totalprotese i kne, *Kvalitet av dokumentasjonen er vurdert ved hjelp av GRADE, fullstendige profiler er gitt i vedlegg 5.

Vår konklusjon er at bruk av antibiotikaprofylakse ved innsetting av totalprotese i hofte kan gi reduksjon i antall infeksjoner.

En type antibiotika sammenlignet med en annen type antibiotika

For dette spørsmålet hadde SBU inkludert både HTA-rapporten til Glenny og Song fra 1999 (26) og en systematisk oversikt av Albuhairan og medarbeidere fra 2008 (25). Glenny og Song inkludert 13 studier og ytterligere 4 studier ble identifisert av Albuhairan og medarbeidere. SBUs litteratursøk avslørte ingen nyere RCT-er. Totalt ga dette 17 studier med 2879 deltagere. Ingen av studiene var publisert etter 1999. SBU gjenga ingen effektestimater, men konkluderte med at det ikke ble funnet signifikante forskjeller. Begge oversiktene rapporterte data fra meta-analyser. Vi valgte å hente inn effektestimater fra Albuhairan og medarbeidere (25) siden dette var den mest oppdaterte av oversiktene. Ingen av analysene gitt av Albuhairan og medarbeidere viste signifikante forskjeller (se tabell 5). Absolutte verdier ble ikke oppgitt av Albuhairan og medarbeidere. Bare utfallsmålet sårinfeksjoner ble rapportert. Vi vurderte at dokumentasjonen var av lav kvalitet eller svært lav kvalitet (se tabell 5). I vår kvalitetsvurdering trakk vi for risiko for skjevheter (oppgitt av Albuhairan og medarbeidere) og at studiene var små med få hendelser.

Tabell 5 Antall sårinfeksjoner ved bruk av én type systemisk antibiotikaprofylakse sammenlignet med en annen type systemisk antibiotikaprofylakse.

Tiltak/ sammenlikning	Antall deltagere (studier)	Tiltak	Kontroll	Effektestimert RR [95 % KI]	Kvalitet*
Andregenerasjons cefalosporiner / førstegenerasjons cefalosporiner	2879 (8 RCT) THA +TKA	ikke oppgitt	ikke oppgitt	RR 1,08 [0,63 til 1,84] Ikke signifikant	⊕⊕⊕⊕ LAV

Cefalosporiner/ Teikoplanin	2625 (5 RCT) THA +TKA	ikke oppgitt	ikke oppgitt	RR 1,22 [0,64 til 2,34] Ikke signifikant	⊕⊕OO LAV
Cefalosporiner/ andre penicillinderivater	386 (3 RCT) THA +TKA	ikke oppgitt	ikke oppgitt	RR 1,17 [0,31 til 4,41] Ikke signifikant	⊕OOO SVÆRT LAV

*RCT = Randomiserte kontrollerte studier. RR = risk ratio, THA = Totalprotese i hofte, TKA = totalprotese i kne, *Kvalitet av dokumentasjonen er vurdert ved hjelp av GRADE, fullstendige profiler er gitt i vedlegg 5.*

Vi vurderte at selv om valg av første- og andregenerasjons cefalosporiner og valg mellom cefalosporiner og teikoplanin trolig ikke, eller bare i liten grad påvirker antallet infeksjoner, gir den oppsummerte forskningen ikke grunnlag til å trekke sikre konklusjoner med hensyn til hvordan valg av type antibiotika påvirker antallet infeksjoner ved innsetting av totalprotese i hofte.

En dosering og varighet sammenlignet med en annen dosering og varighet

For denne sammenligningen hadde SBU inkludert syv RCT-er fra perioden 1985-1999 og en norsk registerstudie fra 2003. SBU rapporterte både infeksjon og revisjon, men ikke revisjon grunnet infeksjon eller andre utfall relatert til sikkerhet. Det var totalt 7852 (mellom 196 og 3013 deltagere per RCT) deltagere i studiene. To av RCT-ene rapporterte data for innsetting av protese i hofte alene, de resterende fem rapporterte samlede resultater etter innsetting av protese i hofte og kne. Ingen av RCTene så på varighet av profylakse utover ett døgn. Den inkluderte norske registerstudien var basert på gjennomgang av totalt 84 382 totale proteser i hofte. For hver enkelt sammenligning var imidlertid antallet deltagere langt lavere enn det totale antallet gjennomgatte proteseoperasjoner. I registerstudien ble både ulik dosering i løpet av det første døgnet og profylakse i ett døgn sammenlignet med to til fire døgner rapportert.

Ingen av RCT-ene viste ifølge SBU signifikante forskjeller mellom gruppene som fikk kortvarig profylakse og gruppene som fikk en mer langvarig profylakse i løpet av operasjonsdøgnet. SBU oppga absolutte data for hver enkelt studie.

Ingen av RCT-ene vurderte den samme sammenligningen og 5 av 7 studier brukte ulik type antibiotika i tiltaks og kontrollgruppen. Vi vurderte at studiene var for ulike til å gi grunnlag for å aggregere effektestimater. For 6 av de 7 studiene var antall deltagere (fra 196 til 207 totalt) og antall infeksjoner (mellom 0 og 26 totalt) så få at vi heller ikke fant at det var grunn til å beregne effektestimater basert på individuelle studier.

Den største RCT-en omfattet imidlertid 3013 deltagere. RCT-en var fra Nederland og ble publisert i 1991 og i 1992. Bruk av 1.5 gram cefuroxim (andregenerasjons cefa-

losporin) 30 minutter før operasjon ble sammenlignet med 1,5 gram cefuroxim 30 minutter før operasjon etterfulgt av 0,75 gram 8 og 16 timer etter operasjon. SBU rapporterte at det verken for innsetting av totaleprotese i hofte alene (2654 deltagere) eller for sammenlagte resultater etter innsetting av totalprotese i hofte eller kne (3013 deltagere) ble funnet signifikante forskjeller i denne studien. Vi beregnet RR basert på absolutte verdier gitt i SBU-rapporten. Vi fant ingen signifikant forskjell i antallet sårinfeksjoner for hofteproteser alene (se tabell 6). Vi vurderte kvaliteten til dokumentasjonen som moderat. I kvalitetsvurderingen trakk vi bare for at det var få hendelser og dermed et bredt 95 % konfidensintervall. Heller ikke for hofte og kne samlet (RR 0,73 [95 % KI 0,45 til 1,17]) ble det funnet signifikante forskjeller.

I følge SBU hadde flertallet av pasientene i den norske registerstudien (86 %) fått systemisk profylakse med cefalosporiner. Basert på de absolutte tallene gitt i SBU rapporten beregnet vi RR for utfallet sårinfeksjoner. Resultatet for sårinfeksjoner viste ingen signifikant forskjell verken for 1 dose sammenlignet med 4 doser i løpet av ett døgn, eller for profylakse i ett døgn (1-4 doser) sammenlignet med flere døgn (se tabell 6). Vi vurderte tillit til effektestimater basert på studien som svært lavt (se tabell 6). I denne vurderingen startet tillit til studien som lav kvalitet og vi fant ikke grunnlag til å oppgradere studien. Få deltagere og hendelser trakk ytterligere ned.

Tabell 6 Antall sårinfeksjoner ved bruk av systemisk antibiotika med én dosering eller varighet sammenlignet med en annen dosering eller varighet.

Tiltak/ sammenligning	Antall deltagere (studier)	Tiltak	Kontroll	Effektestimater RR [95 % KI]	Kvalitet*
En dose systemisk antibiotika/ Flere doser systemisk antibiotika i inntil 24 t	3688 totalt (6 RCT) THA+ TKA	Totalt 0-26 hendelser		Ikke grunnlag for beregning	Ikke vurdert
Andregenerasjons cefalosporin (Cefuroxim) 1,5g en dose/ Cefuroxim 1,5g en dose + 0,75g 2x med 8 timers intervall	2654 THA	25/1327 (1,9 %)	31/1327 (2,3 %)	0,81 [0,48 til 1,36] Ikke signifikant	⊕⊕⊕⊕ MODERAT
En dose systemisk antibiotika i løpet av 24 t/ Fire doser systemisk antibiotika i inntil 24 t	3618 THA (1 OBS)	5/1424 (0,4 %)	2/2194 (0,1 %)	3,85 [0,75 til 19,83] Ikke signifikant	⊕⊕⊕⊕ Svært lav
Systemisk antibiotika 1 døgn/ systemisk antibiotika 2-3 døgn	1 OBS 14465	40/ 11 820 (0,3 %)	6/2645 (0,2 %)	1,49 [0,63 til 3,51] Ikke signifikant	⊕⊕⊕⊕ Svært lav

*RCT= randomiserte kontrollerte studier, RR= Risk ratio, OBS= Observasjonsstudie. THA = Totalprotese i hofte, TKA = totalprotese i kne, *Kvalitet av dokumentasjonen er vurdert ved hjelp av GRADE, fullstendige profiler er gitt i vedlegg 5.*

SBU ga følgende kommentar til den norske registerstudien (kopiert fra SBU-rapporten): *Studien belastas av metodologiske problem med framför allt samvariation mellan övergång till flerdosprofylax under den senare delen av observationstiden (från 1998) samtidigt som man helt övergick till antibiotikainnehållande cement under samma period..... Sammanfattningsvis kan denna registerstudie inte tas som stöd för att en regim av antibiotikaprofylax är bättre än en annan.*

Vi vurderte at selv om bruk av systemisk profylakse med en dose andregenerasjons cefalosporin (cefuroxim) sammenlignet med flere doser i løpet av 24 timer trolig ikke, eller i liten grad påvirker antallet infeksjoner, gir den oppsummerte forskningen ikke grunnlag til å trekke sikre konklusjoner med hensyn til hvordan dosering og varighet av systemisk antibiotikaprofylakse påvirker antallet infeksjoner ved innsetting av totalprotese i hofte.

Antibiotika i sement

SBU-rapporten inkluderte to RCT-er som rapporterte bruk av antibiotika i sement ved hofteproteseoperasjoner. SBU rapporterte ikke revisjon grunnet infeksjon eller utfallsmål relatert til sikkerhet av å bruke antibiotika i sement. Både dype og overfladiske infeksjoner ble rapportert. Ingen av RCT-ene så på kombinert bruk av antibiotika i sement og systemisk profylakse. Den største RCT-en var en svensk studie som vurderte bruk av gentamicin i sement sammenlignet med systemisk antibiotika i form av dicloxacillin, cloxacillin, cefalexin, eller penicillin i mellom 7 – 14 dager. Pasientene som fikk systemisk antibiotika ble behandlet med sement uten antibiotika. Oppfølgingsdata ble publisert i tre publikasjoner i perioden 1983 frem til 1993. Den andre RCT-en var en skotsk studie og vurderte bruk av cefuroxim i sement med systemisk cefuroxim. Basert på absolutte verdier i SBU-rapporten beregnet vi RR separat for hver studie etter to års oppfølging (se tabell 7). For gentamicin i sement sammenlignet med systemisk profylakse var det signifikant færre dype infeksjoner, men også signifikant flere overfladiske infeksjoner. Vi vurderte kvaliteten på dokumentasjonen som lav. I denne vurderingen trakk vi bare for at det var en liten studie med svært få hendelser. For cefuroxim i sement sammenlignet med systemisk cefuroxim vurderte vi dokumentasjonen for resultatene om svært lav (se tabell 7). I denne vurderingen trakk vi i tillegg til svært få hendelser i en liten studie også for svakheter ved studien oppgitt av SBU.

SBU-rapporten kommenterer kort at en positiv effekt av gentamicin i sement som tillegg til systemisk antibiotikaprofylakse sammenfaller med resultater i oversikten til Block og medarbeidere (24). Ved ettersyn i oversikten til Block og medarbeidere (24) fant vi dette narrativt oppsummert på bakgrunn av resultater i registerstudier, men vi fant ikke tallverdier for dette.

Tabell 7 Infeksjon ved bruk av antibiotika i sement sammenlignet med systemisk profylakse.

Tiltak/sammenligning/ Utfall	Antall deltagere (studier)	Tiltak	Kontroll	Effektestimert [95 % KI]	Kvalitet*
Gentamicin i sement/ systemisk Ab profylakse/ dype sårinfeksjoner	1685 (1 RCT) THA	3/821 (0,4 %)	13/812 (1,6 %)	RR 0,23 [0,07 til 0,8] Signifikant i favør av gentamicin i se- ment	⊕⊕⊕⊕ LAV
Gentamicin i sement/ systemisk Ab profylakse/ overfladiske sårinfeksjoner	1685 (1RCT) THA	71/821 (8,6 %)	49/812 (6,0 %)	RR 1,43 [1 til 2,04] Signifikant effekt i favør av systemisk Ab	⊕⊕⊕⊕ LAV
Cefuroxim i sement/ systemisk cefuroxim/ dype infeksjoner	402 (1RCT) THA + TKA	2/201 (1,0 %)	2/201 (1,0 %)	RR 1,00 [0,14 til 7,03] Ikke signifikant	⊕⊕⊕⊕ SVÆRT LAV
Cefuroxim i sement/ systemisk cefuroxime/ overfladiske sårinfeksjoner	400 (1RCT) THA + TKA	18/200 (9,0 %)	8/200 (4,0 %)	RR 2,25 [1,00 til 5,06] Signifikant i favør av sys- temisk Cefuroxim	⊕⊕⊕⊕ SVÆRT LAV

*RCT = Randomiserte kontrollerte studier. THA = Totalprotese i hofte, TKA = totalprotese i kne. *Kvalitet av dokumentasjonen er vurdert ved hjelp av GRADE, fullstendig profiler foreligger i vedlegg 5*

Vi konkluderte at gentamicin i sement sammenlignet med systemisk antibiotika kan redusere antallet dype infeksjoner, men muligens gi flere overfladiske sårinfeksjoner. Vi konkluderte videre at det basert på oppsummert forskning er utilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å vurdere effekten av å kombinere antibiotika i sement og systemisk antibiotika. For øvrig er det basert på oppsummert forskning ikke mulig å konkludere med hensyn til bruk av antibiotika i sement og sikkerhet.

Bruk av vakumdren

Funn og beskrivelse av tiltak

(Parker 2007(2), *Closed suction surgical wound drainage after orthopedic surgery*)

Vårt søk avslørte en Cochrane-oversikt av Parker og medarbeidere oppdatert i 2007 (2) som oppsummerte bruk av vakumdren (*closed suction wound drainage*) ved ortopediske operasjoner. Aktiv sårdrainasje (vakumdren) skal sørge for at overflødig væske blir ført via et lukket system fra operasjonsfokus til en beholder. Begrunnelsen for bruk av vakumdren ved innsetting av totalprotese i hofte har vært å redusere blodansamling (hematom dannelse) og dermed gi raskere sårheling, mindre smerte og mindre fare for infeksjon.

Sammendrag inkludert oversikt

Hovedspørsmålet i oversikten var klinisk effekt ved bruk av vakumdren sammenlignet med ikke å bruke sårdrenasje ved ortopedisk kirurgi. Forfatterne hadde utført et systematisk litteratursøk i flere medisinske databaser for perioden 1966-2006. Utfallsmål omfattet infeksjon, dype sårinfeksjoner, hematomer og andre utfallsmål relatert til sårheling og sikkerhet. Kun RCT-er var blitt inkludert og populasjonen omfattet ortopedisk kirurgi av alle typer. Totalt 36 studier ble inkludert og 19 ulike analyser utført. Forfatterne hadde vurdert kvalitet og risiko for skjevheter ved predefinerte kriterier som ga en skåre fra 0-11, hvorav 0 var laveste skåre og 11 var høyeste. Hovedvekten av studiene aktuelle for denne rapporten hadde en skåre på mellom 6 og 11.

For ortopediske operasjoner generelt konkluderte Parker og medarbeidere med at bruken av aktiv sårdrenasje ikke så ut til å ha effekt på forekomst av infeksjoner, hematomer eller behov for re-operasjon. Vi vurderte at oversikten var av høy metodisk kvalitet.

Infeksjonsforebyggende effekt av vakumdren ved innsetting av totalprotese i hofte

Parker og medarbeidere hadde inkludert 12 RCT-er med totalt 1415 deltagere som rapporterte tall for innsetting av totalprotese i hofte alene. Alle studiene sammenlignet bruk av vakumdren med ingen sårdrenasje. Studiene var publisert i perioden 1993-2005. Foruten infeksjoner, dype infeksjoner og revisjon rapporterte de inkluderte studiene en rekke utfallsmål relatert til sikkerhet. Sammenfatningsvis var det med unntak av rødhet i hud (erythema) ingen signifikante forskjeller for de ulike utfallene og vi har ved siden av sårinfeksjoner, dype infeksjoner og revisjon grunnet infeksjon bare valgt å gjengi resultater for hematomer og dyp venetrombose. Resultater av meta-analyser fra studiene er vist i tabell 8. Vi vurderte dokumentasjonen for utfallsmålene som lav kvalitet. I denne vurderingen trakk fare for variabel kvalitet med fare for skjevheter (oppgitt av Parker og medarbeidere) og få hendelser ned. Det er verdt å legge merke til at Parker og medarbeidere for utfallet dyp venetrombose etter hofteproteseoperasjoner fant en ikke signifikant, men homogen trend for økt risiko ved bruk av vakumdren.

Vi konkluderte med at bruk av vakumdren trolig ikke, eller i liten grad påvirker antallet infeksjoner, dype infeksjoner eller revisjoner grunnet sårhelingskomplikasjoner etter innsetting av totalprotese i hofte. Kunnskapsgrunnlaget for å vurdere om bruk av vakumdren påvirker sikkerheten av hofteproteseoperasjoner som helhet er imidlertid begrenset.

Tabell 8 *Bruk av vakumdren sammenlignet med ingen sårdrainasje ved totale proteseoperasjoner.*

Utfall	Antall deltagere (studier)	Tiltak	Kontroll	Effektestimat [95 % KI]	Kvalitet*
Sårinfeksjoner	1415 (12 RCT) THA	29/711 (4,1 %)	34/704 (4,8 %)	RR 0,89 [0,56 til 1,43] Ikke signifikant	⊕⊕OO LAV
Dype infeksjoner	1375 (11 RCT) THA	3/691 (0,4 %)	3/684 (0,4 %)	RR 1,10 [0,26 til 4,61] Ikke signifikant	⊕⊕OO LAV
Revisjon grunnet sårhelings komplikasjoner	1059 (6 RCT) THA	4/525 (0,8 %)	3/534 (0,6 %)	RR 1,27 [0,37 til 4,3] Ikke signifikant	⊕⊕OO LAV
Haematom dannelse	970 (6 RCT) THA	5/485 (1,0 %)	3/485 (0,6 %)	RR 1,20 [0,39 til 3,66] Ikke signifikant	⊕⊕OO LAV
Dyp venetrombose	1136 (6 RCT) THA	9/570 (1,6 %)	2/566 (0,4 %)	RR 3,30 [0,91 til 11,90] Ikke signifikant	⊕⊕OO LAV

*RCT = Randomiserte kontrollerte studier. THA = Totalprotese i hofte. *Kvalitet av dokumentasjonen er vurdert ved hjelp av GRADE, fullstendig GRADE profiler foreligger i vedlegg 5*

Bruk av minimalt invasiv kirurgi

Funn og beskrivelse av tiltak

(de Verteuil 2008 (3), *A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness and economic modelling of minimally incision total hip replacement approaches in the management of arthritic disease of the hip*)

Vi fant flere oversikter om bruk av minimalt invasive prosedyrer ved innsetting av totalprotese i hofte, av disse vurderte vi en engelsk HTA-rapport fra 2008 (3) som den mest oppdaterte oversikten av høy kvalitet.

I likhet med annen kirurgi har det også for hofteproteseoperasjoner vært fokus på mindre invasive prosedyrer for å redusere skade på vev, blodtap, tilhelingstid og færre infeksjoner. I følge den inkluderte HTA-rapporten finnes en rekke ulike minimalt invasive tilnærminger til hofteprotesekirurgi. Disse kan deles inn i dobbelt-innsnittsmetoder og enkeltinnsnittsmetoder. Enkeltinnsnitt er det vanligste og omfatter ulike metoder med ulike tilganger. Dobbeltinnsnitt fremstår som mer ulikt fra vanlig åpen kirurgi. Indikasjonene er de samme som for åpne operasjoner, men i

følge HTA-rapporten frarådes metodene brukt for pasientgrupper med unormal anatomi og/eller overvekt. Av NRL 2009 (11) fremgår det at minimalt invasive prosedyrer har vært registrert i perioden 2005 -2008, og at det ble rapportert brukt i mellom 0 og 1 % av de registrerte primære totale hofteproteseoperasjonene.

Sammendrag av den inkluderte oversikten

Forfatterne hadde utført et omfattende systematisk søk og hadde i tillegg til prospektive kontrollerte studier, også inkludert retrospektive studier og utvalgte pasientserier med oppfølgingstid på minimum ett og tre år. En lang rekke kliniske utfallsmål var vurdert under hovedgruppene: klinisk effekt, sikkerhet, ressursbruk, pasientrettede utfall og andre utfall.

Basert på det totale kunnskapsgrunnlaget ga forfatterne følgende hovedkonklusjon for enkeltinnsnitts minimalt invasive prosedyrer (kopiert fra rapporten): *Compared with standard THR, minimal incision THR has small perioperative advantages in terms of blood loss and operation time. It may offer a shorter hospital stay and quicker recovery. It appears to have similar procedure costs to standard THR, but evidence on its longer term performance is very limited.*

Vi har tillit til konklusjonene, men resultatene i rapporten må vurderes i forhold til norsk kontekst.

Infeksjonsforebyggende effekt av å bruke minimalt invasiv kirurgi

Forfatterne av HTA-rapporten (3) inkluderte syv RCT-er med totalt 819 deltagere. En meta-analyse av data fra disse studiene viste ikke signifikante forskjeller i antallet postoperative infeksjoner i gruppene som fikk minimalt invasiv kirurgi sammenlignet med åpen kirurgi (se tabell 9). Vi vurderte kvaliteten til dokumentasjonen som svært lav. Tiltaket er svært variabelt og komplekst og vi valgte på grunn av usikkerhet med hensyn til infeksjonsforebyggende effekt ikke å gjengi eller vurdere sikkerhet forøvrig. Faktorer som trakk ned var variabel kvalitet med risiko for skjevheter (oppgitt av de Verteuil og medarbeidere) og svært få hendelser som gir ett bredt 95 % konfidensintervall.

Forfatterne kommenterte kort at komparative studier og pasientserier viste tilsvarende resultater med mellom 0,2 % og 0,6 % infeksjoner i gruppene som fikk minimalt invasiv kirurgi.

Vi konkluderte at det på grunn av små studier med få hendelser ikke er tilstrekkelig kunnskap til å vurdere om minimalt invasive metoder sammenlignet med standard metoder for hofteproteseoperasjoner kan påvirke antallet infeksjoner.

Tabell 9 Antall infeksjoner ved sammenligning av minimalt invasiv kirurgi og åpen kirurgi

Utfall	Antall deltagere (studier)	Minimalt invasiv	Åpen	Effektestimert [95 % KI]	Kvalitet*
Infeksjoner	819 (7 RCT) THA	3/407 (0,7 %)	0/412 (0 %)	7,48 [0,78 til 72,16] IS	⊕○○○ SVÆRT LAV

*RCT = Randomiserte kontrollerte studier. THA = Totalprotese i hofte, IS ikke statistisk signifikant forskjell, S= signifikant forskjell. *Kvalitet av dokumentasjonen er vurdert ved hjelp av GRADE, fullstendig GRADE profiler foreligger i vedlegg 5*

Valg av implantater

Funn og beskrivelse av tiltak

(Nordsletten 2002 (4), *Valg av implantater ved innsetting av primær total hofteprotese*)

Å velge riktig protese vil potensielt kunne ha betydning for utfall av en proteseoperasjon, inkludert infeksjonsraten. Vi fant et metodevarsel fra amerikanske AHRQ fra 2006 (12) og en norsk rapport fra Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) av Nordsletten og medarbeidere fra 2002 (4) som begge omhandlet valg av protesetyper. Bare SMM rapporten hadde oppgitt infeksjon som et på forhånd definert utfallsmål under årsak til revisjon/reoperasjon.

Sammendrag av inkludert oversikt

Forfatterne av SMM rapporten hadde utført et omfattende systematisk søk i flere relevante medisinske databaser. Systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte studier av god kvalitet, registerstudier og kohortstudier ble vurdert for inklusjon. Implantattyper var avgrenset til typer brukt i Norge i 2000. På forhånd definerte utfallsmål var relatert til protesens holdbarhet, årsaker til revisjon/reoperasjon (inkludert infeksjon), funksjonalitet, radiologiske funn og livskvalitet. Siste søk ble gjort i januar 2001.

Totalt hadde forfatterne inkludert 132 titler hvorav 9 % beskrev RCT-er og 16 % observasjonsstudier med en kontrollgruppe (inkludert registerstudier fra Norge og Sverige). Artikler basert på pasientserier utgjorde hele 75 % av titlene. Forfatterne konkluderte med at kunnskapsgrunnlaget var uegnet for estimering av revisjons eller overlevelsesprosent for de ulike protesetyper. Rapporten ga tabeller over hver enkelt inkludert studie og en kvalitativ sammenstilling av resultater. Av denne sammenstillingen fremkom ikke særskilte årsaker til revisjon.

Vi vurderte at rapporten var av høy kvalitet, men lite oppdatert og at konklusjoner basert på rapporten må tolkes med varsomhet.

Infeksjonsforebyggende effekt av å velge rett protese

Ettersyn i tabellene for hver enkelt studie viste at flere av RCT-ene oppga data for infeksjon, men at disse studiene gjennomgående var små (mindre enn 1000 pasienter) og med svært få hendelser. Vi er enige med forfatterne at det ikke var grunnlag for å konkludere med hensyn til valg av protese og infeksjon som årsak til revisjon.

Basert på oppsummert forskning er det ikke mulig å vurdere i hvilken grad valg av implantat kan påvirke antallet infeksjoner ved innsetting av totalprotese i hofte.

Ventilasjon

Funn og beskrivelse av tiltak

(Segadal 2001 (5), *Ventilasjon av operasjonsstuer, delrapport fra prosjektet "infeksjonsforebyggende rutiner i operasjonsstuer"*.)

Vi fant en rapport av Segadal med flere fra 2001 (27) som hadde inkludert studier som rapporterte infeksjon etter innsetting av totalprotese i hofte. I Norge er det ved rene operasjoner et krav om ultraren luft. Det vil si at luftkvaliteten måles, og at det over tid ikke skal være mer enn 10 koloniformende partikler per m³ luft (22). Det betyr i praksis at planlagte totalproteseoperasjoner i Norge foregår i rom med spesielle tiltak, inkludert ventilasjon, som skal sørge for ultraren luft.

Sammendrag av den inkluderte oversikten

Forfatterne hadde utført systematiske søk i flere medisinske databaser. Kontrollerte studier av alle typer ble vurdert for inklusjon. Studienes kvalitet ble vurdert på grunnlag av studiedesign alene. Alle typer operasjoner var aktuelle. Intervensjon var tiltak for å begrense bakterietall i luft i operasjonssaler, inkludert konvensjonell ventilasjon for å oppnå ren luft (mindre enn 100 koloniformende partikler per m³) og spesielle tiltak for å oppnå ultraren luft. Utfallsmålene var bakterietall i luft og antall postoperative infeksjoner. Resultatene ble sammenfattet uten bruk av meta-analyser og ingen effektestimater ble gitt.

Forfatterne ga blant annet følgende konklusjoner (kopiert fra rapporten):

... Ventilasjon med ultraren luft gir generelt sett lavere bakterietall i luften enn konvensjonell ventilasjon, men den gir høyere strømningshastighet i luften hvilket i noen tilfeller kan øke bakterieeksponeringen i operasjonssåret.

- Det er ikke dokumentert noen sikker sammenheng, innenfor meget vide grenser, mellom bakterietall i luften (antall koloniformende partikler per kubikkmeter luft [CFU/m³]) i operasjonsstuer og frekvensen av postoperative sårinfeksjoner.

- Det er ikke dokumentert at ventilasjon med ultraren luft (mindre enn 10 CFU/ m³), eventuelt i kombinasjon med andre spesielle innretninger (spesielle takkonstruksjoner, laminær luftstrøm med horisontal eller vertikal strømning, "romdrakter" mv) gir lavere risiko for postoperative sårinfeksjoner enn konvensjonell overtrykksventilasjon...

Vi vurderte at oversikten hadde middels kvalitet. Svakheterne lå først og fremst i manglende detaljer med hensyn til resultater. Vi tror imidlertid ikke at detaljene ville endret på konklusjonen. Siden oversikten ikke er oppdatert, må konklusjoner i rapporten tolkes med varsomhet.

Infeksjonsforebyggende effekt av konvensjonell ventilasjon sammenlignet med ultraren luft.

Forfatterne fant en større engelsk RCT fra 1982 med 8000 deltagere og en amerikansk RCT fra 1992-94 med 7304 deltagere. Begge hadde sett på effekten av ultraren luft sammenlignet med ren luft ved innsetting av proteser i kne og hofte. Begge RCT-ene hadde betydelige metodologiske svakheter. Den amerikanske studien ble aldri publisert. Den engelske studien vurderte effekt av ultraren luft samtidig med ulike regimer av antibiotikaproylakse, noe som bidro til usikkerhet. Forfatterne av SMM rapporten fra 2001 konkluderer med at den engelske studien ga et visst grunnlag for at ultraren ventilasjon senker risikoen for postoperative sårinfeksjoner, men at størrelsen på reduksjonen er usikker. Forfatterne oppga at den amerikanske studien ikke viste effekt og at studien ble stoppet før den var fullført.

Vår konklusjon er at det basert på oppsummert forskning ikke er mulig å vurdere i hvilken grad tiltak for å oppnå ultraren luft kan påvirke antallet infeksjoner ved innsetting av totalprotese i hofte.

Behandlingslinjer

Funn og beskrivelse av tiltak

(Barbieri 2009 (6), Effects of clinical pathways in the joint replacements: a meta-analysis)

Vi fant en systematisk oversikt utgitt av Barbieri og medarbeidere fra 2009 (6) som vurderte bruk av behandlingslinjer ved leddproteseoperasjoner. Termene behandlingslinjer, behandlingsforløp, planlagte pasientforløp, pasientsløyfer og strukturerte behandlingsforløp beskriver organisatoriske tiltak som ikke er enhetlig definert i forskningslitteraturen. På engelsk brukes termene *clinical pathway*, *critical pathway*, *care pathway* og *integrated care pathway*. Både på norsk og engelsk brukes termene om hverandre og kan ha ulik betydning.

Behandlingslinjer ble av Barbieri og medarbeidere definert som (kopiert fra oversikten): ... *a complex intervention for the mutual decision making and organisation of care processes for a well-defined group of patients during a well-defined period.*

I et utkast til rapporten *Kunnskapsutvikling og god praksis* utarbeidet av Helse-Sørøst i 2010 (ikke publisert) er følgende begrepsavklaring foreslått (kopiert fra utkast til rapport): *Med en Behandlingslinje menes en normativ beskrivelse av et planlagt og forventet pasientforløp for en definert diagnosegruppe, forankret i faglig evidens og koplet til effektiv ressursutnyttelse og målbare resultater.* Behandlingslinjer fremstår her, i større grad enn i oversikten til Barbieri og medarbeidere, som et organisatorisk tiltak som fremfor alt skal sørge for at kunnskapsbasert praksis blir fulgt. Behandlingslinjer beskrives i rapporten fra Helse-Sørøst som et svært aktuelt tiltak for planlagte proteseoperasjoner.

Sammendrag av den inkluderte oversikten

Forfatterne hadde utført et omfattende systematisk søk i flere medisinske databaser. Søket var avgrenset i tid til perioden 1975 til 2007. Alle typer studier med en kontrollgruppe ble inkludert. Utfallsmål var postoperative komplikasjoner (inkludert infeksjon og revisjon), utskrivning til hjemmet, tid for opphold i sykehus og kostnader. Forfatterne oppga å ha vurdert kvaliteten til studiene ved hjelp av Jadad skår for RCT-er og New Castle Ottawa skår for de øvrige studiene. Studier med 0 skåre i forhold til dette ble ekskludert. Forfatterne fant 22 studier med 6316 pasienter. En av studiene var en RCT med 163 deltagere, 20 var kohortstudier og en var en avbrutt tidsserie. Det ble ikke gjort noen vurdering av tillit til utfallsmål utover kvalitetskår. De inkluderte studiene omfattet enten totaleproteser i hofte eller kne, eller begge deler.

Forfatterne presenterte resultater i form av meta-analyser som sammenlignet bruk av behandlingslinjer med behandling som vanlig. Av resultatene for komplikasjoner fremkom bare totalt antall komplikasjoner, ikke type komplikasjon. Barbieri og medarbeidere trakk følgende konklusjon (kopiert fra oversikten): *Despite the possible limitations, the results of this meta analysis show that clinical pathways can significantly improve the quality of care.*

Vi vurderte kvaliteten til oversikten å være middels (se vedlegg 3). Ingen resultater for utfallsmålene infeksjon og revisjon ble gitt, selv om dette var oppgitt som på forhånd definerte utfallsmål. Dette sammen med svakheter relatert sammenstilling av resultater fra studier av ulik metodologisk kvalitet trakk ned i kvalitetsvurderingen. Disse svakhetene gjør at konklusjoner i oversikten må tolkes med varsomhet.

Infeksjonsforbyggende effekt av behandlingslinjer

Av 11 studier som rapporterte komplikasjoner var det tre studier som omfattet pasienter som fikk satt inn totalprotese i hofte. Dette omfattet en RCT med 163 deltagere

fra 1999, en kohortstudie fra 1997 med 893 pasienter og en kohortstudie fra 1998 med 110 deltagere. RCT-en og den største kohortstudien rapporterte resultater for innsetting av totalprotese i hofte og kne samlet, mens den minste kohortstudien rapporterte utfall etter innsetting av totalprotese i hofte alene. Ingen av studiene ga signifikante forskjeller i antall komplikasjoner individuelt sett. Basert på ettersyn i primærstudiene fant vi at infeksjon og/eller revisjon var en av de rapporterte komplikasjonene i disse studiene. Siden forfatterne av oversikten oppga at tiltaket var ulikt definert, og siden studiene er små med svakheter forbundet med studiedesignet, fant vi det imidlertid ikke hensiktsmessig å hente inn data fra primærstudiene for å trekke en konklusjon.

Vår konklusjon var at det basert på den oppsummerte forskningen er utilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å vurdere om innføring av behandlingslinjer kan påvirke antallet infeksjoner etter innsetting av totalproteser i hofte.

Agraff sammenlignet med sutur

Funn og beskrivelse av tiltak

(Smith 2010 (28), *Sutures versus staples for skin closure in orthopaedic surgery: meta-analysis*)

Vi fant en systematisk oversikt fra 2010 av Smith og medarbeidere (28) som vurderte bruk av agraff sammenlignet med sutur ved ortopediske operasjoner. En agraff er en liten metallklemme som brukes istedenfor kirurgisk søm (suture) til å lukke operasjonssår. I følge fageksperter vi har kontaktet brukes både agraff og sutur i Norge, valg av metode avhenger både av preferanser hos kirurgen og pasientens anatomi.

Sammendrag av inkludert oversikt

Forfatterne hadde utført et systematisk søk i flere medisinske databaser. Utfallsmål var sårinfeksjon, utfall relatert til sårheling og pasienttilfredshet. Alle typer studier med en kontrollgruppe ble inkludert. Til vurdering av studienes metodologiske kvalitet hadde forfatterne brukt sjekklisten PEDRO som gir en skåre fra 0 -11, hvor 11 er høyest kvalitet. Totalt fant forfatterne seks studier fra 1987- 2006 med 683 deltagere, hvorav tre var RCT-er. Bare en av RCT-ene ble vurdert å ha akseptabel metodologisk kvalitet. Fem av studiene omfattet pasienter med hofteproteseoperasjoner hvorav to bare omhandlet behandling av frakturer. Forfatterne aggregerte resultatene i 2 meta-analyser uten å ta hensyn til kvalitetsvurderingen eller studiedesign. Analysen viste signifikant færre infeksjoner i gruppen med sutur og forfatterne trakk følgende konklusjon i forhold til praksis (kopiert fra oversikt): *Use of metal clips to close orthopaedic wounds, most notably in hip surgery, is associated with significantly greater risk of wound infection than traditional suturing.... Though we advise orthopaedic surgeons to reconsider their use of staples for wound closure, definitive randomised trials are still needed to assess this research question.*

Vi vurderte oversikten til å ha middels kvalitet på grunn av sammenstilling av resultater fra studier av svært ulik metodologisk kvalitet. Resultater og konklusjoner basert på meta-analysen må derfor tolkes med varsomhet.

Infeksjonsforebyggende effekt av agraff sammenlignet med sutur ved innsetting av totalprotese i hofte

I følge oversiktens forfattere rapporterte fire av de inkluderte studiene med totalt 307 deltagere data for infeksjon ved hofteprotese kirurgi. To av studiene var RCT-er og to var observasjonsstudier. Den ene RCT-en rapporterte bare data fra behandling av frakturer, den andre rapporterte separate av resultater for innsetting av totalprotese i hofte og kne. For observasjonsstudiene ble data ikke rapportert separat for type hofteprotese eller indikasjon. Data fra RCT-en som ga seprarte tall for totalprotese i hofte viste at antall infeksjoner i gruppen som fikk agraff var 3/36 (8,3 %) sammenlignet med 0/33 (0) etter innsetting av totalprotese i hofte. Observasjonsstudiene ga hhv 1/33 (3 %) og 3/40 (7,5 %) sårinfeksjoner i agraff gruppen mot 1/33 (3 %) og 0/31 (0) i suturgruppen. Ingen av studiene ga individuelt signifikante resultat.

Vi konkluderte med at det på grunn av små studier med få hendelser ikke er tilstrekkelig kunnskap til å vurdere om valg av agraff eller sutur har betydning for antallet infeksjoner ved innsetting av totalproteser i hofte.

Optimal bruk av metotrexat ved leddgikt og innsetting av leddprotese

Funn og beskrivelse av tiltak

(Loza 2009 (8), *A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control*)

Vi fant en systematisk oversikt fra 2009 av Loza og medarbeidere (8) som stilte spørsmål relatert til optimal bruk av metotrexat i forbindelse med operasjoner. Metotrexat er en cellegift (cytostatika) som brukes ved revmatiske sykdommer inkludert leddgikt (revmatoid artritt (RA)). Legemiddelet demper sykdomstegn ved å hemme celler i immunforsvaret. En mulig bivirkning ved legemiddelet kan være en økt risiko for infeksjon. Pasienter med revmatiske sykdommer anbefales derfor i samråd med lege å vurdere en nedtrapping av metotrexat i forbindelse med operasjoner.

Sammendrag av inkludert oversikt

Forfatterne hadde gjort et systematisk søk i flere medisinske databaser etter publikasjoner publisert før 2007. Spørsmålet forfatterne stilte var relatert til effekt av å fortsette metotrexat behandling sammenlignet å trappe ned eller stoppe behandlingen. Populasjonen omfattet pasienter med leddgikt og behov for operasjon av enhver type. Utfallsmål var infeksjon, sår morbidity, komplikasjoner ved kirurgi og revmatiske utslett. Alle typer studier med en kontrollgruppe ble inkludert. Forfatterne inkluderte to RCT-er og to kohortstudier med totalt 550 pasienter. Alle studiene omfattet pasienter som fikk planlagt ortopedisk behandling, oppgitt av forfatterne hovedsakelig å være hofteproteseoperasjoner. Forfatterne opplyste å ha brukt Oxford CEBM kriterier for vurdering av kvalitet. Alle studiene hadde metodologiske svakheter. Forfatternes konklusjon var (kopiert fra oversikt): *In conclusion, despite the limitations of the available data, MTX (low doses) seems to be a safe drug during the perioperative period.*

Vi vurderte kvaliteten av den systematiske oversikten til å være middels fordi det mangler noen resultatdata. Konklusjoner i oversikten må tolkes med forsiktighet.

Infeksjonsforebyggende effekt av å trappe ned metotrexat

Vi har valgt bare kort å kommentere resultatene fra RCT-ene, da observasjonsstudiene var små med betydelige metodologiske svakheter. For den største RCT-en var det bare 162 av 338 pasienter som var omfattet av RCT-protokollen. De øvrige fikk ikke på metotrexat i utgangspunktet. Av de innrullerte var det 88 som ble tilfeldig fordelt til å fortsette bruk av metotrexat mens 74 ble tilfeldig fordelt til å stoppe med metotrexat. Forfatterne oppga at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene i antallet infeksjoner. Det gikk ikke frem av oversikten hvor mange tilfeller av infeksjon det var i studien. Den andre RCT-en omfattet 64 deltagere. Oversikten rapporterte at det ikke var tilfeller av infeksjon verken i gruppen som fortsatte bruk av metotrexat eller i gruppen som stoppet å bruke metotrexat.

Vi vurderte at det på grunn av små studier med få hendelser ikke er tilstrekkelig kunnskap til å vurdere om det å trappe ned metotrexat behandling kan påvirke antallet infeksjoner ved innsetting av totalproteser i hofte.

Infeksjonsforebyggende tiltak i retningslinjer

Ved søk i hjemmesidene til Norsk ortopedisk forening, Helsebiblioteket, NICE evidence og retningslinjedatabasen G-I-N fant vi verken sentrale norske eller internasjonale retningslinjer for infeksjonsforebygging ved protese kirurgi eller ortopediske operasjoner generelt. Via hjemmesidene til Norsk ortopedisk forening fant vi et dokument om kvalitetsforbedrende tiltak fra 1999(29). Vi fant ingen henvisninger til kunnskapsgrunnlag om infeksjonsforebygging i dette dokumentet. Vi fant ingen

norske sentrale retningslinjer om infeksjonsforebygging ved kirurgi generelt. Som eneste retningslinje i G-I-N databasen om infeksjonsforebygging ved kirurgi generelt fant vi den sentrale engelske retningslinjen *Prevention of surgical site infections. NHS clinical guideline 74* utgitt av NICE i 2008 (9) og på WHO's hjemmeside fant vi en veileder fra WHO for trygg kirurgi (30). Begge disse ble gjennomgått i fulltekst.

Vi fant at WHO veilederen for trygg kirurgi (30) ga anbefalingene gradert som sterke anbefalinger, anbefalinger og forslag. Kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene er delvis overprøvbare, men søkestrategien er ikke gjengitt. For leddproteseoperasjoner ble det særskilt anbefalt å bruke antibiotikaprofylakse med cefalosporiner eller penicillinaseresistente penicilliner.

Vi fant at NICE retningslinjen fra 2008 (9) var basert på omfattende systematiske søk. Søkene var utført i 2007 og er tilgjengelige ved henvendelse til NICE. Totalt 29 på forhånd definerte forskningsspørsmål og spørsmål om risikofaktorer ble besvart og det ble gitt konkrete anbefalinger for områder dekket av spørsmålene (se tabell 9). Kunnskapsgrunnlaget for kvalitet av dokumentasjon ble angitt ved en fire nivå skala hvor høyeste nivå (nivå 1++) er meta-analyser av høy kvalitet, systematiske oversikter av RCT-er, eller RCT-er med veldig liten fare for skjevheter. Laveste nivå (nivå 4) omfatter ekspertoppfatning og formell konsensus. Anbefalingene i seg selv er ikke gradert, men basert på konsensus i en stor retningslinjegruppe (Guidelines development group, GDG).

For alle spørsmål hvor det ble funnet studier ble populasjonen oppgitt. Med unntak av antibiotikaprofylakse fant vi ikke at det var tiltak som særskilt ble anbefalt ved innsetting av leddproteser. Vi har ikke gjengitt anbefalingene i detalj eller oppgitt kunnskapsgrunnlag, men vi har kort gjengitt tiltakene i tabell 10.

Retningslinjegruppen kommenterte kunnskapsgrunnlaget for bruk av antibiotikaprofylakse ved innsetting av leddproteser på følgende måte (kopiert fra retningslinjen): *In certain types of surgery (for example, orthopaedic prosthetic surgery) the GDG felt that even in the absence of adequate studies antibiotic prophylaxis would be appropriate.* For noen områder (se tabell 10) anga retningslinjegruppen behov for forskning og beskrev dette behovet i detalj i rapporten.

Tabell 10 Områder dekket av anbefalinger for forebygging av infeksjon ved kirurgi omtalt i engelsk retningslinje NHS CG 74 fra 2008 (ref)

Områder	Generell positiv anbefaling om bruk av tiltak	Anbefaling særskilt for leddprotese-operasjon	Forskningsbehov
Informasjon til pasient	Ja		
Preoperativ fase:			
Preoperativ vask/dusj	Ja		
Hårfjerning	Nei		
Pasient bekledning	Ja		
Personal bekledning	Ja		
Personalets bevegelse ut av rommet	Ja		
Nasal dekontaminasjon	Nei		Ja
Tarm tømning	Nei*		
Håndhygiene	Ja		
Smykker, negler og lignende.	Ja		
Antibiotikaprofylakse	Ja**	Ja	
Intraoperativt			
Håndhygiene	Ja		
Innsnitts duk	Nei**		
Sterilt tøy	Ja		
Sterile hansker	Ja		
Engangsklær og tildekning	Nei		
Antispetisk vask av hud	Ja		
Diatermi (elektronisk oppvarming av operasjonsområdet)	Nei		
Homeostase (normotermi, oksygentilførsel, blodglukosekontroll, perfusjon)	Ja		Ja
Sårvask (rens og skylning)	Nei		Ja
Antibakteriell sårbehandling	Nei		Ja
Lukkingsmetoder (sutur, agraff)	Nei		Ja
Sårtildekning (bandasjer)	Ja		Ja
Postoperativt:			
Postoperativ sårens	Ja		Ja
Antibakterielle midler postoperativ sårheling	Nei		
Sårtildekning (bandasjer)	Ja		
Antibiotika behandling	Nei		
Fjerning av skadet vev	Nei*		Ja
Behov for spesialist	Ja		

*Ja vil si retningslinjen har gitt positiv anbefaling for bruk av tiltak innen området for kirurgi generelt. Nei vil si at tiltak innen området ikke er generelt anbefalt. * Anbefalinger gitt for spesifikke operasjonstyper. ** Med spesifiserte unntak.*

Diskusjon

Dype infeksjoner etter innsetting av totalproteser i hofte er sjeldne, men alvorlige komplikasjoner som kan føre til langvarig og resurskrevende behandling med et usikkert resultat. Å forebygge postoperative infeksjoner er derfor ansett som svært viktig.

I innledende møter med fageksperter og bestillere valgte vi av hensyn til ressursbruk å avgrense vår rapport til oppsummering av resultater i systematiske søk til systematiske oversikter om innsetting av totalprotese i hofte. Vi søkte i tillegg etter kunnskapsbaserte retningslinjer for om mulig å identifisere ytterligere studier av infeksjonsforebyggende tiltak ved innsetting av totalprotese i hofter. Oppsummeringen ble avgrenset til utfallsmålene infeksjon og/eller revisjon grunnet infeksjon, og sikkerhet dersom data for de to forannevnte utfallsmålene ble funnet. Vi vurderte tillit til resultatene slik de fremkom av oversiktene ved bruk av verktøyet GRADE.

Hovedfunn og betydning for kliniske anbefalinger

Vi fant ingen systematisk oversikt som i helhet besvarte vårt spørsmål om kunnskapsgrunnlaget for effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved planlagt innsetting av totalprotese i hofte. Vi fant heller ingen kunnskapsbaserte retningslinjer for infeksjonsforebygging særskilt ved innsetting av hofteproteser. Vi inkluderte åtte systematiske oversikter som oppga infeksjon og/eller revisjon grunnet infeksjon som utfallsmål ved innsetting av totalprotese i hofte. Tiltakene omtalt i oversiktene var antibiotikaproylakse, vakumdren, bruk av minimalt invasiv kirurgi, valg av implantat, ventilasjon, behandlingslinjer, sutur sammenlignet med agraff og nedtrapping av metotrexat. Vi inkluderte også en kunnskapsbasert retningslinje som besvarte spørsmål om 29 infeksjonsforebyggende tiltak aktuelle for kirurgi generelt.

Vi hadde flere oppdragsgivere som alle i utgangspunktet ønsket å få belyst ulike temaer relatert til forebygging av infeksjon ved leddprotesekirurgi. Norsk sykepleierforbund ved Edel Bruun Bastøe, ønsket å få vurdert om plassering av pasienter etter operasjon kan ha betydning for forekomst av infeksjon. Ringerike Sykehus ved Katja Urwitsen, ønsket oppsummering av tiltak relatert til utvikling av resistente hvite stafylokokker. Vi fant ingen oversikter som vurderte dette, og vi fant heller ikke at dette

var omtalt i de andre kildene. Vi har ikke vurdert om det er andre tiltak som kan være aktuelle.

Kunnskapsbasert praksis betyr at forskningsbasert dokumentasjon av høy kvalitet tillegges stor vekt. Vi fant ingen infeksjonsforebyggende tiltak som var støttet av forskningsdokumentasjon av høy kvalitet særskilt studert for innsetting av totalprotese i hofte. Det betyr at vi gjennomgående vurderte at det er fra noe til svært stor usikkerhet relatert til effekten av tiltakene. Forskningsresultater fra andre pasientgrupper, observasjonsstudier, registre, klinisk erfaring og kunnskap om årsakssammenhenger kan og bør derfor vektlegges når anbefalinger nytten av tiltaket skal vurderes. I tillegg må kliniske anbefalinger vurderes i relasjon til kontekst, pasientpreferanser, etikk og kostnader.

Antibiotikaprofylakse

I Norge er det vanlig å bruke en 24 timers systemisk antibiotikaprofylakse i forbindelse med innsetting av totalprotese i hofte. Basert på informasjon i den inkluderte svenske rapporten (1) og kilder i denne, vurderte vi at det er moderat kvalitet på dokumentasjonen til støtte for at systemisk antibiotikaprofylakse kan redusere antallet infeksjoner. På grunn av den klare årsakssammenhengen og den relative store effekten, valgte vi i denne vurderingen ikke å ta hensyn til at studiene var eldre enn 20 år og at dagens kontekst er endret. Selv om det er sannsynlig at nye studier ikke ville vise den samme effekten, er det likevel ikke sannsynlig at nye studier vil vise at systemisk antibiotika gir flere infeksjoner. Vi vurderte at de gjennomgåtte kildene ikke viste signifikante forskjeller ved ulike sammenligninger av type, tid og dosering av systemisk antibiotika. Dette var imidlertid omfattet av betydelig usikkerhet. Forfatterne av den inkluderte svenske rapporten (1) oppga at de ikke fant studier som hadde sett på sikkerhet av antibiotika særskilt ved leddproteseoperasjoner. Vi mener at den oppsummerte forskningen gir god støtte til bruk av systemisk antibiotika, men at den i liten grad gir grunnlag til å besvare spørsmål vedrørende type antibiotika, dosering, lengde av profylaksen og sikkerhet.

I Norge og Sverige er det ved innsetting av totalprotese i hofte utstrakt bruk av gentamicin i sement i kombinasjon med systemisk profylakse. Internasjonalt har dette vært et kontroversielt tema, særlig på grunn av usikkerhet omkring bivirkninger (16). På bakgrunn av den inkluderte svenske rapporten (1) fant vi ikke at en kombinert bruk av gentamicin i sement og systemisk profylakse er studert i randomiserte kontrollerte studier. Anbefalingene i Sverige om kombinert bruk er hovedsakelig begrunnet ut i fra resultater fra større registerstudier (1;16). Den inkluderte svenske rapporten fremhever at det foreligger en indirekte dokumentasjon basert på funn i studier som har sett på bruk av antibiotika i sement alene sammenlignet med systemisk profylakse alene (1). I Norge er det særlig studien av tall fra NRL gjort av Espehaug og medarbeidere i 1997 (31) og oppfølgingsstudier av denne (32;33) som har gitt grunnlag for utstrakt kombinert bruk av systemisk antibiotika og antibiotika i sement. Vi har ikke vurdert disse registerstudiene separat og studiene var ikke ink-

ludert i den svenske rapporten. På bakgrunn av den oppsummerte forskningen var det heller ikke mulig å vurdere sikkerhet av å bruke antibiotika i sement. En systematisk oversikt som inkluderer registerstudier av høy kvalitet vil muligens kunne gi et sikrere svar på spørsmål relatert til infeksjonsforebyggende effekt og sikkerhet av antibiotika i sement ved innsetting av totalproteser.

Vakumdren

Vi vurderte at den inkluderte oversikten(2) ga grunnlag for å si at bruk av vakumdren trolig ikke, eller i liten grad påvirker antallet infeksjoner, hematombildning og dyp venetrombose. Bruk av ordet trolig henspiller til at vi vurderte forskningsdokumentasjon som lav kvalitet assosiert med usikkerhet relatert til kvaliteten og omfanget av dokumentasjonen. Vi mener at resultatene likevel gir grunnlag å gi anbefalinger om praksis.

Andre tiltak

For tiltakene bruk av minimalt invasiv kirurgi, valg av implantat, ventilasjon, behandlingslinjer, bruk av sutur sammenlignet med agraff og nedtrapping av metotrexat ved leddgikt vurderte vi enten at dokumentasjonen for utfallsmålet infeksjon var av svært lav kvalitet, eller at dokumentasjonen ikke ga grunnlag til å beregne effektestimater. Det betyr at vi er svært usikre på hvordan tiltakene vil påvirke antallet infeksjoner. En anbefaling i forhold til disse tiltakene må i stor grad begrunnes ut ifra andre kilder til kunnskap enn de inkluderte oversiktene eller begrunnes med andre hensyn enn infeksjonsforebyggende effekt.

Ved gjennomgang av en kunnskapsbasert retningslinje om 29 spørsmål relatert til ulike infeksjonsforebyggende tiltak ved operasjoner generelt, fant vi at det for disse 29 tiltakene sannsynligvis ikke finnes kliniske studier om infeksjonsforebyggende tiltak studert i randomiserte kontrollerte studier særskilt av innsetting av totalprotese i hofte. Det betyr at anbefalinger om praksis for disse 29 tiltakene i stor grad må begrunnes ut ifra en vurdering av overførbarhet av resultater fra andre typer operasjoner og/eller andre kilder til kunnskap.

Styrker ved rapporten

Vi har basert våre funn på en systematisk gjennomgang av forskningslitteratur i relevante databaser ved bruk av eksplisitte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Informasjonen fra dette søket ble supplert med en gjennomgang av en kunnskapsbaserte retningslinje for operasjon generelt. Vi har kritisk vurdert de systematiske oversiktene, og vi har om mulig vurdert kvaliteten på dokumentasjonen for relevante utfall fremkommet i disse ved GRADE. Vi har utarbeidet en oversikt over resultatene basert på forfatterens funn og våre vurderinger av disse.

Den siste oppdateringen av søk ble gjort i august 2010 og seks av de åtte inkluderte oversiktene var av relativt ny dato (2007-2010). Alle de inkluderte systematiske

oversiktene var basert på transparente og overprøvbare søk med klare inklusjonskriterier. Den inkluderte engelske retningslinjen besvarte 29 hovedspørsmål for infeksjonsforebygging basert på systematiske og transparente søk etter primærlitteratur. Søkene i denne retningslinjen var gjort i 2007 og var dermed av relativ ny dato. Anbefalingene i retningslinjen bygde på kunnskapsgrunnlag fremkommet ved søkene kombinert med overprøvbare vurderinger gjort av ett stort og sammensatt panel av fagekspertter og pasientrepresentanter.

På bakgrunn av dette føler vi oss rimelig sikre på å ha gjennomgått gode kilder til relevant forskningslitteratur om infeksjonsbyggende tiltak studert særskilt ved innsetting av totalprotese i hofte.

Begrensninger ved rapporten

Infeksjonsforebygging ved leddproteseoperasjoner er et omfattende felt som strekker seg fra tiltak rettet mot organisasjon, utforming av operasjonsstuen, personalet, til tiltak rettet mot den enkelte pasienten. Tiltakene kan være generelle for kirurgi eller særskilte for ulike typer proteseoperasjoner. En betydelig utfordring ligger i å vurdere både tiltak som har sin hovedfunksjon som infeksjonsforebyggende, og tiltak som har en annen hovedfunksjon, men som kan påvirke infeksjonsraten. Forskningsresultater bør vurderes i relasjon til erfaring, brukerperspektiv, kostnader, etikk og kontekst. En av hovdeutfordringene i dette tilfellet, ligger i at kontekst i form av organisering, valg av prosedyrer og utstyr, ulik bakterieflora, og bruk av ulike definisjoner er svært variabel. Vi mener likevel at rapporten har verdi som utgangspunkt for å vurdere kunnskapsgrunnlaget om anbefalinger for eksempel ved utarbeidelse av prosedyrer.

Valg av studiedesign

Vi har ikke søkt etter primærstudier og kan derfor ha gått glipp av dokumentasjon som ikke var identifisert i de gjennomgåtte kildene. I innledende møter til prosjektet kom det frem at verken oppdragsgiverne eller de eksterne medlemmene av prosjektgruppen ønsket å avgrense prosjektet til ett konkret tiltak, et utvalg av tiltak, eller til bare å omfatte RCT-er. Oppsummering av primærstudier av ulik studiekvalitet er svært ressurskrevende, særlig dersom det skal tas høyde for valg av type implantat og prosedyre, og dersom det skal åpnes for inklusjon av observasjonsstudier. På bakgrunn av dette valgte vi i samråd med prosjektgruppens eksterne medlemmer og bestillerne å besvare spørsmålet om kunnskapsgrunnlag ved å oppsummere og vurdere systematiske oversikter.

Høy kvalitet av klinisk forskning vil ofte være ensbetydende med godt gjennomførte RCT-er. Systematiske oversikter er derfor ofte avgrenset til RCT-er. Vi stilte ingen krav til studiedesign inkludert av oversiktene og de inkluderte systematiske oversiktene hadde i varierende grad inkludert observasjonsstudier. Vurdering av dokumentasjonen ved hjelp av GRADE åpner for oppgradering av godt utførte observasjons-

studier fra i utgangspunktet dokumentasjon av lav kvalitet til middels eller høy kvalitet. Faktorene som vurderes er stor effekt, ingen effekt kombinert med at trolige forvekslingsfaktorer (konfoundere) vil bidra til å redusere effekten, og/eller en påvist dose respons gradient. Hva som begrenser muligheten til å gjennomføre studier av høy kvalitet vil avhenge av type tiltak, utfall og kontekst. Ved sjeldne komplikasjoner som infeksjon og sikkerhet er utfallsmålet en klart begrensende faktor for å utføre studier av høy kvalitet og anbefalinger må derfor ofte vurderes på bakgrunn av best mulig kvalitet (34), best mulig kvalitet kan i dette tilfelle være analyse av registerdata. Ingen av de systematiske oversiktene så særskilt på registerstudier.

Valg av populasjon og tiltak

I innledende møter til prosjektet ble populasjonen avgrenset til pasienter med behov for planlagt innsetting av totalprotese i hofte. Argumentet for dette var at innsetting av totaleprotese i hofte er den mest standardiserte av alle ortopediske operasjoner. Som nevnt i innledningen, foreligger det ikke enhetlige prosedyrer, enhetlig definisjon av utfall eller enhetlige diagnostiske anbefalinger. Dette gjør det problematisk å sammenstille resultater fra ulike studier. Argumenter mot å velge bredere populasjon, for eksempel studier som rapporterte data fra alle leddproteseoperasjoner, var at dette ville bidra til ytterligere usikkerhet. Med bakgrunn i den begrensede dokumentasjonen særskilt for denne pasientgruppen, kan det likevel argumenteres for å velge bredere populasjoner som grunnlag for å vurdere anbefalinger.

Kvaliteten til de inkluderte oversikter

Vi baserte vår kvalitetsvurdering av oversiktene på vår sjekklister for systematiske oversikter (se vedlegg 3). I den samlede vurderingen for høy og middels kvalitet skal det legges vekt på at det er svært lite til lite sannsynlig at oversiktens konklusjon påvirkes av eventuelle svakheter i oversikten. Fire av oversiktene vi valgte å inkludere, hadde svakheter avgrenset til sammenfatning av resultatene og to av oversiktene hadde søk som var mer enn 10 år gamle. Vår begrunnelse for likevel å vurdere oversiktene som middelskvalitet var at de gir pålitelig og overprøvable kunnskap om nivå av dokumentasjonen ved oppgitte tidspunkt. Denne kunnskapen oppfatter vi som nyttig for utforming av anbefalinger og vurdering av behov for mer kunnskap. Vi har i vår oppsummering presisert at konklusjoner i disse oversiktene må tolkes med varsomhet.

Kilder til informasjon om andre tiltak

Ekskluderte oversikter og rapporter

Vårt søk identifiserte en systematisk oversikt av Spahn og medarbeidere fra 2010 (35) som hadde sett på anemi og risiko i forbindelse med innsetting av hofte og kneproteser. Spahn og medarbeidere konkluderte med at anemi var forbundet med økt risiko for infeksjon. Spahn og medarbeidere hadde søkt etter studier som så på

forebygging av anemi og som rapporterte infeksjon som utfallsmål. Forfatterne fant RCT-er som blant annet så på behandling med jern, rekombinant humant erythropoietin (rHuEPO), intraoperativ gjenvinning av blodlegemer (cell salvage) og preoperativ blodoverføring. Studiene var gjennomgående små, med få hendelser. Vi vurderte at oversikten var av mangelfull kvalitet relatert til både søkestrategi, kvalitetsvurdering og presentasjon av resultater. En systematisk oversikt av bedre kvalitet vil kunne belyse dette på en bedre måte.

I et metodevarsel fra amerikanske AHRQ om hofteprotesekirurgi og teknologisk utvikling fra 2006 (12) ble det gitt en oversikt over 23 pågående og planlagte studier registrert i det amerikanske registeret over kliniske studier (www.clinicaltrials.com) i 2006. Av denne oversikten fremgikk det at de registrerte studiene var relativt små (mindre enn 500 deltagere). Dette bekrefter vårt inntrykk av at spørsmål om hvordan protesetype og prosedyre påvirker antallet infeksjoner i liten grad blir besvart av kliniske studier om teknologiske nyvinninger.

Retningslinjer og oppslagsverk

Anbefalinger i kunnskapsbaserte retningslinjer og oppslagsverk skal være basert på systematiske søk etter forskningsbasert kunnskap (36). Vi fant imidlertid ingen kunnskapsbaserte retningslinjer særskilt for innsetting av hofteproteser eller leddproteser med vekt på infeksjonsforebygging.

Innholdsfortegnelsen til oppslagsverket *Evidence- Based Orthopaedics* utgitt i 2009 (16) viste ingen kapitler om infeksjonsforebygging ved operasjon. En fulltekst gjennomgang av fire kapitler under seksjonen *Arthroplasty Topics* viste, med unntak av antibiotika i sement, ingen anbefalinger med hensyn til infeksjonsforebyggende tiltak. Antibiotika i sement ble imidlertid anbefalt brukt ved behandling av en aktiv infeksjon i en protese. Med hensyn til profylaktisk bruk av antibiotika i sement, ble det oppgitt at dette er omdiskutert blant annet på grunn av mulighet for komplikasjoner og utvikling av resistens, men at registerstudier har vist færre infeksjoner etter innføring av antibiotika i sement.

Ved gjennomgang av det elektroniske oppslagsverket Clinical Evidence (www.bjm.com) i august 2010 fant vi en artikkel under emnet "*Hip replacement*". Fulltekst gjennomgang av denne viste ingen referanser til tiltak for å forebygge infeksjon. Et søk i det elektroniske oppslagsverket BestPractice (www.bjm.com) avslørte heller ingen titler som indikerte at det forelå særskilte anbefalinger for å forhindre infeksjon ved proteseoperasjoner.

Oppslagsverket UpToDate oppgir å bruke systematiske søk i spesifiserte tidsskrift og ulike kilder til ekspertkonsensus, kombinert med forfatterens ekspertise. Søkestrategien og resultat av søk er imidlertid ikke tilgjengelig for overprøving. Vi fant at UpToDate hadde en artikkel av Braddor og Sexton oppdatert i mai 2010 med tittelen

Prevention of prosthetic joint infections (37). Artikkelen anbefalte særskilt systemisk antibiotikapofylakse, screening for infeksjon, hyperglykemikontroll hos diabetespasienter, seponering av immunsuppressive medikamenter, rask og aggressiv sårbehandling. Anbefalingene var i stor grad basert på publisert konsensus fra amerikanske eksperter gitt av *The National Surgical Infection Prevention project* (38;39) og anbefalinger fra American Association of Orthopaedic surgeons (AAOS) (40). For øvrig fant vi henvisning til artikkelen *Control measures to prevent surgical site infections* av Anderson og Sexton 2010 (41) og *Controversies in control measures to prevent surgical site infection* også av Anderson og Sexton 2010 (42). I følge UpToDate er det ved leddproteseoperasjoner usikkert om tiltakene ventilasjon (i form av laminær luftflyt/ultraren luft), heldekkende ventilerte kroppsdrakter (romdrakter) og antibiotika i sement gir reduksjon i antallet infeksjoner. Ved operasjoner generelt fremhevet artiklene at det særlig er usikkerhet med hensyn til perioperativ oksygentilførsel, sutur versus agraff og forebygging av anemi.

Narrative oversikter

Det finnes en lang rekke narrative oversikter om infeksjonsforebygging og proteseoperasjoner. Svakheter ved å bruke denne typen oversikter som kunnskapskilde, ligger i faren for selektivt utvalg av resultater, mangelen på kvantitative sammenligninger og utilstrekkelig informasjon til å overprøve og vurdere dokumentasjonen. Det utelukker ikke at narrative oversikter som gode kilder til tiltak aktuelle for klinisk praksis og utdyping av problemstillinger.

I kapittel 5 av SBU-rapporten om antibiotikapofylakse ved kirurgi (43) ble alternative profylaktiske tiltak kommentert. Innledningsvis ble det trukket frem at kunnskapsgrunnlaget for effekt av disse tiltakene var svært begrenset. Tiltakene som ble trukket frem var temperaturregulering (normotermi), bruk av probiotika, oksygentilførsel til vev og røykestopp. Det ble ikke vist til systematiske søk, men noen RCT-er ble kommentert. Ingen av disse var oppgitt å ha data fra leddproteseoperasjoner.

I en ny skandinavisk forfattet oversikt, om forebygging av infeksjon ved proteseoperasjoner av Jämsen med flere fra 2010 (44), ble en lang rekke tiltak, inkludert de som er beskrevet i denne rapporten, diskutert. Forfatterne fremhevet særlig viktigheten av å vurdere pasientrelaterte risikofaktorer og å forebygge disse før og under operasjon. Det kan i den forbindelse være verdt å nevne at de gjennomgatte engelske retningslinjene (9) hadde gjennomført systematiske søk etter risikofaktorer for ulike operasjonstyper. Retningslinjegruppen fant at det på bakgrunn av prospektive observasjonsstudier var grunnlag for å si at alder over 75, underliggende sykdom, og lang operasjonstid er signifikante risikofaktor for infeksjon ved leddproteseoperasjoner (9). Ifølge retningslinjene ga dette imidlertid ikke grunnlag for særskilte anbefalinger relatert til forbygging.

Registerstudier

I Norge har NRL registrert data fra hofteproteseoperasjoner siden 1987 (11). Studier basert på NRL data har hatt stor betydning for praksis ved leddproteseoperasjoner i Norge. Studier av data fra kvalitetsregistre omfatter gjerne et stort antall pasienter og er basert på analyser av planlagt innsamlede data (prospektiv innsamling). Studiene kan gi svar på en rekke spørsmål om hvordan behandlingen i bestemte perioder har vært utført, hvor mange som blir behandlet grunnet særskilte indikasjoner, og hvordan det har gått med pasientene. Studiene kan gi indikasjon på hvilke tiltak som kan ha bidratt til et observert resultat. I noen tilfeller kan studier være basert på kobling av data fra et register med data fra et annet register. Endringer vil kunne observeres over tid og pasientskader i en hel befolkning kan avsløres tidlig. Imidlertid vil estimat av effekten av særskilte tiltak være belastet med usikkerhet. Dette skyldes i hovedsak det store antallet forviklingsfaktorer (konfoundere) som kan ha påvirket resultatet. Likevel er registerstudier en viktig kunnskapskilde for vurdering av praksis, og utgjør i noen tilfeller det best mulige kunnskapsgrunnlaget for å vurdere effekt av tiltak. I en oversikt fra 2009 fant Serra-Sutton og medarbeidere 15 leddproteseregistre som publiserte data på engelsk (45). En gjennomgang av studier basert på disse registrene kan muligens gi indikasjon på faktorer som kan påvirke forekomsten av infeksjon. Oversikten til Serra-Sutton og medarbeidere (45) viste betydelige ulikheter i både hva som er samlet inn av informasjon og bruk av definisjoner. Dette kan svekke verdien av å sammenligne resultater på tvers av registre.

Det foreligger en fare for at det etableres en kultur for bruk av pasientdata utenom studieprotokoller som et fullgodt alternativ, og ikke et supplement til prospektive kontrollerte studier. Faren ligger i at dette brukes selv i tilfeller hvor randomiserte kontrollerte studier kan og bør gjennomføres. Dermed kan det gi aksept for en kultur hvor pasienter utsettes for eksperimentell behandling uten å være informert om dette. Nasjonalt råd for prioritering og kvalitet i helsevesenet hadde en inngående diskusjon om innføring av ny teknologi i 2009 (46). Av denne diskusjonen fremkom det at det ikke foreligger entydige definisjoner på hva som er eksperimentell, utprøvende og etablert behandling i dagens norske forskrifter. Det fremkom videre at det er et klart ønske om at dokumentasjonen av effekt og sikkerhet bør bli bedre før ny teknologi innføres enn det som til nå har vært praksis. Hva som er god nok kunnskap for å innføre en teknologi som etablert, kan variere, men bør ikke styres av tilfeldigheter.

Bruk av protesesement uten og med antibiotika er eksempler på teknologiske nyvinninger som basert på gjennomgang av registerdata muligens har påvirket antallet infeksjoner hos norske protesepasienter (33). Disse teknologiske nyvinningene er nå oppfattet som etablert behandling i Norge, men ble tatt i bruk basert på svært begrenset kunnskap om hvordan teknologien påvirket antallet infeksjoner, revisjoner og sikkerhet forøvrig. Sikrere kunnskap om effekt kunne ha fremkommet av større prospektivt planlagte randomiserte kontrollerte studier før teknologien ble tatt i bruk som etablert praksis. Alternativt kunne innføringen ha blitt planlagt i form av

en studieprotokoll med på forhånd klart formulerte spørsmål. Det siste utelukker ikke at det best mulige studiedesignet for svært sjeldne utfall som infeksjon og revijsjonsoperasjon kan være en registerstudie. I Norge er det imidlertid et problem at det ikke finnes gode finansieringsordninger for innføring av teknologi i helsevesenet i form av studier.

Pågående metodevurderinger

Vi fant to svært relevante pågående prosjekt i vårt søk. Det ene var fra engelske National Institute for Health Research (NIHR) Health technology assessment (HTA) (www.hta.ac.uk) med tittelen: *Using evidence to reduce risk of healthcare acquired infection following primary hip-replacement*. Av prosjektbeskrivelsen fra NIHR fremgår at målet er å vurdere kostnytte ved ulike infeksjonsforebyggende strategier ved primær hofteprotesekirurgi ved engelske offentlige sykehus. NIHR bygger vanligvis sine analyser på grundige søk etter forskningsbasert kunnskap om effekt, og vi antar at den ferdige rapporten vil være en nyttig kilde til informasjon også for det norske helsevesenet. Oppstart for dette prosjektet var november 2009 og planlagt avslutning er satt til tidlig 2014. Det andre prosjektet var fra danske Sundhedsstyrelsen (www.sst.dk) og har tittelen: *MTV-baseret vurdering af ventilation på operationsstuer*. Det fremgår av beskrivelsen at formålet med metodevurderingen (MTV) er å vurdere bruk av laminær luftflyt (laminar airflow) til reduksjon av infeksjoner i forbindelse med kne og hofteoperasjoner. Planlagt publikasjon er i løpet av 2011.

Økonomi og etikk

Vi har ikke hatt økonomi og etikk som utfallsmål i denne rapporten og har ikke søkt etter litteratur som særskilt oppsummerer økonomiske eller etiske konsekvenser av ulike tiltak for å forebygge infeksjon ved innsetting av totalprotese i hofte. Vi synes likevel det er verdt å nevne at det igangsatte engelske HTA-prosjektet om infeksjonsforebygging ved hofteproteseoperasjoner fra NIHR har som mål å gjennomføre økonomiske analyser. Vi synes også det kan være nyttig å trekke frem hovedkonklusjonen fra SBU rapporten om antibiotikaprofylakse og spørsmål om økonomi og etikk(1) (kopiert fra rapport):

Bristen på empiriska studier medför att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om kostnadseffektivitet av antibiotikaprofylax. Kostnaden för antibiotikaprofylax vid kirurgi är mycket liten jämfört med kostnaden för hela vårdepidemien. Då det finns evidens för effekt av antibiotikaprofylax för att undvika sårinfektion kan antibiotika använt vid operativa ingrepp anses kostnadseffektivt. Kunskapen är emellertid ofullständig vad avser risk för och kostnader vid utveckling av antibiotikaresistens.

....

Antibiotikaprofylax som oreflekterat ges till stora grupper riskerar att utsätta hela befolkningen (samhället) för en ökad risk för antibiotikaresistens. Samtidigt kan antibiotika före operation skydda den enskilda patienten mot infektioner som kan ge allvarliga konsekvenser. Även en liten absolut riskminskning kan då vara av betydelse. Utfallet av den etiska analysen beror också på hur tungt den enskilda patientens autonomi, dvs att välja eller välja bort profylax, ska få väga i relation till samhällets ansvar att tillgodose alla medborgares behov av vård och omsorg.

SBU-rapporten viser her til et viktig etisk dilemma vedrørende den enkelte pasientens rett til å velge behandling i forhold til egen sikkerhet og samfunnets mer helhetlige ansvar for alles helse.

I et etisk perspektiv har pasientens krav på objektiv informasjon om den behandlingen de skal gjennomgå. Det betyr at pasienten bør få mest mulig objektiv informasjon om alternative behandlingsformer, risiko ved operasjonen og hvilke tiltak som vil benyttes for å forhindre komplikasjoner.

Pasientsikkerhet

Denne rapporten har vært utformet i lys av en planlagt nasjonal pasientsikkerhetskampanje som Kunnskapscenteret har ansvar for å administrere. Kampanjen har brukt følgende definisjon av pasientsikkerhet: *Pasientsikkerhet er vern mot unødig skade som følge av helsetjenestens ytelser eller mangel på ytelser* (47). Som beslutningsgrunnlag for forebygging av pasientskade ved kirurgi inngikk vårt metodevarsel om sjekklister for trygg kirurgi (10) og en hurtigoversikt over effekt av infeksjonsforebyggende tiltak ved kirurgi benyttet i kampanjer i andre land (48).

Ifølge Norsk pasientskadeerstatning krever ca 1,5 prosent av hofteproteseopererte pasienter erstatning. Andelen pasienter som fikk medhold etter klage var 46 %. I perioden 2001- 2009 dreide dette seg om 418 tilfeller av medhold med en total utbetaling på 80 millioner kroner. Hos pasientene som fikk medhold var infeksjon oppgitt som årsak ved 40 % og medhold ble i disse tilfellene gitt på rent objektivt grunnlag (20). Hva som er en forventet komplikasjon av en operasjon og hva som er en pasientskade er ikke alltid lett å bedømme. Den relativt høye andelen av pasienter som klager kan muligens relateres til mangel på informasjon om risiko, forbygging og behandling av infeksjon. Det er derfor interessant at de gjennomgatte engelske retningslinjene om infeksjonsforebygging ved kirurgi (9) som første punkt trakk frem informasjon til pasienten. I retningslinjene trekkes det frem at det ikke ble funnet dokumentasjon som tyder på at informasjon ga færre postoperative infeksjoner. Tvert i mot, ble det funnet en RCT som rapporterte om flere infeksjoner grunnet bedre informasjon til pasienten. Likevel konkluderte retningslinjegruppen med at det er bedre å forholde seg til for mange infeksjoner enn å overse tidlige tegn på infeksjon. Det kan også tenkes at informasjon om risiko for infeksjon og komplikasjoner kan gi større aksept for dette som en mulig forventet komplikasjon.

Økt fokus på pasientsikkerhet innebærer fokus på system og kvalitetsforbedring (47). Våre funn i dette prosjektet bekrefter langt på vei konklusjonene i en rapport fra amerikanske AHRQ fra 2007 (49) om at det finnes lite klinisk dokumentasjon som gir rom for sikre konklusjoner med hensyn til valg av kvalitetsforbedrende tiltak ved kirurgi. Et argument som likevel taler for innføring av kvalitetsforbedrende tiltak er å sikre at pasienten får forutsigbar, overprøvbar og kunnskapsbasert behandling. På sikt vil kvalitetsforbedrende tiltak kunne rydde vei for bruk av enhetlige definisjoner og registrering av utfall. Dette vil gi grunnlag for å kunne trekke sikrere konklusjoner om effekt av særskilte tiltak eller endringer av rutiner.

Konklusjon

Vi fant relevante systematiske oversikter for antibiotikaprofylakse, vakumdren, minimalt invasiv kirurgi, ventilasjon, valg av type implantat, behandlingslinjer, sutur sammenlignet med agraff og nedtrapping av metotrexat. Basert på dokumentasjonen i oversiktene trakk vi følgende hovedkonklusjoner:

- Systemisk antibiotikaprofylakse kan redusere infeksjon etter innsetting av totalproteser i hofte
- Brukt som eneste kilde til profylaktisk antibiotika kan gentamicin i sement muligens redusere antallet dype infeksjoner og muligens øke antallet overfladiske infeksjoner etter innsetting av totalprotese i hofte
- Bruk av vakumdren etter operasjon påvirker trolig ikke, eller i liten grad antallet infeksjoner etter innsetting av totalproteser i hofte
- For tiltakene antibiotika i sement kombinert med systemisk antibiotikaprofylakse, valg av type antibiotika, ulik dosering av antibiotika, minimal invasiv kirurgi, behandlingslinjer, nedtrapping av metotrexat, eller bruk av agraff sammenlignet med sutur var det ikke grunnlag for å konkludere om infeksjonsforebyggende effekt
- Basert på kunnskapsgrunnlaget for anbefalinger om infeksjonsforebyggende tiltak i kunnskapsbaserte retningslinjer fant vi ikke henvisninger til ytterligere studier som særskilt omfattet innsetting av totalprotese i hofte.

Kunnskapsgrunnlaget for anbefalinger om infeksjonsforebyggende tiltak ved innsetting av totalproteser i hofte, vil i stor grad være basert på forskningsresultater fra andre pasientgrupper, på resultater fra registre, på klinisk erfaring og på kunnskap om årsakssammenhenger. Nye studier kan endre konklusjonene.

Behov for videre forskning

Primærforskning

Fravær av forskningsbasert dokumentasjon av høy kvalitet er ikke ensbetydende med at det er behov for mer klinisk forskning. Behovet for forskning og valg av studiedesign bør vurderes opp mot kriterier i forhold til type utfallsmål (kritiske/ mindre kritiske), om det kan formuleres et eksplisitt forskningsspørsmål og om det er sannsynlig at videre forskning kan gi grunnlag for å trekke konklusjoner og påvirke

anbefalinger. Dersom en slik vurdering tilsier at det kan være et behov for mer forskning, bør behovet og kostnadene veies opp mot kontekst, kostnader og konsekvenser av ikke å gjennomføre videre forskning. Vi har ikke gjort en formell vurdering av behov for videre forskning, men nøydt oss med å komme med noen innspill på bakgrunn av resultatene i denne rapporten. For tiltakene vi identifiserte er det gjennomgående usikkerhet med hensyn til om tiltakene påvirker infeksjon, dette gjelder både ved operasjon generelt og ved innsetting av totalprotese i hofte spesielt. For antibiotika gjelder dette særlig spørsmål knyttet til dosering, administrasjon, type, bivirkninger og resistensutvikling.

Den gjennomgåtte engelske retningslinjen (9) anga konkrete forskningsbehov for forebygging av infeksjoner ved kirurgi for pre-operativ nasal dekontaminering, intraoperativ homeostase, sårvask, sårbehandling, lukningsmetoder (blant annet agraff versus sutur), sårtildekking og postoperativ sårrens.

Minimalt invasive teknikker og komputerasistert innsetting av proteser er eksempler på teknologiske nyvinninger i ferd med å tas i bruk i Norge. Kunnskap om effekten av disse prosedyrene i forhold til infeksjon fremstår som mangelfull. En mulighet for å kunne etablere erfaring med teknologiske nyvinninger er bruk av utprøvende behandling under gode forskningsprotokoller med pasientens informerte samtykke.

Kvalitetsforbedrende tiltak er gjerne komplekse tiltak som er vanskelig å studere i randomiserte kontrollerte studier på pasientnivå. Det eneste eksempelet på et slikt tiltak beskrevet i denne rapporten var innføring av behandlingslinjer. Å studere effekten av kvalitetsforbedrende tiltak krever et godt apparat for å registrere og analysere hendelser både lokalt og regionalt. Det foregår flere kvalitetsforbedringsprosesser i norske sykehus, blant annet avsluttet Bærum sykehus i 2010 et prosjekt for bedre kvalitet med hensyn til infeksjonsforebygging ved hofteproteseoperasjoner. Utfordringen i prosjektet var ifølge prosjektleder Mette Walberg (kommentar til denne rapporten) å rydde i prosedyrer og sikre etterlevelse i klinikken. Selv om det foreligger et behov for mer forskning i forhold til effekt av kvalitetsforbedrende tiltak, kan innføring av tiltak som sikrer kvaliteten oppfattes som en forutsetning for på sikt å kunne utføre bedre forskning med hensyn til kvalitetsforbedring.

Studiestørrelse

Styrkeberegninger kan benyttes for å anslå den optimale populasjonsstørrelsen for med en gitt grad av sikkerhet å kunne bedømme effekten av et utfall. Infeksjon etter hofteproteseoperasjoner ligger mellom 4 og 1 % hendelser (avhengig av type og definisjon). En enkel styrkeberegning med bruk av en nettbasert kalkulator (50) viser at det i en kontrollert studie med like mange deltagere i hver gruppe kreves minst 2278 pasienter for med 80 % sikkerhet å kunne oppdage en signifikant reduksjon (5 % konfidens nivå) fra 4 % til 2 %, mens en reduksjon fra 1 % til 0,7 % krever mer enn 29 000 pasienter. Store prospektive multisenterstudier med bruk av enhetlige defi-

nisjoner og enhetlige utfallsmål vil gi sikrere resultat enn mange små studier med ulike protokoller. For å sikre nok deltagere er internasjonalt samarbeid muligens nødvendig for å oppnå gode resultater.

Behov for ytterligere oppsummering

For hvert enkelt tiltak som det er relevant å anbefale bør kunnskapsgrunnet oppsummeres på en systematisk og overprøvbart måte. I hvert enkelt tilfelle må det vurderes om den kunnskapen som allerede foreligger i form av systematiske oversikter og kunnskapsbaserte retningslinjer gir et dekkende bilde av situasjonen, eller om andre kriterier for inklusjon av studier burde vært foretatt. Under utarbeidelse av denne rapporten har det fra fagekspertenes side særlig blitt stilt spørsmål omkring et behov for en ny systematisk oppsummering som omfatter inklusjon av registerbaserte studier som ser på spørsmål om valg av protesematerialer og antibiotikaproy-lakse. Det kan også være behov for en egen systematisk oversikt om tiltak for å forebygge risikofaktorer som for eksempel anemi.

Referanser

- (1) SBU. Antibiotikaprofylax ved kirurgiske ingrepp. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning for medicinsk utvurdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 200.
<http://sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Antibiotikaprofylax-vid-kirurgiske-ingrepp/> (august 2010).
- (2) Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, McKee A. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD001825.
- (3) de Verteuil R, Imamura M, Zhu S, Glazener C, Fraser C, Munro N, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness and economic modelling of minimal incision total hip replacement approaches in the management of arthritic disease of the hip. Health Technology Assessment 2008;12(26):iii-223.
- (4) Nordsletten Lars, Havelin Leif Ivar, Indrekvam Kari, Aamodt Arild, Utvåg Stein Erik, Hviding Krystyna. Valg av implantater ved innsetting av totale hofteproteser i Norge SMM Rapport 6 2002,
<http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/3599.cms> (august 2011)
- (5) Segadal L mfl. Ventilasjon i operasjonsstuer SMM rapport nr 5 2001
<http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/3599.cms>. (august 2011).
- (6) Barbieri A, Vanhaecht K, Van Herck P, Sermeus W, Faggiano F, Marchisio S, et al. Effects of clinical pathways in the joint replacement: A meta-analysis. BMC Medicine 2009;7,
- (7) Smith TO, Sexton D, Mann C, Donell S. Sutures versus staples for skin closure in orthopaedic surgery: Meta-analysis. BMJ 2010;340(7749):747.
- (8) Loza E, Martinez-Lopez JA, Carmona L. A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control. Clin Exp Rheumatol 2009 Sep;27(5):856-62.
- (9) National institute of health and clinical excellence (NICE), National Collaborating centre for womens and Childrens Health, Surgical site infection, prevention and treatment of surgical site infection, clinical guideline CG74 2008.
www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG74FullGuideline.pdf (august 2011)
- (10) Lauvrak V, Jeppesen E, Krogstad U WHO sjekklister for trygg kirurgi. Metodevarsel nr 1 - 2010 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
www.mednytt.no. (august 2011).

- (11) Nasjonalt register for leddproteser Årsrapport 2009. Helse Bergen HF, ortopedisk klinikk. <http://nrlweb.ihelse.net/Rapporter/aarsrapporter.htm>. (august 2011)
- (12) AHRQ Agency for Healthcare Research + Quality. Horizon Scan on Hip Replacement Surgery (AHRQ/CMS Technology Assessment). GIN, editor. 2006. International Guidelines Library.
- (13) Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection* 2003 Mar;31(2):99-108.
- (14) Rafiq I, Gambhir AK, Wroblewski BM, Kay PR. The microbiology of infected hip arthroplasty. *Int Orthop* 2006 Dec;30(6):532-5.
- (15) del Pozo JL, Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009 Aug 20;361(8):787-94.
- (16) Wright JG ed. Evidence-Based Orthopaedics The Best Answer To Clinical Questions. Saunders Elsevier 2009.
- (17) Norsk overvåkingsystem for infeksjon i sykehus NOIS, Folkehelseinstituttet www.fhi.no (august 2011).
- (18) Dale H, Hallan G, Hallan G, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB. Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2009 Dec;80(6):639-45.
- (19) Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Engesaeter LB, Furnes O. Improved results of primary total hip replacement. *Acta Orthop* 2010 Dec;81(6):649-59.
- (20) Thomsen MW, Walloe A. Hofteprotesekirurgi. Norsk pasientskade erstatning. www.npe.no (september 2010). 29-6-2010.
- (21) Red.: A. Aamodt, O. Furnes, G. Lønne. protesekirurgi i hofte og kne. Legeforlaget. www.legeforlaget.no. (august 2011).
- (22) Retningslinjer for mikrobiologisk kontroll av luft i rom hvor det foretas operative inngrep og større invasive prosedyrer (operasjonsrom) Rundskriv IK-02/97 fra Statens helsetilsyn . 1997.
- (23) Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2.utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009. www.kunnskapssenteret.no (mars 2010).
- (24) Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint arthroplasty with antibiotic bone cement. *Orthopedics* 2005 Nov;28(11):1334-45.
- (25) AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br* 2008 Jul;90(7):915-9.
- (26) Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: A systematic review. *Health Technology Assessment* 1999;3(21):iii-47.
- (27) Segadal L mfl. Preoperativ hårfjerning SMM-Rapport 00-02 Tilgjengelig via Kunnskapssenteretsnettsider www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/3599.cms. (august 20011).

- (28) Smith TO, Sexton D, Mann C, Donell S. Sutures versus staples for skin closure in orthopaedic surgery: meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1199.
- (29) Follerås G, Rosenlund EA, Bredland TR. Forslag til kvalitetsforbedring ortopedisk. 1999 kirurgi http://www.legeforeningen.no/asset/19785/1/19785_1.pdf. (januar 2011).
- (30) WHO Patient Safety | WHO Guidelines for Safe Surgery 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598552_eng.pdf. (januar 2011).
- (31) Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br* 1997 Jul;79(4):590-5.
- (32) Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand* 2003 Dec;74(6):644-51.
- (33) Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2006 Jun;77(3):351-8.
- (34) Selecting Observational Studies for Comparing Medical Interventions Agency of Healthcare Quality and Research, USA http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/196/454/MethodsGuideNorris_06042010.pdf (januar 2011).
- (35) Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010 Aug;113(2):482-95.
- (36) DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. ACP Journal Club. Editorial: Accessing preappraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Ann Intern Med* 2009 Sep 15;151(6):JC3.
- (37) Baddor LM, Sexton DJ. Prevention of prosthetic joint infections. Version 18.2 mai 2010. [www. Uptodate.com](http://www.Uptodate.com). (januar 2011).
- (38) Bratzler, DW, Houck, PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory from the national surgical infection prevention project. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1706. 2011.
- (39) Bratzler, DW, Hunt, DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis* 2006; 43:322. 2011.
- (40) American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Advisory Statement. Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty 2004. Available at: <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp>. Accessed April 22, 2008. (januar 2011).

- (41) Anderson DJ, Sexton DJ. Control measures to prevent surgical site infection, version 18.2: mai 2010 www.Uptodate.com 11, 2010. (januar 2011).
- (42) Anderson DJ, Sexton DJ. Controversies in control measures to prevent surgical site infection version 18.2: mai 2010 www.Uptodate.com. (januar 2011).
- (43) Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp - en systematisk litteraturoversikt, 2010 SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering Swedish Council on Health Technology Assessment. www.sbu.se (januar 2011).
- (44) Jamsen E, Furnes O, Engesaeter LB, Konttinen YT, Odgaard A, Stefansdottir A, et al. Prevention of deep infection in joint replacement surgery. Acta Orthop 2010 Dec;81(6):660-6.
- (45) Serra-Sutton V, Allepuz A, Espallargues M, Labek G, Pons JM. Arthroplasty registers: a review of international experiences. Int J Technol Assess Health Care 2009 Jan;25(1):63-72.
- (46) Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsevesnet. Arkivnr 09/64 Fra eksperimentell til utprøvende til etablert behandling. www.kvalitetogprioritering.no/Saker/12765.cms. (januar 2011).
- (47) Saunes IS, Krogstad U Valg av innsatsområder i den nasjonale pasientsikkerhetskampanjen . Rapport fra Kunnskapssenteret nr 01 - 2011. www.kunnskapssenteret.no. (mai 2011).
- (48) Lauvrak V, Norderhaug IN. Forebygging av postoperative infeksjoner, Notat Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten 2010. www.kunnskapssenteret.no. (mai 2011).
- (49) Closing the quality gap: a critical analysis of quality improvement strategies. Volume 6 - prevention of healthcare-associated infections. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2007. <http://www.ahrq.gov/clinic/epc/qgapfact.htm> (januar 2011).
- (50) Sealed envelope randomisation services www.sealedenvelope.com/power_binary.php (mai 2011).

Vedlegg 1 Søkestrategi

Database: Cochrane Library:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR): Issue 8 of 12, Aug 2010
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) og Health Technology Assessment Database (HTA): Issue 3 of 4, Jul 2010

Dato: 19.08.2010

- #1 MeSH descriptor **Hip Prosthesis**, this term only
- #2 MeSH descriptor **Arthroplasty, Replacement, Hip**, this term only
(hip near/4 (replac* or arthroplast* or prosth* or implant* or surger*
#3 or alloplast* or endoprosth* or reconstruct* or operat*)) or hiparthro-
plast*:ti,ab,kw
- #4 (#1 OR #2 OR #3)
- #5 MeSH descriptor **Orthopedic Procedures**, this term only
- #6 MeSH descriptor **Orthopedics**, this term only
- #7 MeSH descriptor **Joint Prosthesis**, this term only
- #8 MeSH descriptor **Arthroplasty, Replacement**, this term only
((orthopaedic or orthopedic) next (surger* or operation* or procedure*))
or (surgical next (orthopaedic* or orthopedic*)) or ((orthopaedic* or or-
#9 thopedic*) next surgical next procedure*) or (prosthetic next surger*) or
arthroplast* or arthroprosth* or (artificial next joint*) or (joint* near/2
(replac* or endoprosth* or prosth* or reconstruct* or surger*)) or he-
miarthroplast* or alloarthroplast*:ti,ab,kw
- #10 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)
- #11 (#4 OR #10)
- #12 MeSH descriptor **Cross Infection**, this term only
- #13 MeSH descriptor **Prosthesis-Related Infections**, this term only
- #14 MeSH descriptor **Infection Control**, this term only
- #15 MeSH descriptor **Surgical Wound Infection**, this term only
- #16 MeSH descriptor **Bacterial Infections**, this term only

- #17 MeSH descriptor **Staphylococcal Infections**, this term only
- #18 (infection*):ti,ab,kw
- #19 (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)
- #20 (#11 AND #19)
- #21 MeSH descriptor **Prosthesis-Related Infections**, this term only with
qualifier: **PC**
- #22 (#20 OR #21)

Database: Centre for Reviews and Dissemination: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) og Health Technology Assessment Database (HTA)

Dato: 19.08.2010

- # 1 MeSH Arthroplasty, Replacement, Hip
- # 2 MeSH Hip Prosthesis
- # 3 #1 or #2
- # 4 MeSH Orthopedic Procedures
- # 5 MeSH Orthopedics
- # 6 MeSH Joint Prosthesis
- # 7 MeSH Arthroplasty, Replacement
- # 8 #4 or #5 or #6 or #7
- # 9 #3 or #8
- # 10 MeSH Cross Infection
- # 11 MeSH Prosthesis-Related Infections
- # 12 MeSH Infection Control
- # 13 MeSH Surgical Wound Infection
- # 14 MeSH Bacterial Infections
- # 15 MeSH Staphylococcal Infections
- # 16 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
- # 17 #9 and #16
- # 18 MeSH Prosthesis-Related Infections QUALIFIERS PC
- # 19 #17 or #18

Database: Ovid MEDLINE(R) 1950 to August Week 2 2010 and Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 24, 2010

Dato: 25.08.2010 (siste søk)

1. Hip Prosthesis/ or Arthroplasty, Replacement, Hip/
2. (hip adj4 (replac\$ or arthroplast\$ or prosth\$ or implant\$ or surger\$ or alloplast\$ or endoprosth\$ or reconstruct\$ or operat\$)).tw.
3. hiparthroplast\$.tw.
4. or/1-3
5. Orthopedic Procedures/ or Orthopedics/ or Joint Prosthesis/ or Arthroplasty, Replacement/
6. (orthop?edic adj (surger\$ or operation\$ or procedure\$)).tw.
7. surgical orthop?edic\$.tw.
8. orthop?edic surgical procedure\$.tw.
9. prosthetic surger\$.tw.
10. arthroplast\$.tw.
11. arthroprosth\$.tw.
12. artificial joint\$.tw.
13. (joint\$ adj2 (replac\$ or endoprosth\$ or prosth\$ or reconstruct\$ or surger\$)).tw.
14. hemiarthroplast\$.tw.
15. alloarthroplast\$.tw.
16. or/5-15
17. 4 or 16
18. cross infection/ or prosthesis-related infections/ or Infection Control/ or Surgical Wound Infection/ or bacterial infections/ or staphylococcal infections/
19. infection\$.tw.
20. or/18-19
21. 17 and 20
22. Prosthesis-Related Infections/pc [Prevention & Control]
23. 21 or 22
24. limit 23 to "reviews (specificity)"

Database: Ovid EMBASE 1980 to 2010 Week 33

Dato: 25.08.2010

1. hip prosthesis/ or hip arthroplasty/ or total hip prosthesis/ or hip surgery/
2. (hip adj4 (replac\$ or arthroplast\$ or prosth\$ or implant\$ or surger\$ or alloplast\$ or endoprosth\$ or reconstruct\$ or operat\$)).tw.
3. hiparthroplast\$.tw.
4. or/1-3
5. orthopedic surgery/ or joint prosthesis/ or joint surgery/ or arthroplasty/
6. (orthop?edic adj (surger\$ or operation\$ or procedure\$)).tw.

7. surgical orthop?edic\$.tw.
8. orthop?edic surgical procedure\$.tw.
9. prosthetic surger\$.tw.
10. arthroplast\$.tw.
11. arthroprothe\$.tw.
12. artificial joint\$.tw.
13. (joint\$ adj2 (replac\$ or endoprothe\$ or prothe\$ or reconstruct\$ or surger\$)).tw.
14. hemiarthroplast\$.tw.
15. alloarthroplast\$.tw.
16. or/5-15
17. 4 or 16
18. postoperative infection/ or prosthesis infection/ or surgical infection/ or infection control/ or Staphylococcus infection/ or hospital infection/ or cross infection/ or bacterial infection/ or infection prevention/
19. infection\$.tw.
20. or/18-19
21. 17 and 20
22. prosthesis infection/pc [Prevention]
23. 21 or 22
24. limit 23 to "reviews (2 or more terms high specificity)"

Vedlegg 2. Kritisk vurdering av systematiske oversikter

For vurdering av den metodologiske kvaliteten til oversikter som for øvrig oppfylte inklusjonskriteriene, ble Kunnskapssenterets sjekkliste for systematiske oversikter brukt. Sjekklisten inneholder 9 punkter som besvares med *Ja, Uklart eller Nei*

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

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

Samlet kvalitetsvurdering

Høy kvalitet Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels/moderat kvalitet Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.

Mangelfull Brukes hvis få eller ingen kriterier i sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres.

Kvalitet av inkluderte oversikter

Oversikt Tiltak	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Kommentar	Vurdering
SBU 2010 (1) Antibiotikaprofylakse	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja		Høy
Parker 2007(2) Vakumdren	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja		Høy
de Verteuil 2008(3) Mini-invasiv kirurgi	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja		Høy
Segadal 2001(5) Ventilasjon	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ikke oppdatert	Høy
Nordsetten 2002 (4) Valg av implantater	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart ¹	Ja	Ikke oppdatert ¹ Utfallsmålet infeksjon bare rapportert i evidensstabeller	Middels
Barbieri 2009 (6) Behandlingslinjer	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei ¹	Uklart ¹	¹ Uforsvarlig aggregering av utfallsmål	Middels
Smith 2010 (28) Sutur:Agraff	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei ¹	Uklart ¹	¹ Uforsvarlig aggregering av utfallsmål	Middels
Loza 2009 (8) Nedtrapping metotrexat	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart ¹	Uklart ¹	¹ Mangler noen data-	Middels

Kvalitetsvurderte, men ekskluderte oversikter

Oversikt Tiltak	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Kommentar	Vurdering
Antibiotikaprofylakse Glenny 1999 (26)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Inngår i SBU 2010 (15)	Høy ikke oppdatert
Antibiotikaprofylakse Albuhairan 2008 (25)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Inngår i SBU 2010 (15)	Høy ikke oppdatert
Antibiotikaprofylakse Block (24)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja	Kommentert i SBU 2010 (15)	Middels ikke oppdatert
Forebygging av anemi ¹ Spahn 2010(35)	Ja	Ja ¹	Ja ¹	Uklart	Uklart	Nei	Nei	Nei ²	Ja	¹ Primært epidemiologisk ² Gjelder effekt	Mangelfull

Vedlegg 3 Inkluderte systematiske oversikter (included systematic reviews)

Prophylactic use of antibiotics

SBU 2010 (1)	Antibiotic prophylaxis in surgery. Chapter 4.5 Antibiotic prophylaxis in ortopaedic surgery - Arthroplasty Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp Kap 4.5 Antibiotikaprofylax vid ortopedisk kirurgi - Ledproteser
Type of review	HTA report from Sweden
Quality rating (according to checklist)	High quality
Study questions	Is there evidence for the use of prophylactic antibiotics in orthopedic surgery? What is the optimal choice of antibiotic, administration and duration of the prophylaxis?
Litterature search	Extensive systematic searches in PubMed, EMBASE, Cochrane library available as an appendix to the report . Last search april 2009.
Permitted study design for inclusion	Prospectiv randomised controlled trials (RCTs), systematic reviews and selected observational studies important for Swedish practice.
Quality and evidence rating	Overall evidence rating according to GRADE, however GRADE profiles per outcome not available in the report or the appendices.
Population	Patients undergoing orthopedic procedures: Amputations, Closed fractures, Open fractures, <u>Arthroplasty</u> , Arthroscopy
Intervention	Prophylactic antibiotics
Outcomes	At least <u>surgical site infections</u> , in addition clinical relevant outcomes related to surgery if these were individually reported for at least one major orthopedic surgery type.
Included studies relevant for total hip arthroplasty	Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis or placebo: One systematic review (Glenny 1999 (ref) was included. No additional studies identified. Ab prophylaxis with one Ab versus another Ab: Two systematic reviews (AlBuhairan 2008 (ref) and Glenny 1999 b (ref) were included. No additional studies identified. Ab prophylaxis one duration versus another duration A total of 7 RCTs and one Norwegian retrospective register study were included. Ab containing cement versus cement with no Ab.

A total of 3 RCTs of medium quality were included as relevant for this question. One RCT reported outcome from THA, one from TKA and one reported outcome from both THA and TKA. A systematic review from 2005 by Block and co workers (ref) that included both RCTs and observational studies was referred to as supporting the conclusion, but data from this was not included in the evidence table.

Review authors' own conclusions	Systemic antibiotic prophylaxis in knee and hip arthroplasty reduces the risk of infections (High quality of evidence). Systemic cephalosporines, staphylococci directed penicillins and teicoplanin have similar protective effects (Low quality of evidence). One dose systemic antibiotic prophylaxis is not less effective than more than one dose (Medium quality of evidence). There is medium quality evidence supporting the use of antibiotic releasing cement in primary arthroplasty in addition to systemic prophylaxis.
Our comments	This is a Swedish HTA report which summarizes the use of prophylactic antibiotics in 14 major types of surgery. Independent search strategies and summaries were performed for each type of surgery. No meta-analysis were performed. In our report we have only summarised major results related to total hip arthroplasty. We agree on the authors overall conclusions, although our GRADE evaluations on quality of documentation are based on outcomes for hip arthroplasty and deviate on some aspects from the review authors.

Closed suction wound drainage

Parker 2007 (2)	Closed suction surgical wound drainage after orthopedic surgery
Type of review	Cochrane systematic review
Quality rating (according to checklist)	High quality
Study questions	What is the effectiveness of closed suction wound drainage on orthopedic surgery compared to no drainage?
Litterature search	Medline and EMBASE 1966-2006. Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma group Specialised register and Cochrane Central register of Controlled trials (March 2006).
Permitted study design for inclusion	Randomised and quasi randomised controlled trials (RCTs)
Quality and evidence rating.	Risk of bias assesment for each included study using pre-stated criteria. No rating of estimates per outcome.
Population	Patientst undergoing any type of elective or acute orthopedic surgery.
Intervention	Closed suction wound drainage
Outcomes	<u>Wound infection</u> , <u>deep wound infection</u> , <u>wound haematoma</u> , wound dehiscence or separation of the suture line, wound bruising or ecchymosis, complications related to drains or removal of the drains, limb swelling, bleeding from the wound and need for reinforcement of the dressing, <u>re-operation for wound healing complications</u> , number of patients requiring blood transfusion, post-operative blood transfusion (in units), fall in haemoglobin or haematocrit, thromboembolic complications, range of limb movement, func-

	tional assessment, patient discomfort, mortality, length of hospital stay, costs, any other outcomes as mentioned in individual studies were considered for inclusion.
Included studies	36 RCTs were included and 19 analysis performed. We have only summarised results of subgroup analysis from 12 RCTs with a total 1415 patients comparing drains versus no drains in total hip arthroplasty (THA).
Review authors' conclusions	Suction drainage is used to drain fluid from surgical wounds after an operation. There is insufficient evidence to support the routine use of closed suction drainage in orthopaedic surgery. The use of these do not seem to have any effect on the occurrence of wound infections, haematomas or reoperation.
Our comments	Few events and risk of bias make conclusions regarding estimates of effects uncertain (low level of quality according to GRADE evaluations)

Minimal incision total hip replacement

Verteuil 2008 (3)	A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness and economic modelling of minimal incision total hip replacement approaches in the management of arthritic disease of the hip
Type of review	HTA report from the UK
Quality rating (according to checklist)	High quality
Study questions	What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of minimal incision approaches to total hip-replacement (THR) for arthritis of the hip
Litterature search	Extensive searches in DARE and HTA databases Decembre 2006, in addition search in registers, conference proceedings, websites and selected journals.
Permitted study design for inclusion	Randomised controlled trials (RCTs), Prospective non-randomised studies with concurrent comparisons. Retrospective comparative studies if there was clear evidence of prospective design, consecutive series, or total population recruitment. Case series and Cohort studies with two or more surgeons with a minimum follow up of 1 year and single surgeon case series with a minimum follow up of 3 years where a report was available in fulltext. Data from national registries provided long term outcomes such as revision rates.
Population	Addults eligible for standard primary THR for arthritis. Studies solely focusing on THR for other indications were excluded.
Intervention	Single mini-incision primary THR compared with standard primary THR, Two incision primary THR Studies focusing on resurfacing, revision or computer modelling surgery were excluded.
Outcomes	Clinical performance: 5 specified outcomes including revision. Safety: 7 specified outcomes including infection. Resource utilisation 2 specified outcomes. Patient centred measures: 9 specified outcomes. Other: 3 specified outcomes
Included studies with regard to infection	7 RCTs from 2004 -2006 with a total of 819 participants as well as comparative studies and case sreies.
Review authors' own	Infections (including wound, superficial or deep infections) appear to be

conclusions on infection rates	uncommon in the included studies with less than 1 % across all data sources and surgical techniques, hence with wide confidence intervals around estimates.
Our comments	We agree on the authors conclusion

Choice of implants

Nordsletten 2002 (4)	Choice of implants in primary total hip arthroplasty Valg av implantater ved innsetting av primær total hofteprotese
Type of review	Norwegian HTA report
Quality rating (according to checklist)	High quality
Study questions	What is the scientific evidence relating to choice of implant in primary total hip arthroplasty in Norway
Litterature search	Extensive search in Medline, EMBASE, Cochrane library, HTA, NHS EED a.m. Last search decembre 2000.
Permitted study design for inclusion	Systematic reviews, randomised controlled trilas, controlled trials of good quality, register based studies, cohort studies
Population	Patients who recieve primary total hip replacement.
Intervention	Total hip impants in use in Norway in 2000
Outcomes	Revision rate, prosthesis survival, cause of revision or reoperation: loosening; breakage of prosthesis; bone breakage; pain; osteolysis with no loosening; wear out of plastic components; <u>deep wound infections</u> , radiological findings, QUALY
Included studies	132 articles were identified covering different aspects of hip replacement surgery, few of which were prospective studies that compared different prostheses. Only 9% of the articles included represent randomised clinical studies while 16% are comparative studies, including register studies from Norway and Sweden. Articles describing results for a particular type of prosthesis comprised 75% of all scientific documentation. Included studies differed with respect to patient composition (prognostic factors), sample size and duration of observation.
Review authors' own conclusions with regard to infection rates	Due to large differences in study design, patient composition, sample size and duration of observation, outcomes were not assessed in quantitative manners.
Our comments	Evidence tables reveal that the event numbers regarding infection rates, or revision due to infection reported in randomised controlled trials, are too small to draw any conclusions based on individual studies. The review is not updated and the type of implants in use in Norway has changed considerably since 2000.

Ventilation

Segadal 2001 (5)	Ventilation of operating rooms. Partial report from the project "infection preventing routines in operating rooms" Ventilasjon av operasjonsstuer – Delrapport fra prosjektet "infeksjonsforebyggende rutiner i operasjonsstuer"
------------------	---

Type of review	Norwegian HTA report
Quality rating (according to checklist)	Medium quality
Study questions	What is the impact of ventilation and ultra clean air compared on the number of surgical site infections
Litterature search	Medline, EMBASE, DARE, NHS EED, HTA. Last searches June 2000/January 2001
Design of included studies	All types of studies with a control group
Quality and evidence rating	Use of USA Agency of Health Care Policy and Reseach "level of evidence".
Population	Patients undergoing all surgical procedures, except endoscopic procedure, transurethral prosedures, catherebased procedures, intervening radiogical procedures and treatment of burn wounds.
Intervention	Any type of ventilations or interventions to provide ultra clean air
Outcomes	Surgical site infections, bacterial counts
Included studies	2 randomised controlled trials from 1987 (8000 participants) and 1992/94 (7305 participants) involving total hip arthroplasty (THA) and several observational studies involving orthopaedic surgery including THA were included. The authors reported the outcomes to be highly questionable due to uncertainty regarding study design
Review authors' own conclusions	In general, ventilation with ultra-clean air will provide lower concentrations of microorganisms in the air ("bacterial counts") than conventional positive-pressure ventilation. However, the increased and directed air flow may in some instances lead to increased bacterial wound contaminations..... There is no documentation for the claim that ventilation with ultra clean air (less than 10 colony forming unist per m ³) gives lower frequency of surgical site infections tha conventional positive-pressure ventilation.. ...
Our comments	Not updated. We have not reported or evaluated outcome measures. A new summary on the issue from the Danish National Board of Health (Sundhetsstyrelsen) is planned to be published in 2011.

Clinical pathways

Barbieri 2009 (6)	Effects of clinical pathways in the joint replacements: a meta-analysis
Type of review	Systematic review
Quality rating (according to checklist)	Medium quality
Study questions	What is the effect of clinical pathways for hip and knee joint replacement compared to standard medical care?
Litterature search	Medline, Cinahl, Embase and Cochrane central register of controlled trials. 1975 – 2007
Permitted study design for inclusion	Randomised controlled trials (RCTs), controlled clinical trials (CCTs), interrupted time series, cohort and case control studies.
Quality and evidence	Study quality rating according to Jadad score (RCT and CCTs) or New

rating	Castle Ottawa Scale (non RCTs and non CCTs). Studies with 0 points were excluded. No rating of evidence relative to estimates of outcomes.
Population	Patients undergoing hip or knee replacement (hip arthroplasty (THA) or knee arthroplasty (TKA))
Intervention	Clinical pathways, care pathways or critical pathways. Definition of intervention: The use of a clear methodology for the mutual decision making and organisation of care for a well-defined group of patients during a well-defined period.
Outcomes	<u>Postoperative complications</u> (including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, manipulation, <u>superficial infection</u> , <u>deep infection</u>), discharge to home, length of stay and costs.
Included studies	22 studies involving a total of 6316 patients undergoing THA or TKA. 1 RCT from 1999 with 163 patients undergoing THA or TKA (not specified), one interrupted time series with 108 patients undergoing TKA and 20 cohort studies with patients undergoing THA and/or TKA. Selected results were combined in meta-analysis. Postoperative complications were not reported individually.
Review authors' own conclusions	Despite the possible limitations, the results of this meta-analysis show that clinical pathways can significantly improve the quality of care.
Our comments	We found weaknesses with regard to selective reporting of outcomes and combination of results from studies of variable design in meta-analysis. All included studies were very small with very few events. We have not reported or evaluated outcome specific estimates. The authors conclusions should be interpreted with caution.

Sutures versus staples for skin closure

Smith 2010 (7)	Sutures versus staples for skin closure in orthopaedic surgery: meta-analysis
Type of review	Systematic review
Quality rating (according to checklist)	Medium quality
Study questions	Are there difference in clinical outcomes using staples versus sutures in wound closure after orthopaedic surgery?
Literature search	AMED, CINAHL, Medline (July 2009). Scopus and Cochrane library and SIGLE (grey literature). Reference lists included studies.
Permitted study design for inclusion	Randomised controlled clinical trials (RCTs) and non randomised clinical trials with control groups.
Quality and evidence rating	PE德罗 critical appraisal tool.
Population	Patients undergoing orthopaedic surgery.
Intervention	Staples (versus suture)
Outcomes	Primary outcome: <u>Wound infection</u> . Secondary outcomes: wound dehiscence, inflammation, discharge, necrosis, abscess formation, allergic reactions, length of stay, closure time, patients satisfaction and pain.
Included studies	A total of six studies 3 RCTs and 3 observational studies were included

	with a total of 683 patients. Four studies reported data from hip surgery, one of these was an RCT with 69 patients undergoing total hip arthroplasty (THA).
Review authors' own conclusions	Use of metal clips to close orthopaedic wounds, most notably in hip surgery, is associated with significantly greater risk of wound infection than traditional suturing..... Though we advise orthopaedic surgeons to reconsider their use of staples for wound closure, definitive randomised trials are still needed to assess this research question.
Our comments	We found weaknesses with regard to the combination of results that make the meta-analysis in this review should be interpreted with caution. Due to the overall low quality of the included studies and few events we have not reported or evaluated outcome specific estimates.

Optimal use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients

Loza 2009 (8)	A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control
Type of review	Systematic review
Quality rating (according to checklist)	Medium quality
Study questions	In rheumatoid arthritis (RA) patients undergoing surgery, what is the effect of continuing methotrexate (MTX) use during surgery compared to reducing or stopping MTX use?
Literature search	Medline, EMBASE, Cochrane central, meeting abstracts ACR and EULAR. July 2007
Permitted study design for inclusion	Randomised controlled trials (RCTs) and high quality cohort studies with a control group.
Quality and evidence rating	Oxford Centre for Evidence based Medicine Levels of Evidence.
Population	RA patients > 18 years taking MTX. No restriction related to surgery, however all identified studies involved only patients undergoing elective orthopaedic surgery.
Intervention	Continuing MTX use at normal dose during surgery.
Outcomes	Infections, wound morbidity, surgery complications, and RA flares.
Included studies	2 RCTs from 1993 and 2001 with a total of 402 participants. 2 small Cohort studies. All patients underwent orthopaedic surgery. Majority of patients women > 60 years undergoing hip-arthroplasty.
Review authors' own conclusions	In conclusion, despite the limitations of the available data, MTX (low doses) seems to be a safe drug during the perioperative period. Nevertheless, larger studies of more representative patients are needed.
Our comments	We found uncertainties with regard to reporting of outcome. Conclusions in this review should be interpreted with caution. Due to overall low quality of the included studies and few events we have not reported or evaluated outcome specific estimates.

Vedlegg 4 Ekskluderte titler (excluded titles)

Excluded study systematic search	Reason for exclusion	Comments
AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. <i>J Bone Joint Surg Br</i> 2008 Jul;90(7):915-9.	Medium quality overlapping with included SBU-report	Used as additional source of information
Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint arthroplasty with antibiotic bone cement. <i>Orthopedics</i> 2005 Nov;28(11):1334-45.	Medium quality overlapping with included SBU-report	Used as additional source of information
Clifton R, Haleem S, McKee A, Parker MJ. Closed suction surgical wound drainage after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Int Orthop</i> 2008 Dec;32(6):723-7.	Fracture	
Deacon JM, Pagliaro AJ, Zelicof SB, Horowitz HW. Prophylactic use of antibiotics for procedures after total joint replacement. <i>J Bone Joint Surg Am</i> 1996 Nov;78(11):1755-70.	Not relevant for primary total hip surgery	
Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: A systematic review. <i>Health Technology Assessment</i> 1999;3(21):	High quality overlapping with included SBU-report	Used as additional source of information
Kallen AJ, Wilson CT, Larson RJ. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: systematic review of the literature and meta-analysis. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2005 Dec;26(12):916-22.	No report on infection-rates for arthroplasty	
Kontakis G, Koutras C, Tosounidis T, Giannoudis P. Early management of proximal humeral fractures with hemiarthroplasty: a systematic review. <i>J Bone Joint Surg Br</i> 2008 Nov;90(11):1407-13.	Fracture	
Kuong EE, Ng FY, Yan CH, Fang CXS, Chiu PKY. Antibiotic prophylaxis after total joint replacements. <i>HONG KONG MED</i> 2009 Dec;15(6):458-62.	Dental surgery- not relevant for primary total hip surgery	
Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. <i>J Am Dent Assoc</i> 437 Apr 20;138(4):458-74.	Dental surgery- not relevant for primary total hip surgery	
Parker MJ, Roberts C. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2001;(4):CD001825.	Covered by included newer edition	
Parker MJ, Roberts CP, Hay D. Closed suction drainage for hip and knee arthroplasty: A meta-analysis. <i>Journal of Bone and Joint Surgery - Series A</i>	Covered by included newer edition	

2004;86(6):1146-52.		
Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement: A meta-analysis. Acta Orthop 2008;79(3):335-41.	Low quality, overlapping with included SBU-report	
Petherick ES, Dalton JE, Moore PJ, Cullum N. Methods for identifying surgical wound infection after discharge from hospital: A systematic review. BMC Infectious Diseases 2006;6,	Post discharge surveillance- general surgery no report of infection rates related to arthroplasty	
Rodgers J, Richards D. No evidence to link prosthetic joint infections with dental procedures. Evid 2008;9(4):103-4.	Dental surgery- not relevant for primary total hip surgery	
Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. Anesthesiology 2010 Aug;113(2):482-95.	Low quality	Commented on in results
Seymour RA, Whitworth JM, Martin M. Antibiotic prophylaxis for patients with joint prostheses - still a dilemma for dental practitioners. Br Dent J 2003 Jun 28;194(12):649-53.	Dental surgery- not relevant for primary total hip surgery	
Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic AJM. Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis. Clin Orthop 2004 Feb;(419):179-84.	Fracture	
Springer BD, Connelly SE, Odum SM, Fehring TK, Griffin WL, Mason JB, et al. Cementless Femoral Components in Young Patients. J Arthroplasty 2009;24(6 SUPPL.):2-8.	Hip resurfacing not total hip replacement	
Vardakas KZ, Soteriades ES, Chrysanthopoulou SA, Papagelopoulos PJ, Falagas ME. Perioperative anti-infective prophylaxis with teicoplanin compared to cephalosporins in orthopaedic and vascular surgery involving prosthetic material. Clin Microbiol Infect 2005;11(10):775-7.	Covered by SBU-report Low quality	
Vavken P, Kotz R, Dorotka R. [Minimally invasive hip replacement--a meta-analysis]. Z Orthop Unfall 2007 Mar;145(2):152-6.	Covered by HTA report of de Verteuil et al.	
Yan B. Clinical effect of total hip replacement technique with bone cemented prosthesis. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research 2010;14(17):3163-6.	Infection/revision rates not reported	

Excluded study hand search	Reason for exclusion	Comments
Haukland HH, Lingaas E, Rysstad O, Søndena VG, von der Lippe E, Hofmann B, Johansen M, Krogstad U, Nilsen EM Isolering som tiltak mot luftbåren smitte. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 01 - 2006. http://www.kunnskapssenteret.no	No findings specifically for hip replacement	Report from NOKC
Krogstad U, Arntzen E, Baalsrud A, Gilbert M, Nilsen S, Ormstad S, Rygh L Pasientsikkerhet i sykehus - kunnskap eller kampanje?. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 01 - 2007. http://www.kunnskapssenteret.no	Does not fulfil the inclusion criteria- no findings specifically for hip replacement	Report from NOKC
Lauvrak V, Norderhaug IN. Forebygging av postoperative infeksjoner, Notat Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2010. http://www.kunnskapssenteret.no	Overlapping with included SBU report	Short report from NOKC
Lauvrak V, Nordehaug IN. Forebygging av kateteras-	No findings specifically	Short report

sosierte urinveisinfeksjoner. Notat Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2010. http://www.kunnskapssenteret.no	for hip replacement	from NOKC
Segadal L mfl. Rengjøringsmetoder i operasjonsstuer SMM rapport nr 9 2003 http://www.kunnskapssenteret.no Ref Type: Generic	No findings specifically for hip replacement	Report from SMM- predecessor of NOKC
Segadal L mfl. Preoperativ hårfjerning SMM-Rapport 00-02 Tilgjengelig via Kunnskapssenterets nettsider http://www.kunnskapssenteret.no	No findings specifically for hip replacement	Report from SMM- predecessor of NOKC
AHRQ Agency for Healthcare Research + Quality. Horizon Scan on Hip Replacement Surgery (AHRQ/CMS Technology Assessment).	No report of infection or revision due to infection	
NICE National Institute for Health + Clinical Excellence. Minimally invasive two-incision surgery for hip replacement (IPG112).	Replaced by HTA report of de Verteuil et al.	
NICE National Institute for Health + Clinical Excellence. Single mini-incision surgery for total hip replacement (IPG152).	Replaced by HTA report of de Verteuil et al.	
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, AHRQ Agency for Healthcare Research + Quality. Perioperative blood transfusion for elective surgery (SIGN CPG 54).	No report of infection or revision due to infection	
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery (SIGN CPG 104). GIN, editor. 2008.	Covered by SBU-report	

Vedlegg 5 GRADEprofiler

Prophylactic use of antibiotics

Question: Should Prophylactic antibiotics vs no antibiotics or placebo be used for prevention of infection? **Settings:** Total hip arthroplasty (THA) **Bibliography:** SBU 2010 (17)

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality
							Prophylactic antibiotics	no antibiotics or placebo	Relative (95% CI)	Absolute	
Surgical wound infections											
5	randomised trials	Serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision ²	See footnote 2	13/1301 (1%)	55/1281 (4.3%)	RR 0.24 (0.14 to 0.43)	33 fewer per 1000 (from 24 fewer to 37 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE

¹ Risk of bias. ² Due to the relative large effect (RR > 0.5 and confidence interval below 0.5) no further down grading was made relating to imprecision or study period (1977-1997).

Question: Should Prophylaxis with one Ab vs any other Ab be used for prevention of infection? **Settings:** Total hip arthroplasty (THA) **Bibliography:** SBU 2010 (17) Albuhairan 2008 (ref)

Quality assessment							Summary of findings				
							No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Prophylaxis with one Ab	Any other Ab	Relative (95% CI)	Absolute	
Wound infections: Second generation cephalosporins versus first generation cephalosporins											
8	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ³	serious imprecision ²	None	-	-	RR 1.08 (0.63 to 1.84)	2 more per 1000 (from 7 fewer to 17 more) ⁴	⊕⊕○○ LOW
Wound infections: Cephalosporins versus teicoplanine											
5	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ³	serious imprecision ²	None	-	-	RR 1.22 (0.64 to 2.34)	4 more per 1000 (from 7 fewer to 27 more) ⁴	⊕⊕○○ LOW
Wound infections: Cephalosporins versus other penicillin derivatives											
3	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ³	very serious imprecision ²	None	-	-	RR 1.17 (0.31 to 4.41)	16 more per 1000 (from 14 fewer to 68 more) ⁴	⊕○○○ VERY LOW

¹ Risk of Bias ² Below optimal information size, wide confidence interval (number of events not stated in review, total number of participants: 2879, 2652 and 386 respectively),

³ No further down grading was made relating to variable definitions of wound infections or combined report of THA and TKA,

⁴ Anticipating 2 % infections in the control group

Question: Should systemic Ab prophylaxis with one dose vs systemic Ab prophylaxis with more than one dose be used for prevention of infection? **Settings:** Total hip arthroplasty (THA)

Bibliography: SBU 2010 (17)

Quality assessment							Summary of findings				
							No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antibiotic prophylaxis with one duration	Antibiotic prophylaxis with another duration	Relative (95% CI)	Absolute	
Surgical wound infections (1 single dose 1.5g Cefuroxime 30min pre-op versus 1.5 g 30 min pre-op + 3 doses with 8 h interval (within 24h))											
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	25/1327 (1.9%)	31/1327 (2.3%)	RR 0.81 (0.48 to 1.36)	4 fewer per 1000 (from 12 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕O MODERATE
Woundinfection 1 dose versus 4 doses											
1	observational studies ²	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	5/1424 (0.4%)	2/2194 (0.1%)	RR 3.85 (0.75 to 19.83)	3 more per 1000 (from 0 fewer to 17 more)	⊕OOO VERY LOW

¹ Below optimal information size, few events, wide confidence intervals

² Observational study starting at low quality due to inherent limitations in study design

Question: Should systemic Ab prophylaxis in one day versus several days be used? **Settings:** Total hip arthroplasty (THA) **Bibliography:** SBU 2010 (17)

Quality assessment							Summary of findings				
							No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	1 day	2-3 days	Relative (95% CI)	Absolute	
Surgical wound infections											
1	observational studies ¹	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	Serious ²	none	40/11820 (0.3%)	6/2645 (0.2%)	1.49 (0.63 to 3.51)	1 more per 1000 (from 1 fewer to 6 more)	⊖○○○ VERY LOW

¹ Observational study starting at low quality due to inherent limitations in study design, no further down grading due to confounding or different time periods for intervention and control, nor uncertainty regarding definition of outcome.

² Below optimal information size in control group

Question: Should Ab impregnated cement alone vs systemic Ab and cement with no Ab be used for infection? **Settings:** total hip arthroplasty **Bibliography:** SBU 2010 (17)

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality
							Ab impregnated cement	cement with no Ab	Relative (95% CI)	Absolute	
Deep wound infection gentamicin in cement compared to regular cement + systemic dicloxacillin, cloxacillin, cefalexin, or penicilin 1-24 h before surgery continued 7-14 days 2 year follow up											
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious inconsistency ²	very serious ¹	none	3/821 (0.4%)	13/812 (1.6%)	RR 0.23 (0.07 to 0.8)	12 fewer per 1000 (from 3 fewer to 15 fewer)	⊕⊕OO LOW
Superficial infection gentamicin in cement only compared to regular cement + systemic dicloxacillin, cloxacillin, cefalexin, or penicilin 1-24 h before surgery continued 7-14 days 2 year follow up											
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious inconsistency ²	very serious ¹	none	71/821 (8.6%)	49/812 (6%)	RR 1.43 (1 to 2.04)	26 more per 1000 (from 0 more to 63 more)	⊕⊕OO LOW
Superficial infection Cefuroxime in cement with regular cement + systemic cefuroxime 1.5g x 3											
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious inconsistency ²	very serious ¹	none	18/201 (9%)	8/200 (4%)	RR 2.25 (1 to 5.06)	50 more per 1000 (from 0 more to 162 more)	⊕OOO VERY LOW
Deep infection Cefuroxime in cement with regular cement + systemic cefuroxime 1.5g x 3 1 study											
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious inconsistency ²	very serious ¹	none	2/201 (1%)	2/201 (1%)	RR 1 (0.14 to 7.03)	0 fewer per 1000 (from 9 fewer to 60 more)	⊕OOO VERY LOW

¹ Few events (below optimal study size) and only one trial,

²No further down grading due to uncertainty regarding outcome definition nor study period (surgery before 1980) nor THA and TKA,

³Risk of bias

Closed suction drainage

Question: Should Closed suction drainage vs no drainage be used for total hip arthroplasty? Settings: operation Bibliography: Parker 2007

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality
							Closed suction drainage	no drainage	Relative (95% CI)	Absolute	
wound infection											
12	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	29/711 (4.1%)	34/704 (4.8%)	RR 0.89 (0.56 to 1.43)	8 fewer per 1000 (from 19 fewer to 21 more)	⊕⊕OO LOW
Deep wound infections											
11	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	3/691 (0.4%)	3/684 (0.4%)	RR 1.1 (0.26 to 4.61)	0 more per 1000 (from 3 fewer to 16 more)	⊕⊕OO LOW
re-operation for wound healing complications											
6	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	4/525 (0.8%)	3/534 (0.6%)	RR 1.27 (0.37 to 4.3)	2 more per 1000 (from 4 fewer to 19 more)	⊕⊕OO LOW
Haematom											
6	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/485 (1%)	3/485 (0.6%)	RR 1.2 (0.39 to 3.66)	1 more per 1000 (from 4 fewer to 16 more)	⊕⊕OO LOW
venous thrombosis											
6	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	9/570 (1.6%)	2/566 (0.4%)	RR 3.30 (0.91 to 11.90)	8 more per 1000 (from 0 fewer to 39 more)	⊕⊕OO LOW

¹ Variable quality with risk of bias

² Wide confidence intervals, few events (below optimal information size)

Minimal invasive surgery

Question: Should Minimal invasive surgery vs open surgery be used for reduction of infections? **Settings:** Hip arthroplasty **Bibliography:** de Verteuil 2008 (21)

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality
							Minimal invasive surgery	open surgery	Relative (95% CI)	Absolute	
Infection											
7	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	very serious ³	none	3/407 (0.7%)	0/412 (0%)	RR 7.48 (0.78 to 72.16)	0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕○○○ VERY LOW

¹ Variable quality, risk of bias

² No further degrading due to variable definitions of outcome

³ Wide confidence interval, very few events (no events in control)