

Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp

En systematisk litteraturöversikt

Augusti 2010



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på www.sbu.se.

Denna utvärdering publicerades år 2010. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

Denna rapport (nr 200) kan beställas från:

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm
Besöksadress: Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av Åsa Svensson, SBU
Rapportnr: 200 • ISBN 978-91-85413-36-2 • ISSN 1400-1403

Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Maria Ahlberg
(projektassistent)

Susanna Axelsson
(projektledare)

Christina Bergh

Anna Elander

Magnus Grabe

Bengt Gårdlund

Anders Heimdahl

Bengt Jeppsson
(ordförande)

Elisabeth Källgren
(projektassistent)

Jonas Lindblom
(informatiker)

Lars-Åke Marké

Anders Norlund

Inga Odenholt

Nina Rehnqvist

(biträdande
projektledare)

Bo Risberg

Elisabeth Ståhle

Richard Wallensten

Eva Westman

Adjungerade

Mats Bergström

Örjan Friberg

Externa granskare

Thomas Davidson

Olof Nilsson

Ragnar Norrby

Per-Olof Nyström

Torsten Sandberg

Anna Stjernquist-

Desatnik

Ingrid Wikström

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	17
1. Inledning	39
1.1 Bakgrund och syfte	39
Syfte	39
1.2 Avgränsningar	40
Patienter	41
Typ av antibiotika	41
Effekter	41
<i>Generellt</i>	41
1.3 Frågeställningar	42
1.4 Målgrupper för rapporten	43
1.5 Normalflora av bakterier	43
1.6 Antibiotikadosering: Farmakokinetik/farmakodynamik	44
Absorption	44
Serumkoncentration/Vävnadskoncentrationer	45
Proteinbindning	46
Minsta hämmande koncentration (MIC), minsta baktericida koncentration (MBC)	46
Principer för antibiotikadosering	46
1.7 Riskfaktorer för postoperativa infektioner	47
Referenser	49
2. Metodik för systematisk litteraturgenomgång	51
2.1 Sökning och bedömning av litteraturen	51
Litteratursökning	51
Generella kriterier för inklusion av studier	51
Kvalitetsbedömning	52
<i>Fas 1</i>	53
<i>Fas 2</i>	53
<i>Fas 3</i>	54
Evidensgradering av resultat	54
Kvalitetsbedömning av hälsoekonomiska studier	56

3. Antibiotikaprofylax – praxis	57
3.1 Praxisundersökning om användning av antibiotikaprofylax	59
Inledning	59
Klinikernas rutiner för antibiotikaprofylax	61
<i>Dentala specialiteter</i>	61
<i>Gynekologi och obstetrik</i>	62
<i>Allmän kirurgi</i>	63
<i>Ortopedi</i>	63
<i>Plastikkirurgi</i>	64
<i>Thoraxkirurgi</i>	64
<i>Urologi</i>	65
<i>Öron-näsa-halskirurgi</i>	65
3.2 Antibiotikaresistens och STRAMA	73
STRAMA-undersökningen	73
<i>Andel antibiotika i profylaktiskt syfte</i>	74
4. Den systematiska litteraturöversikten	81
4.1 Antibiotikaprofylax vid gastrointestinal kirurgi, övre gastrointestinalkanal	83
Inledning	83
Slutsatser	83
Evidensgraderade resultat	84
Frågeställningar	88
Inklusions- och exklusionskriterier	88
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	88
Beskrivning av studier och resultat	89
<i>När ska antibiotikaprofylaxen ges? (Tabell 4.1.3)</i>	89
<i>Principer för antibiotikaprofylax</i>	90
<i>Operationer på gallblåsa och gallvägar (Tabell 4.1.4–4.1.5)</i>	90
<i>Laparoskopisk kolecystektomi</i>	91
<i>ERCP ("Endoscopic retrograde cholangiopancreatography") (Tabell 4.1.6)</i>	92
<i>Leverkirurgi (Tabell 4.1.7)</i>	93
<i>Pankreaskirurgi (Tabell 4.1.8)</i>	93
<i>Esofaguskirurgi (Tabell 4.1.9)</i>	93
<i>Ventrikelkirurgi (Tabell 4.1.10)</i>	94

	<i>Ventrikelkirurgi vid fetma</i>	94
	<i>Perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) (Tabell 4.1.11)</i>	95
	<i>Bräckkirurgi (Tabell 4.1.12)</i>	95
	<i>Ärr – bräck</i>	96
	<i>Blindtarmsoperation (Tabell 4.1.13)</i>	96
	<i>Penetrerande buktrauma (Tabell 4.1.14)</i>	96
	Referenser	146
4.2	Antibiotikaprofylax vid kolorektal kirurgi	153
	Inledning	153
	Slutsatser	153
	Evidensgraderade resultat	153
	Bakgrund	155
	Frågeställningar	156
	Inklusions- och exklusionskriterier	156
	Resultat av litteratursökningen och urval av studier	156
	Beskrivning av studier och resultat	157
	<i>Ska antibiotika ges vid kolorektal kirurgi?</i>	157
	<i>Är flera doser bättre än en?</i>	157
	<i>Är det skillnad mellan olika antibiotikagrupper?</i>	157
	<i>Är oral administration lika bra som intravenös?</i>	158
	<i>Är tillägg av icke-absorberbara antibiotika bättre jämfört med enbart intravenöst?</i>	159
	<i>När ska antibiotikaprofylaxen ges?</i>	159
	Diskussion	160
	Referenser	183
4.3	Antibiotikaprofylax vid kärllkirurgi	185
	Slutsatser	185
	Evidensgraderade resultat	185
	Bakgrund	186
	<i>Bakteriellt spektrum</i>	186
	<i>Patientgrupper med ökad risk</i>	186
	Frågeställningar	186
	Inklusionskriterier	186
	Resultat av litteratursökningen och urval av studier	187
	Beskrivning av studier och resultat	188
	<i>Behov av profylax vid kärllkirurgi</i>	188
	<i>Vilken typ av antibiotika är mest effektiv?</i>	188
	<i>Ska administration ske med en eller flera doser?</i>	188

<i>Har antibiotikaimpregnerade grafter effekt på postoperativ infektion?</i>	188
Diskussion/sammanfattning	188
<i>Kunskapsluckor</i>	189
<i>Framtida forskning</i>	189
Referenser	200
4.4 Antibiotikaprofylax vid obstetrisk och gynekologisk kirurgi	203
Slutsatser	203
Evidensgraderade resultat	203
<i>Akut sectio</i>	203
<i>Elektivt sectio</i>	204
<i>Akut och elektivt sectio</i>	204
<i>Instrumentella förlossningar, perinealskador och manuella placentalösningar</i>	204
<i>Abdominell hysterektomi</i>	204
<i>Vaginal hysterektomi</i>	204
<i>Abdominell och vaginal hysterektomi</i>	205
<i>Abort</i>	205
<i>Inkontinens- och prolapskirurgi</i>	205
<i>Spiralinsättning</i>	205
<i>Sterilisering via minilaparotomi</i>	205
<i>Laparoskopisk adnexkirurgi</i>	205
<i>Transcervikala intrauterina ingrepp</i>	206
Bakgrund	207
<i>Grampositiva mikroorganismer</i>	207
<i>Gramnegativa mikroorganismer</i>	207
<i>Övriga mikroorganismer</i>	207
Frågeställningar	208
Inklusionskriterier	209
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	209
Beskrivning av studier och resultat	210
<i>Sectio (kejsarsnitt) (Tabell 4.4.2–4.4.6)</i>	210
<i>Instrumentella förlossningar: sugklocka, tång (Tabell 4.4.7)</i>	212
<i>Perinealskador vid vaginal förlossning</i>	212
<i>Placentalösning</i>	213
<i>Hysterektomi (Tabell 4.4.8–4.4.11)</i>	213

	<i>Abort (Tabell 4.4.12)</i>	217
	<i>Inkontinens och prolapskirurgi (Tabell 4.4.13)</i>	219
	<i>Spiralinsättning (Tabell 4.4.14)</i>	219
	<i>Sterilisering</i>	220
	<i>Laparoskopisk adnexkirurgi (Tabell 4.4.15)</i>	220
	<i>Transcervikala intrauterina ingrepp</i>	220
	Referenser	262
4.5	Antibiotikaprofylax vid ortopedisk kirurgi	271
	Slutsatser	271
	Evidensgraderade resultat	271
	<i>Amputation</i>	271
	<i>Slutna frakturer</i>	271
	<i>Öppna frakturer</i>	272
	<i>Ledproteser</i>	272
	<i>Artroskopi</i>	272
	Bakgrund	272
	Frågeställning	274
	Inklusionskriterier	275
	Resultat av litteratursökningen och urval av studier	275
	Beskrivning av studier och resultat	275
	<i>Antibiotikaprofylax vid elektiv amputation av extremitet</i>	275
	<i>Antibiotikaprofylax vid operation av slutna frakturer</i>	276
	<i>Antibiotikaprofylax vid öppna frakturer</i>	277
	<i>Antibiotikaprofylax vid höft- och knäledsprotesoperationer</i>	278
	<i>Profylax med antibiotikainnehållande cement vid proteskirurgi</i>	279
	<i>Antibiotikaprofylax vid artroskopi</i>	280
	Referenser	319
4.6	Antibiotikaprofylax vid plastikkirurgi	325
	Slutsatser	325
	Evidensgraderade resultat	325
	Bakgrund	326
	Frågeställningar	327
	Inklusionskriterier	327

Resultat av litteratursökningen och urval av studier	328
Beskrivning av studier och resultat	328
<i>Hudtumörkirurgi med eller utan lambå</i>	328
eller transplanterat (Tabell 4.6.2)	
<i>Bröstreduktionsplastik (Tabell 4.6.3)</i>	329
<i>Bröstrekonstruktion (Tabell 4.6.3)</i>	330
<i>Bröstförstoring</i>	330
<i>Bukplastik (Tabell 4.6.4)</i>	331
<i>Övrig plastikkirurgi</i>	332
Diskussion	332
Referenser	346
4.7 Antibiotikaprofylax vid bröstcancerkirurgi	349
Slutsatser	349
Evidensgraderade resultat	349
Bakgrund	349
Frågeställningar	350
Inklusionskriterier	350
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	350
Beskrivning av studier och resultat	351
Diskussion	351
Referenser	356
4.8 Antibiotikaprofylax vid hjärtkirurgi	357
Slutsatser	357
Evidensgraderade resultat	357
Bakgrund	358
<i>Infektionstyp</i>	358
<i>Infektionsfrekvens</i>	360
<i>Bakteriologi/bakteriologisk miljö</i>	361
<i>Farmakodynamik och -kinetik vid hjärtkirurgi</i>	361
<i>Studiedesign</i>	362
<i>Lokalt administrerat antibiotika</i>	362
<i>Alternativ till antibiotikaprofylax</i>	363
Frågeställningar	363
Inklusionskriterier	363
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	364

Beskrivning av studier och resultat	364
<i>Antibiotika mot placebo (Tabell 4.8.2)</i>	364
<i>Preparatval (Tabell 4.8.3)</i>	365
<i>Resistens och preparatval</i>	366
<i>Duration/timing (Tabell 4.8.4)</i>	366
<i>Alternativ till intravenös antibiotika vid hjärtkirurgi (Tabell 4.8.5)</i>	367
Diskussion	368
Referenser	394
4.9 Antibiotikaprofylax vid implantation av permanent pacemaker	399
Slutsatser	399
Evidensgraderade resultat	399
Bakgrund	400
Frågeställningar	400
Inklusionskriterier	400
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	401
Beskrivning av studier och resultat	401
Diskussion/sammanfattning	402
Referenser	408
4.10 Antibiotikaprofylax vid allmän thoraxkirurgi	409
Slutsatser	409
Evidensgraderade resultat	409
Bakgrund	410
<i>Definition och begränsningar</i>	410
<i>Lungkirurgi</i>	410
<i>Etiologi</i>	411
Frågeställningar	411
Inklusionskriterier	411
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	411
Beskrivning av studier och resultat	412
<i>Effekten av antibiotika gentemot placebo</i>	412
<i>Skillnad mellan olika antibiotika</i>	412
<i>Duration av profylaxen</i>	413
Diskussion/sammanfattning	414
Referenser	422

4.11 Sluten inläggning av thoraxdränage (Bülau-dränage)	423
Slutsatser	423
Evidensgraderade resultat	423
Bakgrund	424
Frågeställningar	425
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	425
Beskrivning av studier och resultat	425
<i>Antibiotika mot placebo</i>	425
<i>Duration av profylaxen</i>	427
Diskussion/sammanfattning	427
Referenser	434
4.12 Antibiotikaprofylax vid urologiska ingrepp	435
Slutsatser	435
Evidensgraderade resultat	435
<i>Diagnostiska åtgärder</i>	435
<i>Terapeutiska åtgärder</i>	435
Bakgrund	437
Frågeställningar	438
Resultat av litteratursökning och urval av studier	439
Beskrivning av studier och resultat	440
<i>Diagnostiska åtgärder</i>	440
<i>Terapeutiska åtgärder – endoskopisk kirurgi</i>	442
<i>Terapeutiska åtgärder – öppen och laparoskopisk kirurgi (Tabell 4.12.10)</i>	445
Diskussion	447
Referenser	484
4.13 Antibiotikaprofylax vid öron-näsa-hals-kirurgi	491
Slutsatser	491
Evidensgraderade resultat	491
Bakgrund	493
Frågeställningar	495
Inklusionskriterier	495
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	495
Beskrivning av studier och resultat	496
<i>Tonsillektomi (Tabell 4.13.3)</i>	496
<i>Öronkirurgi (Tabell 4.13.4)</i>	496
<i>Cochleaimplantat</i>	497

<i>Cancerkirurgi (Tabell 4.13.5)</i>	498
<i>Näskirurgi (Tabell 4.13.6)</i>	499
<i>Skallbasfrakturer (Tabell 4.13.7)</i>	499
<i>Sinuskirurgi (Tabell 4.13.8)</i>	500
Diskussion	500
Referenser	521
4.14 Antibiotikaprofylax vid oral- och käkkirurgi	525
Slutsatser	525
Evidensgraderade resultat	525
Bakgrund	527
Frågeställningar	528
Inklusionskriterier	528
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	528
Beskrivning av studier och resultat	529
<i>Visdomstandskirurgi (Tabell 4.14.2)</i>	529
<i>Anomalikirurgi (Tabell 4.14.3)</i>	530
<i>Implantat (Tabell 4.14.4)</i>	530
<i>Käkfrakturer (Tabell 4.14.5)</i>	531
<i>Övriga kirurgiska ingrepp i käkarna (Tabell 4.14.6)</i>	532
<i>Endokarditprofylax och medicinska tillstånd där antibiotikaprofylax diskuteras i samband med invasiv tandbehandling (Tabell 4.14.7)</i>	532
Diskussion/sammanfattning	534
Referenser	556
4.15 Antibiotikaprofylax – ekonomiska aspekter	561
Slutsatser	561
Bakgrund	561
Frågeställningar	562
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	562
Beskrivning av studier och resultat	563
<i>Empiriska studier (Tabell 4.15.1)</i>	563
<i>Modellstudier</i>	564
Sammanfattning av inkluderade empiriska studier	564
<i>Antibiotika jämfört med ingen antibiotika</i>	564
<i>Jämförelser mellan olika antibiotika</i>	565
Referenser	572

5. Infektionsprofylax utan antibiotika	573
Hyper- eller normotermi	573
Probiotika	573
Syretillförsel	574
Rökstopp innan operation	575
Referenser	576
6. Etiska aspekter	577
Vårdsituationen	578
Hur forskningen genomförts	580
Etisk analys med hjälp av aktörsmodellen av antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp	583
Referens	585
7. Kunskapsluckor och behov av framtida forskning	587
8. Ordförklaringar och förkortningar	589
9. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv	597
Bilaga 1. Sökstrategier	
Publicerad på www.sbu.se/antibiotika	
Bilaga 2. Granskningsmallar	
Publicerad på www.sbu.se/antibiotika	
Bilaga 3. Praxisundersökning – enkätformulär	
Publicerad på www.sbu.se/antibiotika	
Bilaga 4. Rutiner för antibiotikaprofylax – enkätsvar	
Publicerad på www.sbu.se/antibiotika	

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Den medicinska vinsten av antibiotikaproylax måste vägas mot risken för en ökad omfattning av antibiotikaresistenta bakteriestammar. Resistensutvecklingen går långsammare i Sverige än i många andra länder, men resistenta bakterier sprider sig över nationsgränserna.

SBU:s vetenskapliga granskning av antibiotikaproylax vid kirurgiska ingrepp, kartläggning av praxis på området och konsekvensanalys leder till följande slutsatser om möjliga förbättringsområden:

Rätt använd kan antibiotikaproylax minska den totala användningen av antibiotika.

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att antibiotikaproylax minskar antalet infektioner efter:

- operation och endoskopiska ingrepp i tjocktarm, ändtarm och magsäck (inklusive blindtarmsoperation och penetrerande buktrauma) samt efter stomiläggning till magsäcken via endoskop
- operation i hjärta och blodkärl, samt vid implantation av pacemaker
- bröstcancerkirurgi
- borttagning av livmoder
- operation av slutna frakturer och ledproteskirurgi
- komplicerad cancerkirurgi i öron-näsa-halsområdet
- transrektal biopsi av och resektion av prostata (febril urinvägsinfektion och blodförgiftning).

Det vetenskapliga underlaget är i de flesta fall otillräckligt för att avgöra vilken typ av antibiotika som är mest effektiv vid antibiotikaprofylax.

En övergång till endosprofylax skulle sannolikt minska risken för utveckling av resistent bakteriestammar men inte öka infektionsrisken. Antibiotikaresistensen drivs av den totala antibiotikaanvändningen. När syftet med antibiotikabehandling är att förebygga infektion, är en dos antibiotika i de flesta fall lika effektivt som flera doser (ej resektion av prostata).

Det saknas vetenskapligt underlag för att använda antibiotika i förebyggande syfte vid operation av bräck och på gallblåsa, vid artroskopi samt vid borttagning av tonsiller på patienter som saknar särskilda riskfaktorer. Detsamma gäller vid insättning av spiral.

Om alla opererande enheter införde rutiner för att registrera infektioner efter kirurgiska ingrepp, skulle värdet av antibiotikaprofylax kunna dokumenteras och användas som utgångspunkt för kvalitetshöjning. För att vara effektiv, skulle sådan registrering behöva bygga på enkla administrativa rutiner, en tydlig definition av begreppet postoperativ infektion samt tillräckligt långvarig uppföljning av patienterna.

Infektion i hjärtklaffarna, endokardit, är ett potentiellt livshotande tillstånd som kan uppstå efter kirurgiska ingrepp i munhålan. Det samlade vetenskapliga underlaget tillåter inga evidensgraderade slutsatser. Patienter med inopererade hjärtklaffar och komplicerade medfödda hjärtfel, som riskerar ett allvarligare förlopp av en endokardit än andra, kan komma ifråga för profylax.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antibiotikaprofylax vid flera kirurgiska ingrepp där det idag används.

Bristen på empiriska studier medför att det saknas evidens för kostnadseffektivitet av antibiotikaprofylax. Ett fåtal empiriska studier och modellstudier som jämför antibiotikaprofylax mot ingen antibiotika ger stöd för att antibiotikaprofylax kan vara kostnadseffektivt.

Bakgrund och syfte

Antibiotika i profylaktiskt syfte innebär tillförsel av antibiotika före eller i samband med ett kirurgiskt ingrepp i syfte att förhindra att en infektion uppstår. Antibiotikaprofylax används vid sådan kirurgi som kan ge upphov till spridning av bakterier som kan orsaka infektioner efter den kirurgiska behandlingen. Patienter som har infektioner, immunbristsjukdomar, fetma eller diabetes och patienter som röker, kan ha en ökad risk för infektioner efter kirurgiska ingrepp.

Infektioner orsakar lidande för patienten och kostnader för sjukvården och samhället. Samtidigt är det viktigt att försöka begränsa den totala antibiotikaanvändningen för att minska risken för att det utvecklas motståndskraftiga bakteriestammar. Grad av påverkan och betydelse av infektioner varierar stort. Medan en infektion efter hjärtkirurgi kan vara livshotande och en infektion efter ledkirurgi kan leda till förlust av implantat, ger en yttlig infektion i ett buksår upphov till ringa besvär.

Mot bakgrund av att antibiotikaprofylax är vanligt vid kirurgiska ingrepp och att kunskapsläget har varit oklart, har det bedömts vara angeläget att granska det vetenskapliga underlaget för området.

Avgränsningar

Projektet omfattar antibiotikaprofylax inför kirurgiska ingrepp för diagnostik eller behandling inom följande områden:

- Ingrepp i mag–tarmkanalen och bukvägg
- Ingrepp i blodkärl (ej perkutana kateterbaserade åtgärder)
- Gynekologi och obstetrik
- Ortopedi
- Plastikkirurgi
- Hjärtkirurgi
- Implantation av permanent pacemaker
- Övrig thoraxkirurgi
- Sluten inläggning av thoraxdränage
- Urologi
- Öron-näsa-halskirurgi
- Kirurgi i munhåla och käkar

Litteraturgenomgången har begränsats till i första hand planerad kirurgi. Undantag har gjorts för operation av akut blindtarmsinflammation och akut kejsarsnitt, öppna skador i buken samt öppna frakturer. Vissa av dessa kliniska situationer är relativt vanliga och rutiner för antibiotikaprofylax saknas ofta, varför vi har funnit det angeläget att belysa det vetenskapliga underlaget för antibiotikatillförsel vid dessa tillfällen.

Rapporten omfattar inte antibiotikaprofylax vid ögonkirurgi, neurokirurgi och transplantationskirurgi.

Rapporten har begränsats till antibiotikaprofylax för att förhindra postoperativa infektioner. Andra åtgärder som kan påverka antalet infektioner efter kirurgiska ingrepp har inte inkluderats.

Frågor

- Är antibiotikaprofylax effektivt när det gäller att förebygga lokala och generella infektioner efter kirurgiska ingrepp? Hur starkt är det vetenskapliga underlaget för dessa effekter?
- Vilka preparat, vilka doser och vilka behandlingstider ger bäst effekt, i förhållande till risk för biverkningar och resistensutveckling?
- I vilka situationer är antibiotikaprofylax ineffektivt eller negativt för patienterna?

En specifik fråga har också varit: Vilket är det vetenskapliga underlaget för att antibiotikaprofylax förebygger bakteriell endokardit efter operation av patienter med särskild risk för detta tillstånd?

Metod

SBU har en noggrann och systematisk metodik där all relevant litteratur söks i tillgängliga databaser för den fråga som studeras. Varje inkluderad studie har kvalitetsgranskats och tabellerats enligt särskilt utarbetad metodik. Granskningen omfattade en värdering av studiernas ämnesrelevans och metodologiska kvalitet – studiedesign, intern giltighet (rimlig garanti mot systematiska fel), statistisk styrka och generaliser-

barhet. Kvalitetsgranskningen av de hälsoekonomiska artiklarna har gjorts i samarbete mellan medicinsk expert och hälsoekonom. Resultaten har sedan evidensgraderats utifrån det vetenskapliga underlaget.

Faktaruta 1 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande/förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-respons samband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Evidensgraderade resultat

Ingrepp i övre mag-tarmkanalen och bukvägg

Till den övre delen av mag-tarmkanalen räknas matstrupe, magsäck, tolvfingertarm, lever, gallvägar och bukspottkörtel. I matstrupe, magsäck och tolvfingertarm är mängden bakterier betydligt lägre än i tjocktarm och ändtarm. Trots detta är postoperativa infektioner vanliga.

- Vid öppen eller laparoskopisk operation av gallblåsan saknas påvisbar effekt av antibiotikaproylax för patienter utan riskfaktorer (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Antibiotikaproylax minskar antalet postoperativa infektioner för patienter med riskfaktorer (diabetes mellitus, inflammation i gallblåsa, gallstenar och gulsot orsakad av gallvägshinder) vid kirurgi i gallblåsan (öppen och laparoskopisk teknik) jämfört med ingen proylax eller placebo (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Det går inte att avgöra vilket preparat som är mest effektivt.
- Även vid operation i magsäcken, vid stomiläggning till magsäcken via endoskop, blindtarmsoperationer och penetrerande buktrauma ger antibiotikaproylax färre postoperativa infektioner (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Tredje generationens cefalosporiner har bättre effekt än andra generationens cefalosporiner vid magsäcks-kirurgi (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Flerdosproylax vid operation i gallblåsa och vid operation för penetrerande buktrauma ger inte färre postoperativa infektioner än endosproylax (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Antalet postoperativa infektioner minskar inte signifikant med antibiotikaproylax vid undersökning av gall- och bukspottkörtelgångar med endoskopi (ERCP) och bråckoperation (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Det vetenskapliga underlaget saknas eller är otillräckligt för att avgöra värdet av antibiotikaproylax vid operation i lever, matstrupe och bukspottkörtel.

Ingrepp i tjocktarm och ändtarm

Utan antibiotikaproylax skulle infektioner uppstå efter 35–40 procent av operationerna i tjocktarm och ändtarm. Frekvensen av postoperativa sårinfektioner är högre vid ändtarmskirurgi jämfört med tjocktarmskirurgi. De flesta patienterna som genomgår planerad tjocktarmskirurgi opereras pga tumörer.

- Med antibiotikaproylax minskar frekvensen postoperativa sårinfektioner från 35–40 procent till 5–10 procent och en dos är lika effektiv som flera (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Effekten av profylaxen blir bättre om ett antibiotikum med effekt på aeroba bakterier kombineras med ett antibiotikum med effekt på anaeroba bakterier (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Studier som har undersökt olika cefalosporiner påvisar ingen skillnad i effekt mellan dem (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Vid användning av antibiotika med kort halveringstid (1–2 timmar) bör dessa ges 30–60 minuter innan det kirurgiska ingreppet påbörjas (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Ingrepp i blodkärl

Att få en infektion efter ett kärlkirurgiskt ingrepp kan vara mycket allvarligt. Ofta använder man icke-kroppseget material (kärlgraft) vid rekonstruktion av kärnen. Infektion i ett sådant graft kan leda till svåra livshotande blödningar. Dödligheten vid infektion i t ex aortagraft anges i litteraturen till 40–50 procent.

- Antibiotikaprofylax reducerar påtagligt risken för postoperativ sårinfektion vid kärlkirurgi. Vid antibiotikaprofylax reduceras sårinfektionerna med 83 procent (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra:
 - vilken typ av antibiotika som är mest effektivt
 - om antibiotikaimpregnerade kärlgrafter minskar risken för graftinfektion
 - om antibiotikaprofylax reducerar risken för sen graftinfektion
 - vilken behandlingstid som är lämplig vid profylax

Gynekologiska och obstetriska ingrepp

Infektionspanoramat efter obstetriska och gynekologiska ingrepp får sin särskilda prägel av att vagina har en rik, speciell och varierande flora av mikroorganismer. Vid vissa ingrepp, t ex borttagande av livmodern, finns under operationen en direkt förbindelse mellan vagina och bukhålan så att en kraftig kontamination till bukhålan från vagina inte kan undvikas. Vid akut kejsarsnitt finns också risken att bakterier kommer in i buksåret från livmodern. Vid planerat kejsarsnitt är risken betydligt mindre för kontamination från vagina.

- Antibiotikaprofylax reducerar påtagligt risken för postoperativa infektioner, framför allt inflammation i livmoderslemhinnan, efter akut och planerat kejsarsnitt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Effekten av endosprofylax är jämförbar med flera doser (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilken typ av antibiotika som har bäst effekt (⊕○○○). En kombination av flera antibiotika är mer effektiv än ett enstaka preparat vid kejsarsnitt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vid vilken tidpunkt antibiotikaprofylax ska ges (⊕○○○).
- Antibiotikaprofylax reducerar påtagligt risken för postoperativa infektioner såsom buksårsinfektion och vaginal infektion efter bort-

tagning av livmoder (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Effekten av endosprofylax är jämförbar med flera doser (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilken typ av antibiotika som är mest effektiv.

- Det vetenskapliga underlaget är motsägande för effekten av antibiotikaprofylax för att minska infektionsfrekvensen vid abort (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax har någon positiv effekt vid instrumentella förlossningar, operation av perinealskador (skador i mellangården) och manuell placentalösning (operativ avlösning av moderkakan). Detsamma gäller kirurgiska ingrepp vid ofullständigt missfall (avstötning av fostret men inte av moderkakan), inkontinens- och framfallskirurgi, sterilisering med hjälp av minilaparotomi, laparoskopisk kirurgi på äggstockar och ägglodare samt vid ingrepp i livmodern via livmoderhalsen.
- Antibiotikaprofylax minskar inte infektionsfrekvensen i samband med spiralinsättning jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Ortopediska ingrepp

Infektion som drabbar rörelseorganen kan ha svåra följder för den sjuke. Bakteriella ledinfektioner kan på kort tid förstöra ledens broskytor och därmed orsaka smärtor och nedsatt funktion. Infektiösa skelettinfektioner är svårbehandlade och övergår inte sällan i kronisk form. Vid flertalet ortopediska ingrepp sätter man in konstgjort material, implanterat, med ökad risk för infektion som kan leda till att implantatet måste avlägsnas.

- För operation av slutna frakturer och vid proteskirurgi finns stöd för att använda antibiotikaprofylax (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). För amputation och öppna frakturer är det vetenskapliga underlaget måttligt starkt (⊕⊕⊕○). Det finns inget stöd för längre

antibiotikaprofylax än 24 timmar vid något av ingreppen (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

- För proteskirurgi finns stöd för att förutom systemisk antibiotikaprofylax använda antibiotikainnehållande cement (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Ingen av de studerade antibiotikasorterna (cefalosporiner av olika generationer, isoxazolympenicilliner, penicillin, penicillin med betalaktamshämmare, kinolon, teikoplanin, makrolid, aminoglykosid och klindamycin) har visat sig överlägsen någon annan (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- För slutna frakturer och elektiv proteskirurgi finns vetenskapligt stöd för att begränsa profylaxen till enbart en preoperativ dos (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Plastikkirurgiska ingrepp

En vävnadsbevarande kirurgisk teknik med bibehållen blodcirkulation i vävnaden är en grundläggande förutsättning för att möjliggöra en god sårhäkning och för att få ett kosmetiskt bra slutresultat. Att transplantera vävnad eller operera in främmande material kan ge en ökad infektionsrisk.

- Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att antibiotika ihop med lokalanestesi vid hudtumörkirurgi med eller utan lambå eller transplantat ger en signifikant lägre frekvens av postoperativa sårinfektioner (⊕⊕⊕○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma värdet av antibiotikaprofylax vid bröstrekonstruktion efter cancer, bröstreduktionsplastik, bröstförstoring med implantat, bukplastik och läpp-käk-gomkirurgi (⊕○○○).

Bröstcancerkirurgi

- Vid bröstcancerkirurgi minskar infektionsrisken med en dos antibiotika profylaktiskt (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Hjärtkirurgi

Vid hjärtkirurgi är sårinfektion i bröstbenet med infektion i mediastinum (mellanrummet mellan lungorna) en mycket allvarlig och definitivt livshotande komplikation som medför lång och komplicerad sjukhusvård. Sårinfektioner i andra kirurgiska snitt, oftast tagstället för vener (platsen för vena saphena magna) som ska leda blodet förbi en förträngning i hjärtats kransartärer vid en bypass-operation, är oftast inte livshotande men kan innebära läkningsproblem med behov av lång sjukhusvård och nedsatt livskvalitet under lång tid.

Endokardit/protesendokardit är ett extremt allvarligt tillstånd som oftast måste behandlas med en omoperation där den infekterade hjärtklaffen byts ut. Ingreppet är förenat med stor risk och därutöver riskeras den nya klaffen att i sin tur infekteras.

Sepsis är en mycket allvarlig och livshotande komplikation särskilt hos en patient som nyligen genomgått hjärtoperation. Det finns en stor risk för spridning av infektionen via blodbanan till operationsområdet, dvs mediastinum, bröstbenet, och till implanterat främmande material såsom graft och klaffproteser.

- Antibiotika som ges intravenöst reducerar risken för postoperativ sårinfektion jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att särskilja effekten av antibiotikaprofylax i skilda patientgrupper inom hjärtkirurgin.
- Cefalosporiner reducerar totala risken för postoperativ sårinfektion jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

- Betalaktamasstabila penicillin minskar antalet postoperativa infektioner, oftast vid bröstbenet och tagstället, jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Det saknas vetenskapligt stöd för längre duration än 48 timmar av intravenös antibiotikaprofylax (⊕○○○).
- Lokalt administrerat gentamicin minskar risken för sårinfektion i bröstbenet efter hjärtkirurgi med klyvning av bröstbenet (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Implantation av permanent pacemaker

Infektionskomplikationer efter pacemakerimplantation kan innefatta lokal infektion som varbildning runt om pacemaker-dosan eller generell infektion med sepsis och infektion i intravenösa delar av elektrodsystemet. Frekvensen av infektioner utan antibiotikaprofylax rapporteras vanligen vara runt en eller ett par procent, men varierar stort. Även om infektionsfrekvensen kan tyckas låg är antibiotikaprofylax etablerad i klinisk praxis med tanke på de mycket allvarliga konsekvenserna av en infektion.

- Intravenös profylax med betalaktamasstabila penicillin eller cefalosporin minskar infektionsfrekvensen i samband med pacemakerimplantation (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Studier saknas för att bedöma optimal duration av profylaxen men indirekta jämförelser talar dock för att en dos är lika effektiv som flera (⊕○○○). Det går inte att bedöma om det finns skillnader i effekt mellan olika antibiotika (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Övrig thoraxkirurgi

Resultaten i detta avsnitt gäller för lungkirurgi som utförs via thorakotomi (snitt mellan revbenen). I Skandinavien dominerar operationer för malign lungsjukdom men också operation för pneumothorax (ansamling av luft eller gas i lungsäcken) är vanligt förekommande. Efter lungkirurgi kan huvudsakligen tre kirurgiska infektionskomplikationer

sårinfektion, empyem (varansamling i lungsäcken), samt lunginflammation. Utan antibiotikaprofylax har förekomsten av sårinfektion uppskattats till 13–22 procent, av empyem 3–9 procent samt av lunginflammation 21–32 procent.

- Antibiotikaprofylax reducerar frekvensen kirurgiska infektioner efter lungkirurgi (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). För att förhindra pneumoni och empyem talar studier för att det är väsentligt att profylaxen har effekt mot såväl grampositiva kocker som de vanligt förekommande gramnegativa bakterierna (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det går inte att bedöma om 24-timmars profylax är lika effektivt som 48 timmars (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○). Beträffande sårinfektioner saknas tillräckligt stora studier för att ge stöd för en profylaxregim över en annan (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Sluten inläggning av thoraxdränage

Inläggning av slutet thoraxdränage (så kallat Bülow-dränage) i lungsäcken sker för att tömma ut luft (pneumothorax), blod (hemothorax) eller annan vätska. Den vanligaste orsaken till blod i lungsäcken är skador från yttre våld. Thoraxdränage är ett vanligt ingrepp. Postoperativa infektioner förekommer i en frekvens av cirka 1,5–3 procent. Det är inte visat om det är dränagebehandlingen eller thoraxskadan i sig som utgör den huvudsakliga risken för infektiös komplikation. Ett dränage i lungsäcken skulle kunna leda till varbildning i lungsäcken eller infektion i instickskanalen genom bröstkorgsväggen men bakterier kan också överföras genom själva skadan. Inga studier kunde identifieras som rörde antibiotikaprofylax vid thoraxdränage utan trauma, t ex spontan pneumothorax, möjligen pga att infektion i dessa fall aldrig identifierats som ett kliniskt problem.

- Frekvensen empyem (var i lungsäcken) efter thoraxtrauma är låg utan profylax, även efter penetrerande skador och den absoluta riskreduktionen med antibiotika förefaller liten (cirka 1–3 procent). Detta måste

ställas mot risken för superinfektion med resistenta bakterier. Profylaktisk antibiotika ger sannolikt en liten reduktion av frekvensen var i lungsäcken i samband med dränagebehandling (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Slutsatsen bygger på patientmaterial från stora amerikanska traumacentra med stor andel penetrerande trauma (kniv- och skottskador) varför resultaten kan vara svåra att generalisera till svenska förhållanden.

Ingrepp i urinvägarna och manliga könsorgan

Endoskopisk, endoluminal kirurgi genom de naturliga urinvägarna och laparoskopisk kirurgi har till stor del ersatt den öppna kirurgin för vanliga urologiska åkommor. Instrumenten för diagnostik och behandling har förfinats så att ingreppen kan göras så vävnadsvänligt som möjligt. De vanligaste infektiösa komplikationer som kan uppstå i samband med urologiska ingrepp är urinvägsinfektioner och sårinfektioner.

- Antibiotikaprofylax vid transrektal (genom ändtarmen) prostatabiopsi sänker infektionsfrekvensen (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○) och kan begränsas till endos hos män utan kända riskfaktorer (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Vid cystoskopi och urodynamisk undersökning är förekomsten av bakterier i urinen (bakteriuri) och symtomgivande infektioner låg (<5 procent). Antibiotikaprofylax sänker frekvensen bakteriuri men den kliniska praktiska betydelsen är inte vetenskapligt dokumenterad.
- Antibiotikaprofylax vid transuretral resektion av prostata sänker både frekvensen av bakteriuri, nedre urinvägsinfektioner och febrila infektioner inklusive sepsis (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Relevant dokumentation saknas för antibiotikaprofylax vid transuretral resektion av blåstumörer.
- Bakteriuri och symtomatiska infektioner efter stötvågsbehandling är låg (<5 procent). Antibiotikaprofylax reducerar frekvensen bakteriuri men den kliniska praktiska betydelsen är inte vetenskapligt dokumenterad. För uretärskopi och perkutan stenextraktion är dokumentationen bristfällig (⊕○○○).

- Antibiotikaprofylax vid öppen eller laparoskopisk operation utan intrång i urinvägarna (t ex nefrektomi och skrotalkirurgi) saknar vetenskaplig dokumentation (⊕○○○).
- Antibiotikaprofylax vid öppen eller laparoskopisk operation med öppna urinvägar (t ex njurbäckenplastik, operation av urinblåsa och borttagande av prostata) saknar vetenskaplig dokumentation (⊕○○○).
- Dokumentation saknas för antibiotikaprofylax vid öppen eller laparoskopisk operation med öppen tarm (t ex cystektomi med urindeviation) (⊕○○○).

Öron-näsa-halskirurgi

Kirurgiska ingrepp inom öron-näsa-halsområdet (ÖNH) är av starkt varierande karaktär. Här ingår såväl rena ingrepp utan kontamination av det kirurgiska såret samt ingrepp där man går in i områden med en normal flora som kan orsaka infektioner. Risken för postoperativ infektion varierar men är stor vid cancerkirurgi där man samtidigt opererar i hud och slemhinnor och där vävnadsförflyttningar och implantat av främmande material kan vara aktuella. Vid ren huvudhalskirurgi för godartade sjukdomar såsom ingrepp i spottkörtlar och sköldkörtel, är däremot infektionsfrekvensen låg.

- Vid borttagande av tonsiller påverkar inte antibiotikaprofylax postoperativ blödning (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○) smärta eller analgetikakonsumtion (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○), dvs de ersättningsmätt som brukar användas som tecken på infektion i detta område.
- Vid cancerkirurgi inom ÖNH som innebär risk för kontamination med mikrobiell flora som kan ge infektioner finns det ett starkt vetenskapligt stöd för att använda antibiotikaprofylax (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). En längre duration av antibiotikaprofylaxen än ett dygn är inte mer effektiv (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Effekten av profylaxen blir bättre om ett antibio-

tikum eller en kombination av antibiotika används som har både aerob och anaerob täckning (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaproylax vid skallbasfraktur reducerar risken för meningit (hjärnhinneinflammation). Likaså om profylaxen förhindrar postoperativa infektioner vid näskirurgi eller insättning av cochlea-implantat (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Antibiotikaproylax reducerar inte postoperativa infektioner eller komplikationer vid ren mellanörekirurgi (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Käkkirurgi

Kirurgiska ingrepp i munhålan ger alltid en överföring av mikroorganismer från slemhinnan till operationssåret. Ibland kan denna mikroflora ge upphov till sårinfektion. På samma sätt kan sårskador inne i munnen infekteras, såsom tandskador eller käkfrakturer med förbindelse till munhålan.

- Antibiotikaproylax vid implantatkirurgi, frakturbehandling i underkäken och anomalikirurgi ger en minskning av implantatförluster respektive sårinfektioner (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). En dos före operationen ger inte fler infektioner än utsträckt profylax (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilket antibiotikum som har den bästa effekten (⊕○○○).
- Vid operation av visdomständer är det vetenskapliga underlaget motsägande för effekter av antibiotikaproylax på postoperativa komplikationer.
- För antibiotikaproylax vid övriga kirurgiska ingrepp i munhåla och käkar är det vetenskapliga underlaget otillräckligt (⊕○○○).

Infektiös endokardit

Infektiös endokardit är en ovanlig men potentiellt livshotande infektionssjukdom. Trots framsteg inom behandling, i första hand med antibiotika, är sjukdomen allvarlig och har en hög mortalitet (upp till 20 procent) särskilt om den drabbar hjärtan med protesklaffar.

Orsaken till sjukdomen är att mikroorganismer som sprids med blodet kan fästa till skadade hjärtklaffar och endotel, växa till och ge upphov till infektiös endokardit. De vanligaste mikroorganismerna som förorsakar infektiös endokardit kommer från huden och munhålan.

Det samlade vetenskapliga underlaget tillåter inga evidensgraderade slutsatser. Patienter med inopererade hjärtklaffar och komplicerade medfödda hjärtfel, som riskerar ett allvarligare förlopp av en endokardit än andra, kan komma ifråga för profylax.

Hälsoekonomi

Ett fåtal empiriska ekonomiska studier har bedömts relevanta för svensk sjukvård samt motsvarat medelhög till hög studiekvalitet och därmed rimliga att inkludera. 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 vårdeposoden. 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.

Etiska och sociala aspekter

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.

Konsekvensanalys

Vid operationer eller andra åtgärder där det finns bevis för att antibiotikaprofylax är av värde, ska denna ges vid definierade tidpunkter före ingreppet och i så få doser som möjligt. Detta kan leda till ett effektivare utnyttjande av antibiotika för profylax av infektioner vilket i sin tur kan förbättra resultatet av kirurgiska ingrepp, ge minskad risk för resistenta bakteriestammar, minska den totala antibiotikaanvändningen och eventuellt minska kostnaderna för vården.

För att följa upp och kvalitetssäkra användningen av antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp är det viktigt att alla opererande enheter inför rutiner för registrering av postoperativa infektioner. Registreringen måste baseras på en enkel administrativ rutin, ha en tydlig definition av de infektioner som ska registreras och inkludera tillräckligt lång observationstid av patienter. Vid inläggning av icke-kroppseget material kan sällsynta, svåra biverkningar förekomma. Ett systematiskt fört och fullständigt register kan ge värdefull kunskap om sådana händelser som annars kan vara svåra att upptäcka och kanske förebygga.

Kunskapsluckor och behov av framtida forskning

Genomgången av den vetenskapliga litteraturen visar att det finns ett behov av ytterligare studier av god kvalitet som undersöker antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp.

Idag används antibiotikaprofylax vid ingrepp, där värdet av profylaxen saknar vetenskapligt underlag. För att begränsa antibiotikaanvändningen till områden där det har ett odiskutabelt medicinskt värde är det angeläget att undersöka behovet av antibiotikaprofylax vid följande ingrepp:

- Ärrbräcksplastik av bukväggsbräck
- Plastikkirurgiska ingrepp t ex bröstförstoring med implantat

- Endovaskulära ingrepp, speciellt sådana där främmande material deponeras i kroppen
- Inkontinens- och prolapskirurgi
- Transcervikala intrauterina ingrepp
- Njurstensextraktion
- Skallbasfraktur
- Näs- och öronkirurgi
- Dentoalveolär kirurgi och tandimplantatkirurgi
- Laparoskopisk och endoskopisk kirurgi

Med dagens låga infektionsfrekvenser krävs dock mycket stora patientgrupper för att påvisa effekt av åtgärden. I sådana fall skulle studier som är utformade för att undersöka om alternativa metoder, t ex åtgärder som reducerar antalet bakterier som når såret, kunna vara av värde, inte minst med tanke på risken för en ökning av antibiotikaresistenta bakteriestammar.

Granskningen av hälsoekonomisk litteratur visar att det är brist på relevanta studier för svensk sjukvård. Olika relativpriser liksom organisatoriska skillnader gör det svårt att överföra resultat från utländska studier till svenska förhållanden. Studier med inriktning på effekten av antibiotikaproylax i klinisk praxis ("effectiveness"-studier) som vore till nytta för verksamhetsstyrning, saknas helt.

Det finns vidare behov av studier som jämför olika preparat med avseende på kostnadseffektivitet inte enbart från sjukvårdsperspektiv utan även från samhällsperspektiv.

Det är angeläget att bevaka utvecklingen av antibiotikaresistenta bakteriestammar. Resistensutvecklingen går långsammare i Sverige än i många andra länder, men resistenta bakterier sprider sig över nationsgränserna. Det finns även behov av studier som analyserar de samhällsekonomiska konsekvenserna av resistensutveckling vid ökad antibiotikaanvändning.

1. Inledning

1.1 Bakgrund och syfte

Antibiotikaprofylax används vid kirurgi som kan ge upphov till spridning av bakterier som kan orsaka sekundärinfektioner. Antibiotika i profylaktiskt syfte innebär tillförsel av antibiotika före eller i samband med ett kirurgiskt ingrepp i syfte att förhindra att infektion uppstår. Samtidigt är det viktigt att försöka begränsa den totala antibiotikaanvändningen för att minska risken för att det utvecklas motståndskraftiga bakteriestammar.

Syfte

Mot bakgrund av den utbredda förekomsten av antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp och det otillfredsställande kunskapsläget är det angeläget att granska det vetenskapliga underlaget inom området.

Flera frågor är viktiga att ställa innan man ger antibiotika i förebyggande syfte vid kirurgiska ingrepp.

- Hur effektiv är behandlingen att förebygga lokala och generella infektioner efter kirurgiska ingrepp?
- Vilken dos, vilket preparat och vilken behandlingstid är mest effektiv?
- I vilken utsträckning ger denna behandling upphov till biverkningar och resistensutveckling?

En viktig uppgift för projektet var också att identifiera tillfällen då antibiotikaprofylax inte ska användas.

1.2 Avgränsningar

Projektet omfattar kirurgiska ingrepp både för diagnostik och behandling inom följande områden:

- Ingrepp i mag–tarmkanalen och bukvägg
- Ingrepp i blodkärl (ej perkutana kateterbaserade åtgärder)
- Gynekologi och obstetrik
- Ortopedi
- Plastikkirurgi
- Hjärtkirurgi
- Implantation av permanent pacemaker
- Övrig thoraxkirurgi
- Sluten inläggning av thoraxdränage
- Urologi
- Öron-näsa-halskirurgi
- Kirurgi i munhåla och käkar

Arbetet har omfattat all litteratur som analyserat värdet av profylaktisk antibiotikatillförsel i kontrollerade studier. Inom många områden har det inkluderats studier från 1960- och 70-talen för att få en beskrivning av infektionsfrekvens vid operativa ingrepp utan antibiotikatillförsel. Operativ teknik och perioperativt omhändertagande (smärtbehandling, ”nutritions” – vätskebehandling m m) har genomgått stora förbättringar, vilket gör det svårt att referera till gamla incidenssiffror, vilka sannolikt skulle vara lägre idag.

Litteraturgenomgången har begränsats till i första hand planerad kirurgi. Undantag har gjorts för operation av akut blindtarmsinflammation och akut kejsarsnitt, öppna skador i buken samt öppna frakturer. Vissa av dessa kliniska situationer är relativt vanliga och rutiner för antibiotikaprofylax saknas ofta, varför vi har funnit det angeläget att belysa det vetenskapliga underlaget för antibiotikatillförsel vid dessa tillfällen.

Rapporten omfattar inte antibiotikaprofylax vid ögonkirurgi, neurokirurgi och transplantationskirurgi.

Rapporten har begränsats till antibiotikaprofylax för att förhindra postoperativa infektioner. Andra åtgärder som kan påverka antalet infektioner efter kirurgiska ingrepp har inte inkluderats.

Patienter

Patienter i alla åldrar som opererats inom öppen- såväl som slutenvård har inkluderats.

Typ av antibiotika

I första hand har antibiotika för systemiskt bruk utvärderats men inom vissa områden har också lokalt verkande preparat tagits med. Det gäller t ex gentamicininnehållande plattor och antibiotikaimpregnerade graft. Annan lokal antiseptisk behandling som tvätt med hibiscrub etc har inte tagits med i denna genomgång.

Effekter

Generellt

I första hand har antal postoperativa sårinfektioner ("surgical site infections", SSI) använts som effektmått [1]. SSI definieras som:

1. Ytlig sårinfektion
2. Djup sårinfektion
3. Infektion i organ/hållrum.

Även endokardit, annan infektion inom vårdtiden och dödsfall registrerades som utfall. Biverkningar och komplikationer av antibiotikaprofylaxen räknades för alla områden. Andra effektmått som förekommer i rapporten har samband med det specifika kirurgiska området (Tabell 1.1).

Tabell 1.1 Effektmått förutom postoperativa sårinfektioner.

Område	Utfall
Käkkirurgi	Alveolit Förlust av tandimplantat
Ortopedi	Förlust av ledimplantat
Urologi	Urinvägsinfektion
Öron-näsa-hals	Smärta Blödning Meningit Rhinosinuitsymtom

Risk för postoperativ infektion finns vid alla operativa eller endoskopiska ingrepp. Infektioner orsakar alltid lidande för patienten och kostnader för sjukvården och samhället. Grad av påverkan och betydelse av infektioner varierar stort: en postoperativ infektion i sternum och mediastinum, kan vara livshotande, en infektion efter ledkirurgi kan leda till förlust av implantat, medan en yttlig sårinfektion i buksår kan ge ringa besvär.

1.3 Frågeställningar

Projektets övergripande frågeställningar har varit:

1. Vilken effekt har antibiotikaproylax på förekomst av lokala och generella infektioner efter kirurgiska ingrepp?
2. Vilken dos, vilket preparat och vilken behandlingstid har bäst förebyggande effekt?
3. I vilken utsträckning ger denna profylax upphov till biverkningar och resistensutveckling?
4. Vid vilka tillfällen ska antibiotikaproylax inte användas?
5. Vilken effekt har antibiotikaproylax på förekomst av bakteriell endokardit efter kirurgiska ingrepp på patienter med risk för endokardit, i första hand med tidigare genomgången endokardit eller

med klaffprotes, med lokalt nedsatt motståndskraft, t ex patienter med ledproteser eller kärlgraft?

1.4 Målgrupper för rapporten

Rapporten riktar sig till kliniker verksamma inom kirurgiska specialiteter. Sammanfattning och slutsatser kan utgöra underlag för beslutsfattare på olika nivåer och kommer även att rikta sig till administratörer och politiker inom sjukvårdsområdet.

1.5 Normalflora av bakterier

Den normalflora, som finns i de olika organ, där kirurgiska eller endoskopiska ingrepp är aktuella beskrivs i Tabell 1.2.

Tabell 1.2 Normalflora.

	Antal bakterier (cfu per gram eller mL)	Dominerande flora
Gallvägar	$0-10^4$	Bacteroidetes Enterobacteriaceae
Hud	10^3-10^6	Staphylococcus spp Micrococcus spp Propionibacterium spp
Matstrupe	10^8	Clostridium spp Bacteroidetes
Munhåla	10^8-10^{10}	Streptococcus spp Bacteroidetes
Rektum	$10^{10}-10^{12}$	Bacteroidetes Clostridium spp Enterobacteriaceae
Tjocktarm	$10^{10}-10^{12}$	Bacteroidetes Clostridium spp Enterobacteriaceae
Tunntarm	10^2-10^{10}	Streptococcus spp Bacteroidetes Enterobacteriaceae

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1.2 fortsättning

	Antal bakterier (cfu per gram eller mL)	Dominerade flora
Urinvägar	0–10 ⁴ (frisk)	Enterobacteriaceae Enterokocker (sjuka)
Uterus	0 (frisk)	
Vagina	10 ⁵ –10 ⁸ (vaginalsekret)	Lactobacillus spp Bifidobacterium spp (frisk)
Ventrikel	10 ² –10 ⁴	Clostridium spp Bacteroidetes

cfu = Colony forming units; spp = Species

1.6 Antibiotikadosering: Farmakokinetik/farmakodynamik

Absorption

Ett oralt antibiotikum måste absorberas för att nå systemkretsloppet. Absorptionens grad och hastighet påverkas av bl a läkemedlets vattenlöslighet, förmågan att passera biologiska membran, tablettens (kapselns) upplösningshastighet och ventrikeltömningshastigheten. Absorptionen kan även påverkas av samtidigt intag av föda. För antibiotika som tillförs oralt är en god absorption eftersträvansvärd så att en jämn och hög serumkoncentration uppnås och påverkan på tarmens normalflora minimeras.

Vissa antibiotika har en så fullständig absorption att intravenös tillförsel är onödig. Hit hör bl a doxycyklin, klindamycin, rifampicin och trimetoprim/sulfametoxazol.

Serumkoncentration/vävnadskoncentrationer

Efter absorptionen erhålls koncentrationer i serum, som är beroende av absorptionsprocessens hastighet och graden av biotillgänglighet. För antibiotika blir jämförelse av uppnådda serumkoncentrationer ointressanta såvida man inte även tar hänsyn till medlets antibakteriella effekt (MIC-värden). Skillnader i serumkoncentrationer kan mycket väl uppvägas av olikheter i MIC-värden.

Vid tolkning av vävnadskoncentrationer är det lätt att hamna fel. Vid bestämning av antibiotikainnehållet i en vävnad erhålls den totala mängden antibiotikum i provet, dvs både den mängd som finns extracellulärt och den som finns intracellulärt. Vattenlösliga antibiotika, såsom betalaktamantibiotika och aminoglykosider fördelar sig huvudsakligen i extracellulär vätskan, som består av cirka 20 procent av hela vävnadsvolymen. Den uppmätta vävnadskoncentrationen av dessa preparat blir alltså skenbart låg pga utspädningseffekten. Mäter man istället koncentrationen enbart i extracellulära vätskan får man samma nivåer som i plasma. Eftersom de flesta bakteriella infektioner äger rum extracellulärt, ger uppmätta vävnadskoncentrationer av antibiotika som inte penetrerar intracellulärt en underskattning av den faktiska koncentrationen på platsen.

Fettlösliga antibiotika såsom kinoloner, makrolider, trimetoprim/sulfametoxazol, tetracykliner, klindamycin och rifampicin har förmåga att gå in intracellulärt och den uppmätta vävnadskoncentrationen blir i dessa fall mycket hög och kan överstiga koncentrationen i serum. Även för dessa antibiotika har man visat att de extracellulära koncentrationerna oftast är jämförbara med serumkoncentrationen, varför vävnadskoncentrationerna för dessa medel ger en överskattning av antibiotikaaktiviteten i vävnadsvätskan. Man bör också känna till att ett antibiotikum som ackumuleras intracellulärt inte nödvändigtvis har en god aktivitet på intracellulära bakterier (t ex legionella och salmonella).

Proteinbindning

Många antibiotika är bundna till serumproteiner, vanligen albumin. Proteinbindningsgraden skiljer sig mellan olika preparat. Inom penicillingruppen t ex varierar proteinbindningen från cirka 20 procent för ampicillin till över 90 procent för isoxazolylpenicillinerna. För varje enskilt antibiotikum är dock proteinbindningen tämligen konstant med några få undantag. Det är viktigt att komma ihåg att det är den icke-bundna (fria) fraktionen som är antibakteriellt aktiv, vilket är lätt att förstå eftersom albuminmolekylen är för stor att ta sig igenom bakteriernas cellvägg.

Minsta hämmande koncentration (MIC), minsta baktericida koncentration (MBC)

Antibiotikas antibakteriella effekt har sedan länge uttryckts som den minsta hämmande koncentration (MIC) av antibiotika som ger en icke synlig växt av bakterierna efter 24 timmar. Det klassiska sättet är att till en rad buljongrör tillsätta ett antibiotikum i olika koncentrationer samt bakterier i en konstant mängd. Efter 24 timmar avläses sedan rören och det rör med lägsta koncentrationen som ger en för ögat icke synlig växt utgör MIC. Prov från dessa rör kan sedan odlas på agarplattor och inkuberas i ytterligare ett dygn. Den lägsta koncentration som givit 99,9 procent avdödning kallas minsta baktericida koncentration (MBC).

Principer för antibiotikadosering

När det gäller dosering av betalaktamantibiotika (dvs penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer) är effekten beroende på den tid den fria (inte proteinbundna) serumkoncentrationen ligger över den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den aktuella bakterien ($T > MIC$). Hur lång $T > MIC$ ska vara är med stor sannolikhet beroende på hur allvarlig infektionen är men för penicilliner och cefalosporiner har $T > MIC$ på cirka 40–50 procent av doseringsintervallet visats ge maximal effekt vid behandling av immunkompetenta patienter med otit och sinuit. Den farmakokinetiska parameter som bäst korrelerar till god effekt för

makroliderna (erytromycin, roxitromycin samt claritromycin) är troligen också $T > MIC$. Undantag är azitromycin, som är beroende på ytan under serumkoncentrationskurvan AUC/MIC . Det sistnämnda gäller även för kinolonerna och aminoglykosiderna, där AUC/MIC men också C_{max}/MIC styr effekten. För aminoglykosiderna har studier inte bara visat bättre effekt med en dos per dygn utan även att biverkningarna i form av njurtoxicitet minskade.

1.7 Riskfaktorer för postoperativa infektioner

Inför varje ingrepp (operation, endoskopi eller annan invasiv åtgärd) måste nytta vägas mot potentiella risker. Vissa patienter och vissa ingrepp eller kliniska situationer har särskilda risker. Identifiering av dessa på förhand är viktigt för att minska risken för komplikationer. Detta gäller också postoperativa infektioner och kan påverka beslut om profylaktisk antibiotikatillförsel.

Det kan krävas mycket stora studier för att med hög vetenskaplig säkerhet bedöma faktorer förenade med ökad risk för infektioner, eftersom flera faktorer ofta samverkar.

Man kan grovt hänföra risker till allmänna faktorer hos patienter eller omgivningen samt faktorer specifika för det enskilda ingreppet.

Alla patienter klassificeras enligt American Association of Anesthesiology (ASA) i fem grupper och det finns belegg för att patienter som hör till gruppen P3 ("A patient with a severe systematic disease") eller högre har en ökad risk för postoperativ infektion [1,2]. Andra generella riskfaktorer hänföres till faktorer som negativt kan påverka kroppens infektionsförsvar eller sårhäkning. Personer med diabetes har ökad risk för infektioner, sannolikt av flera orsaker som påverkan på immunitet, cirkulation och läkning m m, men dålig blodsockerkontroll perioperativt spelar också roll [3]. Förekomst av malnutrition ökar risken för infektioner [4]. Samma sak gäller nikotinbruk, överintag av alkohol och intag av läkemedel som påverkar immunförsvar: t ex kortison och cytostatika.

Till allmänna faktorer räknas också förlängd vård preoperativt eller förlängd operationstid, men dessa situationer återspeglar ofta att patienten har annan sjuklighet, som påverkar risken för komplikationer.

Specifika riskfaktorer, som hänföres till ett särskilt ingrepp samverkar ofta med allmänna faktorer till att öka risker. Nedan presenteras olika riskfaktorer vid enskilda åtgärder. Betydelsen av riskfaktorer har inte analyserats systematiskt i de granskade studierna.

1. Gallblåseoperation utöver diabetes och immunosuppressiv behandling har patienter med genomgången akut kolecystit inom 30 dagar, närvaro av ikterus eller operationstid överstigande 60 minuter en ökad risk för postoperativa infektioner.
2. ERCP. Närvaro av stasikterus eller koledokuskonkrement ger ökar risk för sepsis.
3. Bråckoperation. Operation av bilaterala bråck, operationstid överstigande 60 minuter och kvinnliga patienter anges med ökad risk för infektioner.
4. Bröstcanceroperation. Personer med fetma, samtidig kemo- eller radioterapi, antal drän och dräneringstid samt långa operationstider.
5. Urologiska ingrepp. Bakteriuri, närvaro av olika katetrar (KAD, nefrostomi, stentar) samt nyligen genomgången prostatit eller urinvägsinfektion.

Referenser

1. Woodfield JC, Beshay NM, Pettigrew RA, Plank LD, van Rij AM. American Society of Anesthesiologists classification of physical status as a predictor of wound infection. *ANZ J Surg* 2007;77:738-41.
2. Haridas M, Malangoni MA. Predictive factors for surgical site infection in general surgery. *Surgery* 2008;144:496-501; discussion 501-3.
3. Ambiru S, Kato A, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Otsuka M, et al. Poor postoperative blood glucose control increases surgical site infections after surgery for hepato-biliary-pancreatic cancer: a prospective study in a high-volume institute in Japan. *J Hosp Infect* 2008;68:230-3.
4. Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7 Suppl 1:S7-11.

2. Metodik för systematisk litteraturgenomgång

2.1 Sökning och bedömning av litteraturen

Litteratursökning

För att få en överblick över det vetenskapliga underlaget för antibiotikaproylax vid kirurgiska ingrepp sökte vi först efter andra systematiska översikter i Cochrane Library. Därefter sökte arbetsgrupperna för varje kirurgiskt delområde efter litteratur i PubMed och andra relevanta databaser tillsammans med en informatiker. Varje kapitel innehåller en beskrivning av specifika avgränsningar för litteratursökningen. De detaljerade sökstrategierna framgår av Bilaga 1. Där framgår också mellan vilka tidpunkter sökningarna gjordes.

Generella kriterier för inklusion av studier

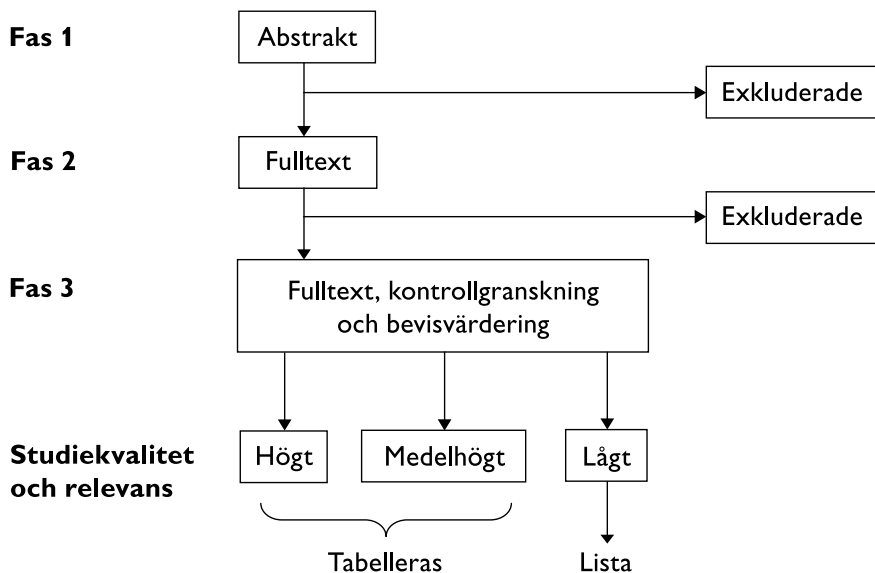
Följande kriterier tillämpades i den inledande delen av granskningsarbetet:

1. Studien ska avse antibiotikaproylax vid kirurgiska ingrepp.
 - a. Antibiotikaproylax definieras som antibiotika som ges innan infektion har uppstått.
 - b. Alla antibiotika för systemiskt bruk inkluderades. Vi inkluderade också gentamicininnehållande plattor för thoraxkirurgi, antibiotika-impregnerade kärlgrafter och antibiotikainnehållande cement.
 - c. Alla typer av kirurgiska ingrepp för behandling eller diagnostik inkluderades förutom neurokirurgi, öppna skallskador, inoperering av venkateter, dragning av urinkateter, transplantationskirurgi och ögonkirurgi.

2. Jämförande kontrollgrupp ska finnas
3. Minst ett av följande effektmått ska vara beskrivet (definieras i Kapitel 1):
 - a. Sårinfektion ("surgical site infection", SSI)
 - b. Annan infektion inom vårdtiden
 - c. Dödsfall
 - d. Endokardit
 - e. Förlust av implantat
 - f. Alveolit (käkkirurgi)
 - g. Urinvägsinfektion (urologi)
 - h. Smärta, blödning, meningit, rhinosinuitsymtom (öronkirurgi)
 - i. Biverkningar av profylaxen
4. Hälsoekonomiska studier ska omfatta både kostnader och effekter, vara relevanta för svenska förhållanden och innehålla jämförelser med bästa alternativet.

Kvalitetsbedömning

Granskning och kvalitetsbedömning gjordes i tre olika faser enligt följande:



Figur 2.1 Granskningsprocessen.

Fas 1

De strukturerade sammanfattningarna av artiklar (abstrakt) som man identifierat vid databassökningen, bedömdes av två personer (experter i projektgruppen), oberoende av varandra. Artiklar som minst en av experterna bedömde uppfylla inklusionskriterierna enligt ovan beställdes i fulltext.

Fas 2

Experterna granskade de beställda artiklarna i fulltextformat och inkluderade, oberoende av varandra, artiklar som de bedömde var relevanta för projektet. Artiklar som inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades i denna fas. Systematiska översikter och metaanalyser av hög eller medelhög kvalitet som svarar på någon av frågeställningarna togs med. Primärstudierna som ingår i översikten exkluderades.

Från systematiska översikter av låg kvalitet eller som bara delvis svarar på någon av frågeställningarna identifierades eventuellt relevanta studier som granskades. Översikten som helhet exkluderades i sådana fall.

Fas 3

De inkluderade artiklarna granskades av två experter som oberoende av varandra bedömde alla de ingående studiernas kvalitet. Till hjälp i granskningsarbetet hade granskarna särskilda formulär (se Bilaga 2). Med ledning av granskningsformulären fastställdes respektive studies vetenskapliga kvalitet och kliniska relevans som hög, medelhög eller låg.

Om granskarna inte kunde komma överens om ett kvalitetsomdöme, diskuterades studien i hela projektgruppen. I de fall granskningen gällde en artikel där någon av experterna i projektgruppen är författare eller har annan form av bindning till artikelns innehåll överläts granskningen till en annan person. Viktiga fakta från studier som slutligen inkluderades i den sammanfattande bedömningen av det vetenskapliga underlaget, sammanställdes i tabeller.

Evidensgradering av resultat

Resultaten från de inkluderade studierna sammanställdes och evidensgraderades. SBU har i detta tillvägagångssätt harmoniserat sig med det internationellt utarbetade GRADE-systemet (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Studier av hög eller medelhög kvalitet och relevans ingick i underlaget för att bedöma effekter och biverkningar. För varje undersökt område och effektmått sammanställdes det vetenskapliga underlaget. Bedömningen av evidensstyrkan, som alltså är ett uttryck för hur *säkra* och *bestående* resultaten bedöms vara, utgår från studiernas design och kan påverkas av svagheter eller styrkor i följande faktorer:

- Studiekvalitet och relevans
- Samstämmighet/överensstämmelse
- Överförbarhet
- Precision i data
- Risk för publikationsbias
- Effektstorlek
- Andra viktiga faktorer, t ex dos–respons samband.

Evidensstyrkan graderades i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag. Bygger på studier med hög kvalitet och relevans, utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag. Bygger på studier med hög kvalitet och relevans, med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag. Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet och relevans, med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag. När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet och relevans är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Svag eller ingen evidens för att en åtgärd är effektiv betyder inte med nödvändighet att effekten saknas. Det är det vetenskapliga underlaget som saknas eller inte är av tillräckligt hög kvalitet för att säkerställa om åtgärden är effektiv eller inte. När evidensen används för rekommendationer och prioriteringsbeslut, kan en metod med säkerställd effekt rekommenderas eller prioriteras framför en metod där effekten är mindre säker. Här kan dock andra faktorer spela in, t ex tillgängliga resurser. Om en metod har begränsat vetenskapligt underlag för effekt kan den kanske ändå rekommenderas om annat underlag saknas. I SBU:s rapporter görs inga rekommendationer eller prioriteringar mellan metoder men rapporterna kan användas av myndigheter som har sådana uppdrag, t ex Socialstyrelsen.

Kvalitetsbedömning av hälsoekonomiska studier

De hälsoekonomiska studier som inkluderats i fas 3 granskades med avseende på vetenskaplig kvalitet och relevans för projektet. Kvalitetsbedömningen gjordes av två personer (en expert från projektgruppen respektive hälsoekonomen i projektgruppen) oberoende av varandra med hjälp av ett granskningsformulär (se Bilaga 2). Granskarna enades därefter om ett av betygen: *hög kvalitet*, *medelhög kvalitet*, *låg kvalitet* eller *otillräcklig* för varje studie.

Den hälsoekonomiska studiens vetenskapliga kvalitet och relevans bygger dels på bedömningen av den hälsoekonomiska analysen, dels på studiens undersökning av de medicinska effekterna. Om den hälsoekonomiska analysen inte bedömdes hålla en acceptabel kvalitet, exkluderades den oberoende av betyget för den medicinska delen.

En del av de inkluderade hälsoekonomiska studierna är så kallade modellanalyser. Dessa bygger ofta på data från flera kliniska studier respektive kostnadsredovisningssystem och har ibland karaktären av prognostiska räkneexempel. Sådana analyser kan ge ett viktigt underlag för bedömningar av olika metoders kostnadseffektivitet och därmed vara av stort intresse som beslutsunderlag, förutsatt att de bygger på relevanta och tillförlitliga data och bedöms vara av hög eller medelhög kvalitet.

3. Antibiotikaprofylax – praxis

3.1 Praxisundersökning om användning av antibiotikaproylax

Inledning

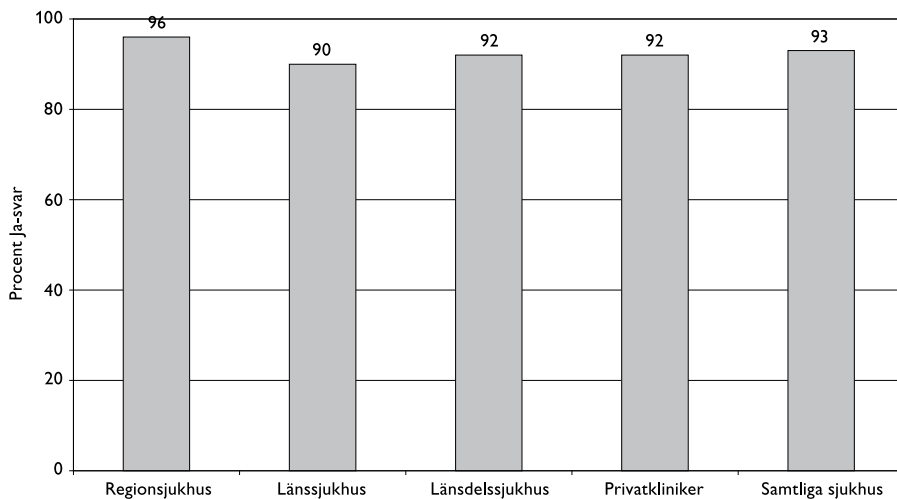
En enkät skickades i december 2007 till samtliga offentliga och privata kliniker/mottagningar där operationer utförs. Enkäten syftade till att klargöra om kliniken/mottagningen använder antibiotikaproylax, om det finns skriftliga anvisningar angående rutiner för detta och om man gör någon systematisk postoperativ infektionsregistrering efter utskrivning (Figur 3.1.1–3.1.3, Tabell 3.1.1–3.1.3).

Till de enheter som svarade att de gör en systematisk postoperativ infektionsregistrering efter utskrivning kompletterades enkäten under hösten 2008 med ytterligare frågor om vilka patienter som registreras och i vilka register dessa data finns (svarsblanketter och sammanställning av svar återfinns i Bilaga 3, www.sbu.se/antibiotika).

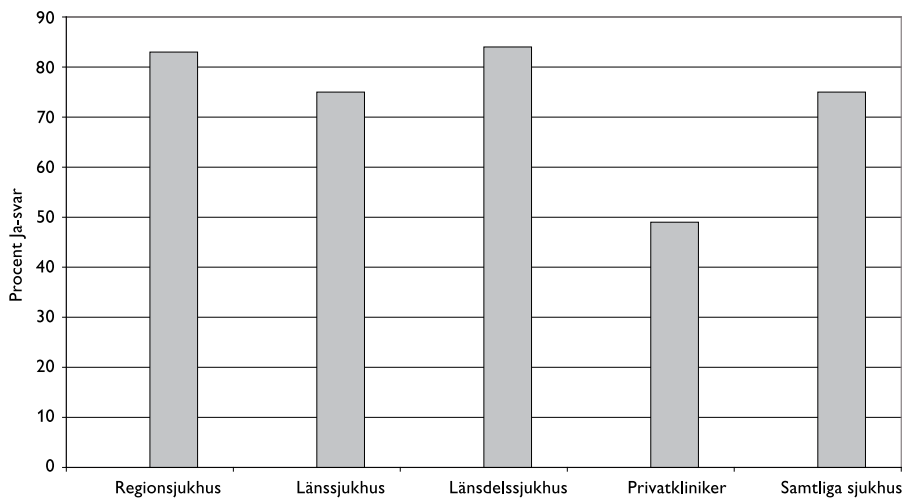
Totalt skickades 462 enkäter ut till offentliga kliniker. Av dessa visade sig 26 inte ha någon kirurgisk verksamhet. Av de återstående 436 besvarade 380 (87 procent) enkäten.

Via privatläkarnas webbsida fick cirka 1 250 privatläkare en länk till enkäten. Av dessa hade cirka 450 någon form av kirurgisk specialitet. Denna enkät besvarades endast av 49 privatläkare, dvs cirka 11 procent (Tabell 3.1.4).

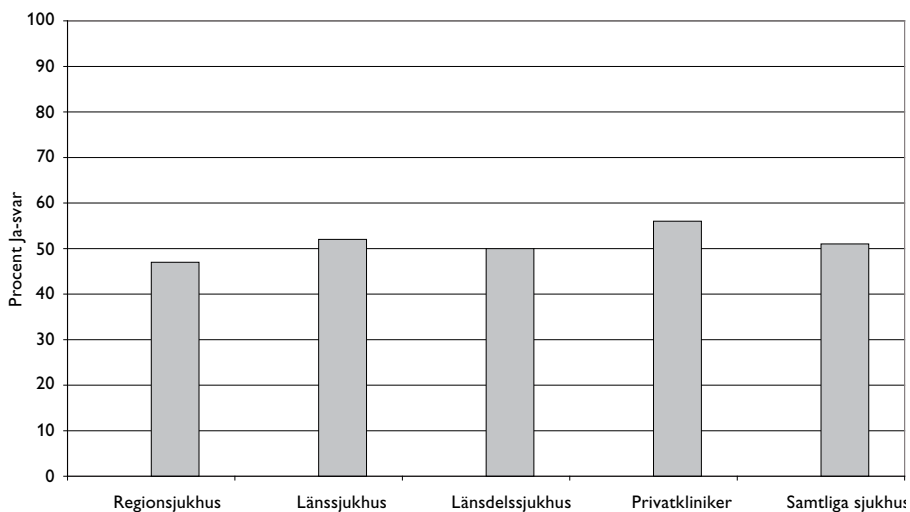
Totalt förekom antibiotikaproylax vid 92 procent av alla kliniker där operationer utförs, som svarat på den utskickade enkäten (Tabell 3.1.1). I genomsnitt 27 procent av de privatläkare med kirurgisk specialitet som besvarade den webbaserade enkäten, använde antibiotikaproylax (Tabell 3.1.4).



Figur 3.1.1 Fråga 1. Används antibiotikaprofylax?



Figur 3.1.2 Fråga 2. Finns skriftliga anvisningar för antibiotikaprofylax-användning?



Figur 3.1.3 Fråga 3. Görs systematisk postoperativ infektionsregistrering efter utskrivning?

Klinikernas rutiner för antibiotikaproylax

Tabeller fr o m Tabell 3.1.5 återfinns i Bilaga 4 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/antibiotika.

Dentala specialiteter

Samtliga 48 käkkirurgiska kliniker som fått enkäten besvarade den. Vid samtliga kliniker användes antibiotikaproylax och 20 uppgav att de hade skriftliga riktlinjer. Alla kliniker utom en bifogade dessa (Tabell 3.1.5).

Det framgår av svaren att de flesta kliniker följde de nationella rekommendationerna för endokarditproylax. När det gäller annan typ av proylax än endokarditproylax dominerade korttidsproylax. Proylax givet i fler än 1–3 doser användes till vissa grupper av patienter, i första hand till immundefekta patienter under primärläkningstiden efter

kirurgi. Med enstaka avvikelser var PcV (fenoximetylpencillin) eller PcG (bensylpencillin) helt dominerande preparat och till penicillinallergiker gavs klindamycin. Infektionsregistrering var sällsynt och förekom vid endast 14 kliniker. Sju av dessa uppgav att man samlade data för egen uppföljning.

Svar har också inkommit från 38 andra dentala specialistkliniker, företrädesvis i Folktandvården men också privatkliniker. En av dessa använde inte antibiotikaproylax medan 22 angav att de hade skriftliga riktlinjer och 21 kliniker bifogade dem. Från 20 kliniker uppgavs att de följer de nationella rekommendationerna för endokarditproylax. De skriftliga anvisningarna för annan typ av proylax var mer heterogena. Det förekom såväl korttids- som långtidsproylax. I huvudsak användes PcV eller PcG medan klindamycin rekommenderades till penicillinallergiker. Tio kliniker uppgav att de registrerade postoperativa infektioner. Fyra av dem angav att data samlades på kliniken (Bilaga 4, www.sbu.se/antibiotika).

Gynekologi och obstetrik

Totalt 55 kliniker besvarade enkäten och 51 uppgav att de använder antibiotikaproylax. På 49 kliniker fanns skriftliga anvisningar om antibiotikaproylax och 41 hade skickat med dessa. Klinikerna som skickade med sina skriftliga anvisningar angav i de flesta fall att proylaxen gavs i anslutning till operationen. I något fall gavs tabletter med trimetoprim och sulfonamid (Eusaprim) dagen innan. Samtliga anvisningar innehöll riktlinjer för antibiotikaproylax vid hysterektomi och kejsarsnitt. Genomgående gavs proylax i en dos. Det vanligaste var proylax med Eusaprim-tabletter eller doxycyklin och/eller metronidazol. Det var en stor variation i preparatval för proylax vid hysterektomier – på vissa kliniker använde man bara anaerobproylax med metronidazol, på andra bara aerobproylax med ampicillin eller Eusaprim, medan några använde en kombination av preparat. De flesta rekommendationer som gäller hysterektomi, gällde alla typer av sådana ingrepp. Vid planerat kejsarsnitt gavs i allmänhet inte proylax utom vid enstaka kliniker som gav proylax vid alla typer av kejsarsnitt. *Riktlinjerna gav olika budskap i frågan om proylaxen behövde riktas mot anaeroba mikroorganismer eller mot Staphylococcus aureus (Tabell 3.1.6).*

De 37 kliniker som uppgav att de registrerade postoperativa infektioner, använde Nationella registret för gynekologisk kirurgi (Gynop-registret) (Bilaga 4, www.sbu.se/antibiotika).

Allmän kirurgi

Av de kirurgiska klinikerna svarade 67 av 69 att de använde antibiotika-profylax. På 62 kliniker fanns skriftliga anvisningar och från 45 kliniker var dessa medskickade. Vid övre gastrointestinal kirurgi använde 57 procent trimetoprim och sulfonamid, de flesta i kombination med metronidazol. Övriga kliniker använde cefuroxim i kombination med metronidazol. Vid gallvägskirurgi använde 67 procent trimetoprim och sulfonamid, 13 procent tazocin och resten av klinikerna cefuroxim.

Vid kolorektal kirurgi använde 67 procent av klinikerna trimetoprim och sulfonamid, i kombination med metronidazol. Drygt 30 procent använde cefuroxim och metronidazol. På tre kliniker användes doxycyklin kombinerat med metronidazol (Tabell 3.1.7).

En systematisk postoperativ infektionsregistrering gjordes vid 32 kliniker och data samlades företrädesvis lokalt på sjukhuset eller kliniken. Vid tre kliniker förekom också att man registrerade data i nationella register (Bilaga 4, www.sbu.se/antibiotika).

Ortopedi

Alla 48 kliniker som besvarade enkäten uppgav att de använde antibiotikaprofylax. I de fall tidpunkten för profylax är angiven, har detta skett strax innan operationen startade. Operation med insättande av ledprotes avser en operation på en patient som inte har någon infektion innan operationen. På vissa kliniker hade man en bredare profylax för reoperationer. Ryggoperationer avser i de flesta fall att man satt in ett främmande material men när det gäller annan ryggoperation, t ex diskbråck, finns det få uppgifter. För höftfrakturer gäller profylaxen de pertrokantära frakturerna. Vissa kliniker ger samma profylax vid alla kollumfraktur-operationer medan andra bara ger för de pertrokantära. För andra typer av frakturer som opereras finns det begränsad information om profylax.

Klinikerna rapporterade en påfallande stor enighet vad beträffar profylaxen för proteskirurgi – ett dygns ekvacillin med 3 eller 4 doser. För pertrokantära frakturer dominerade ett dygns profylax (18 kliniker) jämfört med endosprofylax (5 kliniker). För öppna frakturer rapporterades en stor spridning i preparatval och behandlingstiden varierade från en dos till 1 månad (Tabell 3.1.8).

På 31 kliniker registreras postoperativa infektioner varav 21 skickade in uppgifter om var dessa data samlades. De flesta angav att informationen samlades i lokala register på kliniken eller sjukhuset (Bilaga 4, www.sbu.se/antibiotika).

Plastikkirurgi

Sju kliniker besvarade enkäten. Vid operationer i huden inklusive hudtumörer gavs normalt ingen profylax, inte heller vid plastikoperationer av öron. När det gäller fettsugning, operation av läpp-, käk-, gomdefekter och mjukdelskirurgi varierade praxis mellan klinikerna, både när det gäller valet av preparat och om profylax gavs eller inte. I de fall man gav profylax var det vanligast att man gav ekvacillin eller zinacef i en dos eller under högst ett dygn. Fem kliniker uppger att de registrerar postoperativa infektioner varav två uppgav att dessa data samlas i lokala register (Tabell 3.1.9).

Thoraxkirurgi

Nio thoraxkliniker besvarade enkäten. Alla hade skriftliga riktlinjer för hur antibiotikaprofylax skulle ges och sju av klinikerna bifogade dessa. Vanligen ges ekvacillin intravenöst i samband med hjärtkirurgi. På en del kliniker utsträcktes profylaxen också till dagen efter operationen. Vid lungkirurgi gavs ekvacillin, bensylpenicillin eller zinacef i 1–3 doser. Två kliniker gav antibiotikaprofylax, ekvacillin, i engångsdos i samband med pacemakerinläggning (Tabell 3.1.10). Alla kliniker utom två registrerade antalet infektioner i efterförloppet, vanligen i ett lokalt register (Bilaga 4, www.sbu.se/antibiotika).

Urologi

Samtliga 13 kliniker som besvarade enkäten använde antibiotika-profylax. Tolv av dessa uppgav att man gav profylax efter skriftliga anvisningar, som i nio fall skickades med. För prostatabiopsi gavs vanligen en dos antibiotika i anslutning till ingreppet men profylax med flera doser, även efter ingreppet, förekom. Valet av preparat varierade. För övriga ingrepp varierade riktlinjerna, både för vilka ingrepp som skulle kräva profylax och för vilket preparat och vilken dosering som skulle användas. De flesta kliniker uppgav att profylax ska användas vid alla ingrepp på patienter som tillhör riskgrupper, t ex patienter med diabetes, immunosuppression, förvärvade hjärtklaffel, kärlgraft och genomgången endokardit. De angivna riskgrupperna varierade mellan riktlinjerna men genomgången endokardit angavs alltid. Två av riktlinjerna anger positiv bakterieodling från urin som en riskfaktor (Tabell 3.1.11). Nio kliniker uppgav att man gjorde uppföljning av postoperativa infektioner. De kliniker som angivit var data insamlats, angav att detta gjordes lokalt på kliniken eller sjukhuset (Bilaga 4, www.sbu.se/antibiotika).

Öron-näsa-halskirurgi

Trettionio ÖNH-kliniker besvarade enkäten. En klinik uppgav att man inte använde antibiotikaproylax generellt men att det kunde förekomma att man gav antibiotika i samband med operationer, t ex vid långvariga ingrepp. Fem kliniker uppgav att man använde skriftliga anvisningar och skickade med anvisningarna. Samtliga rapporterade att man gav profylax med cefalosporiner vid tumörkirurgi. Vanligen pågick profylaxen i tre dygn och den kunde förlängas med tablettbehandling med spektramox och metronidazol upp till en vecka. Vid övriga ingrepp varierade riktlinjerna för när profylax skulle användas men i förekommande fall användes huvudsakligen cefalosporiner. Profylaxen gavs vanligen inom en timme innan operationen påbörjades (Tabell 3.1.12). På åtta kliniker registrerades postoperativa infektioner. Endast tre kliniker besvarade frågan om var data insamlas och dessa angav register på kliniken eller sjukhuset (Bilaga 4, www.sbu.se/antibiotika).

Tabell 3.1.1 Används antibiotikaprofylax på kliniken/mottagningen?

05-jun-08	Regionsjukhus		Länssjukhus		Länsdelssjukhus		Privatkliniker		Samtliga kliniker		
	Ja	Nej	Ja	Nej	Ja	Nej	Ja	Nej	Totalt	Varav ja	Andel ja
Barnkirurgi	5	0	1	0					6	6	100%
Handkirurgisk klinik	4	1	1	0					6	5	83%
Kirurgisk klinik	10	0	29	1	25	1	3	0	69	67	97%
Käkkirurgi	13	0	20	0	2	0	13	0	48	48	100%
Neurologisk klinik	4	0							4	4	100%
Obstetrik och gynekologi	13	1	22	0	14	1	2	1	54	51	94%
Ortopedisk klinik	10	0	21	0	12	0	5	0	48	48	100%
Parodontologi	8	0	9	0	1	1	16	1	36	34	94%
Plastikkirurgisk klinik	4	0					1	1	6	5	83%
Thoraxkirurgisk klinik	8	0	1	0					9	9	100%
Transplantationskirurgi	4	0							4	4	100%
Urologisk klinik	8	0	5	0					13	13	100%
Ögonklinik	6	0	17	3	4	0	7	1	38	34	89%
Öron- näs- och halsklinik	12	2	8	11	3	3			39	23	59%
Totalt	109	4	134	15	61	6	47	4	380	351	92%

Tabell 3.1.2 Finns skriftliga anvisningar angående rutiner för antibiotikaanvändning i profylaktiskt syfte på kliniken/mottagningen?

05-jun-08	Regionsjukhus				Länssjukhus		Länssjukhus		Länssjukhus				Privatkliniker			
	Bilaga bifogad	Ej bifogad	Finns	Ej profylax	Bilaga bifogad	Ej bifogad	Finns ej	Ej profylax	Bilaga bifogad	Ej bifogad	Finns ej	Ej profylax	Bilaga bifogad	Ej bifogad	Finns ej	Ej profylax
Barnkirurgi	4	1		0	1			0								
Handkirurgisk klinik	1	2	1	1			1	0								
Kirurgisk klinik	6	3	1	0	21	7	1	1	18	5	3	1		2	1	0
Käkkirurgi	8		5	0	10	1	9	0	1		1	0	3		10	0
Neurologisk klinik	1	2	1	0												
Obstetrik och gynekologi	12	1		1	18	4		0	9	3	2	1	2			1
Ortopedisk klinik	7	3		0	16	5		0	8	4		0	1	4		0
Parodontologi	5	2	1	0	4	1	4	0	1		1	1	5	3	8	1
Plastikkirurgisk klinik	3	0	1	0											1	1
Thoraxkirurgisk klinik	6	2		0	1			0								
Transplantationskirurgi	3	1		0												
Urologisk klinik	5	3		0	4		1	0								
Ögonklinik	3	2	1	0	8	8	4	3	4			0	1	2	4	1
Öron- näs- och halsklinik	4	1	7	2			18	11			3	3				
Totalt	68	23	18	4	83	26	38	15	41	12	10	6	12	11	24	4

Totalt 380 dvs cirka 7,6% använder ej profylax.

Tabell 3.1.3 Görs någon systematisk postoperativ infektionsregistrering efter utskrivning?

05-jun-08	Regionsjukhus		Länssjukhus		Länsdelssjukhus		Privatkliniker		Samtliga kliniker		
	Ja	Nej	Ja	Nej	Ja	Nej	Ja	Nej	Totalt	Varav ja	Andel ja
Barnkirurgi	1	4	1	0					6	2	33%
Handkirurgisk klinik	3	2	1	0					6	4	66%
Kirurgisk klinik	4	6	17	13	9	17	2	1	69	32	47%
Käkkirurgi	4	9	4	16	1	1	5	8	48	14	29%
Neurologisk klinik	1	3							4	1	25%
Obstetrik och gynekologi	9	5	16	6	11	4	1	2	54	37	69%
Ortopedisk klinik	6	4	14	7	7	5	5	0	48	31	65%
Parodontologi	0	8	2	7	0	2	8	9	36	10	28%
Plastikkirurgisk klinik	2	2					3	0	7	5	71%
Thoraxkirurgisk klinik	6	2	1	0					9	7	78%
Transplantationskirurgi	2	2							4	2	50%
Urologisk klinik	6	2	3	2					13	9	69%
Ögonklinik	5	1	14	6	4	0	5	3	38	28	74%
Öron- näs- halsklinik	3	11	5	14	0	6			39	8	21%
Totalt	52	61	78	71	32	35	29	23	381	190	50%

Tabell 3.1.4 Fråga 1, 2 och 3, webbaserad enkät till privatläkare.

Privatläkare	Antal svar	Antibiotikaprofylax			Skriftliga anvisningar			Postoperativ infektionsregistrering		
		Ja	Nej	Andel ja	Ja	Nej	Andel ja	Ja	Nej	Andel ja
05-jun-08										
Handkirurgisk klinik	1	0	1	0%	0	1	0%	1	0	100%
Kirurgisk klinik	12	3	9	25%	0	12	0%	6	6	50%
Obstetrik och gynekologi	10	3	7	30%	2	8	20%	4	6	40%
Ortopedisk klinik	7	2	5	29%	2	5	29%	3	4	43%
Plastikkirurgisk klinik	3	2	1	67%	1	2	33%	1	2	33%
Thoraxkirurgisk klinik	1	0	1	0%	0	1	0%	0	1	0%
Urologisk klinik	3	3	0	100%	2	1	67%	1	2	33%
Ögonklinik	1	0	1	0%	0	1	0%	0	1	0%
Öron- näs- halsklinik	11	0	11	0%	0	11	0%	0	11	0%
Totalt	49	13	36	27%	7	42	14%	16	33	33%

Cirka 10% svarsfrekvens

3.2 Antibiotikaresistens och STRAMA

Utvecklingen av antibiotika till effektiva läkemedel för 60 år sedan revolutionerade behandlingen av infektioner. Tack vare antibiotika, som idag är en självklar tillgång i vårt samhälle, kan bakteriesjukdomar hos människa och djur effektivt botas. Denna möjlighet hotas nu genom att bakterier i ökande omfattning utvecklar resistens mot antibiotika. Det finns redan idag i världen sjukdomsalstrande bakterier som är resistent mot alla kända antibiotika.

Resistensutvecklingen går långsammare i Sverige än i många andra länder, men resistent bakterier sprider sig över nationsgränserna. Meticillin-resistent stafylokocker (MRSA) är mycket vanligt i vissa länder. Exempel är 45 procent av stafylokockerna i England och Grekland och cirka 30 procent i Spanien och Frankrike är meticillin-resistent. De vanliga tarmbakterierna *Escherichia coli* och *Klebsiella pneumoniae* har börjat bilda ett enzym (ESBL) som bryter ner flertalet av våra antibiotika och är i princip bara känsliga för karbapenemer. Med en minskande tillgång till effektiva antibiotika riskerar vi att åter få en ökad sjuklighet och dödlighet i bakteriella infektionssjukdomar. Effektiva antibiotika är också en förutsättning för all modern sjukvård t ex tarmoperationer, behandling med cytostatika, benmärgstransplantationer och neonatalvård osv.

Konsekvensen av en ineffektiv behandling eller profylax blir för den enskilda patienten ökat lidande och fördröjda eller uteblivna behandlingsresultat. Samhällets kostnader vid ökande resistensutveckling blir också mycket stora pga längre vårdtider, ökat behov av isoleringsvård och fördyrade läkemedelskostnader. Resistensen drivs av antibiotikaförbrukningen i sig och det är därför av yttersta vikt att antibiotika bara används då det finns en medicinsk vinst. Exempelvis är det alltså inte korrekt att ge mer än en dos av antibiotika vid gastrointestinal kirurgi.

STRAMA-undersökningen

För att få en uppfattning om i vilken utsträckning antibiotikapfylax används i Sverige, kontaktade projektgruppen STRAMA (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotika-

resistens). STRAMA-gruppen har delat med sig av data från de punkt-prevalensstudier som genomfördes år 2003, 2004 och 2006. I studien registrerades antibiotikaanvändning på sjukhus relaterat till diagnos. Under två veckor i november 2003, 2004 och 2006 registrerades data för antibiotikabehandlade patienter på sjukhus. Studierna omfattade drygt 13 500, 11 300 respektive 17 100 inneliggande patienter.

Följande frågor ansåg vi i projektgruppen viktiga att försöka få besvarade:

- Hur stor del av den totala antibiotikaförskrivningen går till profylax för de olika kirurgiska områdena?
- Vilken typ av antibiotika förskrivs i profylaktiskt syfte?
- Hur är profylaxen fördelad på korttids- respektive långtidsprofylax?

Andel antibiotika i profylaktiskt syfte

Andelen doser antibiotika som används i profylaktiskt syfte hade totalt sett inte förändrats vid de olika mättillfällena 2003, 2004 och 2006. Cirka 13 procent av all antibiotika som gavs under de undersökta dagarna användes för perioperativ profylax. Områdena gynekologi/obstetrik och ortopedi hade den högsta andelen perioperativ profylax genomgående för år 2003–2006, cirka 40 procent. Andra områden som vid något mättillfälle visade en hög andel antibiotikaprofylax bygger på så få observationer att det är svårt att säga något generellt om hur stor del av antibiotika som går till profylax, t ex plastikkirurgi. Thoraxkirurgi och gastroenterologi, som har relativt många observationer, visar en minskning med tiden av den antibiotika som används som profylax (Tabell 3.2.1).

Tabell 3.2.1 Andel profylax.

Klinik	Prof/ total ab 2003	Andel 2003 (%)	Prof/ total ab 2004	Andel 2004 (%)	Prof/ total ab 2006	Andel 2006 (%)
Allmän kirurgi	205/975	21	185/912	20	266/1242	21
BB/förlossning	7/35	20	7/22	32	21/63	33
Gastroenterologi	15/38	39	8/35	23	19/109	17
Gynekologi	48/128	38	56/118	47	71/159	45
Kardiologi	5/33	15	7/35	20	12/110	11
Kärlkirurgi	5/31	16	0/12	0	5/39	13
Lungmedicin	1/82	1	2/84	2	3/148	2
Ortopedisk kirurgi	215/525	41	165/419	39	285/688	41
Plastikkirurgi	8/21	38	7/25	28	21/40	53
Thoraxkirurgi	35/66	53	25/60	42	40/116	34
Urologi	40/106	38	41/106	39	43/160	27
Öron-näsa-hals	19/84	23	19/64	30	24/105	23

ab = Antibiotika; Prof = Profylax

Tabell 3.2.2 Typ av antibiotika i profylaktiskt syfte.

Preparat	PPS 2003	PPS 2004	PPS 2006	2003– 2006	Andel 2003–2006
Övre gastro					
Cefalosporiner	13	6	11	30	39%
Fluorokinoloner (J01MA)	3	0	0	3	4%
Imidazolderivat (J01XD)	9	5	9	23	30%
Isoxazolympenicilliner (J01C)	0	0	0	0	0%
Karbapenemer (J01DH)	0	0	1	1	1%
Nitroimidazolderivat (P01AB)	3	3	0	6	8%

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Preparat	PPS 2003	PPS 2004	PPS 2006	2003– 2006	Andel 2003–2006
Pc med betalaktamashämmare (J01CR)	1	0	3	4	5%
Sulfonamider + trimetoprim (J01EE)	3	2	1	6	8%
Tetracykliner (J01AA)	1	2	0	3	4%
Summa	33	18	25	76	100%
Nedre gastro					
Cefalosporiner (J01DB-DD)	24	31	27	82	29%
Fluorokinoloner (J01MA)	2	0	2	4	1%
Imidazolderivat (J01XD)	19	24	28	71	25%
Isoxazolylpenicilliner (J01CF)	1	2	0	3	1%
Karbapenemer (J01DH)	1	1	2	4	1%
Linkosamider (J01FF)	0	1	1	2	1%
Nitroimidazolderivat (P01AB)	16	10	29	55	20%
Pc med utvidgat spektrum (J01CA)	0	0	1	1	0%
Sulfonamider + trimetoprim (J01EE)	13	6	30	49	18%
Tetracykliner (J01AA)	3	1	3	7	3%
Triazolderivat (J02AC)	0	1	0	1	0%
Summa	79	77	123	279	100%
Kärlkirurgi					
Andra generationens cefalosporiner (J01DC)	0	1	1		10%
Isoxazolylpenicilliner (J01CF)	5	4	9		90%
Summa	5	5	10		100%
Gynekologi					
Fluorokinoloner (J01MA)	1	0	1	2	1%
Första generationens cefalosporiner (J01DB)	4	1	1	6	3%
Imidazolderivat (J01XD)	9	7	10	26	15%

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Preparat	PPS 2003	PPS 2004	PPS 2006	2003– 2006	Andel 2003–2006
Isoxazolylpenicilliner (J01CF)	1	0	1	2	1%
Nitroimidazolderivat (P01AB)	13	21	20	54	31%
Pc med betalaktamashämmare (J01CR)	3	7	6	16	9%
Pc med utvidgat spektrum (J01CA)	0	0	3	3	2%
Sulfonamider + trimetoprim (J01EE)	8	6	13	27	15%
Tetracykliner (J01AA)	3	6	5	14	8%
Summa	48	56	71	175	100%
Ortopedisk kirurgi					
Andra generationens cefalosporiner (J01DB)	27	16	24	67	10%
Fluorokinoloner (J01MA)	1	1	1	3	0%
Första generationens cefalosporiner (J01DB)	3	3	0	6	1%
Glykopeptider (J01XA)	0	0	2	2	0%
Isoxazolylpenicilliner (J01CF)	168	132	233	533	80%
Karbapenemer (J01DH)	0	1	0	1	0%
Linkosamider (J01FF)	13	11	24	48	7%
Nitroimidazolderivat (P01AB)	0	1	0	1	0%
Trimetoprim (J01EA)	3	0	0	3	0%
Tredje generationens cefalosporiner (J01DD)	0	0	1	1	0%
Summa	215	165	285	665	100%
Urologi					
Aminoglykosider (J01GB)	1	2	3	6	5%
Cefalosporiner (J01DB-DD)	8	5	9	22	18%
Fluorokinoloner (J01MA)	19	14	12	45	36%
Imidazolderivat (J01XD)	2	0	2	4	3%
Nitroimidazolderivat (P01AB)	1	0	1	2	2%

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.2 fortsättning

Preparat	PPS 2003	PPS 2004	PPS 2006	2003– 2006	Andel 2003–2006
Pc med betalaktamashämmare (J01CR)	0	0	1	1	1%
Pc med utvidgat spektrum (J01CA)	1	2	0	3	2%
Sulfonamider + trimetoprim (J01EE)	4	15	14	33	27%
Trimetoprim (J01EA)	4	3	1	8	6%
Summa	40	41	43	124	100%

Tabell 3.2.3 Profylaxens längd. Totalt för alla undersökta kliniker.

Terapiorsak	Studie			Andel		
	PPS 2003	PPS 2004	PPS 2006	2003 (n=625)	2004 (n=509)	2006 (n=796)
En dos	148	130	258	24%	26%	32%
Ett dygn	183	178	293	29%	35%	37%
>1 dygn	294	201	245	47%	39%	31%
Summa	625	509	796	100%	100%	100%

Tabell 3.2.4 Profylaxens längd, uppdelat på kirurgiska områden.

Terapiorsak	PPS 2003	PPS 2004	PPS 2006	Andel 2003	Andel 2004	Andel 2006
Urologi						
C1, profylax en dos	5	8	10	14%	21%	25%
C2, profylax ett dygn	4	5	7	11%	13%	18%
C3, profylax >1 dygn	28	26	23	76%	67%	58%
Summa	37	39	40	100%	100%	100%

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.4 fortsättning

Terapiorsak	PPS 2003	PPS 2004	PPS 2006	Andel 2003	Andel 2004	Andel 2006
Kärlkirurgi						
C1, profylax en dos	1		1	20%		20%
C2, profylax ett dygn	3		3	60%		60%
C3, profylax >1 dygn	1		1	20%		20%
Summa	5		5	100%		100%
Gynekologi						
C1, profylax en dos	26	35	42	79%	90%	86%
C2, profylax ett dygn	2	1	3	6%	3%	6%
C3, profylax >1 dygn	5	3	4	15%	8%	8%
Summa	33	39	49	100%	100%	100%
Ortopedi						
C1, profylax en dos	23	6	39	11%	4%	14%
C2, profylax ett dygn	115	112	176	54%	69%	63%
C3, profylax >1 dygn	76	45	65	36%	28%	23%
Summa	214	163	280	100%	100%	100%

SBU vill tacka STRAMA:s projektledare Mats Erntell och Gunilla Skoog, som bistått vid framtagningen av dessa uppgifter.

4. Den systematiska litteraturöversikten

4.1 Antibiotikaprofylax vid gastrointestinal kirurgi, övre gastrointestinalkanalen

Inledning

Till den övre delen av gastrointestinalkanalen räknas esofagus, ventrikel, duodenum, lever, gallvägar och pankreas. I esofagus, ventrikel och duodenum är mängden mukosa-associerade bakterier betydligt lägre än i kolon och rektum. Trots detta är postoperativa infektioner vanliga.

Slutsatser

Postoperativa infektioner är ovanliga vid kolecystektomi (öppen och laparoskopisk teknik). Antibiotikaprofylax minskar dock antalet postoperativa infektioner för patienter med riskfaktorer vid kirurgi i gallblåsan (öppen och laparoskopisk teknik) jämfört med ingen profylax eller placebo. Det går inte att avgöra vilket preparat som är mest effektivt. Även vid operation i magsäcken och vid perkutan endoskopisk gastrostomi ger antibiotikaprofylax färre postoperativa infektioner.

Endos- eller korttidsprofylax är lika effektiv som långtidsprofylax för operation i gallblåsa.

Antalet postoperativa infektioner minskar inte signifikant med antibiotikaprofylax vid ERCP.

Det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra värdet av antibiotikaprofylax vid lever- och esofagusoperationer.

Antalet postoperativa infektioner vid bräckkirurgi minskar inte vid antibiotikaprofylax. Detta gäller också vid användning av nät. Det saknas studier som belyser värdet av antibiotikaprofylax vid ärrbräckplastik av bukväggsbräck.

Vid operation av misstänkt blindtarmsinflammation kommer man i en terapisisituation, även om den preoperativa diagnostiken inte alltid är korrekt. En dos antibiotika givet preoperativt sänker infektionsfrekvensen. Samma förhållande gäller vid operation av patienter med misstänkt penetrerande buktrauma.

Evidensgraderade resultat

- Gallblåsa: Vid öppen eller laparoskopisk teknik behövs inte antibiotikaproylax för patienter utan riskfaktorer (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Riskpatienter (diabetes mellitus, kolekystit, kolecokuskonkrement; stasikterus) kan behöva antibiotikaproylax (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Endosproylax är lika effektivt som flerdosproylax (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilket preparat som är mest effektivt.
- ERCP ("endoscopic retrograde cholangiopancreatography"): Det finns ingen indikation för antibiotikaproylax med undantag för patienter med stasikterus (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Lever: Vetenskapligt underlag saknas.
- Pankreas: Vetenskapligt underlag saknas.
- Esofagus: Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för värdet av antibiotikaproylax (⊕○○○).
- Ventrikel: Antibiotikaproylax minskar frekvensen postoperativa infektioner till mindre än 10 procent (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Tredje generationens cefalosporiner har bättre effekt än andra generationens cefalosporiner (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- PEG ("percutaneous endoscopic gastrostomy"): Antibiotikaproylax minskar frekvensen postoperativa infektioner till mindre än 10 procent (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Bråckkirurgi: Det finns ingen indikation för antibiotikaproylax med undantag för patienter med nedsatt immunförsvar (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

- Blindtarmsinflammation: Antibiotikaprofylax givet i en dos minskar frekvensen postoperativa infektioner (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Penetrerande buktrauma: Antibiotikaprofylax givet i en dos minskar frekvensen postoperativa infektioner (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Vid användning av antibiotika med kort halveringstid (1–2 timmar) bör dessa administreras 30–60 minuter före incisionen (måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Tabell 4.1.1 Antibiotikaprofylax, övre gastrointestinalkanalen. Sammanfattande beskrivning av utfallet (SSI) i de granskade studierna.

Effektmått SSI	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standardgrupp (min-max)	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Appendicit Antibiotika vs placebo	9 576 (45)				Starkt ⊕⊕⊕⊕	Baserat på en Cochrane-rapport av Andersen 2005 [4]
Bräckoperation Antibiotika vs placebo	2 507 (8)	3%	OR 0,54	15 färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Ingen statistisk skillnad. Baserat på en metaanalys av Aufenacker 2006 [3]
ERCP Antibiotika vs placebo	1 389 (7)	5,8%	RR 0,58 (0,22–1,55)	23 färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Ingen statistisk skillnad. Baserat på en metaanalys av Bai 2009 [1]
Gallblåskirurgi, riskpatienter Endos- vs flerdosprofylax	2 263 (5)	4,7% (3,7–7,3%)	RR 0,78 (0,52–1,15)	11 färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Ingen statistisk skillnad
Laparoskopiskolecystektomi, riskpatienter Antibiotika vs placebo	163 (2)	6,5% (3,8–10,0%)	RR 0,89 (0,26–2,99)	8 färre	Begränsat ⊕⊕○○	Ingen statistisk skillnad. Studiekvalitet –1 Oprecisa data –1
PEG Antibiotika vs placebo	1 100 (10)	26%	OR 0,31	174 färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Baserat på en Cochrane-rapport av Lipp 2006 [2]
Penetrerande buktrauma 1 dags profylax vs 5 dagar	617 (2)	5,5% (0–11,2%)	RR 0,97 (0,51–1,83)	3 fler	Begränsat ⊕⊕○○	Ingen statistisk skillnad. Studiekvalitet –1 Oprecisa data –1
Ventrikelkirurgi Antibiotika vs placebo	408 (4)	18,7% (9,1–28,6%)	RR 0,13 (0,05–0,30)	155 färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	

ERCP = "Endoscopic retrograde cholangiopancreatography"; KI = Konfidensintervall;
OR = Oddskvot; PEG = "Percutaneous endoscopic gastrostomy"; RR = Relativ risk;
SSI = Sårinfektion

Frågeställningar

- Vilken typ av antibiotikaprofylax är mest effektiv för att förhindra SSI ("surgical site infection") hos patienter som genomgår operationer inom övre gastrointestinalkanalen?
- Ska antibiotika över huvud taget ges vid dessa operationer?
- Är det skillnad mellan olika antibiotikagrupper?
- Är flerdos bättre än endos vid endosprofylax?
- Är oral administration lika bra som intravenös?
- Vilka doser bör man ge?
- När ska antibiotikaprofylax ges?

Inklusions- och exklusionskriterier

Alla studier med kontroller där frekvensen av SSI studerats hos patienter som genomgått elektiv eller akut kirurgi inom dessa organ. Studier som omfattar operationer inom flera organ har bara tagits med i de lägen, där man kunnat särskilja de olika organen i resultatredovisningen.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Den primära sökningen gällde både övre och nedre gastrointestinal kirurgi. Totalt identifierades 890 abstrakt. För frågeställningen om timing identifierades 144 abstrakt. För den fullständiga sökstrategin, se Bilaga 1 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/antibiotika. Med utgångspunkt från abstraktlistorna beställdes totalt 309 artiklar i fulltextformat, som kunde tänkas uppfylla inklusionskriterierna. Slutligen inkluderades i detta kapitel 118 studier om antibiotikaprofylax vid övre gastrointestinal kirurgi. Fördelning av studier ur kvalitetssynpunkt framgår i tabellen nedan.

Tabell 4.1.2 Antal artiklar per kvalitet.

	Hög	Medelhög	Låg
Appendicit (Cochrane)	45		
Bräck (Cochrane)	8	3	
ERCP (metaanalys)	2	2	
Esofagus		1	
Gallblåsa/gallvägar	6	19	8
Lever	1		
Pankreas		1	
PEG (Cochrane)	10		
Penetrerande buktrauma	2		
Ventrikel		8	2

ERCP = "Endoscopic retrograde cholangiopancreatography"; PEG = "Percutaneous endoscopic gastrostomy"

Beskrivning av studier och resultat

När ska antibiotikaprofylaxen ges? (Tabell 4.1.3)

År 1992 publicerade Classen och medarbetare en studie på 2 847 patienter som genomgick elektiva "rena till rena-kontaminerade" operationer på ett större sjukhus i USA [5]. Antibiotikaprofylaxen gavs mellan 2 timmar före operation till 24 timmar efter operation. Man kunde i denna studie visa att patienter som fick profylaxen inom två timmar före operation (oftast användes betalaktamantibiotika med kort halveringstid) hade en sårinfektionsfrekvens på 0,6 procent jämfört med 3,8 procent av patienterna som fick profylaxen för tidigt (2–24 timmar före operation) (RR = 6,7; 95 procent KI 2,9–14,7; $p < 0,0001$). Patienter som fick profylaxen mer än 3 timmar efter operationen hade en sårinfektionsfrekvens på 3,3 procent (RR = 5,8; 95 procent KI 2,6–12,3; $p < 0,0001$). En systematisk översikt från 1993 visade att postoperativ administration av antibiotika inte påverkade infektionsfrekvensen [6].

Weber och medarbetare publicerade 2008 en stor studie på patienter som genomgått olika slags kirurgi (organkirurgi, kärlkirurgi och traumatologi) [7]. I studien ingick 65 540 patienter, varav 5 721 (91,3 procent) kunde utvärderas. I denna prospektiva studie studerade man den totala SSI incidensen i förhållande till när antibiotika givits. Alla patienter fick cefuroxim ± metronidazol som profylax. I denna studie kunde man med multivariabel logistik regression visa att incidensen av SSI var signifikant högre om preparatet var givet mindre än 30 minuter före incisionen (OD = 1,95; 95 procent KI 1,4–2,8, $p < 0,001$) eller 60–120 minuter före (OD = 1,74; 95 procent KI 1,0–2,9, $p = 0,035$) jämfört med 30–59 minuter före operationen.

Ytterligare en studie publicerades i juli 2009 i tidskriften *Annals of Surgery* angående ”timing” av antibiotikaprofylax. Denna multicenter studie inkluderade 4 472 patienter som genomgått hjärtkirurgi, höft/knäproteskirurgi eller hysterektomi. Etthundratretton SSI rapporterades hos 109 patienter. Infektionsfrekvensen var 1,6 procent om preparatet (kort halveringstid) givits mellan 0–30 minuter före incisionen och 2,4 procent om det givits 30–60 minuter före ($p = 0,26$). Infektionsfrekvensen var signifikant högre ($p = 0,002$) om preparatet givits mer än 30 minuter efter incisionen [8].

Principer för antibiotikaprofylax

Många studier har visat att patienterna inte får sin antibiotikaprofylax i rätt tid, dvs om ett preparat med kort halveringstid (t ex ekvivalin, cefuroxim, cefotaxim; $T_{1/2}$ 1–2 timmar) används så ska detta ges 30–60 minuter före incision. Ges däremot preparat med lång halveringstid och fullständig absorption (t ex doxycyklin, trimetoprim/sulfa, metronidazol; $T_{1/2}$ 10–12 timmar) kan dessa ges på morgonen även om patienten opereras senare på dagen [9].

Operationer på gallblåsa och gallvägar (Tabell 4.1.4–4.1.5)

Bakterieförekomst i gallblåsa med stenar utan akut kolecystit finns hos cirka 10 procent av patienterna. Vanliga stammar är *Pseudomonas* species, *Klebsiella* species, *Escherichia coli* och enterokocker [10,11].

Infektionsfrekvensen vid elektiv operation är så låg att värdet av profylaktisk antibiotikatillförsel kan ifrågasättas [12]. Vi har bara identifierat en studie som jämför antibiotika mot placebo för icke högriskpatienter [13].

Hos patienter med olika riskfaktorer enligt nedan förekommer bakterier i gallblåsan i över 35 procent av patienterna [14].

Värdet av profylaktisk antibiotikatillförsel är störst hos högriskpatienter: äldre än 60 år, ikterus, kolecystit inom en månad respektive förekomst av koledokussten [13–15]. En dos antibiotika är effektiv [14,16–19].

Det finns flera äldre studier som jämför antibiotika mot antibiotika och som inte finner någon skillnad i förekomst av postoperativa sårinfektioner [17,20–22,66]. I en senare studie randomiserades mellan ampicillin/sulbactam och cefuroxim både vid öppen och laparoskopisk kolecystektomi [23]. Postoperativa infektioner är sällan förekommande, men något mer sällan i ampicillin/sulbactam-gruppen. Detta antibiotikum har bättre täckning av enterokocker men ska sannolikt endast användas hos högriskpatienter som definierats som ovan. Det måste betonas att enterokocker sällan orsakar postoperativa infektioner vid gallvägskirurgi.

Gallvägskirurgi har genomgått stora förändringar sedan 1990 med ett allt större inslag av laparoskopiska operationer och endoskopiska behandlingar, vilket minskar värdet av äldre studier som enbart undersöker öppen kirurgi [25,26,28,31,32].

Laparoskopisk kolecystektomi

Så kallad titthålsoperationsteknik har tagit över den öppna tekniken för operation av gallblåsa under de senaste 15 åren. När det gäller profylaktisk antibiotikatillförsel gäller samma regel som för öppna operationer. Profylaktisk tillförsel av antibiotika påverkar inte den postoperativa infektionsfrekvensen [10,34–36]. Enda undantaget är vissa riskpatienter: akut kolecystit, ikterus, koledokuskonkrement, nedsatt immunsvär (t ex diabetes) och implantat [11,36,38]. Dessa studier ingår i tre identifierade metaanalyser [33,37,65]

Accidentell perforation under operation av gallblåsan uppges förekomma i 10–20 procent av operationerna. Det är oklart om detta ökar risken för postoperativa infektioner och om ett läckage av galla till bukhålan utgör indikation för antibiotikatillförsel. I dessa situationer blir det fråga om behandling, även om avsikten är att förhindra infektion.

I en prospektiv jämförande studie inkluderades 166 patienter med accidentell perforation av gallblåsan. De delades upp slumpmässigt och 80 patienter fick 1 gram cefotaxim under operationen och ytterligare 2 doser 8 och 16 timmar senare. Åttiosex patienter erhöll ingen antibiotika. I båda grupperna sköljdes området subhepatiskt med 500 mL koksalt. Det förekom 2 infektioner (2,5 procent) i gruppen med antibiotika och 3 infektioner (3,4 procent) i gruppen utan antibiotika [39]. I en multivariatanalys identifierades ålder äldre än 60 år, mer än 70 minuter operationstid och ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System) 3 som ökad risk för infektioner. Det vetenskapliga stödet för insättning av antibiotika i dessa situationer är således svagt.

ERCP ("Endoscopic retrograde cholangiopancreatography") (Tabell 4.1.6)

Med ERCP behandlas idag patienter med koledokuskonkrement eller stasikterus, som tidigare krävde operativ behandling med signifikant morbiditet.

Det är väl dokumenterat att upp till en tredjedel av patienter som genomgår ERCP, får en övergående bakteriemi. De vanligaste bakterierna är *Enterobacteriaceae* (särskilt *Escherichia coli*), *Klebsiella* species, *Streptococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterokocker och *Staphylococcus epidermidis*. Mindre än 1 procent av patienterna utvecklar kliniskt signifikant infektion men risken ökar till nästan 10 procent vid stasikterus [40].

Det finns flera RCT sammanställda i metaanalyser, som visar att profylaktisk antibiotikatillförsel vid ERCP inte påverkar den postoperativa infektionsfrekvensen [1,67]. Undantag är patienter med stasikterus, framför allt orsakad av sten. I en studie har oral ciprofloxacin jämförts

med intravenöst givet cefazolin. Det förra synes ha bättre effekt, även om skillnaden inte är stor [40].

Leverkirurgi (Tabell 4.1.7)

Det finns bara en randomiserad kontrollerad studie av värdet med antibiotikaproylax vid leverresektion [41]. Studien, som är från 1998 visar att antibiotika inte förhindrar postoperativa infektioner. Dock har antibiotika getts postoperativt och under sju dagar. Det måste beaktas att många leverresektioner idag görs på patienter som fått cytostatika och med utvecklad fettlever. Dessa patienter har en sänkt RES-funktion (Reticulo-Endothelial System-function) och kan vara mer infektionskänsliga än patienter utan cytostatikabehandling. Data saknas dock.

Pankreaskirurgi (Tabell 4.1.8)

Bara en studie finns att tillgå gällande pankreaskirurgi (i bukspottkörteln) och antibiotikaproylax [42]. I studien ingår både pankreaskirurgi och kolonkirurgi och resultaten är inte tydligt särredovisade. Antal patienter är litet och det finns ingen placebokontroll utan oral tillförsel jämförs med intravenös. Oral tillförsel preoperativt synes bättre, men vi saknar data för klinisk vägledning vid pankreaskirurgi.

Esofaguskirurgi (Tabell 4.1.9)

Bakterieförekomst i esofagus hos patienter med cancer är relativt okänd. I en studie av Sharpe och medarbetare från år 1992, togs sputumprov före operation och det fanns bakterier hos 192 av 226 patienter [43]. Vanligast förekommande var hemolytiska streptokocker, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* och enstaka tarmbakterier hos några patienter.

Det finns bara en randomiserad studie med antibiotikaproylax vid esofaguskirurgi [43]. Denna jämför tre olika antibiotikaregimer vid resektion av esofagus cancer. Alla regimer pågår i fyra dagar. Kombinationen innehållande metronidazol är bäst i synnerhet vid kombination med cefuroxim. Alla patienter har opererats av en och samma kirurg, vilket är en styrka ur klinisk synvinkel, men man kan ifrågasätta generaliserbarheten av resultaten i studien.

Ventrikelkirurgi (Tabell 4.1.10)

Bakterieförekomst i ventrikelaspirat är under normala betingelser mycket låg. Den största delen av ventrikelkirurgi (operation i magsäcken) görs idag vid ventrikelcancer och i denna patientgrupp har cirka 50 procent bakterier. Vanligt förekommande är *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, *Enterobacter* species, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, betastreptokocker och enterokocker [44].

Det finns sex kontrollerade studier med antibiotikaproylax vid ventrikelkirurgi med placebokontroll, publicerade under åren 1977–1984 [44–48,69]. För obehandlade kontrollpatienter föreligger en postoperativ sårinfektionsfrekvens på 24–48 procent, medan intraabdominella abscesser förekommer i 10–25 procent. I flera studier har bakterieförekomst analyserats i ventrikelaspirat eller mukosa och bakterieväxt förekommer hos cirka hälften av patienterna, så risken för peroperativ kontamination är påtaglig. I en studie från 1967 har placebogruppen en infektionsfrekvens på bara 9,5 procent [45].

Profylaktisk antibiotikatillförsel (cefaloridin, cefamandole, cefazolin, cefoxitin eller cefotaxim) sänker postoperativa infektioner till 0–10 procent. Regimerna består i regel av 2–4 doser och är svåra att jämföra men tendensen är tydlig.

Det finns flera studier som jämför olika antibiotika. De flesta studier berör patienter med ventrikelcancer och denna grupp av patienter har hög risk för intraoperativ kontamination [49–53,69].

Olika kombinationer av antibiotika och olika doseringsscheman gör studierna svåra att jämföra.

Ventrikelkirurgi vid fetma

Det finns bara två studier med relevanta kontroller varav en med medelhög kvalitet som undersöker gastric bypass [54]. En studie med låg kvalitet undersökte ”vertical banded gastroplasty” [55]. Det går inte att dra några säkra slutsatser från dessa men doser av antibiotika kan behöva justeras uppåt – möjligen dubblas. Detta gäller endast fettlösliga anti-

biotika. Dessa patienter har en ökad infektionsbenägenhet, vilket bl a beror på den höga förekomsten av diabetes.

Perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) (Tabell 4.1.11)

Profylaktisk antibiotikatillförsel minskar frekvensen postoperativa infektioner vid placering av gastrostomi [2]. En dos given peroralt är att föredra.

Bräckkirurgi (Tabell 4.1.12)

Operation av bräck är liksom operation av brösttumörer rena ingrepp och har sannolikt samma låga risk för kontamination av hudflora. En tidig studie jämför cefonicid med placebo. Antal infektioner var 2,3 respektive 4,2 procent vid bräckoperationer (tre gånger högre vid bröstkirurgi). I studien användes inte nät ("mesh") [56].

Användning av "mesh" är nu i regel standard vid bräckkirurgi ("tension-free repair").

I en metaanalys från 2006 inkluderades 8 av 26 tillgängliga RCT [3]. Det förelåg postoperativa infektioner hos 18 av 1 230 patienter (1,5 procent) med antibiotikaprofylax och 38 av 1 277 patienter (3,0 procent) vid placebo (OR = 0,54; 95 procent KI 0,24–1,21), NNT är 74. Frekvensen djupa infektioner var 0,3 respektive 0,6 procent (OR = 0,50; 95 procent KI 0,12–2,09), NNT var 401.

Författarna konkluderar att det idag inte finns indikation för antibiotikaprofylax vid bräckkirurgi utom hos patienter med ökad infektionsbenägenhet (diabetes mellitus, kortisonbehandling eller annan påverkan av immunförsvar) eller vid långa operationstider (mer än 60 minuter) [3]. En senare Cochrane-översikt liksom två andra RCT bekräftar resultaten av metaanalysen [57,58,59].

En studie som jämförde oral respektive intravenös tillförsel av amoxicillin, fann ingen skillnad i antalet djupa infektioner efter operationen [62].

Det finns idag inga RCT av antibiotikaprofylax vid laparoskopiska operationer. Det finns inga skäl att anta att andra regler ska gälla här än vid öppen teknik.

Ärr – bråck

Denna typ av operation har högre postoperativ infektionsfrekvens. Vid dessa operationer krävs i regel mer omfattande dissektioner i vävnad med dålig cirkulation, större risk för postoperativt hematom och ökat användande av dränering postoperativt.

Det finns bara en RCT i detta fält, inkluderad i metaanalysen av Aufenacker från år 2006 [3]. Denna indikerar en minskad risk för infektioner med 23 procent vid antibiotikaprofylax, men antal patienter är litet [60]. En annan okontrollerad studie anger en sänkning av infektionsfrekvens från 18,1 till 13,6 procent [61].

De flesta studier använder cefalosporiner som profylax (cefonicid, cefuroxim, cefazolin) eller amoxicillin + sulbactam eller klavulansyra.

Blindtarmsoperation (Tabell 4.1.13)

I en Cochrane-översikt visas att frekvensen postoperativa infektioner och intraabdominella abscesser minskar med antibiotikaprofylax vid blindtarmsoperation: vare sig denna görs med öppen eller laparoskopisk teknik [4]. En dos synes räcka. Ett flertal studier använder Metronidazol 500 mg eller 1 gram, ofta som suppositorium. En del använder ytterligare tre doser under första dygnet men resultatet är detsamma.

Penetrerande buktrauma (Tabell 4.1.14)

Två stora prospektiva studier har jämfört intravenös antibiotikatillförsel under ett dygn mot fem dygn. Första dosen har getts omedelbart efter ankomst till akutmottagningen. Behandling under ett dygn ger samma låga postoperativa infektionsfrekvens som fem dygns behandling. Kolonperforation och chock vid ankomst till sjukhus ökar risken för infektiösa komplikationer, men överlag är komplikationer anmärkningsvärt få. I studierna har cefoxitin 1 g respektive ampicillin/sulbactam 3 gram använts [63,64].

Table 4.1.3 Timing.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Classen 1992 [5] USA	Prospective cohort	Timing of antibiotic prophylaxis. Follow-up 12 months (6 month 1985 and 6 month 1986). 2 847 pts undergoing clean or clean-contaminated operations. Abdominal hysterectomy the most common (10%). Female/male: 1 758/1 089. Age: 11–97 years. All pat received prophylaxis at least 24 h post-op and >80% received prophylaxis at least for 48 h. 4 antibiotics (all intravenous cephalosporins with short half-life) accounted for 84% of all antibiotic used	I1: Antibiotic 2 h before incision (n=1 708) I2: Antibiotic during 3 h after incision (n=282) I3: Antibiotic between 3 and 24 h after the incision (n=488)		<u>SSI</u> I1: 10 pts (0.6%) I2: 4 pts (1.4%) RR 2.4 (95% CI 0.9–7.9) p=0.12 I3: 16 pts (3.3%)		Moderate The time of follow-up for SSI is not mentioned. Lots of different operations
Cosimelli 1993 [6] Italy	Systematic review	36 RCT, 6 069 pts colorectal cancer surgery	I: Perioperative administration of antibiotics	C: Postoperative administration of antibiotics	Perioperative administration of antibiotics provided fewer infections than other regimes p>0.0001		Moderate
Raab 2001 [9] Sweden	Prospective study	Elective colorectal surgery 24 pts. Female/male: 13/11. Mean age: 57 years (27–81)	Trimethoprim-sulphamethoxazole (160 mg resp 800 mg) and metronidazole (2 g) at 06.30 on the day of the operation		Oral antibiotic prophylaxis in the morning gives satisfactory serum concentrations independently of when the operation is done during the day	0	Moderate
Steinberg 2009 [8] USA	Prospective study, Multi-center	Cardiac, hip/knee arthroplasty, hysterectomy 4 472 pts from 29 hospitals	I: Antibiotic prophylaxis within 30 min prior to incision	C: Antibiotic prophylaxis 31–60 min prior to incision	<u>SSI</u> I: 1.6% C: 2.4% OR 1.74 (95% CI 0.98–3.04)		Moderate
Weber 2008 [7] USA	Prospective study	3 836 surgical procedures	I: Antibiotics 59–30 min before incision	C: Antibiotics <30 min before incision	<u>Multivariate logistic regression</u> <u>SSI</u> I vs C: OR 1.95 (95% CI 1.4–2.8) p<0.001		Moderate

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; n = Number of patients; OR = Odds ratio; pts = Patients; RR = Risk ratio; SSI = Surgical site infection

Table 4.1.4 Laparoscopic cholecystectomy.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Agrawal 1999 [20] Nepal	CT	Compare 2nd, 3rd generation. Cephalosporins vs fluoroquinolones. Defined SSI. Double blind. Follow-up 14 days	I1: Ciprofloxacin 200 mg iv at surgical incision + 12 later (n=45) I2: Ciprofloxacin 200 mg iv post-op q 12 h for 2 days (n=35) I3: Cefuroxime (n=45) 750 mg iv at incision + 12 h later	C: No ab	<u>SSI</u> I1: 2 (4.4%) I2: 9 (25.7%) I3: 3 (6.6%) C: 8 (26.7%)	Not stated	Moderate Ciprofloxacin should be given pre-op. Can be recommended, equally effective as cefuroxime
Al-Ghnam 2003 [33] United Kingdom	Meta- analysis	5 studies. 3 RCT and 2 comparisons to no ab. SSI defined	I: ab 1–3 doses cephalosporin prophylaxis (n=528)	C: No ab	<u>SSI</u> I: 8 pts with infection (1.5%) OR 0.68 (95% CI 0.24–1.91) NNT 156 pts C: 8 pts (2.2%)		High No prophylaxis should be given. Risk pts excluded: acute cholecystitis, CBC, jaundice, immune depression or prosthetic implants
Catarci 2004 [37] Italy	Meta- analysis	6 RCT 1997–2001. All in meta-analysis by Al-Ghnam [33]. 974 pts (1 051 from beginning) SSI	I: Cephalosporins	C: No ab	<u>SSI</u> I: 2.8% OR 0.69 (95% CI 0.34–1.43) C: 4.40% NNT 63		Moderate No indication for ab. Risk factors: Acute cholecystitis, pancreatitis, jaundice, immunosuppression, prosthesis. Authors conclude that larger study should be performed with 990 pts per arm
Chang 2006 [10] Taiwan	RCT	277 pts with elective LC. 10% acute cholecystitis. Post-op infection by CDC. Pts blinded. Follow-up 4 weeks	I: Cefazolin 1 g at time of induction (n=141)	C: Saline (n=136)	<u>SSI</u> I: 1 pt (1.1%) C: 2 pts (1.5%)	0	High Well controlled for risk factors, spillage etc in meta-analysis [65]

The table continues on the next page

Table 4.1.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Choudhary 2008 [65] USA	Meta- analysis	RCT on prophylactic ab in LC 133 articles to start. 9 RCT included. n=1 437. 3 studies were double blinded. Single centres	I: Cefazolin, cefotaxime/ cefuroxime, cefotetan or cefotetan/cefazolin before operation	C: Placebo	<u>Superficial wound infections</u> I: 13/797 (1.6%) C: 15/640 (2.3%) OR 0.71 (95% CI 0.34–1.48) ns <u>Major infections (intraabdominal)</u> I: 2/630 (0.3%) C: 2/486 (0.4%) OR 1.03 (95% CI 0.25–4.20) ns <u>Distant infections (UTI, RTI)</u> I: 4/499 (0.8%) C: 6/297 (2.0%) OR 0.49 (95% CI 0.13–1.81) ns	–	High No benefit of ab in low- risk patients. High-risk pts: >60 years, diabetes mellitus, acute colic within 30 days, jaundice, acute cholecystitis or cholangitis
Guzmán- Valdivia 2008 [39] Mexico	Prospec- tive, com- parative study	Accidental perforation of gallbladder during laparoscopic chole- cystectomy with escape of bile. 166 pts were divided into 2 groups at random. Follow-up 30 days	I: Cefotaxime 1 g iv during operation + 1 g iv q 8 h (2 doses) (n=80)	C: No antibiotics (n=86)	<u>Postoperative wound or intraabdominal infection</u> I: 2/80 (2.5%) C: 3/86 (3.4%) ns	Not stated	Moderate Spillage of gallstones, no follow-up. Not given. Accidental perforation occurs in 11–20% of operations. Ab not indi- cated unless risk factors: ASA >3, Operation time >70 min

The table continues on the next page

Table 4.1.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Higgins 1999 [34] United Kingdom	RCT	412 pts elective laparoscopic cholecystectomy. Power analysis. Blinded. Follow-up 30 days. Defined SSI	I1: Cefotetan 1 g iv (n=137) within 60 min before operation I2: Cefazolin 1 g iv (n=140)	C: Placebo 50 mL NaCl (n=135)	<u>Infection rate</u> I1: 3 superficial infections 2.2% I2: 2 superficial and 2 distant infections 2.9% C: 2 superficial infections and 1 distant infection – 2.2% overall infection rate	38 pts Protocol violation I1: 13, I2: 11, C: 14	High Cefotetan 3 times more expensive. Power analysis after study. Shows 5 444 pts would be needed to show a difference. Selected group with no acute cholecystitis, cholechoithiasis or acute pancreatitis
Illig 1997 [35] USA	RCT	Elective laparoscopic cholecystectomy. Power calculation. Defined SSI. Low-risk pts: no acute cholecystitis jaundice, DM, immunosuppression foreign body. Follow-up 30 days	I: Cefazolin 1 g 30 min before operation, 8 and 16 h after (n=128)	C: Placebo (n=122)	<u>Major infection</u> I: 0% C: 1 pt (0.8%) <u>Minor infection</u> I: 1 pt (0.8%) C: 3 pts (2.5%)	34 pts got more ab than in protocol	Moderate Risk factors: old age – not strong association. Low number of patients. Administration of ab did not influence bacteria in bile
Koc 2003 [38] Turkey	RCT	112 pts with elective LC. Low-risk pts – no biliary obstruction, cholecystitis. Post-op infection defined. 30 days follow-up. Teams and pts blinded. Multivariate analysis	I: Cefotaxime 2 g before operation and 24 h after	C: Saline	<u>Infection</u> I: 1/49 (2.04%) C: 1/43 (2.32%)	20 pts Protocol violation	Moderate No indication of ab in LC. Multivariate analysis for risk factors, diabetes mellitus, cholecystitis. No spillage of infected bile
Kuthe 2006 [11] India	RCT	93 pts with elective LC. Randomisation – random number. 4 weeks follow-up. Blinded surgical team. SSI	I: Cefuroxime 1.5 g iv at induction of anesthesia (n=40)	C: Saline (n=53)	<u>Wound infection</u> I: 1 pt (2.5%) C: 2 pts (3.7%)	11 pts (Spillage, conversion)	Moderate Age, weight, duration, positive bile culture no risk. Diabetes, cholecystitis risk factors

The table continues on the next page

Table 4.1.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Tocchi 2000 [36] Italy	RCT	Elective laparoscopic cholecystectomy. Multivariate analysis of risk factors. Observer blinded. SSI defined. Follow-up 4 weeks	I: 30 min before anesthesia and at 24 h 2 g cefotaxime (n=44)	C: Isotonic saline at same time- points (n=40)	<u>Post-op infection rate</u> I: 3 wound infections, 1 UTI, 1 subhepatic abscess Overall infection rate 11.3% C: 4 wound infections, 1 bronchopneumonia, 2 UTI Overall 15.5%	6 pts	Moderate Risk factors: Biliary colic within 30 days prior to operation or DM. Age no risk factor

ab = Antibiotics; ASA = Acetylsalicylic acid; C = Control group; CDC = Centers for disease control; CI = Confidence interval; CT = Controlled trial; DB = Double blind; DM = Diabetes mellitus; I = Intervention group; iv = Intravenous; LC = Laparoscopic cholecystectomy; n = Number of patients; NNT = Number needed to treat; NS = Non significant; OC = Open cholecystectomy; OR = Odds ratio; Pts = Patients; q = Every; RCT = Randomised controlled trial; RTI = Respiratory tract infection; SSI = Surgical site infection; UTI = Urinary tract infection

Table 4.1.5 Open cholecystectomy.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Aloj 1991 [66] United Kingdom and Italy	RCT	Compare to ab. SSI defined. 103 pts with OC. Risk factors evaluated (>60, jaundice, cholangitis, CBD stones, previous biliary surgery). Bile cultures	I1: Piperacillin 2 g im before surgery and 12 h interval for 48 h (n=56). I2: Tobramycin 100 mg im at same intervals (n=47)		<u>SSI</u> I1: 7 (12.5%) I2: 11 (23.4%)	Not stated	Moderate
Dervisoglou 2006 [23] Greece	RCT	Compare ampicillin/subactam with coverage of Enterococcus sp vs cephalosporin 1 center. OC (n=288) or laparoscopic cholecystectomy: (n=190). Computer randomisation. Infection defined. Power calculation. 549 evaluated, 418 pts eligible. Follow-up 4 weeks	I1: Ampicillin-sulbactam 3 g iv at induction of anesthesia (n=211) I2: Cefuroxime 1.5 g at same schedule (n=207)		<u>Wound infection</u> I1: OC 1/211 Lap group: 0/93 I2: OC 18/207 Lap group: 5/97	44 emergency operations, 37 acute cholecystitis, 26 other simultaneous operations, 19 allergy, other diseases	High Enterococcus common in infected pts. Fewer diabetic pts in I1 had infection than I2 (equal number of DM). OC was more commonly performed in high-risk pts
Fabian 1988 [25] USA	RCT	Multicenter (5) 10 per trial of two cephalosporins in elective biliary surgery (mostly OC). Computer randomisation. n=260	I1: Cefotetan 2 g iv 30 min prior to operation + 6 h intervals for 24 h I2: Cefoxitin 2 g at same schedule. In later phase 1 g cefotetan dose was used		<u>Wound infection</u> I1: 2/155 I2: 2/68	37 pts (14%) protocol violation	Moderate No differences. Authors recommend cefotetan
Garcia-Rodriguez 1989 [26] Spain	RCT	1 451 pts with biliary surgery and gastric resection among others. Complications not separated. Only gallbladder and bile duct surgery	I1: Cefotaxime 1 g before operation (n=512). I2: Cefoxitin 2 g in 4 doses, one before, 6, 12 and 18 h post-op (n=514)		<u>Wound infection</u> I1: 3.3% I2: 7.5%. Statistically significant	7 pts in total. No info on post-op	Moderate Large material. Groups not separated. Majority OC. Cefotaxime most effective
Gazzaniga 1992 [16] Italy	RCT	Ultra short prophylaxis vs short prophylaxis. 44 centres (each centre at least 10 pts). Power calculation. Follow-up 1 week. Defined SSI	I: Ceftazidime 2 g iv at anesthesia induction (n=386)	C: Ceftazidime 1 g iv 30 min before operation + 6 and 12 h after first dose (n=382)	<u>Wound infection</u> I1: 2.9% C: 3.7% <u>Sepsis</u> I: 0.3% C: 0.3%	12 pts in I and 3 in C because protocol violation	Moderate Large study. Low infection rate. Ultra short regimen preferred. Sponsored by Glaxo

The table continues on the next page

Table 4.1.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Grant 1992 [15] USA	RCT	Comparison of two broad-spectrum cephalosporins. Multicenter (8 hospitals). Blinded high-risk pts (obesity, >70 years, acute cholecystitis, DM, obstructive jaundice). Bile cultures. SSI defined. n=292	I1: Cefanandole 1 g iv 30 min prior to skin incision (n=144) I2: Cefotaxime 1 g iv at same schedule (n=148)		<u>SSI</u> I1: 6 pts (4%) I2: 2 pts (1%) No difference. 55% positive cultures. Infections occurred in high-risk pts	Not stated	Moderate
Hjortrup 1991 [17] Denmark	RCT	Compare to cephalosporins. with OC, high risk for infection – not defined. Sealed envelopes. SSI defined. Power calculation. n=219 Follow-up 4 weeks.	I: Ceftriaxone 1 g iv at skin incision (n=112)	C: 1.5 g cefuroxime iv at skin incision + 8 h (n=107)	<u>Wound infection</u> I: 3 pts (3%) C: 4 pts (4%) <u>Intraabdominal abscess</u> I: 1 pt (1%) C: 2 pts (2%)	None	Moderate No difference. High risk not defined
Hjortrup 1991 [17] Denmark	RCT	Compare one dose to two doses. OC – high risk, not defined. SSI defined. Sealed envelopes. Power calculation. n=219 Follow-up 4 weeks	I1: Ceftriaxone 1 g iv at skin incision (n=112) I2: Ceftriaxone 1.5 g at skin incision + 1 dose 8 h later (n=107)		<u>SSI</u> I1: 4 pts I2: 6 pts	None	Moderate One dose as effective. High risk not defined
Krajden 1993 [18] Canada	RCT	High-risk pats with OC. Age >70 years, acute cholecystitis, obstructive jaundice, CBC, previous biliary surgery, diabetes, uremia, immuno-suppressive drugs. Randomisation by computer. n=103 Follow-up 6 weeks	I1: Piperacillin 2 g iv < 1b before op and q 6 h for 24 h (n=41). I2: Cefazolin 1 g iv as above schedule (n=40)		<u>SSI</u> I1: 3 pts I2: 1 pt	22 reasons not given	High Defined high-risk pts. From cultures it was shown that all isolated were sensitive to piperacillin but only 60% to cefazolin

The table continues on the next page

Table 4.1.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Leaper 1986 [28] United Kingdom	RCT	Compare 3rd generation cephalosporin to routine. n=100 Follow-up 6 weeks.	I1: Cefotetan 1 g iv at induction of anesthesia I2: Cephazolin 1 g iv induction of anesthesia		<u>Wound infection</u> I1: 0 pts I2: 5 pts <u>Chest infection</u> I1: 5 pts I2: 6 pts	6 pts violation	Moderate Equally effective. Placebo unethical. Cultures without reaction to infection. Cefotetan: good penetration to site
Lewis 1995 [13] Canada	RCT	Clean surgery. 52 thyroid/head and neck; 112 breast; biliary 225; other laparotomy 120; vascular 92; hernia 165. High/low risk. (Contamination, length of op) SSI defined. Blinded. Sample size of 800 pts calculated. n=775 Follow-up 6 weeks	I: Cefotaxime 2 g iv at call for operation	C: Placebo	<u>SSI</u> I: 3/306 low-risk pts 2/70 high-risk pts C: 12/306 low-risk pts 4/86 high-risk pts	23 pts	Moderate Mixture of pts. Conclude that prophylactic ab is of benefit, but questionally proven
Mayer 1982 [31] United Kingdom	RCT	Consecutive pts in one surgeon's hand. Carefully controlled. Randomisation. SSI defined. Blinded. All types of gastrointestinal surgery. n=500 Follow-up 4 weeks	I: Cephaloridine 1 g iv at induction of anesthesia	C: Cefuroxime 1.5 g iv at induction of anesthesia	<u>SSI</u> I: Gallbladder 6/45 pts (11.1%), Gastrodueodenal 1/15 pts (6.7%), C: Gallbladder 4/47 pts (8.5%), Gastroduodenal 3/24 pts (12.5%)		Moderate One surgeon series. Admits risk of type II error. No difference between groups Cephaloridine most cost effective
McArdle 1991 [21] United Kingdom		Open study with random allocation. Cefuroxime or ciprofloxacin iv; Ciprofoxacin po. Bile tract surgery, mostly OC, mostly elective. Relation bile culture, post-op infection. Follow-up 4 weeks	I1: Cefuroxime 1.5 mg iv on induction (n=69) I2: Ciprofloxacin 200 mg iv on induction (n=67) I3: Ciprofoxacin 750 mg po 1 hour before anesthesia (n=72)		<u>Positive cultures</u> I1: 32% I2: 33% I3: 32% <u>Wound infection</u> I1: 7 pts (10.9%) I2: 6 pts (9.7%) I3: 6 pts (9%)		Moderate Relation of infection and positive culture. Choice of antibiotics should be governed by costs

The table continues on the next page

Table 4.1.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Meijer 1990 [12] The Netherlands	Meta-analysis	78 RCT 42 included with 4 129 pts. OC with or without bile ducts. Defined infection. Ab vs no ab; 1st generation cephalosporins vs 2nd or 3rd generation; single dose vs multiple dose regimen. High-risk vs low-risk pts	I1: ab I2: 1st generation I3: Single dose ab	C1: No ab C2: 2nd or 3rd generation cephalosporins C3: Multiple doses ab	<u>Wound infection</u> I1 vs C1: 9% diff OR 0.3 (95% CI 0.23–0.28) In high-risk pts 25% diff. I2 vs C2: No sign diff I3 vs C3: No sign diff		High To detect a 9% difference in infection rate it is necessary to study 350 pts. The largest study comprises 330 pts. Stronger protective effect in high-risk pts and with longer follow-up
Meijer 1993 [14] The Netherlands	RCT Multi-center 14 hospitals	Patients with risk factors undergoing OC. Post-op infection defined. Computer based randomisation. Risk factors: >60 years, jaundice, cholecystitis within 1 month common bile duct calculi. n=1 077 Follow-up 6 weeks	I: Cefuroxime 1.5 g at induction + cefuroxime 0.75 g at 8 h and 16 h after operation (n=501)	C: Only first dose (n=503)	<u>Major infection</u> I1: 23 pts (4.6%) C: 19 pts (3.8%) <u>Minor infection</u> I: 33 pts (6.6%) C: 31 pts (6.2%)	73 pts	High Only risk patients. One dose is enough
Moesgaard 1989 [19] Denmark	RCT	Biliary surgery >95% OC. Other groups studied with similar design: gastroduodenal and colorectal surgery. Randomized, defined SSI. No power. Skin test to monitor DCH. n=191	I: Short term cefotaxime 2 g iv at start of operation and 1 g 2 h later (n=92)	C: Long term. Cefotaxime as above + 1 g at 8 and 16 h (n=99)	<u>SSI</u> I: 6/92 C: 7/99	13% protocol violation	Moderate Non significant. Short prophylaxis to be referred. No clear correlation between delayed cutaneous hypersensitivity and SSI
Morris 1989 [32] United Kingdom	RCT	Compare new combination of ab vs standard. OC. Bile cultures. Blinded. Infection defined. n=200 Follow-up 6 weeks	I1: Sulbactam 1 g/ampicillin 2 g iv at induction of anesthesia (n=96) I2: Cephazolin 1 g at same schedule (n=91)		<u>Wound infection</u> I1: 10 pts (11%) I2: 11 pts (11%)	12 pts protocol violation	Moderate A sensitive description of infection was accepted. Supported by Pfizer

The table continues on the next page

Table 4.1.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Skipper 1991 [22] United Kingdom	RCT	Compare 3rd generation cephalosporins to routine. Elective OC. Cultures. Defined infection. n=210 Follow-up 4 weeks	I1: Cefizoxime 2 g iv at induction of anesthesia (n=99) I2: Cephradine 2 g iv similarly (n=92)		<u>Wound infection</u> I1: 5/99 (5%) I2: 6/92 (6.5%) ns	19 pts protocol violation	Moderate New drug more expensive. Cephradine recommended for continued use

ab = Antibiotics; C = Control group; CBD = Common bile duct; DM = Diabetes mellitus;
h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; OC = Open
cholecystectomy; OR = Odds ratio; po = Per os; pts = Patients; RCT = Randomised
controlled trial; SSI = Surgical site infection

Table 4.1.6 ERCP.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Bai 2009 [1] China	Meta- analysis	7 studies including 1 389 patients. ERCP	I: Cefuroxime 1 g, 1.5 g or 2.0 g. 2 g iv 15 min, 30 min or 1 h before ERCP. Piperacillin 4 g iv 30 min before ERCP. Clindamycin 60 mg and gentamicin 80 mg im 1 h before ERCP	C: No ab or placebo	<u>Post ERCP cholangitis or sepsis</u> I: 23/684 (3.5%) C: 41/705 (5.8%) RR 0.58, (95% CI 0.22–1.55) <u>Studies with only suspected biliary obstruction</u> I: 12/425 (2.8%) C: 24/441 (5.4%) RR 0.33 (95% CI 0.03– 3.32) non-significant	Not stated	Moderate Ab should not be routinely used. Studies may be under- powered to detect benefit of prophylaxis. Only one study includes patients with suspected obstruction, but this was also negative. Antibiotics is not justified for unselected patients with incomplete drainage or immunosuppression may need prophylaxis
Davis 1998 [40] United Kingdom	RCT	Two ab in high-risk patients and ERCP (obstruction). Power calculation. n=150 Follow-up 7 days	I1: Ciprofloxacin 750 mg oral 12-hourly (n=77) I2: Cephazolin 1 g iv 12 hourly 90 min before ERCP and continued for 3 days (n=72)		<u>Sepsis/cholangitis</u> I1: 0 sepsis or cholangitis/sepsis I2: 3 pts with cholangitis/sepsis	0	Moderate Oral ciprofloxacin significantly better
Harris 1999 [67] USA	Meta- analysis	7 studies 1 235 pts. RCT of ab prophylaxis in ERCP, oral or iv	Cefotaxime 2 g iv 15 min before ERCP. Cefonicid 1 g iv 1 h before ERCP. Cefuroxime 1.5 g iv 30 min before ERCP. Piperacillin 4 g iv 30 min before ERCP. Minocycline 300 mg orally	Placebo or no inter- vention	<u>Bacteremia</u> RR 0.39 (95% CI 0.12–1.29) <u>Cholangitis/sepsis</u> RR 0.91 (95% CI 0.39–2.15)		High Not significant. One study positive, but they gave ab for 7 days after ERCP. Recommendation for use of ab high risk – endocarditis – biliary obstruction – pseudocysts

ab = Antibiotics; C = Control group; CI = Confidence interval; ERCP = Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.1.7 Liver.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Wu 1998 [41] Taiwan	RCT	Consecutive pts with elective liver resection. 90% malignant diagnoses. Randomisation type not given. n=127	I: Cephazolin 1 g iv every 6 h and gentamicin 80 mg every 8 h for 7 days beginning immediately after operation (n=65)	C: No ab (n=62)	<u>Infective complications defined as positive culture from infected site</u> I: 15 pts (23%) C: 14 pts (23%) <u>Intraabdominal abscesses</u> I: 8 pts C: 5 pts		High Groups well matched. Unique study. Clean surgery but reticulo-endothelial system reduced

ab = Antibiotics; C = Control group; h = Hours; I = Intervention group; n = Number of patients; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.1.8 Pancreas.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Schwartz 2001 [42] Germany	RCT	Pts with pancreatic cancer or chronic pancreatitis. Major surgery. n=28	I: Ofloxacin 400 mg + metronidazole 0.5 g orally 2 h prior to surgery (n=15)	C: Mezlocillin 4.5 g + metronidazole 0.5 g iv 30 min before surgery (n=13)	<u>Post-op infection defined by CDC</u> I: 1 pt C: 2 pts	6% additional antibiotics	Moderate Both pancreatic and colonic surgery

C = Control group; CDC = Centre for Disease Control; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.1.9 Oesophagus.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Sharpe 1992 [43] United Kingdom	RCT	Major oesophageal surgery by single consultant surgeon. Defined SSI. Study 1: Oesophageal for cancer. Study 2: Antireflux surgery without opening GI tract (fundoplication or myotomy). n=226 Follow-up 11 days	<u>Study 1</u> I1: Cefuroxime 1.5 g at induction and 750 mg bid for 4 days (n=42) I2: Cefuroxime 1.5 g and metronidazole 1.0 g at induction and cefuroxime 750 mg bid and metronidazole 500 mg qds for 4 days (n=46) I3: Cefuroxime 1.5 g and metronidazole 1.0 g at induction (n=41) <u>Study 2</u> I4: Cefuroxime 1.5 g at induction (n=47) I5: Cefuroxime 1.5 g at induction and 750 mg bid for 2 days (n=50)	<u>SSI</u> I1: 9 pts (21.4%) I2: 4 pts (8.6%) I3: 18 pts (43.9%) I4: 5 pts (10.6%) I5: 2 pts (2%)	0	Low Too low numbers in study 2, because 2 different procedures

GI = Gastrointestinal; bid = Twice daily; n = Number of patients; pts = Patients; qds = Four times a day; RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection

Table 4.1.10 Gastric surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Balbo 1991 (abstract) [49] Italy	CT Multi-center – 11 depart- ments	Elective gastric surgery – comparison of 2 ab	I1: Mezlocillin 2 g iv 30 min before skin incision. 2nd dose at 3 h (n=64) I2: Mezlocillin 2 g iv (n=53)		<u>SSI</u> I1: 5/53 (7.5%) I2: 4/64 (6.2%)	Not stated	Moderate Equally effective. Single dose to be preferred
Feltis 1967 [45] USA	RCT	Randomised study on pro- phylactic and to prevent SSI. OC among other types of GI surgery SSI defined	I: Pc G 3 mill units, 500 mg chloramphenicol and 1 mg methicillin iv. Just before, during and after surgery (n=189)	C: No ab (n=336)	<u>SSI</u> I: 0/52 pts with OC C: 8/88 pts with OL (9.5%)	Not stated	Low Early study. Interesting control group. Old fashioned ab. Poor description of setup
Fukui 1989 [50] Japan	RCT	Upper GI surgery (mostly gastrectomies). Definition of SSI. Careful control of operative environment. Comparison of two ab regimen. n=203	I: Cefoxitin 2 g iv during surgery and then 1 g every 8 h for 4 days (n=101)	C: Cefizoxime same dose (n=102)	<u>SSI</u> I: 24/100 (24%) C: 9/102 (8.8%)	1 pt in cefoxitin group – allergy	Moderate Large material. Well controlled. Infection only in pts with malig- nant diagnosis (90% of pts). Too long ab. Cefizoxime superior
Lewis 1979 [46] Canada	RCT	Selective use of ab in high-risk pts. High-risk pyloric stenosis, malign- ancy, emergency because of perforation or bleeding. Defined SSI. n=107 Follow-up 4 weeks	I: High-risk pts 2 g cephalori- dine iv 2 h before operation and 2 g 5 h later (n=41)	C: High risk no ab (n=42) Low risk no ab (n=24)	<u>SSI</u> I: High risk 0% C: High risk 11/42 (26%) Low risk no ab 0%	0	Moderate Cephalosporines superior to placebo
Lewis 1982 [47] Canada	RCT	Determine value of 2nd generation cephalosporines prophylaxis. Gastroduo- doenal surgery. Blinded. SSI defined. Follow-up 5–7 days	I: Cefamandole 2 g 1 h before operation, 2 g when operator called to the operation and 2 g 5 h after operation (n=32)	C: Placebo (n=28)	<u>SSI</u> I: 1/32 (3%) C: 8/28 (28%)	Not stated	Moderate Confirm the value of prophylactic ab. One dose may suffice. Eli Lilly Co sponsor

The table continues on the next page

Table 4.1.10 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Louie 1984 [48] Canada	RCT	Comparison of 2 cephalosporins in high-risk gastric surgery. Computer generated table. Blinded. Microbial sampling. Defined SSI. n=119 Follow-up 6 weeks	I1: Cefazolin 2 g iv 30–60 min pre-op and 1 g 6 and 12 h later (n=24) I2: Cefoxitin 2 g iv 30–60 min pre-op and 1 g 6 and 12 h later (n=37) I3: Cefotaxime 2 g iv 30–60 min pre-op and 1 g 6 and 12 h later (n=35)	C: No ab (n=29)	<u>SSI</u> I1: 3 pts I2: 3 pts I3: 0 pts C: 8 pts <u>Intraabdominal sepsis</u> I1: 3 pts I2: 2 pts I3: 0 pts C: 4 pts <u>Other infections</u> I1: 2 pts I2: 2 pts I3: 1 pt C: 2 pts <u>Total infection</u> I1: 33% I2: 19% I3: 6% C: 48%	12 pts, other surgery, protocol violation	Moderate Cefazolin not different from placebo cefotaxime ab of choice in high-risk gastric surgery
McArdle 1995 [68] United Kingdom	RCT	Compare effect of ciprofloxacin (broad spectrum and penetration) to existing programme. Blinded observer. Defined infection. Five consultants. Elective gastric surgery. n=150	I1: Cefuroxime 1.5 g iv on induction of anesthesia (n=50) I2: Ciprofloxacin 200 mg iv induction of anesthesia (n=49) I3: Ciprofloxacin 750 mg po 1 h before anesthesia (n=50)		<u>SSI</u> I1: 7 pts (14%) I2: 6 pts (12%) I3: 4 pts (8%) <u>Chest infection</u> I1: 13 pts (26%) I2: 18 pts (36%) I3: 11 pts (22%)	1 pt (death, unrelated)	Moderate Ciprofloxacin po as effective as iv. Opiates reduce absorption Anaerobic flora in stomach of low pathogenic importance

The table continues on the next page

Table 4.1.10 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Morris 1984 [51] United Kingdom	RCT	Comparison of two ab in gastric surgery. Blinded observed. Defined SSI. n=100	I1: Cefuroxime 1.5 g iv at induction of anesthesia (n=51) I2: Mezlocillin 2 g iv after induction of anesthesia (n=49)		<u>SSI</u> I1: 1 pt (2.5%) I2: 5 pts (13%) <u>Abscess</u> I1: 1 pt I2: 3 pts <u>Total infection</u> I1: 2 pts (4%) I2: 7 pts (18%)	19 pts protocol violation or stomach not opened	Moderate Cefuroxime better. Different operations mostly for gastric cancer
Morris 1994 [52] New Zealand	RCT	Comparison of two cephalosporins in reducing chest and wound infection. Blinded. Wound infections defined. Randomisation with cards. Follow-up 4 weeks	I1: Ceftriaxone 1 g iv at induction of anesthesia (n=59) I2: Cefoxitin 1 g iv at induction + 1 g at 8 h interval (total 3 doses) (n=64)		<u>Chest infection</u> I1: 11 pts (19%) I2: 27 pts (42%) <u>Wound infection</u> I1: 0 pts (0%) I2: 5 pts (8%)	11 pts – protocol violation	Moderate Microbiology without use. Difference statistically significant. Low wound infection in ceftriaxone surprising
Nichols 1994 [69] USA	RCT	High-risk gastric surgery. Efficacy of prophylactic ab. High risk: gastric ulcer, gastric carcinoma, bleeding gastric, duodenal ulcer, obstructing duodenal ulcer. Blinded. SSI defined. n=43	I: Cefamandole 2 g iv before incision + 1 g at 4 and 8 h later (n=19)	C: Placebo (n=20)	<u>Wound or intra-abdominal infection</u> I: 1 pt (5%) C: 7 pts (35%) sign	4 protocol violation	Moderate All infections in pts with high pH in stomach
Pories 1981 [54] USA	RCT	Gastric by pass. Cultures. Defined SSI. n=53	I: Cefazolin 1 g iv 2 h before operation, + 0.5 g every 6 h for 48 h (n=27)	C: Placebo at same times (n=23)	<u>Wound infection</u> I: 12% C: 21.7%	3 pts – unrelated causes	Moderate Levels of ab in tissue inadequate for bacteria cultured. Effect of ab most evident in diabetic pts. In placebo group 75% had infections other than wound infection

The table continues on the next page

Table 4.1.10 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Stone 1977 [44] USA	RCT	Consecutive pts with GI-surgery. Randomised. Blinded. Defined SSI. Follow-up not given. Different ab regimens vs placebo. n=106	I1: Cefazolin 1 g 12 h before operation (n=25) + 2 times operation day (n=24) I2: Cefazolin 1 g just prior to operation + 2 times after operation (n=30) I3: Cefazolin 1 g just after operation + day 1 two times (n=27)	C: Placebo (n=25)	<u>Intraabdominal infection</u> I1: 1 pt (4%) I2: 1 pt (3%) I3: 5 pts (19%) C: 2 pts (8%) <u>Wound infection</u> I1: 1 pt (4%) I2: 7 pts (7%) I3: 19 pts (5%) C: 16 pts (24%)	Not stated	Moderate Well controlled. Low incidence in control patients. Ab should be given prior to operation
Svaninger 1987 [53] Sweden	RCT	High-risk gastric surgery: malignancy, bleeding or second operation, obstruction. Compare two prophylaxes. Defined SSI. One ward, Sealed envelopes. n=199 Follow-up 4 weeks	I1: Cefuroxime 1.5 g iv at induction of anaesthesia and 8 h later (n=101) I2: Doxycycline iv 400 mg at induction of anaesthesia (n=98)		<u>Abdominal + wound infection</u> I1: 6/101 (6%) I2: 5/98 (5%) <u>Chest infection</u> I1: 21/101 (20%) I2: 20/98 (20%)	0	Moderate Equally effective. Higher pH in stomach tended to give more chest infections, but not all pts studied for occurrence of bacteria

ab = Antibiotics; C = Control group; CT = Controlled trial; GI = Gastrointestinal;
I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; po = Per os;
RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection

Table 4.1.11 Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG).

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results outcome 1 intervention	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Lipp 2006 [2]	Meta- analysis (Cochrane review)	Systemic ab to reduce peristomal infection in placement of per- cutaneous endoscopic gastrostomy. Out of 67 studies were 10 selected 1985–2005. Power calculation. Three studies blinded. All ab given before placement. Follow-up 30 days	I: Cefuroxime 750 mg iv 30 min prior to PEG. Ceftriaxone 1 g iv 30 min prior to PEG. Cefotaxime 2 g iv 30 min prior to PEG. Cefazolin 1 g iv 30 min prior to PEG. Cefoxitin 1 g iv 30 min prior to PEG. Piperacillin 2 g + 0.5 g tazobactan. Augmentin 1.2 g iv x 3, first 30 min prior to PEG (n=584)	C: Placebo or no intervention (n=516)	<i>Infection</i> I: 51/584 (8%) C: 135/516 (26%) OR 0.31 (95% CI 0.22–0.44)		High Prophylactic ab should be routinely administered

ab = Antibiotics; C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group;
iv = Intravenous; n = Number of patients;

Table 4.1.12 Hernia repair.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Abramov 1996 [60] Israel	RCT	To evaluate wound infection in umbilical and incisional hernia. Mesh-technique post-op. n=41 Follow-up 3 weeks	I: Cefonicid 1 g iv 30 min before operation	C: Placebo	<u>SSI</u> I: 1/17 (6%) C: 8/18 (44%) OR 0.08 (95% CI 0.08–0.72)	7 protocol violation	Moderate Too few pts. Only study available. Ab can be recommended
Aufenacker 2004 [70] The Netherlands	RCT Multi-center	Ab prophylaxis in elective hernia prosthetic repair. Double blind. Computer-based randomisation. Standardised supervised operation. Defined SSI. Power calculation. 1 040 pts allocated to compensate for drop outs. n=978 Follow-up 12 weeks	I: Cefuroxime 1 500 mg iv at induction of anesthesia (n=503)	C: Placebo (n=505)	<u>SSI</u> I: 8/503 (1.6%) C: 9/505 (1.8%) NNT 520 pts	25 no consent, not operated. 19 protocol violation	High No benefit. Risk factors for infection: female, >60 years, bilateral hernia. Low infection rate. Problem: optimal timing of administration of ab. In meta-analysis [3,57]
Aufenacker 2006 [3] The Netherlands	Meta-analysis	To determine whether systemic antibiotic prophylaxis prevented wound infection after repair of abdominal wall hernia with mesh, 1966–2005. 8 out of 26 potentially relevant studies. n=2 507	Ab cefonicid 1 g, cefuroxime 1.5 g, cefazolin 2 g, ampicillin + sulbactan 1.5 g, ampicillin + clavulanic acid 2 g (n=1 230)	C: Placebo (n=1 277)	<u>Superficial infection</u> I: 18/1 230 (1.5%) C: 38/1 277 (3.0%) OR 0.54, NNT 74 <u>Deep infection</u> I: 0.3% C: 0.6% OR 0.50, NNT 401		High One study only with umbilical and incisional repair. No difference between groups, but study only moderate quality. Antibiotic prophylaxis did not prevent the occurrence of wound infection after groin hernia surgery and should not be used. Exception in pts with high risk eg long operations >60 min and depressed immune function

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Kuzu 2005 [62] Turkey	RCT	Open prosthetic hernia repair. Compare oral and parental administration. Power calculation. Block randomisation. Blinded. Defined SSI. n=480	I1: Oral amoxicillin + clavulanic acid 2 h before operation, 1.094 g amoxicillin and 219 mg clavulanic acid (n=240) I2: Amoxicillin + 200 mg clavulanic acid 1 g iv 30 min before skin incision (n=240)		<u>SSI, superficial</u> I1: 1 pt (0.5%) I2: 3 pts (1.5%) No deep infection in any group	72 pts protocol violation	High Oral ab more effective, less costs
Perez 2005 [71] The Philippines	RCT	Pre-op ab prophylaxis in elective hernia prosthetic repair. Computer-generated randomisation. Senior residents or consultants blinded. Defined SSI. Power calculation. n=360 Follow-up 4 weeks	I: Cefazolin 1 g iv before incision (n=180)	C: Placebo (n=180)	<u>Wound infection</u> I: 4/180 C: 7/180	10 pts lost to follow-up	High No benefit of prophylaxis. In meta-analysis [3,57]
Platt 1990 [56] USA	RCT Multi-center	Elective hernia repair. Blinded. Power calculation. No net. Defined SSI. Mixed with breast surgery pts. Follow-up 12 weeks	I: Cefonicid 1 g 90 min before surgery (n=301)	C: Placebo (n=311)	<u>Wound infection</u> I: 7/301 C: 13/311 The authors calculate that prophylaxis would prevent 13 wound infections per 1 000 pts	Mixed with breast surgery 101/1 319	High Breast cancer and hernia repair in the same study Authors conclude ab prophylaxis of value, which can be questioned in view of low complication rate. In meta-analysis [57]

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Sanchez-Manuel 2007 [57] Spain	Systematic review Cochrane review	Studies with 6 825 pts. Only RCT (13) considered. Clean surgery	Ampicillin 1 g locally before closure. Cefaloridine 1 g iv at induction + 2 doses post-op. Cefamandol 750 mg added to local anesthesia. Cefazolin 2 g at induction. Amoxicillin + clavulanic 2 g iv 30 min before incision. Cefonicid 1 g iv 90 min before operation. Amoxicillin + clavulanic 1.2 g iv before incision. Ampicillin + sulbactam 1.5 g iv before incision	C: Placebo	<u>SSI</u> I: 2.9% C: 3.9% OR 0.64 (95% CI 0.48–0.85)	Not stated	High Administration of antibiotic prophylaxis for elective inguinal hernia repair cannot be firmly recommended or discarded
Taylor 1997 [72] United Kingdom	RCT Multi- center study (n=6)	Elective group hernia repair. Power calculation. 380 pts/group needed. Defined SSI. Blinded. Follow-up 6 weeks	I: Amoxicillin 1 g + 0,2 g clavulanic acid at induction of anesthesia (n=283)	C: Placebo (n=280)	<u>SSI</u> I: 25/283 (8.8%) C: 25/280 (8.9%)	56 pts, other operations, other ab	Moderate High infection rate for clean operation. Ended prematurely. Ab used were effective against organisms cultured. In meta-analysis [57]
Terzi 2005 [58] Turkey	RCT	Elective prosthetic hernia repair. Computer ran- domization. Defined SSI. Power calculation – 193 pts/group. Blinded 447 pts enrolled. n=447 Follow-up 4 weeks	I1: Ciprofloxacin 500 mg orally 1–2 h before operation (n=196) I2: Cefazolin 1 g iv at induction of anesthesia (n=199)		<u>Wound infection</u> I1: 4 pts (2%) I2: 4 pts (2%)	24 pts proto- col violation 28 missed at follow-up	High

The table continues on the next page

Table 4.1.12 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Tzovaras 2007 [59] Greece	RCT	Ab prophylaxis in elective prosthetic hernia repair. Power calculation: 386 pts. Blinded. Defined SSI. Follow-up 4 weeks	I: Ampicillin 1 g + clavoulanic 0.2 g acid at induction of anesthesia (n=190)	C: Placebo (n=189)	<u>Wound infection</u> I: 5/190 (2.6%) C: 9/189 (4.7%)	7 pts admini- stration of ab, lost to follow- up, other operations	High No advantage of ab. Use only in high-risk pts – bilateral, immuno- suppressed
Yerdel 2001 [73] Turkey	RCT	Elective hernia repair (Lichtenstein). Blinded. Defined SSI	I: Ampicillin 1 week before incision (n=136)	C: Placebo (n=133)	<u>Wound infection</u> I: 1/136 (0.7%) C: 12/133 (9%)	Not given. p<0.0001	Moderate Recommend ab prophylaxis. Small sample with possible type II error. In meta-analysis [3,57]

ab = Antibiotics; C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group;
iv = Intravenous; n = Number of patients; NNT = Numbers needed to treat; OR = Odds
ratio; RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection

Table 4.1.13 Appendectomy.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Andersen 2005 [4] Denmark	Cochrane review Meta- analysis	45 studies inclu- ding 9 576 pts with appendicitis	MZ: 500 mg during op or supp 1 g 1 h before op + 1 g q 8 h for 7 days or supp 1 g pre-op + q 8 h for 3 days + cotri- moxazole 2 mL im pre-op and q 12 h for 3 days or 500 mg iv pre-op and q 8 h for 3 days or 1 g supp pre-op or 1 g supp pre-op and q 8 h for 3 days. PCG 400 000 IU/kg + chloramphenicol 50 mg/kg during op and for 24 h Piperacillin 200 mg/kg pre-op. Cefazolin 500 mg iv pre-op and q 8 h x 4. Trimethoprim 240 mg + sulfametazole 1 200 mg + MZ 1.5 g iv pre-op Trobramycin 1.5 mg + lincomycin 600 mg iv pre-op. Gentamicin 4 mg/kg + clindamycin 15 mg/kg during op and q 8 h for 24 or 72 h or 80 mg iv during operation with or without clindamycin 600 mg iv during operation. Clindamycin 600 mg iv pre-op. Ceftizoxime or cefamandole iv pre-op + 6–12 h post-op. Cefamandole 2 g + carbenicillin 3 g iv pre-op q 6 h for 24 h or alone as above. Cotrimaxozole 2 mL iv pre-op and q 12 h for 3 days. Cefazolin 1 g iv pre-op. Cephaloridine 50 mg/kg iv pre-op and q 6 h for 2 days. Providone iodine locally. Tinidazole 400 mg locally	Placebo	Wound infection Intraabdominal abscess Length of stay Mortality The use of ab is superior to placebo for preventing wound infection and intra- abdominal abscess		High No difference if given pre-, per- or post- operatively. No dif- ference if single or multiple drugs are used. No difference if simple or complicated appendicitis

ab = Antibiotics; h = Hours; im = Intramuscular; iv = Intravenous; MZ = Metronidazole;
PCG = Penicillin G; pts = Patients; q = Every; supp = Suppository

Table 4.1.14 Penetrating abdominal injury.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Bozorgzadeh 1999 [64] USA	RCT 2 trauma centres	Penetrating abdominal injury. Consecutive pts. 175 gunshot, 125 stab wounds. All underwent laparotomy. Defined SSI. n=314	I1: Cefoxitin 24 h iv with first 1 g dose given in the emergency department + q 6 h 4 total doses (n=148) I2: 5 days of iv cefoxitin as above + q 6 h 20 total doses (n=152)		<u>Superficial infection</u> I1: 15 pts (10.1%) I2: 17 pts (11.2%) <u>Intraabdominal infection</u> I1: 9 pts (6.1%) I2: 9 pts (5.9%) <u>Urinary tract infection</u> I1: 16 pts (10.8%) I2: 9 pts (5.9%) <u>Pneumonia</u> I1: 10 pts (6.8%) I2: 14 pts (9.2%)	14 patients died within 24 h, protocol violation, allergy to penicillin	High Demographics similar. Overall incidence of infection 76 pts (25.3%) no difference between groups. Chock and colon injury predicted infection but no difference between groups 24 h administration sufficient
Kirton 2000 [63] USA	RCT 4 trauma centres	Penetrating abdominal injury. At least one hollow viscus perforation each. 18–65 years. Computer-generated randomisation. Defined SSI. Coverage of enterococcus. 809 pts screened. 317 (39%) met inclusion criteria. Follow-up 28 days	Iv ampicillin/sulbactam 3 g (ampicillin 2 g and sulbactam 1 g) as soon as possible, but not more than 2 h before operation. After receiving 24 h of unblinded ampicillin/sulbactam, pts were then randomised into one of two groups I1: 4 more days of drugs iv 2 g q 6 h (n=159) I2: 4 more days of normal saline q 6 h (n=158). All demographics similar except race		<u>Superficial wound</u> I1: 1 pt I2: 0 pts <u>Intraabdominal abscess</u> I1: 11 pt I2: 12 pts <u>Purulent peritonitis</u> I1: 2 pts I2: 0 pts <u>Pneumonic infection</u> I1: 12 pts I2: 11 pts <u>Urinary tract infection</u> I1: 1 pt I2: 8 pts Overall mortality 1.6%		High Number of total transfusions important risk factor as well as numbers of organs injured and presence of hypotension. The severity of colon injury was not a risk factor – skin left open. Low infection rate overall. Enterococci not a problem. One day of ab enough

C = Control group; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; q = Every; RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection

Referenser

1. Bai Y, Gao F, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2009;38:126-30.
2. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2006.
3. Aufenacker TJ, Koelemay MJ, Gouma DJ, Simons MP. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after mesh repair of abdominal wall hernia. *Br J Surg* 2006;93:5-10.
4. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2005.
5. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326:281-6.
6. Cosimelli M, Tedesco M, Giannarelli D, Cavaliere F, Mannella E, Botti C, et al. The role of the administration time of prophylactic antibiotic therapy in colorectal cancer surgery: a review of 6,069 patients from 36 randomized clinical trials. *Ann Ital Chir* 1993;64: 527-32.
7. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 2008;247:918-26.
8. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg* 2009;250:10-6.
9. Raab Y, Rasmussen I, Odenholt I, Pahlman L. Trimethoprim-sulphamethoxazole and metronidazole as prophylaxis in colorectal surgery: a study of bioavailability after an oral single dose. *Eur J Surg* 2001; 167:46-9.
10. Chang WT, Lee KT, Chuang SC, Wang SN, Kuo KK, Chen JS, Sheen PC. The impact of prophylactic antibiotics on postoperative infection complication in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2006;191:721-5.
11. Kuthe SA, Kaman L, Verma GR, Singh R. Evaluation of the role of prophylactic antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized trial. *Trop Gastroenterol* 2006;27:54-7.
12. Meijer WS, Schmitz PI, Jeekel J. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg* 1990;77:283-90.
13. Lewis RT, Weigand FM, Mamazza J, Lloyd-Smith W, Tataryn D. Should antibiotic prophylaxis be used routinely in clean surgical procedures: a tentative yes. *Surgery* 1995;118:742-6; discussion 46-7.
14. Meijer WS, Schmitz PI. Prophylactic use of cefuroxime in biliary tract surgery: randomized controlled trial of single versus multiple dose in high-risk patients. *Galant*

- Trial Study Group. *Br J Surg* 1993;80: 917-21.
15. Grant MD, Jones RC, Wilson SE, Bombeck CT, Flint LM, Jonasson O, et al. Single dose cephalosporin prophylaxis in high-risk patients undergoing surgical treatment of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:347-54.
 16. Gazzaniga M, Chiodo G, Boffi L, Panebianco R, Fostini R. Prevention of infections in elective biliary surgery. *Curr Ther Res Clin Expr* 1992;52:935-43.
 17. Hjortrup A, Moesgaard F, Jensen F, Johansen C, Nielsen R. Antibiotic prophylaxis in high risk biliary surgery: one dose of ceftriaxone compared with two doses of cefuroxime. *Eur J Surg* 1991;157:403-5.
 18. Kraiden S, Yaman M, Fuksa M, Langer JC, Rowan J, Burul CJ, et al. Piperacillin versus cefazolin given perioperatively to high-risk patients who undergo open cholecystectomy: a double-blind, randomized trial. *Can J Surg* 1993;36:245-50.
 19. Moesgaard F, Lykkegaard-Nielsen M. Preoperative cell-mediated immunity and duration of antibiotic prophylaxis in relation to postoperative infectious complications. A controlled trial in biliary, gastroduodenal and colorectal surgery. *Acta Chir Scand* 1989;155:281-6.
 20. Agrawal CS, Sehgal R, Singh RK, Gupta AK. Antibiotic prophylaxis in elective cholecystectomy: a randomized, double blinded study comparing ciprofloxacin and cefuroxime. *Indian J Physiol Pharmacol* 1999;43:501-4.
 21. McArdle CS, Morran CG, Pettit L, Gemmell CG, Sleight JD, Tillotson GS. The value of oral antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *J Hosp Infect* 1991;19 Suppl C:59-64.
 22. Skipper D, Corder AP, Karran SJ. A randomized prospective study to compare ceftizoxime with cephadrine as single dose prophylaxis in elective cholecystectomy. *J Hosp Infect* 1991;17:303-6.
 23. Dervisoglou A, Tsiodras S, Kanellakopoulou K, Pinis S, Galanakis N, Pierakakis S, et al. The value of chemoprophylaxis against Enterococcus species in elective cholecystectomy: a randomized study of cefuroxime vs ampicillin-sulbactam. *Arch Surg* 2006;141:1162-7.
 24. Dougherty SH, Saltzstein EC, Peacock JB, Mercer LC. Cefamandole versus cefoxitin prophylaxis in patients undergoing cholecystectomy. *Am Surg* 1988;54:495-9.
 25. Fabian TC, Zellner SR, Gazzaniga A, Hanna C, Nichols RL, Waxman K. Multicenter open trial of cefotetan and cefoxitin in elective biliary surgery. *Am J Surg* 1988;155:77-80.
 26. Garcia-Rodriguez JA, Puig-LaCalle J, Arnau C, Porta M, Vallve C. Antibiotic prophylaxis with cefotaxime in gastroduodenal and biliary surgery. *Am J Surg* 1989;158:428-33; discussion 33-4.
 27. Ker CG, Hou MF, Chen JS, Lee KT, Sheen PC, Akbary MA. A comparative study of cefotaxime sodium versus a combination of cefapirin and gentamicin in the prophylactic treatment of patients undergoing cholecystectomy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989;11:711-5.
 28. Leaper DJ, Cooper MJ, Turner A. A comparative trial between cefotetan and cephazolin for wound sepsis prophylaxis

- laxis during elective upper gastrointestinal surgery with an investigation of cefotetan penetration into the obstructed biliary tree. *J Hosp Infect* 1986;7:269-76.
29. Levi JU, Martinez OV, Hutson DG, Livingstone A, Zeppa R, Malinin TI, Einhorn N. Ampicillin versus cefamandole in biliary tract surgery. A prospective, randomized clinical and bacteriological study. *Am Surg* 1984;50:412-7.
30. Maki DG, Lammers JL, Aughey DR. Comparative studies of multiple-dose cefoxitin vs single-dose cefonicid for surgical prophylaxis in patients undergoing biliary tract operations or hysterectomy. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 4:S887-95.
31. Mayer AD, Brennan SS, Pickford IR, Evans M, Pollock AV. The prophylaxis of surgical wound infection: is cefuroxime any better than cephaloridine? *J Hosp Infect* 1982;3:143-8.
32. Morris DL, Jones JA, Harrison JD, Andrews GI, Phillips RJ, Slack RC. Randomised study of prophylactic parenteral sulbactam/ampicillin and cephazolin in biliary surgery: significant benefit in jaundiced patients. *J Hosp Infect* 1989;13:261-6.
33. Al-Ghnam R, Benjamin IS, Patel AG. Meta-analysis suggests antibiotic prophylaxis is not warranted in low-risk patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2003;90:365-6.
34. Higgins A, London J, Charland S, Rutzer E, Clark J, Haun W, Maher DP. Prophylactic antibiotics for elective laparoscopic cholecystectomy: are they necessary? *Arch Surg* 1999;134:611-3; discussion 14.
35. Illig KA, Schmidt E, Cavanaugh J, Krusch D, Sax HC. Are prophylactic antibiotics required for elective laparoscopic cholecystectomy? *J Am Coll Surg* 1997;184:353-6.
36. Tocchi A, Lepre L, Costa G, Liotta G, Mazzoni G, Maggiolini F. The need for antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2000;135:67-70; discussion 70.
37. Catarci M, Mancini S, Gentileschi P, Camplone C, Sileri P, Grassi GB. Antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. Lack of need or lack of evidence? *Surg Endosc* 2004;18:638-41.
38. Koc M, Zulfikaroglu B, Kece C, Ozalp N. A prospective randomized study of prophylactic antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17:1716-8.
39. Guzman-Valdivia G. Routine administration of antibiotics to patients suffering accidental gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy is not necessary. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008;18:547-50.
40. Davis AJ, Kolios G, Alveyn CG, Robertson DA. Antibiotic prophylaxis for ERCP: a comparison of oral ciprofloxacin with intravenous cephalazolin in the prophylaxis of high-risk patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:207-11.
41. Wu CC, Yeh DC, Lin MC, Liu TJ, P'Eng F K. Prospective randomized trial of systemic antibiotics in patients undergoing liver resection. *Br J Surg* 1998;85:489-93.

42. Schwarz M, Isenmann R, Thomsen J, Gaus W, Beger HG. Efficacy of oral ofloxacin for single-dose perioperative prophylaxis in general surgery – a controlled randomized clinical study. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:397-401.
43. Sharpe DA, Renwick P, Mathews KH, Moghissi K. Antibiotic prophylaxis in oesophageal surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:561-4.
44. Stone HH. Gastric surgery. *South Med J* 1977;70 Suppl 1:35-7.
45. Feltis JM, Jr, Hamit HF. Use of prophylactic antimicrobial drugs to prevent postoperative wound infections. *Am J Surg* 1967;114:867-70.
46. Lewis RT, Allan CM, Goodall RG, Lloyd-Smith WC, Marien B, Wiegand FM. Discriminate use of antibiotic prophylaxis in gastroduodenal surgery. *Am J Surg* 1979;138:640-3.
47. Lewis RT, Allan CM, Goodall RG, Marien B, Park M, Lloyd-Smith W, Wiegand FM. Cefamandole in gastroduodenal surgery: a controlled, prospective, randomized, double-blind study. *Can J Surg* 1982;25:561-3.
48. Louie TJ, Blanchard R, Yaffe C, Lertzman J, McLeod J. Randomized, double-blind comparison of cefotaxime, cefoxitin, cefazolin or placebo as prophylaxis during gastric, small bowel or complicated biliary surgery. *J Antimicrob Chemother* 1984;14 Suppl B:255-62.
49. Balbo GF, EC. Garino, M. Anselmetti, G. Bouzari, H. Capolongo, R. Antibiotic prophylaxis with mezlocillin in gastric surgery. Comparison between two regimens. *Chirurgia (Turin)* 1991;4:412-6.
50. Fukui T, Shinagawa N, Takaoka T, Mashita K, Mizuno A, Mizuno I, Yura J. Postoperative infection prophylaxis for upper gastrointestinal tract surgery – a prospective and comparative randomized study of cefoxitin and ceftizoxime. *Jpn J Surg* 1989;19:255-61.
51. Morris DL, Young D, Burdon DW, Keighley MR. Prospective randomized trial of single dose cefuroxime against mezlocillin in elective gastric surgery. *J Hosp Infect* 1984;5:200-4.
52. Morris WT. Effectiveness of ceftriaxone versus cefoxitin in reducing chest and wound infections after upper abdominal operations. *Am J Surg* 1994;167:391-5.
53. Svaninger G, Forssell H, Leth R, Lind T, Lundell L, Olbe L. Antibiotic prophylaxis in high-risk gastric surgery. A prospective, randomized clinical comparison of cefuroxime and doxycycline. *Acta Chir Scand* 1987;153:577-80.
54. Pories WJ, van Rij AM, Burlingham BT, Fulghum RS, Meelheim D. Prophylactic cefazolin in gastric bypass surgery. *Surgery* 1981;90:426-32.
55. Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;106:750-6; discussion 56-7.
56. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, Dellinger EP, Karchmer AW, Bryan CS, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med* 1990;322:153-60.

57. Sanchez-Manuel FJ, Lozano Garcia J, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003769. DOI: 10.1002/14651858.CD003769.pub3.
58. Terzi C, Kilic D, Unek T, Hosgorler F, Fuzun M, Ergor G. Single-dose oral ciprofloxacin compared with single-dose intravenous cefazolin for prophylaxis in inguinal hernia repair: a controlled randomized clinical study. *J Hosp Infect* 2005;60:340-7.
59. Tzovaras G, Delikoukos S, Christodoulides G, Spyridakis M, Mantzos F, Tepetes K, et al. The role of antibiotic prophylaxis in elective tension-free mesh inguinal hernia repair: results of a single-centre prospective randomised trial. *Int J Clin Pract* 2007;61:236-9.
60. Abramov D, Jeroukhimov I, Yinnon AM, Abramov Y, Avissar E, Jerasy Z, Lernau O. Antibiotic prophylaxis in umbilical and incisional hernia repair: a prospective randomised study. *Eur J Surg* 1996;162:945-8; discussion 49.
61. Rios A, Rodriguez JM, Munitiz V, Alcaraz P, Perez Flores D, Parrilla P. Antibiotic prophylaxis in incisional hernia repair using a prosthesis. *Hernia* 2001;5:148-52.
62. Kuzu MA, Hazinedaroglu S, Dolalan S, Ozkan N, Yalcin S, Erkek AB, et al. Prevention of surgical site infection after open prosthetic inguinal hernia repair: efficacy of parenteral versus oral prophylaxis with amoxicillin-clavulanic acid in a randomized clinical trial. *World J Surg* 2005;29:794-9.
63. Kirton OC, O'Neill PA, Kestner M, Tortella BJ. Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury: a prospective randomized, double-blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days. *J Trauma* 2000;49:822-32.
64. Bozorgzadeh A, Pizzi WF, Barie PS, Khaneja SC, LaMaute HR, Mandava N, et al. The duration of antibiotic administration in penetrating abdominal trauma. *Am J Surg* 1999;177:125-31.
65. Choudhary A, Bechtold ML, Puli SR, Othman MO, Roy PK. Role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1847-53; discussion 53.
66. Aloj G, Bianco C, Covelli I, Blenkarn JI, Blumgart LH, Benjamin IS. Antibiotic prophylaxis for biliary tract surgery: selection of patient and agent. *Int Surg* 1991;76:131-4.
67. Harris A, Chan AC, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999;31:718-24.
68. McArdle CS, Morran CG, Anderson JR, Pettit L, Gemmell CG, Sleigh JD, Tillotson GS. Oral ciprofloxacin as prophylaxis in gastroduodenal surgery. *J Hosp Infect* 1995;30:211-6.
69. Nichols RL, Smith JW, Muzik AC, Love EJ, McSwain NE, Timberlake G, Flint LM. Preventive antibiotic usage in traumatic thoracic injuries requiring closed tube thoracostomy. *Chest* 1994; 106:1493-8.

70. Aufenacker TJ, van Geldere D, van Mesdag T, Bossers AN, Dekker B, Scheijde E, et al. The role of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after Lichtenstein open mesh repair of primary inguinal hernia: a multicenter double-blind randomized controlled trial. *Ann Surg* 2004;240:955-60; discussion 60-1.
71. Perez AR, Roxas MF, Hilvano SS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine effectiveness of antibiotic prophylaxis for tension-free mesh herniorrhaphy. *J Am Coll Surg* 2005;200:393-7; discussion 97-8.
72. Taylor EW, Byrne DJ, Leaper DJ, Karran SJ, Browne MK, Mitchell KJ. Antibiotic prophylaxis and open groin hernia repair. *World J Surg* 1997;21: 811-4; discussion 14-5.
73. Yerdel MA, Akin EB, Dolalan S, Turkcapar AG, Pehlivan M, Gecim IE, Kuterdem E. Effect of single-dose prophylactic ampicillin and sulbactam on wound infection after tension-free inguinal hernia repair with polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. *Ann Surg* 2001;233:26-33.

4.2 Antibiotikaprofylax vid kolorektal kirurgi

Inledning

Det finns många studier där man har studerat frekvensen SSI ("surgical site infection" = sårinfektion) hos patienter som genomgått elektiv eller akut kolorektal kirurgi. Frekvensen SSI är högre vid rektalkirurgi jämfört med kolonkirurgi. De flesta patienterna som genomgick elektiv kolorektalkirurgi opererades pga tumörer. De allra flesta studier har använt samma dos antibiotika vid profylax som ges vid behandling. Kvaliteten på studierna ökade med åren men alla gav i princip samma resultat.

Slutsatser

Med antibiotikaprofylax minskar frekvensen postoperativa sårinfektioner från 35–40 till 5–10 procent. Antibiotika som har givits som en dos före operation har visats sig vara lika effektivt som upprepade doser. Effekten av profylaxen blir bättre om ett antibiotikum med aerob effekt kombineras med ett antibiotikum med anaerob effekt. De flesta studierna som har undersökt olika preparat har jämfört olika cefalosporiner med varandra. Ingen av studierna har påvisat någon skillnad mellan preparaten med ett undantag där dock bortfallet var mycket stort. Vid användning av antibiotika med kort halveringstid (1–2 timmar) bör dessa administreras 30–60 minuter före incisionen. Preparat med lång halveringstid (t ex trimetoprimsulfa och metronidazol) kan administreras flera timmar före operation.

Evidensgraderade resultat

- Med antibiotikaprofylax minskar frekvensen SSI från cirka 35–45 procent till 5–10 procent (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Effekten av profylaxen blir bättre om ett antibiotikum med effekt på aeroba bakterier kombineras med ett antibiotikum med effekt på anaeroba bakterier (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

- De flesta studier har jämfört effekten av olika cefalosporiner. Ingen studie har med ett undantag (ertapenem versus cefotetan) visat att ett antibiotikum är bättre än ett annat (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Ingen studie har jämfört samma antibiotikasubstans givet intravenöst och oralt.
- Endos är lika effektivt som flerdos (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Vid användning av antibiotika med kort halveringstid (1–2 timmar) bör dessa administreras 30–60 minuter före incisionen (måttligt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Preparat med lång halveringstid (t ex trimetoprimsulfa och metronidazol) kan administreras flera timmar före operation.

Tabell 4.2.1 Sammanfattande beskrivning av effektmått som använts i de granskade studierna.

Effekt-mått SSI	Antal patienter (antal studier)	Medel-risk i standard-grupp (min-max)	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Antibiotika vs placebo	813 (10)	39%	RR=0,3 (0,22–0,41)		Starkt ⊕⊕⊕⊕	Baserat på metaanalys av Nelson 2009 [1]
Anaerob + aerob antibiotika vs anaerob	2 394 (15)	37–48%	RR=0,55 (0,35–0,85)		Starkt ⊕⊕⊕⊕	Baserat på systematisk översikt av Nelson 2009 [1]

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.1 fortsättning

Effekt-mått SSI	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standardgrupp (min-max)	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
1:a generationens cefalosporiner vs 2:a och 3:e generationens cefalosporiner	(6)		OR 1,07 (0,54–2,12)		Starkt ⊕⊕⊕⊕	Ingen statistisk skillnad. Baserat på en systematisk översikt av Song 1998 [2]
Endos vs flerdos	(17)		OR 1,17 (0,90–1,530)		Starkt ⊕⊕⊕⊕	Ingen statistisk skillnad. Baserat på en systematisk översikt av Song 1998 [2]
Antibiotika med kort halveringstid administration inom 2 timmar före operation vs 2–24 timmar	2 847 (1)	3,8%	RR 6,7 (2,9–14,7)		Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Classen 1992, Cosimelli 1993, Raab 2001, Steinberg 2009, Weber 2008 [3–7]. Studiekvalitet –1

OR = Oddsquotient; RR = Relativ risk

Bakgrund

Såväl ytliga som djupa infektioner är mycket vanligt efter kolorektal kirurgi då profylax inte används (mer än 35 procent). Efter år 1983 har det inte ansetts etiskt att göra fler placebokontrollerade studier. De vanligaste bakterierna som orsakar infektionerna är gramnegativa tarmbakterier tillhörande gruppen *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus* species, *Klebsiella* species) samt anaeroba bakterier då framför allt från bakteroidesgruppen (*Bacteroides fragilis*).

Frågeställningar

- Vilken antibiotikaprofylax är mest effektiv för att förhindra SSI hos patienter som genomgått kolorektal kirurgi? Ska antibiotika över huvud taget ges vid dessa operationer?
- Är det skillnad mellan olika antibiotikagrupper?
- Är flera doser bättre än en dos?
- Är oral administration lika bra som intravenös?
- Är tillägg av icke-absorberbara antibiotika bättre jämfört med enbart intravenöst?
- När ska antibiotikaprofylaxen ges?

Inklusions- och exklusionskriterier

Alla studier där incidensen av SSI studerats hos patienter som genomgått elektiv eller akut kolorektal kirurgi. Äldre studier (från 1983 och bakåt) med små patientmaterial (färre än 50 patienter per grupp) har inte tabellerats och inte heller studier där olika gastrointestinala ingrepp ingått och där kolorektal kirurgi inte särredovisats. Studier på enbart orala icke-absorberbara antibiotika har också exkluderats.

Resultat av litteratursökningen

Den primära sökningen gällde både övre och nedre gastrointestinal kirurgi. Totalt identifierades 890 abstrakt. För frågeställningen om timing identifierades 144 abstrakt. För den fullständiga sökstrategin, se Bilaga 1 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/antibiotika. Med utgångspunkt från abstraktlistorna beställdes totalt 309 artiklar i fulltextformat, som kunde tänkas uppfylla inklusionskriterierna. Slutligen inkluderades i detta kapitel 16 studier med hög eller medelhög kvalitet och 3 studier med låg kvalitet som handlar om antibiotikaprofylax vid kolorektal kirurgi. De primärstudier som ingick i de fem metaanalyser som inklu-

derades [1,2,9,12,13] har inte tabellerats särskilt. Studier med låg kvalitet och relevans för frågeställningarna återfinns i Tabell 4.2.3.

Beskrivning av studier och resultat

Ska antibiotika ges vid kolorektal kirurgi?

Tio studier (813 patienter) publicerade mellan 1980 och 2007, som redovisades i en metaanalys från Cochrane jämförde antibiotikaprofylax med placebo [1]. I bara en studie var randomiseringsproceduren beskriven och i fem studier var utvärderingen blindad. Dessa studier visade att infektionsfrekvensen minskade från 39 procent till 10 procent med olika antibiotika (RR = 0,3; 95 procent KI = 0,22–0,41; $p < 0,00001$). Resultaten stöds av tidigare metaanalyser [2,8,9].

Är flera doser bättre än en?

Tjugofem studier (3 541 patienter) jämförde olika duration av given antibiotikaprofylax. Av dessa studier var 24 procent korrekt randomiserade och 24 procent hade en blindad utvärdering [1]. Resultatet visade att endos är lika bra som flerdos (RR = 1,06; 95 procent KI = 0,88–1,27; $p = 0,51$) och överensstämde med tidigare utvärderingar. Sjutton studier i en metaanalys från 1998 jämförde endos med flerdos av antibiotika och ingen av dessa studier kunde visa någon skillnad i incidensen av SSI (OR = 1,17; 95 procent KI = 0,90–1,53; $p = 0,92$) [2]. En studie som angett operationstid kunde inte visa att ytterligare en antibiotikados vid långa operationer minskade incidensen av SSI [10].

Är det skillnad mellan olika antibiotikagrupper?

I en metaanalys från 1983 med låg kvalitet studerade man effekten av icke-absorberbara antibiotika (neomycin, kanamycin) och fann ingen effekt av dessa preparat när det gällde infektionsfrekvensen. Absorberbara antibiotika såsom tetracyklin, tinidazol m fl hade däremot en signifikant effekt jämfört med placebo [8].

Elva studier i metaanalysen från 2009 (1 269 patienter) jämförde tillägg med aerob profylax till ingen aerob profylax och 15 studier (2 394 patienter) jämförde anaerob tillägg till aerob profylax. Resultatet visade att både aerob och anaerob täckning är signifikant bättre än enbart det ena

(RR = 0,41; 95 procent KI = 0,23–0,71; $p < 0,002$ /RR = 0,55; 95 procent KI = 0,35–0,85; $p < 0,008$) [1]. Detta resultat bekräftas av tidigare metaanalyser och studier från 1983 och 1985 [8,11,12] samt 1998 [2] där man visade att kombinationen av antibiotika med aerob effekt samt anaerob effekt var bättre jämfört med preparat med enbart anaerob effekt (OR = 0,32; 95 procent KI = 0,15–0,68) [2].

I metaanalysen från 1998 ingick 70 olika antibiotikakombinationer, framför allt var många olika cefalosporiner studerade [2]. Slutsatsen var att andra och tredje generationens cefalosporiner inte gav bättre resultat jämfört med första generationen (OR = 1,07; 95 procent KI 0,54–2,12; $p = 0,48$). Även senare RCT har kommit fram till samma resultat [13,15,16].

Ett par studier från metaanalysen 2009 är värda att nämnas. Mosimann och medarbetare publicerade 1997 en studie på 322 patienter som genomgått kolorektal kirurgi [17]. Etthundrasextio patienter fick amoxicillin/klavulansyra i tre doser (0, 8 och 16 timmar) och 162 patienter fick gentamicin samt klindamycin i tre doser (0, 8 och 16 timmar). Man fann ingen skillnad i SSI (11,1 procent vs 10,9 procent). Itani och medarbetare studerade över 1 000 patienter [18]. Trehundratrettioåtta fick ertapenem, en dos före operation och 334 fick cefotetan. I denna stora studie fann man överraskande höga incidenssiffror på SSI (18,1 procent vs 31,1 procent). De patienter som fick cefotetan hade signifikant högre incidens av SSI jämfört med de som erhöll ertapenem. Dock var bortfallet mycket högt i denna studie.

Tjugoåtta studier i metaanalysen av Nelson och medarbetare jämförde olika antibiotika med ”gold standard” (cefotetan, cefoxitin, doxycyklin, oralt neomycin/erytromycinbas) [1]. I endast en studie från 1997 visades bättre effekt av ceftioxitin jämfört med cefoxitin [19].

Är oral administration lika bra som intravenös?

I metaanalysen från år 1998 fanns det ingen studie som jämförde samma antibiotika givet parenteralt eller oralt. I 12 studier hade tillägg med icke-absorberbara orala antibiotika till det parenterala gjorts och jämförts med att man givit antibiotikat enbart parenteralt. Nio av dessa 12

visade en lägre incidens av SSI men enbart 3 var statistiskt signifikanta och i flera fall hade man använt inadekvat parenteralt antibiotika såsom piperacillin enbart eller metronidazol enbart. Tillägg av topiskt antibiotika gav heller ingen lägre incidens av SSI (6 studier). I de allra flesta studier har dosen av det aktuella antibiotikat varit densamma som används vid behandling [2].

Är tillägg av icke-absorberbara antibiotika bättre jämfört med enbart intravenöst?

Tretton studier (283 patienter) i metaanalysen från 2009 jämförde oral antibiotika (icke-absorberbara) + intravenös antibiotika med enbart intravenös profylax och tre studier jämförde oral + intravenös profylax med enbart oral. Oral + intravenös profylax var bättre jämfört med både intravenöst enbart (RR = 0,55; 95 procent KI = 0,41–0,74; $p < 0,0001$) och enbart oralt (RR = 0,34; 95 procent KI = 0,13–0,87; $p < 0,02$) [1]. En studie från 2007 visade dock inga fördelar med icke-absorberbara antibiotika utan bara mer biverkningar [22]. Tillägg med icke-absorberbara orala antibiotika var mycket populärt i USA på 1980-talet men används inte alls i Sverige och med tanke på att rengöring av tarmen före operation är borttaget är tillägg med icke-absorberbara orala antibiotika inte längre aktuellt.

När ska antibiotikaprofylaxen ges?

Vid användning av antibiotika med kort halveringstid (1–2 timmar) bör dessa administreras 30–60 minuter före incisionen. Preparat med lång halveringstid (t ex trimetoprimsulfa och metronidazol) kan administreras flera timmar före operation [3–5,7]. Infektionsfrekvensen var signifikant högre ($p = 0,002$) om preparatet givits mer än 30 minuter efter incisionen [6].

För beskrivning av studier som undersöker vid vilken tidpunkt innan operation antibiotikaprofylaxen ska ges hänvisas till Kapitel 4.1 och Tabell 4.1.3.

Diskussion

Idag använder 67 procent av de kirurgiska klinikerna i Sverige trimetoprim/sulfonamid samt metronidazol vid nedre gastrointestinal kirurgi och 57 procent trimetoprim/sulfonamid med eller utan metronidazol vid övre gastrointestinal kirurgi. Resterande använder cefuroxim +/- metronidazol (se Kapitel 3.1). Nackdelen med att använda cefuroxim är flera. Preparatet används inte bara som profylax utan även som behandling av bukinfektioner, vilket är olyckligt. Cefuroxim har en kort halveringstid på en timme, vilket medför att det är av yttersta vikt att preparatet ges mellan 15 och 60 minuter före incision, vilket har visat sig vara svårt att genomföra. En undersökning i Uppsala visade att 50 procent av patienterna fick sin antibiotikaprofylax efter att operationen hade börjat. En annan nackdel är att en hög användning av cefalosporiner sannolikt driver resistensutvecklingen hos gramnegativa tarmbakterier som bildar ESBL ("extended spectrum betalactamases").

Fördelen med att använda trimetoprim/sulfonamid som profylax är att det inte används i behandling av bukinfektioner, att det har en lång halveringstid på 10 timmar och att det har en 100 procent absorption, vilket gör att man kan ge preparatet oralt på morgonen till alla patienter som ska elektivt opereras under dagen. Någon extra dos även vid långa operationer behövs inte pga den långa halveringstiden. Vad är nackdelen? Det finns inga kliniska studier som använt trimetoprim/sulfonamid som profylax (dock är en sådan påbörjad sedan ett par år i Sverige).

Å andra sidan så har ingen metaanalys kunnat visa att ett antibiotikum är bättre än något annat. På grund av den snabba resistensutvecklingen är det återigen viktigt att endosprincipen gäller vid gastrointestinal kirurgi, övre såväl som nedre.

Table 4.2.2 Elective colorectal surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Baum 1981 [9] USA	Meta- analysis	Patients undergoing colorectal procedures (appendectomy excluded). English language RCT from 1965–1981. 26 trials were included	I: Oral bowel sterilizing 5 trials; parenteral in 13 trials; topical 1 trial and in 7 a combination of them all	C: No treatment	<u>Abdominal wound infection</u> <u><1969</u> No difference <u>1969–1975</u> I: 22% C: 36% 14% less in I (95% CI 8–30). <u>1976–1981</u> I: 16% C: 42% 26% less in I (95% CI 20–32) <u>Operative mortality</u> <u><1975</u> I: 4.5% C: 11.2% 6.7% less in I (95% CI 2.3–11.1) <u>1975–1981</u> I: 3.4% C: 8.7% 5.3% less in I (95% CI 1.9–9.7)	Not mentioned	High Interesting that the earlier studies showed no diffe- rence in infection rate
Espin-Basany 2005 [21] Spain	RCT	Patients undergoing elective colorectal surgery. Female/male: 108/192. Mean age 67.5 years. n=300 Follow-up 30 days	I1: Neomycin 1 g + metro- nidazole 1 g at 3 pm, 7 pm and 11 pm (n=100) I2: Neomycin 1 g + metro- nidazole 1 g at 3 pm (n=100) I3: No oral antibiotics (n=100) All groups received 1 g cefoxitin at 0, 8 and 16 h		<u>SSI/distant infections</u> No significant difference between the groups <u>Adverse events</u> <u>Nausea</u> I1: 44/56 I2: 18/82 I3: 13/87	6 pts excluded	Moderate In meta-analysis [1]

The table continues on the next page

Table 4.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Giercksky 1982 [23] Norway	RCT	Pts undergoing elective colorectal surgery. Female/male: 107/127. Mean age 62 years. n=240	I: Tinidazole 800 mg and doxycycline 200 mg 1 h before operation and in total of 5 days (n=116)	C: Tinidazole 160 mg + doxycycline 400 mg 2 h before operation. Single dose (n=118)	<u>Wound infection</u> I: 6 pts C: 0 pts <u>Intraabdominal/pelvic abscess</u> I: 5 pts C: 4 pts <u>Sepsis</u> I: 2 pts C: 0 pts	6 pts were excluded	Moderate Not blinded. Randomisation not described
Ishida 2001 [20] Japan	RCT	Pts undergoing colorectal surgery Intervention: Female/male: 29/42. Mean age 65 years Control: Female/male: 25/47. Mean age 62 years n=146	I: Mechanical bowel preparation + 1 g cefotiam at 0, end of operation, 1 g x 2 for additional 2 days (n=71)	C: Mechanical bowel preparation + 1 g cefotiam at 0, end of operation, 1 g x 2 for additional 2 days + oral kanamycin 2 g/day + erythromycin 1.6 g/day divided in 4 doses daily for 2 days before surgery (n=72)	<u>SSI including incisional infections and organ-space infections</u> I: 23.9% C: 11.1% p=0.04 <u>Distant infections</u> I: 8.5% C: 5.6% p=0.36 <u>MRSA infection</u> I: 5.6% C: 11.1% p=0.19 <u>Remote infections caused by MRSA</u> I: 2.8% C: 9.7% p=0.086	3 pts were excluded	Moderate SSI less in the group of pts receiving oral antibiotics. However, MRSA distant infections were higher (sign) in this group. The trial goes against all other studies due to 3 days of iv antibiotics was used. In meta-analysis [1]

The table continues on the next page

Table 4.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Itani 2006 [18] USA	RCT	Pts undergoing elective colorectal surgery. 901 mITT (451/450) and 672 (338/334) per protocol. Female/male: 52.7%/56.2%. Age mean: 61.3 and 60.2 years. n=1 002 Follow-up 4 weeks	I: Ertapenem 1 g 60 min prior to the operation (n=338)	C: Cefotetan 2 g 60 min prior to the operation (n=334)	<p><u>SSI (superficial or deep or organ-space infection)</u> Per protocol I: 18.1% C: 31.1% Absolute difference -13.0% (95% CI -19.5 to -6.5)</p> <p><u>Any failure</u> I: 28% C: 42.8% Absolute difference -14.8% (95% CI -21.9 to -7.5)</p> <p><u>Unexplained use of antibiotics</u> I: 6.9% C: 7.5% ns</p> <p><u>Anastomotic leakage</u> I: 3% C: 4.2% ns</p> <p><u>Distant site infections</u> I: 6 % C: 6% ns</p>	70 excluded from randomisation. No ITT was performed	Moderate Very high number of failures in both groups. In meta-analysis [1]
Ivarsson 1982 [24] Sweden	RCT	Pts undergoing elective colorectal surgery. n=140	I: Cefoxitin 2 g 1-15 h before operation and 2 more doses after 6 h and 12 h (n=55)	C: Doxycycline 200 mg before and after 12 h (n=47)	<p><u>Infectious complications</u> I: 18% C: 13%</p>	38 reason given	Moderate In meta-analysis [1]

The table continues on the next page

Table 4.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Jewesson 1997 [19] Canada	RCT	Pts undergoing elective colorectal surgery were included. Prospective, randomised double-blinded study. n=153 Follow-up by telephone at day 30	I1: Ceftrizoxime 1 g, Female/male: 16/22, Mean age: 64 years (n=38) I2: Metronidazole 50 mg + gentamicin 120 mg, Female/male: 25/20, Mean age: 64 years (n=45) I3: Cefoxitin 1 g at 0, 12 and 24 h, Female/male: 17/22, Mean age: 58 years, "High-risk" pts could receive another 8 doses (n=39)		<u>No infection</u> I1: 100% I2: 85% I3: 74% p=0.005 Mean ASEPSIS scores were higher for I2 and I3 vs I1. <u>No wound infection requiring systemic antibiotics</u> I1: 100% I2: 84% I3: 74% p=0.04 <u>LOS</u> I3 longer hospital stay vs I1 p=0.04	31 pts were excluded	High A sample of 50 pts in each arm was estimated to be needed to detect a reduction of 15% in clinical success rate at a significant level of 5% and a power of 90%
Kobayashi 2007 [22] Japan	RCT	Pts undergoing elective surgery for colorectal cancer were randomised. 7 pat were lost to follow-up Intervention: Female/male: 105/137. Mean age: 69 years Control: Female/male: 88/154. Mean age 67 years n=491 Follow-up 6 weeks	I: Cefametzole 1 g before operation and than twice daily for 3 days (n=242)	C: Cefametzole 1 g before operation and than twice daily for 3 days + 1 g kanamycin and 400 mg erythromycin at 14.00, 15.00 and 23.00 h the day before operation (n=242)	<u>SSI</u> I: 10.7% C: 7% (95% CI -4.8 to 5.6) <u>Incisional SSI</u> I: 5.8% C: 2.5% <u>Organ SSI</u> I: 4.9% C: 4.5% <u>Adverse events</u> I: 9 pts C: 12 pts		High SSI according to CDC guidelines

The table continues on the next page

Table 4.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Lang 1988 [13] Australia	RCT	Appendectomy. 167 mITT Female/male: 59/108. Mean age: 25 years. n=240 Follow-up 4 weeks	I: Cefoxitin 1 g x 1 (female/male: 29/53) (n=82)	C: Ceftriaxone 1 g x 1 (female/male: 30/55) (n=85)	<u>Wound infection</u> I: 6 pts (7.3%) C: 8 pts (9.4%) <u>LRTI (productive cough and/or X-ray evidence)</u> I: 0 pts C: 2 pts <u>UTI ($\geq 10^8$ cfu/l or fever >38.5°C for which antibiotic therapy was given)</u> I: 1 pt C: 0 pts	73 pts	Moderate More males. Wound infection was defined as discharge of pus whether a bacte- ria was cultured or not or serous fluid from which bacteria were isolated
Mosimann 1997 [17] Switzerland	RCT	Colorectal surgery. Female/male: 151/171. Mean age: 65.8 years, range 16–96. n=449 Follow-up daily the first 7 days and at day 42 by telephone	I: Amoxicillin/clavulanic acid 1.2 g at 0, 8, 16 h (n=160)	C: Gentamicin 80 mg + 600 mg clindamycin at 0, 8 and 16 h (n=162)	<u>Wound infection by ASEPSIS system</u> I: 11.1% C: 10.9% <u>Intraabdominal infection</u> I: 1 pt C: 7 pts p=0.0352 <u>Mortality</u> I: 6 pts C: 2 pts, ns 79 pts had symptomatic infectious episodes mostly UTI and RTI. ns between the groups. LOS ns be- tween the groups	97 excluded before and 30 pts after randomisation	High Relevant, big study. In meta- analysis [1]

The table continues on the next page

Table 4.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Nelson 2009 [1]	Systematic review	All trials between 1980 to december 2007 concerning the efficacy of antimicrobial prophylaxis for the prevention of post-operative wound infection in patients undergoing colorectal surgery. 182 relevant trials were found through Medline, EmBase and Cochrane	I1: Antibiotics prophylaxis (n=461) I2: Single-dose (n=757) I3: Aerobic cover + anaerobic cover (n=648) I4: Aerobic cover + anaerobic cover (n=1 184 included) I5: Combined non-absorbable oral + intravenous prophylaxis (n=1 176) I6: Combined non-absorbable oral + intravenous prophylaxis (n=143) I7: Antibiotic choice 28 trials	C1: No antibiotics (n=352) C2: Multiple doses (n=1 784) C3: No aerobic cover (n=621) C4: No anaerobic cover (n=1 210) C5: Intravenous prophylaxis alone (n=1 186) C6: Oral non-absorbable prophylaxis alone (n=140) C7: Gold standard (cefotetan, cefoxitin, doxycycline, oral neomycin/ erythromycin-base). 28 trials	<i>Surgical wound infection</i> 1. Favour antibiotic prophylaxis vs no antibiotics RR=0.30 (95% CI 0.22–0.41). 2. Single dose vs multiple doses RR=1.06 (95% CI 0.88–1.27) 3. Favour additional aerobic cover RR=0.41 (95% CI 0.23–0.71) 4. Favour additional anaerobic cover RR=0.55 (95% CI 0.35–0.85) 5. Favour combined non-absorbable oral and iv therapy vs iv therapy RR=0.55 (95% CI 0.41–0.74) 6. Favour combined non-absorbable oral and iv therapy vs non-absorbable oral therapy RR=0.34 (95% CI 0.134–0.87) 7. Different antibiotic vs gold standard RR=0 (95% CI 0.0–0.0)		High Cochrane analysis with high quality. The quality of studies improved over the years. Studies in all language were considered (161 in english)

The table continues on the next page

Table 4.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Norwegian study group for colorectal surgery 1985 [12] Norway	Meta- analysis	Pts undergoing elective colorectal surgery 14–80 years. n=282 Follow-up 30 days	I: Tinidazole 1 600 mg and doxycycline 400 mg as single dose (n=132)	C: Tindiazole 1 600 mg + placebo (vitamin with the same colour as doxy- cycline) single dose (n=135)	<u>Infectious complications</u> I: 5 pts (3.9%) C: 18 pts (13.3%) p<0.01 <u>Wound infections</u> I: 4 pts (3.1%) C: 14 pts (10.4%) p<0.05 <u>Perineal abscesses</u> I: 1 pt (0.8%) C: 7 pts (5.2%) p<0.05 <u>Mortality</u> I: 2 pts C: 4 pts No allergic reaction. No Clo- stridium difficile infections	15 pts. Explained	High Wound infection = positive culture + presence of pus, perineal abscess = dis- charge of pus from the perineal channel
Song 1998 [2]	Systematic review	All trials concerning the efficacy of antimicrobial prophylaxis for the prevention of postopera- tive wound infection in pts undergoing colorectal surgery. All trials between 1984 and 1995. 147 relevant trials were found through Medline (129), EmBase (9) and Cochrane (3)	70 different antibiotics or combination of antibiotics had been assessed I1: Antibiotic prophylaxis I2: Cefuroxime + metronidazole I3: Cefuroxime + metronidazole	C1: No antibiotics C2: Metronidazole C3: Mezlocillin	<u>Surgical wound infection</u> <u>(abdominal wound infection)</u> I1 more effective than C1 40% vs 13% OR 4.08 (95% CI 2.33–7.13). (4 trials). I2 more effective than C2. OR 0.32 (95% CI 0.15–0.68). I3 more effective than C3. OR 0.55 (95% CI 0.32–0.93) <u>Single vs multiple doses</u> No difference OR 1.17 (95% CI 0.90–1.53) (17 trials)		High Very reliable review of most trials conducted between 1984 and 1995. The quality of the studies improved over the years. Studies in all language were considered (133 in English)

The table continues on the next page

Table 4.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Song 1998 Cont 1 [2]	Systematic review		I4: Cefuroxime + metronidazole I5: Cefuroxime + metronidazole I6: Cefuroxime + metronidazole	C4: Piperillin C5: Amoxicillin/ clavulanic acid C6: Other antibiotics	<u>Surgical wound infection (abdominal wound infection)</u> I4 infection rate was lower than in C4. I5 was more effective than C5. I6 was equal to imipenem, netilmicin + metronidazole, latamoxef, cefotetan, ampi- cillin + etronidazole, cefoxitin and cefotaxime + metroni- dazole		
Song 1998 Cont 2 [2]	Systematic review		I7: Gentamicin + metronidazole	C7: Other antibiotics	<u>Surgical wound infection (abdominal wound infection)</u> 7. I equal to ampicillin/ sulbactam, latamoxef, cefotetan, metronidazole, gentamicin + clindamycin and co-amoxiclav. 1 less effective than oral ciprofloxacin + metronidazole and that of ceftriaxone + metronida- zole gentamicin. 1 more effective than oral neo- mycin+erythromycin. (12 trials)		

The table continues on the next page

Table 4.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Song 1998 Cont 3 [2]	Systematic review		Other comparisons		<p><u>Surgical wound infection</u> <u>(abdominal wound infection)</u> Metronidazole alone vs metronidazole + other antibiotics 17% vs 6% OR 3.19 (95% CI 1.41–7.23)</p> <p>Combination therapy more effective vs piperacillin OR=0.57 (95% CI 0.38–0.85), doxycycline OR=0.19 (95% CI 0.07–0.52; cefotaxime OR=0.5 (95% CI 0.31–0.81); tinidazole OR=0.27 (95% CI 0.09–0.84), gentamicin OR=0.10 (95% CI 0.02–0.1). Combination not better than gentamicin + metronidazole, cephalosporines</p>		
Song 1998 Cont 4 [2]	Systematic review		I9: 1st generation cephalosporin	C9: 2nd and 3rd generation cephalosporin	<p><u>Surgical wound infection</u> <u>(abdominal wound infection)</u> No difference OR=1.07 (95% CI 0.58–2.12)</p>		
Song 1998 Cont 5 [2]	Systematic review		70 different antibiotics or combination of antibiotics had been assessed. Focus on newer cephalosporins and single vs multiple doses		<p><u>Adverse events</u> Skin rash and diarrhoea was commonly reported. 42 trials reported mortality ranging from 0–16% with average of 4%. Could be biased since probably many of the trials that did not report mortality would have 0% in mortality</p>		

The table continues on the next page

Table 4.2.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Woodfield 2003 [15] New Zealand	RCT	Pts undergoing acute or elective open abdominal surgery. Female/male: 250/212 (I), 232/226. Mean age 51.6 years (I), 49.6 years (C). n=1 013 Follow-up 4 weeks	I: Ceftriaxone 1 g + metronidazole 500 mg. Appendectomy did not receive metronidazole (n=462)	C: Cefotaxime 1 g + metronidazole 500 mg. Appendectomy did not receive metronidazole (n=458)	<u>Wound infection with pus or cellulitis</u> I: 31/3 798 (8,2%) C: 36/358 (10.1%) ns (appendectomy withdrawn) <u>Anastamotic morbidity</u> I: 3% C: 8%. p=0.054 <u>Chest infection and/or UTI</u> I: 6% C: 11%, p=0.01	Mostly therapeutic antibiotics	High Cefotaxime without metronidazole did not work on pts with appendectomy (in contrast to ceftriaxone)
Zanella 2000 [16] Italy	RCT	Pts undergoing elective colorectal surgery. Female/male: 46%/54%. Age: 19–92 years, median 66 years. 77.7% had neoplastic disease. All had mechanical bowel preparation. n=615 Folllow-up 4–6 weeks	I: Cefepime 2 g + metronidazole 500 mg. An extra dose was given if surgery exceeded 12 h (n=307)	C: Ceftriaxone 2 g + metronidazole 500 mg (n=308)	<u>Primary site infection prevented</u> I: 92.8% C: 92.9% <u>Clinical success</u> I: 75.2% C: 75.3% (95% CI –7.5 to 7.3%)	1 pt	High Very well performed study. In meta-analysis [1]
Zelenitsky 2000 [10] Canada	RCT	Pts undergoing colorectal elective surgery. Female/male: 45.9%/54.1% (I), 43.1%/56.9% (C). Mean age: 56.7 years (I), 57.8 years (C). n=164 Follow-up 30 days	I: Gentamicin 4.5 mg/kg + 500 mg metronidazole pre-op. and placebo at 8, 16, 24 h	C: Gentamicin 1.5 mg/kg + 500 mg metronidazole pre-op and 8, 16, 24 h (n=72)	<u>Superficial SSI</u> I: 18.9% C: 30.6% (95% CI 20–41.2) p=0.05 <u>Deep SSI</u> I: 8.1% C: 6.9% (95% CI 0.3–3.7) p=0.94 <u>Distant infections</u> I: 4 pts C: 3 pts	18 pts were excluded	Moderate Significant higher concentrations of gentamicin in serum at the time of closure in the single-dose group. Per protocol analysis. In meta-analysis [1]

ASEPSIS score = Measures erythema, exudates and wound separation; C = Control group; CDC guidelines = Centers for Disease Control and Prevention; CI = Confidence interval; h = Hour; I = Intervention group; ITT = Intention-to-treat; iv = intravenous; LOS = Length of hospital stay; LRTI = Lower respiratory tract infections; mITT = Modified

intention-to-treat; MRSA = Meticillinresistent Staphylococcus aureus; n = Number of patients; ns = Non significant; OR = Odds ratio; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk; SSI = Surgical site infection; UTI = Urinary tract infection

Table 4.2.3 Elective colorectal surgery. Low study quality and relevance.

Author Year Reference Country	Study design	Comments
Ambrose 1983 [25] England	RCT	No data on withdrawal
Bartlett 1983 [8]	Systematic review	Wound infection. Defined different in the different studies. Includes non-randomised studies
Melbourne Colorectal group 1983 [11] Australia	RCT	Randomisation not described. Blinded?
Mecchia 2000 [14] Italy	CT	Not randomised

CT = Controlled trial; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2009.
2. Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998;85:1232-41.
3. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326:281-6.
4. Cosimelli M, Tedesco M, Giannarelli D, Cavaliere F, Mannella E, Botti C, et al. The role of the administration time of prophylactic antibiotic therapy in colorectal cancer surgery: a review of 6,069 patients from 36 randomized clinical trials. *Ann Ital Chir* 1993;64:527-32.
5. Raab Y, Rasmussen I, Odenholt I, Pahlman L. Trimethoprim-sulphamethoxazole and metronidazole as prophylaxis in colorectal surgery: a study of bioavailability after an oral single dose. *Eur J Surg* 2001; 167:46-9.
6. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg* 2009;250:10-6.
7. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 2008;247:918-26.
8. Bartlett SP, Burton RC. Effects of prophylactic antibiotics on wound infection after elective colon and rectal surgery: 1960 to 1980. *Am J Surg* 1983;145: 300-9.
9. Baum ML, Anish DS, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H, Jr, Fagerstrom RM. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. *N Engl J Med* 1981;305:795-9.
10. Zelenitsky SA, Silverman RE, Duckworth H, Harding GK. A prospective, randomized, double-blind study of single high dose versus multiple standard dose gentamicin both in combination with metronidazole for colorectal surgical prophylaxis. *J Hosp Infect* 2000;46:135-40.
11. Clinical trial of prophylaxis of wound sepsis in elective colorectal surgery. Cephmandole with tinidazole versus tinidazole alone. *Med J Aust* 1983;2:440-3.
12. Should antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery include agents effective against both anaerobic and aerobic microorganisms? A double-blind, multicenter study. The Norwegian Study Group for Colorectal Surgery. *Surgery* 1985;97:402-8.
13. Lang SD, Morris AJ, Charlesworth PM. Prophylaxis in appendectomy with cefoxitin or ceftriaxone. *N Z Med J* 1988;101:781-3.
14. Mecchia P. Comparative study of ceftriaxone versus cefazolin plus clinda-

- mycin as antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. *J Chemother* 2000;12 Suppl 3:5-9.
15. Woodfield JC, Van Rij AM, Pettigrew RA, van der Linden AJ, Solomon C, Bolt D. A comparison of the prophylactic efficacy of ceftriaxone and cefotaxime in abdominal surgery. *Am J Surg* 2003;185:45-9.
 16. Zanella E, Rulli F. A multicenter randomized trial of prophylaxis with intravenous cefepime + metronidazole or ceftriaxone + metronidazole in colorectal surgery. The 230 Study Group. *J Chemother* 2000;12:63-71.
 17. Mosimann F, Cornu P, N'Ziya Z. Amoxicillin/clavulanic acid prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized trial. *J Hosp Infect* 1997;37:55-64.
 18. Itani KM, Wilson SE, Awad SS, Jensen EH, Finn TS, Abramson MA. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med* 2006;355:2640-51.
 19. Jewesson P, Chow A, Wai A, Frighetto L, Nickoloff D, Smith J, et al. A double-blind, randomized study of three antimicrobial regimens in the prevention of infections after elective colorectal surgery. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:155-65.
 20. Ishida H, Yokoyama M, Nakada H, Inokuma S, Hashimoto D. Impact of oral antimicrobial prophylaxis on surgical site infection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after elective colorectal surgery. Results of a prospective randomized trial. *Surg Today* 2001;31:979-83.
 21. Espin-Basany E, Sanchez-Garcia JL, Lopez-Cano M, Lozoya-Trujillo R, Medarde-Ferrer M, Armadans-Gil L, et al. Prospective, randomised study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? *Int J Colorectal Dis* 2005;20:542-6.
 22. Kobayashi M, Mohri Y, Tonouchi H, Miki C, Nakai K, Kusunoki M. Randomized clinical trial comparing intravenous antimicrobial prophylaxis alone with oral and intravenous antimicrobial prophylaxis for the prevention of a surgical site infection in colorectal cancer surgery. *Surg Today* 2007;37:383-8.
 23. Giercksky KE, Danielsen S, Garberg O, Gruner OP, Holter O, Johnson JA, et al. A single dose tinidazole and doxycycline prophylaxis in elective surgery of colon and rectum. A prospective controlled clinical multicenter study. *Ann Surg* 1982;195:227-31.
 24. Ivarsson L, Darle N, Kewenter JG, Seeberg S, Norrby R. Short-term systemic prophylaxis with cefoxitin and doxycycline in colorectal surgery. A prospective, randomized study. *Am J Surg* 1982;144:257-61.
 25. Ambrose NS, Burdon DW, Keighley MR. A prospective randomized trial to compare mezlocillin and metronidazole with cefuroxime and metronidazole as prophylaxis in elective colorectal operations. *J Hosp Infect* 1983;4:375-82.

4.3 Antibiotikaprofylax vid kärllkirurgi

Slutsatser

Antibiotikaprofylax reducerar risken för postoperativ sårinfektion vid kärllkirurgi men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra:

- Vilken typ av antibiotika som är mest effektiv
- Om antibiotikaimpregnerade kärllgrafter minskar risken för graftinfektion
- Om antibiotikaprofylax reducerar risken för sen graftinfektion
- Vilken behandlingstid som är lämpligast vid profylax.

Evidensgraderade resultat

Antibiotikaprofylax reducerar risken för postoperativ sårinfektion jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Tabell 4.3.1 Sammanfattande beskrivning av effektmått som använts i de granskade studierna.

Effekt-mått	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standard-grupp (min–max)	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt per 1 000 patienter	Veten-skapligt underlag	Kommen-tarer
Sårinfek-tioner	579 (4)	24,6% (16,7–40%)	RR 0,17 (0,09–0,30)	185 färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	[1–4]

KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

- Risken för en patient att råka ut för en sårinfektion om operationen utförs med antibiotikaprofylax minskar med 83 procent (RR = 0,17, 95 procent KI = 0,09–0,30) (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Bakgrund

Infektioner hos patienter som genomgår kärlkirurgiska ingrepp är potentiellt mycket allvarligt. Ofta används icke-kroppseget material vid rekonstruktionen (kärlgraft). Infektion i ett graft kan leda till svåra livshotande blödningar. Dödligheten vid infektion i t ex aortagraft anges i litteraturen till 40–50 procent [5].

Bakteriellt spektrum

De bakterier som odlats i sår från kärlkirurgiska patienter är framför allt *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, *Enterobacter species* och *Pseudomonas species*. Det är inte ovanligt med en blandflora. I en svensk studie isolerades *Staphylococcus aureus* i 60 procent av de infekterade sårerna och *Staphylococcus epidermidis* i 10 procent [6]. MRSA (meticillinresistent *Staphylococcus aureus*) är ett stort problem utomlands och börjar bli alltmer problematiskt även i Sverige [7,8].

Patientgrupper med ökad risk

Förutom allmänna riskfaktorer är graden av ischemi (syrebrist i vävnaden) av stor betydelse. Infektionsrisken korrelerar till graden av ischemi. Patienter med claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka) har lägre risk än patienter med kritisk ischemi. Närvaro av distala sår ökar infektionsrisken tre gånger [6].

Frågeställningar

- Finns det ett behov av profylax vid kärlkirurgi?
- Vilken typ av profylax är mest effektiv?
- Ska administration ske med en eller flera doser?
- Har antibiotikaimpregnerade grafter effekt på postoperativ infektion?

Inklusionskriterier

Alla randomiserade studier där antibiotika getts som profylax vid perifer kärlkirurgi, inklusive arteriovenösa fistlar, för dialys samt studier med antibiotikaimpregnerade graft har inkluderats.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultaten av litteraturgenomgången baseras på studier av minst medelhög kvalitet och relevans. Den primära sökningen identifierade 225 abstrakt. En uppdatering av sökningen i mars 2009 resulterade i 50 nya abstrakt. För den fullständiga sökstrategin, se Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika). Med utgångspunkt från abstraktlistorna beställdes totalt 96 artiklar i fulltextformat, som kunde tänkas uppfylla inklusionskriterierna. Slutligen inkluderades 27 studier om antibiotikaprofylax vid perifer kärlkirurgi ("peripheral vascular surgery") som har analyserats med avseende på sårinfektionsfrekvens som primärt effektmått.

Studiekvaliteten fördelar sig enligt följande:

Hög	4 [4,9–11]
Medel	9 [1–3,6,12–16]
Låg	14 [17–30]

Två RCT hade hög vetenskaplig kvalitet och relevans och nio stycken hade medelhög kvalitet och relevans. Två metaanalyser med hög kvalitet och relevans inkluderades [10,11]. Källstudiernas kvalitet är dock varierande. I metaanalysen av Stewart är flera av studierna av låg kvalitet [10]. I metaanalysen av Vardakas [11] baseras analysen på två studier varav en har låg [24] och en har medelhög [16] kvalitet. Vid vår genomgång har vi gått igenom de studier som de båda metaanalyserna grundar sig på. De har även tabellerats så att hela bakgrundsmaterialet kan bedömas.

Inom venkirurgi (varicerkirurgi) finns bara en RCT med antibiotikaprofylax. Kirurgin anses "ren" med låg infektionsfrekvens. Den aktuella studien kom 2010 och visar att antibiotikaprofylax (co-amoxiclav) minskar frekvensen av sårrelaterade problem från 20,1 till 10,4 procent. Studien har vetenskapliga begränsningar, bl a bedömde patienterna själva sårproblemen. Frågan om antibiotikaprofylax vid varicerkirurgi behöver utredas ytterligare [31].

Beskrivning av studier och resultat

Behov av profylax vid kärllkirurgi

En placebokontrollerad studie av hög kvalitet visar betydelsen av profylax. Infektionsfrekvensen var 5,8 procent i behandlingsgruppen mot 16,7 procent i kontrollgruppen [4]. En placebokontrollerad studie av medelhög kvalitet visade också signifikant lägre infektionsfrekvens med antibiotika [2]. Antibiotikabehandling minskade andelen postoperativa infektioner jämfört med intensiva hygienrutiner respektive ingen behandling i två studier med medelhög kvalitet [1,3]. Det saknas studier där effekten av antibiotikaprofylax på sen graftinfektion studerats. Graftinfektion är den mest allvarliga av alla komplikationer.

Vilken typ av antibiotika är mest effektiv?

Fem studier av medelhög kvalitet jämför två olika antibiotika. I fyra av dessa studier är det ingen skillnad i resultaten mellan grupperna [6,14–16]. I en studie var det en hög infektionsfrekvens i ena antibiotikagruppen (14,5 procent) [12]. Metaanalysen av Vardakas kommer till slutsatsen att det inte finns någon skillnad i effekt mellan teikoplanin och första respektive andra generationens cefalosporiner [11].

Ska administration ske med en eller flera doser?

En studie av hög kvalitet jämförde profylax med en dos mot flera doser. En dos gav dubbelt så stor risk för postoperativa infektioner (RR 2,0) [9]. En studie med medelhög kvalitet visade dock att ett dygns profylax var lika bra som profylax under tre dygn [2].

Har antibiotikaimpregnerade grafter effekt på postoperativ infektion?

Gällande antibiotikaimpregnerade grafter finns endast en studie av medelhög kvalitet [13]. Den visar ingen signifikant skillnad i mortalitet eller i frekvensen graftinfektioner mellan patienter som fått rifamipicin-impregnerade graft jämfört med de som fått vanliga graft.

Diskussion/sammanfattning

Utifrån litteraturgenomgången drar vi samma slutsats som Stewart och medarbetare presenterar i sin metaanalys 2007: Det vetenskapliga underlaget som framkommit från analyserade studier av hög och medel-

hög kvalitet visar klart att antibiotika reducerar SSI med 75 procent [10]. Det finns alltså ett starkt vetenskapligt underlag för att profylaktisk användning av antibiotika vid kärlkirurgi minskar antalet postoperativa infektioner (RR 0,25) [10]. Men vi finner att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra:

- a. Vilken typ av antibiotika som är mest effektiv.
- b. Om antibiotikaimpregnerade kärlgrafter minskar risken för graftinfektion.
- c. Om antibiotikaprofylax reducerar risken för sen graftinfektion.
- d. Durationen på profylaxen, ett dygn eller flera dygn.

Antibiotikaprofylax används regelmässigt vid kliniker där kärlkirurgi bedrivs. Den vetenskapliga dokumentationen gäller i huvudsak bredspektrumantibiotika (cefalosporiner). Det finns bara en studie av hög kvalitet där man ger meticillin som riktas mot den dominerande bakterien *Staphylococcus aureus* [4].

Det är ett problem att den dokumentation som finns gäller antibiotika (cefalosporiner) vars huvudinriktning inte är den vanligast förekommande bakterien (*Staphylococcus aureus*). I Sverige är den vanligaste profylaxen tillförsel av kloxacillin under ett dygn. Denna praxis innebär en låg infektionsfrekvens. Den vetenskapliga dokumentationen saknas dock för det mest använda antibiotikumet, kloxacillin. Ur vetenskaplig synvinkel är det motiverat med ytterligare studier.

Kunskapsluckor

Den endovaskulära kirurgin varierar mellan olika kliniker och omfattar 30 till 90 procent av all kärlkirurgi. Tendensen går mot en ökande proportion endovaskulära ingrepp. Här saknas dock dokumentation helt rörande antibiotikaprofylax. Det saknas också dokumentation för att avgöra i vilka doser profylaxen ska ges.

Framtida forskning

Vetenskapligt vore det intressant att utvärdera den mest använda profylaxregimen, kloxacillin, i en modern RCT. Endovaskulära interventioner bör likaledes utvärderas, speciellt sådana där främmande material deponeras i kroppen.

Table 4.3.2 Vascular surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Borrero 1991 [12] USA	RCT	Peripheral vascular surgery involving at least 1 groin	I: Cefuroxime 1.5 g iv 1 h pre-op and every 8 h for 48 h (n=55)	C: Cefazolin 1 g 1 h pre-op and every 6 h for 48 h (n=55)	<u>Wound infection</u> <u>Grade I–III</u> I: 2/55 (3.6%) C: 8/55 (14.5%)	0	Moderate No power calculation. High infection rate in cefazolin group
Braithwaite 1998 [13] United Kingdom	RCT	Vascular reconstruction. Female/male: 79/178. Mean age: 69 years (range 43–92 years). Follow-up 1 month	I: Rifampicin-bonded grafts (n=123)	C: Ordinary grafts (n=134)	<u>Mortality</u> I: 5% C: 9% ns <u>Infective complications</u> I: 15% C: 21% ns <u>Postoperative ab</u> I: 13% C: 18% ns	0	Moderate Multicenter. Not blinded. All pts had routine 3 dose antibiotic prophylaxis In systematic review [10]
Christenson 1981 [1] Denmark	RCT	Variety of vascular surgical procedures. n=60	I1: Dicloxacillin 1 g x 3 for 6 days starting immediately pre-op + improved hygienic routine (as in the control group) (n=30)	C: Improved hygienic routine (identical to group 1) but improved compared to prevailing routine at that time (n=30)	<u>Wound infections</u> I: 0 C: 12 (11 due to isoxazolyl-sensitive species. 1 due to isoxazolyl-resistant species) <u>Complications</u> I: 10 (1 death) C: 11 (1 death)	Not stated	Moderate No power calculation. Treatment for 6 days. The improve hygiene may not be comparable to standard management. In systematic review [10]
Edwards 1992 [14] USA	RCT	Peripheral vascular surgery. n=550	I: Cefazolin 1 g at anesthesia. 500 mg every 4 pre-op. 1 g every 6 h post-op for 24 h (n=287)	C: Cefuroxime 1.5 g at anesthesia. 750 mg every 3 h pre-op. 750 mg every 6 h post-op for 24 h (n=272)	<u>Wound infection</u> <u>Grade I–III</u> I: 3/287 (1.0%) C: 7/272 (2.6%) ns	57 randomized pts	Moderate No power calculation. Underpowered

The table continues on the next page

Table 4.3.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Edwards 1993 [15] USA	RCT	Peripheral vascular surgery	I: Cefazolin 2 g at induction, 1 g every 4 h pre-op and every 6 post-op x 4 (n=362)	C: Cefamandole 2 g at induction, 1 g every 2 h pre-op and every 4 h x 6 (n=348)	<u>Wound infection</u> <u>Grade I-III</u> I: 7/362 1.9% C: 11/348 3.9% ns <u>Costs</u> I: Per pt 85.78 US dollar C: Per pt 19.20 US dollar	20% (187)	Moderate High rate of drop outs. No power calculation. The danger of the groin was noted. All infections occurred in the groin. 3.6% infection rate compared to 0.5% for patients without groin incision
Hall 1998 [9] Australia	RCT	Peripheral vascular surgery comparing single dos vs multiple doses. n=302	I: Ticarcillin 3 g/clavulanate 0.1 g iv at induction + same dose after 3 h pre-op (n=153)	Pre-op same as above + same dose every 6 h until all lines removed but <5 days (n=149)	<u>Wound infection</u> I: 28/153 (18%) C: 15/149 (10%) p=0.04. RR=2.00	115/597	High Multiple doses seem better than single dose. Earlier studies report that single dose is sufficient
Hasselgren 1984 [2] Sweden	RCT	Adult peripheral vascular surgery. Follow-up 30 days post-op	I1: Cefuroxime 1 g x 3 (1 day) (n=52) I2: Cefuroxime 1 g x 3 x 3 days (n=69)	C: Placebo (n=66)	<u>Wound infection</u> I1: 3.8% I2: 4.3% C: 16.7%	24/211	Moderate The study clearly indicates that 24 h of prophylaxis is enough
Marroni 1999 [16] Italy	RCT	Prosthetic vascular surgery. Follow-up 1 year	I: Single dose teicoplanin 400 mg	C: Single dose cefazolin 2 g	<u>Mortality</u> I: 3.4% C: 2.5% ns <u>Surgical site infection</u> I: 5.9% C: 1.7% ns	Not stated?	Moderate Double blind. Lower costs for cefazolin No side effects. In meta-analysis [11]

The table continues on the next page

Table 4.3.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Pitt 1980 [3] USA	RCT	Vascular surgical pts with groin incision. n=217	I1: Topical cephradine in the wound prior to closure (n=46) I2: Cephradine 1 g 1 h pre-op and x 3 every 6 h. Total 4 doses (n=55) I3: Both iv (as in I2) and topical (as in I1) (n=51)	C: No treatment (n=53)	<u>Wound infection</u> I1: 0% I2: 0% I3: 6% (3/51) C: 25% (13/53)	12 pts died within 4 weeks	Moderate Majority of infec- tions occurred in the groins and was caused by Staphylococ- cus aureus. It is not stated if the trial was placebo controlled. Details of blinding are not given. Included in Steward 2007 [10]
Risberg 1995 [6] Sweden	RCT	Vascular surgery involving the groins. n=580 Follow-up 30 days	I: Ciprofloxacin 750 mg x 2 post-op	C: Cefuroxime 1.5 g x 3 iv on day of surgery	<u>Wound infection</u> I: 9.2% C: 9.1%	112 (19.3%)	Moderate Multicenter. Double blind. Results given according to inten- tion-to-treat
Stewart 2007 [10] United Kingdom	Systematic review	Peripheral arterial reconstruction	I1: Systemic ab iv I2: Systemic ab iv >24 h I3: Rifampicin-bonded grafts	C1: Placebo C2: Placebo C3: Ordinary grafts	<u>Wound infection</u> Systemic ab iv vs placebo (10 studies) RR=0.25 (95% CI 0.17–38). Long course ab vs short course ab (3 studies) RR=1.28 (95% CI 0.82–1.98) Graft infection Rifam- picin-bonded grafts vs ordinary grafts (3 studies) RR=0.63 (95% CI 0.27–1.49)	Not reported	High Systematic review of RCTs

The table continues on the next page

Table 4.3.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Vardakas 2005 [11] Greece USA	Meta- analysis	6 randomised controlled trials. Orthopedic and vascular surgery with prosthetic material. n=2 886, 510 V	I: Teicoplanin	C: 1st and 2nd generation cephalosporins	<u>Infection rate</u> No significant difference. OR 1.32 (95% CI 0.45–3.84)		High The 2 therapies were equally effective
Worning 1986 [4] Denmark	RCT	Peripheral vascular surgery. n=115	I: Methicillin 2 g + netilicin 200 mg. First dose at anesthesia. Second and third at 8 and 16 h, respectively (n=69)	C: Placebo (n=72)	<u>Wound infection Grade I–III</u> I: 4/69 (5.8%) C: 12/72 (16.7%) p=0.04 Postoperative complications ns	14 pts, the reasons are specified	High An early placebo controlled trial. Shows the necessity of prophylaxis

ab = Antibiotics; C = Control group; h = Hour; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; ns = Non significant; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.3.3 Low study quality and relevance.

Author Year Reference Country	Study design	Comments
Branchereau 1987 [17] France	RCT	Study from 1987 in French. Antibiotic prophylaxis should be administrated
Chester 1983 [18] United Kingdom	RCT	No power calculation. Small population. Not blinded
D'Addato 1996 [19] Italy	RCT	Probably highly underpowered. Very low graft infection rate and a large number of pts required to demonstrate any difference. No power calculation presented
Dieterich 1989 [20] Germany	RCT	No power calculation. Underpowered. Not blinded
Earnshaw 1988 [21] United Kingdom	RCT	No power calculation. Underpowered. Not blinded. 34% wound infection rate in pts with and rest pain and skin necrosis
Jensen 1985 [22] Denmark	RCT	Old study. High infection rate in placebo group (21%). No power calculation
Kaiser 1978 [23] USA	RCT	Old trial. Short term prophylaxis and placebo group is good. Demonstrates the need for prophylaxis
Kester 1999 [24] United Kingdom	RCT	Not blinded. Results given according to ITT
Maki 1992 [25] USA	RCT	Grossly underpowered. Statistics not meaningful (also stated by the authors). Only peripheral vascular operations are presented in this table. The cardiac data are omitted

The table continues on the next page

Table 4.3.3 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Comments
May 1980 [26] USA	RCT	Old study. No control group. Prolonged treatment (5 days)
Robbs 1988 [27] South Africa	RCT	Old trial. Faulty randomisation. No power calculation. Probably underpowered. Indicates that short term prophylaxis is ok
Ross 1997 [28] USA	RCT	Underpowered. Flawed internal validity. No hypothesis or power calculation. No intention-to-treat analysis
Salzmann 1983 [29] Germany	RCT	Early trial demonstrating the need for prophylaxis
Zibari 1997 [30] USA	RCT	All infections in pts with PTFE grafts

ITT = Intention-to-treat; PTFE = Polytetrafluoroethylene; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Christenson JT, Eklof B, Hedstrom SA, Kamme C. Prevention of synthetic arterial graft infections by improved hygienic routine and dicloxacillin administration. *Scand J Infect Dis* 1981;13:51-7.
2. Hasselgren PO, Ivarsson L, Risberg B, Seeman T. Effects of prophylactic antibiotics in vascular surgery. A prospective, randomized, double-blind study. *Ann Surg* 1984;200:86-92.
3. Pitt HA, Postier RG, MacGowan AW, Frank LW, Surmak AJ, Sitzman JV, Bouchier-Hayes D. Prophylactic antibiotics in vascular surgery. Topical, systemic, or both? *Ann Surg* 1980;192:356-64.
4. Worning AM, Frimodt-Moller N, Ostri P, Nilsson T, Hojholdt K, Frimodt-Moller C. Antibiotic prophylaxis in vascular reconstructive surgery: a double-blind placebo-controlled study. *J Antimicrob Chemother* 1986;17:105-13.
5. Bergqvist D, Bjorck M. Secondary arterioenteric fistulation – a systematic literature analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:31-42.
6. Risberg B, Drott C, Dalman P, Holm J, Ivarsson L, Jivegard L, et al. Oral ciprofloxacin versus intravenous cefuroxime as prophylaxis against postoperative infection in vascular surgery: a randomised double-blind, prospective multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:346-51.
7. Bjorholt I, Haglind E. Cost-savings achieved by eradication of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA)-16 from a large teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:688-95.
8. Kallman J, Friberg O. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery – general principles. *APMIS* 2007;115:1012-5.
9. Hall JC, Christiansen KJ, Goodman M, Lawrence-Brown M, Prendergast FJ, Rosenberg P, et al. Duration of antimicrobial prophylaxis in vascular surgery. *Am J Surg* 1998;175:87-90.
10. Stewart AH, Evers PS, Earnshaw JJ. Prevention of infection in peripheral arterial reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2007;46:148-55.
11. 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;11:775-7.
12. Borrero E, Rosenthal, D. Comparison of cefuroxime and cefazolin: prophylaxis against infection in arterial reconstructive surgery. *Vasc Surg* 1991;25:54-59.
13. Braithwaite BD, Davies B, Heather BP, Earnshaw JJ. Early results of a randomized trial of rifampicin-bonded Dacron grafts for extra-anatomic vascular reconstruction. Joint Vascular Research Group. *Br J Surg* 1998;85:1378-81.
14. Edwards WH, Jr, Kaiser AB, Kernodle DS, Appleby TC, Edwards WH, Sr., Martin RS, 3rd, et al. Cefuro-

- xime versus cefazolin as prophylaxis in vascular surgery. *J Vasc Surg* 1992;15:35-41; discussion 41-2.
15. Edwards WH, Jr, Kaiser AB, Tapper S, Edwards WH, Sr, Martin RS, 3rd, Mulherin JL, Jr, et al. Cefamandole versus cefazolin in vascular surgical wound infection prophylaxis: cost-effectiveness and risk factors. *J Vasc Surg* 1993;18:470-5; discussion 75-6.
 16. Marroni M, Cao P, Fiorio M, Maghini M, Lenti M, Repetto A, Menichetti F. Prospective, randomized, double-blind trial comparing teicoplanin and cefazolin as antibiotic prophylaxis in prosthetic vascular surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:175-8.
 17. Branchereau A, Ondo N'Dong F, La Selve L. [Antibioprevention in reconstructive arterial surgery. A double-blind study]. *Presse Med* 1987;16:1633-5.
 18. Chester JF, Fergusson CM, Chant AD. The effect of cephradine prophylaxis on wound infection after arterial surgery through a groin incision. *Ann R Coll Surg Engl* 1983;65:389-90.
 19. D'Addato M, Curti T, Freyrie A. Prophylaxis of graft infection with rifampicin-bonded Gelseal graft: 2-year follow-up of a prospective clinical trial. Italian Investigators Group. *Cardiovasc Surg* 1996;4:200-4.
 20. Dieterich HJ, Groh J, Behringer K, Lauterjung L, Martin E. The prophylactic activity of amoxicillin/clavulanate and cefoxitin in vascular surgery – a randomized clinical study. *J Antimicrob Chemother* 1989;24 Suppl B:209-11.
 21. Earnshaw JJ, Slack RC, Hopkinson BR, Makin GS. Risk factors in vascular surgical sepsis. *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70:139-43.
 22. Jensen LJ, Aagaard MT, Schifter S. Prophylactic vancomycin versus placebo in arterial prosthetic reconstructions. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985;33:300-3.
 23. Kaiser AB, Clayson KR, Mulherin JL, Jr, Roach AC, Allen TR, Edwards WH, Dale WA. Antibiotic prophylaxis in vascular surgery. *Ann Surg* 1978;188:283-9.
 24. Kester RC, Antrum R, Thornton CA, Ramsden CH, Harding I. A comparison of teicoplanin versus cephradine plus metronidazole in the prophylaxis of post-operative infection in vascular surgery. *J Hosp Infect* 1999;41:233-43.
 25. Maki DG, Bohn MJ, Stolz SM, Kroncke GM, Acher CW, Myerowitz PD. Comparative study of cefazolin, cefamandole, and vancomycin for surgical prophylaxis in cardiac and vascular operations. A double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1423-34.
 26. May AR, Darling RC, Brewster DC, Darling CS. A comparison of the use of cephalothin and oxacillin in vascular surgery. *Arch Surg* 1980;115:56-9.
 27. Robbs JV, Reddy E, Ray R. Antibiotic prophylaxis in aortic and peripheral arterial surgery in the presence of infected extremity lesions. Results of a prospective evaluation. *Drugs* 1988;35 Suppl 2:141-50.
 28. Ross CB, Wheeler WG, 2nd, Jones MJ, Kerins CA, Peek TE. Ceftriaxone versus cefazolin in peripheral arterial operations:

- a randomized, prospective trial. *South Med J* 1997;90:16-22.
29. Salzmann G. Perioperative infection prophylaxis in vascular surgery – a randomized prospective study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1983;31:239-42.
30. Zibari GB, Gadallah MF, Landreneau M, McMillan R, Bridges RM, Costley K, et al. Preoperative vancomycin prophylaxis decreases incidence of postoperative hemodialysis vascular access infections. *Am J Kidney Dis* 1997;30:343-8.
31. Mekako AI, Chetter IC, Coughlin PA, Hatfield J, McCollum PT. Randomized clinical trial of co-amoxiclav versus no antibiotic prophylaxis in varicose vein surgery. *Br J Surg* 2010;97:29-36.

4.4 Antibiotikaprofylax vid obstetrisk och gynekologisk kirurgi

Slutsatser

Antibiotikaprofylax reducerar påtagligt risken för postoperativa infektioner såsom sårinfektion och endometrit efter akut och elektivt sectio. Effekten av endosprofylax är jämförbar med multipla doser. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilken typ av antibiotika som är mest effektiv. Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att en kombination av flera antibiotika är mer effektiv än ett enstaka preparat.

Antibiotikaprofylax reducerar påtagligt risken för postoperativa infektioner såsom buksårsinfektion och vaginal cuffinfektion efter abdominell och vaginal hysterektomi. Effekten av endosprofylax är jämförbar med multipla doser. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilken typ av antibiotika som är mest effektiv.

Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att antibiotikaprofylax minskar infektionsfrekvensen vid abort.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax har någon positiv effekt vid instrumentella förlossningar, perinealskador och manuella placentalösningar. Detsamma gäller inkomplett abort, inkontinens- och prolapskirurgi, sterilisering via minilaparotomi, laparoskopisk adnexkirurgi samt vid transcervikala intrauterina ingrepp.

Evidensgraderade resultat

Akut sectio

- Antibiotikaprofylax reducerar påtagligt risken för postoperativa infektioner såsom sårinfektion och endometrit (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Elektivt sectio (generellt)

- Antibiotikaprofylax reducerar påtagligt risken för postoperativa infektioner framför allt endometrit (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- För elektiva sectio utan riskfaktorer och utan vattenavgång är det vetenskapliga underlaget otillräckligt vad gäller nyttan av antibiotikaprofylax (⊕○○○).

Akut och elektivt sectio

- Det finns inget vetenskapligt underlag för att utvidgad profylaktisk antibiotika (multipla doser) har större effekt jämfört med en dos (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilken typ av antibiotika som är mest effektiv (⊕○○○).
- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att en kombination av flera antibiotika är mer effektiv än ett enstaka preparat (⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra tidpunkt för administration av antibiotika (⊕○○○).

Instrumentella förlossningar, perinealskador och manuella placentalösningar

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax har någon positiv effekt (⊕○○○).

Abdominell hysterektomi

- Antibiotikaprofylax reducerar risken för postoperativa infektioner såsom buksårsinfektion och vaginal cuffinfektion (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Vaginal hysterektomi

- Antibiotikaprofylax reducerar risken för postoperativa infektioner såsom vaginal cuffinfektion (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Abdominell och vaginal hysterektomi

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att en dos antibiotika har lika stor effekt som multipla doser (⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilken typ av antibiotika som är mest effektiv (⊕○○○).

Abort

- Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt stöd för att antibiotikaprofylax minskar infektionsfrekvensen (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilken typ av antibiotika som är mest effektiv (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax har någon positiv effekt vid inkomplett abort (⊕○○○).

Inkontinens- och prolapskirurgi

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax har någon positiv effekt (⊕○○○).

Spiralinsättning

- Det vetenskapliga underlaget ger stöd för att profylaktisk antibiotika inte minskar infektionsfrekvensen (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Sterilisering via minilaparotomi

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax har någon positiv effekt (⊕○○○).

Laparoskopisk adnexkirurgi

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax har någon positiv effekt (⊕○○○). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilken typ av antibiotika som i så fall är mest effektiv (⊕○○○).

Transcervikala intrauterina ingrepp

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaproylax har någon positiv effekt (⊕○○○).

Tabell 4.4.1 Sammanfattande beskrivning av de viktigaste effekterna av antibiotikaproylax inklusive evidensgradering.

Ingrepp Effekt- mått SSI	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standard- grupp (min–max)	Relativ risk (95% KI)	Veten- skapligt underlag	Kommentarer
Akut sectio Antibiotika vs placebo Endometrit	2 132	30,1% (range 3–61%)	RR 0,39 (0,34–0,46)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Baserat på systematisk översikt [1] Studiekvalitet –1
Elektivt sectio Antibiotika vs placebo Endometrit	2 037 446 (7)	7,03% (range 0–24%)	RR 0,38 (0,22–0,64) RR 0,05 (0,01–0,38)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Baserat på systematiska översikter [1,2] Studiekvalitet –1
Hysterektomi Antibiotika vs placebo Sårinfektion	2 456 (16)	25% (5–38%)	OR 0,49 (0,41–0,59)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Baserat på en systematisk översikt [4]
Hysterektomi Endos vs flerdos Infektion	1 551 (2)	6,4%	OR 0,80 (0,50–1,29)	Begränsat ⊕⊕○○	[5,6]
Sectio Endos vs flerdos Endometrit	10 096 (51)	6,1%	OR 0,92 (0,70–1,23)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Ingen statistisk skillnad. Baserat på en systema- tisk översikt [3]
Spiralinsättning Antibiotika vs ingen antibiotika Bäckeninflam- mation	5 797 (4)	1,03%	OR 0,89 (0,53–1,51)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Baserat på en systematisk översikt [7]

KI = Konfidensintervall; OR = Oddskvot; RR = Relativ risk

Bakgrund

Det postoperativa infektionspanoramamat efter obstetriska och gynekologiska ingrepp får sin särskilda prägel av att vagina har en rik, speciell och varierande flora av mikroorganismer.

Exempel på ordinär vaginalflora i fertil ålder:

Grampositiva mikroorganismer

- *Bifidobacterium*-arter
- *Corynebacterium*-arter
- Enterokocker
- Grupp B–streptokocker
- Koagulasnegativa stafylokocker
- Laktobaciller
- *Peptostreptococcus*-arter
- Viridans- och icke-hemolytiska streptokocker

Gramnegativa mikroorganismer

- *Escherichia coli*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Klebsiella*- och *Proteus*-arter
- *Prevotella*-arter – anaeroba

Övriga mikroorganismer

- Jästsvampar
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma urealyticum*

Vaginalsekretet i fertil ålder innehåller mellan 10^7 – 10^8 cfu ("colony forming units")/gram. Hos friska kvinnor som inte söker vård dominerar olika arter av laktobaciller. Prepubertalt och postmenopausalt hos kvinnor som inte tar hormonpreparat, är vaginalfloran blandad med inslag av koagulasnegativa stafylokocker, *Escherichia coli* och andra tarmbakterier. Postmenopausalt finns det fortfarande laktobaciller i mindre mängd medan mykoplasma och anaerober ökar. Under graviditet förskjuts vaginalfloran något i anaerob riktning.

Vid bakteriell vaginos som kan vara symtomatisk, subsymtomatisk eller asymtomatisk, ändras vaginalfloran påtagligt och mängden anaeroba ökar med en faktor upp till 10^5 . Bakteriell vaginos har visats vara en riskfaktor för postoperativ infektion vid total hysterektomi, kejsarsnitt och kirurgisk legal abort. Prevalensen bakteriell vaginos i befolkningen (i Sverige) ligger uppskattningsvis kring 3 procent hos icke gravida men kring 10 procent hos gravida med önskad graviditet och uppåt 20–30 procent hos abortsökande.

Vid total abdominell eller vaginal hysterektomi (inkluderande total laparoskopisk hysterektomi) har man före suturering av vaginaltoppen en direktförbindelse mellan vagina och bukhålan så att en kraftig kontamination till bukhålan från vagina inte kan undvikas. Under vaginal hysterektomi är det öppet mellan vagina och bukhålan längre tid än under abdominell operation. Vid akut kejsarsnitt med vidgad cervix är också kontaminationen betydande och större ju längre tid som förflutit sedan hinnbristningen. Både vid subtotal hysterektomi (supravaginal livmodersamputation, med bevarande av cervix) och vid elektivt kejsarsnitt finns förutsättningar för viss men betydligt mindre kontamination från vagina.

Vid adnexingrepp utan hysterektomi via laparotomi är infektionsrisken låg och vid laparoskopiska adnexingrepp, som numera är den helt dominerande tekniken, är risken ännu lägre. Studier som påvisar effekt av profylax vid adnexingrepp saknas. Teoretiska överväganden eller extrapolering från andra ”rena” ingreppstyper motiverar knappast heller ett behov av sådana studier.

Frågeställningar

- Minskar antibiotikaprofylax frekvensen postoperativa infektioner efter gynekologiska (hysterektomi, inkontinensoperation, abort, sterilisering, etc) och obstetriska (sectio, instrumentella förlossningar, perinealskador, manuell placentalösning) ingrepp?
- Vilken typ av antibiotikaprofylax är effektivast?

- Vilken dos av antibiotikaprofylax är effektivast?
- Vilken duration är effektivast?
- Är profylax med utvidgat spektrum effektivare än profylax med enbart ett preparat?
- Är tidpunkten för profylax avgörande?

Inklusionskriterier

Endast prospektiva, randomiserade, kontrollerade studier (RCT) samt systematiska översikter av RCT har inkluderats. Om den systematiska översikten och de däri ingående studierna bedömts som av minst medelhög kvalitet har inte de ingående studierna granskats separat. För ingreppen sectio, hysterektomi (benign indikation) och abort har ytterligare en begränsning gjorts genom att i allmänhet enbart studier med fler än 200 patienter har inkluderats.

Antibiotikaprofylax ska ha givits före eller under ingreppet. Antibiotika kan ha givits i tablettform eller som injektion/infusion. Effektmått som inkluderats är infektioner som sepsis, endometrit, sårinfektion och urinvägsinfektion. Dessutom registrerades bieffekter av antibiotikaprofylaxen.

För övrigt se generella inklusions- och exklusionskriterier för hela rapporten.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Den primära sökningen identifierade totalt 1 500 abstrakt. Tvåhundra-sju artiklar togs fram i fulltext och av dessa bedömdes 96 relevanta och granskades. Relevanta artiklar redovisas i Tabell 4.4.2–4.4.10. För detaljerad sökstrategi se Bilaga 1, www.sbu.se/antibiotika. Studier med låg kvalitet och relevans redovisas i Tabell 4.4.16.

Beskrivning av studier och resultat

Sectio (kejsarsnitt) (Tabell 4.4.2–4.4.6)

De 19 granskade artiklarna utgjordes av 3 systematiska översikter/meta-analyser med minst medelhög kvalitet och relevans, 8 RCT med medelhög och 8 RCT med låg kvalitet och relevans. Studier med låg kvalitet och relevans för frågeställningen redovisas i Tabell 4.4.16.

Placebokontrollerade studier (Tabell 4.4.2)

En systematisk översikt och metaanalys från Cochrane av medelhög kvalitet har undersökt effekten av antibiotikaprofylax jämfört med ingen behandling eller placebo på andelen postoperativa infektioner efter sectio, såväl elektiva som icke- elektiva sectio [1]. I denna översikt var definitionen av akut sectio vattenavgång sedan mer än 6 timmar eller pågående värkarbete. Övriga sectio räknades som elektiva. Totalt inkluderades 81 studier och nästan 12 000 patienter.

Antibiotikaprofylax reducerade avsevärt feber, endometrit, sårinfektion, urinvägsinfektion och allvarlig infektion efter sectio. Storleken av reduktionen var cirka två tredjedelar för både endometrit och sårinfektion, liknande för både elektiva och icke elektiva sectio. Detta innebar en nedgång i frekvensen endometrit från 5 till 2 procent för elektiva sectio och från 10 till 3 procent för icke elektiva sectio. Värt att notera var en stor spridning av infektionsfrekvensen i kontrollgruppen i dessa studier, 0–24 procent med ett medeltal på 7 procent för elektiva sectio och 3–61 procent med ett medeltal på 30 procent för icke elektiva sectio. Dock var resultaten av studierna som inkluderats i denna systematiska översikt väldigt konstanta både vad gäller riktning och storlek på effekten. Cochrane-översikten konkluderade att det vore oetiskt att genomföra ytterligare placebokontrollerade studier avseende antibiotikaprofylax vid sectio. Ytterligare en systematisk översikt med metaanalys finns publicerad som inkluderade patienter som genomgått elektivt sectio före vattenavgång och där patienterna randomiserats till antibiotikaprofylax eller placebo [2]. Man fann en signifikant reduktion i postoperativ feber RR 0,25 (95 procent KI 0,14–0,44) samt endometrit RR 0,05 (95 procent KI 0,01–0,38) men ingen skillnad i sårinfektion. Flertalet av de sju ingående studierna i denna översikt är små och med anmärkningsvärt hög infektionsfrekvens i kontrollgruppen.

I en brasiliansk studie som omfattade 600 patienter ingick såväl elektiva som icke elektiva sectio [8]. Även här reducerade antibiotikaprofylax frekvensen puerperalinfektioner men inte andelen sårinfektioner. I en annan studie från Mexiko, översatt från spanska, randomiserades 1 000 patienter med elektiva sectio och utan riskfaktorer till antibiotikaprofylax eller ingen behandling [9]. Infektionsfrekvensen var generellt sätt låg, 3,1 procent (31/1 000) och ingen skillnad mellan grupperna noterades. Trots storleken bedömdes denna studie ha låg kvalitet och relevans. I en tredje mindre studie med låg kvalitet från Tyskland som inkluderade elektiva sectio före vattenavgång sågs ingen effekt av antibiotikaprofylax på andelen endometrit och sårinfektion [10].

Olika antibiotika, olika doser och timing

Det finns också en Cochrane-översikt som jämförde olika preparat vad gäller infektionsfrekvens efter sectio [3]. Totalt ingick 51 studier, inkluderande både elektiva och icke elektiva sectio. Ingen skillnad i frekvens endometrit sågs mellan ampicillin och första, andra eller tredje generationens cefalosporiner och inte heller mellan de olika cefalosporin-preparaten. En senare publicerad RCT visade inte heller någon signifikant skillnad i endometritfrekvens efter profylax med ampicillin, sulbactam, cefotetan eller ampicillin [78] (Tabell 4.4.3). I en något senare studie gav dock en kombination av antibiotika bestående av cefotetan, doxycyklin och azitromycin en större effekt än cefotetan enbart på frekvensen endometrit och sårinfektion [11]. Ytterligare en studie med medelhög kvalitet har undersökt effekten av antibiotikaprofylax med ett utvidgat spektrum, tillägg av metronidazol, jämfört med enbart cefazolin [12]. Man fann en signifikant lägre endometritfrekvens i gruppen som fått tilläggsbehandling (Tabell 4.4.4). Två studier med låg kvalitet kom till samma resultat [13,14]. Multipla doser gav ingen ytterligare effekt jämfört med enkeldos [3,79] (Tabell 4.4.5).

Man har också undersökt om tidigt given antibiotikaprofylax (Tabell 4.4.6), dvs vid incision i huden och innan avnavling, givit större effekt än om antibiotika givits efter avnavling. I en studie från USA inkluderande totalt 357 kvinnor, fick man en lägre frekvens totalt antal infektioner (4,5 procent vs 11,5 procent) samt en lägre frekvens

endometrit (1 procent vs 5 procent) i den grupp som erhållit antibiotika tidigt [15]. En annan amerikansk studie med 302 patienter fann dock ingen skillnad i infektionsfrekvens [16]. Bägge studierna hade medelhög kvalitet. I ingen av studierna fann man någon signifikant ökad infektiös sjuklighet hos barnen när antibiotikaproylax gavs tidigt. En metaanalys från USA, som inkluderade dessa tre studier, konkluderade dock att antibiotika som givits preoperativt, signifikant minskade infektionsfrekvensen jämfört med om det gavs efter avnavling, RR 0,47 (0,26–0,85) för endometrit och RR 0,50 (0,33–0,78) för total infektionsfrekvens, Costantine 2008 [17] (ej i tabell).

Ytterligare en studie angående tidpunkt för administration av antibiotika är nyligen publicerad [18]. Studien som är välgjord, kommer från Turkiet, och inkluderar 389 patienter som genomgått elektivt sectio. Ingen skillnad i total infektionsfrekvens (8,8 procent och 11,8 procent), sårinfektion (3,1 procent och 4,1 procent) eller endometrit (2,6 procent och 3,6 procent) noterades mellan grupperna. I en mindre studie med låg kvalitet som inkluderade 90 patienter fann man ingen skillnad i infektionsfrekvens (en respektive tre patienter fick endometrit och/eller sårinfektion) [19].

Instrumentella förlossningar: sugklocka, tång

En Cochrane-översikt identifierade en RCT, där kvinnorna var randomiserade till cefotetan eller ingen antibiotika. Ingen signifikant skillnad i endometritfrekvens noterades [20] (Tabell 4.4.7).

Perinealskador vid vaginal förlossning

En Cochrane-översikt från 2005 kunde inte identifiera någon studie som jämförde antibiotika med placebo [21]. I en studie från USA randomiserades kvinnor med grad 3 och grad 4 perinealskador efter förlossning till cefalosporin eller placebo [22]. Infektionsfrekvensen i profylaxgruppen var 8,2 procent och i placebogruppen 24,1 procent. Dock bedömdes studien ha låg kvalitet och relevans eftersom att den avbröts i förväg pga låg rekrytering och utan interimanalys samt att bortfallet var betydande (27 procent).

Placentalösning

En Cochrane-översikt kunde inte identifiera någon RCT som jämförde antibiotika med placebo [23].

Hysterektomi (Tabell 4.4.8–4.4.11)

På 1970-talet började man med antibiotikaprofylax vid gynekologisk kirurgi i större skala. Infektionsrisken efter vaginal hysterektomi var särskilt stor och i ett flertal studier sågs en tydlig effekt av profylax [24], som ända sedan 1980-talet är etablerad praxis vid denna operationsteknik. På 1980-talet gjordes ett stort antal studier med profylax vid (total) abdominell hysterektomi men resultaten var inte entydiga. Många studier lider av att man av tradition räknar in urinvägsinfektion i den jämförda postoperativa infektionsfrekvensen. Bland annat pga livmoderns närhet till urinblåsan utförs hysterektomi i regel med KAD (kvarliggande kateter) under det första postoperativa dygnet och postoperativ urinvägsinfektion är vanligt. Komplikation med urinvägsinfektion är av begränsat intresse ur profylaxsynpunkt eftersom det är ett förhållandevis godartat och oftast självläkande tillstånd utan det är de mera allvarliga kirurgiska sårinfektionerna man i första hand vill skydda mot. Efter vaginal hysterektomi kan det uppkomma så kallade cuffinfektioner (abscess i och ovan vaginaltoppen). Efter abdominell hysterektomi ses både cuffinfektioner och infektioner i bukväggsåret. Båda infektionstyperna kan förvärras till djupa intraabdominella abscesser.

En svensk prospektiv studie från 1996 avseende alla typer av hysterektomi oavsett indikation och oavsett eventuell antibiotikaprofylax påvisade en sammanlagd frekvens av sårinfektion (bukväggen), cuffinfektion eller djup intraabdominell infektion på 9 procent [25]. I den studien förekom postoperativ urinvägsinfektion i 13 procent. I en välgjord och ofta citerad metaanalys från 1993 extraherades svårare infektioner i 25 kriterieuppfyllande randomiserade studier medan lättare infektioner såsom urinvägsinfektion uteslöts [26]. Slutsatsen blev att profylax är klart effektiv även vid abdominell operationsteknik vilket bekräftades i ytterligare en metaanalys från år 1994 [27]. Denna slutsats fick snabbt genomslag i USA och så småningom även i Sverige. I en senare metaanalys från 2004 fann man en halverad risk med profylax

[4]. Inga av de förhållandevis få studier som gjorts under senare år motsäger dessa resultat.

Vid den speciella varianten abdominell radikal hysterektomi, som görs på malign indikation (framför allt cervixcancer) och innefattar lymfkörtelutrymning i lilla bäckenet, är infektionsrisken högre än vid enkel abdominell hysterektomi och i mindre studier har profylax visat effekt. Radikal hysterektomi görs numera i allt större utsträckning laparoskopiskt, vilket torde medföra lägre infektionsrisk, men även här sker en öppning till vagina.

En forskningsgren som fått förhållandevis stort genomslag i Sverige är konsekvenser i olika sammanhang av bakteriell vaginos. Från 1990 och framåt har observationsstudier utan intervention påvisat en tydligt ökad risk för postoperativ cuff- och sårinfektion om obehandlad bakteriell vaginos diagnostiserats preoperativt [25,28–33]. Men bakteriell vaginos som bakgrundsfaktor saknas i så gott som alla profylaxstudier. I en svensk undersökning från 2002 avseende total abdominell hysterektomi var frekvensen cuffinfektion hos obehandlade patienter med bakteriell vaginos så hög som 27 procent. Kombinerad pre- och postoperativ behandling med rektalt metronidazol sänkte frekvensen till 0 procent. I denna undersökning påverkades inte risken för infektion i buksåret av metronidazolbehandling [34]. I Sverige är det ett accepterat alternativ till generell profylax vid icke-radikal abdominell hysterektomi att screena preoperativt för bakteriell vaginos och ge profylax endast till riskgrupper (bakteriell vaginos, adipositas, nedsatt immunförsvar). Detta budskap framfördes av en workshop i Läkemedelsverkets regi år 1998. Eftersom det är logistiskt resurskrävande att screena för bakteriell vaginos har det stora flertalet svenska kliniker gått över till generell profylax.

I de flesta studier som jämför med placebo har man givit profylax med antingen en cefalosporin eller med metronidazol. Ingen skillnad i effekt kunde utläsas avseende operationstyp (abdominell, vaginal) men så gott som inga studier har skilt på sårinfektion och cuffinfektion ur effektsynpunkt. Ett undantag är den ovan nämnda svenska bakteriell vaginosstudien från 2002 där risken för infektion i buksåret inte påverkades av metronidazolbehandling [34].

Sammanlagt 45 studier om hysterektomi har granskats varav 40 var RCT och 5 systematiska översikter/metaanalyser. Tretton studier hade minst medelhög kvalitet och relevans och redovisas i Tabell 4.4.8–4.4.11. Studier med låg kvalitet och relevans för frågeställningen återfinns i Tabell 4.4.16.

Hysterektomi, placebokontrollerade studier

En systematisk översikt från 1980 sammanfattade 20 studier som alla utan undantag visade stor effekt av antibiotikaproylax på postoperativa sårinfektioner vid vaginal hysterektomi [24]. Utan profylax var infektionsfrekvensen i de flesta mellan 40–50 procent (i en studie 78 procent) och sjönk till i medeltal 5–20 procent med profylax. I en studie med medelhög kvalitet som omfattade 119 vaginalt opererade patienter drabbades 1 av 63 i interventionsgruppen av sårinfektion jämfört med 13 av 56 i placebogrupper, vilket var en signifikant skillnad [35].

Värdet av antibiotikaproylax vid abdominell hysterektomi var studerat i tre systematiska översikter [4,26,27]. Här ingick både totala och supravaginala hysterektomier. Inga studier redovisade dessa metoder separat och den övervägande delen operationer var totala. De systematiska översikterna kom till slutsatsen att antibiotikaproylax var av värde vid abdominell hysterektomi [4,26,27]. Studien av Tanos och medarbetare från år 1994 [27] innefattade 17 studier (varav 9 även ingick i metaanalysen av Mittendorf) och fann en sänkning av infektionsfrekvensen från 23,4 procent till 9,8 procent, OR 0,35 (95 procent KI 0,3–0,4). Mittendorf exkluderade urinvägsinfektion liksom feber utan andra symtom och studerade endast infektioner relaterade till operationsfältet vilket får ses som en fördel [26]. Den innefattade 25 studier med 1 768 kontroller och 1 836 interventioner. Infektionsfrekvensen var 21,1 procent respektive 9 procent ($p = 0,00001$). I en studie av Costa och medarbetare från år 2004, som omfattade 16 studier med sammanlagt 2 456 patienter, fann man positiv effekt av profylax OR 0,49 (95 procent KI 0,41–0,59) [4].

Förutom de systematiska översikterna identifierades två RCT av abdominella hysterektomier med placebogrupper, en med medelhög och en med låg kvalitet [36,37]. I studien med medelhög kvalitet visades lägre

frekvens av infektioner efter profylax med cefazolin jämfört med placebo [36]. I en RCT som jämförde antibiotikaprofylax med placebo där det ingick både vaginala och abdominella ingrepp kunde man identifiera resultaten separat för abdominella operationer [35]. Ingen signifikant skillnad i infektionsfrekvens visades mellan den grupp som fick cefuroxim med tillägg av metronidazol och den grupp som fick placebo.

En systematisk översikt innehöll resultat från både abdominella och vaginala hysterektomier, totalt 26 studier med sammanlagt 5 049 patienter [38]. Studiens resultat var inte konklusiva när det gällde värdet av antibiotikaprofylax. I flertalet av de identifierade RCT-studierna var de vaginala ingreppen i minoritet och antalet patienter inte så många.

Fem identifierade studier som jämförde antibiotikaprofylax med placebo vid hysterektomier hade låg kvalitet och relevans [37,39–42] (Tabell 4.4.16).

Antibiotikaval, dosering och behandlingslängd

Nitton RCT, varav sex med medelhög kvalitet och relevans [6,43–47] och 13 med låg kvalitet och relevans jämförde olika sorters antibiotika som singelterapi eller i kombinationer, med skiftande behandlingslängder och administrationssätt. Ett stort antal olika regimer användes och det är svårt att analysera dessa data på ett strukturerat sätt. Cefalosporiner dominerade men ett flertal andra antibiotikagrupper användes också. Med få undantag visade dessa RCT inga signifikanta skillnader mellan profylax- och kontrollgrupper vare sig avseende preparatval, behandlingslängd eller administrationssätt. En studie som jämförde cefazolin med cefotetan visade lägre frekvens av postoperativa infektioner med cefotetan [44]. Två andra studier som jämförde effekten av olika preparat kunde inte visa någon skillnad. Den ena jämförde cefazolin med moxalactam [47], den andra piperacillin med amoxicillin-klavulansyra [45]. Profylax med mer än en dos cefalosporin visade sig inte mer effektivt vid vaginal eller abdominell hysterektomi [6,46].

Radikal hysterektomi

Nio RCT undersökte profylax vid radikal hysterektomi (abdominell operation enligt Wertheim-Meigs vid framför allt cervixcancer, inkluderande körtelutrymning i lilla bäckenet). Sex placebokontrollerade studier visade en infektionsfrekvens i interventionsgruppen på 0–34 procent och i kontrollgruppen på 14–67 procent. Samtliga studier bedömdes ha låg kvalitet och relevans [48–56] (Tabell 4.4.16).

Abort (Tabell 4.4.12)

Endometrit efter kirurgisk legal abort debuterar vanligen inom några dagar till en vecka postoperativt och förlöper med smärta och ofta feber. Tillståndet behandlas med antibiotika och går nästan alltid över inom några dagar. Kvarvarande placentarester är en stor riskfaktor och ibland erfordras kompletterande re-exeres (exeres = skrapning) för behandling av endometriten. Bakteriell vaginos och klamydiainfektion är också riskfaktorer. Infektion i livmodern efter legal abort som behandlas adekvat har ytterst sällan menlig inverkan på den framtida fertiliteten.

I Sverige har svåra slutenvårdskrävande endometrit efter kirurgisk abort klart minskat i frekvens under senare år vilket har visats ha samband med införandet av förbehandling av livmodern ett antal timmar innan skrapning utförs. Särskilt effektiva är prostaglandiner som introducerades på bred front i mitten av 1990-talet. Sedan början av 2000-talet är det nästan bara PGE1-substansen misoprostol som används. Denna förbehandling vidgar effektivt cervix och underlättar därmed ingreppet mekaniskt samt åstadkommer en kraftig, långvarig livmoderskontraktion som starkt bidrar till en fullständig tömning av livmoderhålan. Denna förbehandling med prostaglandiner inför kirurgisk abort ska inte blandas ihop med rent medicinsk abort. Vid medicinsk abort används numera nästan bara misoprostol efter förbehandling med peroral progesteronhämmare – mifepriston. Antibiotikaprofylax inför medicinsk abort har inte varit föremål för denna rapport. På grund av denna metodutveckling måste man starkt ifrågasätta relevansen för dagens förhållanden av profylaxstudier gjorda före prostaglandineran. Detta gäller samtliga studier som ingår i metaanalysen av Sawaya och medarbetare från år 1996 [57].

Det finns inga data som visar att frekvensen av endometritter som inte kräver slutenvård har minskat efter införandet av prostaglandiner men ytterst få studier tar upp detta ämne [58,59].

Två studier med låg kvalitet har påvisat minskad risk för infektion efter behandling mot bakteriell vaginos preoperativt med metronidazol, oralt eller rektalt [60,64]. I en svensk studie från 2000 minskade endometritsrisken från 6,6 procent till 1,7 procent efter preoperativ behandling av bakteriell vaginos med klindamycin vaginalt [58] (ej i tabell). Riktad behandling mot bakteriell vaginos och klamydia preoperativt föredras numera av de flesta svenska kliniker framför generell profylax.

En metaanalys av Sawaya och medarbetare identifierades som jämförde profylaktisk antibiotika med placebo för kvinnor som genomgår abort med sugkyrretage före 16 gestationsveckor [57]. Metaanalysen innehöll 12 studier och drygt 5 000 patienter, både kvinnor med hög och låg risk för infektion. Infektionsfrekvensen i interventionsgruppen låg mellan 1–11 procent och i kontrollgruppen mellan 5–23 procent. En nästan halvering i postoperativ infektionsfrekvens noterades i den grupp som erhållit antibiotikaprofylax. Flera av de ingående studierna i denna metaanalys hade dock låg kvalitet. En ny systematisk översikt är planerad från Cochrane och föreligger för närvarande som ett protokoll [56].

Om man istället granskar de enskilda studierna i Sawaya och medarbetares metaanalys finner man tre studier med medelhög kvalitet och relevans medan flertalet har låg kvalitet. En av studierna innefattade inte profylax utan behandling [63]. Av dem med medelhög kvalitet visade en studie en signifikant reduktion av infektionsfrekvensen hos både klamydiapositiva och klamydianegativa kvinnor av antibiotikaprofylax jämfört med placebo [66]. I den andra studien med medelhög kvalitet randomiserades 432 kvinnor till erytromycin eller placebo [67]. Infektionsfrekvensen skilde sig inte mellan grupperna (11 procent respektive 16 procent). En tredje placebokontrollerad RCT med medelhög kvalitet fann ingen signifikant effekt av antibiotikaprofylax vare sig hos kvinnor med tidigare genomgången bäckeninflammation eller övriga kvinnor [68]. I en studie med medelhögt bevisvärde, som inte ingick i metaanalysen, fann man dock en signifikant reduktion i infektions-

frekvens för kvinnor utan särskilda riskfaktorer ($2/125 = 0,7$ procent vs $10/116 = 3,6$ procent) [69].

En Cochrane-översikt om inkomplett abort identifierade en RCT som jämförde antibiotikaprofylax med ingen behandling. Ingen skillnad i infektionsfrekvens noterades. I denna studie från Harare hade endast 17,4 procent tagit antiobiotika så den bedömdes ha låg relevans för denna översikt [70] (Tabell 4.4.16).

Inkontinens och prolapskirurgi (Tabell 4.4.13)

En liten RCT med medelhög kvalitet avseende Burchplastik för stressinkontinens identifierades. Den avbröts i förväg pga låg infektionsfrekvens [71]. Ingen skillnad i infektiös morbiditet sågs hos dem som fått antibiotikaprofylax i form av cefozolin jämfört med placebo. I en kvasi-randomiserad studie från Finland med låg kvalitet fann man signifikant lägre infektionsfrekvens i en blandpopulation av kvinnor som opererats för stressinkontinens, prolaps eller vaginal hysterektomi och som erhållit antibiotikaprofylax i form av tinidazol jämfört med placebo [72].

En stor multicenterstudie från USA avsåg 435 patienter som opererats för inkontinens eller prolaps. Samtliga fick en dos cefalosporin preoperativt. Sedan randomiserades patienterna till nitrofurantoin eller placebo fram till att den suprapubiska katetern drogs [73]. En signifikant lägre frekvens symtomgivande urinvägsinfektioner noterades hos dem som fått nitrofurantoin jämförts med placebo när man drog katetern (7,2 procent respektive 19,8 procent). Ingen skillnad noterades mellan grupperna efter 6–8 veckor.

Spiralinsättning (Tabell 4.4.14)

En Cochrane-översikt med hög kvalitet och relevans undersökte effekten av antibiotikaprofylax i samband med spiralinsättning [7]. Fyra RCT identifierades som uppfyllde inklusionskriterierna, totalt inkluderades 5 797 patienter. Antibiotikaprofylax i form av doxycyklin eller azitromycin jämfördes med placebo eller ingen behandling. Infektionsfrekvensen var låg i bägge grupperna ($27/2 906 = 0,93$ procent versus $30/2 891 = 1,03$ procent) och skilde sig inte signifikant åt.

Sterilisering

I en stor studie från Bangladesh avseende sterilisering via minilaparotomi randomiserades 1 342 kvinnor till två olika typer av antibiotikaproylax, tetracyclin respektive ampicillin, eller placebo. En lägre infektionsfrekvens noterades för tetracyclin jämfört med placebo (6 procent jämfört med 9,8 procent) men i övrigt förelåg inga skillnader i resultat. Studien bedömdes dock trots sin storlek ha låg kvalitet [74] (Tabell 4.4.16).

Laparoskopisk adnexkirurgi (Tabell 4.4.15)

I en studie från Turkiet undersöktes effekten av en dos av ett första generationens cefalosporin givet som profylax jämfört med ingen behandling på kvinnor som genomgick laparoskopisk adnexkirurgi på olika indikationer [5]. Fyrahundrafemtio patienter randomiserades. Infektionsfrekvensen skilde sig inte mellan grupperna (5,5 procent jämfört med 4,1 procent). I en italiensk studie från 2003 jämfördes två olika typer av profylax, amoxicillin-klavulansyra och cefazolin, som singeldos före laparoskopisk adnexkirurgi bland totalt 336 patienter [80]. Infektionsfrekvensen var låg i bägge grupperna, endast en infektion förekom (0,6 procent) i gruppen som fick amoxicillin-klavulansyra. Bägge studierna bedömdes ha medelhög kvalitet och relevans.

Transcervikala intrauterina ingrepp

En Cochrane-översikt från 2009 kunde inte identifiera någon RCT som jämförde infektionsfrekvensen hos patienter som fått antibiotika eller placebo [76]. I en studie från Skottland avseende transcervikal endometriresektion noterades en signifikant lägre frekvens bakteriemi hos den grupp som erhållit antibiotikaproylax jämfört med ingen behandling. Denna studie hade exkluderats av Cochrane pga att utfallsmåttet var bakteriemi [77] (Tabell 4.4.16).

Table 4.4.2 Caesarean section, antibiotic versus no antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Chelmow 2001 [2] USA	Systematic review Meta-analysis	Elective caesarean section with intact membranes	I: Antibiotic prophylaxis 7 studies (n=219)	C: Placebo, (n=227)	<u>Postoperative fever</u> RR 0.25 (95% CI 0.14–0.44) <u>Endometritis</u> RR 0.05 (95% CI 0.01–0.38) wound infection: 6.1% vs 10.3%, RR 0.59 (95% CI 0.24–1.45)		Moderate Generally small studies
Rudge 2006 [8] Brazil	RCT	Elective and non-elective caesarean, low income	I1: Penicillin x 2 x II, 1 600 000 IU (n=200) I2: Cephalotin x 1, 2 g intraoperative (n=200)	C: No antibiotics (n=200)	<u>Puerperal infection</u> I1: 2/200 (1%) I2: 1/200 (0.55%) C: 9/200 (4.5%) I2 vs C: RR 0.11 (95% CI 0.013–0.973) I1/I2 vs C: RR 0.176 (95% CI 0.038–0.724) <u>Wound infection</u> I1: 7/200 (3.5%) I2: 9/200 (4.5%) C: 7/200 (3.5%) ns	0	Moderate Side effects: not reported

The table continues on the next page

Table 4.4.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Smaill 2002 [1]	Systematic review Meta-analysis	Women undergoing elective and non-elective caesarean section, 81 RCT. n=11 937	I: Antibiotics prophylaxis	C: No treatment or placebo	<p><u>Fever</u> RR: All 0.45 (95% CI 0.39–0.52) Elective: 0.49 (95% CI 0.32–0.75) Non-elective: 0.40 (95% CI 0.31–0.51)</p> <p><u>Wound infection</u> RR: All 0.41 (95% CI 0.35–0.48) Elective: 0.73 (95% CI 0.53–0.99) Non-elective: 0.36 (95% CI 0.26–0.51)</p> <p><u>Endometritis</u> RR: All 0.39 (95% CI 0.34–0.43) Elective: 0.38 (95% CI 0.22–0.64) Non-elective: 0.39 (95% CI 0.34–0.46)</p> <p><u>Urinary tract infection</u> RR: All 0.54 (95% CI 0.46–0.64) Elective: 0.57 (95% CI 0.29–1.11) Non-elective: 0.43 (95% CI 0.30–0.60)</p> <p><u>Serious infectious morbidity/death</u> RR: All 0.42 (95% CI 0.28–0.65) Elective: 1.01 (95% CI 0.04–24.21) Non-elective: 0.28 (95% CI 0.13–0.61)</p> <p><u>Side effects</u> 13 studies/81 report side effects I: Total events 17 C: Total events 13</p>		Moderate Methodological quality reasonably good according to authors

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; IU = International units; n = Number of patients; ns = Non significant; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.4.3 Caesarean section, comparison of different antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Hopkins 1999 [3]	Systematic review Meta- analysis	CS, elective and non-elective, 51 trials. n=10 096	6 comparisons: I1: Ampicillin vs cephalosporin 1st generation I2: Ampicillin vs 2nd/3rd generation cephalosporin I3: 1st generation cephalosporin vs 2nd/3rd generation I4: Multiple dose antibiotics vs single dose I5: Systemic vs lavage admission I6: Timing, early vs late admission		<u>Endometritis</u> I1: No sign difference, OR 1.27 (95% CI 0.84–1.93) I2: No sign difference, OR 0,83 (95% CI 0.54–1.26) I3: No sign difference, OR 1.21 (95% CI 0.97–1.51) I4: No sign difference, OR 0.92 (95% CI 0.70–1.23) I5: No sign difference, OR 1.19 (95% CI 0.81–1.73) I6: Insufficient evidence		High Study quality overall excellent according to authors
Spinnato 2000 [78] USA	RCT	CS, elective and non-elective. n=298	I1: Ampicillin/sulbactam 3 g iv after umbilical cord clamp (n=101) I2: Cefotetan 2 g (n=96)	C: Ampicillin 2 g (n=101)	<u>Endometritis</u> I1: 4/101 (4.2%) I2: 4/96 (4.2%) C: 6/101 (5.9%) ns	3	Moderate Low external validity, under- powered

C = Control group; CI = Confidence interval; CS = Caesarean section; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; ns = Non significant; OR = Odds ratio; RCT = Randomised controlled trial; RR = Risk ratio

Table 4.4.4 Caesarean section, extended spectrum.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Andrews 2003 [11] USA	RCT	CS	I: After cord clamping cefotetan 2 g + doxycyclin 100 mg + azithromycin 1 g (n=301)	C: Cefotetan 2 g (n=296)	<u>Endometritis</u> I: 51/296 (16.9%) C: 73/296 (24.7%) p=0.02 <u>Wound infection</u> I: 2/258 (0.8%) C: 9/252 (3.6%) p=0.03		Moderate
Meyer 2003 [12] USA	RCT	CS	I: Cefazolin 1 g + 500 mg metronidazol (n=79)	C: Cefazolin 2 g (n=81)	<u>Postoperative infection</u> I: 14% C: 32% p=0.006		Moderate

C = Control group; CS = Caesarean section; I = Intervention group; n = Number of patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.4.5 Caesarean section, multiple doses vs single doses.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Alekwe 2008 [79] Nigeria	RCT	Elective CS	I: Single dose ceftriaxone 1 g iv, after cord clamping (n=100)	C: Multiple dose of ampiclox 1 g, gentamicin 80 mg and metronidazole 500 mg for 48 h, then oral doses for another 5 days (n=100)	<u>Endometritis</u> I: 14 (14%) C: 15 (15%) ns <u>Wound infection</u> I: 7 (7%) C: 8 (8%) ns	Total infection rates 39% vs 44%, ns	Moderate
Hopkins 1999 [3]	Systematic review Meta- analysis	CS, elective and non-elective, 51 trials. n=10 096	6 comparisons: I1: Ampicillin vs cephalosporin 1st generation I2: Ampicillin vs 2nd/3rd generation cephalosporin I3: 1st generation cephalosporin vs 2nd/3rd generation I4: Multiple dose antibiotics vs single dose I5: Systemic vs lavage admission I6: Timing, early vs late admission		<u>Endometritis</u> I1: No sign difference, OR 1.27 (95% CI 0.84–1.93) I2: No sign difference, OR 0.83 (95% CI 0.54–1.26) I3: No sign difference, OR 1.21 (95% CI 0.97–1.51) I4: No sign difference, OR 0.92 (95% CI 0.70–1.23) I5: No sign difference, OR 1.19 (95% CI 0.81–1.73) I6: Insufficient evidence		High Study quality overall excel- lent according to authors

CI = Confidence interval; CS = Caesarean section; I = Intervention group; n = Number of patients; ns = Non significant; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.4.6 Caesarean section, timing.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Hopkins 1999 [3]	Systematic review Meta- analysis	Caesarean section, elective and non- elective, 51 trials. n=10 096	6 comparisons: I1: Ampicillin vs cephalosporin 1st generation I2: Ampicillin vs 2nd/3rd generation cephalosporin I3: 1st generation cephalo- sporin vs 2nd/3rd generation I4: Multiple dose antibiotics vs single dose I5: Systemic vs lavage admission I6: Timing, early vs late admission		<u>Endometritis</u> I1: No sign difference, OR 1.27 (95% CI 0.84–1.93) I2: No sign difference, OR 0.83 (95% CI 0.54–1.26) I3: No sign difference, OR 1.21 (95% CI 0.97–1.51) I4: No sign difference, OR 0.92 (95% CI 0.70–1.23) I5: No sign difference, OR 1.19 (95% CI 0.81–1.73) I6: Insufficient evidence		High Study quality overall excellent according to authors
Sullivan 2007 [15] USA	RCT	Caesarean section, elective and non- elective, high-risk patients. n=357	I: Preoperatively administration of antibiotics 1 g cefazolin prior to incision	C: Antibiotics at cord clamp 1 g cefazolin	<u>Total postcaesarean infectious morbidity</u> I: 8/175 (4.5%) C: 21/182 (11.5%) OR: 0.35 (95% CI 0.14–0.82) <u>Endometritis</u> I: 2 (1%) C: 10 (5%) OR 0.22 (95% CI 0.05–0.9)	0	Moderate Low external vali- dity. High internal validity. Ok preci- sion. Side effects: No adverse events

The table continues on the next page

Table 4.4.6 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Thigpen 2005 [16] USA	RCT	Non-elective caesarean section. n=302	I: Antibiotics at skin incision cefazolin 2 g	C: Antibiotics at cord clamping cefazolin 2 g	<u>Endometritis</u> I: 12/153 (7.8%) C: 22/149 (14.8%) RR 0.67 (95% CI 0.42–1.07) <u>Wound infections</u> I: 6/153 (3.9%) C: 8/149 (5.4%) RR 0.84 (95% CI 0.45–1.55)	44	Moderate Low extern validity, acceptable intern validity, precision ok. No sign differen- ces between groups. ITT analysis (includ- ing the 44 above) did not change the results. Side effects not reported
Yildirim 2009 [18] Turkey	RCT	Elective cesaerean section. n=389	I: Cefazolin, 1 g before skin incision (n=194)	C: Cefazolin, 1 g, after cord clamping (n=195)	<u>Total infectious morbidity</u> I: 17 (8.8%) C: 23 (11.8%) p=0.32 <u>Wound infection</u> I: 6 (3.1%) C: 8 (4.1%) p=0.59 <u>Endometritis</u> I: 5 (2.6%) C: 7 (3.6%) p=0.56		Moderate Carefully done study

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; ITT = Intention-to-treat; n = Number of patients; OR = Odds ratio; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.4.7 Operative deliveries.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Liabsuetrakul 2004 [20]	Systematic review Cochrane review	Operative deliveries including vacuum and/or forceps deliveries	I: Antibiotics, one study identified, cefotetan 2 g iv after cord clamping (n=192)	C: No antibiotics (n=201)	<u>Endometritis</u> I: 0 C: 7 RR 0.07 (95% CI 0.00-1.211) ns		Moderate Too few and of insuf- ficient quality to make any recommendations

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; iv = Intravenous;
n = Number of patients; ns = Non significant; RR = Relative risk

Table 4.4.8 Hysterectomy, antibiotic vs no antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Boodt 1990 [35] The Netherlands	RCT	Vaginal (n=119) or abdominal hysterectomy (n=287)	I: Cefuroxime 1 500 mg iv + 500 mg metronidazole iv pre-op (n=215)	C: Placebo (n=191)	<u>Severe infections (SSI)</u> I: Abdominal 0/113 Vaginal 0/63 Vaginal with prolapse repair 0/39 C: Abdominal 1/97 Vaginal 2/56 Vaginal with prolapse repair 1/38 <u>Total wound infections</u> I: Abdominal 2/113 Vaginal 1/63 Vaginal with prolapse repair 0/39 C: Abdominal 2/97 ns Vaginal 13/56 p<0.001 Vaginal with prolapse repair 7/38 p<0.005	7 excluded, reasons given	Moderate Double blind, no side effects reported, no power calculation
Chongsomchai 2002 [36] Thailand	RCT	Elective abdominal hysterectomy	I1: Ampicillin 1 g 30 min before operation (n=106) I2: Cefazolin 1 g 30 min before operation (n=107)	C: Placebo (n=108)	<u>Febrile morbidity</u> I1: 14/106 (13.2%, 95% CI 7.4–21.2%) I2: 12/107 (11.2%, 95% CI 5.9–18.8%) C: 13/108 (12%, 95% CI 6.6–19.7%) No significant difference between groups <u>Infection</u> I1: 24/106 (22.6%, 95% CI 15.1–31.8%) I2: 11/107 (10.3%, 95% CI 5.2–17.7%) C: 29/108 (26.9%, 95% CI 18.8–36.2%) Placebo vs ampicillin ns Placebo vs cefazolin p=0.002 Cefazolin vs ampicillin p=0.015	2, 4 and 3 in placebo, ampicillin and cefazolin groups – lost to follow-up 5 in total	Moderate Flow chart. No side effects in any group. Blinded placebo controlled with computerised randomisation. Weakness: asymptomatic bacteriuria more than half of infections, highest in placebo group Infection definition: asymptomatic bacteriuria, symptomatic UTI, vaginal cuff infection, wound infection and others

The table continues on the next page

Table 4.4.8 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Costa 2004 [4] Brasil	Systematic review Meta analysis	16 studies, abdominal hysterectomy (n=2 456)	I: Antibiotics	C: Placebo	<i>Infections</i> OR 0.49 (95% CI 0.41–0.59)		Moderate Spanish, english abstract. Broad mix of infections
Duff 1980 [24] England	Systematic review	Vaginal hysterectomy, 20 studies published 1966–1977	I: Antibiotics	C: Placebo	<i>Infections</i> I: 5–20% C: 40–50%		Moderate One primary RCT also in [38]
Houang 1991 [38] England	Systematic review	Abdominal and vaginal hysterectomy. 26 studies. n=5 049 7 RCT placebo controlled (n=772)	I: Antibiotics	C: Placebo	<i>Infections</i> <i>Vaginal subgroup</i> I: 5% C: 20%		Moderate Author's conclusion regarding abdominal hysterectomy: further studies needed
Mittendorf 1993 [26] USA	Systematic review Meta- analysis	Abdominal hysterectomy, 25 RCT placebo controlled (cefazolin, metronidazole or tinidazole)	I: n=1 836	C: n=1 768	<i>Serious infections (SSI)</i> I: 166/1 836 (9.0%) C: 373/1 768 (21.1%) p=0.034 Cefazolin vs placebo p=0.00001 Metronidazole vs placebo p=0.0002 Tinidazole vs placebo p=0.015		Moderate

The table continues on the next page

Table 4.4.8 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Tanos 1994 [27] Israel	Systematic review Meta- analysis	Abdominal hyster- ectomy, 17 studies. n=2 752	I: Cephalosporin (n=2 091)	C: No treatment or placebo (n=661)	<u>Infection rate</u> I: 9.8% C: 23.4% OR 0.35 (95% CI 0.3–0.4) p<0.0001 <u>Febrile morbidity</u> I: 15.6% C: 25.1% OR 0.55 (95% CI 0.4–0.7) p<0.0001		Moderate No advantage with 2nd or 3rd generations of cephalosporins vs 1st generation. IV route significantly more effec- tive than intramuscular route. Single dose signi- ficantly more effective than multiple doses. A dose of 2 g significantly more effective than 1 g for fever but not for infection

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; iv = Intravenous;
n = Number of patients; ns = Non significant; OR = Odds ratio; RCT = Randomised
controlled trial; SSI = Surgical site infection; UTI = Urinary tract infection

Table 4.4.9 Hysterectomy, comparison of antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Hemsell 1995 [44] USA	RCT	Elective abdominal hystrectomy. n=511	I: Cefezolin 1 g iv (n=258)	C: Cefotetan 1 g iv (n=253)	<u>Major operative site infections</u> I: 30/258 (11.6%) C: 16/253 (6.3%) p<0.05	24 of 535 reason given	Moderate Large, side effects not reported
Janknegt 1993 [45] The Nether- lands	RCT	Vaginal or abdominal hystrectomy. n=595	I: Piperacillin 2 g iv pre-op (n=307)	C: Amoxicillin- clavulanic acid 2.2 g pre-op (n=288)	<u>Wound infections, sepsis</u> I: 1 pt C: 2 pts ns <u>UTI</u> I: 17/307 (5,5%) C: 7/288 (2.5%) ns	9 excluded in I, 22 in C	Moderate Double blind, large, side effects not reported
Tuomala 1985 [47] USA	RCT	Abdominal hystrectomy. n=208	I: Cefazolin 1 g im pre-op + 6 h and 12 h post-op (n=108)	C: Moxalactam 1 g im pre-op + 6 h and 12 h post-op (n=100)	<u>Serious infections (SSI)</u> I: 1 (1%) C: 4 (4%) ns <u>Minor wound infections</u> I: 5/108 (5%) C: 2/100 (2%) ns	45 of 253, reason given	Moderate Side effects reported (nausea, diarrhea, itching), double blind

C = Control group; h = Hours; I = Intervention group; im = Intramuscular; iv = Intravenous; n = Number of patients; ns = Non significant; RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection; UTI = Urinary tract infection

Table 4.4.10 Hysterectomy, duration of prophylaxis.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Kocak 2005 [46] Turkey	RCT	Elective abdominal hysterectomy. n=1 020	I: Single dose 1st generation cephalosporin 2 g (n=500)	C: 2 g per day for 7 days 1st generation cephalo- sporin (n=520)	<u>Total number of infections</u> I: 32/500 (6.4%) C: 41/520 (7.8%) ns		Moderate Very large, no power calculation, not blinded, side effects not reported
Su 2005 [6] Taiwan	RCT	Elective vaginal or abdominal hysterectomy. n=531	I: Cefazolin 1 g iv pre-op (n=267)	C: Cefazolin 1 g iv pre-op + 1 g every 6 h for 1 day (=3 doses post-op) (n=264)	<u>Serious infections</u> I: 1 pt (0.37%) C: 1 pt (0.37%)	17/548	Moderate Large study. Infections = vaginal cuff infections, wound infections

C = Control group; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.4.11 Hysterectomy, administration.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Hemsell 1990 [43] USA	RCT	Hysterectomy, abdominal (n=539), vaginal (n=207) (772 patients)	I: Cefazolin 1 g im pre-op (n=365)	C: Cefazolin 1 g iv pre-op (n=381)	<u>Major infections</u> I: Abdominal 20/264 (7.6%) Vaginal 8/101 (7.9%) C: Abdominal 21/275 (7.6%) Vaginal 5/106 (4.7%) ns	26 (3.4%) after informed consent, listed per reason	Moderate Large, no power calculation, probably not blinded, side effects not reported

C = Control group; I = Intervention group; im = Intramuscular; iv = Intravenous;
n = Number of patients; ns = Non significant; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.4.12 Induced abortion.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Sawaya 1996 [57] USA	Meta- analysis	Review of RCT, 1966–1994, 12 studies. n=5 188	I: Any antibiotics	C: Placebo	<i>Postabortal infection</i> RR 0.58 (95% CI 0.47–0.71)		Moderate Only Medline, no other databa- ses, many studies included are low quality studies
Sörensen 1992 (in Sawaya 1996) [67]	RCT	1st trimester abortion. n=432	I: Erythromycin 500 mg x 2 for 7.5 days (n=189)	C: Placebo (n=189)	<i>Pelvic inflammation disease</i> I: 20/189 (11%) C: 30/189 (16%) p=0.13	54 excluded after random- isation (12%), reason given	Moderate All, except for 54 women had follow-up, visit, telephone or mail, good internal validity
Levallois 1988 (in Sawaya 1996) [66] Canada	RCT	Abortion by suction curretage	I: Chlamydia negative doxycy- cline 100 mg before and 200 mg 30 min after abortion (n=503), chlamydia positive (n=33)	C: Chlamydia negative: placebo (n= 499) Chlamydia positive: placebo (n=42)	<i>Pelvic infection</i> I: 2/502 (0.4%) (negative) 1/33 (3%) positive C: 15/497 (3.0%) (negative) p=0.001 11/42 (26.2%) p=0.009	3/1 077 (0.3%)	Moderate No power cal- culation, side effects reported
Henriques 1994 [69] Denmark	RCT	Low risk: n=549 High risk (young age, positive culture of <i>C. trachomatis</i> or <i>N. Gonorrhoeae</i> or bacterial diagnosis: n=237	I: Low risk: Ceftriaxone 1 g iv pre-op (n=275) High risk: Ceftriaxone (n=108)	C: Low risk: No anti- biotics (n=274) High risk: Iv ampicillin 1 g + metronidazole 500 mg pre-op, followed by oral doses of met- ronidazole 500 mg and pivampicillin 500 mg 3 times administrated for 4 days (n=129)	<i>Postabortal infection</i> I: Low risk: 2 (0.7%) high risk: 4 (3.7%) C: Low risk: 10 (3.6%) high risk: 6 (4.7%) sign for low risk, p<0.05	786 evaluated of 996 included	Moderate Adverse effects reported

The table continues on the next page

Table 4.4.12 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Nielsen 1993 (in Sawaya 1996) [68] Denmark	RCT	1st trimester abortion. With a history of PID: n=308 Without history of PID: n=765	I: Single oral dose of ofloxacin 400 mg (n=149 and 376)	C: Placebo (n=159 and 389)	<u>Postoperative infection</u> I: PID 20 (13.4%) No PID 35 (9.3%) C: PID 27 (17%) ns No PID 46 (11.9%) ns	97 excluded after random- isation	Moderate No lost to follow- up, side effects reported

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; iv = Intravenous;
n = Number of patients; ns = Non significant; PID = Pelvic inflammatory disease; RCT =
Randomised controlled trial

Table 4.4.13 Incontinence/prolapse.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
McLennan 2004 [71] USA	RCT	Women with stress incontinence, age >21 years	I: Cefazolin 2 g iv before surgery (n=27)	C: No antibiotics (n=20)	<u>Febrile morbidity</u> I: 3/27 (11%) C: 4/20 (20%) ns <u>Infectious morbidity</u> I: 5/27 (18.6%) C: 3/20 (15%) ns	0	Moderate Analysed halfway due to low rate of infections. External validity: uncertain Internal:good
Rogers 2004 [73] USA	RCT	Women with pelvic organ prolapse and/or stress incontinence, suprapubic catheter, all women re- ceived 1 dose of cepha- losporine before surgery	I: Nitrofurantoin 100 mg per os, starting day 1 post-op to day after removal of catheter (n=211)	C: Placebo (n=224)	<u>Positive culture</u> I: 31.7% C: 50.5%, p<0.001 <u>Symptomatic urinary tract infections</u> I: 7.2% C: 19.8%, p<0.001		Moderate No serious side effects

C = Control group; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients;
ns = Non significant; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.4.14 Intrauterine contraceptive device insertion.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Grimes 1999 [7] USA updated 2007	Systematic review Meta-analysis	IUD insertion, 4 RCT	I: Doxycycline 200 mg or azithromycin 500 mg per os (n=2 906)	Placebo (n=2 891)	<u>Pelvic inflammatory disease</u> I: 27/2 906 (0.93%) C: 30/2 891 (1.03%), OR 0.89 (95% CI 0.53–1.51) <u>Unscheduled visits to clinic</u> I: 320/2 466 (12.97%) C: 371/2 451 (15.1%), OR 0.82 (95% CI 0.70–0.98)	Removal of IUD 43/1 137=3.78% vs 41/1 138=3.60% OR 1.05 (95% CI 0.68–1.63)	High

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; IUD = Intra uterine device; iv = Intravenous; n = Number of patients; ns = Non significant; OR = Odds ratio; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.4.15 Laparoscopic adnexal surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Cormio 2003 [80] Italy	RCT	Laparoscopic gynecological surgery, mixed	I: Single dose amoxicillin-clavulanic acid 2.2 g (n=164)	C: Single dose cefazolin 2 g (n=172)	<u>Infectious complications</u> I: 1 pt (febrile morbidity) C: 0	20/356	Moderate, large sample, not blind
Kocak 2005 [5] Turkey	RCT	Laparoscopy (infertility, endometrioma, tubal ligation, diagnostic). n=450	I: Cefazolin 2 g iv 30 min pre-operatively (n=200)	C: No antibiotics (n=250)	<u>Total infection rate</u> I: 11/200 (5.5%) C: 10/250 (4.1%) ns <u>Wound infection</u> I: 1 pt C: 2 pts		Moderate

C = Control group; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; ns = Non significant; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.4.16 Low study quality and clinical relevance.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Ahkter 1990 [74] Bangladesh	RCT	Sterilization by mini-laparotomy	Low internal validity
Benigno 1986 [81] USA	RCT	Vaginal hysterectomy, comparison of antibiotics	Low internal validity. Underpowered
Berkeley 1988 [82] USA	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, comparison of antibiotics	Open, adverse effects 20% and 16% respectively
Bhattacharya 1995 [77] United Kingdom	RCT	Transcervical intrauterine surgery Hysteroscopic sugery	Low internal validity
Bouma 1993 [48] The Netherlands	RCT	Radical hysterectomy, antibiotics vs no antibiotics Cancer cervix or cancer corpus	Low internal validity
Cartana 1994 [49] Spain	RCT	Radical hysterectomy, duration of prophylaxis Cervical cancer, Wertheim Meigs operation	Low internal validity
Chang 2005 [83] Taiwan	RCT	Vaginal hysterectomy, duration of prophylaxis Laparoscopic assisted a vaginal hysterctomy	Low internal validity
Cormio 2003 [75] Italy	RCT	Abdominal benign gyn surgery (mainly hysterectomy). Comparison of antibiotics	Low internal validity
Crowley 2001 [60] United Kingdom	RCT	Induced abortion 1st trimester abortion, women with bacterial vaginosis	Low internal validity, low precision

The table continues on the next page

Table 4.4.16 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Creasman 1982 [50] USA	RCT	Radical hysterectomy, anti- biotics vs no antibiotics Endometrial adenocarcinoma	Small, only one serious infection (7 of 9 wound infections limited to drain site), double blind, no adverse effects
Darj 1987 [84] (in Sawaya 1996 [57])	RCT	Induced abortion 1st trimester abortion	Only patients who had complaints returned, in total 91 patients
Duggal 2008 [22] USA	RCT	Perineal tear during vaginal birth, 3rd and 4th degree of perineal tears after vaginal delivery	High drop out rate. Terminated in advance (due to low recruitment)
Eron 1989 [85] USA	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, duration of prophylaxis	No power calculation, low internal validity
Ferrari 1980 [39] Italy	RCT	Abdominal or vaginal hys- terectomy, antibiotics vs no antibiotics	In Italian, abstract in English
Ferrari 1984 [86] Italy	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, antibiotics vs no antibiotics	Side effects not pre- sented, randomisation process not documented, no power calculation, blinding unclear
Grossman 1979 [40] USA	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, antibiotics vs no antibiotics	
Heisterberg 1985 [87] (in Sawaya 1996 [57])		Induced abortion	No power calculation, no tables

The table continues on the next page

Table 4.4.16 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Hemsell 1985 [88] USA	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, duration of prophylaxis	Low internal validity
Hemsell 1987 [89] USA	RCT	Vaginal hysterectomy, comparison of antibiotics	No power calculation (underpowered), no side effects reported
Hemsell 1988 [90] USA	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, comparison of antibiotics	Low internal validity
Hemsell 1989 [91] USA	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, duration of prophylaxis	No power analysis, blinded, no side effects presented
Hemsell 1989 [51] USA	RCT	Radical hysterectomy, antibiotics vs no antibiotics Cervical cancer, radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy	Low internal validity
Henriksson 1998 [37] Sweden	RCT	Abdominal hysterectomy, antibiotics vs no antibiotics	Low external validity, low internal validity
Huam 1997 [92] Malaysia	RCT	Caesarean section, elective, antibiotic vs no antibiotics	Low external validity, low precision
Jennings 1978 [41] USA	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, antibiotics vs no antibiotics	Low internal validity

The table continues on the next page

Table 4.4.16 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Karhunen 1981 [72] Finland	RCT	Mixture of patients, women (cystocele, incontinence, uterus prolapse etc)	Low external validity, low internal validity, low precision
Kayihura 2003 [93] Mozambique	RCT	Emergency caesarean section, comparison of different antibiotics	Low external validity, low internal validity, low precision
Kolben 2001 [10] Germany	RCT	Low-risk caesarean section, before rupture of the membranes, antibiotic vs no antibiotics	Underpowered
Krohn 1981 [94] Sweden (in Sawaya 1996 [57])	RCT	Induced abortion	Low internal validity, uncertain precision, no power calculation, no side effects reported
Lemus Rocha 2005 [9] Mexico	RCT	Elective caesarean section, low-risk population, anti- biotic vs no antibiotics	Low internal validity
Lichtenberg 2003 [95] USA	RCT	Induced abortion 1st trimester	
McDonald 1988 [96] Australia	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, duration of prophylaxis	No power calculation, underpowered, dropouts withdrawn 557, protocol violation
Mangioni 1991 [97] Italy	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, comparison of antibiotics	Low internal validity
May 1999 [70]	Systematic review, Meta analysis (Cochrane review)	Incomplete abortion	Low compliance, 82.7% had not taken the drug

The table continues on the next page

Table 4.4.16 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Mayer 1993 [52] Austria	RCT	Radical hysterectomy, duration of prophylaxis Gynecologic malignancy	Low internal validity
Micha 1987 [53] USA	RCT	Radical hysterectomy, anti- biotics vs no antibiotics	Low internal validity
Moroni 1979 [42] Italy	RCT	Abdominal or vaginal hys- terectomy, antibiotics vs placebo	No power calculation, side effects not documen- ted, blinding uncertain
Noyes 1998 [98] USA	RCT	Emergency caesarean section, comparison of different antibiotics	Low internal validity
O'Leary 1986 [13]	RCT	High risk primary caesarean section, extended spectrum	Low internal validity
Oliva 1990 [99] Italy	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, comparison of antibiotics	Low internal validity
Penney 1998 [64] United Kingdom	RCT	Induced abortion	Low internal validity
Pitt 2001 [14] USA	RCT	Caesarean section, elective and non-elective, extended spectrum	Low internal validity
Rayburn 1985 [100] USA	RCT	Emergency caesarean section, comparison of different antibiotics	Low internal validity
Regallo 1987 [101] Italy	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, comparison of antibiotics	Low internal validity

The table continues on the next page

Table 4.4.16 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Rosenshein 1983 [54] USA	RCT	Radical hysterectomy, anti- biotics vs no antibiotics Cervical carcinoma + pelvic lymphadenectomy	Low internal validity
Roy 1998 [102] USA	RCT	Abdominal or vaginal hysterectomy, comparison of antibiotics	Low internal validity
Scardigno 2006 [103] Italy	RCT	Abdominal hysterectomy, laparotomy (subgroup total abdominal hysterectomy), comparison of antibiotics	In Italian, abstract in English
Sevin 1984 USA [55]	RCT	Radical hysterectomy with lymphadenectomy, antibiotics vs no antibiotics	Low internal validity
Sonne-Holm 1981 [104] (in Sawaya 1996 [57]) Denmark	RCT	Induced abortion, 1st trimester	Low internal validity
The multicenter study group 1989 [105] USA	RCT	Vaginal hysterectomy, comparison of antibiotics	No power calculation, low internal validity
van Lindert 1990 [56] The Netherlands	RCT	Radical hysterectomy, comparison of antibiotics Oncologic surgery (endo- metrial, cervical, ovarian and vulvar cancer)	Low internal validity
Wax 1997 [19] USA	RCT	Caesarean section in labouring women, timing	Underpowered

RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Smaill F, Hofmeyr GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. Art. No.: CD000933. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2002.
2. Chelmow D, Ruehli MS, Huang E. Prophylactic use of antibiotics for non-laboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:656-61.
3. Hopkins L, Smaill F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. Art. No.: CD001136. Cochrane Database of Systematic Reviews; 1999.
4. Costa RJ, Krauss-Silva L. [Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in abdominal hysterectomy]. *Cad Saude Publica* 2004;20 Suppl 2: S175-89.
5. Kocak I, Ustun C, Emre B, Uzel A. Antibiotics prophylaxis in laparoscopy. *Ceska Gynekol* 2005;70:269-72.
6. Su HY, Ding DC, Chen DC, Lu MF, Liu JY, Chang FY. Prospective randomized comparison of single-dose versus 1-day cefazolin for prophylaxis in gynecologic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:384-9.
7. Grimes DA, Schulz FK. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. Art. No.: CD001327. Updated 2007. Cochrane Database of Systematic Reviews; 1999.
8. Rudge MV, Atallah AN, Peracoli JC, Tristao Ada R, Mendonca Neto M. Randomized controlled trial on prevention of postcesarean infection using penicillin and cephalothin in Brazil. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:945-8.
9. Lemus Rocha R, Garcia Gutierrez LB, Basavilvazo Rodriguez MA, Cruz Avelar A, Peralta Pedrero ML, Hernandez Valencia M. [Incidence of infected surgical wound and prophylaxis with cefotaxime in cesarean section]. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:537-43.
10. Kolben M, Mandoki E, Ulm K, Freitag K. Randomized trial of cefotiam prophylaxis in the prevention of postoperative infectious morbidity after elective cesarean section. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:40-2.
11. Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP, Savage K, Goldenberg RL. Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for *Ureaplasma urealyticum* to reduce post-cesarean delivery endometritis. *Obstet Gynecol* 2003;101:1183-9.
12. Meyer NL, Hosier KV, Scott K, Lipscomb GH. Cefazolin versus cefazolin plus metronidazole for antibiotic prophylaxis at cesarean section. *South Med J* 2003;96:992-5.
13. O'Leary JA, Mullins JH, Jr, Andrinopoulos GC. Ampicillin vs ampicillin-gentamicin prophylaxis in high-risk primary cesarean section. *J Reprod Med* 1986;31:27-30.
14. Pitt C, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Adjunctive intravaginal metronidazole for the prevention of postcesarean endometritis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:745-50.

15. Sullivan SA, Smith T, Chang E, Hulseley T, Vandorsten JP, Soper D. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:455 e1-5.
16. Thigpen BD, Hood WA, Chauhan S, Bufkin L, Bofill J, Magann E, Morrison JC. Timing of prophylactic antibiotic administration in the uninfected laboring gravida: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1864-8; discussion 68-71.
17. Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, Byers BD, Longo M, Wen T, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:301. e1-6.
18. Yildirim G, Gungorduk K, Guven HZ, Aslan H, Celikkol O, Sudolmus S, Ceylan Y. When should we perform prophylactic antibiotics in elective cesarean cases? *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:13-8.
19. Wax JR, Hersey K, Philput C, Wright MS, Nichols KV, Eggleston MK, Smith JF. Single dose cefazolin prophylaxis for post-cesarean infections: before vs. after cord clamping. *J Matern Fetal Med* 1997;6: 61-5.
20. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyanjarassri K, Islam Q. Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery. Art. No.: CD004455. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2004.
21. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Thinkhamrop B. Antibiotic prophylaxis for fourth-degree perineal tear during vaginal birth. Art. No.: CD005125. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2005.
22. Duggal N, Mercado C, Daniels K, Bujor A, Caughey AB, El-Sayed YY. Antibiotic prophylaxis for prevention of postpartum perineal wound complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1268-73.
23. Chongsomchai C, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth. Art. No.: CD004904. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2006.
24. Duff P, Park RC. Antibiotic prophylaxis in vaginal hysterectomy: a review. *Obstet Gynecol* 1980;55:193S-202S.
25. Persson E, Bergstrom M, Larsson PG, Moberg P, Platz-Christensen JJ, Schedvins K, Wolner-Hanssen P. Infections after hysterectomy. A prospective nation-wide Swedish study. The Study Group on Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology within the Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:757-61.
26. Mittendorf R, Aronson MP, Berry RE, Williams MA, Kupelnick B, Klickstein A, et al. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1119-24.
27. Tanos V, Rojansky N. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. *J Am Coll Surg* 1994;179:593-600.
28. Eschenbach DA. Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric-gynecologic infection. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:S282-7.

29. Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Forsum U, Pahlson C. Clue cells in predicting infections after abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1991;77:450-2.
30. Lin L, Song J, Kimber N, Shott S, Tangora J, Aroutcheva A, et al. The role of bacterial vaginosis in infection after major gynecologic surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:169-74.
31. Schwebke JR. Gynecologic consequences of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:685-94.
32. Soper DE. Bacterial vaginosis and postoperative infections. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:467-9.
33. Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1016-21; discussion 21-3.
34. Larsson PG, Carlsson B. Does pre- and postoperative metronidazole treatment lower vaginal cuff infection rate after abdominal hysterectomy among women with bacterial vaginosis? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:133-40.
35. Boodt PJ, Snijders WP, Janknegt R. Single-dose prophylaxis in hysterectomies. An interim analysis. *Pharm Weekbl Sci* 1990;12:280-3.
36. Chongsomchai C, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Ounchai J, Vudhikamraksa N. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of prophylactic antibiotics in elective abdominal hysterectomy. *J Hosp Infect* 2002;52:302-6.
37. Henriksson L, Colling-Saltin AS, Frick G, Kullander S, Sandholm LE, Ursing J, Cederberg A. Metronidazole prophylaxis to prevent infections after total abdominal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:116-9.
38. Houang ET. Antibiotic prophylaxis in hysterectomy and induced abortion. A review of the evidence. *Drugs* 1991;41:19-37.
39. Ferrari A, Ferrari N, Molteni P, Sartor V, Baccolo M, Marzi MM, et al. [Short-term antibiotic prophylaxis in 665 cases of vaginal and abdominal hysterectomy: controlled clinical study]. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1980;101:149-58.
40. Grossman JH, 3rd, Greco TP, Minkin MJ, Adams RL, Hierholzer WJ, Jr, Andriole VT. Prophylactic antibiotics in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 1979;53:537-44.
41. Jennings RH. Prophylactic antibiotics in vaginal and abdominal hysterectomy. *South Med J* 1978;71:251-4.
42. Moroni M, Baccolo M, Cavalli G, Belloni C, Ferrari N, Sartor V. Short-term antibiotic prophylaxis of mixed infections during hysterectomy. *Prog Clin Biol Res* 1979;35:43-52.
43. Hemsell DL, Johnson ER, Hemsell PG, Nobles BJ, Heard MC. Cefazolin for hysterectomy prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1990;76:603-6.
44. Hemsell DL, Johnson ER, Hemsell PG, Nobles BJ, Little BB, Heard MC. Cefazolin is inferior to cefotetan as single-dose prophylaxis for women undergoing elective total abdominal

- hysterectomy. *Clin Infect Dis* 1995;20:677-84.
45. Janknegt R, Schepers JP, Haest JW, Fabius GT, Lohman JJ, Smeets AP. Antimicrobial prophylaxis in hysterectomies: a double-blind, randomized, comparative study of a single dose of piperacillin (2 g) versus a single dose of amoxicillin-clavulanic acid (2.2 g). *Infection* 1993;21:214-9.
46. Kocak I, Ustun C, Gurkan N. Prophylactic antibiotics in elective abdominal hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:157-8.
47. Tuomala RE, Fischer SG, Munoz A, Souney PF, Steele L, Polk BF. A comparative trial of cefazolin and moxalactam as prophylaxis for preventing infection after abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1985;66:372-6.
48. Bouma J, Dankert J. Infection after radical abdominal hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: prevention of infection with a two-dose peri-operative antibiotic prophylaxis. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:94-102.
49. Cartana J, Cortes J, Yarnoz MC, Rossello JJ. Antibiotic prophylaxis in Wertheim-Meigs surgery. A single dose vs three doses. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15:14-8.
50. Creasman WT, Hill GB, Weed JC, Jr, Gall SA. A trial of prophylactic cefamandole in extended gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 1982;59:309-14.
51. Hemsell DL, Bernstein SG, Bawdon RE, Hemsell PG, Heard MC, Nobles BJ. Preventing major operative site infection after radical abdominal hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1989;35:55-60.
52. Mayer HO, Petru E, Haas J, Heydarfadai M. Perioperative antibiotic prophylaxis in patients undergoing radical surgery for gynecologic cancer: single dose versus multiple dose administration. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14:177-81.
53. Micha JP, Kucera PR, Birkett JP, Chambers G, Sheets EE, DiSaia PJ. Prophylactic mezlocillin in radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1987;69:251-4.
54. Rosenshein NB, Ruth JC, Villar J, Grumbine FB, Dillon MB, Spence MR. A prospective randomized study of doxycycline as a prophylactic antibiotic in patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1983;15:201-6.
55. Sevin BU, Ramos R, Lichtinger M, Girtanner RE, Averette HE. Antibiotic prevention of infections complicating radical abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1984;64:539-45.
56. van Lindert AC, Giltaj AR, Derksen MD, Alsbach GP, Rozenberg-Arska M, Verhoef J. Single-dose prophylaxis with broad-spectrum penicillins (piperacillin and mezlocillin) in gynecologic oncological surgery, with observation on serum and tissue concentrations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;36:137-45.
57. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;87:884-90.
58. Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Dalaker K, Eriksson K, Fahraeus L,

- Irminger K, et al. Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multi-center study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:390-6.
59. Lindelius A, Varli IH, Hammarstrom M. A retrospective comparison between lamitel and gemeprost for cervical ripening before surgical interruption of first-trimester pregnancy. *Contraception* 2003;67:299-303.
60. Crowley T, Low N, Turner A, Harvey I, Bidgood K, Horner P. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortion upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *BJOG* 2001;108:396-402.
61. Hamark B, Forssman L. Postabortal endometritis in chlamydia-negative women – association with preoperative clinical signs of infection. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31:102-5.
62. Larsson PG, Bergman B, Forsum U, Platz-Christensen JJ, Pahlson C. Mobiluncus and clue cells as predictors of PID after first-trimester abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:217-20.
63. Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Thejls H, Forsum U, Pahlson C. Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:100-3.
64. Penney GC, Thomson M, Norman J, McKenzie H, Vale L, Smith R, Imrie M. A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:599-604.
65. Sniders MNE, Haam Van V, Helmerhorst FM, Low N. Antibiotic prophylaxis for medical and surgical first-trimester induced abortion (protocol) Art. No.:CD005217. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2005.
66. Levallois P, Rioux JE. Prophylactic antibiotics for suction curettage abortion: results of a clinical controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:100-5.
67. Sorensen JL, Thranov I, Hoff G, Dirach J, Damsgaard MT. A double-blind randomized study of the effect of erythromycin in preventing pelvic inflammatory disease after first trimester abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:434-8.
68. Nielsen IK, Engdahl E, Larsen T. No effect of single dose ofloxacin on postoperative infection rate after first-trimester abortion. A clinical, controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:556-9.
69. Henriques CU, Wilken-Jensen C, Thorsen P, Moller BR. A randomised controlled trial of prophylaxis of post-abortion infection: ceftriaxone versus placebo. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:610-4.
70. May W, Gülmezoglu AM, Bathike K. Antibiotics for incomplete abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 1999.
71. McLennan M, Theofrastous, JP, Melick, CF. Randomized trial of cefazolin prophylaxis for open burch retropubic

- urethropexy. *Journal of Pelvic Medicine & Surgery* 2004;10:239-44.
72. Karhunen M, Koskela O, Hallstrom K. Single dose of tinidazole in prophylaxis in infections following vaginal surgery. *J Antimicrob Chemother* 1981;8:283-90.
73. Rogers RG, Kammerer-Doak D, Olsen A, Thompson PK, Walters MD, Lukacz ES, Qualls C. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the effect of nitrofurantoin monohydrate macrocrystals on the development of urinary tract infections after surgery for pelvic organ prolapse and/or stress urinary incontinence with suprapubic catheterization. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:182-7.
74. Akhter HH, Ahmed YH, Faisal AJ, Chowdhury JB, Ahmed S. The need for prophylactic antibiotics after female sterilization: tetracycline in Bangladesh. *Contraception* 1990;42:297-308.
75. Cormio G, Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Fazio F, Cacciapuoti C, Selvaggi L. Antimicrobial prophylaxis in laparoscopic gynecologic surgery: a prospective randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin. *J Chemother* 2003;15:574-8.
76. Thinkhamrop J, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures. Art. No.: CD005637. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2007.
77. Bhattacharya S, Parkin DE, Reid TM, Abramovich DR, Mollison J, Kitchener HC. A prospective randomised study of the effects of prophylactic antibiotics on the incidence of bacteraemia following hysteroscopic surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63:37-40.
78. Spinnato JA, Youkilis B, Cook VD, Pietrantoni M, Clark AL, Gall SA. Antibiotic prophylaxis at Cesarean delivery. *J Matern Fetal Med* 2000;9:348-50.
79. Alekwe LO, Kuti O, Orji EO, Ogunniyi SO. Comparison of ceftriaxone versus triple drug regimen in the prevention of cesarean section infectious morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:638-42.
80. Cormio G, Di Fazio F, Cacciapuoti C, Bettocchi S, Borraccino L, Selvaggi L. Prospective randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin as antimicrobial prophylaxis in laparotomic gynecologic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:1130-4.
81. Benigno BB, Evrard J, Faro S, Ford LC, LaCroix G, Lawrence WD, et al. A comparison of piperacillin, cephalothin and cefoxitin in the prevention of post-operative infections in patients undergoing vaginal hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1986;163:421-7.
82. Berkeley AS, Orr JW, Cavanagh D, Freedman KS, Ledger WJ, Pastorek JG, 2nd, Sevin BU. Comparative effectiveness and safety of cefotetan and cefoxitin as prophylactic agents in patients undergoing abdominal or vaginal hysterectomy. *Am J Surg* 1988;155:81-5.
83. Chang WC, Hung YC, Li TC, Yang TC, Chen HY, Lin CC. Short course of

- prophylactic antibiotics in laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *J Reprod Med* 2005;50:524-8.
84. Darj E, Stralin EB, Nilsson S. The prophylactic effect of doxycycline on postoperative infection rate after first-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 1987;70:755-8.
85. Eron LJ, Gordon SF, Harvey LK, Sites JG. A trial using early preoperative administration of cefonicid for antimicrobial prophylaxis with hysterectomies. *DICP* 1989;23:655-8.
86. Ferrari A, Baccolo M, Privitera G, Ortisi G, Sartor V, Gritti P, et al. Randomized clinical trial of short-term antibiotic prophylaxis in 750 patients undergoing vaginal and abdominal hysterectomy. *Int Surg* 1984;69:21-7.
87. Heisterberg L, Moller BR, Manthorpe T, Sorensen SS, Petersen K, Nielsen NC. Prophylaxis with lymecycline in induced first-trimester abortion: a clinical, controlled trial assessing the role of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis*. *Sex Transm Dis* 1985;12:72-5.
88. Hemsell DL, Johnson ER, Bawdon RE, Hemsell PG, Nobles BJ, Heard ML. Ceftriaxone and cefazolin prophylaxis for hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:197-203.
89. Hemsell DL, Bawdon RE, Hemsell PG, Nobles BJ, Johnson ER, Heard MC. Single-dose cephalosporin for prevention of major pelvic infection after vaginal hysterectomy: cefazolin versus cefoxitin versus cefotaxime. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1201-5.
90. Hemsell DL, Martin JN, Jr, Pastorek JG, 2nd, Nobles BJ, Hemsell PG, Helman N, et al. Single-dose antimicrobial prophylaxis at abdominal hysterectomy. Cefamandole vs cefotaxime. *J Reprod Med* 1988;33:939-44.
91. Hemsell DL, Johnson ER, Heard MC, Hemsell PG, Nobles BJ, Bawdon RE. Single-dose piperacillin versus triple-dose cefoxitin prophylaxis at vaginal and abdominal hysterectomy. *South Med J* 1989;82:438-42.
92. Huam SH, Lim JM, Raman S. Single-dose antibiotic prophylaxis in women undergoing elective caesarean section. *Med J Malaysia* 1997;52:3-7.
93. Kayihura V, Osman NB, Bugalho A, Bergstrom S. Choice of antibiotics for infection prophylaxis in emergency cesarean sections in low-income countries: a cost-benefit study in Mozambique. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:636-41.
94. Krohn K. Investigation of the prophylactic effect of tinidazole on the postoperative infection rate of patients undergoing vacuum aspiration. *Scand J Infect Dis Suppl* 1981;26:101-3.
95. Lichtenberg ES, Shott S. A randomized clinical trial of prophylaxis for vacuum abortion: 3 versus 7 days of doxycycline. *Obstet Gynecol* 2003; 101:726-31.
96. McDonald PJ, Sanders R, Turnidge J, Hakendorf P, Jolley P, McDonald H, Petrucco O. Optimal duration of cefotaxime prophylaxis in abdominal and vaginal hysterectomy. *Drugs* 1988;35 Suppl 2:216-20.

97. Mangioni C, Bianchi L, Bolis PF, Lomeo AM, Mazzeo F, Ventriglia L, Scalabrino S. Multicenter trial of prophylaxis with clindamycin plus aztreonam or cefotaxime in gynecologic surgery. *Rev Infect Dis* 1991;13 Suppl 7:S621-5.
98. Noyes N, Berkeley AS, Freedman K, Ledger W. Incidence of postpartum endomyometritis following single-dose antibiotic prophylaxis with either ampicillin/sulbactam, cefazolin, or cefotetan in high-risk cesarean section patients. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6: 220-3.
99. Oliva GC, Fratoni A, Papadia L, Pieroni A, Paparella PL, Mancuso S. Antibiotic prophylaxis in gynecological surgery. *J Chemother* 1990;2:306-9.
100. Rayburn W, Varner M, Galask R, Petzold CR, Piehl E. Comparison of moxalactam and cefazolin as prophylactic antibiotics during cesarean section. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:337-9.
101. Regallo M, Scalabrino S, Landoni F, Consonni R, Mangioni C. Antibiotic prophylaxis of infection after gynecologic surgery: a prospective randomized trial between cefotetan and piperacillin. *Chemioterapia* 1987;6:624-6.
102. Roy S, Hemsell D, Gordon S, Godwin D, Pearlman M, Luke D. Oral trovafloxacin compared with intravenous ceftioxin in the prevention of bacterial infection after elective vaginal or abdominal hysterectomy for nonmalignant disease. Trovafloxacin Surgical Group. *Am J Surg* 1998;176: 62S-66S.
103. Scardigno D, Lavermicocca T, Magazino MP, Cazzolla A, Lorusso M, Vicino M. [A randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin as antimicrobial prophylaxis in laparotomic gynecologic surgery]. *Minerva Ginecol* 2006;58:85-90.
104. Sonne-Holm S, Heisterberg L, Hebjoorn S, Dyring-Andersen K, Andersen JT, Hejl BL. Prophylactic antibiotics in first-trimester abortions: a clinical, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:693-6.
105. Single-dose prophylaxis in patients undergoing vaginal hysterectomy: cefamandole versus cefotaxime. The Multi-center Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1198-201.

4.5 Antibiotikaprofylax vid ortopedisk kirurgi

Slutsatser

För amputation, operation av slutna frakturer, öppna frakturer och proteskirurgi finns vetenskapligt underlag för att använda antibiotikaprofylax. Det finns inget stöd för längre antibiotikaprofylax än 24 timmar vid något av ingreppen.

Ingen av de studerade antibiotikasorterna har visat sig överlägsen någon annan.

Evidensgraderade resultat

Amputation

- Antibiotikaprofylax reducerar risken för infektion efter amputation av extremitet (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Vetenskapligt underlag saknas för att avgöra vilken typ av antibiotika som har bäst effekt.
- Vetenskapligt underlag saknas för att avgöra optimal duration av antibiotikaprofylax.

Slutna frakturer

- Antibiotikaprofylax reducerar risken för infektion vid operation av slutna frakturer (höft och långa rörben) (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- I de studier som visat effekt av antibiotika har cefalosporiner eller stafylokockpenicilliner använts. Vetenskapligt underlag saknas för att avgöra om något preparat är effektivare än ett annat.
- Antibiotikaprofylax längre än ett dygn ger inte bättre skydd mot djup sårinfektion än en eller flera doser under högst ett dygn (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). En dos och ett dygns profylax ger likvärdig effekt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Öppna frakturer

- Antibiotikaprofylax vid öppna frakturer minskar risken för infektioner (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○) men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att ett visst antibiotikum skulle vara effektivare än något annat. Det finns ett måttligt starkt underlag för att ge enbart en dos av ett preparat med lång halveringstid. Förlängd profylax ger inte ökat skydd (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om en dos av preparat med kortare halveringstid som t ex kloxacillin eller cefuroxim är likvärdigt med en dos av preparat med längre halveringstid (⊕○○○).

Ledproteser

- Systemiskt given antibiotikaprofylax vid knä- eller höftledsprotesoperation minskar risken för infektioner (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Cefalosporiner, stafylokokpenicilliner och teikoplanin har en likartad grad av skyddseffekt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). En dos antibiotika inte är 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 (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Artroskopi

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax minskar antalet infektioner efter artroskopi (⊕○○○). Då infektionsrisken är låg (lägre än 0,25 procent) kan de negativa effekterna av antibiotikaprofylax förväntas överskugga den eventuellt infektionsskyddande effekten.

Bakgrund

En infektion som drabbar rörelseorganen kan få svåra följder för den sjuke. Bakteriella ledinfektioner och septisk artrit, kan på kort tid förstöra ledens broskytor och därmed orsaka smärter och nedsatt funktion. Infektioner i anslutning till skelettet är svårbehandlade och övergår

inte sällan i kronisk form. Insättande av konstgjort material, implantat, förekommer vid flertalet ortopediska ingrepp med ökad risk för infektion som i sin tur kan leda till att implantatet måste avlägsnas. Profylax mot infektion är därför indicerad vid flertalet ortopediska operationer. Denna profylax består i första hand av hög hygien i operationssalen, skonsam och atraumatisk operationsteknik samt noggrann patientförberedelse inför operation (duschning med antiseptiskt medel). Andra viktiga infektionsförebyggande åtgärder innefattar rökstopp, adekvat nutrition och vätskebalans. Utöver detta kan profylax med antibiotika vara indicerad.

De ortopediska ingreppen kan definieras på olika sätt. Specialiteten handlägger dels sjukdomar där patienten är utan infektion och operationen är planerad, dels skador där vävnaden redan före ingreppet har nedsatt funktion och motståndskraft mot infektion. Skadorna kan vara slutna med intakt hud och därmed utan kontamination eller öppna där huden är skadad. Öppna skador är definitionsmässigt kontaminerade med bakterier.

När implantat används innebär det introduktion av främmande material i vävnaderna. Sådant material kan bli säte för vissa bakterier vilka har förmåga att på artificiella ytor bilda en så kallad biofilm i vilken bakterierna kan föröka sig, svåråtkomliga för kroppens infektionsförsvar och för antibiotika. Det gör att infektioner i protesmaterial är extremt svårbehandlade och operationer där implantat används motiverar i extra hög grad användning av profylax om det kan minska infektionsrisken.

De flesta studier som undersökt effekten av antibiotikaprofylax är tämligen gamla och utförda i en tid då miljön på operationssalarna var annorlunda än idag. I många fall saknades säkerligen modern ventilation med hög luftväxling. Frekventa passager av personal ut och in på salarna var regel. Dubbla operationshandskar användes sällan. Operationslakan och kläder var av textil och inte lika täta som dagens material. Ventilerade dräkter var sällsynt förekommande. Preoperativ rakning av operationsområdet, ibland upp till 12 timmar före, var rutin. Alla dessa faktorer har säkert spelat roll för uppkomsten av postoperativa

infektioner men de är sannolikt inte studerade och finns inte redovisade i de granskade publikationerna.

Då infektionsfrekvensen i många fall har varit relativt låg när studierna utfördes har det krävts stora material för att påvisa infektionssänkande effekt av en enskild intervention. För de flesta studier finns dock ingen statistisk plan eller power-beräkning redovisad och sällan görs ”intention-to-treat”-analys (ITT). Ifall detta finns med har det speciellt påpekats. När studier resulterat i frånvaro av skillnad i effekt kan detta bero på att alltför få patienter studerats. Över huvud taget var de vetenskapliga kraven på jämförande kliniska studier lägre för ett par decennier sedan jämfört med idag.

Många av de antibiotikasorter som använts i tidiga studier har numera ersatts med andra mer effektiva sorter och en del av de antibiotika som redovisas i studierna finns inte registrerade i Sverige. Utifrån de i studierna använda preparatens spektrum och med kännedom om de vanligaste infektionsorsakande bakterierna, har vi försökt att tolka vilka antibakteriella spektra som har varit effektiva.

Det är vanskligt att säkert veta i vilken mån utvecklingen av ovan nämnda operationstekniska, metodologiska och antibiotikarelaterade faktorer påverkar relevansen idag av kliniska studier av äldre datum. Detta måste man ha i åtanke vid värdering av studierna. Med dagens låga infektionsfrekvenser krävs mycket stora patientgrupper för att i randomiserade undersökningar påvisa effekt av nya interventioner. Sådana studier saknas väsentligen och få torde känna sig motiverade att genomföra dylika.

Frågeställning

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

Inklusionskriterier

Enbart prospektiva randomiserade kontrollerade studier, där ett kliniskt relevant effektmått relaterat till operationen finns angivet, har granskats. Effektmått som t ex lunginflammation eller urinvägsinfektion har inte värderats. Retrospektiva studier, studier av farmakokinetik eller mikrobiologi har inte medtagits. Några RCT av låg kvalitet har exkluderats pga irrelevanta effektmått, för liten patientpopulation eller andra allvarliga metodologiska svagheter. Studier som utvärderat effekt av antibiotikaproylax vid blandad ortopedisk kirurgi har endast medtagits om de varit av hög kvalitet och särredovisat utfall för olika ortopediska huvudgrupper. Någon sådan publikation har inte påträffats.

Enskilda studier som ingått i tabellerade Cochrane-analyser eller andra metaanalyser av hög kvalitet har i vissa fall inte tabellerats.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

För fullständig sökstrategi, se Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika). Av 516 abstrakt har 196 artiklar granskats i fulltext. Av dessa har 44 studier av hög och medelhög kvalitet samt 17 av låg kvalitet bedömts uppfylla uppsatta kriterier och har tabellerats. Studier med låg kvalitet för frågeställningen redovisas i Tabell 4.5.11 med skäl för exkludering.

Beskrivning av studier och resultat

Antibiotikaproylax vid elektiv amputation av extremitet

En RCT av hög kvalitet visar signifikant skyddande effekt av antibiotikaproylax (cefoxitin) [1]. Resultaten bekräftas av två RCT av lägre kvalitet med meticillin respektive cefotaxim [2,3].

Staphylococcus aureus är den viktigaste patogenen vid postoperativa infektioner och måste täckas av antibiotikaproylaxen. I äldre studier verkar *Clostridium perfringens* vara en realitet men i flera jämförande studier där man jämfört två olika antibiotika med och utan effekt på clostridier har ingen skillnad i infektionsfrekvensen visats [4,44]. I Sonne-Holm och medarbetare från år 1985 såg man ett antal fall av gasbrand i kontrollgruppen (placebo) men ingen i behandlingsgruppen

som fick cefoxitin vilket kan vara effektivt mot clostridier [1]. Bevisläget är oklart vad gäller behovet av att täcka *Clostridium species*. I Sverige har man i många år uteslutande givit isoxazolympenicillin som profylax vid amputation, vilket inte kan förväntas ha effekt på clostridier, men man ser ändå mycket få fall av gasbrand. Det är troligt att risken för gasbrand är mindre idag än för 20–30 år sedan när studierna gjordes beroende på andra orsaker än antibiotikaprofylaxen (Tabell 4.5.1).

I de citerade studierna gavs en dos preoperativt och därefter flera doser under första postoperativa dygnet. Det saknas studier som jämför enbart en preoperativ dos med ett dygns profylax eller med längre duration än ett dygn.

Antibiotikaprofylax vid operation av slutna frakturer

En Cochrane-översikt 2001 [5] och en metaanalys [6] baserade på till stor del samma studier har visat att antibiotikaprofylax är skyddande vid operation av slutna frakturer. Effekten var mest uttalad i de studier som var av högst kvalitet (Tabell 4.5.2).

En rad olika antibiotika (främst cefalosporiner och stafylokockpenicilliner) har använts i studierna. Det finns två RCT av låg kvalitet som jämfört ett isoxazolympenicillin med ett cefalosporin utan att påvisa någon skillnad i effekt [7,8]. Även om underlaget för slutsatsen är begränsat förefaller skyddseffekten av det två preparatgrupperna vara likvärdig.

En RCT av hög kvalitet visade att profylax med fem doser cefamandol under ett dygn var effektivare än en dos [9]. En annan RCT av hög kvalitet visade ingen skillnad mellan en eller tre doser cefazolin [10]. Cochranes metaanalys av dessa två studier visar en marginell fördel med multipla doser [5].

Två studier, en med hög kvalitet [11] och en med låg kvalitet [12], som jämförde en preoperativ dos långtidsverkande cefalosporin (ceftriaxon respektive cefonicid) med multipla doser av cefalosporiner med kortare halveringstid (cefotaxim respektive cefamandol) kunde inte påvisa någon skillnad i effekt. Dessa två studier ingick tillsammans med Gatell

och medarbetare från år 1987 [9] samt Buckley och medarbetare från år 1990 [10] i en metaanalys som inte visade någon skillnad mellan endos- och flerdosprofylax [6].

Ytterligare en metaanalys, som dessutom inkluderade tre studier av blandad ortopedisk kirurgi, visade ingen fördel med multipla antibiotikadoser [13]. I en RCT av låg kvalitet (för låg statistisk styrka) som inte ingått i metaanalyserna var en dos cefotaxim inte sämre än ett dygns cefazolin eller cefoxitin [14]. Två RCT av medelhög kvalitet visade ingen fördel med mer än 24 timmars profylax jämfört med 24 timmars profylax [15,16] vilket varit föremål för en Cochrane-översikt från år 2001 [5]. Tillgängliga data talar för att en preoperativ dos är tillräcklig. Inget stöd finns för profylaxduration över 24 timmar (Tabell 4.5.3).

Antibiotikaprofylax vid öppna frakturer

En Cochrane-översikt från år 2004 baserad på sju RCT, varav två enbart gällde fingerfrakturer och en enbart skottskador, visade signifikant skydd med antibiotikaprofylax [17]. Effekten var mest uttalad i de två studier som var av bäst kvalitet och där finger/handfrakturer eller skottskador inte inkluderades. Utöver Cochrane-översikten finns en RCT [18] med fingerfrakturer som inte visat effekt av profylax och en RCT av hög kvalitet [19] som visar signifikant effekt av en dos penicillin preoperativt jämfört med placebo, men alla traumata var inte frakturer i denna studie. Risken för infektion beror i första hand på skadans omfattning varför det, speciellt i mindre studier där man inte tagit hänsyn till detta, kan leda till felaktiga slutsatser (Tabell 4.5.4).

Val av antibiotika i studierna varierar: cefalosporiner, penicilliner, isoxapenicilliner, klindamycin, kinolon. Inget antibiotikum var överlägset något annat [20,21,46–51] (Tabell 4.5.5).

I en jämförande studie med olika duration av profylax har genomgående mycket långa profylaxtider använts och inga skillnader i infektionsfrekvens har kunnat påvisas [20]. Ett undantag är en RCT av hög kvalitet som inte visade någon skillnad i infektionsfrekvens när cefonicid gavs (halveringstid 4,5 timme) i en dos eller i fem dagar

[21]. En RCT av medelhög kvalitet av fingerfrakturer visade ingen skillnad på två doser cefradin eller behandling i fem dagar [22]. Stöd finns för att ge enbart en dos av ett preparat med lång halveringstid och att förlängd profylax inte ger ökat skydd. Huruvida en dos av preparat med kort halveringstid som t ex kloxacillin eller cefuroxim räcker är inte visat (Tabell 4.5.5).

Antibiotikaprofylax vid höft- och knäledsprotosoperationer

Två systematiska översikter baserade på väsentligen samma studier visar signifikant effekt av profylax på postoperativ sårinfektion vid höft- och knäledsprotosoperationer [23,24] (Tabell 4.5.6).

Cefalosporiner är mest studerade men studier finns även för teikoplanin och isoxazolympenicillin. Ingen skillnad finns visad mellan de olika preparaten. Det talar för att gramnegativa bakterier inte behöver täckas utan huvudsakligen *Staphylococcus aureus* och eventuellt också streptokocker [23,24,56,57] (Tabell 4.5.6 och 4.5.8).

En RCT av hög kvalitet med adekvat statistisk styrka (power) jämförde en dos cefuroxim med ett dygns behandling med samma resultat [25]. Flera liknande studier av lägre kvalitet, främst pga otillräcklig storlek på materialet och låg frekvens av händelser visar samma resultat två med medelhög kvalitet [27,29] och två med låg kvalitet [26,28]. I en RCT av låg kvalitet rörande profylax vid blandade ortopediska ingrepp har i en subgrupp av proteskirurgi en dos cefotaxim jämförts med 24 timmars profylax med två andra cefalosporiner utan påvisad skillnad [14].

En retrospektiv registerstudie från Norge omfattande åren 1987–2001 med ett urval av 22 170 patienter med inopererade ledproteser förtjänar en kommentar eftersom den har legat till grund för att införa förlängd antibiotikaprofylax på många håll i Sverige [30]. Man redovisar i rapporten en signifikant högre infektionsfrekvens med en dos antibiotikaprofylax jämfört med fyra doser under operationsdygnet. Studien belastas av metodologiska 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. Ett annat problem är att aseptisk proteslossning upp till tio år efter operation betraktas som infektion. Det kan vara problematiskt att dra slutsatsen att en aseptisk proteslossning upp till tio år efter operation enbart kan bero på huruvida man gett en eller fyra doser isoxazolylpenicillinprofylax tio år tidigare. Om man ser på enbart patienter med verifierad infektion vid revision är resultaten otydligare. Till exempel framgår det att två doser profylax paradoxalt ger högre risk för protesinfektion än en dos. En tolkning av detta skulle kunna vara att operatören ordinerat en extrados profylax till patienter som ansågs ha en högre risk för postoperativa komplikationer. Man uppger att man korrigerat för störfaktorer i Cox-regressionen men mycket talar för att det finns oidentifierade eller okorrigerade störfaktorer i rapporten och att proteser som inopererades under de första åren, då en eller två doser antibiotikaprofylax användes, har en större risk för sena komplikationer i form av proteslossning än de som inopererades under de sista åren. Det är också oklart hur man hanterat patienter som ännu inte gått med sin protes i tio år. Uppgifter om andra förändringar under den senare perioden då tre- eller fyradosprofylax dominerade, som t ex högre kvalitet av operationssalsventilation, användande av dubbla handskar, övergång till modernare material i operationsrockar etc saknas. Sammanfattningsvis kan denna registerstudie inte tas som stöd för att en regim av antibiotikaprofylax är bättre än en annan (Tabell 4.5.7).

Profylax med antibiotikainnehållande cement vid proteskirurgi

Antibiotikacement tillsammans med systemisk antibiotikaprofylax har i en RCT av medelhög kvalitet visat en skyddande effekt även om antibiotika ges systemiskt till båda grupperna [31]. Enbart gentamicin i cementen visades vara mer effektivt jämfört med enbart systemisk antibiotikaprofylax i en svensk studie. Dock var inte valet av antibiotika för systemiskt bruk bestämt i studien utan olika preparat användes vid olika centra. Även vanligt penicillin användes som systemisk profylax [34–36]. Cefuroxim i cementen var lika effektivt [37] men med trend till ökad frekvens ytliga sårinfektioner (Tabell 4.5.9). Två studier med låg kvalitet visar liknande resultat [32,33]. Sammanfattningsvis visar

tillgängliga data att gentamicin i cementen som tillägg till den systemiska antibiotikaprofylaxen vid primär artroplastik ger ett signifikant skydd mot djup sårinfektion. Detta är i överensstämmelse med en översiktsartikel i ämnet [38] (inte i tabell).

Antibiotikaprofylax vid artroskopi

Frekvensen infektionskomplikationer är generellt mycket låg efter artroskopi. I flera stora observationsstudier rapporteras en infektionsfrekvens under 0,25 procent [39–42] (inte i tabell).

I en dubbelblind RCT av medelhög kvalitet jämfördes en dos cefazolin preoperativt med placebo [43]. Ingen skillnad i effekt påvisades men inga djupa infektioner inträffade i någon av grupperna (Tabell 4.5.10).

Sammanfattningsvis är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax minskar antalet infektioner efter artroskopi eller inte eftersom det bara finns en studie med för låg statistisk styrka. Men då infektionsrisken är låg och NNT är över 400 kan de negativa effekterna av antibiotikaprofylax förväntas överskugga den eventuellt infektionsskyddande effekten av profylax.

Table 4.5.1 Amputation of lower limb.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention (I) Number of individuals	Control (C) Number of individuals	Results	Withdrawals Drop outs	Study quality and relevance Comments
Friis 1987 [4] Denmark	RCT, open multicenter	Elective amputation (n=457). Pts on ab included (n=88). Through knee excluded Follow-up 3 weeks	I1: On non-study, pre-op ab within 48 h (n=43) I2: Not on ab within 48 h prior to operation (n=158) Both groups: 3 g penicillin at induction of anesthesia and again after 4 h and 12 h	C1: On non-study pre-op ab within 48 h (n=45) C2: Not on ab within 48 h prior to operation (n=155) Both groups: 3 g cefuroxime at induction of anesthesia and again after 4 h and 12 h	<u>Wound infection</u> I1: 7/43 I2: 20/158 All I: 27/201 C1: 6/45 C2: 27/155 All C: 33/200 ns <u>Healed</u> I1: 29/43 I2: 93/158 All I: 122/201 C1: 25/45 C2: 84/155 All C: 109/200 ns	56 pts excluded for various reasons (I: 27, C: 29, among them I: 17 and C: 10 who died <3 weeks)	Moderate No power calculation, multiple primary end points; poorly defined. Third primary outcome: Need for reamputation ns
Möller 1985 [2] Denmark	RCT, open	Elective amputation for ischemia/pain. Excluded: Ab <1 week before operation	I: Methicillin 1 g 30 min before and every 6 h for 24 h (n=27)	C: No antibiotics (n=23)	<u>Clinical infection</u> I: 0/27 C: 8/23 p<0.01 <u>Reamputation due to necrosis/infection</u> I: 4/27 (no infection) C: 8/23 (7 infections)	3 died	Moderate No power calculation, endpoint poorly defined, no defined follow-up
Norlin 1990 [3] Sweden	RCT, open	Elective amputation for ischemia/pain. Excluded: Ab <3 days before operation Follow-up 3 weeks	I: Cefotaxime 2 g 1 h before operation and after 8 and 16 h (n=19)	C: No antibiotics (n=19)	<u>Clinical assessment of "healing"</u> I: 15/18 healed C: 10/17 p=0.15	3 died before final evaluation (I: 1, C: 2)	Moderate No power calculation, endpoint poorly defined, error in calculation of statistical significance in primary outcome should be p=0.15

Thomsen 1990 [44] Denmark	RCT, open	Elective amputation for ischemia. Excluded: Ab <48 h before operation Renal insufficiency	I: Cefalotin 2 g 0.5–1 h before operation and 2 g every 6 h=5 doses (n=94)	C: Methicillin 1 g 0.5–1 h before operation and 1 g every 6 h=5 doses (n=93)	<u>Primary healing</u> I: 62/88 (71%) C: 62/86 (72%) <u>Infected wounds</u> I: 13/88 (14.8%) C: 12/86 (14%) <u>Deep infection</u> I: 9/88 (10%) C: 4/86 (5%) <u>Reamputation after 3 weeks</u> I: 16/88 (18%) C: 11/86 (13%) ns	13 died before final evaluation (I: 6, C: 7)	Moderate No power calculation, multiple primary end points, end point poorly defined, no defined follow-up
------------------------------------	-----------	---	--	--	---	--	---

Table 4.5.1 continued

The table continues on the next page

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention (I) Number of individuals	Control (C) Number of individuals	Results	Withdrawals Drop outs	Study quality and relevance Comments
Sonne-Holm 1985 [1] Denmark	RCT, double blind multicenter. Includes power calculation	Elective amputation for arteriosclerosis. Well described cohort. Excluded: Ab <48 h before operation	I: Cefoxitin 2 g 30 min before operation and then every 6 h for 24 h=5 doses (n=91)	C: Placebo (n=85)	<u>Clinical infection or necrosis</u> I: 21/77 (27%) C: 42/75 (56%) p=0.0005 <u>Reamputation within 3 months</u> I: 7/77 (9%) C: 21/75 (28%) p=0.0032	15 died (I: 9, C: 6), 4 protocol violation (I: 1, C: 3), 1 allergy (I), 4 noncompliance (I: 3, C: 1)	High 8 cases of gas gangrene in placebo, none in verum. Multivariate analysis confirms independent value of ab

Ab = Antibiotics; C = Control group; h = Hour; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; ns = Non significant; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.5.2 Closed fractures antibiotics vs placebo/no antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Gillespie 2001 [5]	Cochrane review, meta-analysis/systematic review of 22 RCT	Closed fractures of hip or other long bones undergoing surgery for fixation or replacement. 10 RCT comparing multiple doses antibiotics vs no ab/placebo (961 vs 935 pts) and 7 RCT comparing a single dose antibiotic vs no ab/placebo (1 130 vs 1 119 pts)	I1: Systemic antibiotics, multiple doses (Di) cloxacillin, methicillin, penicillin, cefazolin, cephalotin, cefamandole, cefotiam, nafcillin, cefuroxime, ceftriaxone (n=961) I2: Single dose (n=1 130)	C1: Placebo or no ab (n=935) C2: Placebo or no ab (n=1 119)	<u>Deep wound infection</u> Ab multiple dose reduced the risk of infection RR 0.36 (95% CI 0.21–0.65), single dose reduced the risk of infection RR 0.40 (95% CI 0.24–0.67)	Not stated	High In general poor quality studies. The positive results were more pronounced in the 2 good quality studies
Southwell-Keely 2004 [6] Australia	Meta-analysis of 16 RCT	Hip fracture surgery 10 RCT comparing antibiotic vs no ab/placebo	I: Systemic antibiotics: cefotiam, cloxacillin, nafcillin, cefazoline, cefalotin, cefuroxime, ceftriaxone, cefradine, methicillin (n=1 244)	C: Placebo or no ab (n=1 173)	<u>Wound infection (deep and superficial)</u> I: 67/1 244 (5.39%) C: 122/1 173 (10.40%) p=0,008 OR 0.55 (CI 0.35–0.85)	Not stated	High The 3 RCT with highest quality score showed more pronounced effect (95% CI 0.26–0.78)

Ab = Antibiotics; C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.5.3 Closed fractures; duration of prophylaxis and comparison of different antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Buckley 1990 [10] Canada	RCT double blind. Included power calculation	Hip fracture surgery. Excluded: Pre-op ab for >7 days	I: Cefazolin 2 g at induction of anesthesia + placebo x 3 x 1 (n=83)	C: Cefazolin 2 g at induction of anesthesia + 2 g x 3 x 1 (n=121)	<u>Deep wound infection</u> I: 0/83 C: 0/121 ns <u>Superficial wound infection</u> I: 2/121 (1.6%) C: 2/83 (2.4%) ns	40/352	High Included in Cochrane review [5]. Low event rate
Garcia 1991 [11] Spain	RCT single blind. Includes power calculation	Closed fractures operation with metal devices. Excluded: Total hip replacement, infection in area. Follow-up "on demand"	I1: Cefonicid (t1/2=4.5 h) 2 g one dose at induction of anesthesia (n=474) I2: Cefamandole 2 g (t1/2=48 min) at induction of anesthesia, 2 h and 8 h after (3 doses) (n=510) I3: Cefamandole at induction of anesthesia, 2 h, 8 h, 14 h, 24 h after (5 doses) (n=505)		<u>Wound infection (deep and superficial)</u> I1: 7/474 (1.5%) I2: 10/510 (2%) I3: 10/505 (2%) ns	Drop outs or lost to follow-up not mentioned	High Included in Cochrane review [5]. Follow-up unclear

The table continues on the next page

Table 4.5.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Gatell 1987 [9] Spain	RCT double-blind, open	Closed fractures operated with metal devices. Excluded: Total hip replacement, ongoing ab	I: Cefaman- dole 1 dose 2 g 30 min pre-op, 2, 8, followed by 4 placebo doses (n=382)	C: Cefamandole 5 doses: 2 g 30 min pre-op and 2 h post- op, 1 g 8, 14, 20 h post-op (n=335)	<u>Deep wound infection followed until healed</u> I: 9/382 (2.4%) C: 1/335 (0.3%) p=0.043	33/750 “protocol, violation”	High Included in Cochrane review [5], statistical recalculated
Gillespie 2001 [5]	Cochrane review, meta-analysis/ systematic review of antibiotic pro- phylaxis in closed long bone fractures	Closed fractures of hip or other long bones under- going surgery for fixation or replacement. 2 RCT comparing one dose vs multiple doses (Gatell 1987 [9], Buckley 1990 [10])	I: Systemic antibiotics, one dose (n=465)	C: Systemic anti- biotics, multiple doses of the same antibiotic (n=456)	<u>Deep wound infection</u> Multiple doses marginally more effective RR 7.89 (95% CI 1.01–61.97)		Moderate Meta-analysis of two studies, one of which without events
Gillespie 2001 [5]	Cochrane review, meta-analysis/ systematic review of antibiotic pro- phylaxis in closed long bone fractures	Closed fractures of hip or other long bone under- going surgery for fixation or replacement. 2 RCT comparing 24 h vs longer antibiotic duration (Hedström 1987 [15] and Nelson 1983 [16])	I: Systemic antibiotics, multiple doses for 24 h (n=124)	C: Systemic anti- biotics >24 h duration of the same antibiotics (n=100)	<u>Deep wound infection</u> No difference RR 1.10 (95% CI 0.22–5.34)		Moderate Meta-analysis of two studies, one of which with only one event
Hedström 1987 [15] Sweden	RCT, double blind 2 centers	Trochanteric fracture op with nail and plate. Excluded: Op >2 days after fracture unable to tolerate oral ab. Follow-up 6 weeks–4 months	I: Cefuroxime first dose 1–2 h pre-op 0.75 g x 3 x 1 followed by placebo x 2 x 6 days (n=65)	C: Cefuroxime first dose 1–2 h pre-op 0.75 g x 3 x 1 followed by po cefalexin 0.5 g x 2 x 6 days (n=56)	<u>Deep wound infection</u> I: 1/65 (1.5%) C: 0/56 (0%) ns <u>Superficial wound infection</u> I: 4/65 (6.2%) C: 6/56 (10.7%) ns	26/147 for protocol violations and withdrawal	Moderate Included in Cochrane review [5] No power calculation
Nelson 1983 [16] USA	CT, open, random- ised by last digit of hospital record	Hip fracture repair Follow-up 12 months	I: Nafcillin first dose 20 min pre-op (or if allergy cefa- zolin) 0.5 g x 4 x I (n=59)	C: Nafcillin first dose 20 min pre-op (or if allergy cefazolin) 0.5 g x 4 x III followed by po 0.5 g x 4 x IV (n=44)	<u>Deep wound infection</u> I: 2/59 (3.4%) C: 2/44 (4.5%)	Not stated	Moderate Included in Cochrane review [5]. Inadequate randomisation pro- cedure

The table continues on the next page

Table 4.5.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Nungu 1995 [45] Sweden	RCT, open multicenter	Per- or subtro- chanteric fracture operation. Exclusions unclear. Follow-up 4 months	I: Oral cefadroxil 1 g 2 h before and 12 h after operation (n=242)	C: Iv cefuroxime 1.5 g 30 min pre-op. At some centres, another 3 doses given day 1 (n=210)	<u>Deep infection</u> I: 0/242 C: 1/210 ns <u>All infections</u> I: 1/242 C: 6/210 p=0.07	Drop outs or lost to follow-up not mentioned	Moderate Multiple primary endpoints. Defi- nition of deep infection inadequate. No power calculation
Slobogean 2008 [13] Canada	Meta-analysis of duration of pro- phylaxis in closed long bone fracture surgery	7 RCT (Ali 2006 [68], Buckley 1990 [10], Garcia 1991 [11], Garotta 1991 [69], Gatell 1987 [9], Karachalios 1990 [12], Liebergall 1995 [70])	I: Systemic antibiotics single pre- operative dose (n=1 493)	C: Systemic anti- biotics multiple doses (n=2 315)	<u>Surgical site infection</u> No difference RR 1.24 (95% CI 0.60–2.60)		Moderate
Southwell- Keely 2004 [6] Australia	Meta-analysis of 16 RCT of anti- biotic prophylaxis in closed long bone fractures	Hip fracture surgery. 4 RCT comparing one dose vs multiple doses (Buckley 1990 [10], Garcia 1991 [11], Gatell 1987 [9], Karachalios 1990 [12]) 3 RCT Comparing one day vs multiple days (Garcia 1991 [11], Hedström 1987 [15], Nelson 1983 [16])	I1: Systemic antibiotics one dose (n=1 099) I2: Systemic antibiotics multiple doses for 24 h (n=623)	C1: Systemic anti- biotics multiple doses (n=114) C2: Systemic anti- biotics >24h (n=641)	<u>Wound infection</u> No difference I1 vs C1: OR 0.93 (95% CI 0.39–2.24) I2 vs C2: OR 1.15 (95% CI 0.58–2.25)		High

C = Control group; CI = Confidence interval; CT = Controlled trial; h = Hours;
I = Intervention group; iv = Intravenous; ns = Non significant; OR = Odds ratio;
po = per os; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk; t1/2 = Half life

Table 4.5.4 Open fractures antibiotics vs placebo/no antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results Outcome 1 Intervention	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Gosselin 2004 [17]	Cochrane review, meta-analysis of RCT	Open fractures of limbs. 7 studies included whereof 2 blinded. 2 included only finger fractures, one included only gun shots	I: Systemic antibiotics: (di)cloxacillin, penicil- lin, cefazolin, cefalotin, penicillin + streptomycin, cefradine, erythromycin (n=547)	C: Placebo or no antibiotics (n=366)	<u>Wound infection</u> Antibiotics reduced the risk of infection RR 0.41 (95% CI 0.27–0.63). Absolute risk of wound infection 49/366 (13.4%) vs 30/547 (5.5%)	Not stated	High Poor quality studies. The positive results were more pro- nounced in the only 2 good quality studies
Madsen 1996 [19] Denmark	RCT double blind. Power calculation included. Reject log. Tablet com- pliance checked	Traumatic wound to hand/foot with injury of bone joint or tendon. Excluded: Bite, faecal contamination, fracture >6 h old, requiring revascularisation operation. Follow-up >3 months	I1: Penicillin G 2 million units before surgical tre- atment followed by oral placebo (n=204) I2: Placeboinjection before surgical treat- ment followed by oral penicillin V 1 million U x 2 x VI (n=198)	C: Placebo (n=197)	<u>Wound infection</u> I1: 10/204 (4.9%) I2: 13/198 (6.6%) C: 20/197 (10.2%) p=0.046 I1 vs C	124/723 excluded (94 for inclusion/ exclusion criteria violations, 23 for antibiotics pro- phylaxis deemed necessary, 7 for protocol violation)	High for the study, low for fractures 56–68% with bone lesions/fractures. Results for these not given separately
Stevenson 2003 [18] United Kingdom	RCT, double blind, multicenter. Includes power calculation. Oral treatment com- pliance checked	Distal phalanx finger fractures Excluded: >12 h old, bites, on antibiotics. Observation time: 3 visits during 8 weeks or until healing	I: Po flucloxacillin 500 mg x 4 for 5 days (n=98)	C: Placebo (n=95)	<u>Wound infection</u> I: 3/98 (3.1%) C: 4/95 (4.2%) ns	7 (5 “protocol violations”, 2 lost to follow-up)	High Only finger fractures

C = Control group; CI = Confidence interval; h = Hours; I = Intervention group; n = Number of patients; ns = Non significant; po = Per os; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.5.5 Studies comparing different antibiotics and durations.
Open fractures

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Alpar 1988 [49] United Kingdom	RCT, open	Open fractures all grades Excluded: On ab, diabetes	I: Flucloxacillin 250 mg im x 4 for max 10 days. Switched to oral when appropriate (n=30)	C: Cefradine 1 g im x 4 for max 10 days. Switched to oral 500 mg x 2 when appropriate (n=30)	<u>Infection</u> I: 2/30 (1 gas gangrene, 1 osteo- myelitis) (7%) C: 0/30 (0%) ns	No data	Moderate Low power. Low dose flucloxacillin. Infection not defined, time for follow-up not defined
Carsenti- Etesse 1999 [20] France	RCT, double blind, multi- center. Power calculation included	Open tibia fractures grade I–II Excluded: Joints, >12 h old Follow-up within 3 months	I: Pefloxacin 800 mg single dose. All patients received in addition to study medication penicillin G or metronidazole iv for 2 days (n=316)	C: Cefazolin iv 1 g x 4 for 2 days followed by oxa- cillin 1 g x 3 for 3 days. All patients received in addition to study medication penicillin G or met- ronidazole iv for 2 days (n=300)	<u>Wound infection</u> I: 21/316 (6.6%) C: 24/300 (8%) ns	Not reported	Moderate High quality study technically but not ideal choice of com- parators
Dellinger 1988 [21] USA	RCT, double blind multi- center	Open fractures arm or leg stratified by grade Excluded: >6 h, ab <1 week before or needed now, steroids, diabetes mellitus, Follow-up goal 6 months	I: Cefonicid 2 g one dose followed by placebo (n=79)	C1: Cefonicid 2 g followed by 1 g x 1 for 5 days (n=85) C2: Cefamandole 2 g followed by 1 g x 3 for 5 days (n=84)	<u>Wound infection</u> I: 10/79 (12.7%) C1: 10/85 (11.8%) C2: 11/84 (13.1%) ns <u>Wound infection in grade III fractures</u> I: 7/29 (24%) C1: 8/37 (22%) C2: 8/39 (21%) ns	93/341 (27%) dropped out (78 for inclusion/ exclusion/ protocol violations, 15 for death, amputation, ab need etc)	High High drop out rate due to design (31 randomi- sed patient didn't even have open fractures). No power calculation
Johnson 1988 [50] USA	RCT, open	Open tibia fracture grade II–III without vasc injury. <24 h. Follow-up >12 months	I: Cefazolin 1 g x 3 for 48 h. Prolong 48 h if more surgical mani- pulation of fracture (n=25)	C: Cefotaxime 1 g x 3 for 48 h. Pro- long 48 h if more surgical manipu- lation of fracture (n=21)	<u>Wound infection</u> <u>clinical signs + microbiology</u> I: 6/25 (24%) C: 4/21 (19%) ns	Not reported	Moderate Underpowered

The table continues on the next page

Table 4.5.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Knapp 1996 [48] USA	RCT, quasi-randomised, open	Low-velocity gun shot long bone fractures. Excluded: Treatment with other ab Follow-up until healed clinically and radiologically	I: Cefapirin 2 g x 6 + gentamicin 80 mg x 3 for 3 days (n=101, 120 fractures)	C: Ciprofloxacin po 750 mg x 2 for 3 days (n=89, 102 fractures)	<u>Wound infection</u> I: 2/118 fractures (1.7%) C: 2/100 fractures (2%) ns	1 lost to follow-up (intervention group). 3 excluded for other ab. I: 1, C: 2	Moderate Inadequate randomisation. Only gun shot wounds, not representative for other open fractures
Patzakis 2000 [46] USA	RCT, double blind	Open fractures. Excluded: Finger/toes, renal impairment. Stratified for severity (I–III)	I: Ciprofloxacin iv 400 mg x 2 first day, then 500 x 2 po. Duration 3 days with option for 8 days in severe cases (n=78)	C: Cefamandole 2 g x 4 iv + gentamicin 80 mg x 3. Duration 3 days with option for 8 days in severe cases (n=93)	<u>Wound infection</u> I: 11/78 (14.1%) C: 6/93 (6.5%) p=0.12 <u>Wound infection rate in Grade III fractures</u> I: 8/26 (30.8%) C: 2/26 (7.7%) p=0.075	32 (29 low-velocity gun shot wounds, 3 “protocol violations”)	Moderate Long and variable duration of ab. Follow-up not defined. 29 gun shot injuries excluded in retrospect. No power calculation
Sloan 1987 [22] United Kingdom	RCT, open	Open distal finger fractures <6 h old. Follow-up “as appropriate”	I: Cefradine 1 g iv pre-op and 1 g po post-op (n=25)	C1: Cefradine po 500 mg x 4 for 5 days (n=24) C2: Cefradine 1 g iv followed by 500 mg x 4 po for 5 days (n=24)	<u>Wound infection</u> I: 0/25 (0%) C1: 0/24 (0%) C2: 1/24 (4%)	Not defined	Moderate Underpowered. No power calculation
Vasenius 1998 [47] Finland	RCT open. Power calculation in retrospect?	Open tibia fractures all types. Excluded: Treatment with other ab	I: Clindamycin 300–600 mg x 3 for 2 days with option to continue “if needed” (n=118)	C: Cloxacillin 2 g iv x 3 for 2 days with option to continue “if needed” (n=109)	<u>Wound infection</u> I: 11/118 (9.3%) C: 22/109 (20.2%) p<0.033 <u>Deep wound infection</u> I: 6/118 (5.1%) C: 7/109 (6.4%) ns	Not reported	Moderate Statistics recalculated

The table continues on the next page

Table 4.5.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Waikakul 1996 [51] Thailand	RCT open (single blind)	Compound hand fractures grade II–III A&B. Min 2 finger and thumb. Excluded: Gastrointestinal disorders, previous ab 2 weeks. Follow-up 6 weeks	I: Dicloxacillin po 1 g x 4 x V (n=27)	C: Ofloxacin po 300 mg x 2 x V (n=29)	<u>Wound infection</u> I: 10/27 C: 2/29 p=0.006 <u>Severe infection</u> I: 3/27 C: 0/29 p=0.07	Not given	Moderate Only severe hand fractures. Pain defined as infection. No power calculation

Ab = Antibiotics; C = Control group; CI = Confidence interval; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; ns = Non significant; po = Per os; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.5.6 Prosthesis, antibiotics vs placebo/no antibiotics, antibiotics vs antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention (I) Method	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
AlBuhairan 2008 [23] United Kingdom	Systematic review	26 RCT of THR & TKR	I: RCT comparing cefalosporin vs penicillin derivatives (3 RCT), 2nd vs 3rd generation cefalosporin (8 RCT), cefalosporin vs teicoplanin (5 RCT)	C: Ab vs ab	<u>Wound infection</u> No ab superior to another		High
Glenny 1999 [24] United Kingdom	Systematic review	25 RCT THR & TKR	I: 5 RCT 1977–1997 systemic ab (cloxacillin 4 doses, lincomycin 25 doses, cefuroxime 1 dose, cepahzolin 20 doses, cefamandole 6 doses) (n=1 301)	C: No ab or placebo (n=1 281)	<u>Surgical wound infection</u> I: 13/1301 C: 55/1281 RR 0.24 (95% CI 0.14–0.43)		High
Glenny 1999 [24] United Kingdom	Systematic review	25 RCT THR & TKR	I: 13 RCT 1977–1997. Comparing various cefalosporins, cloxacillin, gentamicin, lincomycin, teicoplanin, ticarcillin/clavulanic acid	C: Other ab and other durations	<u>Surgical wound infection</u> No ab superior to another		High

Ab = Antibiotics; C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group;
NNT = Number needed to treat; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk;
THR = Total hip replacement; TKR = Total knee replacement

Table 4.5.7 Prosthesis, different duration of prophylaxis with same/ similar antibiotic.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Engesaeter 2003 [30] Norway	Norwegian Arthroplasty Register. (National prospective THR Register 1987–2001)	84 382 THR Excluded: Non primary operation, nonosteo- arthritis, some unusual prosthesis and cements, systemic prophylaxis other than cephalo- sporins or penicillins. Evaluated: 22 170, 86% cephalosporin (cefalotin 72%, cefuroxime 14%), 14% cloxacillin/ dicloxacillin	<u>Duration of antibiotics</u> 1 day (1–4 doses): 82% 2 days: 13% 3 days: 5% >3 days: <1% <u>Number of doses of antibiotics for patients with antibiotic limited to one day</u> I1: 1 dose: 10% I2: 2 doses: 19% I3: 3 doses: 38% I4: 4 doses: 15%		<u>Revisions all reasons</u> 1 day (1–4 doses): 271/11 820 (2.3%) 2–3 days: 71/2 645 (2.7%) ns <u>Aseptic loosening</u> 1 day (1–4 doses): 163/11 820 (1.4%) 2–3 days: 56/2 645 (2.1%) ns <u>Infection as endpoint</u> 1 day (1–4 doses): 40/11 820 (0.3%) 2–3 days: 6/2 645 (0.2%) ns <u>Revisions all reasons</u> I1: 624/1 424 (4.4%) I2: 83/2 680 (3.1%) I3:105/5 522 (1.9%) I4: 21/2 194 (1.0%) <u>Aseptic loosening</u> I1: 37/1 424 (2.6%) I2: 53/2 680 (2.0%) I3: 59/5 522 (1.1%) I4: 14/2 194 (0.6%) <u>Infection as endpoint</u> I1: 5/1 424 (0.4%) I2: 18/2 680 (0.7%) I3: 15/5 522 (0.3%) I4: 2/2 194 (0.1%)		Low Report from national registry, no control group

The table continues on the next page

Table 4.5.7 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Evrard 1985, 1988 [52,53] France	RCT, double blind, multicenter. Power calculation for surrogate endpoint	THR No ab cement, regular operating room Excluded: Re-op, infected, malignancy. Follow-up 1 year	I: Cefamandole 1.5 g at induction of anesthesia followed by 0.75 g x 4 x II followed by placebo (n=488)	C: Cefazolin 1 g at induction of anesthesia and then x 4 x V (n=477)	<u>Positive cultures in drains</u> I: 44/488 (9.2%) C: 35/477 (7.5%) ns <u>Deep wound infection</u> I: 5/488 (2.5%) C: 3/477 (1.7%) ns	18 protocol violations in each group Death 16, 8.6% lost to follow-up	Moderate
Frajman 1991 [27] France	RCT, open	THR or TKR	C: Cefotiam 2 g at induction of anesthesia with option of another if operation >4 h (n=89)	C: Cefazolin 1 g at induction of anesthesia, then 1 g x 4 x II (n=118)	<u>Wound infection</u> I: 0/89 C: 0/118 ns	Not reported	Moderate No power calculation. No events in either group
Mauerhan 1994 [55] USA	RCT, double blind, multicenter	THR or TKR including revision operation Excluded: Renal failure, neutropenia, recent ab <7 days, malignancy. Follow-up 1 year	I: Cefuroxime 1.5 g 15–60 min pre-op + 0.75 g 8 and 16 h later (n=410)	C: Cefazolin 1 g 15–60 min pre-op and then x 3 x III (n=424)	<u>Wound infection</u> I: 12/410 C: 14/424 ns	669 and 685 pts included. 259 and 261 excluded mainly for use of non-study ab during follow-up. ITT 22 infections in each group	High Exclusion of pts treated with antibiotics during follow-up questionable but ITT analysis done
Ritter 1989 [29] USA	RCT, open	Primary THR, TKR. Follow-up 1 year	C: Cefuroxime 1.5 g + 0.75 g intraoperatively (n=98)	C: Cefuroxime 1.5 g x 2 intra- operatively and 0.75 g every 8 h for 24 h (n=98)	<u>Deep wound infection</u> I: 0/98 C: 0/98	5 deaths	Moderate No events in either group, no power calculation

The table continues on the next page

Table 4.5.7 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Wymenga 1991 [25] The Nether- lands	Additional results from Wymenga 1992 [54]	THR from above trial, TKR added Mean follow-up 13 months, no strict follow-up plan	I: As above	As above	<u>Joint sepsis</u> I: 14/1 502 (0.9%) C: 12/1 511 (0.8%) ns <u>Re-op</u> NA <u>Death</u> NA <u>All wound infections</u> I: 29/1 502 (1.7%) C: 40/1 511 (2.6%) ns		High Follow-up random. Multiple endpoints
Wymenga 1992 [54] The Nether- lands	RCT, open multicenter. Includes power calculation	THR Excl: allergy, recent ab (48 h), infected joint, malign, ab-cement Mean follow-up 13 months, no strict follow-up plan	I: Cefuroxime 1.5 g 30 min pre-op (n=1 327)	C: Cefuroxime 1.5 g 30 min pre-op + 0.75 g 8 and 16 h later (n=1 324)	<u>Joint sepsis</u> I: 11/1 327 (0.83%) C: 6/1 324 (0.45%) ns <u>Re-op</u> I: 33/1 327 (2.5%) C: 31/1 324 (2.3%) ns <u>Death</u> I: 43/1 327 (3.2%) C: 30/1 324 (2.3%) ns <u>All wound infection</u> I: 25/1 327 C: 31/1 327 ns	145 withdrawn, 15 lost to follow-up. No infections in the withdrawn cohort	High Follow-up random. Multiple endpoints

Ab = Antibiotics; C = Control group; I = Intervention group; ITT = Intention-to-treat;
NA = Not applicable; ns = Non significant; pts = Patients; RCT = Randomised controlled
trial; THA = Total hip arthroplasty register; THR = total hip replacement; TKA = Total
knee arthroplasty; TKR = Total knee replacement

Table 4.5.8 Prosthesis, comparing different antibiotics and durations.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and Relevance Comments
Mollan 1992 [57] United Kingdom	RCT, open, preliminary interim data	THR or TKR Excluded: Renal or hepatic failure, recent ab <7 days, ongoing infection, immuno- suppression. All patients had gentamicin-containing cement. Follow-up 30 days	I: Teicoplanin 1-dose 400 mg at induction of anesthesia (n=308)	C: Cefamandole 2 g at induction of anesthesia + 1 g 6, 12, 18 h post-op (n=352)	<u>Any wound infection (deep or superficial)</u> I: 2/308 (1 deep infection) C: 3/352 (3 deep infection) ns	190 unevaluable for efficacy	Moderate Interim report of trial never finally published. No power calculation
Periti 1999 [56] Italy	RCT, open, multicenter	THR or TKR Excluded: Recent ab <7 days, renal failure, ongoing infection. Follow-up 12 months	I: Teicoplanin 1-dose 400 mg at induction of anesthesia (n=410)	C: Cefazolin 2 g at induction of anesthesia followed by 1 g x 4 for 24 h (5 doses) (n=416)	<u>Wound infection</u> I: 6/410 C: 7/416 ns <u>All kinds of failure (fever, decubitus, pneumonia etc)</u> I: 63/410 C: 64/416 ns	34 unevaluable (14 "protocol violations", 20 with non- study ab)	High No power calculation

Ab = Antibiotics; C = Control group; h = Hours; I = Intervention group; ns = Non significant; RCT = Randomised controlled trial; THR = Total hip replacement; TKR = Total knee replacement

Table 4.5.9 Prosthesis and antibiotic in cement.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results Outcome 1 Intervention	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Chiu 2002 [31] Taiwan	RCT, open randomised by chart number	TKR, primary operation. Pts with diabetes excluded. If double knee operation, one knee randomised to each group. Follow-up 26–80 months	I: Cefuroxime in cement. All pts got cefazolin 0.5 g x 4 + gentamicin 80 mg x 2 for 36 h followed by po cefazolin for 7 days (number of prosthesis=178)	C: Regular cement. All pts got cefazolin 0.5 g x 4 + gentamicin 80 mg x 2 for 36 h followed by po cefa- zolin for 7 days (number of prosthe- sis=162)	<u>Deep infection</u> I: 0/178 (0%) C: 5/162 (3.1%) p=0.024 <u>Superficial infection</u> I: 1/178 C: 1/178 ns	Not stated	Moderate Inadequate random- isation procedure. Timing of systemic ab unclear. No power calculation
Josefsson 1981, 1990, 1993 [34–36] Sweden	RCT, open, multicenter	THR Prosthesis Trial started 1976. Follow-up 1, 2, 5, 10 years	I: Gentamicin in cement (number of prosthesis=851)	C: Regular cement + iv dicloxacillin, cloxacillin, cefalexin, or pencillin. First dose 1–24 h before surgery, continued for 7–14 days depending on center (number of prosthesis=834)	<u>Deep infection</u> <u>2 years</u> I: 3/821 (0.4%) C: 13/812 (1.6%) p<0.022 <u>Superficial infection</u> <u>2 years</u> I: 71/821 (8.7%) C: 49/812 (6.0%) p=0.05 <u>Aseptic loosening</u> <u>2 years</u> I: 13/821 C: 27/812 p=0.034 5 year follow-up similar data, 10 years follow-up less clear	50 died, 2 dropped out (I: 30, C: 22)	Moderate Several different com- parators. Duration of ab not relevant today (7–14 days). Multiple primary endpoints
McQueen 1990 [37] Scotland	RCT, single blind, 2 centers	THR or TKR. Follow-up 2 years	I: Cefuroxime in cement	C: Regular cement + cefuroxime iv 1.5 g at induction of anesthesia followed by 0.75 g after 6 h and 12 h	<u>Superficial infection</u> I: 18/201 C: 8/200 ns <u>Deep infection</u> I: 2/201 C: 2/201 ns	3 died, 1 lost to follow-up	Moderate Low power, low event rate. Multiple primary endpoints. No power calculation

C = Control group; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; ns = Non significant; po = Per os; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial; THR = Total hip replacement

Table 4.5.10 Arthroscopy.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results Outcome 1 Intervention	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Wieck 1997 [43] USA	RCT, double blind	Elective arthroscopy n=437 (367 knee, 44 shoulder, 25 elbow). Follow-up at 6 weeks	I: Cefazolin 1 g pre-op (n=199)	C: Placebo pre-op (n=238)	<u>Deep local infection</u> I: 0 /199 C: 0/238 <u>Superficial infection</u> I: 0/199 C: 1/238	Not stated	Moderate Infection not defined. No power calculation, no events for primary outcome

C = Control group; I = Intervention group; n = Number of patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.5.11 *Low study quality and clinical relevance.*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Benson 1983 [62] USA	RCT, open	Open fractures all kinds	Antibiotic doses and duration unknown. No distinction between prophylaxis and treatment. No data on switch based on cultures
Centulio 1988 [26] Italy	RCT, open	THR	Underpowered
Chiu 2001 [32] Taiwan	RCT, randomised by chart number	TKR, primary operation with diabetes	Inadequate randomisation procedure. Underpowered
Davis 1987 [65] USA	RCT, open	THR or TKR	Underpowered
Hansraj 1995 [60] USA	(R)CT	Gun shot wounds	Only gunshot wounds, procedure for dividing patients into two groups not stated, 41% drop outs no events (infection not defined)
Heydemann 1986 [28] USA	2 separate RCT. Randomised based on hospital record number	Primary THR TKR	Ultraclean box. Inadequate randomisation procedure
Jones 1987 [14] USA	RCT, single blind	Open fixation of fractures	Included in Cochrane review [5]. Underpowered
Karachalios 1990 [12] Greece	RCT	Patients scheduled for orthopedic surgery	Low internal validity

The table continues on the next page

Table 4.5.11 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Pfarr 1979 [67] Germany	RCT, open	THR	Inadequate randomisation procedure. Underpowered. Infection not defined
Pollard 1979 [7] United Kingdom	RCT, open	THR	Low internal validity
Ramach 1989 [63] Austria	RCT, open	THR or TKR	Underpowered
Soave 1986 [64] USA	RCT, open	THR or TKR	Underpowered
Sorger 1999 [59] USA	RCT, open	Open fractures grade II and III. Excluded: Finger fractures, renal insufficient	Comparators not relevant. Follow-up period random
Suter 1994 [66] Italy	RCT, open	THR or TKR Excluded: Allergy, renal failure, recent antibiotics <2 weeks, ongoing infection Follow-up >1 year	Low internal validity
Vainionpää 1988 [8] Finland	RCT	THR or TKR	Pharmacokinetic study. Underpowered with regard to infection

The table continues on the next page

Table 4.5.11 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Vazquez 1994 [61] Mexico	RCT, open	Open fractures, all kinds	Inadequate randomisation procedure, infection not defined underpowered. Not relevant duration of prophylaxis
Wannske 1979 [33] Germany	RCT, open. Randomised by calendar day	Hip prosthesis	Randomisation procedure inadequate. Infection not defined

RCT = Randomised controlled trial; THR = Total hip replacement; RCT = Randomised controlled trial; THA = Total hip arthroplasty; THR = Total hip replacement; TKA= Total knee arthroplasty; TKR = Total knee replacement

Referenser

1. Sonne-Holm S, Boeckstyns M, Menck H, Sinding A, Leicht P, Dichmann O, et al. Prophylactic antibiotics in amputation of the lower extremity for ischemia. A placebo-controlled, randomized trial of cefoxitin. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:800-3.
2. Moller BN, Krebs B. Antibiotic prophylaxis in lower limb amputation. *Acta Orthop Scand* 1985;56:327-9.
3. Norlin R, Fryden A, Nilsson L, Ansehn S. Short-term cefotaxime prophylaxis reduces the failure rate in lower limb amputations. *Acta Orthop Scand* 1990; 61:460-2.
4. Friis H. Penicillin G versus cefuroxime for prophylaxis in lower limb amputation. *Acta Orthop Scand* 1987;58:666-8.
5. Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2001.
6. Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic AJ. Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis. *Clin Orthop Relat Res* 2004;179-84.
7. Pollard JP, Hughes SP, Scott JE, Evans MJ, Benson MK. Antibiotic prophylaxis in total hip replacement. *Br Med J* 1979; 1:707-9.
8. Vainionpaa S, Wilppula E, Lalla M, Renkonen OV, Rokkanen P. Cefamandole and isoxazolyl penicillins in antibiotic prophylaxis of patients undergoing total hip or knee-joint arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 1988;107:228-30.
9. Gatell JM, Garcia S, Lozano L, Soriano E, Ramon R, SanMiguel JG. Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:1189-93.
10. Buckley R, Hughes GN, Snodgrass T, Huchcroft SA. Perioperative cefazolin prophylaxis in hip fracture surgery. *Can J Surg* 1990;33:122-7.
11. Garcia S, Lozano ML, Gatell JM, Soriano E, Ramon R, Sanmiguel JG. Prophylaxis against infection. Single-dose cefonicid compared with multiple-dose cefamandole. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:1044-8.
12. Karachalios T, Lyritis GP, Hatzopoulos E. Antibiotic prophylaxis in the surgical treatment of peritrochanteric fractures: a comparative trial between two cephalosporins. *Chemotherapy* 1990;36:448-53.
13. Slobogean GP, Kennedy SA, Davidson D, O'Brien PJ. Single- versus multiple-dose antibiotic prophylaxis in the surgical treatment of closed fractures: a meta-analysis. *J Orthop Trauma* 2008;22:264-9.
14. Jones RN, Wojeski W, Bakke J, Porter C, Searles M. Antibiotic prophylaxis of 1,036 patients undergoing elective surgical procedures. A prospective, randomized comparative trial of cefazolin, cefoxitin, and cefotaxime in a prepaid medical practice. *Am J Surg* 1987;153:341-6.
15. Hedstrom SA, Lidgren L, Sernbo I, Torholm C, Onnerfalt R. Cefuroxime

- prophylaxis in trochanteric hip fracture operations. *Acta Orthop Scand* 1987; 58:361-4.
16. Nelson CL, Green TG, Porter RA, Warren RD. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1983;258-63.
17. Gosselin RA, Roberts I, Gillespie WJ. Antibiotics for preventing infection in open limb fractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003764. DOI: 10.1002/14651858.CD003764.pub2.
18. Stevenson J, McNaughton G, Riley J. The use of prophylactic flucloxacillin in treatment of open fractures of the distal phalanx within an accident and emergency department: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Hand Surg [Br]* 2003;28:388-94.
19. Madsen MS, Neumann L, Andersen JA. Penicillin prophylaxis in complicated wounds of hands and feet: a randomized, double-blind trial. *Injury* 1996;27:275-8.
20. Carsenti-Etesse H, Doyon F, Desplaces N, Gagey O, Tancrede C, Pradier C, et al. Epidemiology of bacterial infection during management of open leg fractures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:315-23.
21. Dellinger EP, Caplan ES, Weaver LD, Wertz MJ, Droppert BM, Hoyt N, et al. Duration of preventive antibiotic administration for open extremity fractures. *Arch Surg* 1988;123:333-9.
22. Sloan JP, Dove AF, Maheson M, Cope AN, Welsh KR. Antibiotics in open fractures of the distal phalanx? *J Hand Surg [Br]* 1987;12:123-4.
23. AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90:915-9.
24. Glennly A, Song F. Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review. *Health Technol Assess* 1999;3:1-57.
25. Wymenga AB, Hekster YA, Theeuwes A, Muytjens HL, van Horn JR, Slooff TJ. Antibiotic use after cefuroxime prophylaxis in hip and knee joint replacement. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:215-20.
26. Centulio F, Conticello A. [Antimicrobial chemoprophylaxis with ceftriaxone in surgical implantation of a non-cemented hip prosthesis: comparison of 2 dosage schemes]. *Chir Organi Mov* 1988;73: 357-61.
27. Frajman JM, Joubert-Collin M, Durgeat S, Duparc J. [Prevention of postoperative infections with cefotiam (Pansporine) in orthopedic surgery]. *Agressologie* 1991;32:467-70.
28. Heydemann JS, Nelson CL. Short-term preventive antibiotics. *Clin Orthop Relat Res* 1986;184-7.
29. Ritter MA, Campbell E, Keating EM, Faris PM. Comparison of intraoperative versus 24 hour antibiotic prophylaxis in total joint replacement. A controlled prospective study. *Orthop Rev* 1989;18: 694-6.
30. 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;74:644-51.
31. Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:759-62.
32. Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Lo WH, Chaung TY. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:691-5.
33. Wannske M, Tscherne H. [Results of prophylactic use of Refobacin-Palacos in implantation of endoprostheses of the hip joint in Hannover]. *Aktuelle Probl Chir Orthop* 1979;201-5.
34. Josefsson G, Gudmundsson G, Kolmert L, Wijkstrom S. Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A five-year survey of 1688 hips. *Clin Orthop Relat Res* 1990;173-8.
35. Josefsson G, Kolmert L. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1,688 hips. *Clin Orthop Relat Res* 1993;210-4.
36. Josefsson G, Lindberg L, Wiklander B. Systemic antibiotics and gentamicin-containing bone cement in the prophylaxis of postoperative infections in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1981;194-200.
37. McQueen MM, Hughes SP, May P, Verity L. Cefuroxime in total joint arthroplasty. Intravenous or in bone cement. *J Arthroplasty* 1990;5:169-72.
38. Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint arthroplasty with antibiotic bone cement. *Orthopedics* 2005;28:1334-45.
39. Bert JM, Giannini D, Nace L. Antibiotic prophylaxis for arthroscopy of the knee: is it necessary? *Arthroscopy* 2007;23:4-6.
40. D'Angelo GL, Ogilvie-Harris DJ. Septic arthritis following arthroscopy, with cost/benefit analysis of antibiotic prophylaxis. *Arthroscopy* 1988;4:10-4.
41. Sherman OH, Fox JM, Snyder SJ, Del Pizzo W, Friedman MJ, Ferkel RD, Lawley MJ. Arthroscopy – “no-problem surgery”. An analysis of complications in two thousand six hundred and forty cases. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:256-65.
42. Small NC. Complications in arthroscopic surgery performed by experienced arthroscopists. *Arthroscopy* 1988;4:215-21.
43. Wieck JA, Jackson JK, O'Brien TJ, Lurate RB, Russell JM, Dorchak JD. Efficacy of prophylactic antibiotics in arthroscopic surgery. *Orthopedics* 1997;20:133-4.
44. Thomsen S, Jakobsen BW, Wethelund JO, Dalsgaard J, Gregersen HN, Lucht U. Antibiotic prophylaxis in lower-extremity amputations due to ischemia. A prospective, randomized trial of cephalothin versus methicillin. *Arch Orthop Trauma Surg* 1990;109:72-4.

45. Nungu KS, Olerud C, Rehnberg L, Larsson S, Nordell P, Allvin I, et al. Prophylaxis with oral cefadroxil versus intravenous cefuroxime in trochanteric fracture surgery. A clinical multicentre study. *Arch Orthop Trauma Surg* 1995;114:303-7.
46. Patzakis MJ, Bains RS, Lee J, Shepherd L, Singer G, Ressler R, et al. Prospective, randomized, double-blind study comparing single-agent antibiotic therapy, ciprofloxacin, to combination antibiotic therapy in open fracture wounds. *J Orthop Trauma* 2000;14:529-33.
47. Vasenius J, Tulikoura I, Vainionpaa S, Rokkanen P. Clindamycin versus cloxacillin in the treatment of 240 open fractures. A randomized prospective study. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:224-8.
48. Knapp TP, Patzakis MJ, Lee J, Seipel PR, Abdollahi K, Reisch RB. Comparison of intravenous and oral antibiotic therapy in the treatment of fractures caused by low-velocity gunshots. A prospective, randomized study of infection rates. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:1167-71.
49. Alpar EK. Cephadrine and flucloxacillin in the prophylaxis of infection in patients with open fractures. *J Clin Pharm Ther* 1988;13:117-20.
50. Johnson KD, Bone LB, Scheinberg R. Severe open tibial fractures: a study protocol. *J Orthop Trauma* 1988;2:175-80.
51. Waikakul S, Penkitti P, Nati S, Choreoncholwanich K. Oral antimicrobials in compound fracture of the hand: comparison of dicloxacillin and ofloxacin. *J Med Assoc Thai* 1996;79:585-8.
52. Evrard J, Doyon F, Acar JF, Salord JC, Mazas F, Flamant R. Two-day cefamandole versus five-day cephalosporin prophylaxis in 965 total hip replacements. Report of a multicentre double blind randomised trial. *Int Orthop* 1988;12:69-73.
53. Evrard J, Mazas F, Acar JF, Doyon F, Flamant R. [Comparison of 2 preventive antibiotic treatments in total hip arthroplasty]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1985;71 Suppl 2:37.
54. Wymenga A, van Horn J, Theeuwes A, Muytjens H, Slooff T. Cefuroxime for prevention of postoperative coxitis. One versus three doses tested in a randomized multicenter study of 2,651 arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1992;63:19-24.
55. Mauerhan DR, Nelson CL, Smith DL, Fitzgerald RH, Jr., Slama TG, Petty RW, et al. Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. One day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:39-45.
56. Periti P, Stringa G, Mini E. Comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. Italian Study Group for Antimicrobial Prophylaxis in Orthopedic Surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:113-9.
57. Mollan RA, Haddock M, Webb CH. Teicoplanin vs cephamandole for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery: (preliminary results). *Eur J Surg Suppl* 1992;19-21.
58. Karachalios T, Lyritis G, Hatzopoulos E, Sapkas G. Single-dose prophylaxis of

- ceftriaxone versus standard dosage of cefotaxime in the prophylaxis of bacterial complications in orthopedic surgery. *Chemioterapia* 1987;6: 573-5.
59. Sorger JI, Kirk PG, Ruhnke CJ, Bjornson SH, Levy MS, Cockrin J, Tang P. Once daily, high dose versus divided, low dose gentamicin for open fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 197-204.
60. Hansraj KK, Weaver LD, Todd AO, Taylor SM, Griffin MD, Dukhram KM, et al. Efficacy of ceftriaxone versus ceftazolin in the prophylactic management of extra-articular cortical violation of bone due to low-velocity gunshot wounds. *Orthop Clin North Am* 1995;26:9-17.
61. Vázquez V, León, ZJS, Ochoa, CMF. Comparative study of two preventive antibiotic programs for treatment of open fractures. *Rev Mex Ortop Traumatol* 1994; 8:263-4.
62. Benson DR, Riggins RS, Lawrence RM, Hoeprich PD, Huston AC, Harrison JA. Treatment of open fractures: a prospective study. *J Trauma* 1983;23:25-30.
63. Ramach W, Feichtinger J, Dallinger R, Nirnberger G. Ceftriaxone versus ceftazolin for prophylaxis in orthopedic surgery. *J Chemother* 1989;1:1050-2.
64. Soave R, Hirsch JC, Salvati EA, Brause BD, Roberts RB. Comparison of ceforanide and cephalothin prophylaxis in patients undergoing total joint arthroplasty. *Orthopedics* 1986; 9:1657-60.
65. Davis WA, Kane JG. Antimicrobial prophylaxis for arthroplasty: a comparative study of cefonicid and ceftazolin. *Orthopedics* 1987;10:1405-9.
66. Suter F, Avai A, Fusco U, Gerundini M, Caprioli S, Maggiolo F. Teicoplanin versus cefamandole in the prevention of infection in total hip replacement. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13: 793-6.
67. Pfarr B, Burri C. [Prospective study on the effect of gentamycin-Palacos in 200 total hip prostheses]. *Aktuelle Probl Chir Orthop* 1979;207-10.
68. Ali M, Raza A. Role of single dose antibiotic prophylaxis in clean orthopedic surgery. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:45-8.
69. Garotta F, Pamparana F. Antimicrobial prophylaxis with ceftizoxime versus cefuroxime in orthopedic surgery. Ceftizoxime orthopedic surgery Italian study group. *J Chemother* 1991;3:34-5.
70. Liebergall M, Mosheiff R, Rand N, et al. A double-blind, randomized, controlled clinical trial to compare ceftazolin and cefonicid for antimicrobial prophylaxis in clean orthopedic surgery. *Isr J Med Sci* 1995;31:62-4.

4.6 Antibiotikaprofylax vid plastikkirurgi

Slutsatser

Det vetenskapliga underlaget för om antibiotikaprofylax minskar risken för sårinfektioner inom plastikkirurgin är bristfälligt eller saknas helt. Detta gäller för typ av ingrepp, typ antibiotikapreparat och det antal doser som behövs. Således är det vetenskapliga underlaget för antibiotikaprofylax otillräckligt vid läpp-käk-gomspaltskirurgi, kraniofacial kirurgi, urogenital kirurgi, all bröstkirurgi inklusive implantat, bukplastik och avancerad lambåkirurgi.

Ett undantag är för hudtumörkirurgi med eller utan lambå eller transplantat där det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att antibiotika ihop med lokalanestesi ger en signifikant lägre frekvens av postoperativa sårinfektioner. De preparat som användes var cefazolin, klindamycin och ekvacillin-ekvivalenten nafcillin. Dessa typer av antibiotikaprofylax är dock inte vanliga i Sverige.

Evidensgraderade resultat

- Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att antibiotika ihop med lokalanestesi vid hudtumörkirurgi med eller utan lambå eller transplantat ger en signifikant lägre frekvens av postoperativa sårinfektioner (⊕⊕⊕○).

Det är oklart om antibiotikaprofylax har effekt, då vetenskaplig dokumentation är otillräcklig (⊕○○○) vid:

- Bröstrekonstruktion efter cancer, oavsett vilken metod som används.
- Bröstreduktionsplastik.
- Bröstförstoring med implantat.
- Bukplastik.
- Läpp-käk-gomspaltskirurgi.

Det är oklart om antibiotikaprofylax har effekt, då vetenskaplig dokumentation saknas vid:

- Kraniofacial kirurgi.
- Det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att antibiotikaprofylax vid näskirurgi reducerar risken för sårinfektioner (se Kapitel 4.13).

Tabell 4.6.1 Effekt av antibiotikaprofylax jämfört med placebo vid hudtumörkirurgi.

Effekt-mått SSI	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Hudtumörer antibiotika vs placebo	4 027 (4)	Antibiotikaprofylax minskar antalet postoperativa sårinfektioner från ca 2,5–4,5% till ≤1,5%	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet –1 [1–4]

Bakgrund

Plastikkirurgi är en teknicspecialitet med kompetens att rekonstruera kroppsliga defekter genom vävnadsförflyttning och implantation av främmande material, t ex akrylat eller silikon. Grunden är en atraumatisk teknik med bibehållen vävnadscirkulation, vilket minskar risken för sår-läkningskomplikationer och postoperativa infektioner och därmed bidrar till goda resultat. Då det är vanligt med sämre genomblödning i vävnaden (sänkt vävnadsperfusion) vid fetma, diabetes och i strålskadad vävnad eller om patienten röker, är det särskilt viktigt att bibehålla vävnadscirkulationen så långt det är möjligt vid dessa tillstånd. Lokalanestesi med adrenalintillsats infiltreras vid de flesta ingrepp för att minska blödningen och underlätta kirurgin.

Operationstiderna kan variera från tio minuter till mer än ett halvt dygn. Detta har betydelse då frekvensen sårinfektioner ökar med ökande operationstid [5].

De kirurgiska ingreppen varierar från rena till kontaminerade/infekterade. Det saknas en vedertagen klassificering av postoperativa infektioner inom plastikkirurgin. Sårinfektioner förekommer i varierande omfattning beroende på typ av ingrepp. Den vanligaste patogenerna är *Staphylococcus aureus*. Vid ren kirurgi i ansiktet (t ex ögonlockskirurgi) är infektionsfrekvensen i princip obefintlig, men ökar upp till över 30 procent vid t ex bukplastiker vid fetma [6], vid kirurgi i strålskadad vävnad och vid sjukdomar med störd sårhäkning.

Frågeställningar

- Vid vilka ingrepp är det motiverat med antibiotikaproylax för att förebygga postoperativa sårinfektioner och andra komplikationer?
- För vilket preparat, vilken dos och vilken duration finns det evidens för antibiotikaproylax?

Inklusionskriterier

Alla prospektiva och retrospektiva studier av antibiotikaproylax vid plastikkirurgiska ingrepp som innehöll en kontrollgrupp togs med. Definitionen på antibiotikaproylax var när antibiotika gavs som tablett eller som injektion (intravenöst eller intramuskulärt) i samband med ett infektionsmässigt sett rent kirurgiskt ingrepp för att minska risken för postoperativ sårinfektion. Annat användande räknas som antibiotikabehandling. I den här genomgången redovisas också studier där antibiotika injicerats ihop med lokalanestesi lokalt i det område där det kirurgiska ingreppet ska ske.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Den primära sökningen identifierade totalt 2 119 abstrakt. Trettioen artiklar togs fram i fulltext och av dessa bedömdes 15 vara relevanta och granskades. Nio studier hade minst medelhög kvalitet (Tabell 4.6.2–4.6.4) och sex bedömdes ha låg kvalitet (Tabell 4.6.5). För detaljerad sökstrategi se Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika).

Den aktuella litteratursökningen avseende plastikkirurgisk litteratur gav endast ett fåtal artiklar som uppfyllde kraven på godtagbara effektmått såsom klinisk sårinfektion (erytem, värmeökning, cellulit, serös vätska/pus, sårseparation), sårodling, feber eller postoperativ antibiotikabehandling upp till sex veckor efter operationen. De funna artiklarna spänner över olika typer av kirurgi, vilket gör det svårt att dra slutsatser med utgångspunkt från materialet. Antalet inkluderade patienter varierar från 42 till 2 587 i en metaanalys. Kvaliteten på de inkluderade artiklarna är låg till medelhög. De fyra artiklar som studerar excision av hudtumör med eller utan hudtransplantat eller lambå är relativt enhetliga och ger ett ganska bra underlag för bedömning. Åtta artiklar behandlar bröstkirurgi. Dessutom undersöker en studie antibiotikaproylax vid bukplastiker. Två artiklar studerar en heterogen grupp av plastikkirurgiska operationer med allt från läpp-käk-gomspalter till urogenital kirurgi och ”kosmetisk kirurgi”, vilket gör att resultaten inte kan värderas.

Beskrivning av studier och resultat

Hudtumörkirurgi med eller utan lambå eller transplantat (Tabell 4.6.2)

Vid operation av en hudtumör excideras hudområdet, varefter defekten rekonstrueras genom underminering och suturering eller med ett hudtransplantat eller lambå. Dessa operationer sker oftast i lokalanestesi. Indikationer för operation är godartade eller elakartade hudförändringar. Ingreppen betecknas som rena och infektionsfrekvensen är låg (2,3–4,3 procent) i de aktuella artiklarna.

En liten randomiserad studie jämförde en pre- och en postoperativ dos kloxacillin (500 mg) med placebo vid ren hudkirurgi i axillen [4]. Infektionsfrekvensen var totalt 2 procent, vilket förekom i gruppen

med antibiotikaprofylax. Ingen patient i kontrollgruppen fick infektion. Man undersökte även förekomsten av bakterier i operationssåret och i dränvätskan, vilket var signifikant lägre vid antibiotikaprofylax.

En stor randomiserad studie med medelhög kvalitet jämförde antibiotikaprofylax med cefazolin (antingen injektion eller puder) med en kontrollgrupp utan profylax vid standardiserad hudtumörkirurgi [1]. I kontrollgruppen var den postoperativa infektionsfrekvensen 4,3 procent. Profylax gav signifikant lägre infektionsfrekvens (0,2–1,5 procent). Den bästa kombinationen var intramuskulär injektion pre- och postoperativt som resulterade i en infektionsfrekvens på 0,2 procent. Antibiotikapuder givet i operationssåret gav nästan lika god effekt (0,9 procent) och var både smidigare att dosera och billigare. Puder som administrationsätt är dock inte godkänt i Sverige.

Två artiklar undersökte effekten av att blanda antibiotika med lokalanestesi vid hudtumörkirurgi (malign och benign). En stor välgjord studie omfattande 908 kirurgiska sår redovisade utan profylax en sårinfektionsfrekvens på 2,3 procent medan nafcillin (ekvacillinekvivalent) blandat med lokalanestesi resulterade i en infektionsfrekvens på 0,2 procent ($p = 0,003$) [2]. Ytterligare en stor välgjord studie som omfattade 1 172 kirurgiska sår visade likartade resultat. Utan antibiotikaprofylax var frekvensen av sårinfektion 4 procent och med klindamycin blandat med lokalanestesi sjönk den till 1 procent ($p = 0,001$) [3].

Sammanfattningsvis finns det ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att antibiotikaprofylax med cefazolin, klindamycin och ekvacillinekvivalenten nafcillin i samband med hudexcisioner, minskar antalet postoperativa infektioner oavsett typ av administration. Lokal administration i form av puder eller ihop med lokalanestesi ger god effekt utan biverkningar, men detta har inte använts i större utsträckning i Sverige.

Bröstreduktionsplastik (Tabell 4.6.3)

Bröstreduktionsplastik utförs i syfte att minska bröstets storlek och tyngd. I bröstkörtelnas mjölkgångar finns sekret, vilket kontaminerar såret när bröstkörteln reduceras. Bröstkirurgi är således inte uteslutande ren kirurgi.

Två artiklar med medelhög kvalitet undersökte effekten antibiotikaprofylax vid bröstkirurgi, där bröstreduktionsplastik endast utgjorde en liten subgrupp, varför det inte går att dra några slutsatser [7,8]. En artikel av medelhög kvalitet jämförde antibiotikaprofylax mot en kontrollgrupp utan profylax. Det blev ingen signifikant skillnad i frekvensen av postoperativa sårinfektioner mellan grupperna [9]. Resultatet var liknande i en studie av låg kvalitet [10]. Det vetenskapliga underlaget är inte tillräckligt för att dra några slutsatser. En artikel av låg kvalitet studerade riskfaktorer [11]. En möjlig sådan var operationstid över två timmar.

Bröstrekonstruktion (Tabell 4.6.3)

Bröstrekonstruktion görs efter mastektomi eller sektorresektion pga bröstcancer. En bröstrekonstruktion anpassas efter varje kvinna beroende på medicinska förutsättningar och kvinnans önskemål. Det finns flera olika metoder. Bröstets hud kan återskapas genom att tillföra ny hud med en lambå eller genom att tänja ut befintlig hud. Bröstvolymen skapas med protes eller kroppsegen vävnad. Då de olika metoderna skiljer sig åt kan de inte jämföras som en grupp, utan måste studeras var för sig.

Studier av enbart bröstrekonstruktioner som uppfyllde inklusionskriterierna saknades. Däremot ingick det som en liten delmängd i ett par studier och är då knapphändigt beskrivna med avseende på rekonstruktionsmetod med eller utan lambå och/eller protes [12,13,17]. Det finns därför inget underlag för att bedöma om antibiotikaprofylax minskar postoperativa sårinfektioner vid bröstrekonstruktioner.

Bröstförstoring

Vid en bröstförstoring används en protes som oftast är av silikon fylld med silikongel eller koksalt, vilken placeras under bröstkörteln eller under bröstmuskeln för att öka bröstets projektion och storlek. Det har vid denna litteraturgenomgång inte kommit fram en enda artikel som studerat effekten av antibiotikaprofylax på postoperativa infektioner vid implantation av bröstprotes i samband med bröstförstoring eller annan bröstrekonstruktion. Detta är anmärkningsvärt med tanke på hur många implantatoperationer som görs. Det finns dock flera studier

från 1980-talet som faller ut vid litteratursökningen, men de har inte postoperativ sårinfektion som effektmått. Istället studeras graden av kapselutveckling runt proteser, vilket då var den mest besvärliga komplikationen [14,15].

Bukplastik (Tabell 4.6.4)

Bukplastik görs för att åstadkomma en plattare mage. Indikationerna varierar från rent kosmetiska till rejäla buköverhäng med hygieniska problem och sår i hudvecket. Vid operationen läggs snittet ovanför symfyssen varefter bukhuden undermineras, överskottet skärs bort och resterande buk-lambå sys tillbaka mot bukmusklerna. Denna operation är förenad med relativt hög frekvens av sår-läkningskomplikationer såsom sårinfektion.

En artikel av medelhög kvalitet undersökte effekten av antibiotikaprofylax vid bukplastiker [6]. I studien användes postoperativ sårinfektion som effektmått. Dessa operationer är förenade med postoperativa sårinfektioner upp till 15 procent, med en total komplikationsfrekvens på strax över 25 procent, vilket beror på hur väl blodcirkulationen i buk-lambå kan bevaras. Fetma och rökning är därför kontraindicerande. Studien är prospektiv och inkluderade 207 patienter som fördelades till tre grupper, placebo, preoperativ antibiotika (cefalosporin 1 g intravenöst alternativt levofloxacin 500 mg intravenöst vid allergi) eller pre- och postoperativ antibiotika i tre dagar. Varken kirurg eller patient visste vilken profylax som gavs. Den postoperativa sårinfektionsfrekvensen var signifikant lägre med preoperativ antibiotikaprofylax 4,3 procent ($p < 0,05$) jämfört med 13 procent utan profylax. Pre- och postoperativ antibiotikaprofylax var också signifikant bättre än placebo, men inte bättre än enbart preoperativ profylax. Alla patienter med diabetes mellitus fick en postoperativ sårinfektion oavsett antibiotikaprofylax. Denna studie är relativt välgjord, men saknar beskrivning av exkluderade patienter. Fördelningen av patienterna enligt turordningsprincipen istället för att randomisera dem kan påverka den interna validiteten negativt, men samtidigt är gruppernas preoperativa data redovisade och de skiljer sig inte åt. Studien ger ett visst stöd för preoperativ antibiotikaprofylax vid bukplastik.

Övrig plastikkirurgi

TVå artiklar med låg kvalitet undersöker på ett randomiserat sätt effekten av antibiotikaprofylax på hela det plastikkirurgiska panoramat på respektive klinik [5,16] (Tabell 4.6.5). Detta panorama innebär allt från missbildningar, trauma, brännskador, kosmetisk kirurgi, bröstkirurgi med eller utan implantat och rekonstruktioner inom bål och extremiteter med lambå eller transplantat. Bägge studierna redovisar sina patienter i subgrupper, men tyvärr inte på samma sätt. Konklusionerna är heller inte desamma. Studiernas design gör det omöjligt att dra några slutsatser.

Diskussion

Frekvensen av sårinfektioner varierar från 0,5 procent vid ren kirurgi till upp till 30 procent, beroende på typen av ingrepp, var på kroppen det utförs och med fysiologiska riskfaktorer såsom rökning, diabetes, strålskadad vävnad och fetma. Det finns alltså ett klart värde av antibiotikaprofylax för att förebygga infektion vid vissa ingrepp eller som behandling i situationer där antibiotika krävs under en längre tidsperiod.

Antibiotikaprofylax är vanligt men inte generell inom plastikkirurgin och användningen varierar mellan olika kirurger beroende på individuell övertygelse. Det saknas nästan helt studier i den plastikkirurgiska litteraturen som redovisar effekt av profylax, varför de lokala riktlinjer som tagits fram på de plastikkirurgiska regionklinikerna i Sverige i huvudsak bygger på extrapolering från andra specialiteter. Detta kan vara tillräckligt i de flesta fall, men det bör ses som en brist vid ett så vanligt ingrepp som exempelvis bröstförstoring med implantat.

Vid litteratursökning återfanns 15 artiklar av låg till medelhög kvalitet. Endast inom kirurgi vid hudtumörer med eller utan hudtransplantat eller lambå finns det ett vetenskapligt stöd för antibiotikaprofylax med cefazolin, klindamycin och ekvacillin-ekvivalenten nafcillin oavsett typ av administration. Lokal administration i form av puder eller ihop med lokalanestesi ger god effekt utan biverkningar. Antibiotikapuder är dock inte godkänt som administrationssätt i Sverige. Att tillsätta anti-

biotika till lokalanestesi visar sig vara värdefullt, men detta har inte använts i större utsträckning i Sverige.

För övrig plastikkirurgi saknas ett vetenskapligt underlag för när antibiotikaproylax har effekt. Detta gäller all plastikkirurgisk bröstkirurgi, större mjukdelskirurgi såsom bukplastiker, läpp-käk-gomspaltskirurgi, kraniofacial kirurgi, urogenitala rekonstruktioner och avancerad fri (mikrokirurgi) och stjätkad lambåkirurgi. För viss lambåkirurgi vid cancer i huvud- och halsområdet och vid näskirurgi har kunskapsläget beskrivits i Kapitel 4.13.

Sammanfattningsvis är evidensläget för antibiotikaproylax lågt inom plastikkirurgin, vilket gör det omöjligt att ge vetenskapligt underbyggda rekommendationer samtidigt som profylaxen säkert har sin roll vid en rad olika ingrepp. Framtida uppföljningar och studier bör till för att öka kunskapsläget.

Table 4.6.2 Skin surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Bencini 1991 [4] Italy	RCT	One unit performed skin-surgery (benign/malign), whole body. Tumour diameter 19–20 mm. Comparable groups. Standardised surgical technique n=2 165 (1 330 female/ 835 male) Follow-up 1 month post-op	I1: Cephalozin 1 g x 2 im post-op for 3 days (n=542; 209 female/333 male) I2: Cephalozin powder in open wound (n=540; 208 female/332 male) I3: Cephalozin 1 g x 2 im for 2 days pre-op and 2 days post-op (n=541; 209 female/332 male)	C: No antibiotics (541 pts; 332 male/209 female)	<u>Wound infection</u> I1: 8/542 (1.5%) I2: 4/536 (0.9%) I3: 1/541 (0.2%) C: 23/541 (4.3%) I1 vs C p<0.01 I2 vs C p<0.001 I3 vs C p<0.001 I1 vs I3 p<0.05 Odds ratio 2.9 for post-op infection without prophylaxis. All clinical infections were verified by positive cultures	None reported. All included patients continued and were included in the study	Moderate Randomisation with number tables. Treatment I2 most economic, but treatment I3 most effective Wound infection, clinical: 2 out of 3 local signs (erythem with pus/serrous discharge, tenderness, warmth)
Griego 1998 [5] USA	RCT	Skin-surgery, consecutive pts operated over a 8 months (1995–1996) period in one unit n=790 (379 female/411 male) with 908 surgical wounds	I: Intra-incisional prophylactic nafcillin (0.5 mg/mL) in local anesthesia (licocaine with epinephrine) 397 pts with 461 wounds	C: Intra-incisional local anesthesia (licocaine with epinephrine) without antibiotics 393 patients with 447 wounds	<u>Wound infection score 4–7</u> I: 1/397 (0.2%) C: 11/393 (2.5%) I vs C: p= 0.003. No allergic effects	Amount of antibiotic given not standardised, depended on need for anesthesia. Exclusion criteria given	Moderate Randomly allocated. No difference in mean volume of anesthetic between the two groups Clinical wound infection score 1–7. 1–3 considered normal healing, 4–7 wound infection

The table continues on the next page

Table 4.6.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Huether 2002 [6] USA	RCT	Clean skin cancer resection, followed by flap reconstruction in local anesthesia. n=1 030 (473 female, 557 male) Wound infection 5–8 days post-op when sutures were taken	I: Clindamycin was given together with local anesthesia in the area surrounding the lesion (452 pts; 598 lesions)	C: No antibiotics given, just local anesthesia (458 pts; 574 lesions)	<u>Wound score</u> I: 0.19. C: 0.35; p=0.20 <u>Wound infection score ≥ 4</u> I: 6 wounds (1%) C: 23 wounds (4%) p=0.001 <u>Positive wound culture</u> I: 4 wounds 4/598 (0.07%) C: 14 wounds 14/574 (2.4%) p=0.02	1 172 surgical wounds were included out of 1 253 analyzed= 93.5 %. Drop out 6.5% because not eligible for the study	Moderate Wound score 0–7; 4 or more was defined as infection
Ma 1989 [3] China	RCT	Clean skin surgery, excision of skin and subcutaneous tissue due to hyperhidrosis, drain 48 h n=42; 2 axillary operations per patient, in total 84 wounds	I: Cloxacillin 500 mg po 30 pre-op + 1 dose post-op. 17 pts, 34 wounds. Male/female ratio 1:1.8 Mean age 21.6 years	C: Placebo (25 pts, 50 wounds) Male/female ratio 1:2.6 Mean age 23.8 years	<u>Surgical complication</u> I: 4/34 (12 %); 1 infection. All healed by conservative treat- ment. No infections. Fever index 0.29 degree-hours C: 3/50 (6%), healed by conservative treat- ment. No infections (ns). Fever index 0.31 degree-hours (ns) <u>Culture from drain</u> I: 12/34 wounds (35%) C: 37/50 wounds (74%) p<0.01	Excluded pts with associated diseases	Moderate Double blind, randomised table. No sign diff between groups concerning age or sex ratio Surgical com- plication (edge necrosis, wound infection, wound dehiscence, hema- tom, maceration, epidermolysis)

C = Control group; h = Hours; I = Intervention group; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.6.3 Breast surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Ahmadi 2005 [9] USA	RCT	Breast reduction Nov 2000–Aug 2001. Mean age 34 years, BMI 32. 3 groups comparable with respect to age, BMI. n=50 Follow-up within 6 weeks	I1: Cefalozim 1 g iv pre-op (n=17) I2: Cefalozim 1 g iv pre-op + cefalozim 1 g iv post-op x 2 + cefalozim 0.5 g po x 3 days (n=16)	C: No antibiotics (n=17)	<u>Post-op wound infection (cellulit, pus, infected hematom)</u> I1: 18% I2: 25% C: 29% I1 vs C: ns I2 vs C: ns <u>Delayed wound healing at 6 weeks</u> I1: 24% C: 82% I1 vs C: p<0.002 I2 vs C: ns	Not reported. Study was designed to enroll about 17 patients per arm	Moderate Small number, but prospective. Ran- domisation in turn when they were to be operated Overall infection rate 24%. No effect of prop- hylactic antibiotics
Platt 1990 [7] USA	RCT	Elective surgery. Time period 1985–1987. Breast surgery; 90% lumpectomy/mastectomy, 5% axillary node dissection, 5% breast reduction. Mean age 51.6 years, BMI 24.8–25.6. (n=1 319, 606 breast surgery, 612 hernioraphy) Follow-up 6–15 days post- op by clinical evaluation or written report	I: Cefonicid 1 g iv (n=303) (breast procedures) 17 diabetic patients	C: Placebo (glycin/mannitol/ riboflavin) iv (n=303) (breast procedures) 12 diabetic patients	<u>Definitive wound infection (erythem and drainage, serrous or pus) or opened wound as judged For breastreduction</u> I: 1/18 patients (5.6%) C: 4/15 patients (26.7%) RR 0.51 (95% CI, 0.28–0.89) No significant difference between breast procedures	Excluded patients described	Moderate Randomisation and blinded in blocks to assure balanced assign- ment. Inclusion/exclu- sion criteria given. The trial was not designed to be powerful to pro- vide separate evidence about the efficacy for each procedure, but no evidence of differential effect for the separate procedures

The table continues on the next page

Table 4.6.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Platt 1993 [8] USA	Meta- analysis	2 587 patients going through breast surgery between 1985–1987 (mastectomy 45%, lumpectomy 41%, biopsy/axillary node dissection 4%). 606 patients were randomised, 1 981 patients not randomised. 266 reduction mammoplasty (10%). Surgery time 100 min. Follow-up up to 15 days post-op	I: Cefonicid 1 g or cefazolin 1 g given as perioperative antibiotic on the day of surgery before the end of the procedure. 1 141 patients had prophylaxis	C: Placebo – 1 446 pts had no prophylaxis	<u>Wound infection</u> I: 5/217 patients (2.3%). C: 6/49 patients (12.2%) RR 0.62 (95% CI 0.40–0.95; p=0.03) adjusted for procedure and duration of surgery <u>Comparison of wound infection in randomised and non-randomised patients</u> I: Randomised 1/18 (5.6%) wound infection Non-randomised 4/199 (2.0%) wound infection C: Randomised 4/14 (28.6%) wound infection Non-randomised 2/35 (5.7%) wound infection	Well described inclusion criteria for the randomised study	Moderate Total wound infection rate 98/2 587 patients, 3.7%. Reduction mammoplasty 4.1% wound infections
Tejirian 2006 [17] USA	Systematic review, Meta- analysis	Breast surgery, >18 years. benign 15%; malign 85%. Clean surgery. n=1 307 Follow-up within 10 days to 6 weeks	I: Pre-op antibiotics or re-op antibiotics + post-op antibiotics (n=648)	C: Placebo (n=659)	<u>Wound infection</u> I: 60/659 (9.3%) C: 102/659 (15.5%) RR 0.60 (95% CI 0.45–0.81) p<0.0008 <u>Adverse effects</u> I: 31/595 (5.5%) C: 28/604 (4.6%) RR 1.15 (95% CI 0.72–1.82) ns		Moderate Breast reconstructive procedures not separated. Only small number breast reconstructive procedures (number not given) and no results given for breast reconstructive procedures separate

BMI = Body mass index; C = Control group; CI = Confidence interval; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; ns = Non significant; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.6.4 Abdominoplasty.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Sevin 2007 [2] Turkey	RCT	Abdominoplasty operated 2000. Average age: 37 years (27–47) Average BMI: 35 (28–42). n=207 Follow-up at least 3 times	I1: Pre-op cephalosporin 1 g iv or levofloxacin 500 mg iv (n=69) I2: Pre-op cephalosporin 1 g iv or levofloxacin 500 mg iv and post- op cephalosporin (2 x 1 g iv) for 3 days or levofloxacin 500 mg x 1 iv for 3 days (n=69)	C: No antibiotics (n=69). Compara- ble groups with respect to age, BMI, smoking, diabetes, vascular disease, previous abdominal surgery, steroid use	<u>Infection rate</u> I1: 3/69 (4.3%), 3/69 (4.3%) I2: 6/69 (8.7%), 7/69 (10.1%). C: 9/69 (13%). Significant higher than I1 and I2 p<0.05 <u>Infection rate in subgroups</u> I: Diabetes 2/2 had infection (100%). For the rest no difference C: Diabetes 4/4 had infection=100%. For the rest no difference	Drop outs are not described. It is described as all patients continued the study	Moderate Randomised in turn for surgery, blinded for surgeon. Obese patients. Significant difference in wound infection from 13% to 6.5% with prophylaxis

BMI = Body mass index; C = Control group; I = Intervention group; iv = Intravenous;
RCT = Randomised controlled trial

Table 4.6.5 Low study quality and relevance.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Amland 1995 [1] Norway	RCT	339 consecutive patients >6 years (female 177/ male 162), Sep 1991–May 1992. Subgroups (clefts 70, breast surgery 47, UG 29, otoplastys 18, burns sequele 45, miscellaneous 45, skin tumours 60)	Subgroup results not separated
Baran 1999 [16] Turkey	RCT	Patients operated 1992–1998. 1 400 patients (mean age 30.4 years. Female 722/male 678) divided into 4 groups. Group 1 Reconstructive surgery of the head and neck (malformations, tumours, trauma) Group 2 Cosmetic surgery (face, breast, nose) Group 3 Flaps/grafts of the trunk and extremities Group 4 Implants, alloplasties	Subgroup results not separated
Bier 1996 [12] Germany	RCT	Breast surgery (malign and benign) consisting of mastectomy, axillary dissection, corrections, red mammoplasty, flap reconstruction (some with implants)	Subgroup results not separated
Engel 1989 [13] Germany	RCT	Breast surgery, 80 patients with “high” risk of post-op infection	Method not clearly described
Kompatscher 2003 [11] Austria/ Switzerland	Retrospective, cohort study	Breast reduction. Comparison 2 hospitals. 1997 Apr–2001 Dec. Group 1 (Zurich); vertical breastreduction. Mean age 34 years (17–67), BMI 24 (17–34). Group 2 (Austria); T-scar breast- reduction. Mean age 37 years (16–76), BMI 25 (19–37)	Only operation time >2 h could be considered as a medium risk factor for 20% of the patients in the NNIS score. Low internal validity
Serletti 1994 [10] USA	Cohort study, prospective	Breast reduction with inferior pedicle (14 uni- and 92 bilateral), 106 consecutive patients operated 1985–1989	No randomisation. Those that got ab was dependent on which resident that was working, since they had different strategies

BMI = Body mass index; h = Hours; RCT = Randomised controlled trial; UG = Urogenital

Referenser

1. Amland PF, Andenaes K, Samdal F, Lingaas E, Sandsmark M, Abyholm F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial of a single dose of azithromycin on postoperative wound infections in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:1378-83.
2. Sevin A, Senen D, Sevin K, Erdogan B, Orhan E. Antibiotic use in abdominoplasty: prospective analysis of 207 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60:379-82.
3. Ma S, Chiang SS, Fang RH. Prophylactic antibiotics in surgical treatment of axillary hyperhidrosis. *Ann Plast Surg* 1989;22:436-9.
4. Bencini PL, Galimberti M, Signorini M, Crosti C. Antibiotic prophylaxis of wound infections in skin surgery. *Arch Dermatol* 1991;127:1357-60.
5. Griego RD, Zitelli JA. Intra-incisional prophylactic antibiotics for dermatologic surgery. *Arch Dermatol* 1998;134:688-92.
6. Huether MJ, Griego RD, Brodland DG, Zitelli JA. Clindamycin for intra-incisional antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery. *Arch Dermatol* 2002;138:1145-8.
7. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, Dellinger EP, Karchmer AW, Bryan CS, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med* 1990;322:153-60.
8. Platt R, Zucker JR, Zaleznik DF, Hopkins CC, Dellinger EP, Karchmer AW, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl B:43-8.
9. Ahmadi AH, Cohen BE, Shayani P. A prospective study of antibiotic efficacy in preventing infection in reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:126-31.
10. Serletti JM, Davenport MS, Herrera HR, Caldwell EH. Efficacy of prophylactic antibiotics in reduction mammoplasty. *Ann Plast Surg* 1994;33:476-80.
11. Kompatscher P, von Planta A, Spicher I, Seifert B, Vetter S, Minder J, et al. Comparison of the incidence and predicted risk of early surgical site infections after breast reduction. *Aesthetic Plast Surg* 2003;27:308-14.
12. Bier UW, Hoyme UB, Conrad S, Walz KA, Winkler UH, Kleutgens K, et al. [Perioperative antibiotic prophylaxis in breast surgery: cefotiam versus clindamycin]. *Zentralbl Gynakol* 1996;118:279-82.
13. Engel K, Wildfeuer A. Perioperative systemic antibiotics for prophylaxis of infections in breast surgery: sulbactam/ampicillin versus mezlocillin/oxacillin. *Suppl Int J Gynecol Obstet* 1989;2:29-34.
14. Burkhardt BR, Dempsey PD, Schnur PL, Tofield JJ. Capsular contracture: a prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:919-32.

15. Gylbert L, Asplund O, Berggren A, Jurell G, Ransjo U, Ostrup L. Preoperative antibiotics and capsular contracture in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:260-7; discussion 268-9.
16. Baran CN, Sensoz O, Ulusoy MG. Prophylactic antibiotics in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:1561-6.
17. Tejirian T, DiFronzo LA, Haigh PI. Antibiotic prophylaxis for preventing wound infection after breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg* 2006;203:729-34.

4.7 Antibiotikaprofylax vid bröstcancerkirurgi

Slutsatser

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att antibiotikaprofylax givet i en dos minskar risken för infektioner vid bröstcancerkirurgi. Det saknas underlag för att säga ett specifikt antibiotika är överlägset ett annat.

Evidensgraderade resultat

- Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att antibiotikaprofylax givet i en dos minskar frekvensen postoperativa infektioner vid bröstcancerkirurgi (⊕⊕⊕⊕).

Tabell 4.7.1 Bröstcanceroperation antibiotika vs placebo.

Effekt-mått SSI	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Postoperativa sårinfektioner	1 945 (7 studier i en meta-analys)	Antibiotika-profylax minskar antalet postoperativa sårinfektioner RR 0.72 (95% KI 0,53–0,97)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Baserat på metaanalys av Bunn 2008 [1]

KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

Bakgrund

Bröstcancer utgör en tiondel av alla diagnostiserade cancrar. Kirurgiskt avlägsnande av bröst eller delar därav ingår som viktigaste terapin i de allra flesta fall. Bröstcancerkirurgi omfattar flera typer av operationer såsom lumpektomi, sektorresektioner och mastektomi, ibland i kombination med axillarutrymning. Enstaka patienter strålbehandlas innan operationen och blir sannolikt extra infektionskänsliga, då immunförsvaret kan påverkas av strålbehandling och cellgiftsbehandling.

I en del situationer görs en omedelbar rekonstruktion, antingen med hud–muskellambå eller med implantat med främmande material. Även om bröstoperationer anses rena, är infektiösa komplikationer vanliga. Bröstkirurgi, som är av typen ren kirurgi, har i regel en postoperativ infektionsfrekvens av högst 1,5 procent. När det gäller bröstcancerkirurgi är infektionsfrekvensen högre och kan uppgå till nästan 15 procent [2].

Frågeställningar

- Vid vilka ingrepp är det motiverat med antibiotikaproylax för att förebygga postoperativa sårinfektioner och andra komplikationer?
- För vilket preparat, vilken dos och vilken duration finns det evidens för antibiotikaproylax?

Inklusionskriterier

Alla studier med kontroller där frekvensen av sårinfektioner studerats hos patienter som genomgått bröstcancerkirurgi togs med. Även studier som redovisar resultat från bröstoperationer där indikationen varit dels cancer, dels godartade förändringar, inkluderades. Förutsättningen var att man kunnat särskilja de olika tillstånden i resultatredovisningen.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Den primära sökningen identifierade totalt 96 abstrakt. Tio studier togs fram i fulltext. Sammanlagt åtta artiklar behandlade bröstkirurgi, varav två var metaanalyser [1,2]. De identifierade 6 primärstudierna ingår i metaanalyserna och redovisas inte separat. Metaanalyserna redovisas i Tabell 4.7.2. För detaljerad sökstrategi se Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika).

Kapitlet redovisar de studier om bröstcancerkirurgi som framkom i sökningen för Kapitel 4.6, Antibiotikaproylax vid plastikkirurgi.

Beskrivning av studier och resultat

I en Cochrane-analys från 2008, inkluderades sju studier där profylaktisk antibiotikabehandling jämfördes med placebo [1]. Studierna omfattade totalt 1 945 patienter. Följande antibiotikaregimer jämfördes mot placebo: azitromycin, clarithromycin, cerfazolin och cefonicid. Alla antibiotika gavs preoperativt i en eller flera doser. Det fanns ingen studie där man inkluderat patienter, som genomgått omedelbar rekonstruktion.

Postoperativ infektionsfrekvens hos dem som inte fick antibiotikaproylax var mellan 8 och 20 procent. Hos patienter med profylaktisk antibiotikatillförsel var motsvarande andel 4 till 18 procent. Sammanslagna data i en metaanalys visade en signifikant sänkning av risken för postoperativa infektioner med profylaktisk antibiotikatillförsel. Det var inte möjligt att från dessa studier avgöra om ett antibiotikum var överlägset ett annat. I fem av de sju studierna användes endosproylax, givet högst 1,5 timmar innan operationen. En metaanalys, som publicerades 2006 inkluderade sex av studierna och kom till liknande resultat [2].

Risikfaktorer hos patienter med bröstcancer har vanligen att göra med tillstånd där man har sämre genomblödning i vävnaden. Detta inträffar vid fetma, diabetes och i strålscadad vävnad eller om patienten röker.

Diskussion

Det finns starka belägg för att profylaktisk antibiotikatillförsel sänker postoperativa infektioner vid bröstcancerkirurgi. Det finns inga studier, som utvärderar tillförsel vid omedelbar rekonstruktion (med eller utan implantat). Värdet torde vara det samma. Bröstcancer hos män utgör mindre än en procent av all bröstcancer. Värdet av profylaktisk antibiotika har inte studerats i denna grupp, men män med bröstcancer skiljer sig inte från bröstcancer hos kvinnor i andra avseenden och därför bör samma förhållanden avseende antibiotika gälla.

Då det bara är två studier i metaanalysen som använder samma antibiotikaregim är det inte möjligt att uttala sig om vilket antibiotika eller regim som är överlägsen.

Bröstcancerbehandling har genomgått stora förändringar med ett ökande användande av neoadjuvant terapi. Det har framförts att preoperativ cytostatikatillförsel ger en ökad risk för postoperativa infektioner [3]. I en av studierna i Cochrane-analysen kunde man inte se någon skillnad i infektiösa komplikationer hos patienter med eller utan neoadjuvant terapi (RR 0,21, 95 procent KI 0,01–4,12). I en annan ingående studie inkluderades patienter med neoadjuvant behandling, men analyserades inte separat. Frågan om ökad risk för infektiösa komplikationer vid neoadjuvant terapi får anses obesvarad.

Table 4.7.2 Breast cancer operation.

Author Year Reference Country	Study design	Population Characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Bunn 2006 [1] United Kingdom	Systematic Review Cochrane review Meta- analysis	Prophylactic ab in non-reconstructive breast-cancer with placebo control. 7 studies eligible. In literature reported SSI ranges from 3%–15%. No studies with implants or reconstruction. n=1 945	I: Azithromycin (dose accordingly to body weight) taken 8 pm the night before surgery. Oral clarythromycin 500 mg for 10 doses, iv augmentin 1.2 g, cefazolin (6 doses) cefonicid 1 g	C: Placebo	<u>Reduction in wound infection</u> RR 0.72 (95% CI 0.53–0.97)		High Authors' conclusion: Ab should be used as one dose pre-op
Tejirian 2006 [2] USA	Meta-analysis	5 studies comparing ab to placebo, 85% of the operations were performed for malignant breast disease. n=1 307	I1: Cefonicid 1 g <90 min before operation I2: Cefazolin 25 mg/kg <30 min before operation + 6 post-op dose (75 mg/kg) I3: Azithromycin 1 g evening before operation I4: Cefonicid 1 g <60 min before operation I5: Amoxillin-clavulanate after induction of anesthesia	C: Placebo	<u>Reduction in wound infection</u> RR I1: 0.54 I2: 0.60 I3: 0.30 I4: 0.28 I5: 0.94 RR taken together 0.60 favouring ab, (95% CI 0.45–0.81) p<0,0008. NNT 17 <u>Infection rate</u> I tot: 60/659 (9.3%) C tot: 102/659 (15.5%) <u>Adverse effects</u> I tot: 31/595 (5.5%) C tot: 28/604 (4.6%) RR 1.15 (95% CI 0.72–1.82) ns	Two studies because they were duplicates of other studies, already published. Five studies were lacking placebo. Two studies compared different doses	High Authors' conclusion: Prophylactic ab reduce post-op wound infections and should be used routinely

Ab = Antibiotics; C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; iv = Intravenous; NNT = Number needed to treat; ns = Non significant; RR = Relative risk

Referenser

1. Bunn F, Cunningham ME, Handscomb K. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2006.
2. Tejirian T, DiFronzo LA, Haigh PI. Antibiotic prophylaxis for preventing wound infection after breast surgery: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Surg* 2006;203:729-34.
3. Tran CL, Langer S, Broderick-Villa G, DiFronzo LA. Does reoperation predispose to postoperative wound infection in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg* 2003;69:852-6.

4.8 Antibiotikaprofylax vid hjärtkirurgi

Slutsatser

Intravenös antibiotika reducerar risken för postoperativ sårinfektion jämfört med placebo men det saknas vetenskapligt underlag att särskilja effekten av antibiotikaprofylax i skilda patientgrupper inom hjärtkirurgin.

Det vetenskapliga underlaget avseende preparatval är otillräckligt.

Det saknas vetenskapligt underlag för profylax duration överstigande 48 timmar. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om duration givet kortare tid än 48 timmar (inklusive endosprofylax) är lika effektivt som profylax givet 48 timmar eller längre.

Evidensgraderade resultat

- Intravenös antibiotika reducerar risken för totala risken för postoperativ sårinfektion jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Det saknas vetenskapligt underlag att särskilja effekten av antibiotikaprofylax i skilda patientgrupper inom hjärtkirurgin.
- Det vetenskapliga underlaget avseende preparatval är otillräckligt (⊕○○○).
- Betalaktamasstabila penicilliner reducerar totala risken för postoperativ sårinfektion (oftast sternum + tagställe) jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Det vetenskapliga underlaget som säkerställer superioritet av cefalosporiner jämfört med betalaktamasstabila penicilliner avseende effekten på totala antalet postoperativ sårinfektioner är otillräckligt (⊕○○○).

- Det saknas vetenskapligt stöd för en profylax längre än 48 timmar och det vetenskapliga stödet för profylax kortare än 48 timmar är otillräckligt (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om lokalt administrerat gentamicin minskar risken för sårinfektion i sternum efter hjärtkirurgi med sternotomi (⊕○○○).

Tabell 4.8.1 Effekten av antibiotikapfylax jämfört med placebo vid hjärtkirurgi.

Effekt-mått	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standard-grupp (min–max)	Relativ risk (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Betalaktamas-penicillin vs placebo	177 (2) [2,3]	17,2% (13,3–21,3%)	RR 1,14 (95% KI 0,91–1,42) OR 0,55 (0,35 till 0,85)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet –1
Post-operativa sårinfektioner	405 (4 RCT i en meta-analys [1])	23,6% (15,0–56,0%)	OR 4,96 (95% KI 2,06–9,72)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Baseras på en systematisk översikt

Bakgrund

Infektionstyp

Infektionskomplikation efter hjärtkirurgi via median sternotomi är potentiellt mycket allvarligt. Sårinfektionerna efter hjärtkirurgi liknar infektioner efter ortopedisk kirurgi (ren kirurgi, benvävnad, osteosyntes och främmande material närvarande) men särpräglas av inverkan från användandet av hjärt-lungmaskinen. Extrakorporal cirkulation med hjärt-lungmaskin innebär att blodet utsätts för ett relativt uttalat trauma med kontakt med främmande ytor i slangar och oxygenatorer, en snabb utspädning och påverkad njurfunktion. Detta i sin tur påverkar immunsystemet vilket sannolikt kan bidra till den höga andelen infektioner med koagulasnegativa stafylokocker.

Det finns flera för hjärtkirurgi specifika infektionskomplikationer:

- a. Sårinfektion i sternum med infektion i mediastinum (mediastinit) är en mycket allvarlig och definitivt livshotande komplikation. Bröstbensinfektioner kan vara svårhanterade och medföra lång och komplicerad sjukhusvård. Efter en bröstbensinfektion är långvarig smärtproblematik, nedsatt prestationsförmåga och livskvalitet inte helt ovanligt. En ytlig sårinfektion i sternumsnittet har inte samma konsekvenser men bedöms vara i ett kontinuum med den djupa infektionen. Infektion över respektive under bröstbenet definierar oftast ytlig respektive djup infektion.
- b. Sårinfektion i andra incisioner (oftast tagstället för vengraft på platsen för vena saphena magna) är oftast inte livshotande men kan innebära läkningsproblem med behov av lång sjukhusvård och kan medföra nedsatt livskvalitet under lång tid.
- c. Endokardit/protesendokardit är ett extremt allvarligt tillstånd som oftast måste behandlas med omoperation där den infekterade klaffen byts ut. Ingreppet är förenat med stor risk och därutöver riskeras den nya klaffen att i sin tur infekteras.
- d. Andra nosokomiala infektioner dvs ”Intensivvårds-Pneumoni/urinvägsinfektion/sepsis” förekommer efter hjärtkirurgiska ingrepp ungefär i samma utsträckning vid som annan intensivvård. Intensivvård (längre eller kortare) är en nödvändig del i vårdkedjan efter en hjärtoperation. Med hänsyn till patientklientelet (äldre, ofta rökare med kroniskt obstruktiv lungsjukdom) och ingreppets storlek har dessa infektionskomplikationer ibland stor klinisk betydelse. Sepsis är en mycket allvarlig och livshotande komplikation särskilt hos en patient som nyligen genomgått hjärtoperation. Det finns en stor risk för hematogen spridning till operationsområdet dvs mediastinum, bröstbenet och till implanterat främmande material som graft och klaffproteser.

De primära effektmått som används varierar mellan studierna. Antibiotikaprofylaxen (under 1960- och 1970-talet) synes ha varit gjord för

att förebygga i första hand endokardit särskilt protesendokardit, och i andra hand sårinfektion. Under den tidsperioden var hjärtkirurgin fokuserad på klaffkirurgi och kirurgi av medfödda hjärtfel. Kranskärlsbypass introducerades som behandling vid ischemisk hjärtsjukdom i mitten av 1970-talet. Den operationen introducerade en helt ny patientgrupp med uttalad komorbiditet i form av diabetes, perifer vaskulär sjukdom, kroniskt obstruktiv lungsjukdom etc. För denna patientgrupp blev sårinfektioner särskilt mediastinitet ett stort och allvarligt problem. I och med att användandet av thoracica interna artären blev allt vanligare blev problemet ännu större. Thoracica interna försörjer sternum och en infektion i det dåligt vaskulariserade bröstbenet kan bli katastrofal. Studier från 1980-talet och framåt fokuserar på sårinfektioner särskilt mediastinitet, och i vissa fall på totala infektionskomplikations-frekvensen. Många gånger förefaller valet av att mäta totala antalet infektioner som primärt effektmått styras mer av power (antalet utfall blir fler) än av klinisk relevans.

Infektionsfrekvens

Ett vanligt, närmast generellt problem med antibiotikastudier inom hjärtkirurgi är en underskattning av totala infektionsfrekvensen. Detta bottnar i att thoraxkirurgi bedrivs geografiskt centraliserat och att sårinfektioner i hög utsträckning debuterar efter utskrivningen från thoraxkliniken. För kort postoperativ uppföljning, eller helt avsaknad av beskrivning av metod för uppföljning av patienterna, är mycket vanligt förekommande i studier inom antibiotikaproylax vid hjärtkirurgi. Sårinfektionsfrekvensen efter sternotomi i olika former av studier där man aktivt följt upp patienten i 30–90 dagar postoperativt ligger relativt konstant från 80-talet och framåt på cirka 5–10 procent, varav djupa bröstbensinfektioner eller mediastinitet utgör cirka 1 procent. Aktuella incidensen av övriga infektionskomplikationer är; mellan 2–10 procent avseende infektioner i grafbtenet eller annat tagställe, cirka 1–3 procent protesendokarditer och 2 procent av patienterna får sepsis. Av andra noskomiala infektioner förekommer VAP (ventilator associerad pneumoni) hos cirka 5 procent och urinvägsinfektion hos 1–3 procent.

Bakteriologi/bakteriologisk miljö

I början av hjärtkirurgins era var den vanligaste och viktigaste patogenen vid kirurgiska infektioner *Staphylococcus aureus* som orsakar livsfarliga aggressiva infektioner och fortfarande är ett stort hot. *Staphylococcus aureus* är en patogen som finns på huden och särskilt i näsan hos vissa individer – bärare. Trots profylax som riktar sig mot *Staphylococcus aureus* förekommer utbrott med *Staphylococcus aureus* – sepsis [4].

Koagulasnegativa stafylokokker (KNS), t ex *Staphylococcus epidermidis* ansågs länge inte vara en patogen och många menade att denna typ av bakterie endast skapar kliniska infektioner hos immunosupprimerade patienter, men KNS har ökat som agens vid implantat kirurgi inom ortopedi och vid hjärtkirurgi. ECC ("extracorporeal circulation"), påverkar immunförsvaret. Inom hjärtkirurgi är det särskilt allvarligt med KNS-orsakade protesendokarditer. KNS orsakar också mycket svårbehandlade mediastinititer/osteiter i bröstbenet. Till skillnad från *Staphylococcus aureus* finns KNS på huden hos alla individer och finns alltid i luften i operationssalen.

Infektioner med gramnegativa bakterier ligger stadigt kring 10 procent av de infekterade. Inte helt sällan kan man konstatera att bakterierna primärt finns hos patienten i t ex urinvägarna och infekterade bensår.

Av övriga nosokomiala infektioner är respirator-associerad pneumoni den vanligast förekommande (5 procent) och orsakas inte sällan av *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacter, *Klebsiella pneumoniae* och ibland *Haemophilus influenzae*. Urinvägsinfektioner orsakas oftast av Enterobacter och *Klebsiella pneumoniae* [5].

Farmakodynamik och -kinetik vid hjärtkirurgi

Öppen hjärtkirurgi genomförs i majoriteten av fallen med hjälp av en hjärt-lungmaskin. Detta innebär plötsliga snabba skiften i bl a hematokrit, extra- och intracellulär volym, kärlpermeabilitet och kroppstemperatur. Mycket stora intraoperativa blodförluster kan förekomma, vilket ofta, men inte alltid autotransfunderas. Vidare påverkas "renalt clearance" under och efter operationen. Detta gör att normalvärden för halverings-

tid, doseringsintervall etc för vanliga antibiotika inte självklart är direkt tillämpbara [6–13]. Särskilt de tidiga studierna belastas av att doserna många gånger var för låga för operationer med hjärt-lungmaskin.

Denna genomgång har fokuserat på ”efficiency” av given antibiotika-profylax. Att bedöma i vilken utsträckning en oförmåga att visa effekt av en viss regim beror på för låga doser är inte målsättningen för denna genomgång.

Studiedesign

En generell svårighet med majoriteten av granskade studier är att man studerat två eller flera olika antibiotikaregimer som skiljer sig såväl avseende preparatval som duration. Inte sällan kombineras flera preparat. Ofta kan man därför inte dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader mellan olika preparat eller mellan olika durationer.

Lokalt administrerat antibiotika

Teoretiskt skulle lokalt administrerat gentamicin ha ett antal fördelar jämfört med intravenöst givet. Det har en uttalat bakteriedödande effekt när det ges lokalt [14]. Av särskild vikt är att resistensutvecklingen tycks vara mindre förekommande jämfört med intravenöst givet preparat [15]. Intravenöst administration kan leda till njurskador medan serumkoncentrationerna inte når njurtoxiska nivåer vid lokal administration.

Lokalt gentamicin, som behandling vid etablerad sårinfektion, har studerats [16,17]. Det finns en studie där lokalt gentamicin används som del av behandling hos 42 patienter med mediastinit efter sternotomi.

Det finns två randomiserade studier som utvärderar effekten av lokalt administrerat gentamicin hos patienter som genomgår hjärtkirurgi med sternotomi.

Effektiviteten av lokalt administrerat vancomycin har under sökts av Vander Salm i en studie som visade signifikant färre infektioner med tillägg av vancomycinpulver till intravenöst cefazolin [18].

Alternativ till antibiotikaprofylax

Eftersom KNS finns på alla individers hud så kan finns den alltid i miljön även i operationssalen, gäller det att minimera kontaminationen av såret under operationen. Detta kan man åstadkomma med särskild ventilation med laminärt flöde som hindrar bakterier att nå såret, t ex med särskilda operationskläder som minskar spridning till luften från personalens hud. Man kan på så sätt minska antalet bakterier som når såret [19]. Även om det inte är visat att man därmed minskar KNS infektionerna så är det logiskt att anta att så sannolikt är fallet. I detta sammanhang måste betydelse av den kirurgiska tekniken nämnas. I ett stabilt sternum kan kroppen själv hantera ett begränsat antal bakterier men vid minsta instabilitet så initieras en inflammation med vätska och en god grund för bakterietillväxt. I den situationen är det mycket sannolikt att även en minimal mängd bakterier kan orsaka en infektion [19,20].

Det finns flera studier avseende profylax av nosokomiala infektioner vid intensivvård, t ex isolering och vårdrutiner på IVA, luftvägstolett etc [5,21].

Särskilt viktig är infektionsregistrering och uppföljning på och efter intensivvård.

Frågeställningar

Följande huvudsakliga frågeställningar har behandlats:

- Minskar antibiotikaprofylax infektionsrisken i jämförelse med placebo?
- Föreligger det i så fall skillnad i effekt mellan olika antibiotika-preparat eller olika duration av profylaxen?

Inklusionskriterier

Enbart randomiserade studier eller metaanalyser har inkluderats.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Den primära sökningen gällde hjärtkirurgi inklusive pacemaker-inläggning samt allmän thoraxkirurgi. Totalt identifierades 628 abstrakt. 97 artiklar togs fram i fulltext och av dessa bedömdes 45 relevanta och granskades. För lokalt administrerat antibiotika gjordes en särskild sökning. Sökningen resulterade i 18 artiklar varav 3 handlade om profylax med lokalt antibiotikum i operationssåret. Relevanta artiklar med minst medelhög kvalitet redovisas i Tabell 4.8.2–4.8.5. För detaljerad sökstrategi se Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika).

Beskrivning av studier och resultat

Antibiotika mot placebo (Tabell 4.8.2)

Intravenös antibiotikaprofylax reducerar infektionsfrekvensen vid hjärtkirurgi till cirka en femtedel, från cirka 25 procent i placebogruppen till 5 procent i profylaxgruppen. Slutsatsen grundar sig på ett antal studier från 1970- och 1980-talen av mycket blandad kvalitet men resultaten är entydiga. I en metaanalys från 1992 sammanställdes resultaten från fyra placebokontrollerade studier. OR för placebo jämfört med antibiotika med effektmåttet totala antalet sårinfektioner, dvs vid sternum och tagställe för vena saphena magna var 4,96 (95 procent KI 2,06–9,72) [1].

Isoxazolylpenicillin (t ex kloxacillin), den i Sverige rådande profylaxen, har visats effektiv jämfört med placebo [2] (OR för placebo med primär effektvariabel total sårinfektionsfrekvens var 9,6 (95 procent KI 1,92–91,52) [1] (se Tabell 4.8.2).

Ett mindre antal placebokontrollerade studier för att studera effekten av intravenös antibiotikaprofylax i syfte att reducera risken för protesendokoardit, gjordes under 1960-talet. Efter ett litet antal men katastrofala fall av protesendokardit gjordes inte fler sådana studier [3]. Placeboarmen i den senaste studien avslutades i förtid och man lyckades inte säkert fastställa att intravenös antibiotika var bättre än placebo. Detta kunde enligt författarna bero på för låga doser av antibiotika för att upprätthålla adekvata vävnadskoncentrationer under ECC ("Extracorporeal circulation").

Preparatval (Tabell 4.8.3)

Det stora flertalet studier är utförda på olika cefalosporiner, varav flera inte finns registrerade i Sverige, se t ex Townsend och medarbetare från år 1993 [22]. Metaanalyser som jämför olika cefalosporiner talar emot att det finns en kliniskt betydelsefullt skillnad i effekt mellan olika cefalosporiner [1].

Effekten av antistafylokokpenicilliner jämfört med cephalosporiner är otillräckligt studerat. I Kreter och medarbetares metaanalys från år 1992 identifieras sex studier med sammanlagt 996 patienter [1]. Man fann en icke signifikant trend till sämre effekt av isoxazolylicillin (vanligen i kombination med gentamicin eller ett annat penicillin) jämfört med cefalosporiner. De sex inkluderade studierna var av varierande kvalitet och i en av dessa var meticillin mer effektiv än cephalothin. I den ovan nämnda metaanalysen var OR för cefalosporiner 0,51 (95 procent KI 0,23–1,02). Utfallsmåttet var totala antalet sårinfektioner (bröst och ben) [1]. Ingen skillnad i effekt mellan olika teikoplanin och ett penicillinpreparat visades i en studie där man jämförde antalet sårinfektioner vid tagstället [23].

Vi har inte identifierat någon studie av hög kvalitet som jämför anti-stafylokokpenicilliner med cefalosporiner publicerad efter Kreter och medarbetares metaanalys. En studie med medelhög kvalitet visade inte någon skillnad i antalet postoperativa sårinfektioner när en singeldos ceftriaxon jämfördes med en kombination av flukloxacillin och gentamicin under 2 dygn [24]. Det kan inte anses klarlagt att cefalosporin är mer effektiv än isoxazolylicillin avseende att reducera de djupa livsfarliga sternuminfektionerna och mediastiniterna. Teoretiskt skulle en eventuell skillnad i infektionsfrekvens kunna bero på bättre effekt på andra infektioner än sårinfektioner.

Glykopeptidantibiotika (vancomycin eller teikoplanin) är utvärderat i en metaanalys och tenderade att vara sämre än betalaktamasstabila antibiotika (dvs penicillin eller cefalosporin) (OR SSI i sternum efter 30 dagar 1,5; 95 procent KI 0,1–2,0). För djupa bröstbensinfektioner var OR 1,33; 95 procent KI 0,91–1,94. Glykopeptidantibiotika hade större effekt på MRSA men sämre effekt på känsliga (meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*) [25].

En relativt ny randomiserad studie från England visar betydligt bättre effekt av en kombination rifampicin + gentamicin + vancomycin jämfört med enbart cefuroxim. Studien har dock flera svagheter: durationen av profylaxen var längre i gruppen som fick rifampicin, gentamicin och vancomycin. Cefuroximdoserna var lägre (750 mg) än den som vanligen används, skillnaden i infektionsfrekvens sågs heller inte hos koagulasnegativa stafylokocker (inte en enda sådan infektion) som man kunde förvänta sig utan till stor del på gramnegativa bakterier [26].

Resistens och preparatval

Mycket få studier har studerat effekten av intravenös antibiotika på resistensutvecklingen hos bakterier. I en studie från 1986 (med låg kvalitet) anser författarna att studieresultatet inte stödjer teorin att vancomycin som intravenöst profylax skulle ge resistensutveckling. Dock är den studien, som jämför vancomycin med bensylpenicillin, av låg kvalitet främst då den innehåller få patienter [27]. Det finns inga studier av hög kvalitet rörande resistensutveckling vid iv antibiotikaproylax inom hjärtkirurgi. De i denna genomgång studerade randomiserade studierna har inte analyserat eventuell resistensutveckling med lokalt givet gentamicin.

Duration/timing (Tabell 4.8.4)

Traditionellt har profylax givits upp till en vecka i samband med hjärtkirurgi. Studier har inte kunnat belägga någon vinst med profylax längre än 48 timmar. I metaanalysen av Kreter och medarbetare jämfördes kort (singeldos –48 timmar) med lång (3–6 dagar) duration [1]. OR var 0,89 (95 procent KI 0,28–2,75) med fördel för kortare duration. I en översikt av Edwards och medarbetare finns det otillräckligt med studier som verifierar att 24 timmars duration är lika effektivt som profylax under 48 timmar [28]. Ett antal studier redovisade i denna översikt jämför endosprofylax med profylax givet under 24 timmar. Resultaten av dessa studier är inte entydiga (studierna är inte redovisade i tabell) [24,29–34]. Ytterligare två studier jämför endosprofylax med profylax givet under 24 timmar med längre regimer [35,36], Tabell 4.8.4. Resultaten av den mest aktuella studien visar signifikant sämre effekt av endos jämfört med 24 timmar [36]. Dock har de flesta

av dessa studier för få patienter för att kunna påvisa ”non-inferiority” (att det inte föreligger någon skillnad).

Alternativ till intravenös antibiotika vid hjärtkirurgi (Tabell 4.8.5)

Tre studier undersökte effekten av lokalt applicerad antibiotika endera i form av en lösning som applicerats på ett medium som senare upplöses eller sögs upp [37–39]. En av studierna inkluderade endast CABG patienter [38]. Studien var av medelhög kvalitet då den inkluderade för få patienter för att säkerställa en eventuell skillnad. Den var inte heller placebokontrollerad. I den studien uppträdde bröstbensinfektioner hos 4,0 procent (11 av 272) hos de som fick gentamicin lokalt och hos 5,9 procent (16 av 270) hos de som inte behandlades, $p = 0,201$. De djupa infektionerna (mediastiniterna) förekom hos 1,1 procent (3 patienter) respektive 1,9 procent (5 patienter, $p = 0,470$). Infektioner orsakades främst av KNS men även av *Staphylococcus aureus* och Enterokocker.

En annan studie som studerade effekten av lokalt administrerat gentamicin som tillägg till intravenös antibiotikaprofylax, omfattade patienter som genomgick hjärtkirurgi med sternotomi. Studien bedöms vara av hög kvalitet även om den inte var placebokontrollerad men hade en blindad utvärdering av effektmåttet, sternuminfektion [39]. I denna studie förekom infektioner i sternotomin hos 4,3 procent (behandlingsgrupp) respektive 9,0 procent (kontrollgrupp), OR 0,47 (95 procent KI 0,33–0,68; $p < 0,001$). Riskreduktionen sågs för alla grader av infektion. Statistisk signifikans uppnåddes för ytliga sårinfektioner och djupa infektioner hos högriskpatienter (patienter med diabetes och BMI mer än 25). En studie med medelhög kvalitet visade färre infektioner med tillägg av vancomycinpuder till cefalosporinprofylax [18]. Två studier av låg kvalitet pekar också i samma riktning, dvs att lokal applikation av endera gentamicin eller vancomycin tycks minska antalet sårinfektioner [40,41].

Den andra typen av studier rör eradikering av bakterien *Staphylococcus aureus* i näsan för att undvika sårinfektioner. Teorin bakom är att många sårinfektioner betingas av patientens egna *Staphylococcus aureus*. För

att desinficera näsan användes endera mupirocinlösning eller en lösning med klorhexidin. Sex studier identifierades, varav tre av medelhög kvalitet [42–44] medan de övriga bedömdes ha låg kvalitet framför allt beroende på typen av kontroll [45–47]. Resultaten från studierna med medelhög kvalitet är motsägande. I två sågs ingen effekt [42,44] och i den tredje sågs en viss effekt av desinficering av näsan hos *Staphylococcus aureus* bärare [43].

Diskussion

Intravenös antibiotikaprofylax ska definitivt ges vid hjärtkirurgiska ingrepp. Det kan anses säkerställt i randomiserade studier. De kliniska konsekvenserna av kirurgiska infektioner är dessutom av den digniteten att allt måste göra för att undvika infektion

Det är rimligt att den intravenösa profylaxen riktas mot i första hand *Staphylococcus aureus*, som är en aggressiv patogen som ger upphov till livsfarliga sårinfektioner, mediastinitis och sepsis. I Sverige är de oftast känsliga för meticillin. Ökande förekomst av MRSA kan komma att påverka preparatvalet och här behövs definitivt mer forskning. Samtidiga åtgärder som krävs är t ex övervakning av personal och patienter för att identifiera potentiella bärare, korta preoperativa vårdtider, ständig övervakning av rutiner för inläggning och skötsel av intravenösa infarter etc.

Den näst vanligaste bakterien, koagulasnegativa stafylokocker är oftare resistent mot penicilliner och kräver vancomycinprofylax med åtföljande risk att utveckla resistens. Många anser att profylaxen mot KNS inte helt kan fokusera på intravenös antibiotika utan snarare att undvika att såret kontamineras med KNS i operationssalen, dvs fokusera profylaxen på åtgärder som reducerar antalet bakterier som når såret och att användning av vancomycin begränsas till behandling vid etablerad infektion [19]. Lokalt gentamicin är definitivt något som kan övervägas åtminstone vid kranskärlsoperationer där thoracica interna artären används, och särskilt då hos högriskpatienter. Det har framförts att en dos rimactan i tillägg till t ex meticillinprofylax teoretiskt skulle kunna minska risken för KNS-inokulation av såret och därmed infektion utan risk för resistensutveckling – men det återstår att visa i vetenskapliga

studier av effektivitet och resistensutveckling. Den kirurgiska tekniken är givet av utomordentlig vikt för att undvika alla typer av infektioner men kanske särskilt viktig för att undvika KNS-infektioner.

Utifrån teoretiska resonemang finns nackdelen att antistafylockockpenicilliner inte täcker gramnegativa infektioner. Mot en klinisk betydelse av denna bristande täckning talar att studier från Sverige snarast visar lägre relativ andel gramnegativa infektioner än studier från framför allt England där cefalosporiner (+ eventuellt gentamicin) som profylax dominerar helt [20,48]. Vidare så håller incidensen av gramnegativa infektioner en konstant nivå åtminstone i Sverige. Även avseende gramnegativa bakterier kan diskuteras om intravenös profylax är den riktiga vägen. Erfarenheten talar för att andra profylaktiska åtgärder såsom inspektion och hantering av eventuella tecken på hud infektioner, screening och eventuell behandling av kateterbärare och riskpatienter för urinvägsinfektioner, kan vara väl så effektiva.

Table 4.8.2 Antibiotics vs placebo.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Fong 1979 [2] Canada	RCT Double blind	Pts undergoing isolated CABG by a single team Sept 1976–Sept 1978, excluding those with known allergy, or refused informed consent. Study ended as it appeared to be an increase incidence of sternotomy infections	I: Methicillin 1 g iv during induction of anaesthesia + 1 g during operation if operation time >4 h + every 6 h for 72 h (n=58)	C: Saline in the same manner, and schedule as active drug (n=47)	<p><u>Sternal wound infections</u> I: 0 infections (0%) C: 10 infections (21.3%) p<0.01</p> <p><u>Thigh/groin wound infection</u> I: 2 infections (3.3%) C: 2 infections (4.3%) ns</p> <p><u>Urinary tract infection</u> I: 3 infections (5.2%) C: 10 infections (21.3%) p<0.05</p> <p><u>Pneumonia</u> I: 0 infections (0%) C: 2 infections (4.3%) ns</p> <p><u>Bacteremia</u> I: 0 infections (0%) C: 3 infections (6.4%) ns</p> <p><u>Total infections</u> I: 5 infections (8.6%) C: 24 infections (51.1%) p<0.001</p> <p><u>Total infected patients</u> I: 5 pts (8.6%) C: 23 pts (48.9%) p<0.001</p> <p><u>Hospital stay</u> I: 11.5±3.7 days C: 17±10.2 days p<0.001</p>	27; 5 early deaths, 19 received other anti-biotics (cephalothin)	Moderate Included i meta-analysis by Kreter 1992 [1]

The table continues on the next page

Table 4.8.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Goodman 1968 [3] USA	RCT	Adults (>16 yrs) undergoing cardiac surgery +/- ECC without allergy, had no antibiotics <1 week 41/72 operated with ECC 17/20 infections occurred in patients operated with ECC. Follow-up minimum 8 months	I1: 1.5 million units penicillin G and 250 mg streptomycin; 1st dose im on the call to OR + every 6 h for 3 days (n=30) I2: Oxacillin 1 g and placebo-streptomycin; 1st dose im on the call to OR + every 6 h for 3 days (n=27) ECC used in 23/30 penicillin + streptomycin and 15/27 oxacillin	C: Placebo (n=15) ECC used in 10/15	<u>Endocarditis or septicemia</u> I1: 2 I2: 3 C: 2 1 fatal bacteremia by <i>Staphylococcus aureus</i> , 1 endocarditis by coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> species, both resistant to penicillin <u>Wound infections</u> I1: 2 I2: 1 C: 3 <u>Urinary tract infection</u> I1: 4 I2: 4 C: 2 <u>Pulmonary infection</u> I1: 2 I2: 1 C: 1 1 major infection caused by coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> species sensitive to penicillin and oxacillin, 1 by <i>Micrococcus flavus</i>	16 pts due to addition anti-biotics the first 72 h (5) died of causes other than infection (11)	2 fatal infections stopped the placebo arm. It did not lead to firm conviction in favour of prophylactics anti-biotics? Reviewers remark; Doses may have been too low in ECC patients. Included in meta-analysis by Kreter 1992 [1]

The table continues on the next page

Table 4.8.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Kreter 1992 [1] Canada	Meta- analysis	Cardio-thoracic operations Total 28 studies, 6 759 patients; prospective design, randomised 4 placebo-controlled studies. n=405	I: Antibiotic. Antistaphylococcal pencillin or 1st generation of cephalosporin	C: Placebo	<u>Total SSI sternal wound + saphenous vein donor site infection</u> I: Ranged from 0–6.7% C: Ranged from 9.1–54.5% OR 4.96 (95% CI 2.06–9.72) Corresponds to an approximate reduction in wound infections rate from 20–25% in placebo to 4–5% in antibiotic treated <u>Leg wound infection</u> I: Few CABG procedures C: Few CABG procedurs		Moderate Authors own con- clusions; Limitations; lack of power, strati- fication of pts accor- ding to emergency or type of procedure lacking, variations in definitions of outcome (infection), removal from consideration after randomisation varied 0–31%, doses of antibiotics used were justified by pharmacokinetic studies in some cases, but seemed unusually low in others

C = Control group; CABG = Coronary artery bypass graft; ECC = Extracorporeal circulation; CI = Confidence interval; I = Intervention group; im = Intramuscular; iv = Intravenous; ns = Non significant; OR = Odds ratio; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection

Table 4.8.3 Choice of antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Bolon 2004 [25]	Meta- analysis	7 studies Cardiac surgery (studies randomised, controlled, published in english, SSI primary outcome. n=5 761 Follow-up 30 days	I: Glycopeptide (teicoplanin or vancomycin)	C: Beta-lactam agent (penicillin or cepha- losporin)	<u>SSI total</u> I: 2.6–11.5 C: 5.2–10.3 RR 1.14 (95% CI 0.91–1.42) <u>SSI chest</u> RR 1.47 (95% CI 1.11–1.95) <u>SSI deep chest</u> RR 1.33 (95% CI 0.91–1.94) <u>SSI leg</u> RR 0.77 (95% CI 0.58–1.01)		High
Dhadwal 2007 [26] United Kingdom	RCT	Pts undergoing median sternotomy for coronary artery bypass grafting, having one or more of the following risk factors: obesity, BMI 30 kg/m ² , diabetes mellitus, or bilateral internal thoracic artery grafts (ie, the use of the other internal thoracic artery) Follow-up 90 days	I: Single dose of gentamicin 2 mg/kg, rifampicin 600 mg and vancomycin 15 mg/kg, with three further doses of 7.5 mg/kg at 12-h intervals (n=87)	C: Cefuroxime 1.5 g at induction and 3 further doses of 750 mg at 8-h intervals (n=99)	<u>Sternal wound infection reduction</u> I: 8 pts (9.2%), (95% CI 3.5%–15.3%) C: 25 pts (25.2%), (95% CI 19.5%–39.4%) p=0.004	0	Moderate
Hall 1993 [24] Australia	RCT	All open heart performed by sternotomy	I: Ceftriaxone 1 g iv imme- diately after anaesthesia induction	C: Flucloxacillin 2 g iv immediately after anaesthesia induction 1 g at start of ECC + 1 g every 4 h for 48 h. Gentamicin 1.3 mg/kg iv immediately after anaesthesia induction + every 8 h for 48 h	<u>SSI major sternum</u> I: 14/515 (2.7%) C: 8/516 (1.6%) <u>SSI major limb</u> I: 16/377 (4.2%) C: 21/386 (5.4%) <u>SSI minor sternum</u> I: 37/515 (7.2%) C: 41/516 (7.9%) <u>SSI minor limb</u> I: 42/377 (11.1%) C: 47/386 (12.2%)	Several pts randomised not undergoing surgery. Error rate in admini- stration 3.8%. 19 received flucloxacillin + gentamicin, 7 received cephalothin	High Ceftriaxone were more likely to have staphylococci isolates

The table continues on the next page

Table 4.8.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Kreter 1992 [1] Canada	Meta- analysis	Cardio-thoracic operations Total 28 studies 6 759 pts; prospective design, randomised <u>Comparisons</u> 1. 6 studies (n=966) 2. 6 studies (cephradine vs cefamandole 1 study) 3. 6 studies (n=2 630), data were combined from both cefamandole and cefuroxime 4. 2 studies (n=629) 5. 3 studies (n=1 515) 6. 1 study (n=99) 7. 1 study (n=263) 8. 1 study (n=512) 9. 1 study 10. 1 study 11. 1 study (n=517)	I1: Cephalosporin I2: Cephalothin or cephradine I3: Cefazolin I4: Cefamandole I5: Cefazolin I6: Cephalotin I7: Cephalotin I8: Cefuroxime I9: Cefazolin + gentamicin I10: Penicillin G I11: Teicoplanin 2 dosage regimens	C1: Antistaphylo- coccal penicillin C2: Cefamandole + ceforanide C3: Cefamandole or cefafuroxim C4: Cefuroxime C5: Ceftriaxone C6: Cefazolin C7: Clindamycin C8: Ceftriaxone C9: Cefamandole + gentamicin C10: Vancomycin C11: Flucloxacillin + gentamicin	<u>Total SSI sternal wound + saphenous vein donor site infection</u> 1. OR 0.51 (95% CI 0.23–1.02) 2. OR; 1.28 (95% CI 0.68–2.43) 3. OR 1.58 (95% CI 1.03–2.45) 4. OR 1.58 (95% CI 0.51–5.35) 5. OR 0.44 (95% CI 0.16–1.11) 6. 2% in both treatment groups 7. Trend for reduction in SSI with clindamycin 8. 1.2% in both treatment groups 9. Significant reduction SSI with cefamandole/ gentamicin 10. Significant reduction SSI with vancomycin 11. High sternal wound infection rate in teicoplanin group (21.5–28.0%), also in flucloxacillin + getamicin groups (10.3–17.2%)		Moderate Authors own conclusions; Limitations; lack of power, stratification of pts according to emergency or type of proce- dure lacking, variations in definitions of outcome (infection), removal from consideration after randomi- sation varied 0–31%, doses of antibiotics used were justified by pharmaco- kinetic studies in some cases, but seemed unusually low in others

The table continues on the next page

Table 4.8.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Townsend 1993 [22]	RCT	Older than 18 years, undergoing nonemer- gency median sternotomy excluding transplants. n=1 641	I1: Cefamandole 1 g every 6 h 9 doses I2: Cefazolin 1 g every 6 h 9 doses I3: Cefuroxime 1.5 g every 12 h + placebo 9 doses		<u>SSI</u> I1: 46/549 pts (8.4%) I2: 49/547 pts (8.4%) I3: 49/545 pts (9.0%) <u>Total infections</u> I1: 49/549 (8.9%) I2: 54/547 (9.9%) I3: 52/545 (9.5%)	203 protocol violations	Moderate
Wilson 1986 [23]	RCT	All pts undergoing cardiac surgery involving ECC. Excluded: <18 years, allergy, increased s-creatinine, treated with antibiotics in the last 7 days, >105 bacteria in urine	I: 400 mg teicoplanin iv at induction of anaesthesia + 200 mg iv 24 h later Sternal incision 95 pts leg incision 103 pts	C: 500 mg flucloxacil- lin 1.5/kg tobramycin at induction + 500 mg flucloxacillin every 6 h iv/po for 5 days + tobramycin 80 mg iv every 8 h for 3 days Sternal incision 70 pts, leg incision 76 pts	<u>Wound infection sternal</u> I: 4 severe 13 overall/95 Donor site 1/70 C: 2 severe 6 overall/103 Donor site 2/67 RR 2.3 (95% CI 0.9–5.9)	2 died with- in 7 days 211/286 screened included	Moderate

ECC = Extracorporeal circulation; C = Control group; CI = Confidence interval;
h = Hour; I = Intervention group; iv = Intravenous; po = Per os; pts = Patients;
RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk; SSI = Surgical site infection

Table 4.8.4 Duration/Timing of prophylaxis.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Edwards 2006 [28]	Guidelines for duration	Cardiac surgery active infections, immunosuppression excluded	I1: Multiple dosage. 7 studies I2: 48 h prophylaxis. 4 studies	C1: Single dose C2: 24 h prophylaxis	1. Single dose antibiotic prophylaxis may be effective in cardiac surgery, but there are inconclusive data to confirm this effectiveness 2. No clinical advantage associated with administration of prophylactic antibiotics for more than 48 h. If a cephalosporin is administered properly at the induction of anaesthesia a low infection rate occurs that cannot be lowered by longer duration of antimicrobial administration		High Conclusion from Workforce report. Antibiotic prophylaxis guidelines

The table continues on the next page

Table 4.8.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Galbraith 1993 [35] Switzerland	RCT	Pts >16 years undergoing major cardiovascular surgery	I: Cefazolin 1 g every 8 h for 24 h (n=224)	C: Cefuroxime 1.5 g once at induction of anaesthesia. In case of cardio-pulmonary bypass additional cefuroxime 0.75 mg (n=194)	<p><u>Wound infection</u> I: 4.5% (10 pts, 4 severe) C: 2.6% (5 pts, 1 severe)</p> <p><u>Septicemia</u> I: 1.8% C: 2.6%</p> <p><u>Pneumonia</u> I: 7.6% C: 4.6%</p> <p><u>Urinary tract infection</u> I: 1.8% C: 1.0%</p> <p><u>Catheter related infection</u> I: 2.7% C: 1.5%</p> <p><u>Other infections</u> I: 2.2 % C: 2.2%</p> <p><u>Total infection rate</u> I: 18.8% C: 11.3% p=0.095</p>	78/496 due prolonged antibiotic treatment 33, missed cefuroxime in priming solution 20, wrong antibiotic regimen 11, not undergoing surgery 2, protocol violation 12	Moderate More severe wound infections in cefazolin-group

The table continues on the next page

Table 4.8.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Kreter 1992 [1] Canada	Meta-analysis	Cardio-thoracic operations Total 28 studies 6 759 pts; prospective design, randomised Short vs long duration 4 studies. n=466	I: Short duration of cephalotin (one study combined with kanamycin) single dose – 2 g/6 h for 2 days	C: Long duration; 2 g pre-op + 1 g/6 h in 3 days- 2 g/6 h in 6 days	<u>Total SSI sternal wound + saphenous vein donor site infection</u> Lower in 2/4 studies; OR 0.89 (95% CI 0.28–2.75) Duration of prophylaxis did not influence infectious outcome. No difference between short (<2 days) and long (3 days or greater) duration		Moderate Authors own conclusions; Limitations; lack of power, stratification of pts according to emergency or type of procedure lacking, variations in definitions of outcome (infection), removal from consideration after randomisation varied 0–31%, doses of antibiotics used were justified by pharmacokinetic studies in some cases, but seemed unusually low in others
Tamayo 2008 [36] Spain	RCT	Elective coronary artery bypass grafting, valve operations, or both. n=1 027 Follow-up 12 months	I: Cefazolin, single dose (n=419)	C: Cefazolin, 24 h treatment (n=419)	<u>SSI</u> I: 35 pts (8.3%) C: 15 pts (3.6%) p=0.004	189 pts (18.4%) due to protocol violation or incomplete follow-up	Moderate

C = Control group; CI = Confidence interval; h = Hour; I = Intervention group; n = Number of patients; OR = Odds ratio; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection

Table 4.8.5 Alternatives to intravenous antibiotics.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Desmond 2003 [37] United Kingdom	Cohort study	14 pts with elective arterial surgery were prospectively studied. One surgeon. Study absorption and systemic levels of vancomycin. Serum samples at 30, 60 120, 180 and 730 min in 7 pts and at 60 and 180 min, 7 pts. In 4 pts samples from chest drains. 10 pts urinary samples	Iv prophylaxis according to routine (type not stated). At closure of sternotomy pts were randomised to I1: 500 mg vancomycin powder I2: 500 mg vancomycin powder dissolved in 10 mL saline		<u>Serum samples</u> No difference between groups in serum or urinary levels. Peak serum levels at 30 min (mean 2.96 mg/l; 0.99–5.00). At 6 h 1.32 mg/l (0.56–2.17) T1/2 5 h. Chest drain levels: 11.3 mg/l (0.52–29.4)		Moderate Significant systemic levels of vancomy- cin and in urine for 5 days. Recommended systemic concen- tration: 5–10 mg/l. Small patient study. Local therapy exposes patients to systemic and urinary vanco- mycin in signifi- cant doses, but the exposure below dose required to inhibit <i>Staphylococcus aureus</i>
Eklund 2005 [38] Finland	RCT	557 pts undergoing elective CABG during 1 year. Sealed envelopes. SSI defined. Follow-up 3 months	I: 10 cm x 10 cm gentamicin – collagen implant (130 mg gen- tamicin and 280 mg collagen) before wound closure. 2 doses iv cefuroxime 1.5 g 0 and 6 h. In addition iv vancomycin 500 mg on two occasions if hospital stay >72 h	C: No implant 2 doses iv cefuroxime 1.5 g and 0 and 6 h in addition iv vancomy- cin 500 mg on two occasions if hospital stay >72 h	<u>Sternal wound infection</u> I: 11/272 (4.0%) C: 16/270 (5.9%) p=0.201 <u>Mediastinitis</u> I: 3/272 (1.1%) C: 5/270 (1.9%) p=0.470	20 pts did not meet inclusion criteria 5 refused to participate 4 deceased	Moderate No difference. Slightly better results in intervention group. No side effects. Safe therapy Gram positive orga- nisms accounted for most infections

The table continues on the next page

Table 4.8.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Friberg 2005 [39] Sweden	RCT	All pts undergoing cardiac surgery (including surgery on ascending aorta) through median sternotomy. Two centres. Elective and emergency. Follow-up 2 months	I: Two sponges in the wound before closure gentamicin sulphate 200 mg and 280 mg collagen + iv antibiotic prophylaxis a) Cloxacillin 2 g every 8 h for 24–48 h (1 center) b) Dicloxacillin 1 g every 8 h for 24–48 h (1 centre) Pre-op oral mouthwash the night and morning with chlorhexidine at one centre 1 000 pts randomised, 983 analyzed	C: No sponge. Iv prophylaxis as intervention group. 1 000 pts randomised, 967 analyzed	<u>Sternal wound infection, total</u> I: 4.3% C: 9.0% OR 0.47 (95% CI 0.33–0.68) <u>Sternal wound infection, superficial</u> I: 1.8% C: 5.7% OR 0.34 (95% CI 0.20–0.57) <u>Sternal wound infection, deep</u> I: 2.3% C: 3.3% OR 0.71 (95% CI 0.42–1.20)	17 interventions (differential operations, lost to follow-up) 33 controls (differential operations, lost to follow-up)	High 53% relative reduction. No placebo control. Difference in deep infections not statistically significant
Perl 2002 [42] USA	RCT	Adults who underwent general, oncologic, gynaecologic, elective non-emergency cardiothoracic and neurologic surgical procedures. Screened 4 030, in analyses 3 864	I: Swabs applied mupirocin intranasal for up to 5 days	C: Swabs applied placebo intranasal for up to 5 days	<u>SSI with Staphylococcus aureus</u> I: 2.3% C: 2.4% <u>SSI with Staphylococcus aureus in pts with nasal carriage of Staphylococcus aureus pre-operatively:</u> n=891/3 864 (23.1%) I: 444 pts (4.0%) C: 447 pts (7.7%) OR for infection with treatment 0.49 (95% CI 0.25–0.92) p=0.02	79 of randomised, 249 in I and 209 in C, 21 did not receive any drug. No reasons given	Moderate

The table continues on the next page

Table 4.8.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Segers 2006 [43] The Nether- lands	RCT	All pts undergoing sternotomy in elective cardio thoracic surgery. Study period 2 years – 954 pts. 1 200 cardiac operations annually. Power calculation: 990 pts. Defined infections. Follow-up 30 days	I: 0.12% chlorhexidine gluconate solution as oral rinse and as gel for nasal application. Oral rinse 10 mL for 30 seconds. 4 x days. Nose ointment applied 4 x days in both nostrils until nasogastric tube was removed (usually within 24 h post-op). Nose cultures taken. Cefuroxime 1.5 g iv 30 min before incision another dose if op >4 h continued for 24 h	C: Placebo locally and iv as above	<u>Overall incidence of nosocomial infection</u> I: 96 pts (19.8%) (116 infections) C: 123 pts (26.2%) (164 infections) ARR 6.4% (95% CI 1.1–11.7) p=0.002 <u>LRTI</u> ARR 6.5% (95% CI 2.3–10.7) p=0.002 <u>Deep SSI</u> ARR 3.2% (95% CI 0.9–5.5) p=0.002	14 in active (other ab) and 13 in control	Moderate Decontamination of naso- and oro-pharynx reduces infections in cardiac surgery patients
Usry 2002 [44] USA	Prospective chart study	CABG 1 200 operations/ year	I: Before operation: Intranasal ointment (mupirocin calcium 2%) 48h and post-op in total 5 days	C: Sternal SSI rates were compared with those published by the Centres for Disease Control	<u>Superficial sternal wound infection</u> I: 1.24% (15/1 205) C: 2.62% (68/2 595) <u>Deep sternal wound infection</u> I: 0.75% (9/1 205) C: 1.66% (43/2 595)	94 % had prophylaxis	Moderate Historical controls
Vander Salm 1989 [18] USA	RCT	All pts of 3 surgeons undergoing heart surgery with median sternotomy. Follow-up 30 days	I: Iv cefazolin (in total 42 pts with suspected penicillin allergy vancomycin) for 36 h. Odd-numbered medical record = hemostatic mixture + 250 mg powdered vancomycin	C: Iv cefazolin (in total 42 pts with suspected penicillin allergy vancomycin) for 36 h. Even-numbered medical record=hemostatic mixture	<u>Sternal wound infection</u> I: 1 pt (0.45%) C: 7 pts (3.6%) p=0.02		Moderate Antibiotic resistance not noted

C = Control group; CABG = Coronary artery bypass graft; CI = Confidence interval;
I = Intervention group; iv = Intravenous; h = Hour; LRTI = Lower respiratory tract infection; OR = Odds ratio; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Kreter B, Woods M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:590-9.
2. Fong IW, Baker CB, McKee DC. The value of prophylactic antibiotics in aortic-coronary bypass operations: a double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:908-13.
3. Goodman JS, Schaffner W, Collins HA, Battersby EJ, Koenig MG. Infection after cardiovascular surgery. Clinical study including examination of antimicrobial prophylaxis. *N Engl J Med* 1968;278: 117-23.
4. Olsson C, Tammelin A, Thelin S. Staphylococcus aureus bloodstream infection after cardiac surgery: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:83-5.
5. De Santoa LS, Bancone C, Santarpino G, Romanoc G, De Feob M, Scardonec M. Microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery: an 18-month prospective tertiary care centre report *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 33: 666-72.
6. Lonsky V, Dominik J, Mand'ak J, Pozlerova E, Hejzlar M, Lonska V, et al. Changes of the serum antibiotic levels during open heart surgery (ceftazidim, ciprofloxacin, clindamycin). *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2000;43:23-7.
7. Mand'ak J, Pojar M, Malakova J, Lonsk V, Palicka V, Zivny P. Tissue and plasma concentrations of cephuroxime during cardiac surgery in cardiopulmonary bypass – a microdialysis study. *Perfusion* 2007;22:129-36.
8. Martin C, Alaya M, Mallet MN, Viviand X, Ennabli K, Said R, de Micco P. [Penetration of vancomycin in cardiac and mediastinal tissues in humans]. *Pathol Biol (Paris)* 1994;42:520-4.
9. Martin C, Bourget P, Alaya M, Sertin A, Atlani C, Ennabli K, Said R. Teicoplanin in cardiac surgery: intraoperative pharmacokinetics and concentrations in cardiac and mediastinal tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1150-5.
10. Menges T, Sablotzki A, Welters I, Wagner RM, Zickmann B, Gronau S, et al. Concentration of cefamandole in plasma and tissues of patients undergoing cardiac surgery: the influence of different cefamandole dosage. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:565-70.
11. Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO, Jr, Santos SR. Systemic availability of prophylactic cefuroxime in patients submitted to coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *J Hosp Infect* 2005;59:299-303.
12. Wilson AP, Sturridge MF, Treasure T. Aminoglycoside toxicity following antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. *J Antimicrob Chemother* 1990;26: 713-20.
13. Wilson AP, Treasure T, Gruneberg RN, Sturridge MF, Ross DN. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: a prospective comparison of two dosage regimens of teicoplanin with a combination of flucloxacillin and tobramycin. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:213-23.

14. Kadurugamuwa JL, Beveridge TJ. Natural release of virulence factors in membrane vesicles by *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of aminoglycoside antibiotics on their release. *J Antimicrob Chemother* 1997;40: 615-21.
15. Leyh RG, Bartels C, Sievers HH. Adjuvant treatment of deep sternal wound infection with collagenous gentamicin. *Ann Thorac Surg* 1999;68: 1648-51.
16. Ipsen T, Jorgensen PS, Damholt V, Torholm C. Gentamicin-collagen sponge for local applications. 10 cases of chronic osteomyelitis followed for 1 year. *Acta Orthop Scand* 1991;62:592-4.
17. Stemberger A, Grimm H, Bader F, Rahn HD, Ascherl R. Local treatment of bone and soft tissue infections with the collagen-gentamicin sponge. *Eur J Surg Suppl* 1997;17-26.
18. Vander Salm TJ, Okike ON, Pasque MK, Pezzella AT, Lew R, Traina V, Mathieu R. Reduction of sternal infection by application of topical vancomycin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98: 618-22.
19. Tammelin A, Domicel P, Hambræus A, Stahle E. Dispersal of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* by staff in an operating suite for thoracic and cardiovascular surgery: relation to skin carriage and clothing. *J Hosp Infect* 2000;44:119-26.
20. Tammelin A, Hambræus A, Stahle E. Source and route of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* transmitted to the surgical wound during cardio-thoracic surgery. Possibility of preventing wound contamination by use of special scrub suits. *J Hosp Infect* 2001;47:266-76.
21. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control* 2008;36:e1-12.
22. Townsend TR, Reitz BA, Bilker WB, Bartlett JG. Clinical trial of cefamandole, cefazolin, and cefuroxime for antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:664-70.
23. Wilson AP, Gruneberg RN, Treasure T, Sturridge MF. A clinical trial of teicoplanin compared with a combination of flucloxacillin and tobramycin as antibiotic prophylaxis for cardiac surgery: the use of a scoring method to assess the incidence of wound infection. *J Hosp Infect* 1986;7 Suppl A:105-12.
24. Hall JC, Christiansen K, Carter MJ, Edwards MG, Hodge AJ, Newman MA, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56: 916-22.
25. Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB. Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;38:1357-63.
26. Dhadwal K, Al-Ruzzeh S, Athanasiou T, Choudhury M, Tekkis P, Vuddamalay P, et al. Comparison of clinical and economic outcomes of two antibiotic prophylaxis regimens for sternal wound infection in high-risk patients following coronary artery bypass grafting surgery: a prospec-

- tive randomised double-blind controlled trial. *Heart* 2007;93:1126-33.
27. Joyce FS, Szczepanski KP. A double-blind comparative study of prophylactic antibiotic therapy in open heart surgery: penicillin G versus vancomycin. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986;34:100-3.
28. Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR. The society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. *Ann Thorac Surg* 2006;81:397-404.
29. Beam T, Raab T, Spooner J, Balderman S, Aldridge J, Bhayana J. Single-dose antimicrobial prophylaxis in open heart surgery. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3:598-604.
30. Kriaras I, Michalopoulos A, Michalis A, Palatianos G, Economopoulos G, Anagnostopoulos C, Geroulanos S. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997;38:605-10.
31. Nooyen SM, Overbeek BP, Brutel de la Riviere A, Storm AJ, Langemeyer JJ. Prospective randomised comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:1033-7.
32. Saginur R, Croteau D, Bergeron MG. Comparative efficacy of teicoplanin and cefazolin for cardiac operation prophylaxis in 3027 patients. The ESPRIT Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:1120-30.
33. Salminen US, Viljanen TU, Valtonen VV, Ikonen TE, Sahlman AE, Harjula AL. Ceftriaxone versus vancomycin prophylaxis in cardiovascular surgery. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:287-90.
34. Sisto T, Laurikka J, Tarkka MR. Ceftriaxone vs cefuroxime for infection prophylaxis in coronary bypass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;28:143-8.
35. Galbraith U, Schilling J, von Segesser LK, Carrel T, Turina M, Geroulanos S. Antibiotic prophylaxis in cardiovascular surgery: a prospective randomized comparative trial of one day cefazolin versus single dose cefuroxime. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:229-34.
36. Tamayo E, Gualis J, Florez S, Castrodeza J, Bouza JM, Alvarez FJ. Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1522-7.
37. Desmond J, Lovering A, Harle C, Djorevic T, Millner R. Topical vancomycin applied on closure of the sternotomy wound does not prevent high levels of systemic vancomycin. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:765-70.
38. Eklund AM, Valtonen M, Werkkala KA. Prophylaxis of sternal wound infections with gentamicin-collagen implant: randomized controlled study in cardiac surgery. *J Hosp Infect* 2005;59:108-12.
39. Friberg O, Svedjeholm R, Soderquist B, Granfeldt H, Vikerfors T, Kallman J. Local gentamicin reduces sternal wound

- infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2005;79:153-61; discussion 61-2.
40. Hagen KS, Treston-Aurand J. A comparison of two skin preps used in cardiac surgical procedures. *AORN J* 1995;62:393-402.
41. Sutherland RD, Miller OL, Martinez HE, Guynes WA, Fyfe T, Harkrider W. Coronary arterial bypass operations without antibiotic coverage. *Chest* 1979;76:174-5.
42. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002;346:1871-7.
43. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2460-6.
44. Usry GH, Johnson L, Weems JJ, Jr, Blackhurst D. Process improvement plan for the reduction of sternal surgical site infections among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Am J Infect Control* 2002;30:434-6.
45. Cimochoowski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardi M, Alonzo N, Coyle K. Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1572-8; discussion 78-9.
46. Konvalinka A, Errett L, Fong IW. Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. *J Hosp Infect* 2006;64:162-8.
47. Nicholson MR, Huesman LA. Controlling the usage of intranasal mupirocin does impact the rate of *Staphylococcus aureus* deep sternal wound infections in cardiac surgery patients. *Am J Infect Control* 2006;34:44-8.
48. Friberg O, Jones I, Sjoberg L, Soderquist B, Vikerfors T, Kallman J. Antibiotic concentrations in serum and wound fluid after local gentamicin or intravenous dicloxacillin prophylaxis in cardiac surgery. *Scand J Infect Dis* 2003;35:251-4.

4.9 Antibiotikaprofylax vid implantation av permanent pacemaker

Slutsatser

Intravenös profylax med betalaktamasstabila penicillin eller cefalosporin minskar infektionsfrekvensen i samband med pacemakerimplantation. Studier saknas för att bedöma optimal duration av profylaxen men indirekta jämförelser talar dock för att en dos är lika effektiv som flera. Det går inte att bedöma om det finns skillnader i effekt mellan olika antibiotika.

Evidensgraderade resultat

- Intravenös profylax med betalaktamasstabila penicillin eller cefalosporin minskar infektionsfrekvensen i samband med pacemakerimplantation (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Studier saknas för att bedöma optimal duration av profylaxen. Indirekta jämförelser talar dock för att en dos är lika effektiv som flera (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om det finns skillnader i effekt mellan olika antibiotika (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Tabell 4.9.1 Effekten av antibiotikaprofylax jämfört med placebo vid implantation av permanent pacemaker.

Effektmått SSI	Antal patienter (antal studier)	Relativ risk (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Postoperativa sårinfektioner	(7)	OR 0.26 (95% KI 0,10 till 0,66)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Baserat på metaanalys av Da Costa 1998 + RCT av de Oliveira 2009 [1,2]

KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning; SSI = "Surgical site infection"

Bakgrund

I Sverige utförs inläggning av permanent transvenös pacemaker vid ett stort antal sjukhus. Beroende på lokala traditioner kan implantationen utföras av kardiolog, thoraxkirurg, allmänkirurg eller anestesio-log. Enligt Svenska ICD- och Pacemakerregistret utfördes 2007 drygt 7 500 nyimplantationer av pacemaker, inklusive implanterbar defibril-lator (ICD).

Infektionskomplikationer efter pacemakerimplantation kan innefatta lokal infektion med rodnad, pus i den subkutana dosfickan, erosion av huden över dosa eller elektroder, generell infektion med sepsis och infektion i intravenösa delar av elektrodsystemet. Frekvensen infektionskomplikationer rapporteras vanligen vara runt en eller ett par procent, beroende på ingreppets storlek (lite högre för ICD och så kallad biventri-kulär pacemaker (CRT), lite lägre för en ”vanlig” pacemaker). Infektion kan uppträda lång tid (flera år) efter implantationen, framför allt gäller detta infektion i intravenösa delar med sepsis. Om dessa sena infektioner över huvud taget har med bakteriell kontamination vid implantations-tillfället att göra eller helt orsakas av senare hematogen spridning av bakterier är okänt. Stafylokocker (*Staphylococcus aureus* eller koagulas-negativa stafylokocker) dominerar som agens vid pacemakerinfektioner.

Frågeställningar

- Minskar antibiotikaprofylax infektionsrisken i jämförelse med placebo?
- Föreligger det i så fall skillnad i effekt mellan olika antibiotika-preparat eller olika duration av profylaxen?

Inklusionskriterier

Enbart randomiserade studier eller metaanalyser har inkluderats.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Den primära sökningen gällde hjärtkirurgi inklusive pacemakerinläggning samt allmän thoraxkirurgi. Totalt identifierades 628 abstrakt. Nio artiklar från den sökningen togs fram i fulltext.

Dessutom gjordes en särskild sökning för inläggning av pacemaker som resulterade i 11 abstrakt. Totalt bedömdes 4 studier vara relevanta och granskades. Relevanta artiklar redovisas i Tabell 4.9.2. För detaljerad sökstrategi se Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika).

Beskrivning av studier och resultat

Da Costa och medarbetare publicerade 1998 en metaanalys av dittills publicerade randomiserade studier rörande effekten av antibiotikaprofylax vid pacemakeroperationer [1]. Metaanalysen är i sig välgjord och visar en signifikant effekt av antibiotika (OR 0,256, 95 procent KI 0,10 till 0,656). De sju studier som ingick i analysen var av varierande kvalitet och design och relativt små. Anmärkningvärt är t ex att endast en av de ingående studierna var dubbelblindad och i den studien sågs ingen effekt av antibiotika jämfört med placebo (infektionsfrekvensen var 0 procent i båda armarna) [3]. Författarna till metaanalysen konkluderade följderiktigt att fler randomiserade studier med tillräcklig styrka (power) utan tvekan behövs för att bekräfta resultatet.

Efter metaanalysen har endast en studie identifierats. År 2009 publicerades en stor, randomiserad, placebokontrollerad studie [2]. Studien som jämförde en dos (1 gram) cefazolin omedelbart före ingreppet mot placebo avbröts i förtid av säkerhetskommittén pga signifikant skillnad till förmån för antibiotika (0,63 mot 3,28 procent infektion; RR = 0,19; $p = 0,016$). Studien har bedömts vara av medelhög kvalitet. Bland annat är detaljer i allokeringsförfarande samt bortfallet bristfälligt beskrivna.

I tidigare studier är engångsdos ovanligt. I studierna som ingick i tidigare nämnda metaanalys var profylaxen 48 timmar eller mer i fem av sju studier, som längst åtta dagar. Endast en studie som jämför olika durationer har identifierats. Där fann man ingen skillnad mellan två dagar respektive sju dagar [4]. Kvaliteten i den studien är bedömd som låg.

Några studier som specifikt analyserar effekten vid implantation av CRT ("cardiac resynchronization therapy") respektive ICD har inte identifierats. Det finns dock inte anledning att anta att mekanismen för infektion eller effekten av antibiotika skulle skilja sig vid dessa gentemot konventionell pacemaker (bortsett från att de är något mer tidskrävande och därmed sannolikt innebär något högre infektionsrisk).

Några studier som jämför olika intravenösa antibiotika mot varandra har inte identifierats.

Diskussion/sammanfattning

Antibiotikaprofylax vid pacemakerimplantationer är sedan flera år etablerad i klinisk praxis. Denna praxis har huvudsakligen byggts på resultaten från den metaanalys från 1998 i vilken man fann att antibiotikaprofylax var effektiv vid pacemakerimplantationer [1]. Nyligen visades i en stor randomiserad studie från 2009 en storleksmässigt i stort sett identisk (cirka 80 procent) relativ riskreduktion med enkeldos antibiotika [2]. Trots vissa brister i den sistnämnda blir slutsatsen därför att antibiotikaprofylax är effektiv och behovet av ytterligare placebokontrollerade studier är litet.

Ur teoretisk synvinkel finns heller inga skäl att anta att en pacemakerimplantation skulle skilja sig från annan ren implantationskirurgi där antibiotikaprofylax visats vara effektiv. Med tanke på de potentiellt mycket allvarliga konsekvenserna av en infektion skulle för övrigt en profylax kunna motiveras, även om den absoluta riskminskningen var liten.

En annan observation i metaanalysen är en påfallande variation i infektionsfrekvens i kontroll/placeboarmen (0–12 procent). Om detta står för en sann skillnad kan inte bedömas. Med tanke på de olika typer av sjukhus, kliniker och specialitäläkare som utför ingreppet skulle det kunna förekomma variationer i andra faktorer, t ex i perioperativa hygienrutiner, kirurgisk teknik, sterilitet inklusive typ av operationssal/ventilationssystem osv som sammantaget påverkar infektionsrisken mer än typ av antibiotikaprofylax.

Table 4.9.2 Implantation of permanent pacemaker.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Bluhm 1986 [3] Sweden	RCT	Consecutive pts scheduled for pacemaker implantation with exclusion of pts with signs of current infection, being treated with antibiotics recently and known intolerance	I: Flucloxacillin 2 g iv over 20 min starting 1 h pre-operatively, + 1 g po every 8 h for 5 days	C: Placebo using the same scheme as for the active agent	<u>Wound/pacemaker infection</u> I: 0 C: 0 Positive culture in pacemaker pocket (cultures taken 1 first post-op day after 3rd dose) I: Positive cultures 9/31; anaerobic skin microorganisms 6/9 C: Positive cultures 10/34; anaerobic skin microorganisms 4/10		Moderate Placebo-controlled, double blinded, accurate follow-up, no power calculations. Muers pocket infections 2/234 with antibiotic, 7/197 without. Ramsdale total wound infection rates 3.3% vs 5.1% – local antibiotics in both groups
Da Costa 1998 [1] France	Meta-analysis	Adults pts who underwent a new permanent pacing system implantation or a pulse generator or lead change. n=2 023 Follow-up – was varying no long term ie >2 years Most pts <1 year	I: Antibiotic used: Penicillin (flucloxacillin or cloxacillin) 5 studies, cephalosporins in 2 studies (cefazodol and cefazolin). Timing within 2 h preceding incision: 6 studies, immediately after the procedure and then for 4 days. 1 study. Duration 6 h to 8 days, 6 studies. Single dose before implantation, 1 study	C: Placebo/ no antibiotic	<u>Related infections</u> I: 5 C: 37 OR 0.256 (95% CI 0.10–0.656) Consistent protective effect of antibiotic treatment p=0.0046	Studies excluded: 5 not randomised, 2 not relevant (no placebo arm), 1 local antibiotics	High Lack of power estimation, predefined hypothesis

The table continues on the next page

Table 4.9.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
de Oliveira 2009 [2] Brazil	RCT	Pts undergoing device implantation or generator replacement of permanent pacemaker, implantable cardioverter defibrillator, or cardiac resynchronisation device Female/male: 346/303 Mean age: 64±15 years Follow up at 10 days, 1.3, and 6 months	I: Cefazolin 1 g iv immediately before operation	C: Placebo saline iv immediately before operation	<u>Wound infection</u> I: 2 pts C: 11 pts RR 0.19; p=0.016	15 deaths. None caused by the infection	Moderate
Dwivedi 2001 [4] Indien	RCT	Consecutive 1st time pace-maker. Excluded: Diabetics, renal failure, heart failure, malignancy, corticosteroid treatment	I: Cloxacillin 2 g 2 h before surgery + ampicillin/cloxacillin 50 mg/kg divided in 4 doses + gentamicin 3 mg/kg divided in 2 doses. Two days (n=88)	C: Cloxacillin 2 g 2 h before surgery + ampicillin/cloxacillin 50 mg/kg divided in 4 doses + gentamicin 3 mg/kg divided in 2 doses. Seven days (n=90)	<u>Pacemaker site infection</u> I: 0 C: 1 <u>Repeat operation</u> I: 2 (2.3%) C: 2 (2.2%)	21 pts	Low

C = Control group; CI = Confidence interval; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; OR = Odds ratio; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:1796-801.
2. de Oliveira JC. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:29-34.
3. Bluhm G, Nordlander R, Ransjo U. Antibiotic prophylaxis in pacemaker surgery: a prospective double blind trial with systemic administration of antibiotic versus placebo at implantation of cardiac pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:720-6.
4. Dwivedi SK, Saran RK, Khera P, Tripathi N, Kochar AK, Narain VS, Puri VK. Short-term (48 hours) versus long-term (7 days) antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation. *Indian Heart J* 2001;53:740-2.

4.10 Antibiotikaprofylax vid allmän thoraxkirurgi

Slutsatser

Antibiotikaprofylax reducerar frekvensen kirurgiska infektioner efter lungkirurgi. För att förhindra pneumoni och empyem talar studier för att det är väsentligt att profylaxen har effekt mot såväl grampositiva kocker som de vanligt förekommande gramnegativa bakterierna. Det går inte att bedöma om 24 timmars profylax är lika effektivt som 48 timmar. Beträffande sårinfektioner ter sig skillnaderna små mellan olika antibiotikapreparat och olika duration av profylaxen.

Evidensgraderade resultat

- Antibiotikaprofylax reducerar frekvensen kirurgiska infektioner efter lungkirurgi. Detta är tydligast visat för sårinfektioner (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Beträffande pneumoni och empyem talar studier för att det är väsentligt att profylaxen har effekt mot såväl grampositiva kocker som de vanligt förekommande gramnegativa bakterierna, framför allt *Haemophilus influenzae* (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Vidare talar en enstaka randomiserad studie för att 48 timmars cefuroxim-profylax bättre förebygger pneumoni och empyem än enbart två perioperativa doser. Det går inte att bedöma om 24 timmars profylax är lika effektivt som 48 timmar (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Beträffande sårinfektioner saknas tillräckligt stora studier för att ge stöd för en profylaxregim över en annan. Skillnaderna ter sig små mellan olika antibiotikapreparat och olika duration av profylaxen (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Tabell 4.10.1 Effekten av antibiotikaprofylax jämfört med placebo vid allmän thoraxkirurgi.

Effekt-mått	Antal patienter (antal studier)	Infektioner i standard-grupp (min-max)	Infektioner med profylax	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Post-operativ sårinfektion	5 RCT i en systematisk översikt + 1 RCT	14–18%	1,5–4%	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Baserat på metaanalys av Frimodt-Möller 1992 och RCT av Aznar 1991 [1,2] Studiekvalitet –1

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Bakgrund

Definition och begränsningar

Med allmän thoraxkirurgi avses thoraxkirurgi som inte omfattar hjärtkirurgi, dvs huvudsakligen lungkirurgi samt kirurgi på bröst-korgsväggen eller mediastinum. Detta avsnitt avser enbart lungkirurgi som dominerar volymmässigt. De studier som finns är därför till övervägande delen gjorda på lungkirurgi. Öppen lungkirurgi utförs nästan alltid via thorakotomi (till skillnad från hjärtkirurgi som vanligen utförs via sternotomi). Slutsatserna i detta avsnitt är inte tillämpliga i de fall lungkirurgi eller andra icke hjärtkirurgiska ingrepp utförs via sternotomi. Esofaguskirurgi (ofta utfört via thorakotomi) behandlas heller inte i detta kapitel (se Kapitel 4.1).

Lungkirurgi

I Skandinavien dominerar operationer för malign lungsjukdom, dessutom är operation för pneumothorax/emfysemsjukdom vanligt förekommande. Tre kirurgiska infektionskomplikationer förekommer efter lungkirurgi: sårinfektion, empyem (varansamling i lungsäcken), samt pneumoni (lunginflammation). Frekvenserna av dessa utan antibiotikaprofylax har uppskattats till cirka 13–22 procent sårinfektion, 3–9 procent empyem samt 21–32 procent pneumoni [2]. Definitionerna, framför allt av postoperativ pneumoni, skiftar dock mellan olika studier. Opera-

tionstekniken har även ändrats sedan dessa studier utfördes på 1980-talet eller tidigare, bl a genom införandet av suturmaskiner vilket teoretiskt skulle kunna innebära lägre bakteriespridning vid lungresektioner jämfört med manuell suturteknik. Titthålsteknik (thorakoskopi) har även blivit allt vanligare förekommande vid lungoperationer.

Etiologi

Beträffande sårinfektioner dominerar stafylokocker som agens. Vid empyem och pneumoni är däremot ett stort antal olika agens såsom stafylokocker, streptokocker, och inte minst gramnegativa bakterier som *Haemofilus influenzae* och *Klebsiella pneumoniae*, m fl vanligt förekommande.

Frågeställningar

Följande huvudsakliga frågeställningar har behandlats:

- Minskar antibiotikaproylax infektionsrisken i jämförelse med placebo?
- Föreligger det i så fall skillnad i effekt mellan olika antibiotika-preparat eller olika duration av profylaxen?

Inklusionskriterier

Enbart randomiserade studier på lungkirurgi eller metaanalyser har inkluderats. Effektmått i studierna har varit postoperativ pneumoni, empyem och/eller sårinfektioner. De definitioner av dessa tillstånd som använts i respektive studie har accepterats.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Den primära sökningen gällde hjärtkirurgi inklusive pacemaker-inläggning samt allmän thoraxkirurgi. Totalt identifierades 628 abstrakt. Tolv artiklar från den sökningen togs fram i fulltext. Dessutom gjordes en särskild sökning för thoraxkirurgi som resulterade i 20 abstrakt. Totalt bedömdes 8 studier vara relevanta och de redovisas i Tabell 4.10.2. För detaljerad sökstrategi se Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika).

Beskrivning av studier och resultat

Effekten av antibiotika gentemot placebo

I en översiktsartikel från år 1992 gjorde Frimodt-Møller och medarbetare en metaanalys av de sammanlagt fem randomiserade dubbelblindade studier som publicerats fram till dess [2]. De sammantagna infektionsfrekvenserna från samtliga dessa fem studier beräknades och var för antibiotika respektive placebo: beträffande empyem, 3 respektive 6 procent ($p > 0,05$); pneumoni, 17 respektive 27 procent ($0,01 > p > 0,001$); sårinfektioner 4 respektive 18 procent ($p < 0,001$). Författarnas slutsats var att antibiotika har effekt på frekvensen sårinfektioner, pneumonier och empyem.

De fem underliggande studierna är av varierande kvalitet, var för sig små och dessutom har olika preparat och olika duration av profylaxen tillämpats. Antibiotika med relativt smalt spektrum – en första generations cefalosporin (cefazolin/cefalotin, tre studier) eller bensylpenicillin (en studie) – har studerats. I en studie gavs dock profylaxen med cefuroxim, men då endast administrerat som en subkutan/intramuskulär injektion i det kirurgiska incisionsområdet omedelbart före operationsstart. Detta resulterade i en signifikant reduktion av sårinfektioner och en trend mot färre pneumonier [3].

Den enda randomiserade studie gentemot placebo som identifierats och som inte är inkluderad i ovanstående metaanalys publicerades år 1991 och jämförde cefazolin mot placebo på huvudsakligen lungoperationer [1]. Studien är av hög kvalitet och författarna fann en signifikant reduktion av sårinfektioner (14 procent i placebogrupperna och 1,5 procent i cefazolingruppen, $p < 0,01$). Beträffande empyem och pneumoni var infektionsfrekvensen i antibiotikagruppen hälften så hög som i placebo-grupperna men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta.

Skillnad mellan olika antibiotika

Fyra studier har identifierats som direkt jämför olika antibiotika. Tarkka och medarbetare jämförde ett dygns cefuroxim mot fem dagars doxycyklin och fann en tendens till bättre effekt av cefuroxim, speciellt rörande mindre allvarliga infektioner [4]. Krasnik och medarbetare fann inga statistiskt signifikanta skillnader mellan ett dygns bensyl-

penicillin och ett dygns cefuroxim [5]. Dock var såväl totala infektionsfrekvensen som pneumonifrekvensen i cefuroximgruppen endast knappt två tredjedelar av den i bensylpenicillin-gruppen. Möjligheten att en sann skillnad förbisettes pga otillräcklig studiestorlek (typ II-fel) måste därför beaktas.

Boldt och medarbetare jämförde ampicillin + sulbactam (en betalaktamshämmare) med cefazolin. Som utfallsmått användes postoperativ bronkopulmonell infektion. Man fann att ampicillin + sulbactam var signifikant effektivare. Av tabeller i artikeln framgår att skillnaden i effekt till stor del kan hänföras till en bättre effekt av ampicillin + sulbactam mot *Haemofilus influenzae* (vilka var resistenta mot cefazolin) [9].

I en studie från Turkiet publicerad år 2003 jämfördes cefuroxim i 48 timmar med en fjärde generations cefalosporin (cefepim) i 24 timmar. Cefuroxim befanns vara marginellt effektivare men skillnaden var inte statistiskt signifikant [6]. Samtliga ovanstående studier är små och i ett par studier har även durationen varierat mellan grupperna.

Duration av profylaxen

Endast två studier har identifierats. Bernard och medarbetare jämförde två doser cefuroxim (vid anesthesi-induktion och upprepat efter två timmar) med fortsatt cefuroximprofylax var åttonde timme i 48 timmar och fann signifikant bättre effekt av 48-timmarsregimen. Ingen skillnad förelåg i sårinfektionsfrekvens (1 procent i varje grupp) men en signifikant reduktion av pneumoni (17 mot 30 procent) och empyem (1 mot 6 procent) sågs med den längre profylaxen [7]. Studien var placebo-kontrollerad och av hög kvalitet. Detta skiljer sig mot den andra identifierade studien av medelhög kvalitet där man inte såg någon skillnad i infektionsfrekvens mellan en singeldos jämfört med sex doser av cefazolin [8]. En uppenbar svaghet i den sista studien är cefazolins sannolikt begränsade effekt mot pneumoni och empyem, vilket var just de två komplikationer där en bättre effekt sågs med den längre profylaxen i första studien.

Diskussion/sammanfattning

Trots brister i enskilda studier, samt skillnader i preparatval och administration är resultaten från placebostudierna samstämmiga, speciellt tydligt avseende sårinfektioner, till förmån för antibiotikaprofylax. Även en reduktion av frekvensen pneumoni förefaller föreligga. När det gäller empyem är frekvensen lägre och man saknar därför ”power” i studierna, men trenderna i studierna talar för en halvering av empyemfrekvensen. Man kan notera att de antibiotika som undersökts i dessa tidiga studier inte har ett optimalt antibakteriellt spektrum mot de bakterier som vanligast ger pneumonier och postoperativa empyem. Det kan inte anses motiverat med ytterligare placebokontrollerade studier för att bevisa effekten av antibiotikaprofylax.

När det gäller skillnader mellan olika antibiotika är dokumentationen mer sparsam. Ur etiologisk synvinkel kan man anta att det är väsentligt att profylaxen har god effekt mot såväl grampositiva kocker som de vanligt förekommande gramnegativa bakterierna, framför allt *Haemophilus influenzae*, för att förebygga postoperativ pneumoni och empyem. Studierna ger även stöd för det antagandet. Beträffande sårinfektioner finns inga studier som visar på skillnad i effekt mellan olika antibiotika. Dock är sårinfektionsfrekvensen så låg att studiestorleken skulle behövt vara avsevärt större än hittills utförda studier för att upptäcka skillnader mellan olika preparat. Det är tveksamt om så stora studier är klinisk befogade.

Beträffande duration visade den mest relevanta av endast två identifierade studier bättre effekt av två dygns profylax jämfört med två perioperativa doser mot pneumoni och empyem, men inte mot sårinfektioner. Ytterligare studier av durationen som jämför profylax givet som enkeldos, under 24 timmar respektive 48 timmar är berättigade och önskvärda.

Vid ingrepp i lungparenkymet är operationen att betrakta som renkontaminerad kirurgi eftersom bakterier normalt förekommer i luftvägarna som delas, medan själva operationssåret i bröstkorgsväggen är att betrakta som rent. Det är alltså att märka att sårinfektioner sannolikt skiljer sig från empyem och pneumoni beträffande såväl bakteriell

etiologi som uppkomstmekanism. Detta skulle kunna förklara en viss skillnad i resultaten mellan olika studier, beroende på vilken infektionskomplikation (sårintektion eller pneumoni) man valt att fokusera på.

Fler studier behövs. Cefuroxim är det bäst dokumenterade preparatet. Jämförelser med andra antibiotika är motiverade.

Table 4.10.2 Thoracic surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Aznar 1991 [1] Spain	RCT	Pts undergoing pulmonary resection, persistent pneumothorax, non-pulmonary thoracic surgical procedures excluding those involving the oesophagus, explanatory thoracotomies Female/male: 23/104 Mean age: 52.5±16 years Follow-up immediate post-op and at minimum 6 months	I: Cefazolin 1 g single dose iv 30 min pre-operatively (n=70)	C: Placebo 1 g single dose iv 30 min pre-operatively (n=57)	<u>Surgical wound infections</u> I: 1 pt (1.5%) C: 8 pts (14%) p<0.01 <u>Pleural cavity</u> I: 5 pts (7%) C: 8 pts (14%) ns <u>Pneumonia</u> I: 3 pts (4.3%) C: 5 pts (8.8%) ns	4 pts died, 1 in placebo group and 3 in cefazolin group	High
Bernard 1994 [7] France	RCT	Pts undergoing thoracotomy with lung resection Female/male: 27/174 <u>Mean age</u> I: 56 (19–78) years C: 61 (17–81) years Follow-up to the day of discharge from hospital	I: Cefuroxime 1.5 g iv at induction of anesthesia + 2 h later, then every 6 h after the secondary infusion (total 48 h) (n=101)	C: Cefuroxime 1.5 g iv at induction of anesthesia + 2 h later, then placebo every 6 h after the secondary infusion (total 48 h) (n=102)	<u>Wound infection</u> I: 1 pt (1%) C: 1 pt (1%) ns <u>Pneumonia</u> I: 17 pts (17%) C: 31 pts (30%) p<0.01 <u>Empyema</u> I: 1 pt (1%) C: 6 pts (6%)	5 pts were not given the full treatment	High
Boldt 1999 [9] Germany	RCT	Consecutive pts undergoing elective pulmonary resection. <u>Mean age</u> I: 63.3 years C: 64.8 years Follow-up 3 days post-op	I: Single dose ampicillin 1.5 mg + sulbactam (n=60)	C: Cefazolin 2 g (n=60)	<u>Additional antibiotics</u> I: 2 pt C: 10 pts Sign <u>Stay in intensive care units >1 day</u> I: 2 pts C: 8 pts Sign	2 died, 1 in I, 1 in C, not related to pulmonary infection	Moderate

The table continues on the next page

Table 4.10.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Frimodt-Moller 1992 [2] Denmark	Review	5 RCT	I: Antibiotic prophylaxis administered immediately before operation	C: Placebo	<u>Wound infection</u> I: 4% C: 18% <u>Pneumonia</u> I: 17% C: 27% <u>Empyema</u> I: 3% C: 6%		Moderate
Krasnik 1991 [5] Denmark	RCT	Pts undergoing elective thoracotomy No data on age and sex. Follow-up during hospital stay, usually 10 days and at 3 months	I: PcG 5 million IU iv. First dose immediately before surgery + 3 doses at 8 h interval (n=48)	C: Cefuroxime 1.5 g iv. First dose immediately before surgery + 3 doses at 8 h interval (n=46)	<u>Wound infection</u> I: 3 pts (6%) C: 2 pts (4%) <u>Empyema</u> I: 1 pt (2%) C: 1 pt (2%) <u>Pneumonia</u> I: 13 pts (27%) C: 8 pts (17%) <u>Septicemia</u> I: 1 pt (2%) C: 1 pt (2%) No sign difference between groups	6 pts (6%)	Moderate
Olak 1991 [8] United Kingdom	RCT	Pts undergoing thoracotomy and lung resection. <u>Female/male</u> I: 30%/70% C: 28%/72% <u>Mean age</u> I: 62 years C: 63 years Follow-up during hospital stay and at 6 weeks	I: Cefazolin 1 g iv at induction of anesthesia + 5 doses of placebo at 8 h interval (n=99)	C: Cefazolin 1 g iv at induction of anesthesia + 5 doses at 8 h interval (n=100)	<u>Wound infection</u> I: 0 pts C: 2 pts <u>Chest infection</u> I: 8 pts C: 8 pts <u>Empyema</u> I: 3 pts C: 3 pts No sign difference between groups	1 pt	Moderate

The table continues on the next page

Table 4.10.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Tarkka 1987 [4] Finland	RCT	Pts undergoing elective thoracotomy and probable pulmonary resection. Female/male: 19/101 <u>Mean age</u> I: 58 years (33–76) C: 61 years (41–77) Follow-up 2 months	I: Doxycycline 200 mg po 1 day pre-op. During operation 100 mg iv, post-op 100 mg po for 3 days (n=90)	C: Cefuroxime 1.5 g during anesthesia. Post-op 0.75 g x 3 at 8 h interval (n=60)	<u>Empyema</u> I: 2 pts C: 2 pts <u>Pneumonia</u> I: 3 pts C: 2 pts <u>Minor infections</u> I: 14 pts C: 6 pts p<0.05	10 pts (2 died of pulmonary embolism, 1 of pleural empyema)	Moderate
Turna 2003 [6] Turkey	RCT	Pts undergoing elective thoracotomy. Female/male: 18/84 <u>Mean age</u> I: 40.3±12.1 years, C: 48.1±16.2 years Follow-up period not stated	I: Cefuroxime 1.5 g iv 1 h pre-op, then at 12 h interval for 48 h (n=50)	C: Cefepime 1 g for 24 h after surgery (n=52)	<u>Wound infection</u> I: 1 pt (2%) C: 2 pts (3.8%) <u>Severe broncho-pneumonia</u> I: 1 (2%) C: 4 (7.6%) <u>Pneumonia</u> I: 6 pts (12%) C: 8 pts (15.3%) <u>Empyema</u> C: 0 pts I: 2 pts (3.8%) No sign difference between groups	0	Moderate

C = Control group; h = Hour; I = Intervention group; iv = Intravenous; po = Per os; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Aznar R, Mateu M, Miro JM, Gatell JM, Gimferrer JM, Aznar E, et al. Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: cefazolin versus placebo. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:515-8.
2. Frimodt-Moller N, Krasnik M. [Antibiotic prophylaxis in lung surgery. A review]. *Ugeskr Laeger* 1992;154:1959-62.
3. Walker WS, Faichney A, Raychaudhury T, Prescott RJ, Calder MA, Sang CT, et al. Wound prophylaxis in thoracic surgery: a new approach. *Thorax* 1984;39:121-4.
4. Tarkka M, Pokela R, Lepojarvi M, Nissinen J, Karkola P. Infection prophylaxis in pulmonary surgery: a randomized prospective study. *Ann Thorac Surg* 1987;44:508-13.
5. Krasnik M, Thiis J, Frimodt-Moller N. Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery. A double-blind study of penicillin vs. cefuroxime. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;25:73-6.
6. Turna A, Kutlu CA, Ozalp T, Karamustafaoglu A, Mulazimoglu L, Bedirhan MA. Antibiotic prophylaxis in elective thoracic surgery: cefuroxime versus cefepime. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:84-8.
7. Bernard A, Pillet M, Goudet P, Viard H. Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. A prospective randomized double-blind trial of flash cefuroxime versus forty-eight-hour cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:896-900.
8. Olak J, Jeyasingham K, Forrester-Wood C, Hutter J, al-Zeerah M, Brown E. Randomized trial of one-dose versus six-dose cefazolin prophylaxis in elective general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1991;51:956-8.
9. Boldt J, Piper S, Uphus D, Füssle R, Hempelmann G. Preoperative microbiologic screening and antibiotic prophylaxis in pulmonary resection operations. *Ann Thorac Surg* 1999;68:208-11.

4.11 Sluten inläggning av thoraxdränage (Bülau-dränage)

Slutsatser

Profylaktisk antibiotika ger sannolikt en liten reduktion av frekvensen empyem i samband med dränagebehandling pga thoraxtrauma. Det kan vara traumat i sig, snarare än dränaget som utgör infektionsrisken. Frekvensen empyem efter trauma är låg utan profylax, även efter penetrerande skador och den absoluta riskreduktionen med antibiotika förefaller liten. Slutsatsen bygger på patientmaterial från stora amerikanska traumacentra med stor andel penetrerande trauma (kniv- och skottskador) varför validiteten sannolikt är låg för svenska förhållanden. En eventuell effekt måste även ställas mot risken för superinfektion med resistenta bakterier.

Evidensgraderade resultat

- Profylaktisk antibiotika ger sannolikt en liten reduktion av frekvensen empyem i samband med dränagebehandling pga thoraxtrauma (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Det bör påpekas att det kan vara själva traumat i sig och inte dränagebehandlingen som utgör infektionsrisken.
- Det går inte att bedöma vilken duration av profylax (enbart vid inläggningen eller under hela dränagebehandlingen) som är optimal (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Inga studier har identifierats som rör antibiotikapfylax vid thoraxdränage på icke traumatisk indikation (t ex spontan pneumothorax), möjligen pga att infektion i dessa fall aldrig identifierats som ett kliniskt problem.

Tabell 4.11.1 Antibiotikaprofylax jämfört med placebo vid slutet inläggning av thoraxdränage.

Effekt-mått	Antal patienter (antal studier)	Infektioner i standard-grupp (min–max)	Infektioner i antibiotika-grupp	Veten-skapligt underlag	Kommentarer
Empyem	1 029 (3 RCT, 1 systematisk översikt)	3–8,5%	0–3%	Begränsat ⊕⊕○○	[1–4]

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Bakgrund

Inläggning av slutet thoraxdränage (så kallat Bülau-dränage) i lung-säcken sker för att evakuera luft (pneumothorax), blod (hemothorax) eller annan vätska.

Det är ett frekvent förekommande ingrepp, som vanligen utförs av såväl thoraxkirurger som anesthesiologer och allmänkirurger, beroende på lokala traditioner. Beroende på indikationen för dränaget kan det sedan ligga kvar i pleurahålan upp till flera veckor, i enstaka fall ännu längre. Behandlingskrävande pneumothorax kan uppträda spontant eller efter thoraxtrauma (penetrerande eller trubbigt). Trauma är helt dominerande orsak till hemothorax.

Teoretiskt skulle ett dränage i lungsäcken kunna orsaka empyem (var i lungsäcken) eller infektion i incisionskanalen genom bröstkorgsväggen. Empyem i samband med dränagebehandling pga thoraxtrauma förekommer i mycket stora retrospektiva material i en frekvens av cirka 1,5–3 procent [5,6]. Det är något mindre vanligare efter trubbigt än efter penetrerande thoraxtrauma (och vanligare efter skottskador än knivskador).

Frågeställningar

- Minskar antibiotikaprofylax infektionsrisken i jämförelse med placebo i samband med inläggning av slutet thoraxdränage pga thoraxtrauma?
- Är profylaxen i så fall effektiv vid själva inläggningen eller så länge dränaget ligger på plats?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

De studier som återfunnits rör uteslutande patienter med trauma. Samtliga studier är genomförda vid stora, företrädesvis amerikanska, traumacentra.

Ingen studie på profylaktisk antibiotika vid thoraxdränage pga spontan pneumothorax har återfunnits. Detta faktum kan möjligen avspegla att infektion över huvud taget inte är något kliniskt problem på icke traumapatienter med thoraxdränage.

Den kliniskt viktiga infektiösa komplikationen till dränagebehandling av pneumo- eller hemothorax är empyem (var i lungsäcken, vilket ofta kräver kirurgisk åtgärd). Vissa av de funna studierna inkluderar även pneumoni i infektionskomplikationer. Eftersom pneumoni måste sägas helt vara en följd av traumat, vanligen lungkontusion och inte alls kopplat till dränagebehandlingen, har dock inte pneumoni inkluderats som utfallsmått vid denna genomgång.

Empyem orsakas vanligen av *Staphylococcus aureus*. Studier som jämför effekt av antibiotika med ingen eller dålig effekt mot dessa kan tillmätas lägre relevans.

Beskrivning av studier och resultat

Antibiotika mot placebo

Fallon och medarbetare publicerade 1992 en metaanalys av dittills totalt sex publicerade randomiserade studier där man fann en signifikant reduktion av empyem med antibiotika [1]. Metaanalysen bedömdes ha

medelhög kvalitet. Fyra av de ingående studierna visade att frekvensen empyem sammantaget var fem gånger högre i kontrollgrupperna (OR ratio 5,27 (95 procent KI 1,82–15,32)). De underliggande studierna var dock var för sig små och ingen visade i sig en signifikant skillnad, olika antibiotika användes och i tre av totalt sex studier inkluderades bara patienter med penetrerande trauma.

Utöver ovan nämnda metaanalys har ytterligare tre randomiserade studier identifierats. Nichols och medarbetare publicerade 1994 en dubbelblindad, placebokontrollerad, randomiserad studie på patienter med huvudsakligen penetrerande (113 av totalt 119) thoraxtrauma [4]. Man gav 1 g cefonicid eller placebo en gång var 24:e timme så länge dränaget var på plats och man fann en gränssignifikant reduktion av totala infektionsfrekvensen i gruppen (1,6 procent mot 10,7 procent; $p = 0,0505$). Frekvensen empyem var lägre: 0 procent i antibiotikagruppen och 5,4 procent (tre fall) placebogruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Gonzalez och medarbetare publicerade 1998 en likaledes dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad studie på thoraxtrauma (75 procent penetrerande thoraxskador) [2]. Patienterna fick 1 g cefazolin (71 patienter) eller placebo (68 patienter) var åttonde timme tills dränaget avlägsnades. Två fall av empyem sågs, båda i placebogruppen (icke signifikant).

Maxwell och medarbetare publicerade 2004 en multicenterstudie där patienterna randomiserades i tre grupper: (A) 1 g cefazolin var åttonde timme under dränageperioden, (B) 1 g cefazolin var åttonde timme i 24 timmar, därefter placebo under resten av dränageperioden och (C) placebo var åttonde timme under dränageperioden [3]. Studien avbröts efter 224 inkluderade patienter (powerberäknad för cirka 1 200 patienter) pga rekryteringssvårigheter (trots att studien genomfördes vid 8 stora amerikanska traumacentra). Knappt två tredjedelar av fallen utgjordes av penetrerande skada. Man fann 0 procent empyem i grupp A, 2,5 procent i grupp B samt 5,6 procent i placebogruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Studien bedöms ha den högsta kvaliteten av de granskade. Fler fall av infektioner med multiresistenta bakterier noterades i

grupp A. Författarnas egen slutsats var att detta, i kombination med en låg absolut riskreduktion, starkt talar emot rutinmässig användning av profylaktisk antibiotika.

Duration av profylaxen

Två studier har identifierats, dels ovanstående studie av Maxwell och medarbetare [3], dels en randomiserad studie från Sydafrika av Demetriades och medarbetare [7]. Totalt 188 patienter med penetrerande thoraxtrauma randomiserades till (A) 1 g ampicillin intravenöst innan dränageinläggning eller (B) detsamma följt av 500 mg ampicillin peroralt var sjätte timme så länge dränaget var på plats. Ingen skillnad i infektionsfrekvens sågs mellan grupperna (0 procent i grupp A mot 1,1 procent (ett fall) i grupp B). Ingen skillnad sågs mellan grupperna i frekvenserna av pneumoni eller sårinfektion.

Diskussion/sammanfattning

Frekvensen empyem efter thoraxtrauma är låg. De studier som återfunnits kommer uteslutande från stora traumacentra, företrädesvis i USA, och även i dessa, med svenska mått mätt mycket stora patientmaterial är det svårt att påvisa någon kliniskt relevant effekt av antibiotika.

Man bör vidare notera att skadorna i flertalet studier domineras av penetrerande thoraxtrauma (knivskador och skottsador) vilket gör att överförbarheten till svenska förhållanden är begränsad.

Rekrytering av tillräckligt antal patienter har visat sig omöjligt även inom ramen för en multicenterstudie som inkluderar flera stora amerikanska traumacentra. Den jämförelsevis låga frekvensen thoraxtrauma i Sverige omöjliggör i princip en lokal studie. Man bör slutligen notera att det inte är visat om det alls är själva dränagebehandlingen, eller thoraxtraumat i sig som utgör den huvudsakliga risken för empyem. Lungkontusion till följd av trubbigt thoraxtrauma är t ex en riskfaktor för utveckling av pneumoni. Flertalet penetrerande thoraxskador innebär i sig bakteriell kontaminering av lungsäcken. Inkomplett dränering

av hemothorax har vidare angivits som oberoende en riskfaktor för empyemutveckling [5]. I så fall torde en adekvat dränagebehandling av hemothorax snarast ge en reduktion av risken för empyem. Det är därför, oavsett av tolkningen av aktuella studier, inte visat att dränagebehandling i sig utgör någon indikation för antibiotikabehandling. Ytterligare studier är önskvärda men av ovan nämnda skäl svåra att genomföra.

Table 4.11.1 Penetrating injuries of the chest.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Demetriades 1991 [7] South Africa	RCT	All pts with penetrating chest injuries. Female/male: 13/175 <u>Mean age</u> I: 29.4 years C: 27 years Follow-up daily during hospital stay and at <10 days after	I: Single dose ampicillin 1 g iv before thoracostomy tube insertion (n=95)	C: Single dose ampicillin 1 g iv before thoracostomy tube insertion + 500 mg po every 6 h for as long as the tube remained in place (n=93)	<u>Wound sepsis</u> I: 7 pts (7.4%) C: 5 pts (5.4%) <u>Empyema</u> I: 0 pts (0%) C: 1 pt (1.1%) <u>Pneumonia</u> I: 3 pts (3.1%) C: 2 pts (2.1%) No sign difference between groups	46 pts due to protocol violation	Moderate
Fallon 1992 [1] USA	Systematic review Meta-analysis	6 RCT Pts with isolated chest injury	I: Antibiotic prophylaxis	C: No antibiotic prophylaxis	<u>Empyema</u> I vs C: OR 5.27% (95% CI 1.82–15.32) <u>All infections</u> I vs C: OR 4.30% (95% CI 2.20–8.41)	0 pts	Moderate
Gonzalez 1998 [2] USA	RCT	Pts with isolated blunt or penetrating thoracic trauma requiring closed tube thoracostomy. Female/male: 28/111 <u>Mean age</u> I: 31.4 years C: 32.4 years Follow-up daily during hospital stay	I: Cefazolin 1 g at tube insertion and every 8 h until the tube was removed (n=71)	C: Placebo solution 1 g albumin at tube insertion and every 8 h until the tube was removed (n=68)	<u>Empyema</u> I: 0 pts C: 2 pts <u>Pneumonia</u> I: 0 pts C: 2 pts	0 pts	Moderate
Maxwell 2004 [3] USA	RCT Multi-centre	Pts with blunt or penetrating thoracic trauma requiring closed tube thoracostomy. Female/male: 46/178 Mean age: 36.9±14.7 years Follow-up during hospital stay and 2 weeks after	I1: Cefazolin 1 g within 1 h of tube insertion and then every 8 h until the tube was removed (n=77) I2: Cefazolin 1 g within 1 h of tube insertion and then every 8 h for 24 h (n=76)	C: Placebo (n=71)	<u>Pneumonia</u> I1: 6.5% I2: 7.8% C: 4.2% ns <u>Empyema</u> I1: 0% I2: 2.5% C: 5.6% ns	1 death due to delayed presentation of cardiac tamponade	High

The table continues on the next page

Table 4.11.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Nichols 1994 [4] USA	RCT	Pts with isolated blunt or traumatic thoracic trauma requiring closed tube thoracostomy. Female/male: 13/106 <u>Mean age</u> I: 29.1 years C: 29.6 years Follow-up during hospital stay, up to 30 days	I: Cefonicid 1 g iv once every 24 h until the tube was removed (n=84)	C: Placebo 5% dextrose in water iv once every 24 h until the tube was removed (n=75)	<u>Total infections</u> I: 1 pt C: 6 pts p<0.01 <u>Empyema</u> I: 0 pts C: 3 pts ns <u>Pneumonia</u> I: 0 pts C: 2 pts ns	40 pts (25%) because of death, surgery required, medical errors, patient entered in error, unavailable for follow-up	Moderate

C = Control group; CI = Confidence interval; h = Hour, I = Intervention group; iv = Intravenous; ns = Non significant; OR = Odds ratio; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Fallon WF, Jr, Wears RL. Prophylactic antibiotics for the prevention of infectious complications including empyema following tube thoracostomy for trauma: results of meta-analysis. *J Trauma* 1992;33:110-6; discussion 16-7.
2. Gonzalez RP, Holevar MR. Role of prophylactic antibiotics for tube thoracostomy in chest trauma. *Am Surg* 1998;64:617-20; discussion 20-1.
3. Maxwell RA, Campbell DJ, Fabian TC, Croce MA, Luchette FA, Kerwin AJ, et al. Use of presumptive antibiotics following tube thoracostomy for traumatic hemothorax in the prevention of empyema and pneumonia – a multi-center trial. *J Trauma* 2004;57:742-8; discussion 48-9.
4. Nichols RL, Smith JW, Muzik AC, Love EJ, McSwain NE, Timberlake G, Flint LM. Preventive antibiotic usage in traumatic thoracic injuries requiring closed tube thoracostomy. *Chest* 1994; 106:1493-8.
5. Eren S, Esmel H, Sehitogullari A, Durkan A. The risk factors and management of posttraumatic empyema in trauma patients. *Injury* 2008;39: 44-9.
6. Mandal AK, Thadepalli H, Chettipalli U. Posttraumatic empyema thoracis: a 24-year experience at a major trauma center. *J Trauma* 1997; 43:764-71.
7. Demetriades D, Breckon V, Breckon C, Kakoyiannis S, Psaras G, Lakhoo M, Charalambides D. Antibiotic prophylaxis in penetrating injuries of the chest. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73: 348-51.

4.12 Antibiotikaprofylax vid urologiska ingrepp

Slutsatser

Antibiotikaprofylax reducerar den postoperativa infektionsfrekvensen efter resektion av prostata och transrektal mellannålsbiopsi av prostata. För övriga diagnostiska och terapeutiska urologiska ingrepp är det vetenskapliga underlaget otillräckligt. Det finns framöver ett stort behov av väl genomförda studier och kvalitetsuppföljningsregister för att identifiera riskfaktorer för infektioner och bättre belysa behovet av antibiotikaprofylax.

Evidensgraderade resultat

Diagnostiska åtgärder

- Cystoskopi: Antibiotikaprofylax sänker frekvensen bakteriuri men den kliniska praktiska betydelsen är inte vetenskapligt dokumenterad (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Transrektal prostatabiopsi: Antibiotikaprofylax sänker infektionsfrekvensen och kan begränsas till en singeldos hos män utan kända riskfaktorer (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Urodynamisk undersökning: Antibiotikaprofylax sänker frekvensen bakteriuri men den kliniska praktiska betydelsen är inte vetenskapligt dokumenterad (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Terapeutiska åtgärder

- Transuretral resektion av blåstumör: Dokumentation saknas (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Transuretral resektion av prostata: Kort antibiotikaprofylax (<72 timmar) sänker både frekvensen av bakteriuri, nedre urinvägsinfektion och febrila infektioner inklusive sepsis (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

- Stövågsbehandling av njursten: Förekomsten av bakteriuri och symtomatiska infektioner är låg (lägre än 5 procent). Antibiotikaprofylax reducerar frekvensen bakteriuri men den kliniska praktiska betydelsen är inte vetenskapligt dokumenterad (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- För ureträskopi, perkutan stenextraktion, öppen eller laparoskopisk operation utan intrång i urinvägarna (t ex nefrektomi), öppen eller laparoskopisk operation med öppna urinvägar (t ex njurbäckenplastik, blåsresektion), total (radikal) prostatektomi och skrotal kirurgi är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för slutsatser.
- För öppen eller laparoskopisk operation med öppen tarm (t ex cystektomi med urindeviation) är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för slutsatser. Närmast jämförbar kirurgi är tarm- och kolorektal kirurgi, där antibiotikaprofylax sänker infektionsfrekvensen.

Tabell 4.12.1 Effekten av antibiotikaprofylax vid urologiska ingrepp.

Jämförelse Operation Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standard- grupp (min–max)	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt per 1 000 patienter	Veten- skapligt underlag	Kommen- tarer
Ab vs placebo Trans- rektal prostata- biopsi Febrila infektioner, sepsis, prostatit	317 (3)	26% (17–48%)	OR 0,39 (0,21 till 0,73)	151 färre	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Datapreci- sion –1
Ab vs placebo Transuretal resektion av prostata Sepsis	1 979 (8)	4,4%	OR 0,16 (0,08 till 0,34)	37 färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Baserat på metaanalys av Berry 2002 [1]

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.12.1 continued

Effekt-mått	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standard-grupp (min-max)	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt per 1 000 patienter	Veten-skapligt underlag	Kommen-tarer
Ab vs placebo Transuretral resektion av prostata Feber	1 605	26,9%	OR 0,79 (0,63 till 0,99)	44 färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Baserat på metaanalys av Qiang 2005 [2]
Korttids- vs långtids- profilax Trans- rektal prostata- biopsi Urinvägs- infektion bakteriemi	1 092 (4)	2,2% (0,2–5,8%)	OR 1,14 (0,52 till 2,48)		Starkt ⊕⊕⊕⊕	Ingen skillnad

Ab = Antibiotika; KI = Konfidensintervall; OR = Oddskvot

Bakgrund

Två typer av infektiösa komplikationer dominerar inom urologin: 1) urinvägsinfektioner, eller urinvägarnas organspecifika infektion och 2) sårinfektioner. Urinvägsinfektioner (UVI) utgör en betydande morbiditet vid urologisk kirurgi och en väsentlig andel av vårdrelaterade infektioner. Dessa utgör en ekonomisk belastning och ett onödigt lidande för patienterna. Med UVI avses både tillkomsten av asymtomatisk bakteriuri (ABU) och symtomatisk bakteriell infektion. Betydelsen av ABU efter urologiskt ingrepp är otillräckligt belyst. Symtomgivande UVI i samband med urologiska ingrepp betraktas oftast som komplicerade infektioner.

Den urologiska kirurgin har genomgått omfattande förändring under de senaste två decennierna. Endoskopisk kirurgi – endoluminal genom de naturliga urinvägarna och laparoskopiska kirurgi – har till stor del

ersatt den öppna kirurgin för vanliga urologiska åkommor. Instrumenten för diagnostik och behandling har ständigt förfinats och markant sänkt invasionsnivån på ingreppen. På senare tid har införandet av datorassisterad, så kallad robotassisterad, kirurgi ytterligare påverkat behandlingsförfarandet. Den öppna kirurgin kommer till användning i ett antal större oftast komplicerade ingrepp, såsom avlägsnandet av större njurtumörer, muskelinvasiv blåscancer, rekonstruktiv kirurgi och vid komplikationer. Den vanligt förekommande njurstensjukdomen behandlas numera med hjälp av stötvågsbehandling (ESVL), perkutan och endoluminal stenextraktion. Den medicinska behandlingen och alternativa behandlingar av prostataförstoring, har på ett märkbart sätt reducerat antalet transuretrala resektioner av prostata (TURP). Dessa omfattande förändringar har medfört att äldre studier har till viss del förlorat relevans. Det märkbara är också att antalet nya studier är fåtaliga inom specialiteten. Detta gäller inte minst den öppna och den laparoskopiska kirurgin. Dessa ingrepp får därför, av praktiska skäl, jämföras med abdominell kirurgi.

Med rena operationer förutsätts att ingreppet genomförs utan inträde i urinvägarna. Med ren-kontaminerade ingrepp förutsätts inträde i urinvägarna och/eller tarm [3]. Endoskopiska, endoluminala interventioner likställs med ren-kontaminerade operationer även i frånvaron av bakterieväxt vid urinodling.

Antibiotikaproylax vid endoskopisk urologi förutsätter preoperativ negativ urinodling (lägre än 10^4 cfu/mL) samt i vissa fall även asymtomatisk kolonisering. Flera i texten redovisade studier visar dock att förekomsten av bakteriuri inför en urologisk åtgärd ökar risken för infektion mångfaldigt.

Frågeställningar

Denna redovisning fokuserar på de vanligaste diagnostiska (cystoskopi, biopsi av prostata, urodynamisk undersökning) och terapeutiska ingreppen för urologiska cancersjukdomar, obstruktion, sten och rekonstruktion av urinvägarna. Vanlig skrotalkirurgi saknar dokumentation. Dokumentationen är bristfällig när det gäller dagliga åtgärder såsom

inläggning av uretärkateter/JJ-stent, nefrostomikateter och behovet av antibiotika vid dragning av korttids kateterbehandling. Mindre vanliga ingrepp såsom implantation av protes, operation för striktur i uretra, har inte tagits med då dokumentationen är begränsad och deras betydelse för antibiotikaförbrukningen är försumbar. Kortsiktig liksom långsiktig kateterbehandling ingår inte i uppdraget. Detta gäller också infektioner associerade med njurtransplantation.

Frågeställningarna är:

- Vilken är den förväntade infektionsfrekvensen efter olika urologiska ingrepp?
- Vid vilka urologiska diagnostiska och terapeutiska ingrepp finns det ett vetenskapligt underlag för användning av antibiotikaprofylax?
- Är det skillnad mellan olika antibiotikagrupper?
- Vilken dosering och vilka regimer är tillräckliga?

Resultat av litteratursökning och urval av studier

Den primära sökningen identifierade 198 abstrakt av artiklar om effekten av antibiotikaprofylax vid urologisk kirurgi. Av dessa utslöts i en första fas 103 artiklar som saknade relevans för ämnet, inte ingick i genomgångens kriterier eller saknade rimlig metodikbeskrivning. Totalt beställdes 95 arbeten i fulltext. Både resektion av prostata (TURP) och urodynamisk undersökning av urinblåsan har varit föremål för högkvalitativa systematiska genomgångar. Senare referenssökning har tillfört ytterligare relevanta rapporter som tagits upp dels i tabellform, dels refererats till i texten med målet att ge en mer övergripande bild av infektionspanoramats och den förväntade effekten av antibiotikaprofylax. Totalt identifierades 45 studier som redovisas i Tabell 4.12.3–4.12.11. Detaljerad sökstrategi redovisas i Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika).

Beskrivning av studier och resultat

Diagnostiska åtgärder

Cystoskopi (Tabell 4.12.3)

En överväldigande del av cystoskopier utförs i öppen vård vid enheter för urologi. Numera undersöks patienterna i allmänhet med ett flexibel cystoskop. Patienterna förbereds med lokal tvättning av underlivet med desinficerande tvål och instillation i urinröret av ett gel som innehåller både lokalbedövning och ett lokalt desinficerande medel. En enkät i Norden visade att endast 5 procent av sjukhusen gav antibiotikaproylax vid undersökningen [4]. I en undersökning från 1990 visade Clark och medarbetare att 12 av 161 (7,5 procent) av patienterna fick bakteriuri tre dagar efter cystoskopi [5]. Två nyare studier bekräftar en spontan förvärvad bakteriuri efter flexibel cystoskopi på mellan 2,7 och 4,5 procent [6,7] (ovanstående studier inte i tabell).

I en nyligen genomförd studie med flexibel cystoskopi, visades att en singeldos av trimetoprim respektive ciprofloxacin reducerade bakteriurifrekvensen från 6,8 procent (placebo) till 3,2 procent respektive 2 procent [8]. Studien var inte upplagd för utvärdering av febrila, svårare infektioner och några slutsatser kunde inte dras med hänsyn till den frågan. Denna studie stödjer en äldre undersökning som visade både en reduktion av symtomatiska urinvägsinfektioner och av pyelonefrit efter cystoskopi [9]. De övriga tabellerade studierna ger en motstridig tolkning [10–14]. Vidare är den kliniska betydelsen av bakteriuri efter urologisk instrumentering bristfälligt belyst.

Dessa resultat stödjer att frekvensen bakteriuri är förhållandevis låg, att förekomsten av kliniskt betydelsefulla infektioner är ännu lägre och att antibiotikaproylax sannolikt sänker frekvensen av bakteriuri marginellt, dock utan att dess betydelse har klart tydliggjorts. Mot den bakgrunden finns det för närvarande inte tillräckligt vetenskapligt underlag som stöder systematisk antibiotikaproylax vid cystoskopi.

Transrektal mellannålsbiopsi av prostata (Tabell 4.12.4)

Prostatacancer, den vanligaste cancerformen hos män, diagnostiseras med hjälp av ultraljudstyrd mellannålsbiopsi av prostata. Det diagnostiseras över 9 000 nya fall per år i Sverige. Undersökningen är inte helt

ofarlig. Infektion inom urogenitalsfären såsom febril urinvägsinfektion, prostatit och sepsis rapporteras i frekvenser mellan 2,9 och 10 procent i större konsekutiva patientkohorter [15,16]. I randomiserade kontrollerade studier med placebo eller ingen antibiotikaproylax anges en frekvens med bakteriuri mellan 5 och 26 procent och febril infektion upp till 10 procent, se Tabell 4.12.4 [16–30]. I äldre studier rapporteras febrila infektioner i upp till 48 procent [21]. I samtliga studier påvisas med antibiotikaproylax en signifikant reduktion av infektionsfrekvensen både när det gäller bakteriuri och febrila infektioner. Flera undersökningar har visat att hos patienter utan riskfaktorer, sänks infektionsfrekvensen ner till under 5 procent [17,22,23]. Nya studier visar att en dags behandling [27,28] och t o m en singeldos [17,25] kan infektionsfrekvensen på män utan riskfaktorer föras ner till 1 procent eller under, med sepsis i färre än hälften av fallen. I ett par observationsstudier med konsekutiva patienter bekräftas dessa resultat med låg infektionsfrekvens mindre än 1 procent hos lågrisk patienter [31,32]. Dosen kan ges i direkt anslutning till undersökningen [25]. F-kinoloner uppnår höga koncentrationer i prostata och verkar ge kliniskt bättre resultat. Det finns således ett underlag för att en singeldos antibiotikaproylax givet peroralt inom cirka en timme före biopsi-tillfället hos lågriskpatienter minskar infektionsrisken.

Det är oklart hur lång proylax patienter med riskfaktorer bör få. Följande riskfaktorer har identifierats i de olika studierna: tidigare anamnes på urinvägsinfektion och/eller prostatit, kateterbehandling, bakteriuri inducerad av anatomiska eller funktionella avvikelser i urinvägarna och diabetes mellitus. Det är oklart om spontan asymtomatisk bakteriuri innebär en ökad risk eller inte.

Urodynamisk undersökning (Tabell 4.12.5)

En systematisk genomgång har publicerats år 2008 [33]. Den inkluderar en metaanalys av åtta RCT om 995 patienter, merparten kvinnor som utreds för inkontinens. Utfallet beräknades på nytillkommen bakteriuri $>10^5$ cfu/mL. Antibiotikaproylax sänker förekomsten av bakteriuri med 40 procent, oberoende av antibiotika. Biverkningarna på antibiotika är få. Arbetsgruppen kommer till slutsatsen att 13 individer som genomgår urodynamisk undersökning måste behandlas för att förhindra en signifikant episod av bakteriuri, den kliniska betydelsen av vilken inte

är fastställd. I en undersökning med kombinerad cystoskopi och urodynamisk undersökning hos kvinnor påvisades ingen skillnad mellan profylaxgruppen med en dags behandling med långverkande nitrofurantoin (7 procent) jämfört med kontrollgruppen (5 procent) [34]. I en svensk observationsstudie med 123 konsekutiva män som genomgick tryckflödesmätning, fick 4,1 procent bakteriuri och 2,5 procent feber. Slutsatsen är att infektionsfrekvensen är låg och att det inte finns underlag för antibiotikaproylax [35] (inte i tabell). Betydelsen av bakteriuri efter urodynamisk undersökning, som vid cystoskopi, är bristfälligt belyst.

Terapeutiska åtgärder – endoskopisk kirurgi

Resektion av cancer i urinblåsan (Tabell 4.12.6)

Blåscancer diagnostiseras med hjälp av biopsi eller resektion av tumör i urinblåsan (TURB). Det finns stor variation i tumörernas storlek och allvarlighetsgrad. Kontrollcystoskopi utförs regelbundet på patienter med blåscancer och mindre tumörer koaguleras direkt. Dessa mindre ingrepp kan i stort sett jämföras med cystoskopi [11], medan större nekrotiska tumörer medför sannolikt betydligt större risk för bakteriell kolonisering och infektionskomplikationer. Det är anmärkningsvärt att det endast finns ett fåtal, äldre studier av medelhög eller låg kvalitet på detta vanligt förekommande ingrepp [36,37]. Studierna betraktar också endast enkla, mindre tumörer. Data från dessa rapporter ger dock ingen evidens för antibiotikaproylax vid TURB eller koagulation av mindre tumörer, men är inte representativa för blåscancer i ett bredare perspektiv.

Resektion av prostata (Tabell 4.12.7)

Transuretral resektion av prostata (TURP) har länge varit den vanligaste operationen för avflödeshinder orsakad av godartad prostataförstoring eller cancer i prostata. Redan år 1979 konstaterade Chodak och Plaut att användandet av antibiotika vid TURP var kontroversiellt [38].

Vid en systematisk genomgång av efterföljande studier, konstaterades att förekomsten av bakteriuri efter TURP hos preoperativt infektionsfria män, reducerades med en kort profylaktisk antibiotikakur från i genomsnitt 34 procent till 10 procent [39]. På senare år har två högkvalitativa systematiska metaanalyser omfattande 32 respektive 28 kontrollerade

studier presenterats [1,2]. Slutsatserna är identiska: en kort antibiotikakur reducerar risken för postoperativ bakteriuri från 26 procent till 9,1 procent. I den första studien har även risken för sepsis analyserats. Effekten är av än större betydelse: Risken minskar från 4,4 procent till under 1 procent. Båda analyserna tyder på att effekten är större vid längre antibiotikakur (mer än 72 timmar) än vid kortare (mindre än 72 timmar) som i sin tur är bättre än en singeldos, oberoende av antibiotika utom för nitrofurantoin. I en senare studie av Wagenlehner, bekräftas dessa resultat även om skillnaderna är mindre uttalade [40]. Denna studie mäter också den totala förbrukningen av antibiotika. Den visar att den totala mängden av förbrukad antibiotika är större i kontrollgruppen utan antibiotika.

Sammantaget finns det en hög evidensnivå för användningen av antibiotikaprofylax vid TURP för att minska på risken för postoperativ bakteriuri och febrila infektiösa komplikationer inklusive sepsis. Där-
emot saknas i litteraturen kvalitetsstudier på antibiotikaprofylax vid andra typer av ingrepp på prostata såsom öppen adenomenukleation, mikrovågsbehandling av prostata och laser-enukleation som ofta dess-
utom kräver en längre kateterbehandlingstid [41].

Extrakorporeal stötvågsbehandling av njursten (Tabell 4.12.8)

Extrakorporeal stötvågsbehandling (ESVL) är numera den vanligaste behandlingsformen för sten i njuren eller urinledaren. Det utförs flera tusen behandlingar per år i Sverige. Anmärkningsvärt få större randomiserade studier har publicerats trots att flera miljoner patienter behandlats med metoden världen över. Pearle och medarbetare redovisade 1997 en systematisk genomgång med metaanalys som inkluderade 8 prospektiva studier [42]. Förekomsten av urinvägsinfektion efter ESVL varierade mellan 0–28 procent i de samlade kontrollgrupperna mot 0–7,7 procent hos patienterna som fick antibiotikaprofylax och risken att få en UVI uppskattades statistiskt till 5,7 procent respektive 2,1 procent. Av sex randomiserade kontrollerade studier med antibiotika mot placebo eller ingen antibiotika [43–48], påvisades en signifikant reduktion av UVI endast i två [44,47]. I de övriga studierna noterades låg förekomst av bakteriuri eller symtomatisk UVI. Ett flertal studier av låg kvalitet har pekat på en förekomst av bakteriuri efter ESVL mellan

o och 5,1 procent hos patienter utan bakterieväxt i urin före behandling [49–52]. Dessa data är väl överensstämmande med analysen gjord av Pearle och medarbetare [42]. Sammantaget finns det således ett underlag för påståendet att förekomsten av bakteriuri och UVI efter ESVL är låg hos patienter med okomplicerad njursten och negativ urinodling, att antibiotika profylax reducerar endast marginellt dessa parametrars förekomst och att det inte finns något stöd för konsekvent användning av antibiotika hos dessa lågriskpatienter. I fall av kateterbehandling, uretärstent, nefrostomikateter, m fl förekommer i allmänhet en kolonisering med urinvägspatogener.

Uretäroskopi (Tabell 4.12.9)

Uretäroskopi används för både diagnostik av striktur eller tumör och behandling av njursten inom de övre avledande systemen. Som för perkutan stenextraktion betraktas endoluminala ingrepp som ingrepp i en ren-kontaminerad miljö vid negativ preoperativ odling. I allmänhet används laser för att smula sönder sten. Inga studier beträffande enbart diagnostisk uretäroskopi har påträffats. För behandling av njursten i urinledaren identifierades endast två studier [54,55]. Svårighetsgraden av detta ingrepp kan högst variera. Praktiskt sett kan proximala uretärstenar jämföras med sten i njuren och perkutan stenextraktion. En inkilad proximal sten med obstruktion är tekniskt betydligt svårare att ta bort än en distal mindre sten utan obstruktion. Bakterier är en naturlig del av så kallad ”infektionssten” och innebär en infekterad miljö med hög risk för infektiösa komplikationer som kräver en aktiv behandling [53].

De fåtal rapporterade studier, som inte tar hänsyn till ingreppets svårighetsgrad, påvisar en reduktion av postoperativ bakteriuri men inte för symtomatiska UVI [54,55]. En randomiserad studie som jämför resultaten av behandling av uretärsten med ESVL jämfört med uretäroskopi, visade att komplikationerna efter uretäroskopi, inklusive infektiösa komplikationer, var mer omfattande vid uretäroskopi [56]. Det finns således endast en begränsad evidens för antibiotikaproylax vid uretäroskopi men att antibiotikaproylax är sannolikt av betydelse, framför allt vid proximal uretärsten.

Perkutan stenextraktion (Tabell 4.12.10)

Vid större sten i njure, oftast större än 20–25 millimeter, finns indikation för perkutan stenextraktion. Ingreppet innebär en direktpunktion av ett samlingsstycke (calyx) och njurbäcken. Gången in vidgas med hjälp av stela dilatatorer eller högtrycksballong. Stenbördan fragmenteras med hjälp av ultraljud, pneumatisk kraft eller laser. Ingreppet varar inte sällan i upptill ett par timmar. Endast två studier identifierades [54,57]. Ingen skillnad i infektionsfrekvens mellan antibiotikagruppen och kontrollgruppen påvisades, men studien inkluderade endast ett begränsat antal patienter [54]. Jämförelsen av olika antibiotika tyder inte på någon skillnad [57]. Flera prospektiva uppföljande studier har påvisat bakteriuri i upp till 35 procent och febril infektion runt 10 procent hos patienter utan antibiotika tillförsel [58–60].

Det finns således i litteraturen endast begränsad evidens för antibiotikaprofylax vid perkutan stenextraktion hos patienter med steril urinodling före ingreppet. Studierna är av äldre datum och nuförtiden utförs detta ingrepp i allmänhet på större komplicerade stenar i öppna urinvägar vilket måste beaktas av operatören. Som för proximal uretärstensbehandling med uretärskopi, är antibiotikaprofylax sannolikt av värde.

Terapeutiska åtgärder – öppen och laparoskopisk kirurgi (Tabell 4.12.11)

Litteratursökning beträffande öppna och laparoskopiska ingrepp såsom total prostatektomi, nefrektomi, njurbevarande tumörresektion, rekonstruktion av njurbäcken-uretär övergång, blåsresektion och skrotalkirurgi visade en stor brist på relevanta kontrollerade studier. Det finns indikationer på att den laparoskopiska/robotassisterade kirurgin medför lägre sårinfektionsrisker vid abdominell kirurgi [61].

Utifrån litteraturen finns det ingen evidens för antibiotikaprofylax vid rena operationer inom urologin, medan det finns indikation vid renkontaminerade ingrepp och vid implantat av proteser. Vid bakteriuri (kontaminerat ingrepp) ökar risken för infektiös komplikation betydligt och förlängd antibiotikabehandling måste övervägas. Vid infekterade ingrepp behandlas i kurativt syfte och inte med profylaxschema.

Här följer några exempel:

Abdominell nefrektomi

Abdominell nefrektomi klassas som en ren operation. Endast en RCT identifierades [62]. Den tyder på en fördelaktig infektionsprofil i antibiotikaproylaxgruppen, men resultaten bekräftas inte av fler studier. Nefrouretärektomi klassas som en ren-kontaminerad operation. Ingen RCT studie har identifierats. Numera genomförs en betydande del av ingreppen med laparoskopisk teknik. Frekvensen av sårinfektion som rapporterats ligger mellan ett fåtal procent och upp mot 27 procent [63].

Njurbäckenplastik

Njurbäckenplastik är en ren-kontaminerad operation. Dokumentation om antibiotikaproylax som uppfyller inklusionskriterierna saknas. Till följd av den långvariga uretärkateterbehandlingen som följer ingreppet, kontamineras ovillkorligen urinvägarna med bakterier. Dess betydelse och grad av självläkning har hittills inte belagts.

Total (radikal) prostatektomi

Det finns inga publicerade placebo- eller antibiotikakontrollerade, randomiserade studier. Således saknas basinformation om infektionspanoramats vid total prostatektomi. Aktuell sökning identifierar en handfull studier som retrospektivt eller prospektivt redovisar frekvensen sårinfektioner och kateterberoende bakteriuri vid olika regimer av antibiotikaproylax. Det sammanfattande resultatet av dessa studier är att frekvensen sårinfektioner är låg och att en enkel-dos är tillräcklig [64–67]. Den obligatoriska postoperativa kateterbehandlingen ger upphov till en kateterrelaterad bakteriuri hos majoriteten av patienterna, men dess betydelse och antibiotikabehandlingsbehov är inte belyst.

Öppen eller laparoskopisk operation med öppen tarm

Randomiserade kontrollerade studier saknas men det finns enstaka retrospektiva eller prospektiva rapporter om uppföljning. Sårinfektion rapporteras i upp mot en tredjedel av fallen som opereras med cystektomi och urindeviation, oftast omkring 10–15 procent [68–70] trots

antibiotikaprofylax. Därtill kommer urinvägsinfektioner, pyelonefrit och sepsis.

Skrotalkirurgi

Inga RCT har identifierats genom sökning. Ett fåtal studier ger en basinformation om förväntad infektionsfrekvens. Postoperativa infektioner har rapporterats i upp till 9 procent och att antibiotikaprofylax halverar antalet [71,72]. Det vetenskapliga underlaget är dock begränsat.

Diskussion

Den omfattande förändringen av den urologiska kirurgin under de senaste 30 åren innebär att ett flertal av de studier som genomfördes på 1970- och 1980-talet till viss del förlorat sin relevans. Studier med ett mindre antal patienter, av förhållandevis låg kvalitet, blir således mer indikativa än bevis. Därför har en rad uppföljningsstudier som oftast inkluderat en större mängd patienter, tagits med i analysen.

Bakteriuri och UVI jämföras i många äldre studier. Tillkomsten av bakteriuri efter ett urologiskt ingrepp är mycket vanligt. Men det naturliga förloppet, självläkningstendensen, betydelsen av bakteriuri och behovet att behandla den är bristfälligt undersökt. Den kan ofta jämföras med en tillfällig kolonisering som inte kräver någon antibiotikabehandling. Tolkningen av resultaten av den systematiska analysen måste också sättas i relation till praxis. Om t ex vinsterna med reduktionen av bakteriuri är förhållandevis liten, men signifikant, som vid cystoskopi [8], måste detta sättas i rimlig relation till omfattningen av undersökningen och vad det skulle innebära i extra förbrukning av antibiotika.

Antalet bakterier, uttryckt internationellt i colony forming units per milliliter (cfu/mL), varierar också studierna emellan. Traditionellt har en mängd på 10^5 cfu/mL (10^8 cfu/L) ansetts som en relevant brytpunkt. Erfarenheten har dock visat att förekomsten av 10^4 – 10^5 cfu/mL (10^7 – 10^8 cfu/L) är relevant i vissa situationer. Även en definitionsmässigt steril urin (mindre än 10^4 cfu/mL) kan innebära en låg mängd bakterier i urin som kan medföra en markant ökad risk för postoperativ febril

infektion. Det finns i de redovisade studierna stora brister i rapporteringen för både de kliniska och de mikrobiologiska definitionerna, vilket försvårar jämförelsen och tolkningen av resultaten. I framtida studier måste således de numera etablerade definitionerna användas.

Njursten är en riskfaktor för förekomst av bakterier i urinvägarna. Vissa bakterier är en naturlig del av njurstensbildandet av infektionsstenar, vilket oftast påvisas med bakterieväxt i urinen (ureasproducerande arter som t ex *Proteus mirabilis*). Men det har också visats i bl a svenska studier att patogener kan odlas fram från njurstenar i upp till 20–30 procent [73]. Det har också visats att urinodling inte alltid visar någon växt av bakterier och således inte speglar den relativa risken för en infektiös komplikation i samband med njurstenbehandling [59]. Riskerna måste också sättas i relation till ingreppets förväntade och verkliga svårighetsgrad. De flesta studierna stratifierar inte svårighetsgraden och omöjliggör jämförelsen mellan studier.

Med anledning av den bristfälliga dokumentationen när det gäller dagliga åtgärder såsom inläggning av uretärkateter/JJ-stent, nefrostomatkateter samt behovet av antibiotika vid dragnings- och kateterförkortningsbehandling, kan inga slutsatser dras beträffande rimliga regimer för antibiotikaproylax eller behandling i dessa situationer.

Under det pågående arbetet med denna systematiska genomgång, publicerades en oberoende systematisk genomgång i *European Urology* [74]. Författarnas slutsats var att det fanns tillräckligt publicerat material som underlag för antibiotikaproylax endast för TURP och mellannålsbiopsi av prostata. Den aktuella analysen har kommit fram till mycket närliggande resultat. En aktualisering av tillgänglig litteratur tillsammans med en vidare inkludering av uppföljnings- och kohortstudier har lett till en bredare tolkning av rimlig evidens för antibiotikaproylax vid urologisk kirurgi. Samtidigt har två separata dokument med riktlinjer för antibiotikaproylax vid urologisk kirurgi publicerats. Den första är utgiven av European Association of Urology och bygger på en uppdaterad litteraturgenomgång och experters rimlighetsbedömning och rekommendationer [75]. Den andra är författad av en amerikansk

arbetsgrupp på uppdrag av American Association of Urology och inkluderar rekommendationer för ”best practice”, med en betydligt generösare tolkning av litteraturen [76].

Sammanfattningsvis utgör UVI och sårinfektioner en betydande morbiditet vid urologisk kirurgi som till viss del förklarar förekomsten av vårdrelaterade infektioner i storleksordning 10–12 procent [77]. Infektionsproblemen skiljer sig dock inte från övrig kirurgisk verksamhet. Det finns i framtiden ett stort behov av väl genomförda studier och kvalitetsuppföljningsregister för att identifiera faktorer för frekvensen infektioner och bättre belysa behovet av antibiotikaproylax.

Table 4.12.3 Cystoscopy.

Author Year Reference Country	Study design	Population charac- teristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Jimenez Cruz 1993 [9] Spain	RCT	Cystoscopy Follow-up 2–3 days and 1 month	I: Single dose 1 g cefri- axone im (n=1 115)	C: No ab (n=1 057)	<u>ABU</u> I: 1.5% C: 3% <u>Symptomatic UTI</u> I: 2.5% C: 10.2% <u>Pyelonephritis/epididymitis/prostatitis</u> I: 1/3/1 pts C: 11/5/0 pts	3.3%	High Significant reduction of BU/UTI from 10.2 to 2.5%. Fewer severe infections in ABP group
Johnson 2007 [8] United Kingdom	RCT	FC Follow-up 5 days	I1: Single dose trimetoprim 200 mg (n=690) I2: Single dose ciprofoxacin 500 mg po (n=653)	C: Placebo (n=658)	<u>BU</u> I1: 22/690 (3.2%) I2: 13/653 (2%) C: 45/658 (6.8%) I1 vs C: OR 0.29 (95% CI 0.17–0.48) I2 vs C: p<0.001 OR 0.49 (95% CI 0.32–0.75)	16%	High Baseline BU before FC=3.9%
Karmouni 2001 [10] France	RCT	FC, no BU prior to FC	I: Single dose norfloxacin 400 mg (n=67)	C: No ab (n=59)	<u>BU/UTI >100 000 cfu/mL</u> I: 2/67 (3%) C: 3/59 (5%) Overall BU after FC=4%. No significant reduction of BU No difference men and women	Not reported	Moderate No rational for ABP in FC
MacDermott 1988 [11] United Kingdom	RCT	Cystoscopy. No BU	I: 3 doses 1 g cephradine within 24 h (n=47)	C: No ab (n=51)	<u>BU/UTI >100 000 cfu/mL</u> I: 1/47 (2.1%) C: 8/51 (15.7%) Significant reduction of BU/UTI from 15.7 to 2.1%	11%	High E coli most frequent general anesthesia
Manson 1988 [12] USA	RCT	Cystoscopy No BU before Follow-up 2 weeks	I: 3 days po TMP/SMZ, nitrofurantoin or a cephalosporine (n=84)	C: No ab (n=84)	<u>BU/UTI >100 000 cfu/mL</u> I: 1/66 (1.5%) C: 2/72 (2.8%) ns	18%	Moderate Large drop out

The table continues on the next page

Table 4.12.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population charac- teristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Tsugawa 1998 [13] Japan	RCT	Cystoscopy, no BU prior Follow-up 1 month	I: Single dose sparfloxacin 200 mg po (n=24)	C: No ab (n=21)	<u>BU $\geq 10\ 000$ cfu/mL; pyuria ≥ 5 WBC</u> I: 0 C: 0 <u>Fever</u> I: 0 C: 0	Not indicated	Moderate
Wilson 2005 [14] New Zealand	RCT	FC/no ab prior Follow-up 7 days	I: Single dose norfloxacin 400 mg po (n=122)	C: Placebo (n=112)	<u>Symptomatic UTI and BU</u> I: 0.89% C: 0.82% ns <u>Asymptomatic BU</u> I: 0.82% C: 2.7% ns	29 excluded because of incomplete data acquisition	High Low infection rate. Study discontinued

ab = Antibiotic; ABP = Antibiotic prophylaxis; ABU = Asymptomatic bacteriuria;
 BU = Bacteriuri; C = Control group; cfu = Colony Forming Units; CI = Confidence
 interval; FC = Flexible cystoscopy; h = Hours; I = Intervention group; im = Intramuscular;
 n = Number of patients; ns = Non significant; OR = Odds ratio; po = Per os (tablets);
 RCT = Randomised controlled trial; SMZ = Sulfametoxazol; TMP = Trimetoprim; UTI =
 Urinary tract infection

Table 4.12.4 Transrectal prostatic biopsy (TPB).

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Aron 2000 [17] India	RCT	Transrectal core prostate biopsy. Follow-up 48 h after biopsy	I1: Singel dos Ciproflox 500 mg + tinidazol 600 mg po + placebo until 3 days (n=79) I2: Ciprofloxacine 500 mg + tinidazol 600 mg po for 3 days (n=77)	C: Placebo 3 days (n=75)	<u>Bacteriuri</u> I1: 4/79 (5%) I2: 6/77 (7.8%) C: 14/75 (18.7%) I1 vs C: p=0.01 I1 vs I2: ns <u>Fever/bacteraemia/prostatitis</u> I1: 2/0/8 I2: 2/1/3 C: 5/2/6	Not indicated	High
Aus 1996 [18] Sweden	RCT	Transrectal core prostate biopsy. No special patient selection. Risk factor analysis included. n=500	I: Norfloxacin 400 mg x 2 for 1 day (n=245)	C: Norfloxacin 400 mg x 2 for 1 week (n=246)	<u>Symptomatic UTI</u> I: 27/245 (11%). 12/27 had fever C: 12/246 (4.9%). 7/12 had fever <u>Infection in patients</u> I: With RF: 15/84 (17.9%) With no RF: 12/161 (7.5%) C: With RF: 3/90 (3.3%) With no RF: 9/156 (5.8%)	2%	High One week norfloxacin superior to 1 day. The most pronounced effect was seen in patients with any RF (indwelling catheter, history UTI or prostatitis, diabetes)
Briffaux 2009 [19] France	RCT	Transrectal core prostate biopsy. Negative urine culture and no risk factors. Evaluation at 5 days after biopsy	I: Single dose 1 g ciprofloxacine orally (n=139)	C: Ciprofloxacine 500 mg x 2 for 3 days (n=149)	<u>Asymptomatic bacteriuri</u> I: 6/139 (4.5%) C: 6/149 (4.2%) ns <u>Acute prostatitis</u> I: 1/139 (0.75%) C: 1/149 (0.7%) ns	10%	High

The table continues on the next page

Table 4.12.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Cormio 2002 [20] Italy	RCT	Transrectal core prostate biopsy. Pre-biopsy negative u-culture	I: Piperacillin/tazobactam im twice daily for 2 days (n=72)	C: Ciprofloxacin 500 mg oral x 2 for 2 days (n=66)	<u>Bacteriuria >100 000 cfu/mL</u> I: 2/72 (2.8%). No symptomatic C: 3/66 (4.5%). 2 symptomatic ns <u>Fever</u> I: 0/72 C: 1/66	<10%	Moderate No difference between the two regimens
Crawford 1982 [21] USA	RCT	Transrectal core prostate biopsy. n=63. No UTI, no ab 2 weeks prior to TPB. Follow-up 48 h after TPB and 2 weeks (100 000 cfu/mL)	I: Carbenicillin 2 tablets x 4 (8 tablets for 24 h) (n=23) (evaluable)	C: Placebo 2 tablets x 4 (8 tablets for 24 h) (n=25) (evaluable)	<u>Positive urine culture</u> I1: 2/23 (8.6%) at 48 h and 2/23 (8.6%) at 2 weeks C: 9/25 (36%) at 48 h p=0.017 5/25 (20%) at 2 weeks p=0.028 <u>Fever or sepsis</u> I: 4/23 (17%) C: 12/25 (48%) p=0.026	24%	High Carbenicillin decreases the infectious complication rates
Isen 1999 [22] Turkey	RCT	Transrectal core prostate biopsy/n=110 No ab 3 days prior; no catheter, VHD, diabetes mellitus, steroid use, prostatitis. Follow-up 7–10 days post biopsy	<u>Single dose</u> I1: Ofloxacin 400 mg po (n=42) I2: TMP/SMX 160/800 mg po (n=45)	C: No ab (n=23)	<u>Bacteriuria</u> I1: 2/42 (4.8%) I2: 3/45 (6.7%) C: 6/23 (26.1%) I1, I2 vs C sign I1 vs I2 ns	Not reported	Moderate Small sample size
Kapoor 1998 [23] USA	RCT	Transrectal core prostate biopsy No BU, no ab prior 1 week, no indwelling catheter. Follow-up 15 days after biopsy	I: Single dose ciprofloxacin 500 mg po (n=269)	C: Placebo (n=268)	<u>Bacteriuria >10 000 cfu/mL</u> I: PP 6/227 (3%) ITT 7/241 (3%) C: PP 19/229 (8%) ITT 21/242 (9%) sign <u>Clinical response of symptomatic UTI</u> I: Success rate 97% C: Success rate 95% ns	18%	High

The table continues on the next page

Table 4.12.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Larsson 1999 [24] Sweden	Case- control	Transrectal core prostate biopsy of prostate	I: Ciprofloxacin 750 mg + metronidazole 400 mg 6 h prior to and 6 h after biopsy (n=289)	C: No ABP (n=145) (historical controls)	<u>Febrile UTI</u> I: 5/289 (1.7%) C: 9/145 (6.2%) <u>Hospitalisation</u> I: 1/289 for totally 3 days C: 5/145 for totally 42 days	3%	Moderate ABP reduces the infectious rate. It is economically an advantage
Lindstedt 2006 [25] Sweden	Cohort study Register	Transrectal core prostate biopsy risk factors (bacte- riuria, catheter, history of UTI or prostatitis) excluded	I: Ciprofloxacin 750 mg at biopsy (n=531)	C: Ciprofloxacin 750 mg 2 h before biopsy (n=791)	<u>Febril UTI</u> I: 6/531 (1.1%) C: 6/791 (0.8%) <u>Hospitalisation/sepsis</u> I: 5/1 322 (0.38%)/ 2/12 Febrile UTI C: 0	<5%	High Two centre parallel study. Own controls No difference in timing 2 h before or at time of biopsy
Melekos 1990 [26] Greece	RCT	Transrectal core prostate biopsy. Negative urine and blood culture prior to TPB. No instrumentation 24 h before. n=38 Follow-up 1 d post biopsy	I: Piperacillin 2 g iv 2 h prior and 2 h after biopsy (n=22)	C: No ABP (n=16)	<u>Bacteriuria (>100 000 cfu/mL)</u> I: 2/22 (9%) C: 5/16 (31%) <u>Bacteremia</u> I: 3/22 (14%) C: 6/16 (37.5%) <u>Fever</u> I: 2/22 (9%) C: 5/16 (31%)	No indicated	Moderate Small sample size

The table continues on the next page

Table 4.12.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Puig 2006 [16] Spain	Case- control	Transrectal prostate core biopsy. No history of prior UTI or prostatitis. n=1 018	I: ABP in second cohort of 404 men	C: No ABP in first cohort of 614 men (historical controls)	<u>Minor infectious complications</u> I: 5/404 (1.2%) C: 32/614 (5.2%) <u>Major infectious complications</u> I: 10/404 (2.5%) C: 31/614 (5.0%) ABP significantly reduce infectious complications, both major and minor. RR of infection in ABP group =0.36 and NNT 15.3	No relevant	High Minor infectious complications = symptomatic UTI, prostatitis, epidy- dimitis requiring no hospitalisation Major infectious complications = requiring hospi- talisation (febrile UTI, sepsis). Overall infectious complications=7.6%
Sabbagh 2004 [27] Canada	RCT	Transrectal core prostate biopsy. No exclusion criteria	I: 2 doses ciprofloxacin 500 mg first day or single dose levofloxacin 500 mg (n=181)	C: 2 doses cipro- floxacin 500 mg for 3 days or levo- floxacin 500 mg one dose for 3 days (n=182)	<u>Infective complication</u> I: 1 sepsis (endocarditis). No symptomatic UTI C: 1 sepsis. No symptomatic UTI		Moderate One day ABP with a quinolone as effective as 3 days
Schaeffer 2007 [28] USA	RCT	Core prostate biopsy	I: 1-day regimen ciprofloxacin (n=247)	C: 3-day regimen dito (n=250)	<u>Bacteriological success</u> I: 199/210 (95%) C: 197/201 (98%) ns <u>Clinical efficacy</u> I: 203/210 (96.7) C: 198/201 (98.5) ns	32 (7%)	High Febrile UTI 2.9%. No difference 1 or 3 days

The table continues on the next page

Table 4.12.4 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	With- drawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Tobias- Machado 2003 [29] Brazil	Controlled trial	Transrectal core prostate biopsy. No risk factors (catheter, pos urine cul- ture, diabetes, valvular disease). No ab 1 week prior to procedure. n=257	I1: Single dose ciprofloxacin 500 mg po 2 h prior to biopsy (n=64) I2: Ciprofloxacin 500 mg po x 2 for 3 days (n=46)	C1: Chloram- phenicol 500 mg po x 2 for 3 days (n=71) C2: Norfloxacin 400 mg po x 2 for 3 days (n=76)	<u>Minor infectious complications</u> I1: 2/64 (3.1%) I2: 1/46 (2.1%) C1: 12/71 (16.9%) C2: 8/76 (10.5%) <u>Major infectious complication</u> <u>Prostatitis with septis</u> I1: 0 I2: 0 C1: 1/71 (1.4%) C2: 0 I1, I2 vs C1, C2 sign I1 vs I2 ns	Not indicated	Moderate Minor infectious complications = UTI, self-limited fever, prostatitis, epididymitis
Yamamoto 2008 [30] Japan	RCT	Transrectal core prostate biopsy. Sterile urine and no risk factors identified before biopsy	I: Tosufloxacin 300 mg x 2 for 2 days. First dose 2 h before biopsy (n=124)	C: Levofloxacin 200 mg x 2 for 2 days, same regimen (n=119)	<u>Prostatitis/cystitis</u> I: 6/124 (4.8%) C: 6/119 (5.0%) ns <u>Hospitalisation</u> I: 3/124 (2.4%) C: 3/119 (2.5%) ns	Not reported	Moderate Rather high rates for low-risk patients

ab = Antibiotics; ABP = Antibiotic prophylaxis; C = Control group; cfu = Colony forming units; h = Hour; I = Intervention group; im = Intramuscular; ITT = Intention-to-treat; iv = Intravenous; n = Number of patients; NNT = Number needed to treat; ns = Non significant; po = Per os; PP = Per protocol; RCT = Randomised controlled trial; RF = Rheumatoid factors; RR = Relative risk; sign = Significant; TMP/SMX = Trimethoprim/Sulfamethoxazole; TPB = Transrectal prostatic biopsy; UTI = Urinary tract infection; VHD = Valvular heart disease

Table 4.12.5 Urodynamics (UDS).

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Cundiff 1999 [34] USA	RCT	Females undergoing cystoscopy and UDS	I: 1-day course of nitro-furantoin (long-lasting) (n=142)	C: No ABP	<u>Bacteriuria</u> I: 5/70 (7%) C: 3/68 (5%) ns	<5%	High
Latthe 2008 [33] United Kingdom	Systematic review Meta- analysis	Urodynamic studies. Review of 8 RCT including 995 pts. Majority female pts. Negative urine culture. Various antibiotics were used	I: ABP (n=500)	C: No antibiotics/ placebo (n=495)	<u>More than 100 000 cfu/mL (proven)</u> I: 29/500 (5.8%) C: 68/495 (13.7%)		High 13 pts undergoing UDS would need to have ABP to prevent one additional BU

ABP = Antibiotic prophylaxis; C = Control group; cfu = Colony forming units;
I = Intervention group; n = Number of patients; ns = Non significant; pts = Patients;
UDS = Urodynamics

Table 4.12.6 Transurethral resection of bladder tumour (TURB).

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Delavierre 1993 [36] France	RCT	Transurethral resection of bladder tumour (TURB). Sterile urine. No ab <15 days before TURB	Single dose perfloxacin po (n=32)	C: Placebo (n=29)	<u>BU/UTI >100 000 cfu/mL</u> I: 3/32 (9.4%) C: 7/29 (24.1%) ns <u>Fever >38°C</u> I: 2/32 (6.2%) C: 5/29 (17.2%)	No	Moderate Small sample size
MacDermott 1988 [11] United Kingdom	RCT	TURB or fulguration. No BU and no ab	I: 3 doses of 1 g cephradine within 24 h (n=44)	C: No ab (n=47)	<u>BU >100 000 cfu/l</u> I: 2/44 (4.5%) C: 8/47 (17%) ns	Not indicated	Moderate Small sample size

ab = Antibiotic; BU = Bacteriuria; C = Control group; cfu = Colony forming units; CT = Case studies; I = Intervention group; n = Number of patients; ns = Non significant; po = Per os; RCT = Randomised controlled trial; TURB = Transurethral resection of bladder tumour; UTI = Urinary tract infection

Table 4.12.7 Transurethral resection of the prostate (TURP).

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Berry 2002 [1] Australia	Meta- analysis	TURP BU/UTI 32 RCT, 4 260 pts. Sepsis 8 RCT 1 979 pts	I: Ab (n=2 346)	C: No ab (n=1 914)	<u>BU/UTI</u> I: 213/2 346 (9.1%) C: 497/1 914 (26%) sign <u>Sepsis</u> I: 9/1 229 (0.7%) C: 33/750 (4.4%) sign	Not reported	High
Costa 1994 [41] USA	RCT	Visal laser ablation of prostate (VLAP). Catheter for 2 days after VLAP Results during first 14 days	I: Single dose lomefloxacin 400 mg oral (n=20) I2: Same + 400 mg lome- floxacin for 3 days (n=20)	C: No ab	<u>BU >10 000 cfu/mL</u> I1: 2 (10%) I2: 1 (5%) C: 10 (50%)		Moderate Antibiotic prophylaxis reduces the frequency of post VLAP bacteriuria
Grabe 1987 [39] Sweden	Syste- matic review	Review 16 studies TURP. Sterile urine	I: Ab one to several days (n=846)	C: No ab (n=790)	<u>BU/UTI</u> I: 84/846 (9.9%) C: 268/790 (33.9%) sign	Not reported	High
Qiang 2005 [2] USA	Meta- analysis	TURP/Preoperative sterile urine	I: Ab/2 383 (outcome 1) Ab/839 (outcome 2)	C: No ab (n=1 864) (outcome 1) No ab (n=766) (outcome 2)	<u>BU/UTI</u> I: 217/2383 (9.1%) C: 492/1864 (26.4%) RD=-0.17 <u>Fever</u> I: 189/839 (22.5%) C: 206/766 (26.9%) RD=-0.11	Average 4%	High Reduces additional ab (-0.20). All regimens give reduction. Short course better than single dose
Wagenlehner 2005 [40] Germany	RCT	TURP. Preoperative sterile urine. Randomisation 2:2:1, multicenter Follow-up at 1 week, and 3-5 weeks	I1: Single dose levo- floxacin 500 mg (n=151) I2: Co-trimoxazol 320/1 600 mg (n=151)	C: TURP/ No ab (n=74)	<u>BU/UTI</u> <u>1 week</u> I1: 32/151(21.1%) I2: 30/151 (19.9%) C: 22/74 (29.7%) <u>3-5 weeks</u> I1: 25.9% I2: 26.1% C: 36.3%	6%	High Higher additional ab in controls from 5.0 to 6.9 doses/individual Increased risk of com- plications in cases with BU

ab = Antibiotic; BU = Bacteriuri; C = Control group; cfu = Colony forming units;
I = Intervention group; n = Number of patients; pts = Patients; RCT = Randomised
controlled trial; RD = Risk difference; TURP = Transurethral resection of the prostate;
UTI = Urinary tract infection; VLAP = Visually-guided laser ablation of the prostate

Table 4.12.8 Extracorporeal Shockwave Lithotripsy (ESWL).

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Bierkens 1997 [43] The Nether- lands	RCT	ESWL. Sterile urine pre-treatment Follow-up 2 and 6 weeks	I1: Single dose ciprofloxacin 200 mg iv (n=41) I2: Single dose cefuroxime 750 mg iv (n=39) I3: Ciprofloxacin 200 mg iv day 1 + 250 mg oral bid day 2-7 (n=29) I4: Cefuroxime 750 mg day 1 + 250 mg oral day 2-7 (n=38)	C: Placebo (n=30)	<u>BU >10 000 cfu/mL</u> <u>2 weeks</u> I1: 6/41 (16%) I2: 8/39 (21%) I3: 4/29 (14%) I4: 11/38 (29%) C: 5/30 (17%) <u>6 weeks</u> I1: 8/39 (20%) I2: 8/33 (24%) I3: 10/33 (30%) I4: 9/38 (24%) C: 7/37 (19%) <u>Symptomatic UTI</u> <u>2 weeks</u> I1: 2/41 I2: 1/39 I3: 0/29 I4: 0/38 C: 1/30 <u>6 weeks</u> I1: 1/39 I2: 0/33 I3: 1/33 I4: 0/38 C: 1/37	22%	High Overall BU 20% of wich 58% had symptoms but ≤3% symptomatic UTI. No significant reduction by ABP. No difference in presence of indwelling catheter. Study ended after interim analysis showing no dif- ference
Claes 1989 [44] Belgium	RCT	Pre-ESWL sterile urine pre-treatment culture. No risk factors (staghorn stone, stents, recurrent UTI). n=181 Follow-up 1 day	I: ingle dose amoxycillin/ clavulanate 2 g/0.2 g iv (n=89)	C: No ab (n=92)	<u>BU</u> I: 0/92 C: 7/89 <u>Fever</u> I: 1/92 C: 16/89 <u>BU + clinical signs</u> I: 0% C: 7.6%	5%	High

The table continues on the next page

Table 4.12.8 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Gattegno 1988 [45] France	RCT	ESWL. Sterile urine pre-treatment. No ab 7 days prior operation. Follow-up 1 day and 7 days after ESWL	I: Single dose Ceftriaxone 1 g iv 1 h before ESWL (n=25)	C: Placebo (n=25)	<u>BU 1 day/7 days</u> I: 0/0 C: 0/0 <u>Bacteriemia/fever 1 day/7 days</u> I: 1/0 C: 1/0	No	Moderate Low infectious risk in pts with pre-ESWL sterile urine. No rationale for systematic ABP
Ilker 1995 [46] Turkey	RCT	ESWL. Sterile urine pre-treatment. No risk factors (staghorn, ureteral manipulation)	I: Single dose ofloxacin 200 mg po (n=163)	C: No ab (n=148)	<u>BU >100 000 cfu/mL 1 day/7 days/4 weeks</u> I: 0/2 (1,2%)/0 C: 0/1 (0.7%)/0 <u>Clinical UTI at 1 day, 7 days, 4 weeks</u> I: 0 C: 0	Not indicated	Moderate No indication for ABP in pts with no BU or risk factor prior to ESWL
Knipper 1989 [47] Germany	RCT	ESWL treatment for uncomplicated urinary tract stones and no pre-ESWL UTI	I: Single dose enoxacin 400 mg (n=25)	C: No ab (n=25)	<u>BU at 1, 3 and 5 days</u> I: 0/25 at day 1. No further infection C: 7/25 (28%) at day 1. No further infection <u>Clinical infection (fever, leukocytosis)</u> I: 0/25 C: 3/25 (12%)	0	Moderate
Pearle 1997 [42] USA	Systematic review Meta analysis	ESWL. in patients with sterile urine pre-treatment. 8 RCT/CT	I: Ab (n=453)	C: No ab (n=432)	<u>Positive urine culture</u> I: 9 (2%), range 0–7.7% C: 30 (7%), range 0–28%		High Median probability of UTI with ABP was 2.1% (95% CI 0.9% to 3.6%) and no ABP 5.7% (3.8% to 8.4%)

The table continues on the next page

Table 4.12.8 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Pettersson 1989 [48] Sweden	RCT	ESWL with no UTI prior to treatment. Ureter catheter during treatment in 30% pts. Follow-up at 2 weeks	I: Co-trimoxazol 160/800 x 2 for 1 week (n=57)	C: No ab (n=45)	<u>BU</u> I: 2/57 (3.5%) C: 2/45 (4.4%) <u>Clinical infection within days after treatment and at 4 weeks</u> I: 0/1 C: 0/1	Not indicated	Moderate ABP not necessary in patients without pre treatment UTI or risk factors. Short term urete- ral and bladder catheter during ESWL treatment do not increase risk of infection

ab = Antibiotic; ABP = Antibiotic prophylaxis; bid = Bis in die (means twice (two times) a day); BU = Bacteriuria; C = Control group; cfu = Colony forming units; ESWL = Extra-corporeal shockwave lithotripsy; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; pts = Patients; po = Per os; RCT = Randomised controlled trial; UTI = Urinary tract infection

Table 4.12.9 Ureteroscopic stone removal (URS).

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results outcome 1 intervention	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Fourcade 1990 [54] France	RCT	Uretero-rensoscopy for kidney stone treatment. Sterile urine and no ab prior to operation. n=71 Results within first 3 days post URS	I: Single dose cefotaxime 1 gram iv (n=33)	C: Placebo (n=38)	<u>BU >100 000 cfu/mL</u> I: 2/32 (6%) C: 8/38 (21%) <u>Fever 3 and 30 days</u> I, C: Fever not separately reported per type of operation	Not indicated per type of operation	Moderate Study report on both URS and PCNL. Overall rate of fever 20% in placebo and 15% in cefotaxime group for URS + PCNL. Group numbers per type of operation too small for significance
Knopf 2003 [55] Germany	RCT	Undergoing URS. Negative pre-op urine culture reported. n=113 Follow-up within 48 h after URS	I: Single dose levofloxacin 250 mg po 1 h before operation (n=57). 1 pt with pre-op positive urine culture	C: No ab (n=56). 1 pt with pre-op positive urine culture	<u>BU</u> I: 1/57 (1.8%) of all, 0/56 (0%) of pre-op negative urine culture C: 7/56 (12.5%) of all. 6/55 (10.7%) of pre-op negative urine culture <u>Symptomatic UTI or "inflammable" complication</u> I: 0/57 C: 0/56	Not indicated	High ABP reduce significantly BU after URS but not symptomatic, febrile infections

ab = Antibiotic; ABP = Antibiotic prophylaxis; BU = Bacteriuria; C = Control group; cfu = Colony forming units; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; PCNL = Percutaneous nephrolithotomy; po = Per os; RCT = Randomised controlled trial; URS = Ureteroscopic stone removal; UTI = Urinary tract infection

Table 4.12.10 Percutaneous nephrolithotomy (PCNL).

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Dogan 2002 [57] Turkey	RCT	Percutaneous stone extration. Sterile urine pre-PCNL. No ab prior to operation. n=81 Follow-up within 24 h	I: Single dose ofloxacin 200 mg iv at anesthesia induction (n=43)	C: Short term ofloxacin 400 mg po until removal nephrostomy tube (mean 3 days) (n=38)	<u>Fever</u> I: 9/43 (21%) C: 8/38 (21%) <u>Urine culture positive (100 000 cfu/mL) and bacteriemia from febrile patients</u> I: 3/9 and 1/9	No indicated	Moderate No difference be- tween singel dose and prolonged ABP course in PCNL. Positive bacterial growth in 23% of stones despite negative urine culture
Fourcade 1990 [54] France	RCT	Uretero-rensoscopy for kidney stone treatment. Sterile urine and no ab prior to operation. n=71 Follow-up within first 3 days	I: Single dose cefotaxime 1 g iv (n=33)	C: Placebo (n=38)	<u>BU >100 000 cfu/mL</u> I: 2/32 (6%) C: 8/38 (21%) <u>Fever</u> I, C: Fever not sepa- retly reported per type of operation	Not indicated	Moderate Study report on both URS and PCNL. Over- all rate of fever 20% in placebo and 15% in cefotaxime group for URS + PCNL. Group numbers per type of operation too small for signficance

ab = Antibiotic; ABP = Antibiotic prophylaxis; BU = Bacteriuria; C = Control group;
cfu = Colony forming units; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous;
n = Number of patients; PCNL = Percutaneous nephrolithotomy; po = Per os;
RCT = Randomised controlled trial; URS = Ureteroscopic stone removal

Table 4.12.11 Open and laparoscopic surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Hara 2008 [68] Japan	Cohort study	Radical cystectomy	I: 1-day prophylaxis, 3 doses 2 g piperacillin iv before, during and after operation (n=33)	C: 3-day prophylaxis, 3 first doses as intervention group, followed by 2 g every 12 h for 3 days (n=44)	<u>Superficial wound infection</u> I: 4/33 (12.1%) C: 6/44 (13.6%) <u>Deep wound infection</u> I: 1/33 (3.0%) C: 1/44 (2.2%) <u>Space SSI</u> I: 3/33 (9%) C: 4/44 (9%) <u>UTI</u> I: 5/33 (15.5%) C: 7/44 (15.9%)	No	High No difference between 1-day and 3-day schedule
Steiner 2003 [62] Germany	RCT	Transperitoneal tumor nephrectomy	I: Ceftriaxone 1 g iv 30 minutes before surgery (n=39)	C: No ab (n=44)	<u>Superficial SSI</u> I: 0 (0%) C: 7 (15.9%) <u>Deep SSI</u> I: 0 (0%) C: 2 (4.5%) <u>UTI</u> I: 2 (5.2%) C: 3 (6.8%)		Moderate Overall infectious rate 7.7% vs 27.3%

ab = Antibiotic; C = Control group; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection; UTI = Urinary tract infection

Table 4.12.12 *Low study quality and relevance.*

Author Year Reference	Study design	Comments
Almallah 2000 [6]	Observational study	No control group
Burke 2002 [7]	Observational study	No control group
Charton 1986 [58]	Observational study	No control group
Charton 1990 [49]	Observational study	No control group
Chodak 1979 [38]	Review article	Low study quality
Clark 1990 [5]	Observational study	No control group
Deliveliotis 1997 [50]	Observational study	No control group
Dincel 1998 [51]	Observational study	No control group
Griffith 2002 [31]	Observational study	No control group
MacDermott 1988 [11]	RCT	Low internal validity. Small sample
Raz 1994 [52]	Observational study	No control group

The table continues on the next page

Table 4.12.12 *continued*

Author Year Reference	Study design	Comments
Studer 1995 [70]	Observational study	No control group
Takeyama 2005 [69]	Observational study	No control group
Upton 1986 [37]	RCT	Low internal validity. Small sample

RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *J Urol* 2002; 167:571-7.
2. Qiang W, Jianchen W, MacDonald R, Monga M, Wilt TJ. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: a systematic review. *J Urol* 2005; 173:1175-81.
3. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-78; quiz 79-80.
4. Hedelin H BB, Fridmodt-Möller C, Grabe M. Antibiotika profylax vid diagnostiska och terapeutiska urologiska ingrepp. *Nord Med* 1995;110:9-25.
5. Clark KR, Higgs MJ. Urinary infection following out-patient flexible cystoscopy. *Br J Urol* 1990;66:503-5.
6. Almallah YZ, Rennie CD, Stone J, Lancashire MJ. Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation. *Urology* 2000;56:37-9.
7. Burke DM, Shackley DC, O'Reilly PH. The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU Int* 2002;89: 347-9.
8. Johnson MI, Merrilees D, Robson WA, Lennon T, Masters J, Orr KE, et al. Oral ciprofloxacin or trimethoprim reduces bacteriuria after flexible cystoscopy. *BJU Int* 2007;100:826-9.
9. Jimenez Cruz J, Sanz, CS, Otero, G, et al. Antimicrobial prophylaxis in urethro-cystoscopy. Comparative study. *Actas Urol Esp* 1993;17:172-5.
10. Karmouni T, Bensalah K, Alva A, Patard JJ, Lobel B, Guille F. [Role of antibiotic prophylaxis in ambulatory cystoscopy]. *Prog Urol* 2001;11: 1239-41.
11. MacDermott JP, Ewing RE, Somerville JF, Gray BK. Cephadrine prophylaxis in transurethral procedures for carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1988;62:136-9.
12. Manson AL. Is antibiotic administration indicated after outpatient cystoscopy. *J Urol* 1988;140:316-7.
13. Tsugawa M, Monden K, Nasu Y, Kumon H, Ohmori H. Prospective randomized comparative study of antibiotic prophylaxis in urethro-cystoscopy and urethro-cystography. *Int J Urol* 1998;5: 441-3.
14. Wilson L, Ryan J, Thelning C, Masters J, Tuckey J. Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. *J Endourol* 2005;19:1006-8.
15. Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. *Br J Urol* 1997;79:777-80.
16. Puig J, Darnell A, Bermudez P, Malet A, Serrate G, Bare M, Prats J. Transrectal

- ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiol* 2006;16:939-43.
17. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85:682-5.
18. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate – risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996;77:851-5.
19. Briffaux R, Merlet B, Normand G, Coloby P, Lereboure H, Bruyere F, et al. [Short or long schemes of antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. A multi-centre prospective randomised study]. *Prog Urol* 2009;19:39-46.
20. Cormio L, Berardi B, Callea A, Fiorentino N, Sblendorio D, Zizzi V, Traficante A. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int* 2002;90:700-2.
21. Crawford ED, Haynes AL, Jr, Story MW, Borden TA. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J Urol* 1982;127:449-51.
22. Isen K, Kupeli B, Sinik Z, Sozen S, Bozkirli I. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol* 1999;31:491-5.
23. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998;52:552-8.
24. Larsson P, Norming U, Tornblom M, Gustafsson O. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy: benefits and costs. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2:88-90.
25. Lindstedt S, Lindstrom U, Ljunggren E, Wullt B, Grabe M. Single-dose antibiotic prophylaxis in core prostate biopsy: Impact of timing and identification of risk factors. *Eur Urol* 2006;50:832-7.
26. Melekos MD. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *Int Urol Nephrol* 1990;22:257-62.
27. Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol* 2004;11:2216-9.
28. Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, Perroncel R, Song J, Haverstock DC, Pertel PE. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int* 2007;100:51-7.
29. Tobias-Machado M, Correa TD, De Barros EL, Wroclawski ER. Antibiotic prophylaxis in prostate biopsy. A comparative randomized clinical assay between ciprofloxacin, norfloxacin

- cin and chloramphenicol. *Int Braz J Urol* 2003;29:313-9.
30. Yamamoto S, Ishitoya S, Segawa T, Kamoto T, Okumura K, Ogawa O. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy: a prospective randomized study of tosufloxacin versus levofloxacin. *Int J Urol* 2008;15:604-6.
31. Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Canby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. *J Urol* 2002;168:1021-3.
32. Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE, Jr. Efficacy of one dose fluoroquinolone before prostate biopsy. *Urology* 1998;52:641-3.
33. Latthe PM, Foon R, Tooze-Hobson P. Prophylactic antibiotics in urodynamics: a systematic review of effectiveness and safety. *Neurourol Urodyn* 2008;27:167-73.
34. Cundiff GW, McLennan MT, Bent AE. Randomized trial of antibiotic prophylaxis for combined urodynamics and cystourethroscopy. *Obstet Gynecol* 1999;93:749-52.
35. Logadottir Y, Dahlstrand C, Fall M, Knutson T, Pecker R. Invasive urodynamic studies are well tolerated by the patients and associated with a low risk of urinary tract infection. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:459-62.
36. Delavierre D, Huiban B, Fournier G, Le Gall G, Tande D, Mangin P. [The value of antibiotic prophylaxis in transurethral resection of bladder tumors. Apropos of 61 cases]. *Prog Urol* 1993;3:577-82.
37. Upton JD, Das S. Prophylactic antibiotics in transurethral resection of bladder tumors: are they necessary? *Urology* 1986;27:421-3.
38. Chodak GW, Plaut ME. Systemic antibiotics for prophylaxis in urologic surgery: a critical review. *J Urol* 1979;121:695-9.
39. Grabe M. Antimicrobial agents in transurethral prostatic resection. *J Urol* 1987;138:245-52.
40. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Schinzel S, Naber KG. Prospective, randomized, multicentric, open, comparative study on the efficacy of a prophylactic single dose of 500 mg levofloxacin versus 1920 mg trimethoprim/sulfamethoxazole versus a control group in patients undergoing TUR of the prostate. *Eur Urol* 2005;47:549-56.
41. Costa FJ. Lomefloxacin prophylaxis in visual laser ablation of the prostate. *Urology* 1994;44:933-6.
42. Pearle MS, Roehrborn CG. Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Urology* 1997;49:679-86.
43. Bierkens AF, Hendriks AJ, Ezz el Din KE, de la Rosette JJ, Horrevorts A, Doesburg W, Debruyne FM. The value of antibiotic prophylaxis during extracorporeal shock wave lithotripsy in the prevention of urinary tract infections in patients with urine proven sterile prior to treatment. *Eur Urol* 1997;31:30-5.
44. Claes H, Vandeursen R, Baert L. Amoxicillin/clavulanate prophylaxis for extracorporeal shock wave lithotripsy

- a comparative study. *J Antimicrob Chemother* 1989;24 Suppl B:217-20.
45. Gattegno B, Sicard F, Alcaidinho D, Arnaud E, Thibault P. [Extracorporeal lithotripsy and prophylactic antibiotic therapy]. *Ann Urol (Paris)* 1988;22:101-2.
46. Ilker Y, Turkeri LN, Korten V, Tarcan T, Akdas A. Antimicrobial prophylaxis in management of urinary tract stones by extracorporeal shock-wave lithotripsy: is it necessary? *Urology* 1995;46:165-7.
47. Knipper A, Bohle A, Pensel J, Hofstetter AG. [Antibiotic prophylaxis with enoxacin in extracorporeal shock-wave lithotripsy]. *Infection* 1989;17 Suppl 1:S37-8.
48. Pettersson B, Tiselius HG. Are prophylactic antibiotics necessary during extracorporeal shockwave lithotripsy? *Br J Urol* 1989;63:449-52.
49. Charton M, Vallancien G, Veillon B, Prapotnich D, Mombet A, Brisset JM. Use of antibiotics in the conjunction with extracorporeal lithotripsy. *Eur Urol* 1990;17:134-8.
50. Deliveliotis C, Giftopoulos A, Koutsokalis G, Raptidis G, Kostakopoulos A. The necessity of prophylactic antibiotics during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int Urol Nephrol* 1997;29:517-21.
51. Dincel C, Ozdiler E, Ozenci H, Tazici N, Kosar A. Incidence of urinary tract infection in patients without bacteriuria undergoing SWL: comparison of stone types. *J Endourol* 1998;12:1-3.
52. Raz R, Zoabi A, Sudarsky M, Shental J. The incidence of urinary tract infection in patients without bacteriuria who underwent extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1994;151:329-30.
53. Rao PN, Dube DA, Weightman NC, Oppenheim BA, Morris J. Prediction of septicemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. *J Urol* 1991;146:955-60.
54. Fourcade RO. Antibiotic prophylaxis with cefotaxime in endoscopic extraction of upper urinary tract stones: a randomized study. The Cefotaxime Cooperative Group. *J Antimicrob Chemother* 1990;26 Suppl A:77-83.
55. Knopf HJ, Graff HJ, Schulze H. Perioperative antibiotic prophylaxis in ureteroscopic stone removal. *Eur Urol* 2003;44:115-8.
56. Hendrikx AJ, Strijbos WE, de Knijff DW, Kums JJ, Doesburg WH, Lemmens WA. Treatment for extended-mid and distal ureteral stones: SWL or ureteroscopy? Results of a multicenter study. *J Endourol* 1999;13:727-33.
57. Dogan HS, Sahin A, Cetinkaya Y, Akdogan B, Ozden E, Kendi S. Antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy: prospective study in 81 patients. *J Endourol* 2002;16:649-53.
58. Charton M, Vallancien G, Veillon B, Brisset JM. Urinary tract infection in percutaneous surgery for renal calculi. *J Urol* 1986;135:15-7.
59. Mariappan P, Smith G, Bariol SV, Moussa SA, Tolley DA. Stone and pelvic

- urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of uropsepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *J Urol* 2005;173:1610-4.
60. Osman M, Wendt-Nordahl G, Heger K, Michel MS, Alken P, Knoll T. Percutaneous nephrolithotomy with ultrasonography-guided renal access: experience from over 300 cases. *BJU Int* 2005;96:875-8.
61. Lunevicius R, Morkevicius M. Systematic review comparing laparoscopic and open repair for perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2005;92:1195-207.
62. Steiner T, Traue C, Schubert J. [Perioperative antibiotic prophylaxis in transperitoneal tumor nephrectomy: does it lower the rate of clinically significant postoperative infections?]. *Urologe A* 2003;42:34-7.
63. Montgomery JS, Johnston WK, 3rd, Wolf JS, Jr. Wound complications after hand assisted laparoscopic surgery. *J Urol* 2005;174:2226-30.
64. Sakura M, Kawakami S, Yoshida S, Masuda H, Kobayashi T, Kihara K. Prospective comparative study of single dose versus 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in minimum incision endoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol* 2008;15:328-31.
65. Stranne J, Aus G, Hansson C, Lodding P, Pileblad E, Hugosson J. Single-dose orally administered quinolone appears to be sufficient antibiotic prophylaxis for radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:143-7.
66. Takeyama K, Takahashi S, Maeda T, Mutoh M, Kunishima Y, Matsukawa M, Takagi Y. Comparison of 1-day, 2-day, and 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in radical prostatectomy. *J Infect Chemother* 2007;13:320-3.
67. Terai A, Ichioka K, Kohei N, Ueda N, Utsunomiya N, Inoue K. Antibiotic prophylaxis in radical prostatectomy: 1-day versus 4-day treatments. *Int J Urol* 2006;13:1488-93.
68. Hara N, Kitamura Y, Saito T, Komatsubara S, Nishiyama T, Takahashi K. Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone. *Int J Urol* 2008;15:511-5.
69. Takeyama K, Matsukawa M, Kunishima Y, Takahashi S, Hotta H, Nishiyama N, Tsukamoto T. Incidence of and risk factors for surgical site infection in patients with radical cystectomy with urinary diversion. *J Infect Chemother* 2005;11:177-81.
70. Studer UE, Danuser H, Merz VW, Springer JP, Zingg EJ. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *J Urol* 1995;154:49-56.
71. Kiddoo DA, Wollin TA, Mador DR. A population based assessment of complications following outpatient hydrocelectomy and spermatocelectomy. *J Urol* 2004;171:746-8.
72. Swartz MA, Morgan TM, Krieger JN. Complications of scrotal surgery

- for benign conditions. *Urology* 2007; 69:616-9.
73. Hugosson J, Grenabo L, Hedelin H, Pettersson S, Seeberg S. Bacteriology of upper urinary tract stones. *J Urol* 1990; 143:965-8.
74. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54: 1270-86.
75. European Association of Urology. Guidelines 2010. Grabe M, Bjerklund-Johansen, Botto H, Cek M, et al. Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines office. ISBN/EAU: 978-90-79754-70-0. www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/.
76. Wolf JS, Jr., Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol* 2008;179:1379-90.
77. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol* 2007;51:1100-11; discussion 12.

4.13. Antibiotikaprofylax vid öron-näsa-hals-kirurgi

Slutsatser

Vid cancerkirurgi inom öron-näsa-hals (ÖNH), där ingreppet innefattar såväl hud som slemhinnor, finns det ett starkt vetenskapligt underlag för att använda antibiotikaprofylax. Studierna visar inte att en längre duration av antibiotikaprofylax än en dag är mer effektiv. Effekten av profylaxen blir bättre om ett antibiotikum eller en kombination av antibiotika ges som både har aerob och anaerob täckning.

Antibiotikaprofylax påverkar inte postoperativ blödning, smärta eller analgetikakonsumtion vid tonsillektomi.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om antibiotikaprofylax vid skallbasfraktur reducerar risken för meningit. Likaså om profylaxen förhindrar postoperativa infektioner, komplikationer vid näskirurgi, endoskopisk sinuskirurgi eller insättning av cochleaimplantat.

Evidensgraderade resultat

- Antibiotikaprofylax vid tonsillektomi påverkar inte postoperativ blödning (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○), smärta eller analgetikakonsumtion (⊕⊕○○).
- Vid cancerkirurgi inom ÖNH, där ingreppet innefattar såväl hud som slemhinna, finns det ett starkt vetenskapligt stöd för att använda antibiotikaprofylax (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att ett dygns duration av antibiotikaprofylaxen är lika effektiv som flerdygnsprofylax (⊕⊕⊕○).
- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för effekten av profylaxen blir bättre om ett antibiotikum eller en kombination av antibiotika ges som har både aerob och anaerob täckning (⊕⊕○○).

- Det vetenskapliga underlaget för att avgöra om antibiotikaprofylax vid skallbasfraktur reducerar risken för meningit är otillräckligt (⊕○○○).
- Antibiotikaprofylax reducerar inte postoperativa infektioner eller komplikationer vid ren mellanörekirurgi (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att dra slutsatser om antibiotikaprofylax vid cochleaimplantat (⊕○○○).
- Det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om antibiotikaprofylax vid näskirurgi reducerar risken för sårinfektion (⊕○○○).
- Vid endoskopisk sinuskirurgi finns det ett begränsat vetenskapligt underlag för att antibiotikaprofylax inte reducerar rhinosinuitsymtom (⊕⊕○○).

Tabell 4.13.1 Effekten av antibiotikaprofylax jämfört med placebo vid tonsillektomi.

Effekt-mått	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standard-grupp (min-max)	Relativ risk (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Blödning	472 (9)	10,7%	RR 0,92 (95% KI 0,45 till 1,87)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Ingen skillnad Baserat på en Cochrane-rapport av Dhiwakar 2008 [1] Studiekvalitet –1
Smärta och analgetika-konsumtion	534 (3)		Heterogena studier, 3 rapporter ingen skillnad i effekt	Begränsat ⊕⊕○○	Ingen skillnad Baserat på en Cochrane-rapport av Dhiwakar 2008 [1] Studiekvalitet –1 Dataprecision –1

KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

Tabell 4.13.2 Effekten av antibiotikaprofylax jämfört med placebo, en dags profylax jämfört med flera dagar samt profylax med antibiotika med aerob och anaerob täckning jämfört med antibiotika utan anaerob täckning vid cancerkirurgi i öron-näsa-halsområdet.

Jämförelse Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standard- grupp (min-max)	Relativ risk (95% KI)	Veten- skapligt underlag	Kommen- tarer
Antibiotika vs placebo Sårinfektioner	237 (3)	(36–80%)	OR 0,18 (95% KI 0,09 till 0,36)	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Få utfall men stor effekt [2–4]
Ett dygns vs flera dygns profylax Sårinfektioner	461 (5)		OR 1,74 (95% KI 0,78–3,84)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Ingen skillnad Studiekvalitet –1 [4–8]
Antibiotika med aerob och anaerob täckning vs utan anaerob täckning Sårinfektioner	780 (5)	31,2% (24,0–37,8)	OR 0,41 (95% KI 0,29 till 0,59)	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet –1 [5,9–12]

KI = Konfidensintervall; OR = Oddskvot

Bakgrund

Vår normala bakterieflora i de övre luftvägarna består av grampositiva och gramnegativa aeroba och anaeroba bakterier. Dessa inkluderar de orala streptokockerna, *Haemophilus* species, *Corynebacterium* species, *Neisseria* species, koagulasnegativa stafylokocker och anaeroba arter. Slemhinnan kan också koloniseras med potentiella sjukdomsframkallande bakterier. Både *Staphylococcus aureus* och *Streptococcus pyogenes* kan återfinnas i signifikant mängd i övre luftvägarna hos friska vuxna. Det existerar en balans mellan underliggande riskfaktorer hos värden som påverkar sjuklighet, den naturliga slemhinnebarriären mot infektion, organismens patogenicitet och närvaron av infektion med annan organism.

Kirurgiska ingrepp inom öron-näsa-halsområdet har en stor bredd. Det innefattar rena ingrepp utan kontamination av det kirurgiska såret till kontaminerade ingrepp där man går in i områden med endogen och exogen mikroflora.

Risken för postoperativ infektion varierar och är stor vid cancerkirurgi där man ofta går både genom hud och in i munhåla/luftvägar vid kirurgin. De kirurgiska ingreppen kan variera beroende på tumörens storlek och lokalisering. Infektionerna är ofta polymikrobiella. Vid ren huvudhalskirurgi för benigna sjukdomar såsom parotidektomi, submandibularisextirpation och thyroidektomi är infektionsfrekvensen mindre än 2 procent [13–15].

Efter tonsillektomi finns sårytor som sekundärläker och som är bakteriekoloniserade. Denna bakteriekolonisation kan predisponera för inflammation och infektion i sårytor och bidra till postoperativ morbiditet. Antibiotikaprofylax används i varierande grad i världen och minskad smärta, minskad inflammation och snabbare läkning har framförts som skäl [16]. Olika kliniska parametrar har därför använts i studier för att utvärdera effekten av antibiotikaprofylax. Sambandet mellan infektion och postoperativ morbiditet kan ifrågasättas och även sambandet som traditionellt ansetts finnas mellan infektion och postoperativ blödning.

Allmänna riskfaktorer har redovisats i tidigare kapitel. Inom ÖNH-kirurgin har ett flertal studier granskat riskfaktorer att ta hänsyn till inom cancerkirurgin. Förutom de allmänna, som t ex diabetes mellitus, finns specifika faktorer inom ÖNH-området. Avancerad tumörsjukdom, stadie III–IV [17–18], kan ha betydelse. Samtidig resektion av tumör som engagerar slemhinnor och resektion av halsens lymfkörtlar samt lambårekonstruktioner har en högre risk [19]. Tidigare strålbehandling eller kemoterapi är faktorer som studerats. De studier som finns är otillräckliga och något entydigt bevis för att det leder till ökad risk har inte kunnat visas. Flera studier finns vad gäller riskfaktorer för infektion efter cancerkirurgi. Dessa har inte analyserats separat.

Frågeställningar

- Minskar antibiotikaprofylax frekvensen postoperativa infektioner?
- Vilken typ av antibiotikaprofylax är effektivast?
- Vilken duration är effektivast?

Inklusionskriterier

Endast prospektiva, randomiserade, kontrollerade studier (RCT) samt systematiska översikter av RCT har inkluderats. Om den systematiska översikten bedömts som av minst medelgod kvalitet har inte de ingående studierna granskats separat.

Antibiotikaprofylax ska ha getts före eller under ingreppet och upp till en vecka efteråt. Antibiotika kan ha getts i tablettform eller som injektion/infusion.

Effektmått som inkluderats är ”surgical site infection” (SSI) och sepsis. I de studier som rör tonsillektomi har andra effektmått använts bl a smärta, analgetikakonsumtion och postoperativ blödning. I de studier som rör sinuskirurgi användes effektmått med subjektiva rhinosinuit-symtom som tecken till infektion i näsa/sinus inkluderande nästäppa, huvudvärk, ansiktssmärta, luktbesvär, sekretion från näsan och nysning. Effektmått som användes inom öronkirurgi är förutom sårinfektion också flytning från hörselgång, labyrinthit och graftnekros. Skallbasfrakturer och cochleaimplantat studierna har meningit som effektmått. Rörsättning i trumhinnan och ingrepp på skallbasen har inte medtagits.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultaten av litteraturgenomgången baseras på studier av minst medelhög kvalitet och relevans. Den primära sökningen identifierade 213 abstrakt av artiklar om effekten av antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp i öron-näsa-halsområdet. En uppdatering av sökningen i april 2009 resulterade i 40 nya abstrakt. För den fullständiga sökstrategin, se Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika). Med utgångspunkt från abstraktlistorna beställdes totalt 60 artiklar i fulltextformat, som kunde tänkas uppfylla inklusionskriterierna. En genomgång av de full-

ständiga artiklarna resulterade i sammanlagt 20 relevanta artiklar med minst medelhög kvalitet, fördelade på områdena tonsillektomi, öronkirurgi, näskirurgi, cancerkirurgi, sinuskirurgi samt skallbasfrakturer. Data från dessa studier redovisas i tabeller. Artiklar som efter genomläsning inte uppfyllde våra inklusionskriterier eller hade låg kvalitet och relevans för frågeställningarna redovisas i Tabell 4.13.9.

Beskrivning av studier och resultat

Tonsillektomi (Tabell 4.13.3)

Tonsillektomi är ett av de vanligaste ingreppen inom ÖNH-området. Samtidigt vid tonsillektomi hos barn opereras ofta också adenoiden. Postoperativa besvär fortsätter att vara ett kliniskt problem. En Cochrane-översikt [1] av medelhög kvalitet undersökte antibiotikaproylax vid tonsillektomi. I den granskades 9 RCT närmare. Här definierades utfallen i primära och sekundära. Till primära räknades smärta, analgetikakonsumtion samt blödning. Feber, tid till normal föda och aktivitet samt biverkningar till antibiotika ansågs som sekundära. Antibiotikaproylax minskade inte signifikant blödning efter tonsillektomi. Enstaka studie kunde påvisa minskad analgetikakonsumtion men 3 RCT kunde inte påvisa någon signifikant skillnad. En av 5 RCT kunde påvisa skillnad i smärtskattning efter antibiotikaproylax. Vid granskning av de sekundära utfallen fanns en signifikant skillnad där antibiotikaproylax minskade feber efter tonsillektomi. De inkluderade studierna är av varierande kvalitet och med metodologiska svagheter.

Öronkirurgi (Tabell 4.13.4)

Öronkirurgi kan inbegripa ytteröra, mellanöra och inneröra. Operationer i mellanörat innefattar ingrepp på trumhinna, hörselben, mastoid och rekonstruktioner av mellanöra och hörselgång efter radiokaloperationer för kronisk infektion och kolesteatom. Vid operationer i mellanörat kan också innerörat behöva öppnas. Dessa operationer varierar i tidsåtgång. Hörselbensproteser i främmande material används vid vissa ingrepp. Även kroppseget brosk, broskhinna, muskelhinna och ben kan användas för att bygga upp ett nytt mellanöra och en ny hörselgång. En Cochrane översikt av medelhög kvalitet identifierades. I denna översiktsartikel analyserades 11 RCT [20]. I studierna ingick främst mel-

lanörekirurgi. Vanligast var operationer på trumhinnan men också operationer på hörselben och mastoiden inkluderades. Både systemisk, lokal och systemisk plus lokal antibiotikaprofylax jämfördes. Studierna skilde sig åt vad gäller val av antibiotika, dos, när profylaxen gavs och duration. Definition på utfall varierade men man bedömde att data från studierna kunde sammanföras. Vare sig originaldata från artiklarna eller ytterligare data som skickades in av artikelförfattarna tillät subgruppsanalyser vad gäller barn och vuxna, kirurgiska tekniker, intraoperativa/histologiska diagnoser, tidpunkt för administrering eller duration av antibiotikaprofylaxen.

Metaanalys av data från 6 av studierna med totalt 1 291 patienter, jämförde postoperativa infektioner inom 3 veckor efter kirurgi. Analysen visar att 34 (5,1 procent) av de 671 patienter som fått antibiotikaprofylax utvecklade en infektion och att 31 (6,1 procent) av 620 patienter i kontrollgruppen fick postoperativ infektion vilket inte var signifikant. Två studier bedömde effekten av antibiotikaprofylax vad gäller grafternekros inom 3 veckor efter kirurgi med totalt 2 282 patienter. Grafterförlust hade inträffat hos 13 av 1 189 patienter som fått profylax (1,1 procent) och i 17 av 1 093 patienter som var i kontrollgruppen (1,6 procent). Tre studier jämförde systemisk antibiotikaprofylax med ingen profylax och presenterade data avseende postoperativa infektioner inom 3 veckor efter kirurgi. Totalt 299 patienter undersöktes och infektion inträffade hos 20 av 172 patienter som fick profylax (11,6 procent) och hos 14 av 127 kontrollpatienter (11 procent). Skillnaden var inte signifikant. Effekten på grafterförlust inom 3 veckor efter kirurgin undersöktes i en studie med 2 136 patienter. I profylaxgruppen fick 13 av 1 118 patienter (1,2 procent) och 15 av 1 018 (1,5 procent) i kontrollgruppen grafterförlust vilket inte var signifikant. För att närmare studera möjliga skillnader mellan olika öronkirurgiska ingrepp behövs ytterligare studier.

Cochleaimplantat

Cochleaimplantat är ett relativt nytt ingrepp inom öronkirurgin och någon prospektiv randomiserad studie med antibiotikaprofylax har inte identifierats. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att dra slutsatser vad gäller antibiotikaprofylax.

Cancerkirurgi (Tabell 4.13.5)

En RCT med hög kvalitet och 11 RCT med medelhög kvalitet har granskats närmare.

Tre studier med medelhög kvalitet jämförde antibiotikaproylax med placebo. Infektionsfrekvensen i placebogrupperna varierade från 36 procent [3] till cirka 85 procent [2]. Infektionsfrekvensen i antibiotikaproylaxgruppen var 17,3 procent för de patienter som fått en kombination av ampicillin och kloxacillin i fem dagar vilket var signifikant lägre än i placebogrupperna [3]. Intravenös administrering av cefotaxim eller cefoperazon i ett dygn resulterade i 10 procent sårinfektioner, en minskning av nästan 70 procentenheter jämfört med placebo [4]. Cefazolin intramuskulärt eller intravenöst i fem doser reducerade infektionsfrekvensen signifikant från 87 procent till 38 procent [2].

Två studier med medelhög kvalitet jämförde endags- och flerdagsprofylax med cefazolin respektive gentamicin i kombination med klindamycin [5,9]. I cefalozingrupperna fick minst 20 procent av patienterna sårinfektioner jämfört med högst 7 procent i grupperna som fick en kombination av gentamicin och klindamycin. Ytterligare en studie som jämförde cefazolin med klindamycin visade större reduktion av sårinfektioner i klindamycingruppen [12]. Cefazolin i kombination med metronidazol var i en studie effektivare för att minska sårinfektioner än cefazolin enbart [10] medan en annan studie inte visade någon skillnad mellan profylax med amoxicillin, klindamycin i kombination med gentamicin och cefazolin [11]. Sammantaget visar 4 av 5 studier att antibiotikaproylax med både aerob och anaerob täckning leder till färre postoperativa infektioner än om man använder enbart cefazolin. Ett observandum är att dosen cefazolin varierat i studierna och kan ha blivit underdoserat. Preparatet används idag inte i kliniken. Klindamycin jämfördes med klindamycin + gentamicin i en studie [21]. Det fanns ingen skillnad i postoperativ infektionsfrekvens (3,8 procent) mellan grupperna. Flera studier har jämfört effekten av ett dygns profylax vid cancerkirurgi med flera dygns profylax med samma antibiotikum [5–9]. Ingen av studierna fann några skillnader i frekvensen av sårinfektioner, oberoende av vilket preparat som användes.

Näskirurgi (Tabell 4.13.6)

Tre RCT med medelhög kvalitet hittades där en studie jämförde 5 dagars antibiotikabehandling med ingen behandling [22]. Av patienterna genomgick 106 submukös septumreduktion och 68 rhinoplastik. I antibiotikaprofylaxgruppen fick 2 (2,75 procent) patienter postoperativ infektion. En patient fick sinusit och hade genomgått septumoperation (1 av 45) och en fick lokal infektion och hade genomgått rhinoplastik (1 av 30). Av de som inte fick behandling fick 2 (2 procent) postoperativ infektion varav en i septumgruppen (1 av 60) och en i rhinoplastikgruppen (1 av 38). Båda hade lokala infektioner i näsan. En studie jämförde antibiotikaprofylax mot postoperativ antibiotikakur i en patientgrupp opererad med komplex septorhinoplastik [23]. Rutinmässig primär näskirurgi exkluderades. Postoperativ infektion fanns hos 6 (7 procent) av de som fått profylax och hos 9 (11 procent) av de som fått postoperativ behandling vilket inte var signifikant. Författarna rekommenderar antibiotikaprofylax jämfört med postoperativ antibiotikabehandling. Endos antibiotikaprofylax jämfördes mot preoperativ samt 7 dagars postoperativ antibiotikabehandling i en RCT av medelhög kvalitet [24]. Tvåhundra patienter som genomgick septorhinoplastik ingick i studien. Ingen fick infektion i den grupp som fick endos profylax däremot 3 patienter (3 procent) i gruppen med preoperativ behandling kombinerat med postoperativ behandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och få prospektiva randomiserade studier finns.

Skallbasfrakturer (Tabell 4.13.7)

Vid skallbasfrakturer kan likvorläckage förekomma och det finns risk för meningit. Detta har lett till att antibiotikaprofylax med varierande preparat och dos har getts för att förhindra infektion. En Cochrane-översikt [25] har granskat 5 RCT och 17 icke-RCT där meningit är det primära utfallet. Totalt utvärderades 208 patienter i de 5 RCT som ingick. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan den grupp som fick antibiotikaprofylax och den grupp som inte fick antibiotika. De ingående studierna har dock svagheter och patientantalet som analyserades är lågt med tanke på den låga incidensen av meningit. Goda prospektiva studier för att utvärdera effekt av profylax saknas.

Sinuskirurgi (Tabell 4.13.8)

En randomiserad studie hittades där man bl a jämfört subjektiva rhinosinuitsymtom efter FESS ("functional endoscopic sinus surgery") där en grupp fick antibiotika i 3 veckor efter operationen och en inte fick antibiotika [26]. Någon skillnad mellan grupperna vad gäller symtom kunde inte ses. I ytterligare en randomiserad placebokontrollerad studie [27] fick 101 patienter cefuroxim axetil efter endoskopisk sinuskirurgi och 101 patienter fick placebo. Någon signifikant skillnad sågs inte vad gäller de 10 subjektiva symtom som studerades.

Diskussion

Ett återkommande problem när man granskar litteraturen i området är att för flera av operationsmetoderna finns få prospektiva randomiserade placebokontrollerade studier. Få studier är powerberäknade och antalet inkluderade patienter är ofta lågt.

Effektmåtten har varit av tveksam relevans i flera av studierna. Problemet är att vid vissa operationer kan den vanliga definitionen på SSI inte användas. Vid tonsillektomi finns öppna sår kvar i bakterierik miljö. I de studier som finns används olika sekundära effektmått med varierande relevans. I den Cochrane-översikt som granskades valdes några kliniskt viktiga effektmått, exempelvis blödning och smärta. I Sverige har det inte varit tradition att använda antibiotikaproylax vid tonsillektomi som är ett av de vanligaste ingreppen inom ÖNH-området medan det internationellt har förekommit frekvent i en del länder. Den lilla vinst som kan ses med antibiotikaproylax är av ringa klinisk betydelse och sammantaget finns det inte övertygande vetenskapligt underlag för att antibiotikaproylax vid tonsillektomi.

Placebokontrollerade studier med antibiotikaproylax vid näskirurgi är få. I två studier från 2000-talet jämfördes längden på profylaxen, inte om profylax ska ges. I Sverige finns få riktlinjer när det gäller antibiotikaproylax. Hur vanlig är postoperativa infektioner vid septo- och rhinoplastik? En prospektiv studie som inkluderade 1 040 patienter som opererades utan antibiotikaproylax och utan lokala antibiotika hade en infektionsfrekvens på 0,48 procent [28]. Septorhinoplastikpatienter

inkluderades i studien. Vid så låg infektionsfrekvens kan nyttan med antibiotikaprofylax ifrågasättas och att införa det till all näskirurgi är inte motiverat. En studie med låg kvalitet jämförde antibiotikaprofylax med ingen behandling till patienter som genomgick revisionsrhinoplastik (varav 75 procent med fria brosk och bentransplantat) [29]. Allvarligare infektion inträffade hos 5 av 52 patienter i placebogruppen och 1 av 48 patienter i antibiotikaprofylaxgruppen. Ska antibiotikaprofylax ges bör den rimligen förbehållas patienter som genomgår komplicerad revisionsrhinoplastik, med lång tids postoperativ packning i näsan och för de som är infektionskänsliga. En dos profylax var i en nyligen genomförd studie [24] att föredra jämfört med 7-dagars behandling och något vetenskapligt stöd för att förlänga profylax utöver en dos ses inte.

Meningit/hjärnabscess efter skallbasfraktur är en allvarlig komplikation. I den Cochrane-översikt som granskats sågs inte något säkert stöd för antibiotikaprofylax men de ingående studierna har en del svagheter.

En retrospektiv studie undersökte en konsekutiv serie med 107 patienter som opererats där all typ av mellanörekirurgi inkluderades, även kontaminerad, och där ingen fick antibiotikaprofylax [30]. Infektionsfrekvensen efter operation var 6,5 procent. I det svenska kvalitetsregistret för myringoplastik, som omfattar operation av torra trumhinneperforationer, registreras behandlingskrävande infektioner inom 6 veckor efter operationstillfället. I riket var det rapporterat 4,10 procent postoperativa infektioner av totalt 3 150 registreringar vid sökning i juni 2010. Öronkirurgi idag varierar med alltifrån korta ingrepp som myringoplastiker till långa ingrepp med mastoidektomi pga kolesteatom med efterföljande rekonstruktion i samma ingrepp. Just operationens längd framförs som ett argument för antibiotikaprofylax vilket inte studerats närmare i de studier som finns. I den Cochrane-översikt som granskats sågs ingen säker effekt av antibiotikaprofylax på postoperativa infektioner. Ska antibiotikaprofylax användas kan det vara rimligt att begränsa det till ingrepp med lång operationstid som innefattar rekonstruktion med kroppseget och/eller främmande material.

En undersökning i England visade att 100 procent av öronkirurgerna använde antibiotikaprofylax vid insättning av cochleaimplantat [31].

Typ av antibiotika och dos varierade stort. Patienter som genomgick operation för cochleaimplantat bedömdes ha en ökad risk för meningit. Med användning av peroperativ antibiotika har i en retrospektiv studie med 98 cochleaimplantat noterats en postoperativ infektionsfrekvens på 1 procent [32]. Att ge längre tids antibiotikaproylax än en dos intra-venöst kunde i en retrospektiv studie inte visas ge lägre antal postoperativa infektioner [33]. Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att dra några slutsatser om antibiotikaproylax vid cochleaimplantat förhindrar postoperativ infektion. Ges antibiotikaproylax finns inget vetenskapligt underlag för att flera doser är bättre än en dos.

Infektionsfrekvensen vid framför allt cancerkirurgi, där ingreppet innefattar såväl hud som slemhinnor är stor och det finns evidens för antibiotikaproylax. Postoperativa infektioner efter dessa ingrepp är kostsamma och orsakar lidande för patienten [34]. I flertalet studier har 4-doschema under 24 timmar varit tillräckligt och vetenskapligt stöd för längre proylax finns inte i de granskade studierna. Rekonstruktion med fri lambå framförs som argument för längre duration på antibiotikaproylaxen. I en studie ingick enbart cancerkirurgi med rekonstruktion med fria lambåer [19]. I den studien fanns ingen signifikant skillnad mellan endygns och längre tids proylax. Att ge enbart cefazolin, ett första generationens cefalosporin, var i jämförelse med andra preparat eller en kombination av preparat generellt sämre. En kombination av ett cefalosporinpreparat med metronidazol eller att använda klindamycin är troligen ett bättre alternativ. Tillägg av gentamicin till antibiotikaproylaxen ledde inte till minskad postoperativ infektionsfrekvens vilket kan tyda på att gramnegativ täckning är mindre viktig i antibiotikaproylaxen.

När man överväger antibiotikaproylax vid cancerkirurgi ska val av antibiotika styras av att infektionerna ofta är polymikrobiella och därmed måste både aerob och anaerob täckning eftersträvas.

Table 4.13.3 Tonsillectomy.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Dhiwakar 2008 [1]	Systematic review Meta-analysis Cochrane collaboration	9 RCT of patients undergoing tonsillectomy or adenotonsillectomy	I: Any regimen of systemic antibiotic prophylaxis administered at or around the time of surgery	C: Placebo	<p><u>Total secondary hemorrhage</u> I: n=22 C: n=25 RR 0.92 (95% CI 0.45 to 1.87), p=0.81</p> <p><u>Significant hemorrhage</u> I: n=5 C: n=9 RR 0.49 (95% CI 0.08 to 3.11), p=0.45</p> <p><u>Adverse events or side effects</u> I: n=9 C: n=3 RR 2.06 (95% CI 0.68 to 6.27), p=0.13</p> <p><u>Fever</u> I: n=31 C: n=46 RR 0.63 (95% CI 0.46 to 0.85), p=0.002</p>		Moderate Weak methodology of the included trials. Inadequate allocation concealment, 5 RCT had adequate double-blinding, intention-to-treat analysis was possible in 2 trials

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; n = Number of patients; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.13.4 Ear surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results outcome 1 intervention	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Verschuur 2004 [20]	Systematic review Meta-analysis Cochrane Collaboration	11 RCT or quasi-RCT of pts undergoing clean or clean- contaminated types of ear surgery. Skull base surgery was excluded. Follow-up 3 weeks after surgery	I: Any regimen of syste- matic and/or local pro- phylaxis administered at or around the time of surgery	C: Placebo, no antibiotic or alternative intervention	<p><u>Postoperative infection within 3 weeks</u> Systemic antibiotic prophylaxis vs no antibiotics (3 studies) I: 20 pts of 172 C: 14 pts of 127 OR 1.02 (95% CI 0.49–2.15) ns</p> <p><u>Graft failure rates within 3 weeks</u> Systemic antibiotic pro- phylaxis vs no antibiotics (1 study) I: 13 pts of 1 118) C: 15 pts of 1 018 OR 0.79 (95% CI 0.37–1.66) ns</p> <p><u>Postoperative infection within 3 weeks</u> Systemic and/or local antibiotic prophylaxis vs no antibiotics (6 studies) I: 34 pts of 671 C: 38 pts of 620 OR 0.73 (95% CI 0.45–1.20) ns</p> <p><u>Graft failure rates within 3 weeks</u> Systemic and/or local antibiotic prophylaxis vs no prophylaxis (2 studies) I: 13 pts of 1 189 C: 17 pts of 1 093 OR 0.71 (95% CI 0.35–1.45) ns</p>	In the analyses a “worst-case scenario” was followed	Moderate The informa- tion on blinding was often not provided. None of the studies were consid- ered to contain “fatal flaws”. The data in the studies were not pretended in suf- ficient detail to make subgroup analyses for children and adults, surgical techniques, or for the distinc- tion between clean and clean- contaminated

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; pts = Patients;
RCT = Randomised controlled trial

Table 4.13.5 Cancer.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Becker 1979 [2] USA	RCT Double blind	Cancer-surgery which required opening the mucosa of the upper aero digestive tract. n=59, n=55 evaluated (54 men and 1 woman, mean age 55 years)	I: Cefazolin 1 g im 2 h or 1 g iv 1 h prior to the planned time of skin incision, continued 0.5 g im or iv every 6 h for 4 doses (n=32)	C: Placebo given im or iv similarly (n=23)	<u>Wound infection</u> I: 12 (38%) C: 20 (87%) p<0.001	4 post-op death unrelated to infections	Moderate 2 infections were pneumonia and sinusitis
Brand 1982 [5] USA	RCT	Oncologic surgery involving a trans- cervical entry into the upper aero digestive tract. n=83 Follow-up 10 days	I1: Cefazolin 500 mg iv 3 h pre-op and continued x 3 for 1 day, and 4 days placebo (n=20) I2: Gentamicin + clindamycin 1.7 mg/kg + 300 mg 3 h pre- operatively and continued x 3 for 1 day, and placebo for 4 days (n=22)	C1: Cefazolin 500 mg iv 3 h pre-op and continued x 3 for 5 days (n=22) C2: Gentamicin + clindamycin 1.7 mg/kg + 300 mg 3 h preopera- tively and continued x 3 for 5 days (n=19)	<u>Wound infections grade 4–5, length of prophylaxis</u> I1: 7 (35%) C1: 4 (18%) ns I2: 2 (9%) C2: 1 (5%) ns	Not reported	Moderate Blinded, compares length of prophylaxis but no statistically significant results. Low dose of cefazolin

The table continues on the next page

Table 4.13.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Carroll 2003 [6] USA	RCT	Surgical ablations of malignancies with immediate free-flap reconstruction. Female/male: 28/46 Mean age: 62 (21–88) years. n=74 Follow-up daily for 7 days (or until discharge)	I: Clindamycin 900 mg every 8 h, 3 doses, initiated immediately pre-operatively (n=35)	C: Clindamycin 900 mg every 8 h, 15 doses (n=19)	<u>Wound infections</u> I: 4 (11%) C: 4 (10%) <u>Death</u> I: 1 pt C: 1 pt <u>Fistula</u> I: 9% C: 8% <u>Flap necrosis</u> I: 0 C: 3% <u>Other infection</u> I: 11% C: 10% <u>Vascular compromise</u> I: 6% C: 3%	No drop outs	High Secondary reconstructions and pts with tumors not involving the the mucous membranes were excluded. Infection not related to T-stage, tumorsite, flap type, previous radiotherapy. single-blinded
Dor 1973 [3] Belgium	RCT Double blind	Pts undergoing oral, laryngeal or pharyngeal surgery for neoplastic lesions. n=102	I: Po ampicillin 250 mg + cloxacillin 250 mg x 4 starting day before surgery and continued 5 days after surgery (n=50)	C: Placebo (n=52)	<u>Wound infection</u> I: 9 C: 18 p<0.05 <u>Respiratory tract infection</u> I: 3 C: 4	Not reported	Moderate

The table continues on the next page

Table 4.13.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Johnson 1984 [4] USA	RCT Double blind	Major oncological surgery of the head and neck in which the upper aero digestive tract was to be entered through a cervical incision. n=80	I1: Cefoperazone sodium 2 g, initial dose given 1 h before surgery, and then 3 doses every 8 h (n=39) I2: Cefotaxime sodium 2 g every 8 h (n=32)	C: Placebo (n=9)	<u>Wound infections</u> I1: 4 (10.24%) I2: 3 (9.4%) C: 7 (78%) I1, I2 vs C p<0.05	Not reported	Moderate Placebo group discontinued after review because of the high infection risk
Johnson 1984 [9] USA	RCT Double blind	Pts scheduled to undergo major head and neck surgery for removal of malignant tumors. Contaminated surgery. n=107	I1: Cefazolin 500 mg x 3 for 1 day, placebo 4 days (n=21) I2: Cefazolin 500 mg x 3 for 5 days (n=30)	C1: Gentamicin 1.7 mg/kg + clindamycin 300 mg x 3, placebo 4 days (n=29) C2: Gentamicin 1.7 mg/kg + clindamycin 300 mg x 3 for 5 days (n=27)	<u>Wound infections</u> I1: 7 (33%) I2: 6 (20%) C1: 2 (7%) C2: 1 (4%)	Not reported	Moderate
Johnson 1987 [21] USA	RCT Double blind	Major-oncologic surgery of the head and neck, entering a mucosal surface of the upper aerodigestive tract	I: Clindamycin 600 mg iv + 1.7 mg of gentamicin/kg every 8 h for a total of 4 doses (n=52)	C: Clindamycin 600 mg iv every 8 h for at total of 4 doses (n=52)	<u>Wound infections</u> I: 2 (3.8%) C: 2 (3.8%)	Not reported	Moderate
Liu 2008 [7] Taiwan	RCT Double blind	Major head and neck cancer that would enter the upper aero digestive tract. Mean age: 56.5 years (34–79). n=60	I: Clindamycin 300 mg iv 1 h before incision and then every 6 h for 72 h (n=27)	C: Clindamycin 300 mg iv 1 h before incision and then every 6 h for 24 h (n=26)	<u>Surgical wound infection</u> I: 5 (18.5%) C: 8 (30.7%) p=0.473	7	Moderate Power calculated. Weakness is small sample size. well described study

The table continues on the next page

Table 4.13.5 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Righi 1996 [8] Italy	RCT	Cancer of the oral cavity, pharynx or larynx. n=174 enrolled (n=162, 20 female, 142 men)	I: Clindamycin 600 mg iv followed by 3 doses and cefonicid 1 g iv at induction and 1 g after 12 h for 1 day (n=81)	C: Clindamycin 600 mg iv followed by 3 doses and cefonicid 1 g iv at induction and 1 g after 12 h for 3 days (n=81)	<u>Wound infections</u> I: 2 (5%) C: 3 (7%) p>0.05	12 excluded	Moderate Excluded. Blinding not described those who recieved antibiotics prior to surgery and suspected hypersensitivity
Robbins 1988 [10] USA	RCT Double blind	Oncologic contaminated and clean-contaminated procedures of the head and neck, clean procedures that involved extensive exposure of the operating field or the use of skin grafts or flaps. n=381	I: Cefazolin 1 g iv 1 h pre-operatively + 500 mg iv every 8 h x 6, metronidazole 500 mg iv 1 h pre-operatively and 250 mg iv every 8 h for 6 doses (n=158)	C: Cefazolin 1 g iv 1 h pre-operatively + 500 mg iv every 8 h x 6 (n=172)	<u>Wound infections</u> I: 34 (9.5%) C: 65 (18.6%) p=0.03	51	Moderate
Rodrigo 1997 [11] Spain	RCT Double blind	Oncologic surgery involving a clean-contaminated wound Female/male: 4/155 Mean age: 59.5 years. n=175	I1: Amoxicillin-clavulanate 2 g iv started before surgery and additional 3 doses (n=57) I2: Clindamycin 600 mg + gentamicin 80 mg started before surgery and additional 3 doses (n=52)	C: Cefazolin 2 g started before surgery and additional 3 doses of 1 g (n=50)	<u>Wound infections</u> I1: 22.8% I2: 21.2% C: 26% p=0.8	16	Moderate Excluded allergic, recent antibiotics, and those with flap reconstruction. High infection rates overall, 23%. 159 pts considered evaluable
Swanson 1991 [12] USA	RCT Double blind	Major oncologic head and neck surgery during which a cervical skin incision was used to remove a tumor of the upper aero digestive tract, completed within 6 h. n=108	I: Clindamycin 600 mg iv given 1–2 h before surgery and continued every 8 h for a total of 4 doses (n=49)	C: Cefonicid 1 g given 1–2 h pre-operatively following placebo every 8 h for a total of 4 doses (n=50)	<u>Wound infections</u> I: 4 (8.2%) C: 12 (24%) p<0.05	n=9	Moderate

C = Control group; CI = Confidence interval; h = hours; I = Intervention group; im = Intramuscular; iv = Intravenous; n = Number of patients; ns = Non significant; po = Per os; pts = Patients: RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.13.6 Rhinosurgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Andrews 2006 [23] United Kingdom	RCT	Complex septo- rhinoplasty surgery, recruited sequentially. n=164 Follow-up at day 10	I: Amoxicillin-clavunilate 1 200 mg x 3 iv initiated at induction of anesthesia. Allergic pts were given erythromycin (n=82)	C: 7 day course post-op amoxicillin-clavulanate 375 mg x 3. Allergic pts given erythromycin (n=82)	<u>Wound infections</u> I: 7% C: 11% p=0.42 RR 0.67 (95% CI 0.25–1.79)	0	Moderate Single-blinded. Power. Medium
Rajan 2005 [24] Australia	RCT Single blind	Pts undergoing septorhinoplasty. n=200	I: Amoxicillin-clavunilate 2.2 g x 1, 30 min before incision	C: Amoxicillin-clavunilate 2.2 g x 1, 30 min before incision followed by po 1 g x 2 for 7 days	<u>Wound infections</u> I: 0% C: 3% ns <u>Side effects</u> I: 2% C: 29% p=0.03	Not reported	Moderate
Weimert 1980 [22] USA	RCT	Nasal surgery (septal surgery (n=106), rhinoplasty (n=68)). Previous nasal surgery or nasal polyps excluded. Mean age: 34 (18–72) years. n=174	Ampicillin 500 mg po beginning 12 h prior to surgery and continued for 5 post-op days. Allergic pts were given erythromycin 500 mg (n=75)	C: No antibiotics (n=99)	<u>Local infection and sinusitis</u> I: 2 (2.75%) C: 2 (2%)	Not reported	Moderate Bacitracin-impregnated gauze as nasal packing. Single-blinded

C = Control group; CI = Confidence interval; h = Hours; I = Intervention group;
iv = Intravenous; n = Number of patients; pts = Patients; RCT = Randomised controlled
trial; RR = Relative risk

Table 4.13.7 Basilar skull fractures.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Study quality and relevance Comments
Ratilal 2006 [25]	Systematic review Meta-analysis Cochrane collaboration	5 RCT and 17 non-RCT of pts with basilar skull fractures	I: Any regimen of antibiotic prophylaxis	C: Placebo or no intervention	<u>Meningitis</u> I: 10 C: 14 RR 0.69 (95% CI: 0.29–1.61)	Moderate No clearly described randomisation. The RCTs included a total of 208 pts

C = Control group; CI = Confidence interval; h = Hours; I = Intervention group; iv = Intravenous; n = Number of patients; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 4.13.8 Sinus surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Annys 2000 [27] Belgium	RCT Double blind	Pts undergoing endoscopic sinus surgery alone, or with endoscopic resection of a septal spine. n=202	I: Cefuroxime axetil 2 x 250 mg (n=101). All received betamethasone for 5 days	C: Placebo (n=101). All received beta-methasone for 5 days	<u>Postoperative infections</u> I: 12 pts C: 18 pts	0	Moderate
Jiang 2008 [26] Taiwan	RCT	Chronic rhinitis (>12 weeks) patients that underwent FESS. n=71 Follow-up after 3 weeks	I: 3 week course of amoxicillin + clavulante potassium 375 mg every 8 h after FESS (n=31)	C: No antibiotics (n=40)	<u>Rhinosinusitis symptom scores</u> I: 14 (8–18) C: 16.5 (11–25.75)	n=13 drop outs	Moderate Excluded antibiotics within a week before FESS, history of immunodeficiency or previous sinus surgery

C = Control group; FESS = Functional endoscopic sinus surgery; I = Intervention group; n = Number of patients; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.13.9 *Low study quality and relevance.*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Comments
Bhathena 1998 [38] India	RCT	Surgery of head and neck cancer with major flap reconstruction (n=50)	Short and long term prophylaxis but comparing different antibiotics. Few pts
Gerard 1988 [35] Belgium	RCT	Head and neck cancer undergoing extensive surgery with or without radical neck dissection (n=113)	No blinding, randomisation not described
Mustafa 1993 [36] Turkey	RCT	Major non-contaminated head and neck surgery. 23 female, 37 male (n=60)	No blinding, drop outs not described
Phan 1992 [37] Belgium	RCT	Stage II–IV head and neck cancer selected for extensive surgery with or without radical neck dissection and flap reconstruction. 14 female, 71 male (n=99)	Randomisation described decreased efficacy of prophylaxis mainly due to longer duration and more extensive surgery
Pirsig 1988 [29] Germany	RCT	Pts undergoing revision-rhinoplasty, in 75 cases free transplants were performed n=100 (29 female, 71 male) Mean age: 31 years	Nasal packing with ointment containing oxitetracyclin and polymyxin B total 12% mild infections and 6% severe infections
Saginur 1988 [39] Canada	RCT	Major head and neck cancer surgery involving transection of both a mucous membrane and the skin (n=25)	Placebo-controlled, double blind, randomised. Stopped at 20 pts for ethical reasons
Yoder 1992 [28] USA	Cohort study	Pts undergoing septal surgery, including septorhinoplasty of the nose 1984–1989 (n=1 040)	Low infection rate for nasal surgery

n = Number of patients; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Dhiwakar M, W.A. C, Supriya M, W.S. M. Antibiotics to reduce post-tonsillectomy morbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2008.
2. Becker GD, Parell GJ. Cefazolin prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:183-6.
3. Dor P, Klustersky J. Prophylactic antibiotics in oral, pharyngeal and laryngeal surgery for cancer: (a double-blind study). *Laryngoscope* 1973;83:1992-8.
4. Johnson JT, Yu VL, Myers EN, Muder RR, Thearle PB, Diven WF. Efficacy of two third-generation cephalosporins in prophylaxis for head and neck surgery. *Arch Otolaryngol* 1984;110:224-7.
5. Brand B, Johnson JT, Myers EN, Thearle PB, Sigler BA. Prophylactic perioperative antibiotics in contaminated head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90:315-8.
6. Carroll WR, Rosenstiel D, Fix JR, de la Torre J, Solomon JS, Brodish B, et al. Three-dose vs extended-course clindamycin prophylaxis for free-flap reconstruction of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:771-4.
7. Liu SA, Tung KC, Shiao JY, Chiu YT. Preliminary report of associated factors in wound infection after major head and neck neoplasm operations – does the duration of prophylactic antibiotic matter? *J Laryngol Otol* 2008;122:403-8.
8. Righi M, Manfredi R, Farneti G, Pasquini E, Cenacchi V. Short-term versus long-term antimicrobial prophylaxis in oncologic head and neck surgery. *Head Neck* 1996;18:399-404.
9. Johnson JT, Myers EN, Thearle PB, Sigler BA, Schramm VL, Jr. Antimicrobial prophylaxis for contaminated head and neck surgery. *Laryngoscope* 1984; 94:46-51.
10. Robbins KT, Byers RM, Cole R, Fainstein V, Guillaumondegui OM, Schantz SP, et al. Wound prophylaxis with metronidazole in head and neck surgical oncology. *Laryngoscope* 1988; 98:803-6.
11. Rodrigo JP, Alvarez JC, Gomez JR, Suarez C, Fernandez JA, Martinez JA. Comparison of three prophylactic antibiotic regimens in clean-contaminated head and neck surgery. *Head Neck* 1997; 19:188-93.
12. Swanson D, Maxwell RA, Johnson JT, Wagner RL, Yu VL. Cefonicid versus clindamycin prophylaxis for head and neck surgery in a randomized, double-blind trial, with pharmacokinetic implications. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1360-4.
13. Johnson JT, Wagner RL. Infection following uncontaminated head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:368-9.
14. Murdoch DA, Telfer MR, Irvine GH. Audit of antibiotic policy and wound infection in neck surgery. *J R Coll Surg Edinb* 1993;38:167-9.
15. Weber RS, Callender DL. Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head

- and neck oncologic surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992;155:16-20.
16. Krishna P, LaPage MJ, Hughes LF, Lin SY. Current practice patterns in tonsillectomy and perioperative care. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:779-84.
17. Brown BM, Johnson JT, Wagner RL. Etiologic factors in head and neck wound infections. *Laryngoscope* 1987;97:587-90.
18. Penel N, Fournier C, Roussel-Delvallez M, Lefebvre D, Kara A, Mallet Y, et al. Prognostic significance of wound infections following major head and neck cancer surgery: an open non-comparative prospective study. *Support Care Cancer* 2004;12:634-9.
19. Johnson JT, Schuller DE, Silver F, Gluckman JL, Newman RK, Shagets FW, et al. Antibiotic prophylaxis in high-risk head and neck surgery: one-day vs five-day therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95:554-7.
20. Verschuur HP, deWever W, van Benthem PP. Antibiotic prophylaxis in clean and clean-contaminated ear surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003996. DOI: 10.1002/14651858.CD003996.pub2.
21. Johnson JT, Yu VL, Myers EN, Wagner RL. An assessment of the need for gram-negative bacterial coverage in antibiotic prophylaxis for oncological head and neck surgery. *J Infect Dis* 1987;155:331-3.
22. Weimert TA, Yoder MG. Antibiotics and nasal surgery. *Laryngoscope* 1980;90:667-72.
23. Andrews PJ, East CA, Jayaraj SM, Badia L, Panagamuwa C, Harding L. Prophylactic vs postoperative antibiotic use in complex septorhinoplasty surgery: a prospective, randomized, single-blind trial comparing efficacy. *Arch Facial Plast Surg* 2006;8:84-7.
24. Rajan GP, Fergie N, Fischer U, Romer M, Radivojevic V, Hee GK. Antibiotic prophylaxis in septorhinoplasty? A prospective, randomized study. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1995-8.
25. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004884.
26. Jiang RS, Liang KL, Yang KY, Shiao JY, Su MC, Hsin CH, et al. Postoperative antibiotic care after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2008;22:608-12.
27. Annys E, Jorissen M. Short term effects of antibiotics (Zinnat) after endoscopic sinus surgery. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54:23-8.
28. Yoder MG, Weimert TA. Antibiotics and topical surgical preparation solution in septal surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:243-4.
29. Pirsig W, Schafer J. The importance of antibiotic treatment in functional and aesthetic rhinosurgery. *Rhinol Suppl* 1988;4:3-11.

30. Bertrand M, Mangez JF, Choussy O, Dehesdin D, Marie JP. [Comparison of two antibioprohylaxis protocols in ear surgery]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2008;125:115-21.
31. Barker E, Pringle M. Survey of prophylactic antibiotic use amongst UK cochlear implant surgeons. *Cochlear Implants Int* 2008;9:82-9.
32. Hirsch BE, Blikas A, Whitaker M. Antibiotic prophylaxis in cochlear implant surgery. *Laryngoscope* 2007;117:864-7.
33. Basavaraj S, Najaraj S, Shanks M, Wardrop P, Allen AA. Short-term versus long-term antibiotic prophylaxis in cochlear implant surgery. *Otol Neurotol* 2004;25:720-2.
34. Blair EA, Johnson JT, Wagner RL, Carrau RL, Bizakis JG. Cost analysis of antibiotic prophylaxis in clean head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:269-71.
35. Gerard M, Meunier F, Dor P, Andry G, Chantrain G, Van der Auwera P, et al. Antimicrobial prophylaxis for major head and neck surgery in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1557-9.
36. Mustafa E, Tahsin A. Cefotaxime prophylaxis in major non-contaminated head and neck surgery: one-day vs seven-day therapy. *J Laryngol Otol* 1993;107:30-2.
37. Phan M, Van der Auwera P, Andry G, Aoun M, Chantrain G, Deraemaecker R, et al. Antimicrobial prophylaxis for major head and neck surgery in cancer patients: sulbactam-ampicillin versus clindamycin-amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2014-9.
38. Bhathena HM, Kavarana NM. Prophylactic antibiotics administration head and neck cancer surgery with major flap reconstruction: 1-day cefoperazone versus 5-day cefotaxime. *Acta Chir Plast* 1998;40:36-40.
39. Saginur R, Odell PF, Poliquin JF. Antibiotic prophylaxis in head and neck cancer surgery. *J Otolaryngol* 1988;17:78-80.

4.14 Antibiotikaprofylax vid oral- och käkkirurgi

Slutsatser

Antibiotikaprofylax vid implantatkirurgi, frakturbehandling i underkäken och anomalikirurgi ger en minskning av implantatförluster respektive sårinfektioner. Det finns ingen evidens för att utsträckt profylax utöver en dos före operationen ger bättre effekt. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilket antibiotikum som har den bästa effekten.

För antibiotikaprofylax vid övriga kirurgiska ingrepp i munhåla och käkar är det vetenskapliga underlaget otillräckligt eller motsägande.

Evidensgraderade resultat

- Risken för en patient att förlora ett implantat om operationen utförs utan antibiotikaprofylax ökar med 22 procent (RR = 0,22, 95 procent KI 0,06–0,86) (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Antibiotikaprofylax minskar sårinfektioner vid behandling av käkfrakturer i underkäken (RR = 0,25, 95 procent KI 0,15–0,41) (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Endosprofylax med antibiotika vid anomalikirurgi ger inte fler sårinfektioner eller andra komplikationer än om profylax ges under ett till flera dygn (RR = 0,50, KI 0,14 till 1,84) (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är motsägande beträffande effekten av antibiotikaprofylax vid visdomstandskirurgi.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt beträffande effekten av antibiotikaprofylax vid övrig dentoalveolär kirurgi (⊕○○○).

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antibiotikaproylax mot infektiös endokardit eller andra komprometterande medicinska tillstånd i samband med tandbehandling som ger bakterieutsvämmning i blod (⊕○○○).

Tabell 4.14.1 Effekten av antibiotikaproylax jämfört med placebo vid käkkirurgiska ingrepp.

Ingrepp Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standard- grupp (min–max)	Relativ risk (95% KI)	Veten- skapligt underlag	Kommentarer
Implantat- operation Implantat- förlust	396 (1 syste- matisk översikt [1])	5,5% (5,0 till 7,5%)	RR 0,22 (0,06 till 0,86)	Begränsat ⊕⊕○○	Studiedesign –1 Dataprecision –1
Operation av käk- frakturer Sårinfek- tioner vid operation av käkfrakturer	461 (3) [2–4]	39% (20 till 62%)	RR 0,25 (0,15 till 0,41)	Begränsat ⊕⊕○○	Studiedesign –2
Anomali- kirurgi Sårinfek- tioner vid >1 dos antibiotika- proylax (anomali- kirurgi)	104 (2) [5–6]	13% (5,8 till 11,5%)	RR 0,50 (0,14 till 1,84)	Begränsat ⊕⊕○○	Ingen statistisk skillnad Studiedesign –2
Käkkirurgiska ingrepp Endokardit	[7]			Saknas ○○○○	Dock profy- laxrekomen- dationer till patienter med klaffproteser

KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

Bakgrund

Kirurgiska ingrepp i munslemhinnor, tandutskott och käkar förorsakar nödvändigtvis kontamination av såret då den kirurgiska incisionen passerar slemhinna med en endogen mikroflora. Ingreppen är av kategorin "clean contaminated" (NNIS-riskindexsystem). Denna kontaminering kan ibland ge upphov till sårintektion så kallad SSI ("surgical site infection"). På samma sätt kontamineras intraorala traumaskador såsom tandskador eller käkfrakturer med kommunikation till munhålan. Traumatiserande kirurgi, lång operationstid och inopererande av främmande kroppar (implantat) anses öka risken för postoperativ infektion. Ett sämre allmäntillstånd hos patienten ger ytterligare riskökning.

I varierande grad (20–100 procent) sker samtidigt med det kirurgiska ingreppet en utsvämning av bakterier i blod. Vissa av dessa bakterier, i första hand α -streptokocker kan hos patienter med mekaniska hjärtklaffproteser ge upphov till (protes-)endokardit. Hos andra patienter anses dessa streptokocker kunna ge upphov till lokal infektion i plats med lokalt nedsatt motståndskraft t ex i en inopererad protes. Hos patienter med nedsatt immunförsvar (uttalad granulocytopeni) kan septiska tillstånd uppstå.

Munhålan normala mikroflora består av mer än 500 arter, såväl aeroba som anaeroba species. Vissa av dessa isoleras vanligen i blandkultur från orala infektioner. Cirka 90 procent av mikroorganismer isolerade från immunkompetenta patienter är känsliga för penicillin och klindamycin. Samtliga anaeroba stammar är känsliga för metronidazol. Tio procent av anaeroba gramnegativa stavar är penicillinresistenta. Administrering av profylaktisk antibiotika för att förebygga infektion har studerats i djurmodeller både när det gäller SSI och endokardit och visats vara effektiv. Humana randomiserade placebokontrollerade studier är sällsynta eller saknas helt inom vissa områden av oral och maxillofacial kirurgi. En klinisk praxis har i vissa fall utvecklats baserad på empiri och konsensus. Detta har givit upphov till nationell rekommendation eller riktlinjer vad gäller endokarditprofylax [46]. I övriga situationer förekommer som regel inte sådana nationella rekommendationer, även om lokala råd och riktlinjer ofta tillämpas av respektive vårdgivare (t ex landsting).

Frågeställningar

- Vid vilka kirurgiska ingrepp i munhålan och angränsande områden föreligger sådan kunskap att det är motiverat med antibiotikaproylax för att förebygga postoperativa sårinfektioner eller andra komplikationer?
- För vilket preparat, vilken dos och vilken duration finns evidens för antibiotikaproylax?

Inklusionskriterier

För att inkluderas i genomgången skulle studien vara prospektiv och innehålla en kontrollgrupp. Som antibiotikaproylax räknades antibiotika som gavs i samband med ett kirurgiskt ingrepp för att förebygga lokal eller systemisk infektion. Administrering kunde ske strax före ingreppet, under ingreppet eller som utsträckt proylax till en vecka efter kirurgi. Antibiotika administreras till patienten i tablettform eller som injektioner. Den antibiotika som undersökts i studien skulle ha relevans för dagens praxis i Sverige. Eftersom det över tiden skett förändringar i resistensmönster för bakterier, accepterades endast placebo-kontrollerade studier gjorda före 1990. Alla typer av oral- eller käkkirurgiska ingrepp inkluderades i litteratursökningen. De effektmått som godkändes var alveolit för visdomstandsoperationer, lokala sårinfektioner (SSI) och förlust av tandimplantat eller tandersättningar som stöds av tandimplantat. Dessutom registrerades alla bieffekter av proylaxen som kunde relateras till läkemedlet. Uppgifter i studierna om allvarliga och ovanliga utfall som sepsis och endokardit registrerades också om de förekom.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Den primära sökningen identifierade 139 abstrakt av artiklar om effekten av antibiotikaproylax vid oral- och käkkirurgiska ingrepp. För den fullständiga sökstrategin, se Bilaga 1 (www.sbu.se/antibiotika). Med utgångspunkt från abstrakt beställdes 92 artiklar i fulltextformat, som kunde tänkas uppfylla inklusionskriterierna. En genomgång av de fullständiga artiklarna resulterade i sammanlagt 40 relevanta artiklar,

fördelade på områdena visdomstandskirurgi (9 stycken), anomalikirurgi (10 stycken), implantat (9 stycken), käkfrakturer (8 stycken) och övrig dentoalveolär kirurgi (4 stycken). Resultaten av litteraturgenomgången baseras på studier av minst medelhög kvalitet och relevans. Data från dessa studier redovisas i tabeller (Tabell 4.14.2–4.14.6). Arton studier med låg kvalitet redovisas i Tabell 4.14.8.

Beskrivning av studier och resultat

Visdomstandskirurgi (Tabell 4.14.2)

Åtta artiklar med hög eller medelhög kvalitet och relevans undersökte antibiotikaproylax vid extraktion av visdomständer. I alla studier utom en användes alveolit som effektmått, dvs ett smärtsamt tillstånd som kännetecknas av en nekrotisk extraktionsalveol utan blodkoagel. Förekomsten av alveolit efter borttagning av visdomständer kan vara upp till 20 procent. En studie undersökte endast förekomsten av sårinfektion, medan fyra registrerade både sårinfektion och alveolit.

Fyra studier visade att risken att utveckla någon av de postoperativa komplikationerna minskade om patienten erhöll antibiotikaproylax med amoxicillin i kombination med klavulansyra (under fyra till fem dagar) eller metronidazol/tinidazol (engångsdos), istället för placebo [8–11]. I två studier gav antibiotikaproylax med en dos metronidazol inte lägre komplikationsfrekvens än placebo [12–13].

Två studier visade att komplikationsfrekvensen för antibiotikaproylax med klindamycin jämfört med placebo var lika stor [14–15].

En systematisk översikt av låg kvalitet som baseras på 16 RCT av varierande kvalitet (relevanta studier med medelhög kvalitet finns i Tabell 4.14.2) visade en positiv effekt på alveolit med antibiotikaproylax jämfört med placebo. Oddskvoten var sammanlagt 2,175 till profylaxens fördel. Tolv av studierna undersökte förekomsten av postoperativ sårinfektion. I gruppen som fått antibiotikaproylax var andelen infektioner lägre än i kontrollgruppen, 2 procent jämfört med 4 procent (oddskvot 1,704) [16] (Tabell 4.14.8).

Anomalikirurgi (Tabell 4.14.3)

Anomalikirurgi eller ortognatisk kirurgi görs för att normalisera förhållandet mellan käkarna och resten av kraniet, av funktionella och estetiska skäl. Operationerna utförs transoralt och klassificeras som ren-kontaminerade och kan således förväntas ha en frekvens av postoperativa infektioner på cirka 10–15 procent. Trots att patienten får antibiotikaprofylax i samband med dessa operationer, rapporterar man att det förekommer postoperativa infektioner i 5,6–33,4 procent av fallen [17]. Profylaxen ges som en korttidsprofylax i samband med operationen eller förlängd till upp till cirka en vecka.

Fyra studier undersökte postoperativa infektioner vid anomalikirurgi, en utvärderade antibiotikaprofylax mot placebo medan de två andra jämförde endosprofylax mot förlängd profylax [6,17–19]. I en av dessa studier om profylaxens längd, Bentley och medarbetare från år 1999, har man använt ”surgeons opinion” för bedömning av utfallet vilket gör att den skiljer sig från de övriga tre [18]. Betydelsen av detta diskuteras i en kommentar av Abubaker [20] (ej i tabell). Studien visar en signifikant minskning av postoperativa infektioner men har pga osäkerheten i bedömningen av resultatet låg kvalitet (Tabell 4.14.8).

Fyra studier av medelhög kvalitet och relevans jämförde korttids- med flerdygnsprofylax [5–6,17,21]. För att bedöma sårinfektioner användes validerade kriterier. De infektioner som uppstod var inte signifikant fler i patientgruppen som fått korttidsprofylax.

En studie jämförde antibiotikaprofylax med placebo. I profylaxgruppen var andelen postoperativa sårinfektioner 11 procent, i placebogruppen 53 procent [19].

Implantat (Tabell 4.14.4)

Tandimplantat är idag en vanlig behandling vid enstaka såväl som mer omfattande tandförluster. Implantatet, vanligen av titan, placeras i ett uppborrat hål i käkbenet där det läker fast och sedan fungerar som stöd för kronor, broar och proteser. Behandlingen har en hög lyckandefrekvens på implantatnivå och över 90 procent av implantaten är fortfarande inläkta i käkbenet efter 20 år (ej i tabell) [22].

I en systematisk översikt med medelhög kvalitet från Cochrane-samarbetet [1] hade man identifierat två RCT. Dessa ingick också i resultatet av vår databassökning [23–24]. Inga ytterligare studier med minst medelhög kvalitet kunde identifieras. Studierna i den systematiska översikten utnyttjades till en metaanalys där man jämförde implantatförluster efter behandling, med eller utan profylax. Patienterna fick en dos med 2 g respektive 1 g amoxicillin en timme före behandling. Signifikant fler implantat lossnade för de patienter som inte fått antibiotikaprofylax, 5,5 procent respektive 1 procent (RR = 0,22, 95 procent KI 0,06–0,86). I en av studierna med låg kvalitet fortsatte patienterna att ta antibiotika i ytterligare två dagar efter operationen [23] (Tabell 4.14.8). Misslyckande- och komplikationsfrekvensen var inte lägre i studien som undersökte flera dagars profylax.

Käkfrakturer (Tabell 4.14.5)

Skador i ansiktsskelettet som resulterat i frakturer av överkäken och/eller underkäken inklusive käklederna, blir ofta kontaminerade av endogen eller ibland extern bakterieflora och behandlas vanligen under antibiotikaprofylax. Kliniska observationer visar att lokaliseringen av frakturen påverkar risken för sårinfektion efter behandlingen, t ex käkledsfrakturer leder sällan till postoperativa infektioner, medan det är vanligt vid frakturer i området för underkakens visdomständer.

En systematisk översikt av hög kvalitet undersökte det vetenskapliga underlaget för effekten av antibiotikaprofylax vid behandling av käkfrakturer [25]. Tre av de studier Andreasen redovisar bedömdes ha tillräcklig kvalitet för att inkluderas i denna redovisning: Chole, Gerlach och Zallen [2–4]. De visade alla signifikant lägre frekvens av postoperativa sårinfektioner med någon form av antibiotikaprofylax. I de ingående studierna använde man olika antibiotika, doser och administreringsätt för profylaxen. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att identifiera den mest effektiva regimen för antibiotikaprofylax vid behandling av käkfrakturer. I käkledsområdet och överkäken förekom i studierna inga postoperativa infektioner, oavsett om man givit antibiotikaprofylax eller inte.

Övriga kirurgiska ingrepp i käkarna (Tabell 4.14.6)

Det finns, förutom de ovan nämnda, andra ingrepp i munhålan som kan leda till postoperativa infektioner. Det vetenskapliga underlaget för att undersöka effekterna av antibiotikaprofylax i samband med sådana behandlingar är sparsamt. Vi identifierade endast tre studier med minst medelhög kvalitet av Lindeboom [26–28]. Två handlar om antibiotikaprofylax vid lokal bentransplantation för att öka möjligheten att fästa tandimplantat ("bone grafting") och den tredje studien undersöker effekterna vid rotspetskirurgi.

I en av dessa studier jämfördes profylax med klindamycin utsträckt till fyra dagar efter ingreppet, med en engångsdos. Den utsträckta profylaxen resulterade inte i signifikant färre infektioner (3 respektive 2 stycken) [28]. I en studie om antibiotikaprofylax vid intraoral bentransplantation jämfördes effekten av 600 mg klindamycin som gavs till patienterna en timme före operationen, med 2 g penicillin V. Antalet postoperativa infektioner var få i båda grupperna, (4 respektive 2 stycken), klindamycin gav alltså inte signifikant bättre effekt än penicillin V [26].

Inför rotspetskirurgi gav man klindamycin som en engångsdos till en grupp patienter en timme före behandlingen, medan kontrollgruppen fick placebo. Vid uppföljningen fanns det ingen signifikant skillnad i förekomsten av postoperativa infektioner mellan grupperna [27].

Endokarditprofylax och medicinska tillstånd där antibiotikaprofylax diskuteras i samband med invasiv tandbehandling (Tabell 4.14.7)

Infektiös endokardit är en ovanlig men potentiellt livshotande infektionssjukdom. Trots framsteg inom behandling, i första hand med antibiotika, är sjukdomen allvarlig och har en hög mortalitet (upp till 20 procent) särskilt om den drabbar hjärtan med protesklaffar.

Orsaken till sjukdomen är hematogent spridda mikroorganismer som kan fästa till skadade hjärtklaffar och endotel, växa till och ge upphov till infektiös endokardit. De vanligaste mikroorganismerna som förorsakar infektiös endokardit kommer från huden (*Staphylococcus aureus*)

och munhålan (viridans streptokocker) men även andra organismer förekommer (t ex enterokocker). Från patientfall och experimentella infektioner har kunskap inhämtats om etiologin och möjligheten att förebygga infektiös endokardit med antibiotikaprofylax. American Heart Association (AHA) har sedan 1955 publicerat över tiden förändrade rekommendationer för antibiotikaprofylax av infektiös endokardit. Dessa har fungerat som mall för liknande rekommendationer i de flesta länder, med mindre lokala variationer. I de senaste rekommendationerna från AHA har tydliga inskränkningar skett i de medicinska tillstånd och de invasiva ingrepp som tidigare var indikation för antibiotikaprofylax mot infektiös endokardit [7].

Det huvudsakliga skälet till förändringarna föreslagna av AHA (2007) är det bristande vetenskapliga underlaget för effekten och nödvändigheten av antibiotikaprofylax vid flera av de situationer då profylax tidigare rekommenderades. Man gör i nämnda publikation en ytterst omfattande genomgång av det vetenskapliga underlaget för hela problematiken rörande profylax mot infektiös endokardit, utan att finna någon evidens för effekten av profylax mot infektiös endokardit. Enligt AHA bör vissa patienter med de hjärttillstånd som utgör en hög risk för allvarliga komplikationer vid infektiös endokardit ges profylax i samband med tandbehandling som kan ge bakterieutsvämning i blod. I övriga situationer där tidigare profylax rekommenderades såsom gastro-intestinala och urologiska ingrepp, saknas också evidens för effekt av profylax. AHA:s synpunkter utmynnar i enkla och kraftigt inskränkta indikationer för profylax. I Sverige har som en följd av detta Svenska infektionsläkarföreningens rekommendationer för antibiotikaprofylax mot infektiös endokardit reviderats år 2010 (www.infektion.net). Indikationerna för profylax är nu kraftigt inskränkta.

I samband med invasiv tandbehandling har antibiotikaprofylax föreslagits vid en mängd olika medicinska tillstånd såsom till patienter med inopererade främmande kroppar (t ex ledproteser, kärlgraft, klaffproteser, shuntar) och tillstånd med systemisk påverkan där infektion är en vanlig komplikation (t ex typ 1-diabetes, immunosuppression i samband med cancer och cancerbehandling och systemisk lupus erytematosus). I ett försök att klarlägga evidensläget för profylax vid tillstånd som dessa

utförde Lockhart och medarbetare (2007) en omfattande och utförlig systematisk översikt över åtta utvalda sådana medicinska tillstånd (Tabell 4.14.7) [29]. Inom dessa områden klassificerades det vetenskapliga underlaget för antibiotikaproylax enligt AHA:s klassifikation. Evidens för effekt av antibiotikaproylax saknades vid dessa tillstånd. Endast i två grupper av patienter fanns skäl att överväga proylax vid tandbehandling som ger bakterieutsvämning i blod, nämligen till patienter med de högsta riskerna för att få allvarliga komplikationer till endokardit (klaffproteser och tidigare genomgången endokardit, se ovan) och patienter som är immundefekta och uppvisar lågt antal neutrofila granulocyter (t ex patienter med svår benmärgssjukdom). Inget vetenskapligt underlag var tillräckligt för en metaanalys.

I en översiktsartikel från år 2008 kunde inga bevis i litteraturen påvisas för ett samband mellan kirurgiska ingrepp i munhålan och infektion i anslutning till höft- och knäledsprotos [30]. Följaktligen finns inte underlag för att rekommendera antibiotikaproylax. I Svenska infektionsläkarföreningens reviderade vårdprogram för led och skelettinfectioner från 2008 (www.infektion.net) rekommenderas inte antibiotikaproylax till dessa patienter.

Diskussion/sammanfattning

Av funna och tabellerade vetenskapliga studier (57) bedömdes sju ha hög vetenskaplig kvalitet och relevans. Två av dessa var systematiska översikter som var väl utförda men de ingående studierna hade inte sådan relevans att slutsatser kunde dras. Tolv studier med medelhög kvalitet och relevans identifierades. Av dessa studier med hög och medelhög kvalitet och relevans berörde 12 antibiotikaproylax jämfört med en obehandlad (placebo) kontrollgrupp. Lika många studier visar positiv effekt av antibiotikaproylax som ingen effekt. Tydligaste effekten kunde ses vid frakturbehandling och anomalikirurgi. Proylaxeffekt var svårare att visa vid mindre käkkirurgiska ingrepp med lägre infektionsfrekvens. Ett antal studier kan också misstänkas ha för låg statistisk styrka för att upptäcka skillnader. Ett mindre antal studier (fem stycken) jämför kort proylax

(enstaka dos upp till en dag) med lång profylax (upp till en vecka).
I inget fall kan påvisas någon fördel att ge sådan utsträckt profylax.

Sammanfattningsvis kan sägas att evidensläget för antibiotikaprofylax, inom käkkirurgi är svagt, med visst undantag för kirurgisk behandling av frakturer och käkanomalier och utgör en bristfällig grund för profylaxrekommendationer.

Table 4.14.2 Third molar surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Arteagoitia 2005 [8] Spain	RCT Double blind	Removal of one 3rd mandibular molar. Well described. Follow-up 7 days and 8 weeks	I: Amoxicillin/clavulanic acid 500/125 x 3 x 4 days. Given directly after surgery for 4 days (n=261)	C: Placebo x 3 x 4 days. Given directly after surgery for 4 days (n=233)	<u>SSI + alveolitis</u> I: 5/261 C: 30/233 NNT 10 <u>Complications</u> I: 14 mild C: 2 mild NNH 28	2/261 intervention. 2/233 placebo	High Power estimated. Well defined study
Bergdahl 2004 [12] Sweden	RCT Double blind	Surgical removal of 1 or 2 partly erupted 3rd molars. Inclusion criteria described	I: Partly erupted 3rd molars, 1 or 2. Single dose 1 600 mg metronidazole. 45 min before surgery (n=59)	C: Placebo 45 min before surgery (n=60)	<u>Alveolitis</u> I: 10/59 C: 13/60 No sign difference	1/20 no side effects	High Power estimated, well designed study
Halpern 2007 [14] USA	RCT Blinded	Surgical removal of at least 1 impacted 3rd mandibular molar. Well described	I: Antibiotics iv (penicillin 1 500 units/kg or clindamycin 600 mg (n=59)	C: Placebo 0.9% NaCl (n=59)	<u>SSI</u> I: 0/59 C: 5/59 p=0.03	4/122 (3.3%)	High Good and well defined study. Power estimated
Hedström 1990 [9] Sweden	RCT Double blind	Surgical removal of partially erupted 3rd mandibular molar	I: Metronidazole 400 mg single dose (n=40)	C: Placebo single dose (n=40)	<u>Alveolitis</u> I: 6/40 C: 15/40	No drop outs	Moderate Good study. Relatively poor external validity
Kaczmarzyk 2007 [15] Poland	RCT, 3 groups	Surgical removal of 3rd molar. Inclusion and exclusion criteria described	I1: Clindamycin 600 mg + placebo x 3 x 5 (n=31). I2: Clindamycin 600 mg + 300 mg x 3 x 5 (n=28)	C: Placebo + placebo x 3 x 5 (n=27)	<u>SSI or alveolitis</u> No statistical difference between the actively treated groups. No difference compared to placebo	14/100 (14%)	Moderate Good and accep- tably defined study. Power not estimated

The table continues on the next page

Table 4.14.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Lacasa 2007 [10] Spain	RCT Blinded	Surgical removal of a 3rd mandibular molar. Well described. Exclusion and inclusion criteria described	I1: Amoxicillin/clavulanate 2 000/125 mg before surgery + placebo x 2 x 5 days (n=75) I2: Placebo before surgery + amoxicillin/clavulanate 2 000/125 mg + 2 000/125 x 2 x 5 days (n=75)	C: Placebo before surgery + placebo x 2 x 5 days (n=75)	<u>SSI</u> I1: 5.3% I2: 2.8% C: 16% p=0.006 No difference in side effects except diarrhoea 14.7% in 5-day group	0–19.7% depending on assessment day 1, 3, 7, 15	Moderate Power estimated. Antibiotic arms better than placebo in complicated cases
Mitchell 1986 [11] England	RCT	Patients undergoing surgery for 3rd molar. n=50	I: Tinidazole 500 mg pre-operatively (n=25)	C: Placebo pre-operatively (n=25)	<u>SSI, alveolitis</u> I: 4/25 C: 14/25 p<0.001	No withdrawals	Moderate Good internal validity. Power not estimated but differences are significant
Ritzau 1992 [13] Denmark	RCT Triple blind	Removal of one 3rd molar. Inclusion criteria defined. n=270	I: Metronidazole 1 000 mg x 1 (n=135)	C: Placebo x 1 (n=135)	<u>Alveolitis</u> I: 6/135 C: 7/135 No sign difference	42/312 (13%)	Moderate Good study. Power estimated. Drop out rate relatively high

C = Control group; I = Intervention group; iv = Intravenous; NNH = Number needed to harm; NNT = Number needed to treat; RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection

Table 4.14.3 Orthognatic surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawals Drop outs	Study quality and relevance Comments
Baqain 2004 [17] Jordan	RCT	Pts undergoing orthognathic surgery. Randomised to receive short or long term prophylactic antibiotic. n=34	I: Iv 1 g amoxicillin + 0.5 g 3 h postoperatively + placebo per os x 3 x 5 days Allergic pts: Clindamycin 300 mg iv + 150 mg clindamycin 3 h postoperatively + placebo x 4 x 5 days, per os (n=17)	C: Amoxicillin 1 g iv + 0.5 g 3 h postoperatively + amoxicillin 0.5 g per os x 3 x 5 days Allergic pts: Clindamycin 300 mg iv + 150 mg clindamycin 3 h postoperatively + 150 mg placebo x 4 x 5 days, per os (n=17)	<u>Score for SSI</u> I: 4/06 C: 2/06 p=0.04 <u>Need of additional antibiotics</u> I: 4/17 C: 2/17	None	Moderate Power not estimated. Most findings not statistically significant. Difference in infection score
Jansisanont 2008 [21] Thailand	RCT Open study	Pts treated with orthognathic surgery were enrolled and 122 pts participated in the study and were randomised to receive one of 4 antibiotic prophylaxis regimens. n=137	I1: 1.2 g amoxicillin/clavulanic acid 30 min. Preoperatively and every 8 h during operation and 8 h postoperatively (n=33) I2: 2 million units penicillin G 30 min pre-operatively and every 4 h during operation and 4 h postoperatively (n=29) I3: 1.2 g amoxicillin/clavulanic acid 30 min pre-operatively and every 8 h during operation and 8 h postoperatively + 625 mg tablets amoxicillin/clavulanic acid every 8 h for 5 days (n=28) I4: 2 million units penicillin G 30 min pre-operatively and every 4h during operation and 4 h postoperatively + 500 mg tablets amoxicillin/ 8 h for 5 days (n=32)		<u>SSI according to CDC</u> I1: 1/33 pts I2: 0/29 pts I3: 0/28 pts I4: 1/32 pts No sign difference between groups		Moderate

The table continues on the next page

Table 4.14.3 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawals Drop outs	Study quality and relevance Comments
Kang 2009 [5] Korea	RCT Open study	Pts treated with orthognathic surgery were randomized to receive short or longtime prophylaxis. n=56	I: Cefpiramid 1 g (3rd generation) pre-operatively (n=28)	C: Cefpiramid 1 g (3rd generation) pre-operatively + 1 g x 2 for 3 days (n=28)	<u>SSI</u> I: 3/28 pts C: 2/28 pts ns		Moderate
Lindeboom 2003 [6] The Netherlands	RCT	Consecutive pts. undergoing bilateral sagittal split operation. Randomised to short or long clindamycin prophylaxis. Placebo controlled. Single blinded. n=70	I: Clindamycin single dose 600 mg + 4 x placebo for 24 h (n=35)	C: Clindamycin single dose 600 mg + 4 x 600 mg clindamycin for 24 h (n=35)	<u>SSI</u> I: 2/35 C: 1/35 ns	No drop outs	Moderate Power not estimated. Study could be underpowered
Zijderveld 1999 [19] The Netherlands	RCT Blinded	Pts that underwent orthognathic surgery. n=54	I1: Amoxicillin-clavulanic acid 2.2 g for prophylaxis (n=18) I2: Cefuroxime 1.5 g for prophylaxis (n=17)	C: Placebo (n=19)	<u>SSI</u> I1: 2/18 I2: 3/17 ns C: 10/19 p<0.004	Not mentioned	Moderate Clear difference between placebo and active treatment. Underpowered to show difference between active treatments

C = Control group; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; h = Hours;
I = Intervention group; iv = Intravenous; ns = Non significant; pts = Patients; RCT =
Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection

Table 4.14.4 Implant surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Esposito 2008 [24] Italy	RCT	Pts who had implant treatment. Placebo controlled. Blinded	I: Amoxicillin 2 x 1 g po. Chlorhexidin mouthwashes 0.2% x 2 x 7 (n=158)	C: Placebo 2 x 1 g po. Chlorhexidin mouth-washes 0.2% x 2 x 7 (n=158)	<u>Prosthesis failure</u> I: 2/158 C: 4/158 <u>Implant failure</u> I: 2/158 C: 8/158 <u>SSI</u> I: 9/158 C: 12/158 <u>Side effects</u> I: 1/158 C: 1/158	14 pts (7+7). Described	Moderate Included in Esposito 2008 (Cochrane) [1]. Although power was estimated there is a risk that the study was underpowered
Esposito 2008 [1]	Systematic review Cochrane Library	Antibiotic prophylaxis at dental implant surgery 2 RCT	I1: Amoxicillin 2 g po pre-op I2: Amoxicillin 2 g po (should be 1 g) pre-op + 500 mg x 4 x 2 days n=198	C1: Placebo C2: No antibiotics n=198	<u>Implant failure</u> I: 2 implant C: 8 implant RR 0.22 (95% CI 0.06–0.86)	14 pts reason given	Moderate Systematic review of high quality. Only 2 studies, underpowered, 1 not blinded. Wrong reference to dose of amoxicillin in 1 study

C = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention group; po = Per os;
pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk; SSI = Surgical
site infection

Table 4.14.5 Jaw fractures.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Andreasen 2006 [25] Denmark	Systematic review	Antibiotic prophylaxis in surgical treatment of jaw fractures. 6 ongoing RCT studies. 603 pts. 4 studies intervention vs no treatment. 2 studies concerning different antibiotic period	I1: 4 studies. Different antibiotic regimens and short and long prophylaxis. Untreated controls (n=300) I2: 2 studies. One (14+16 pts) placebo controlled. Short term prophylaxis (n=120)	C1: Placebo or no antibiotics Number unclear since not stated in 1 paper cited C2: Long term prophylaxis	<u>SSI</u> I1: 21/300 pts C1: 53/151 pts I2: 2/45 pts C2: 2/45 pts	Not stated in all papers	High Systematic review of high quality, but ongoing studies of low or moderate quality
Chole 1987 [2] USA	RCT	Pts with facial fractures were randomised to antibiotic prophylaxis or no prophylaxis. n=101	I: Cefazolin 1 g iv 1 h before surgery (n=56)	C: No antibiotic before surgery. No placebo (n=45)	<u>SSI</u> I: 5 /56 pts C: 19/45 pts p=0.0001	No withdrawals	Moderate Open study without placebo. However clear difference between intervention and control. In review by Andresen [25]
Gerlach 1988 [3] Germany	RCT Open study	Pts treated for mandibular fracture(s) with miniplates. Inclusion and exclusion criteria defined. Randomised to prophylaxis or control. n=200	I1: 6 g mezlocillin/oxacillin 0.5 h pre-op + every 8 h x 2 (n=50) I2: 6 g mezlocillin/oxacillin (n=50) I3: 6 g mezlocillin/oxacillin + 0.5 h pre-op every 8 h x 8 (n=51)	C: No antibiotic prophylaxis (n=49)	<u>SSI</u> I1: 1/50 I2: 3/50 I3: 4/51 ns C: 11/49 I vs C p<0.05	2 allergic pts. Unclear if withdrawn	Moderate Randomisation not clear. No placebo. Power not estimated. In review by Andresen [25]
Zallen 1975 [4] USA	RCT Open study	Pts randomised to antibiotic prophylaxis or not. n=62	I: Prophylaxis with various agents according to different clinicians own choice. 22 parenterally and 10 po (n=32)	C: No antibiotic prophylaxis (n=30)	<u>SSI</u> I: 2/32 pts C: 16/30 pts	Not mentioned	Moderate No placebo. Power not estimated. Judged as moderate because of the large difference in SSI between the 2 groups. In review by Andresen [25]

C = Control group; CI = Confidence interval; h = Hour; I = Intervention group;
iv = Intravenous; po = Per os; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial;
SSI = Surgical site infection

Table 4.14.6 Other dentoalveolar surgery.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Control Number individuals	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Lindeboom 2006 [26] The Netherlands		Consecutive pts. Bone graftings in the maxillary front. Randomised to receive clindamycin or penicillin for prophylaxis. Blinded, no placebo. Power estimated. n=150	I: Clindamycin 600 mg 1 h pre-operatively po (n=75)	C: Penicillin 2 g (pheneticillin) 1 h pre-operatively po (n=75)	<u>SSI at receptor site</u> I: 4/75 pts C: 2/75 pts ns <u>SSI at donor site</u> I: 3/75 pts C: 3/75 pts ns	No with- drawals	High Basically a good study
Lindeboom 2005 [27] The Netherlands	RCT	Pts undergoing endodontic surgery. Randomised to receive antibiotic or placebo as prophylaxis. Double blinded. n=256	I: Clindamycin 600 mg 1 h pre-operatively po (n=128)	C: Placebo 1 h pre-operatively perorally (n=128)	<u>SSI</u> I: 4/128 pts C: 2/128 pts ns	No with- drawals	Moderate Risk that the study was underpowered. Power not estimated in advance
Lindeboom 2005 [28] The Netherlands	RCT	Pts randomised to receive antibiotic prophylaxis as a single dose or over 24 h. Placebo controlled and double blinded. n=124	I: Clindamycin 600 mg + 300 mg/6 h x 4 (n=62)	C: Clindamycin 600 mg + placebo/ 6 h x 4 (n=62)	<u>SSI at receptor site</u> I: 2/62 pts C: 3/62 pts ns <u>SSI at donor site</u> I: 4 /62 pts C: 2/62 pts ns	No with- drawals	High Power estimated. Good study

C = Control group; h = Hour; I = Intervention group; ns = Non significant; po = Per os; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial; SSI = Surgical site infection

Table 4.14.7 Antibiotic prophylaxis and different medical conditions.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention Method Number individuals	Results outcome 1 intervention	Study quality and relevance Comments
Lockhart 2007 [29] USA	Systematic review	A systematic review of 8 selected medical conditions and evi- dence for antibiotic prophylaxis in case of dental treatment/ surgery	The following conditions were reviewed: 1. Cardiac native heart valve disease, prosthetic heart valves and pacemaker 2. Hip, knee and shoulder prosthetic joints 3. Renal dialysis shunts 4. Cerebrospinal fluid (CSF) shunts 5. Vascular grafts 6. Immunosuppression secondary to cancer and cancer treatment 7. Systemic lupus erythematosus (SLE) 8. Type 1 diabetes mellitus	1. Cardiac native heart valve disease: Class III, Level C. Prosthetic heart valves: Class IIb, Level C. Pacemaker: Class III, Level C 2. Hip, knee and shoulder prosthetic joints: Class III, Level C 3. Renal dialysis shunts: Class III, Level C. 4. Cerebrospinal fluid (CSF) shunts: Class III, Level C 5. Vascular grafts: Class III, Level C 6. Immunosuppression secondary to cancer and cancer treatment: Class IIb, Level C 7. Systemic lupus erythematosus (SLE): Class III, Level C 8. Type 1 diabetes mellitus: Class III, Level C	High Very good and complete systematic review. No data retrieved possible to use in meta-analysis. All articles found, formed the base for classification accord- ing to ACC/AHA regarding the evidence for antibiotic prophylaxis

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association

Table 4.14.8 Low quality and relevance.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Study quality and relevance Comments
Abubaker 2001 [31] USA	RCT	38 pts with mandibular fractures, 8 pts were excluded	Study underpowered. Power not estimated. 21% drop outs after randomisation. In review by Andresen [25]
Abu-Ta'a 2008 [23] Belgium	RCT	80 consecutive pts treated with dental implants. Randomised to prophylactic or no prophylactic antibiotic	Included in Esposito 2008 (Cochrane) [1]. Open study. Power not estimated. Probably underpowered
Aderholt 1983 [32] Germany	RCT	120 pts with mandibular fractures that needed plate osteosynthesis, randomised to short or long term antibiotic prophylaxis or controls	Different antibiotics. Open study. No placebo. Power not estimated. In review by Andresen [25]
Bentley 1999 [18] Canada		30 pts underwent orthognathic surgery and were randomised to short term or long term antibiotic prophylaxis. Placebo controlled 15 pts. 2 million units penicillin G iv + 1 million units/3rd h peroperatively + 1 million units 3 h post-operatively + 1 million units penicillin G/6 h x 8 + penicillin V 300 mg orally/6 h x 8	Low internal validity
Binahmed 2005 [33] Canada	CT	125 pts (445 implants) + 90 pts (302 implants) treated with dental implants, with short term or long term antibiotic prophylaxis	Not randomised. Open study. No power estimated

The table continues on the next page

Table 4.14.8 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Study quality and relevance Comments
Dent 1997 [34] USA	CT	Unknown number of pts treated with dental implants. Multicenter study	No randomisation. Control groups constructed after trial was finished. Lots of antibiotics used in different doses. Multi-centric. Inconclusive study
Fridrich 1994 [35] USA	RCT	30 pts underwent orthognathic surgery and were randomised to short term or 1 week antibiotic prophylaxis in an open study	Open study. No placebo. Power not estimated. Underpowered study
Gynther 1998 [36] Sweden	CT	147+132 pts treated with implants with or without antibiotic psophylaxis. Retrospective and from different time periods	Retrospective. Power not estimated
Heit 1997 [37] USA	RCT	90 pts with mandibular fractures randomised to receive penicillin G or ceftriaxone	Power not estimated, no placebo, number of pts in each group not given, single-blinded study. In review by Andresen [25]
Hotz 1994 [38] Germany	RCT	100 pts (42 female/ 58 male) were treated with elective maxillo-facial surgery	Open study. Underpowered. No untreated controls
Kashani 2005 [39] Sweden	CT	Retrospective. All (868 pts, consecutive) pts (19970101–20001231) treated with surgical installation of dental implants	Retrospective. Power not estimated

The table continues on the next page

Table 4.14.8 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Study quality and relevance Comments
Laskin 2000 [40] USA	CT	387+315 pts. Multicenter 32 centres. Different anti- biotics used according to surgeons preferences. Only distinction between groups were if they had pre-op antibiotics or not. Most of them had post- op antibiotics. Different implants used	Not randomised. Multicenter study with many surgeons using antibiotics pre-operati- vely and postoperatively according to their own prefer- ences. Basically an extension of the study of Dent et al 1997 [34]. Inconclusive
Mazzochi 2007 [41] Italy	Cohort study	437 consecutive pts. 736 dental implants	Retrospective. No controls. No power estimated
Ren 2007 [16] USA	Syste- matic review Meta- analysis	Antibiotic prophylaxis in third molar surgery. 16 clinical trials. 2 932 pts	Data differ between text and tables for outcome 2
Ruggles 1984 [42] USA	RCT	40 pts undergoing orthognathic surgery were randomised to antibiotic prophylaxis with short term or long- term administration	Power not estimated. Probably underpowered. Inconclusive since procain-penicillin is used with long half life that can give serumconcentration up to several weeks
Stoll 1987 [43] Germany	RCT	Different surgical procedures n=65 (24 female/ 41 male) Mean age 40/33/ 34/42 years (5–81)	Underpowered. No controls. Open study
Subramanian 2007 [44] India	RCT	27 pts with mandibular fractures (pilot study) + 46 pts randomised to 2 intervention arms and 1 control arm. Placebo controlled and blinded	Incomplete information on drugs. Number of pts in each group not given. Power not estimated. Unclear study design. Probably under- powered

The table continues on the next page

Table 4.14.8 *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Study quality and relevance Comments
Yoda 2000 [45] Japan	RCT	44 pts undergoing bilateral sagittal split operations were ran- domised to receive levofloxacin perorally or cefazolin iv	Power estimated but still probably underpowered. Open study

CT = Clinical case study; h = Hours; iv = Intravenous; n = Number of patients;
pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Esposito M, Grusovin MG, Talati M, Coulthard P, Oliver R, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2008.
2. Chole RA, Yee J. Antibiotic prophylaxis for facial fractures. A prospective, randomized clinical trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:1055-7.
3. Gerlach KL, Pape HD. [Studies on preventive antibiotics in the surgical treatment of mandibular fractures]. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1988;12:497-500.
4. Zallen RD, Curry JT. A study of antibiotic usage in compound mandibular fractures. *J Oral Surg* 1975;33:431-4.
5. Kang SH, Yoo JH, Yi CK. The efficacy of postoperative prophylactic antibiotics in orthognathic surgery: a prospective study in Le Fort I osteotomy and bilateral intraoral vertical ramus osteotomy. *Yonsei Med J* 2009;50:55-9.
6. Lindeboom JA, Baas EM, Kroon FH. Prophylactic single-dose administration of 600 mg clindamycin versus 4-time administration of 600 mg clindamycin in orthognathic surgery: A prospective randomized study in bilateral mandibular sagittal ramus osteotomies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:145-9.
7. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-54.
8. Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaria G, Santamaria J. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:e11-8.
9. Hedstrom L. [Effect of metronidazole on development of dry socket following removal of lower third molars]. *Tandlakartidningen* 1990;82:4, 6-8.
10. Lacasa JM, Jimenez JA, Ferras V, Bossom M, Sola-Morales O, Garcia-Rey C, et al. Prophylaxis versus pre-emptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000/62.5 mg). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:321-7.
11. Mitchell DA. A controlled clinical trial of prophylactic tinidazole for chemoprophylaxis in third molar surgery. *Br Dent J* 1986;160:284-6.
12. Bergdahl M, Hedstrom L. Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular

- third molar: a randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:555-8.
13. Ritzau M, Hillerup S, Branebjerg PE, Ersbol BK. Does metronidazole prevent alveolitis sicca dolorosa? A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:299-302.
 14. Halpern LR, Dodson TB. Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:177-85.
 15. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Panas M, Woron J. Single-dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:417-22.
 16. Ren YF, Malmstrom HS. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1909-21.
 17. Baqain ZH, Hyde N, Patrikidou A, Harris M. Antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, randomised clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:506-10.
 18. Bentley KC, Head TW, Aiello GA. Antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: a 1-day versus 5-day regimen. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:226-30; discussion 230-2.
 19. Zijderveld SA, Smeele LE, Kostense PJ, Tuinzing DB. Preoperative antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:1403-6; discussion 1406-7.
 20. Abubaker AO. Antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: a 1-day versus 5-day regimen. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:discussion 230-2.
 21. Jansisyant P, Sessirisombat S, Sastravaha P, Bamroong P. Antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, comparative, randomized study between amoxicillin-clavulanic acid and penicillin. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1726-31.
 22. Astrand P, Ahlqvist J, Gunne J, Nilson H. Implant treatment of patients with edentulous jaws: a 20-year follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008;10:207-17.
 23. Abu-Ta'a M, Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Asepsis during periodontal surgery involving oral implants and the usefulness of peri-operative antibiotics: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008;35:58-63.
 24. Esposito M, Cannizzaro, G, Bozzoli, P, Consolo, U, Felica, P, Ferri, V. Efficacy of prophylactic antibiotics for dental implants: a multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2008;1:23-31.
 25. Andreasen JO, Jensen SS, Schwartz O, Hillerup Y. A systematic review of prophylactic antibiotics in the surgical treatment of maxillofacial fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:1664-8.
 26. Lindeboom JA, Frenken JW, Tuk JG, Kroon FH. A randomized prospective controlled trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone-grafting procedures: preoperative single-dose penicillin versus

- preoperative single-dose clindamycin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:433-6.
27. Lindeboom JA, Frenken JW, Valkenburg P, van den Akker HP. The role of preoperative prophylactic antibiotic administration in periapical endodontic surgery: a randomized, prospective double-blind placebo-controlled study. *Int Endod J* 2005;38:877-81.
28. Lindeboom JA, Tuk JG, Kroon FH, van den Akker HP. A randomized prospective controlled trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone grafting procedures: single-dose clindamycin versus 24-hour clindamycin prophylaxis. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005; 9:384-8.
29. Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc* 2007;138:458-74; quiz 534-5, 437.
30. Uckay I, Pittet D, Bernard L, Lew D, Perrier A, Peter R. Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures in patients with arthroplasties of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90:833-8.
31. Abubaker AO, Rollert MK. Post-operative antibiotic prophylaxis in mandibular fractures: A preliminary randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1415-9.
32. Aderhold L, Jung, H, Frenkel, G. Untersuchungen über den Wert einer Antibiotika-prophylaxe bei Kiefer-Gesichtverletzungen – eine prospektive Studie. *Dtsch Zahnartzl Z* 1983; 38:402-6.
33. Binahmed A, Stoykewych A, Peterson L. Single preoperative dose versus long-term prophylactic antibiotic regimens in dental implant surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:115-7.
34. Dent CD, Olson JW, Farish SE, Bellome J, Casino AJ, Morris HF, et al. The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants up to and including stage II surgery: a study of 2,641 implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:19-24.
35. Fridrich KL, Partnoy BE, Zeitler DL. Prospective analysis of antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1994;9:129-31.
36. Gynther GW, Kondell PA, Moberg LE, Heimdahl A. Dental implant installation without antibiotic prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:509-11.
37. Heit JM, Stevens MR, Jeffords K. Comparison of ceftriaxone with penicillin for antibiotic prophylaxis for compound mandible fractures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:423-6.
38. Hotz G, Novotny-Lenhard J, Kinzig M, Soergel F. Single-dose antibiotic prophylaxis in maxillofacial surgery. *Chemotherapy* 1994;40:65-9.
39. Kashani H, Dahlin C, Alse'n B. Influence of different prophylactic antibiotic regimens on implant survival rate: a retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005;7:32-5.
40. Laskin DM, Dent CD, Morris HF, Ochi S, Olson JW. The influence of

preoperative antibiotics on success of endosseous implants at 36 months. *Ann Periodontol* 2000;5:166-74.

41. Mazzocchi A, Passi L, Moretti R. Retrospective analysis of 736 implants inserted without antibiotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2321-3.

42. Ruggles JE, Hann JR. Antibiotic prophylaxis in intraoral orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42:797-801.

43. Stoll P. Effect of prophylactic intravenous ceftriaxone in maxillo-facial surgery. *Chemotherapy* 1987;33:291-6.

44. Subramanian A, Alexander, M, Babu, R, Krishnan, B. Role of prophylactic antibiotics in mandibular fractures – a triple blind randomized controlled trial. Abstract; 2007.

45. Yoda T, Sakai E, Harada K, Mori M, Sakamoto I, Enomoto S. A randomized prospective study of oral versus intravenous antibiotic prophylaxis against postoperative infection after sagittal split ramus osteotomy of the mandible. *Chemotherapy* 2000;46:438-44.

46. www.janusinfo.se/v/Behandlingsriktlinjer/Expertradsutlatanden/Mun--tand--och-kakjukdomar/Riktlinjer-for-antibiotikaprofylax-vid-ingrepp-i-munhalan/?id=9807.

4.15 Antibiotikaprofylax – ekonomiska aspekter

Slutsatser

Ett fåtal empiriska ekonomiska studier har bedömts relevanta för svensk sjukvård samt motsvarat medelhög till hög studiekvalitet och därmed rimliga att inkludera. 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 vårdeposoden. 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 det avser risk och kostnader vid utveckling av antibiotikaresistens.

Bakgrund

Kostnaderna för antibiotikaprofylax kan jämföras med de ekonomiska konsekvenserna av sårinfektioner, vilka från sjukvårdsperspektiv för år 1987 beräknades till cirka 500 miljoner kronor (Konsensuskonferens 15–17 november 1988: Sårinfektioner efter operation. MFR/Spri), vilket i prisnivån för år 2008 motsvarar cirka 900 miljoner kronor (SCB Konsumentprisindex. Statistics Sweden 2009) eller cirka 100 miljoner kronor per miljon invånare.

I England skattades för år 1993 andelen sårinfektioner efter kirurgi till 23 procent av samtliga infektioner som uppkommit på sjukhus (Effective Health Care 1998, oktober), med en beräknad totalkostnad för sjukvården motsvarande cirka 170 miljoner brittiska pund [1]. Korrigerat för köpkraft samt prisnivå motsvarar detta cirka 2 500 miljoner kronor år 2008 eller cirka 50 miljoner kronor per miljon invånare.

Förebyggande mot sårinfektioner bör från hälsoekonomisk utgångspunkt helst betraktas ur ett samhällsperspektiv. Detta innebär att ekonomiska konsekvenser för olika aktörer behöver inkluderas:

- Patienten kan uppleva försämrad livskvalitet vid sårinfektion och kan göra viss ekonomisk förlust vid sjukfrånvaro till följd av infektionen. Även patientens värdering av tidsförluster under fritiden bör beaktas.

- Sjukvården får kostnader för olika åtgärder för att förebygga sårinfektioner, liksom kostnader för behandling av sårinfektioner när sådana inträffar.
- Samhället får kostnader i form av produktivitetsförluster vid sjukfrånvaro till följd av sårinfektioner.

Förebyggande av sårinfektioner kan medföra minskad förekomst av sårinfektioner vilket innebär att en ”intäktssida” av förebyggandet uppnås dvs det ekonomiska värdet av förebyggd sårinfektion, sjukfrånvaro och reducerad livskvalitet.

Frågeställningar

Med ledning av föreliggande medicinska frågeställningar kan följande ekonomiska frågeställningar anges:

- Är antibiotikaproylax för att undvika sårinfektion kostnadseffektivt jämfört med placebo?
- Vilken antibiotikaproylax ger lägst kostnad per undvikna sårinfektion?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Utgångspunkt för litteratursökningarna var de sökningar som utförts från ett medicinskt perspektiv, med tillägg för kostnadsaspekter (”costs”, ”cost analysis”), vilket identifierade 300 abstrakt.

I ett första steg beställdes 89 artiklar i fulltext från abstraktlistor samt 38 från referenslistor. Sammanlagt exkluderades 76 studier i det första steget av litteraturgranskningen som fördelats på två ekonomer. De ekonomiska artiklarna har bedömts med tillämpning av SBU-mallen för granskning av ekonomiska studier, se Bilaga 2 (www.sbu.se/antibiotika).

I ett andra steg granskade projektets medicinska experter föreslagna empiriska ekonomiska artiklar med avseende på relevans för anti-

biotikaanvändning i svensk hälso- och sjukvård. För detta andra steg inkluderades endast studier av bedömd medelhög eller hög studie-kvalitet med avseende på kriterier för ekonomiska studier. Studier som enbart jämförde kostnader för antibiotika exkluderades. Tre empiriska studier enligt steg två inkluderades slutligen (Tabell 4.15.1). Två modellstudier inkluderades enligt samma kriterier som empiriska studier och med fokus på studier med relevans för svensk hälso- och sjukvård (Tabell 4.15.2). Exkluderade studier redovisas i Tabell 4.15.3.

Beskrivning av studier och resultat

Empiriska studier (Tabell 4.15.1)

Effekter av och kostnader för antibiotikaproylax under operation jämfört med placebo studerades i en RCT på kejsarsnitt utan hög risk [2]. Av kvinnorna i antibiotikagruppen fick 12,5 procent någon form av infektion, jämfört med 26,9 procent för kvinnorna i placebogruppen. Kostnader följdes upp med avgränsning till enbart kostnader för antibiotika, vilka visade på en kostnad per patient av 76 franska franc för profylaxgruppen jämfört med 52 franska franc för placebogruppen. Den begränsade ökade kostnaden för försöksgruppen kompenenserades med kortare vårdtid, i genomsnitt 8,2 jämfört med 8,7 dagar (för enbart infekterade patienter 8,5 mot 10,4 vård dagar). I en konsekvensanalys beräknas effekten av kortare vårdtid på nationell nivå för Frankrike motsvara 111 permanent använda vårdplatser årligen.

Baserat på en svensk RCT som jämförde collagen-gentamicin (försök) med penicillin (kontroll) i samband med median sternotomi (LOGIP-studien) beräknades retrospektivt kostnaderna från ett sjukvårdsperspektiv [3]. Förekomst av sårinfektion minskade signifikant i försöksgruppen, så även kostnaderna. En kompletterande kostnadseffektanalys visade att collagen-gentamicin dominerade penicillin dvs hade såväl lägre kostnad som bättre behandlingseffekt än penicillin.

Två antibiotika, cefriaxon respektive cefotaxim, jämfördes i en RCT vid bukkirurgi [4]. Förutom sjukvårdskostnader studerades också kommunernas kostnader för äldrevård. Cefriaxon dominerade dvs antalet infekterade patienter var signifikant färre, 23 av 379 jämfört med 40 av

358 ($p < 0.01$), och den totala vårdkostnaden mer än halverad, 1,441 US-dollar jämfört med 3,331 US-dollar. Studiens storlek, 1 013 patienter varav bortfall på 93, talar för att studiens resultat har hög power och analysen är baserad på ITT-data.

Modellstudier

Inkluderade två modellstudier (Tabell 4.15.2) tillämpas på svenska data [5,6]. Frågan om relevans för svensk sjukvård av modellstudier med tillämpade priser eller kostnader från andra länder, epidemiologiska data från andra länder och andra former av sjukvårdsorganisationer än de som finns i vårt land, är berättigad. Kostnadseffektivitet är ofta betingat av förutsättningarna i det enskilda landet. Därför fokuseras endast de två svenska modellstudierna. Båda studierna avser infektionsrisker vid ortopediska operationer [5,6]. I den första studien jämförs fyra strategier vid operationer för ersättning av leder [5]. En strategi avser antibiotika, vilken också visade sig ge lägst kostnad per vunnen effekt. Den andra studien, som avser höftledsplastik, visar att bencement med tillsats av gentamicin är den mest kostnadseffektiva strategin om det finns risk för utveckling av djupa infektioner [6].

Som en ytterligare kommentar av Persson och medarbetares studier kan sägas att jämfört med kostnader för nya operationsteknologier i form av operationsboxar och annat, eller jämfört med kostnader för revision vid infektion efter operation, är kostnaden för antibiotikaproylax mycket liten [5,6].

Sammanfattning av inkluderade empiriska studier

Inkluderade tre empiriska studier fördelas på gynekologisk kirurgi ($n = 1$), gastro/kolorektal kirurgi ($n = 1$) samt thoraxkirurgi ($n = 1$).

Antibiotika jämfört med ingen antibiotika

Studien av kejsarsnitt visar signifikant utfall för såväl minskad förekomst av sårinfektion som minskad kostnad dvs påvisar därmed dominans (= både bättre effekt och lägre kostnad än jämförbar intervention) för antibiotika [2].

Ovanstående studie ger stöd åt den svenska modellstudie som gjorts med tillämpning inom ortopedisk kirurgi dvs att antibiotikaproylax vid kirurgiska interventioner är kostnadseffektivt [5].

Jämförelser mellan olika antibiotika

Övriga två inkluderade studier jämför antibiotika med annan antibiotika. En studie av bukkirurgi visar signifikant skillnad för medicinsk effekt respektive kostnader vid jämförelse av ceftriaxon med cefotaxim för blindtarmsoperation [4]. Denna form av dominans visas även i den inkluderade svenska studien inom thoraxkirurgi med jämförelse av gentamicin med isoxazolyl [3].

Svårigheter föreligger att dra slutsatser av dessa studier då de avser olika antibiotikapreparat, olika kombinationer av preparat och då de är utförda i länder med olika sjukvårdssystem.

Table 4.15.1 Antibiotic prophylaxis – economical aspects. Empirical studies.

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Friberg 2006 [3] Sweden	RCT, costs added retrospectively	Median sternotomi Age and gender see LOGIP trial	I: Collagen-gen- tamicin (260 mg) (n=983)	C: Isoxazo- lyl penicillin (n=967)	<u>Sternal wound infection</u> I: 4.3% C: 9.0% p<.001 Costs of health care I: Collagengentamicin was dominating (better effect and lower cost) Euro 1 057 per pt C: Euro 1.117 per pt	See LOGIP	Economic evaluation: High study quality. Medical relevance?
Mallaret 1990 [2] France	RCT	Women having caesarean section	I: Cefotetan 1 g (n=136)	C: Placebo (n=130)	<u>Endometritis</u> I: 12.5% C: 26.9% p<002 <u>Costs of antibiotics</u> I: FF 76 C: FF 52 <u>Days of inpatient care</u> I: 8.2 days C: 8.7 days p<0.03	None	Economic evaluation: Moderate high study quality. Medical relevance? Consequence analysis include

The table continues on the next page

Table 4.15.1 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population characteristics	Intervention/ Method (I)	Control (C)	Results	Withdrawal Drop outs	Study quality and relevance Comments
Woodfield 2005 [4] New Zealand	RCT	Abdominal surgery. Mean age: 51.5 and 49.6 years, respectively	I: Ceftriaxone (n=506)	C: Cefaxime (n=507)	<p><u>Deep surgical site infection</u> Abdominal surgery not appendectomy I: 31/379 pts C: 36/358 pts ns</p> <p><u>Appendectomy with metronidazole</u> I: 5/83 pts C: 18/100 pts p<0.05</p> <p><u>Health care costs (average)</u> I: \$887 C: \$2 995 p<0.05</p> <p><u>Community care costs (average)</u> I: \$994 C: \$878</p>	44 + 49	Economic evaluation: Moderate high study quality. Medical relevance?

C = Control group; FF = French Franc; I = Intervention group; n = Number of patients;
ns = non significant; pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.15.2 Antibiotic prophylaxis – economical aspects. Model studies.

Author Year Reference Country	Study design Perspective	Populations characteristics	Intervention	Results	Comments
Persson 1988 [5] Sweden	Modelling Decision analysis Health care provider CEA	Total joint replacement	Systemic antibiotics, Polymethyl methacrylate cement, Surgical enclosure, Exhaust ventilated suits	Systemic antibiotics had lowest cost	Highly relevant epide- miology and costs for Swedish health care
Persson 1999 [6] Sweden	Modelling Decision analysis Health care provider CEA	Total hip replacement, 70 years	Palacos gentamicin, Palacos, Simplex or CMW Laboratory bone cement	Palacos gentamicin the most cost effective strategy if risk of deep infection was included	Highly relevant epide- miology and costs for Swedish health care

CEA = Cost-effectiveness analysis

Referenser

1. Coello R, Glenister H, Fereres J, Bartlett C, Leigh D, Sedgwick J, et al. The cost of infection in surgical patients: a case-control study. *J Hosp Infect* 1993; 25:239-50.
2. Mallaret MR, Blatier JF, Racinet C, Fauconnier J, Favier M, Micoud M. [Economic benefit of using antibiotics prophylactically in cesarean sections with little risk of infection]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990;19: 1061-4.
3. Friberg O, Dahlin LG, Levin LA, Magnusson A, Granfeldt H, Kallman J, et al. Cost effectiveness of local collagen-gentamicin as prophylaxis for sternal wound infections in different risk groups. *Scand Cardiovasc J* 2006;40:117-25.
4. Woodfield JC, Van Rij AM, Pettigrew RA, van der Linden A, Bolt D. Using cost of infection as a tool to demonstrate a difference in prophylactic antibiotic efficacy: a prospective randomized comparison of the pharmacoeconomic effectiveness of ceftriaxone and cefotaxime prophylaxis in abdominal surgery. *World J Surg* 2005; 29:18-24.
5. Persson U, Montgomery F, Carlsson A, Lindgren B, Ahnfelt L. How far does prophylaxis against infection in total joint replacement offset its cost? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:99-102.
6. Persson U, Persson M, Malchau H. The economics of preventing revisions in total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1999;70:163-9.

5. Infektionsprofylax utan antibiotika

Det finns en del åtgärder utöver antibiotika och aseptik, som kan minska postoperativa infektioner. Även om dessa åtgärder inte är invändningsfritt dokumenterade, kan de vara av värde att beskriva i denna rapport för en helhetsbeskrivning av profylaktiska åtgärder.

Hyper- eller normotermi

Vid många operationer sänks kroppstemperaturen oavsiktligt hos många patienter. Det finns bevis från experimentella studier att mild hypotermi negativt påverkar kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

Det finns ett fåtal randomiserade studier där man försökt behålla normal kroppstemperatur (normotermi) eller inducera en höjning av kroppstemperaturen (hypertermi) med 0,13–0,35 grader för att minska postoperativa infektioner. Resultat av studierna var inkonklusiva, då man samtidigt använt omodern antibiotika som profylax eller hade orimligt hög infektionsfrekvens vid ren kirurgi [1,2]. Inom detta område är det angeläget med fler studier.

Probiotika

Probiotika (framför allt laktobaciller och bifidobakterier) kan minska tillväxten av potentiellt patogena bakterier genom konkurrens om näring, bindningsställen på tarmepitel, produktion av antibakteriella substanser m m. Dessa egenskaper kan utnyttjas i vissa kliniska situationer, bl a för att minska postoperativa infektioner vid gastrointestinal kirurgi. Det finns några randomiserade kontrollerade studier, som belyser detta.

I en studie på patienter med planerad kirurgi i övre gastrointestinalkanalen (lever, pankreas och ventrikel) randomiserades 90 patienter till

postoperativ enteral sondnäring utan eller med tillsats av levande eller avdödade laktobaciller [3]. Ingen antibiotikatillförsel användes. Man fann att grupperna med tillförsel av levande laktobaciller hade signifikant lägre postoperativa infektioner än jämförelsegrupperna (10 procent jämfört med 30 procent). En adekvat jämförelse vore att istället jämföra med preoperativ antibiotikabehandling.

Preoperativ tillförsel (2 veckor) av en blandning av fyra laktobaciller och bifidobakterier jämfördes med placebo [4]. Man fann ingen skillnad i antal infektiösa komplikationer. Man kunde inte i studien påvisa någon säker överlevnad av de tillförda bakteriestammarna och därmed är det svårt att bedöma frånvaron av effekt.

Två studier har visat minskat antal postoperativa infektioner med tillförsel av laktobaciller i före operation. I en studie randomiserades 101 patienter med avancerad gallvägscancer till pre- och postoperativ behandling med en blandning av laktobaciller eller enbart postoperativ behandling [5]. Ingen antibiotika användes. Preoperativ tillförsel sänkte antal postoperativa infektioner från 30 procent till 12 procent.

I den andra studien randomiserades 80 patienter inför pankreasresektion antingen till åtta dagars tillförsel av en blandning av laktobaciller (start en dag före operation) eller till placebo [6]. Postoperativa bakteriella sårkomplikationer var 12,5 respektive 40 procent.

Även om det idag inte kan anses bevisat att preoperativ tillförsel av probiotika kan minska postoperativa infektioner, bör området belysas med fler studier.

Syretillförsel

Det är välkänt att förmågan hos polymorfkärniga leukocyter att avdöda patogena bakterier är beroende bland annat av syrgasmättnad i vävnader. Av denna anledning har flera studier undersökt effekter av perioperativ syretillförsel på postoperativa sårinfektioner. I en nyligen presenterad metaanalys fann man fem RCT bland 2 167 vetenskapliga artiklar [7]. Dessa fem inkluderade 3 001 patienter. Resultat visar att syretillförsel med 80-procentig syrgas under 2 timmar efter operationen minskade

frekvensen postoperativa sårinfektioner från 12 procent i kontrollgruppen till 9 procent i behandlingsgruppen. Skillnaden var störst hos patienter som opererades inom tjocktarm och ändtarm. Alla dessa skillnader var statistiskt signifikanta.

Tolkningen av resultaten från metaanalysen försvåras av att bara en studie omfattade ett stort patientmaterial, cirka 1 000 patienter. Postoperativa infektioner mättes som sekundärvariabel och längden av syrgastillförsel varierade. Kontrollgruppen fick lustgas. I andra studier var inte heller rutinerna för profylaxen standardiserade. Slutsatsen från metaanalysen är likväl att syrgastillförsel i samband med operation förebygger postoperativa sårinfektioner.

Dessa slutsatser motsägs dock av nyligen presenterade resultat från en dansk multicenterstudie [8,9], där man inte kunde observera någon effekt på postoperativ infektionsfrekvens, vare sig som sårinfektioner, atelektaser eller pneumonier av perioperativ oxygentillförsel. Tillförsel av 80 procent syrgas två timmar efter operationen jämfördes med 30 procent syrgas, på patienter med akut eller elektiv laparotomi som också inkluderande operationer i tjocktarm och ändtarm. Studien omfattade 1 400 patienter och hade således fler patienter randomiserade än i alla andra randomiserade studier tillsammans.

Betydelsen av syretillförsel under operationen för att minska antalet postoperativa sårinfektioner behöver klargöras genom fler studier.

Rökstopp innan operation

Kliniska observationsstudier har visat att rökare har högre andel postoperativa sårinfektioner än icke-rökare. I en klinisk experimentell studie randomiserades rökare till rökstopp, fortsatt rökning, nikotinplåster eller abstinens av olika duration utan plåster. I kontrollgruppen ingick icke-rökare. Alla personer i studien fick ett litet standardiserat sår i korsryggen. I efterförloppet fick 12 procent av rökarna och 2 procent av icke-rökarna sårinfektioner. Rökabstinens under fyra veckor minskade signifikant frekvensen sårinfektioner [10]. En metaanalys bekräftade värdet av rökstopp, men det måste sannolikt omfatta minst fyra veckor för att påverka den postoperativa frekvensen av sårinfektioner [11].

Referenser

1. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334:1209-15.
2. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:876-80.
3. Rayes N, Hansen S, Seehofer D, Muller AR, Serke S, Bengmark S, Neuhaus P. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. *Nutrition* 2002;18:609-15.
4. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK, MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut* 2004;53:241-5.
5. Sugawara G, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Takagi K, Asahara T, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006;244:706-14.
6. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Mogl M, Langrehr JM, Nussler NC, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2007;246:36-41.
7. Qadan M, Akca O, Mahid SS, Hornung CA, Polk HC, Jr. Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2009;144:359-66; discussion 66-7.
8. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Hogdall C, Lundvall L, et al. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:1543-50.
9. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Simonsen I, Pulawska T, et al. Perioperative oxygen fraction – effect on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: a randomized clinical trial. Rationale and design of the PROXI-Trial. *Trials* 2008;9:58.
10. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:1-5.
11. Theadom A, Cropley M. Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. *Tob Control* 2006;15:352-8.

6. Etiska aspekter

Infektioner relaterade till vården är vanligt. Socialstyrelsen rapporterar att 12,3 procent (10,8–13,7) av patienterna drabbas av skador relaterade till vården. Infektioner utgör 28,6 procent av dessa, dvs ungefär 4 procent av 803 000 patienter som vårdas får någon form av infektion. Skadorna uppträder företrädesvis i samband med kirurgisk vård (58 procent). Upp till två tredjedelar uppges vara undvikbara genom att personalen följer hygienföreskrifter.

Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp syftar till att minska risken för lokala och generella infektioner och används i stor utsträckning vid vissa typer av ingrepp. Antibiotikaanvändning är inte riskfri och kan bli leda till oönskade effekter i form av antibiotikaresistens och antibiotikakontamination av miljön. Den står för en betydande kostnad för sjukvården och är förenad med industriintressen. Risken för kirurgisk komplikation inklusive infektioner är inte bara beroende av patient- eller omgivningsfaktorer utan även av operatörens och operationslagets kvalifikationer. Etiska överväganden måste således göras ur flera perspektiv.

Antibiotikaprofylax kan användas istället för hygienåtgärder men framför allt för att undvika infektioner där hygienåtgärder inte kan ha någon effekt eftersom uppkomstmekanismen är sådan att det är patienten själv som bär på det infektiösa agens som leder till komplikation, t ex vid akut bukkirurgi. Området är således angeläget ur flera aspekter.

En fullödig HTA-rapport värderar inte bara de medicinska och hälsoekonomiska effekterna utan de metoder och situationer som värderats ska också analyseras ur ett etiskt och samhällligt perspektiv med hjälp av de underlag som finns. Kapitlet pekar på några etiska problem som identifierats under framtagning av rapporten.

Det rör sig om värderingskonflikter både i de vårdsituationer som valts för studierna och hur forskningen genomförts.

Vårdsituationen

Vilka är motiven för att välja eller förespråka antibiotikaproylax? Är det av omtanke om den enskilda patienten eller för att förhindra en infektion som i sig skulle innebära ytterligare anspråk och belastning på sjukvårdsapparaten? Den infektion som ska förebyggas kan vara mer eller mindre allvarlig. Allt ifrån ett helt asymtomatiskt tillstånd med laboratorieprover som tyder på infektion eller en period av feber och lokala symtom till livshotande infektioner. Infektioner kan också leda till att den kirurgiska åtgärden varit helt meningslös eller t o m försatt patienten i ett sämre läge än före den kirurgiska åtgärden.

Det finns andra krafter än omtanke om patienten eller sjukvårdsresurserna som påverkar hur vårdprogram och rekommendationer utformas. Dels kan kommersiella intressen påverka men också viljan att hävda en övertygelse eller styrka forskningsresultat.

Antibiotikabehandling sågs när den introducerades på 1940-talet som en åtgärd med stor nytta till liten risk. Men historien har lärt oss att bakterier och andra agens som antibiotika riktar sig emot har egenskapen att de kan utveckla resistens, motståndskraft mot läkemedlet. Detta kan leda till att en infektion som tidigare enkelt kunde behandlas blir mycket svårbehandlad. Frågan är alltså inte oproblematiske.

Om man med olika profylaktiska åtgärder kan förhindra vårdrelaterade infektioner sparar man således lidande hos den annars drabbade patienten. Vidare sparar man resurser som istället kan användas till andra åtgärder eller patienter. Men profylax är en typ av åtgärd där värderingen av risk/nytta blir mer komplicerad eftersom det inte bara rör sig om risker och nytta hos den enskilda patienten. Risken rör framför allt andra blivande patienter och samhället, i och med att risken för resistensutveckling ökar ju mer antibiotika som används oavsett indikation.

Också inför behandling av den enskilda patienten uppstår värdekonflikter. Att behandla en asymptomatisk patient/person i förebyggande syfte inbegriper flera ställningstaganden och olika lägen där värderingskonflikt föreligger. En sådan är: Vilka är konsekvenserna av den komplikation som ska förebyggas? Här spelar såväl typ av ingrepp som typ av

komplikation roll. Vissa komplikationer är katastrofala pga dess effekter på målorgan såsom graftförlust vid livsviktigt kärlingrepp eller endokardit med livshotande klaffsjukdom som följd. Vissa är farliga i den meningen att de kräver nytt ingrepp med allt vad detta innebär. Till den kategorin hör infektion i eller runt ett implantat. Vissa komplikationer är farliga pga infektionens allvarlighet. Ett sådant exempel är uppkomsten av gasgangrän där risken är större vid kärlkirurgi på en patient med diabetes än vid andra ingrepp. Men någon studie som explicit har studerat kostnadseffektiviteten och effekten av ett tänkt skydd mot gasgangrän finns inte. Andra konsekvenser är mindre allvarliga ur patientens synpunkt men har ändå bäring på risk/nyttabalansen av antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp. En förlängd vårdtid är negativ för såväl patient som vårdinstans. Förekomst av asymtomatisk eller lindrigt symtomatisk infektion kräver medicinska ställningstaganden och eventuell insättning av antibiotika i behandlande syfte.

Resistensutveckling är för samhället en viktig aspekt vid användande av antibiotikaprofylax. Ju högre exponering i samhället i form av total dos desto större risk för utveckling av antibiotikaresistens. Hur kan man motivera antibiotikaprofylax till en patient i syfte att minska denna patients risk för en komplikation beroende på en bakteriell infektion i samband med ingreppet, men samtidigt riskera att antibiotikaresistensen ökar till men för kommande patienter? Hittills har antibiotikaresistens bedömts vara relativ i de flesta fall men resistensen blir alltmer total/absolut. Utvecklingen av nya antibiotika är inte prioriterade områden för läkemedelsindustrin idag.

Sverige har än så länge relativt låg förekomst av antibiotikaresistens. Detta beror sannolikt till stor del på en restriktiv hållning tack vare engagerat arbete av bl a STRAMA (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens). Samtidigt är frekvensen av vårdrelaterade infektioner inte högre än i andra länder. I detta sammanhang kan autonomiprincipen ställas mot solidaritetsprincipen. Den enskilda patienten kan tänkas vilja skydda sig till varje pris medan samhället är angeläget om att undvika eller minska risken för resistensutveckling som innebär risk för många människor.

I debatten beskrivs ett scenario där mer eller mindre total antibiotikaresistens utvecklats, ett scenario som liknar situationen före antibiotikas upptäckt. Det skulle innebära att dödligheten ökar med följden att medellivslängden på längre sikt skulle minska med 10 år i Europa.

Ingen vet vilken utveckling som är mest trolig. Uppstår en total antibiotikaresistens med åtföljande situation som före antibiotikas upptäckt eller kan samhället acceptera viss restriktivitet med antibiotika, trots att det kan leda till enskilda patienters lidande? Men vilken grad av restriktivitet som ska förespråkas och på vilken grund, måste bli föremål för fortsatt diskussion baserad på fortsatt forskning.

En enklare frågeställning är den där patienten framhärdat i sitt önskemål om en särskild behandling trots att den inte har en effekt som är kostnadseffektiv. Sjukvårdens medarbetare bör här ha stöd i sin argumentation för att avstå från antibiotikaproylax. Att det finns starka kommersiella krafter som förespråkar antibiotikaanvändning går inte att blunda för även om det idag inte finns någon som aktivt motarbetar program för att hejda utvecklingen av antibiotikaresistens eller kostnadseffektivitet.

Hur forskningen genomförts

Hur kraven på forsknings- och forskareiska aspekter tillgodoses är naturligtvis avgörande för tolkningen av de olika studierna som inkluderats i rapporten och för förtroendet för forskningen på området.

Vårdens syfte är att göra gott, att den ges jämlikt och på ett sätt som tillgodoser patientens autonomi. För att kunna bedöma om en klinisk studie uppfyller sådana etiska krav bör den kunna besvara frågor som:

- Vilken information fick de patienter som deltog?
- Fanns alternativa behandlingar istället för kirurgiska ingrepp?
- Vilken information fick patienten inför studiestart?

- Hur garanterades bästa möjliga övriga vård?
- Var köns-, etnicitets- och åldersaspekter tillgodosedda?
- I studier med antibiotikatillförsel i bara en dos, gavs patienten möjlighet att avstå från fortsatt uppföljning, dvs respekterades autonomi?
- Registrerades biverkningar och informerades patienten om risken för sådana?
- Har man beaktat om det finns skäl att ta hänsyn till individuella skillnader i metabolism och distributionsvolym?

I de ursprungliga studierna var frågeställningen om antibiotikaprofylax över huvud taget kunde minska infektionsförekomsten. Studieupplägget måste i dessa fall tillgodose att man i placebogrupperna har optimal övrig behandling och att infektionsfrekvensen inte avviker från det som ansågs vara normen.

Ur samhällets synpunkt är det angeläget att tillgängliga resurser används så effektivt som möjligt. Är ”billiga” antibiotika studerade i samma utsträckning som ”dyra”? Är den inblandade vårdpersonalen jämförbar med ett vanligt vårdlag när det gäller kirurgisk skicklighet och omvårdnadskompetens? Innebär studien ytterligare fördelar för studiepatienterna förutom de välkända?

Genomgången visar att det finns exempel på avvikelser i alla dessa avseenden. Till exempel finns studier där patientsäkerheten kan ifrågasättas då kontrollgruppen haft anmärkningsvärt hög förekomst av postoperativa infektioner (mer än 20 procent) eller studier där jämförelsesubstansen inte varit optimal eller avvikit från praxis.

Kirurgiska studier kan innebära svårigheter t ex när det gäller blinding. För antibiotikaprofylax är detta inte ett problem eftersom placebo eller standardantibiotika kan användas i kontrollgruppen. En fråga med etisk innebörd är vilken substans som användes för jämförelse. Var den

optimal enligt vad som ansågs vara den bästa behandlingen med avseende på effekt eller andra aspekter – kostnad, administrationsätt eller biverkningar?

Studierna är i stor utsträckning industrisponsrade. Om läkemedelsindustrin bidragit med resurser för studiens genomförande, hur har forskarnas oberoende garanterats? Kan man misstänka att sponsring inte angetts eller att sponsorn haft inflytande på tolkningen av resultaten?

Har SBU i tillräcklig utsträckning försökt kartlägga i vilken mån negativa studier publicerats respektive inte publicerats? Kan man ha avstått från att publicera resultat som inte varit förenliga med sponsorns intentioner? Finns indikationer på att man avbrutit studien i förtid?

I många fall görs studier som har som syfte att konfirmera tidigare studier fastän frågan redan får anses besvarad. I vilken utsträckning finns studier där patienter i kontrollgruppen i så fall har utsatts för en underlägsen behandling?

Tillämpas Vancouver-reglerna när det gäller författarskap? I vilken utsträckning förekommer dubbelpublicering eller salamipublicering, dvs resultaten publiceras bit för bit i olika artiklar?

Genomgången visar åter att det finns brister på alla dessa områden. På vissa områden är andelen studier som bedömts ha låg kvalitet ovanligt hög (mer än 50 procent). De är antingen underdimensionerade, och kan därför inte ge svar på frågeställningen, eller så har de hög andel avvikelser från studieprotokollet. Underdimensioneringen bottnar endera i att man inte gjort adekvat power-beräkning eller att komplikationsfrekvensen i kontrollgruppen är så låg att antalet patienter som måste ingå i studien för att en eventuell skillnad ska kunna påvisas blir orimligt stort. Det finns studier där patienterna i kontrollgruppen inte tillfrågats eller informerats om att de ingår i en studie. Skälen för detta anges vara att de får sedvanlig vård.

Etisk analys med hjälp av aktörsmodellen av antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp

Som framgått är antibiotikaanvändning är inte riskfri och kan bli en ledande till oönskade effekter i form av resistens och kontamination av miljön. Den står för en betydande kostnad för sjukvården och är förenad med industriintressen. Risken för kirurgisk komplikation inklusive infektioner är inte bara beroende av patient- eller omgivningsfaktorer utan även av operatörens och operationslagets kvalifikationer. Etiska överväganden måste således göras ur flera perspektiv.

De etiska och sociala aspekterna på antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp kan beskrivas i en aktörsmodell enligt Hermerén [1]. Modellen används här för att beskriva en situation där man överväger utökad antibiotikaprofylax vid kärllkirurgi. Detta för att förebygga den allvarliga men sällsynta infektionen gasgangrän, som är ett livshotande tillstånd. För att förhindra gasgangrän kan man förutom att ge isoxazolpenicillin, ge en utökad antibiotikaprofylax med cefoxitin som förväntas ha effekt på gasgangränbakterier, *Clostridium perfringens*.

Ett plustecken anger att den etiska principen uppfylls, ett minustecken att den kränks.

Aktörer	Göra gott	Inte skada	Autonomi	Rättvisa
Patienten	Minskad risk för gasgangrän + Kortare vårdtid +	Gasgangrän är en mycket ovanlig komplikation. Risk för överbehandling med antibiotika som kan ge biverkningar hos den enskilda patienten -	Patienten är informerad om nyttan och riskerna med antibiotikaprofylax +	Variationer i praxis vilket kan innebära ej lika vård -
Vårdorganisationen Samhället	Kortare vårdtid +	De flesta patienterna kommer att behandlas i "onödan". Risk för resistensutveckling -		

Med modellen som utgångspunkt kan man föra ett resonemang om när antibiotikaproylax vid kirurgiska ingrepp kan anses etiskt motiverat. Det grundas på en avvägning mellan de samlade fördelarna (nyttan) och de samlade nackdelarna (risker och kostnader). Sammantaget kan en utökad profylax i detta sammanhang innebära minskade risker för patienten och kortare vårdtider, vilket är till nytta både för patienterna och för vårdorganisationen. En kortare vårdtid ger bl a möjligheten till bättre utnyttjande av sjukvårdens resurser. Nackdelarna är att det finns en risk för utveckling av antibiotikaresistens och en (till stor del) onödig kostnadsökning. Utfallet av den etiska analysen beror också på hur tungt den enskilda patientens autonomi ska få väga i relation till samhällets ansvar att tillgodose alla medborgares behov av vård och omsorg. Det är inte orimligt att anta att den enskilda patienten väljer att få utökad profylax för säkerhets skull. Men det kan inte anses vara etiskt försvarbart att oreflekterat ge antibiotikaproylax om man därigenom riskerar att utsätta hela befolkningen för en ökad risk för antibiotikaresistens. Frågan om det är etiskt att ge antibiotikaproylax eller inte kan alltså inte besvaras enkelt.

Referens

1. Hermerén G. Kunskapens pris.
Forskningsetiska principer i humaniora
och samhällsvetenskap. HSFR/Swedish
Science Press, Stockholm; 1996.

7. Kunskapsluckor och behov av framtida forskning

Genomgången av den vetenskapliga litteraturen visar att det finns ett behov av ytterligare studier av god kvalitet som undersöker antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp.

Idag används antibiotikaprofylax vid vissa rena och ren-kontaminerade ingrepp, där värdet av profylaxen saknar vetenskapligt underlag. För att begränsa antibiotikaanvändningen till områden där det har ett odiskutabelt medicinskt värde är det angeläget att undersöka behovet av antibiotikaprofylax vid följande kirurgiska och endoskopiska ingrepp:

- Ärrbräcksplastik av bukväggsbräck
- Plastikkirurgiska ingrepp t ex bröstförstoring med implantat
- Endovaskulära ingrepp, speciellt sådana där främmande material deponeras i kroppen
- Inkontinens- och prolapskirurgi
- Transcervikala intrauterina ingrepp
- Njurstensextraktion
- Skallbasfraktur
- Näs- och öronkirurgi
- Dentoalveolär kirurgi och tandimplantatkirurgi
- Laparoskopisk och endoskopisk kirurgi

Med dagens låga infektionsfrekvenser krävs dock mycket stora patientgrupper för att påvisa effekt av åtgärden. I sådana fall skulle studier som är utformade för att undersöka om alternativa metoder, t ex åtgärder som reducerar antalet bakterier som når såret, kunna vara av värde, inte minst med tanke på risken för en ökning av antibiotikaresistenta bakteriestammar.

Granskningen av hälsoekonomisk litteratur visar att det är brist på relevanta studier för svensk sjukvård. Olika relativpriser liksom organisatoriska skillnader gör det svårt att överföra resultat från utländska studier till svenska förhållanden. Studier med inriktning på effekten av antibiotikaproylax i klinisk praxis ("effectiveness"-studier) som vore till nytta för verksamhetsstyrning, saknas helt.

Det finns vidare behov av studier som jämför olika preparat med avseende på kostnadseffektivitet inte enbart från sjukvårdsperspektiv utan även från samhällsperspektiv.

Det är angeläget att bevaka utvecklingen av antibiotikaresistenta bakteriestammar. Resistensutvecklingen går långsammare i Sverige än i många andra länder, men resistenta bakterier sprider sig över nationsgränserna. Det finns även behov av studier som analyserar de samhällsekonomiska konsekvenserna av resistensutveckling vid ökad antibiotikaanvändning.

8. Ordförklaringar och förkortningar

Abscess	Varböld
Absorption	Att gas, vätska eller energiform tränger in i och upptas av ett ämne
Accidentell perforation	Perforation av misstag
Adenoid	Körtel bakom näsan
Agarplattor	Används vid bakterieodling
Arteriovenös fistel	Onormal förbindelse mellan en artär och en ven
Artroskopi	Titthålskirurgi i leder
ASEPSIS score	”Measures erythema, exudates and wound separation”
Axillarutrymning	Borttagande av samtliga lymfkörtlar i armhålan
Bakteriemi	Närvaro av bakterier i blodet
CDC guidelines	Centers for Disease Control
Cochleaimplantat	Är ett hörhjälpmedel som genom elektrisk stimulering av hörselnerven ger gravt hörselskadade och döva barn samt vuxna möjligheter att uppfatta ljud

Distala	Belägna (relativt sett) långt bort från en utgångspunkt eller ett centrum
Duodenum	Tolvfingertarm
E Coli	<i>Escherichia coli</i> , en vanlig tarmbakterie
”Efficiency”	Kostnadseffektivitet, effekten av en medicinsk åtgärd, ställd i relation till dess kostnader
Endokardit	Bakteriell, eller virusorsakad, inflammation i hjärtats klaffar
Endoluminal	Som har med det inre av ett blodkärl att göra
Endoskopi	Är en typ av medicinsk undersökning som innebär att man tittar in i kroppen med hjälp av en apparat, ett endoskop, som förs in till det ställe man vill undersöka
Enterokocker	En grupp tarmbakterier
ESBL	”Extended spectrum betalactamases”
Esofagus	Matstrupe
ESVL	Extrakorporeal stötvågsbehandling (”extracorporeal shockwave lithotripsy”)
Excision	Bortskärning
Gastric bypass	Är ett operativt ingrepp där magsäcken förminskas för att patienten ska gå ner i vikt
GI-kanalen	Gastrointestinalkanalen

Graftnekros	Vävnadsdöd i operativt överförd vävnad
Hematokrit	Röd blodkropp
Hemothorax	Blodansamling i lungsäcken
Hud-muskellambå	Vävnadsstycke
Ikterus	Gulsot
Incidensen	Infalla är ett epidemiologiskt begrepp som anger antalet händelser i en viss population under en avgränsad tid
Incision	Snitt
Inokulation	Inom medicinen medvetet eller omedvetet införande av ett sjukdomsframkallande ämne, oftast mikroorganismer, i kroppen
Intraabdominella	Belägen inne i buken eller bukhålan
Intraoperativ kontamination	Nedsnittning av bakterier under operation
Ischemi (syrebrist i vävnaden)	Är en medicinsk term som innebär att en vävnad får otillräckligt med blod för att tillgodose dess behov
ITT	Intention-to-treat
IVA	Intensivvårdsavdelning
KI	Konfidensintervall
Klebsiella	Tarmbakterie

KNS	Koagulasnegativa stafylokocker
Kolecystektomi	Gallstensoperation
Kolecystit	Gallblåseinflammation
Koledokus-konkrement	Gallsten
Koledokussten	Gallsten i stora gallgången
Kolon	Tjocktarm
Kolonperforation	Perforation av tjocktarmen
Kärlpermeabilitet	Genomtränglighet i blodkärl
Lambå-rekonstruktioner	Rekonstruktion med kroppsegen vävnad
Labyrintit	Inflammation i balansorganet
Laparoskopi	Titthålskirurgi som används för olika typer av operationer i bukhålan
Laser-enukleation	Borttagning genom urgröpning med laser
Lumpektomi	Bröstbevarande kirurgi
Mastektomi	Kirurgiskt borttagande av bröst
Mastoidektomi	Uppborring av ben bakom örat (mastoiden)
Mediastinit	Svårläkta thoraxkirurgiska sår
Mediastinum	Området mellan lungorna

Mukosa	Slemhinna
Multivariatanalys	Statistisk analys som behandlar mer än en variabel åt gången
Myringoplastik	Lagning av hål på trumhinnan
Nefrektomi	Borttagning av njuren
Neoadjuvant terapi	Läkemedelsbehandling som utförs före en operation
NNT	Number needed to treat
Non-inferiority	Att det inte föreligger någon skillnad
Nosokomiala	Vårdrelaterade infektioner
Ossikuloplastik	Operativt ingrepp i trumhålan för att reparera skador på hörselbenen
Osteomyelit	Infektion i någon skelettdel
Pankreas	Bukspottkörtel
Parotidektomi	Borttagande av öronspottkörtel
Patogenicitet	Sjukdomsframkallande egenskaper
Perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG)	Utgörs av en kateter som går genom bukväggen direkt in i magsäcken
Polymikrobiella	Som innehåller flera olika arter av bakterier
Postoperativ	Efter operation

Preoperativa	Innan operation
Protesendokoardit	När bakterier inflammerar hjärtats insida hos patienter med insatta hjärtklaffar
Pseudomonas	Är en vanligt förekommande miljöbakterie
Pus	Var
Pyelonefrit	Njurbäckeninflammation
Rektum	Ändtarm
Rhinosinuit	Förkylning, inflammation i näsa och bihålor
Sepsis	Blodförgiftning
Septorhinoplastik	Operation som påverkar nässkiljeväggen och näsans form
Sinuit	Bihåleinflammation
Sinuskirurgi	Operation i näsans bihålor
Stapedektomi	Borttagande av stigbygeln (stapes)
Stasikterus	Gulsot orsakad av gallvägshinder t ex pga sten eller tumör
Sternotomi	Snitt via bröstbenet
Sternum	Bröstben
Subhepatiskt	Belägen under levern

Submandibularis-extirpation	Borttagning av spottkörtlarna under käkvinkeln
Suppositorium	Stolpiller
Suprapubisk	En kvarliggande urinkateter som placeras i urinblåsan genom bukväggen
Tension-free repair	Metod för att operera bråck med nät (mesh)
Thyroidektomi	Borttagning av sköldkörteln
Tonsillektomi	Bortoperation av halsmandlarna
Traumatologi	Läran om diagnostik och behandling av skador uppkomna genom olycksfall eller annat yttre våld
TURB	Transuretral resektion av urinblåsa
TURP	Transuretral resektion av prostata
Uretra	Urinrör
Uretärskopi	Används för att ta bort eller sönderdela (fragmentera) stenar som finns i urinledarens nedre del
UVI	Urinvägsinfektion
Vena saphena magna	Den ytliga venen på benets insida
Vertical banded gastroplasty	Operation mot fetma

9. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

Maria Ahlberg

Projektassistent, SBU

Susanna Axelsson (projektledare)

Odontologie doktor, SBU

Christina Bergh

Professor, överläkare, Avdelning för obstetrik och gynekologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Göteborgs universitet och Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Anna Elander

Professor, Verksamhetschef, Plastikkirurgiska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Magnus Grabe

Docent, överläkare, urologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lunds Universitet, Malmö

Bengt Gårdlund

Docent, överläkare, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Anders Heimdahl

Professor, Oral kirurgi, Institutionen för odontologi, Karolinska Institutet, Stockholm

Bengt Jeppsson (ordförande)

Professor, överläkare, Kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Elisabeth Källgren
Projektassistent, SBU

Lars-Åke Marké
Hälsoekonom, SBU

Anders Norlund
Hälsoekonom, SBU

Inga Odenholt
Professor, överläkare, Infektionskliniken, Skånes Universitetssjukhus,
Malmö

Nina Rehnqvist (biträdande projektledare)
Ordförande i SBU:s nämnd, adjungerad professor, Karolinska Institutet,
Stockholm

Bo Risberg
Professor emeritus, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska
Akademin, Göteborg

Richard Wallensten
Docent, överläkare, Ortopedkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset,
Solna

Eva Westman
Med Dr, Överläkare, ÖNH-kliniken, Länssjukhuset Sundsvall-
Härnösand

Elisabeth Ståhle
Professor, Thoraxkirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Adjungerade

Mats Bergström

Läkare, Kvinnokliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Örjan Friberg

Med dr, överläkare, Thoraxkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Externa granskare

Thomas Davidson

Hälsoekonom, CMT/IMH, Linköpings universitet

Olof Nilsson

Professor, Institution för kirurgiska vetenskaper, Ortopedi, Uppsala

Ragnar Norrby

Professor emeritus

Per-Olof Nyström

Professor, överläkare, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Torsten Sandberg

Docent, överläkare, Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Anna Stjernquist-Desatnik

Docent, Institutionen för kliniska vetenskaper, ÖNH, Universitetssjukhuset, Lund

Ingrid Wikström

Med dr, klinisk utredare, specialist i kvinnosjukdomar och förlossning, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklara- tioner avseende potentiella bindningar och jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag på åtgärder. Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderat samarbete med läke- medelsindustrin eller liknande.

Projektgrupp

Christina Bergh

Medlem av ”Advisory Board” för Organon 2003–2007.

Enstaka föreläsningar för Organon, Ferring, Merck Serono.

”Investigator” i flera läkemedelsstudier de senaste åren för Organon, Merck Serono, Ferring.

Ersättning utbetald till kliniken

Anna Elander

Inga uppgivna.

Magnus Grabe

Ledamot i en rådgivare grupp för företaget PhotoCure, som arbetar med fotodynamisk färgning vid urinblåsecancer. Uppdraget har inget med antibiotikabehandling att göra.

Vetenskaplig rådgivare (sakkunnig urologi) för HSAN (Hälsa- och sjukvårdens ansvarsnämnd).

Bengt Gårdlund

Medverkar sedan 2007 i en internationell akademisk ”Steering Com- mitte” för en multinationell randomiserad kontrollerad klinisk pröv- ning av Drotrecogin alfa, Xigris (ej antibiotika) vid svår septisk chock. Studien finansieras av Eli Lilly & co och min insats för SC ersätts per timme nedlagt arbete.

Principal Investigator för Sepsisstudie sponsrad av TAKEDA (ej antibiotika).

Föreläst för produktspecialister från AstraZeneca respektive Wyeth om sepsis och pneumoni vid ett tillfälle.

Föreläst i en rad olika utbildningsarrangemang för läkare där olika företag har finansierat eller delfinansierat utbildningsdagar, symposier, kurser m.m. (Lilly, AstraZeneca, Covidien, Gilead (Swedish Orphan), Wyeth, SheringPlough, BD, Pfizer).

VINNOVA har beviljat ett flerårigt forskningsanslag till ett projekt med syftet att underlätta samarbete mellan akademi och industri och att därmed svensk exportindustri. Min grupp samarbetar med Mab Tech med utveckling av bättre diagnostik av sepsis.

Anders Heimdahl

Inga uppgivna.

Bengt Jeppsson

Medverkat i start av Ideconföretag – Probi AB, Ideconf, Lund. Detta företag tillverkar probiotiska bakterier som säljes till Skånemejerier för tillverkning av fruktdrycker – Proviva. Aktieinnehav i Probi, inga uppdrag i företaget, ingen ekonomisk ersättning från företaget.

Inga Odenholt

Har sin laborativa forskning vid Mikrobiologiska laboratoriet, Akademiska sjukhuset, Uppsala och har haft uppdragsforskning angående dosering av antibiotika. Detta från i princip alla antibiotikaföretag, Wyeth AB, MSD, Pfizer AB, Novartis m fl.

Bo Risberg

Styrelseuppdrag:

1. Arterion AB (ej arvoderat)
2. Kärlkliniken AB Privatmottagning

Rickard Wallensten

Arvoderade föreläsningar: Frakturkurser ordnade av Synthes AB och kurser om proteskirurgi och trauma-omhändertagande för Stryker AB.

Eva Westman

Inga uppgivna.

Elisabeth Ståhle

Enstaka föredrag arvoderade av företag.

Principal investigator och medlem i ”steering committee” för SYNTAX-studien (Boston Scientific) – inget personligt arvode har utgått.

Adjungerade

Mats Bergström

Sakkunnig/expert/vetenskaplig råd åt PSR, Folksam, Konsumentförsäkringar AB.

Medicinsk rådgivare vid ersättningsanspråk pga medicinska påstådda felbehandlingar.

Klinisk prövning: Nycomed (via ICON AB). Fas 2-studie avseende lokalanestetikum vid kirurgi 2008–2010. Ingen personlig ersättning (endast till kvinnokliniken Södersjukhuset, Stockholm).

Örjan Friberg

”Consultancy agreements” med Innocoll (Athlone, Irland samt Philadelphia, USA) samt EUSAPharma (London, England) - för ”medical advice” rörande lokalt applicerat kollagen-gentamicin som infektionsprofylax vid hjärtkirurgi. Bidrag till studier, föreläsningar samt ekonomisk ersättning för expertrådgivning i samband med design av amerikansk multicenterstudie. Erhållet arvoden för föreläsningar senaste 5 åren (samtliga föreläsningar arvoden har utslutande rört presentation av egen forskning, eller allmän utbildning om kirurgiska infektioner) från Baxter, Innocoll Pharmaceuticals, Eusa Pharma, NC Nielsen, Swedish Orphan, Sverige

Därutöver konsult/rådgivningsarvoden från Innocoll Technologies samt Baxter, USA. Det absolut största arbetet (totalt nästan 100 timmar) utfördes 2007 åt Duke Clinical Research Institute (DCRI), USA. DCRI är ett oberoende forskningsinstitut som på Innocolls uppdrag planerade och genomförde en större amerikansk multicenterstudie 2007-2009 rörande lokal antibiotikaproylax vid hjärkirurgi. Konsultarbete (som arvoderades enligt gällande avtal via deras uppdragsgivare Innocoll Inc) innebar noggrann journalgenomgång av en större subgrupp av patienterna i min egen studie.

Huvudansvarig för en studie rörande lokal gentamicinproylax (genomförd på thoraxklinikerna i Örebro och Linköping). Studien finansierades delvis via (helt obundet) stöd från EUSA-Pharma (marknadsför Collatamp-G i Europa). Studien är fullt ut prövarinitierad och prövarägd. Stödet har gått helt icke villkorat via Örebro läns landsting.

Obundet stöd till studier från EUSA-Pharma.

Obundet stöd till landstingsinitierad workshop om sternuminfektioner, 2006, från Innocoll.

Externa granskare

Thomas Davidson

Forskningsanslag från Apoteket AB:s forskningsfond, Nycomed AB och Roche Diagnostics.

Olle Nilsson

Inga uppgivna.

Ragnar Norrby

Sedan 1998 medlem i vetenskapligt råd vid Tripep (bioteknikföretag för utveckling av nya läkemedel). Ingen aktivitet sedan 2004.

Per-Olof Nyström

Arvoderad föreläsning, Karbapenemer i kirurgin, MSD.

Torsten Sandberg

Av företag arvoderade föreläsningar: Schering-Plough, Fortbildning för dermatologer (Svensk dermatologisk förening) IPULS-godkänd kurs. Föreläsning om MRSA vid tre tillfällen. Pfizer i samarbete med Svenska infektionsläkarföreningen, Infektionsforum, föreläsning om MRSA, Wyeth i samarbete med infektionskliniken, Göteborg, Infektioner orsakade av ESBL-producerande bakterier, Antibiotikastrategier.

Anna Stjernquist-Desatnik

Inga uppgivna.

Ingrid Wikström

Inga uppgivna.

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter (2003–2010)

-
- Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp (2010), nr 200
-
- Sömnbesvär hos vuxna (2010), nr 199
-
- Rehabilitering vid långvariga smärttillstånd (2010), nr 198
-
- Triage och flödesprocesser på akutmottagningen (2010), nr 197
-
- Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes (2009), nr 196
-
- Patientutbildning vid diabetes (2009), nr 195
-
- Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling (2009), nr 194
-
- Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
-
- Transkraniell magnetstimulering (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 192. *Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se*
-
- Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
-
- Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
-
- Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
-
- Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
-
- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
-
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. *Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se*
-
- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
-
- Nytan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
-
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
-
- Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
-
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
-
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
-
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
-
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
-
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
-
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
-
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
-
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
-
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
-
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
-
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
-

Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2

Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164

Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2

Vita rapporter (1999–2010)

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178

Volym och kvalitet (2005), nr 179

ADHD hos flickor (2005), nr 174

Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163

Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157

Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154

Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152

Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149

Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148

Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147

Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144

Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2

Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101

SBU Alert-rapporter (2006–2010)

Tidig och riktad ultraljudsundersökning efter fysiskt trauma, nr 2010-03

Silverförband vid behandling av kroniska sår, nr 2010-02

Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens), nr 2010-01

Datorstödd träning för barn med ADHD, nr 2009-05

Dopaminerga medel vid restless legs syndrome, nr 2009-04

Laser vid avlägsnande av karies, nr 2009-03

Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit, nr 2009-02

Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen, nr 2009-01

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05

Screening för bukaortaanerysm, nr 2008-04

Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03

EEG-baserad anestesiidjupsmonitorering, nr 2008-02

Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01

Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05

Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03

Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01

Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07

Implanterbar defibrillator, nr 2006-06

Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05

ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04

Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03

Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02

Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01

Rapporter på engelska (1993–2010)

Dementia (2008), three volumes, no 172E

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2

CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E

Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241 Suppl 739 (1997), 127/suppl

Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E

Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl

Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl

Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E

Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238 Suppl 737 (1995), 121/suppl

CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E

Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
