



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Postoperative infeksjoner etter brystkreftkirurgi

- en retrospektiv kvalitetssikringsstudie ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon, UNN Tromsø

Ragnhild Odland Kvamme

MED-3950, Masteroppgave i medisin, kull 2016, juni 2021

Veiledere: Ingvild Engdal Nygård og Marit Helene Hansen

Forord

Hensikten med denne oppgaven er å undersøke insidensen av og risikofaktorer for postoperativ infeksjon etter brystkreftkirurgi, samt hvilke tiltak som kan redusere risiko for postoperativ infeksjon etter kirurgisk behandling av brystkreft. Oppgaven er en kvalitetssikringsstudie gjennomført av meg som medisinstudent sammen med overlege Ingvild Engdal Nygård som veileder og overlege Marit Helene Hansen som biveileder.

Jeg ønsker å rette en stor takk til Ingvild Engdal Nygård og Marit Helene Hansen for samarbeidet om denne oppgaven. Begge har bidratt til å utforme problemstillingen og kommet med konstruktive tilbakemeldinger og nyttige refleksjoner underveis i arbeidsprosessen. Særlig takk til Ingvild Engdal Nygård som lot meg overta deler av hennes datamateriale og dermed videreføre hennes prosjekt angående postoperative infeksjoner ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon UNN Tromsø. Det er hun som har samlet inn datamaterialet fra 2018. Dette var gjort allerede før oppstart av arbeidet med masteroppgaven. Hennes datamateriale er bearbeidet av undertegnede, som også har samlet inn det resterende datamaterialet fra 2019 og 2020 og utført de statistiske analysene. Det var Marit Helene Hansen som meldte oppgaven til personvernombudet (PVO).

Underveis i arbeidet har jeg lært mye om hvordan man utfører en kvalitetssikringsstudie, både i form av datainnsamling, statistiske analyser og tolking av resultater. Jeg har også fått økt innsikt i brystkreftfaget og lært mye om ulike sider ved kirurgisk behandling av kreftsykdom.

Tromsø, 1. juni 2021

Ragnhild O. Kvamme

Ragnhild Odland Kvamme

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag	1
2	Innledning	2
2.1	Postoperative infeksjoner og risikofaktorer	2
2.2	Antiseptisk sutur	3
2.3	Antibiotikaproylakse	4
2.4	Bakgrunn for oppgaven	6
3	Materiale og metode	7
3.1	Studiepopulasjon	7
3.2	Variabler	8
3.3	Klassifisering av operasjonene	9
3.4	Statistiske metoder	9
4	Resultater	10
4.1	Pasientdemografi	10
4.2	Forekomst av postoperativ infeksjon	10
4.3	Antiseptisk sutur	12
4.4	Antibiotikaproylakse	12
5	Diskusjon	13
5.1	Postoperative infeksjoner og risikofaktorer	13
5.2	Antiseptisk sutur	15
5.3	Antibiotikaproylakse	16
5.4	Sterke og svake sider ved oppgaven	17
6	Konklusjon	19
7	Referanser	21

8	Tabeller	23
8.1	Tabell 1 – Pasientdemografi 1.....	23
8.2	Tabell 2 – Pasientdemografi 2.....	24
8.3	Tabell 3 – Alder og infeksjon.....	24
8.4	Tabell 4 – BMI og infeksjon	25
8.5	Tabell 5 – Risikofaktorer for infeksjon	26
8.6	Tabell 6 – Antiseptisk sutur og infeksjon 1.....	27
8.7	Tabell 7 – Antiseptisk sutur og infeksjon 2.....	27
8.8	Tabell 8 – Fordeling av antibiotikaprofylakse 1	28
8.9	Tabell 9 – Fordeling av antibiotikaprofylakse 2	29
8.10	Tabell 10 – Antibiotikaprofylakse og infeksjon.....	30
9	Figurer.....	31
9.1	Figur 1 – Inklusjons- og eksklusjonsprosessen	31
9.2	Figur 2 – Inndeling av kirurgisk inngrep	32
10	Vedlegg: Sammendrag av kunnskapsevaluering – GRADE.....	

1 Sammendrag

Bakgrunn: Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner. En mulig komplikasjon av brystkreftkirurgi er postoperative infeksjoner. Antiseptisk sutur og antibiotikaprofylakse er tiltak som benyttes i forsøk på å redusere forekomsten av slike postoperative infeksjoner. Til tross for at disse tiltakene inngår i dagens praksis, er det begrenset vitenskapelig konsensus rundt effekt av tiltakene og retningslinjer for bruk. Formålet med denne studien er derfor å undersøke insidensen av og risikofaktorer for postoperativ infeksjon ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon ved UNN Tromsø, samt evaluere effekten av antiseptisk sutur og antibiotikaprofylakse i forbindelse med brystkreftkirurgi.

Materiale og metode: Studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie basert på journalgjennomgang og inkluderer 745 operasjoner gjennomført i perioden 1. januar 2018-31. desember 2020. Studerte variabler er pasientrelaterte risikofaktorer som alder, BMI, diabetes, neoadjuvant kjemoterapi og kirurgisk prosedyre, samt kirurgirelaterte faktorer som antiseptisk sutur og antibiotikaprofylakse.

Resultater: 7,7 % av pasientene utviklet postoperativ infeksjon etter brystkreftkirurgi. Studien avdekket BMI over 30 og 35 som signifikante risikofaktorer for infeksjon. Det var en ikke-signifikant tendens til at antiseptisk sutur reduserte risiko for infeksjon (OR 0,56, KI 95 % 0,30-1,03) og studien viste en økt risiko for infeksjon blant pasientene som hadde blitt behandlet med antibiotikaprofylakse (OR 1,90, KI 95 % 1,04-3,47).

Konklusjon: Infeksjonsinsidensen ved seksjonen er litt høyere enn landsgjennomsnittet, men godt innenfor gjennomsnittet vist i internasjonale studier. Økende BMI er en risikofaktor for infeksjon, samtidig som studien ikke avdekker signifikant risikoreduserende effekt av de profylaktiske tiltakene. Pasientgruppen med infeksjon er for liten for å fastslå at antiseptisk sutur reduserer risiko for infeksjon. Resultatene av antibiotikaprofylakse er preget av svakheter i studiedesign og det er behov for prospektive, randomiserte studier for å avdekke den reelle effekten av forebyggende antibiotika ved brystkreftkirurgi.

2 Innledning

Brystkreft er den hyppigst forekommende kreftformen hos kvinner (1). I 2019 ble det diagnostisert 3696 nye tilfeller av brystkreft i Norge og kreftsykdommen utgjorde 22,3 % av alle krefttilfeller blant norske kvinner i perioden 2015-2019. Kirurgi er den viktigste behandlingen av brystkreft og i 2019 ble det gjennomført totalt 3563 brystkreftoperasjoner i Norge (1, 2). Kirurgisk behandling av lokalisert sykdom i brystet omfatter hovedsakelig to ulike operative metoder; mastektomi (ablatio mammae) og brystbevarende kirurgi. Den tradisjonelle operasjonsmetoden er mastektomi, hvor man fjerner alt av brystvev, med eller uten hudbesparing (subkutan mastektomi) og primær rekonstruksjon. I senere tid ser man økt bruk av brystbevarende kirurgi, med eller uten onkoplastisk korreksjon. Ved brystbevarende kirurgi er målet å fjerne tumor med fri margin uten å ødelegge brystets overordnede struktur. I tillegg til fjerning av primærtumor, skal det også utføres et operativt inngrep i aksillen med sentinel node biopsi (vaktpostlymfeknutebiopsi) og eventuelt påfølgende aksilledisseksjon med fjerning av aksillære lymfeknuter. I tillegg til kirurgisk behandling vil mange brystkreftpasienter gjennomgå adjuvant stråleterapi og eventuelt systemisk behandling med cellegift og/eller endokrin behandling og/eller immunterapi. Brystkreft i stadium 4 vil ofte ha begrenset effekt av kirurgisk behandling, og medikamenter eller palliativ stråling vil i stor grad benyttes som primærbehandling.

2.1 Postoperative infeksjoner og risikofaktorer

Postoperativ infeksjon er en mulig komplikasjon til all kirurgisk behandling. Infeksjoner relatert til kirurgi utgjør en av de hyppigste årsakene til helsetjenesteassosierte infeksjoner (HAI) og utgjør om lag 40 % av alle HAI i Norge (3). Slike postoperative infeksjoner er definert av European Center For Disease Prevention and Control (ECDC) som en overfladisk eller dyp infeksjon som oppstår innen 30 dager etter en operasjon (4). Infeksjoner som dette kan medføre en ekstra byrde for pasienten i form av økt morbiditet, dårligere kosmetisk resultat og forsinket oppstart av adjuvant behandling, men også økt liggetid på sykehus og dermed økte helseøkonomiske kostnader for samfunnet. Brystkreftkirurgi anses i all hovedsak som «ren kirurgi» sammenlignet med andre mer kontaminerte inngrep som abdominalkirurgi og gynekologiske inngrep. Til tross for at rene kirurgiske inngrep ofte har lavere infeksjonsrisiko enn kontaminerte inngrep, har kreftkirurgi i bryst likevel en infeksjonsrisiko på opp mot 15 % (5, 6). Infeksjonene skyldes som regel bakterier fra pasientens normalflora, for eksempel staphylococcus aureus og staphylococcus epidermidis. Betahemolytiske streptokokker er mindre vanlig (6).

Tidligere forskning har kommet frem til motstridende resultater når det gjelder risikofaktorer for postoperative infeksjoner. Hyppig undersøkte mulige risikofaktorer i litteraturen er alder, kroppsmasseindeks (body mass index, BMI), diabetes mellitus og bruk av neoadjuvant kjemoterapi. En gjennomgang fra 2009 av 2338 brystkreftpasienter fant følgende risikofaktorer for postoperativ infeksjon; alder over 58 år, BMI over 30,8 og preoperativ radiokjemoterapi (7). Andre risikofaktorer påvist i den samme studien var operasjonsvarighet ≥ 160 minutter og utvikling av hematom. Neoadjuvant kjemoterapi ble også påvist som risikofaktor i en studie fra 2019 med 2056 brystkreftpasienter (8). En annen studie fra 2012 med 44533 brystkreftpasienter fant at overvekt og fedme var risikofaktor for sårkomplikasjoner i form av infeksjon eller sårruptur for alle typer brystkreftkirurgi, mens diabetes og røyking ga økt risiko for samme type sårkomplikasjoner ved radikal mastektomi og subkutan mastektomi med rekonstruksjon (9). Diabetes ble også påvist som risikofaktor for infeksjon i en mindre studie fra 2017 med 458 brystkreftpasienter (10).

2.2 Antiseptisk sutur

Antiseptisk sutur er et tiltak som benyttes i forsøk på å redusere risiko for postoperativ infeksjon, med mål om å redusere risiko for infeksjon relatert til forurensning fra sutur. Dette er kirurgisk tråd som har en overflate dekket av for eksempel triklosan. Triklosan er et bredspektret antibakterielt stoff som har vært benyttet i en rekke kommersielle produkter som såpe, tannkrem og lignende siste 30 år (11). Stoffet virker bakteriostatisk og ved kirurgiske inngrep har det som formål å hindre bakterievekst på suturen som kan forurense såret og medføre infeksjon. Virkningsmekanismen er inhibisjon av fettsyresyntesen i både gram-positive og gram-negative bakterier (12). En slik antiseptisk sutur er dermed sensitiv for de vanligste mikrobenes som forårsaker postoperativ infeksjon. I klinikken i dag benyttes blant annet suturer som VICRYL PLUS (polyglaktin 910) antibakteriell sutur og MONOCRYL PLUS (poliglekapron 25) produsert av selskapet Ethicon.

Tidligere forskning viser en klar tendens til risikoreduksjon ved bruk av antiseptisk sutur, men klarer kun i varierende grad å avdekke signifikante resultater. En metaanalyse fra 2015 med 13 randomiserte kliniske studier med totalt 5256 kirurgiske inngrep viste samlet sett en redusert risiko for postoperativ infeksjon ved bruk av triklosandekt sutur (12). Subanalyser av de ulike kirurgiske inngrepene viste imidlertid kun risikoreduksjon som følge av den antiseptiske suturen ved abdominal kirurgi og blant pasienter som hadde fått profylaktisk antibiotika. Det var ingen signifikant effekt ved brystkreftkirurgi, hjerteoperasjoner eller hos

pasienter som ikke hadde blitt behandlet med antibiotikaprofylakse. En annen metaanalyse fra 2017 som inkluderte totalt 15 385 kirurgiske inngrep fordelt på 30 studier hvorav 19 var randomiserte og 11 var ikke-randomiserte, viste også samlet sett en risikoreduksjon for postoperativ infeksjon ved bruk av antiseptisk sutur (13). Denne metaanalysen viste i tillegg en signifikant reduksjon i risiko ved første subanalyse av inngrep i klassifisert som rene, renkontaminert og kontaminert, men ikke ved såkalte «skitne» inngrep. Ytterligere subanalyser viste imidlertid ingen signifikant effekt ved brystkreftkirurgi eller ved kolorektal kirurgi, hjerteoperasjoner eller vaskulære inngrep i underekstremiteter. Mindre studier kun basert på brystkreftpasienter viser samme tendens til risikoreduksjon uten å avdekke signifikante verdier. En randomisert studie fra 2011 med 150 brystkreftpasienter fant at antiseptisk sutur ga en ikke-signifikant risikoreduksjon fra 22,9 % til 15,2 % (14). Det samme gjorde en annen randomisert pilotstudie fra 2011 med 101 brystkreftpasienter, hvor det ble funnet en ikke-signifikant risikoreduksjon fra 11,1 % til 4,3 % (15). En kohortstudie fra 2012 som inkluderte 110 brystkreftpasienter fant en ikke-signifikant risikoreduksjon for postoperative infeksjoner fra 13 % til 6 % for materialet som helhet (11). Den eneste signifikante risikoreduksjonen omhandlet suturrelaterte komplikasjoner inkludert postoperativ infeksjon blant pasienter med multifokal tumor.

2.3 Antibiotikaprofylakse

Preoperativ antibiotika er et annet profylaktisk tiltak som benyttes for å forsøke å redusere risikoen for postoperativ infeksjon. Ifølge Helsedirektoratets retningslinjer er profylaktisk antibiotika ved brystkreftkirurgi indisert ved operasjoner med proteseimplantat eller til pasienter med spesielle risikofaktorer i form av tilstander som medfører dårligere vevsperfusjon som diabetes, fedme eller stråleskader (6). Førstevalg er Cefazolin 2 g som gis intravenøst. Klindamycin 600 mg intravenøst benyttes også i noen tilfeller. Cefazolin er et første generasjons cefalosporin som er effektivt mot gram-positive bakterier som stafylokokker og streptokokker samt noen vanlige gram-negative bakterier. Ifølge retningslinjene fra Helsedirektoratet skal første dose gis 30-60 minutter før operasjonsstart og deretter påfølgende 2 g hvert 90. minutt i løpet av operasjonstiden. Videre skal en dose gis hver 6. time inntil 24 timer fra operasjonens start. Ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon ved Universitetssykehuset Nord Norge (UNN) gis Cefazolin 2 g 30-60 minutter før operasjonsstart og unntaksvis etter påfølgende 90 minutter dersom operasjonstiden skulle tilsi dette. Det blir imidlertid ikke administrert antibiotikaprofylakse postoperativt hver 6. time inntil 24 timer etter operasjonsstart. Videre finnes det ikke klart definerte retningslinjer ved

sykehuset for hvilke pasientgrupper som skal ha antibiotikaprofylakse. Ved seksjonen er det tradisjon for at antibiotika rutinemessig gis til alle pasienter som gjennomgår subkutan mastektomi med proteseinnsetting. Det ble også innført rutinemessig antibiotikaprofylakse til pasienter som har gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi etter en ikke-publisert journalgjennomgang av en av kirurgene på seksjonen. Dette tiltaket ble innført fra 1. juni 2019. Resterende indikasjoner har blitt vurdert av den enkelte kirurg basert på erfaring og pasientens individuelle risikoprofil for infeksjon.

Globalt er det lite konsensus rundt rutinene for profylaktisk antibiotikabehandling og de vitenskapelige studiene på området konkluderer ulikt. Den amerikanske organisasjonen for brystkreftkirurger (The American Society of Breast Surgeons) utga i 2017 en offisiell erklæring som et forsøk på å etablere felles retningslinjer for antibiotikaprofylakse ved brystkreftkirurgi (16). Etter en ikke-systematisk gjennomgang av randomiserte kliniske studier konkluderte de med en anbefaling om at antibiotikaprofylakse skal benyttes ved enkel kirurgisk biopsi og ved all mastektomi, med eller uten aksillært inngrep og med eller uten hudbesparing og rekonstruksjon. Andre kliniske studier har imidlertid vist sprikende resultater. I en metaanalyse fra 2019 med 11 randomiserte kliniske studier med totalt 2867 deltakere avdekket alle studiene bortsett fra én at preoperativ antibiotikaprofylakse signifikant reduserte risiko for infeksjon ved brystkreftkirurgi (5). Metaanalysen inkluderte imidlertid ikke data om de ulike kirurgiske inngrepene eller pasientenes risikofaktorer, og konkluderer dermed ikke med hvilke pasientgrupper som har størst effekt av antibiotikaprofylakse. En annen metaanalyse fra 2012 som inkluderte 3720 pasienter viste samme reduserte risiko for postoperativ infeksjon ved bruk av antibiotikaprofylakse (17). Heller ikke denne studien konkluderte angående hvilke pasientgrupper eller kirurgiske inngrep som har størst effekt av antibiotikaprofylakse. I kontrast til disse metaanalysene, avdekker mindre, ikke-randomiserte studier på området ingen effekt av antibiotikaprofylakse. Blant disse er en retrospektiv-prospektiv studie fra 2019 med totalt 2056 brystkreftpasienter, som viste at det ikke var en signifikant forskjell i infeksjonsrate mellom pasientgruppen som ikke hadde mottatt profylakse (1,1 %) og gruppen som hadde mottatt profylakse (1,2 %) (8). Studien konkluderte med at pasienter som hadde gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi var den eneste gruppen som hadde signifikant effekt av antibiotikaprofylakse, med en risikoreduksjon fra 4,8 % til 0,7 %. En mindre retrospektiv studie fra 2016 med 220 pasienter operert med trådmerket brystbevarende kirurgi fant heller ikke en signifikant forskjell i infeksjon mellom pasientene som hadde mottatt antibiotikaprofylakse (1 %) og pasientene som ikke hadde mottatt

antibiotikaprofylakse (2 %) (18). Det gjorde heller ikke en lignende retrospektiv studie fra 2017 med totalt 458 mastektomerte pasienter (10). Denne studien fant i stedet en ikke-signifikant tendens til økt infeksjonsrate ved bruk av antibiotikaprofylakse, med en infeksjonsrisiko på 7,2 % i gruppen som hadde mottatt antibiotikaprofylakse sammenlignet med 4,2 % i gruppen som ikke hadde mottatt antibiotikaprofylakse. En økt risiko for postoperativ infeksjon ved bruk av antibiotikaprofylakse ble også påvist i en retrospektiv studie fra 2016 med 855 brystkreftpasienter (19). I denne studien utviklet 12 % av pasientene med antibiotikaprofylakse infeksjon, sammenlignet med 4 % i gruppen uten antibiotikaprofylakse. Oppsummert har altså resultatene av tidligere forskning gitt motstridende resultater og det er derfor behov for mer kunnskap på dette feltet.

2.4 Bakgrunn for oppgaven

Ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø opereres alle brystkreftpasienter fra Troms og Finnmark. På denne avdelingen ble det operert 264 pasienter med brystkreft i perioden 1. januar 2018-31. desember 2018. Blant de opererte dette året utviklet 27 pasienter postoperativ infeksjon som medførte kontakt med helsevesenet. Dette utgjorde 10,2 % av de opererte pasientene. Denne infeksjonsraten var litt høyere enn landsgjennomsnittet i 2019 på 4,3 % og litt høyt sammenlignet med gjennomsnittlig infeksjonsrate etter brystkreftkirurgi globalt, som regnes å være mellom 3 og 15 % (1, 5). Likevel ble infeksjonsinsidensen dette året betraktet som lav av Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Bryst-og endokrinkirurgene ved UNN mistenkte imidlertid at denne infeksjonsraten ikke representerte året som helhet og hadde en hypotese om at andelen infeksjoner var høyere i lavdriftsperioden på sommeren og lavere i resterende deler av driftsåret. Med denne hypotesen som utgangspunkt, utførte en av overlegene ved avdelingen (I.E.N) en ikke-publisert journalgjennomgang for å kartlegge forekomsten av infeksjoner, variasjoner i infeksjonsforekomst gjennom året og kjente risikofaktorer for postoperativ infeksjon. Studiepopulasjonen i dette arbeidet var imidlertid for liten til å konkludere angående klare risikofaktorer for infeksjon og hvilke pasienter som rutinemessig burde få antibiotikaprofylakse. Det ble likevel funnet tendenser som gjorde at det ble innført to tiltak for å redusere infeksjonsraten etter brystkreftkirurgi. Det første tiltaket var rutinemessig antibiotikaprofylakse til pasienter som hadde gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi fra 1. juni 2019. Det andre tiltaket var innføring av antiseptisk sutur som standard intrakutan og subkutan sutur ved all brystkreftkirurgi fra 1. november 2019.

Formålet med denne masteroppgaven ved profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø er todelt; det er en kvalitetssikringsstudie som skal undersøke insidensen av postoperativ infeksjon etter brystkreftkirurgi ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon på UNN Tromsø, samt forsøke å kartlegge risikofaktorer forbundet med denne type infeksjoner. Studien har også som mål å evaluere effekten av antiseptisk sutur og antibiotikaprofylakse, og undersøke i hvilken grad disse tiltakene har påvirket hyppigheten av postoperativ infeksjon etter brystkreftkirurgi i den aktuelle studiepopulasjonen. Dersom oppgaven gir klare resultater, vil den kunne gi grunnlag for å endre seksjonens retningslinjer og rutiner.

3 Materiale og metode

Opgaven er basert på datamateriale innhentet fra det elektroniske journalsystemet DIPS. Innhenting av opplysninger fra pasientjournaler og behandling av pasientopplysninger er godkjent av personvernombudet som har funnet hjemmel i Personvernforordningen artikkel 6.1.e), artikkel 9.2.h) og artikkel 9.3. Nasjonalt rettsgrunnlag er pasientjournalloven §6 andre ledd i helsepersonelloven §26. Prosjektet er en retrospektiv, intern kvalitetssikringsstudie uten samtykke og krever derfor ikke godkjenning av Regional Etisk komité (REK).

3.1 Studiepopulasjon

Totalt 791 brystkreftoperasjoner ble utført ved UNN Tromsø i perioden 1. januar 2018-31. desember 2020. Av disse er 745 inkludert i denne studien. Dette antallet omtales som «pasienter», men tallet representerer egentlig totalt antall operasjoner og ikke nødvendigvis 745 unike pasienter. Dette skyldes at noen få av pasientene kan ha blitt reoperert. Pasientene ble identifisert gjennom operasjonsoversikt i DIPS før de ble anonymisert med bruk av NPR-nummer. Tidligere innsamlet data omfatter 251 pasienter i tidsrommet 1.januar 2018-31.desember 2018. Det nye materialet som er innhentet i forbindelse med denne masteroppgaven omfatter 494 pasienter i perioden 1. januar 2019-31.desember 2020. Studiepopulasjonen inkluderer pasienter som har gjennomgått kirurgisk behandling av tumorrelatert sykdom i bryst og aksille. Dette betyr at populasjonen inkluderer både maligne og premaligne tumorer, benigne tumorer som papillomer og fibroadenomer samt sentinel node biopsier i aksillen i forbindelse med annen kreftsykdom. Bilaterale bryst- og aksilleinngrep ble utført hos 19 pasienter i denne perioden og disse er dokumentert hver for seg som to ulike inngrep. Figur 1 beskriver hvordan totalt 69 pasienter er ekskludert fra datamaterialet. 14 av disse pasientene ble operert av kirurger fra UNN på en privat klinikk i Tromsø og er ekskludert fra studien på grunn av manglende tilgang på dokumentasjon av

helseopplysninger og antibiotikaproylakse. Det ble heller ikke benyttet antiseptisk sutur ved disse operasjonene. En annen gruppe på 33 inngrep er ekskludert på grunn av ikke-tumorrelatert sykdom som aksessorisk kjertelvev og retroareolære abscesser. Reoperasjon grunnet dyp blødning ble utført på 18 pasienter, men disse inngrepene er ekskludert grunnet for liten gruppestørrelse.

Studien er en retrospektiv kasus-kontroll-studie. Kasusgruppen er pasientene som utviklet postoperativ infeksjon etter brystkreftkirurgi. Denne gruppen sammenlignes med kontrollgruppen som er pasienter som ikke utviklet postoperativ infeksjon. Formålet med dette er å studere mulige eksponeringer og intervensjoner i form av risikofaktorer, forebyggende antiseptisk sutur og antibiotikaproylakse.

3.2 Variabler

I studien undersøkes tre hovedparametere. Den første parameteren som undersøkes er insidens av postoperative infeksjoner. Den andre parameteren er pasientrelaterte risikofaktorer som tidligere litteratur har beskrevet som mulige risikofaktorer for infeksjon; alder, BMI, diabetes mellitus, neoadjuvant kjemoterapi og kirurgisk prosedyre. Den tredje parameteren er andre er kirurgirelaterte faktorer som bruk av antiseptisk sutur og antibiotikaproylakse.

Infeksjon er i denne studien definert som infeksjonssymptomer i tilknytning til det kirurgiske inngrepet som har ført til oppstart av antibiotikabehandling før første postoperative kontroll i spesialisthelsetjenesten. Denne første kontrollen foregår omtrent fire uker etter operasjonen. Informasjon om infeksjon er i all hovedsak innhentet fra poliklinisk epikrise skrevet av onkolog. Dersom infeksjonen har ført til kontakt med spesialisthelsetjenesten tidligere i denne fireukersperioden, kan informasjon om infeksjon ha blitt innhentet fra andre notater i pasientjournalen.

Informasjon om pasientrelaterte risikofaktorer er innhentet fra helseopplysningskjema som pasientene selv har fylt ut ved første kontakt med bryst- og endokrinkirurgisk seksjon. I studien benyttes alder både som en kontinuerlig variabel og som en kategorisk variabel basert på alderskategorier fordelt på fire tilnærmet like store grupper. BMI anvendes også som både en kontinuerlig variabel og som en kategorisk variabel basert på Verdens Helseorganisasjons (WHO) BMI-klassifikasjonssystem. Opplysninger om kirurgisk inngrep er hentet fra operasjonsnotatet skrevet av opererende bryst- og endokrinkirurg i etterkant av operasjonen. Informasjon om antibiotikaproylakse er innhentet fra anestesioopplysningskjema utfylt av

anestesipersonell under operasjonen. Cefazolin er det antibiotikumet som er hyppigst benyttet, men Klindamycin og annengenerasjons cefalosporin er også brukt ved noen anledninger.

3.3 Klassifisering av operasjonene

Det er inkludert totalt fem ulike kirurgiske inngrep med ulike NCSP-prosedyrekode (NOMESKO Classification of Surgical Procedures) som på grunn av samlet lav infeksjonsforekomst er disse slått sammen til følgende tre hovedgrupper (Figur 2) (20); (1) Brystbevarende kirurgi, (2) Mastektomier og (3) Aksillekirurgi. (1) Brystbevarende kirurgi inkluderer diagnostisk kilereseksjon med og uten merketråd, terapeutisk kilereseksjon med og uten merketråd, rereseksjon av bryst samt eksisjon av brystvorte eller areola. (2) Mastektomi omhandler radikal mastektomi og subkutan mastektomi med og uten bevaring av brystvorte med rekonstruksjon av bryst med enten ekspanderprotese/protese, bløtvev og protese eller transplantat eller lapp. (3) Aksillekirurgi inkluderer både sentinel node biopsi og det større inngrepet aksilledisseksjon. Det er også utført en rekke operasjoner med kirurgi i både bryst og aksille, men inngrepene er registrert separat. I tillegg til disse hovedinngrepene har det blitt utført onkoplastisk korreksjon ved noen av operasjonene. Dette er nyere kirurgiske teknikker som benyttes ved brystbevarende kirurgi for å omforme eller erstatte vev i brystet slik at man minimerer risiko for deformerte bryst, samt reduserer arrdannelse og gjør brystvevet mer egnet for etterbehandling. Slike onkoplastiske teknikker er imidlertid ikke inkludert i denne oppgaven.

3.4 Statistiske metoder

Statistisk analyse av datamaterialet ble utført ved hjelp av SPSS Statistics versjon 26. Uavhengig t-test ble benyttet for å teste om det var signifikant forskjell mellom gjennomsnittlig alder og BMI i de ulike gruppene. I tabell 2-4 ble kji-kvadrattest brukt for å teste om det var signifikant forskjell mellom gruppene med tanke på kategoriske variabler som alderskategorier, BMI-kategorier, diabetes mellitus, neoadjuvant kjemoterapi, antiseptisk sutur og antibiotikaprofylakse. Binær logistisk regresjonsanalyse ble benyttet for å vurdere assosiasjonen mellom gitte variabler og infeksjon, og genererte resultater i form av Exp (B) som kan overføres til odds ratio (OR). Logistisk regresjonsanalyse ble brukt for å vurdere assosiasjonen mellom risikofaktorer og postoperativ infeksjon, antiseptisk sutur og infeksjon og mellom antibiotikaprofylakse og postoperativ infeksjon. Alle de logistiske analysene er justert for alder og BMI. Analysen av risikofaktorer i tabell 5 er i tillegg justert for antiseptisk

sutur og antibiotikaprofylakse for å hindre at effekten av disse tiltakene påvirker resultatet. Analysen av sammenhengen mellom antiseptisk tråd og postoperativ infeksjon i tabell 7 er justert for antibiotikaprofylakse. Det var ikke aktuelt å ekskludere pasientene som hadde mottatt antibiotikaprofylakse. Begrunnelsen for dette var at studiepopulasjonen ville kunne påvirkes fordi de aktuelle pasientene var selektert til profylakse basert på underliggende mulige risikofaktorer for infeksjon. Analysen av sammenhengen mellom antibiotikaprofylakse og postoperativ infeksjon i tabell 10 er justert for antiseptisk sutur. Alle analysene har et konfidensintervall på 95 % og signifikansnivå (p-verdi) satt til 0,05.

4 Resultater

4.1 Pasientdemografi

Studien inkluderer totalt 745 brystkreftpasienter i tidsperioden 2018-2020. Tabell 1 beskriver pasientdemografien i studiepopulasjonen. Gjennomsnittsalderen var på 59 år (SD 15,2) og gjennomsnittlig BMI på 26,9 (SD 7,4). Ved nærmere undersøkelse av BMI basert på WHO's BMI-klassifisering defineres 39,6 % av pasientene som normalvektige og 35,4 % som overvektige. Totalt 22,8 % hadde en BMI over 30. Blant disse hadde 14,6 % BMI klassifisert som fedme grad 1 (BMI 30-34,9) og 8,2 % klassifisert som fedme grad 2 (BMI \geq 35). Diabetes mellitus ble funnet hos 6,3 % av pasientene og 19,2 % av studiepopulasjonen hadde blitt behandlet med neoadjuvant kjemoterapi. Den hyppigste hovedgruppen kirurgiske inngrep var aksillekirurgi som ble utført hos 70,3 % av pasientene, etterfulgt av brystbevarende kirurgi som ble utført hos 64,6 %. Mastektomi ble gjennomført hos 26,4 % av pasientene. Kirurgirelaterte faktorer i form av preoperativ antibiotikaprofylakse ble gitt til 23,6 % av studiepopulasjonen. Pasientgruppen som ble operert før 1.november 2019 og dermed ikke ble behandlet med antiseptisk sutur bestod av 469 pasienter og utgjorde 63,0 %. Pasientgruppen som ble operert etter 1.november 2019 og dermed ble behandlet med antiseptisk sutur bestod av 276 pasienter og utgjorde dermed 37,0 %.

4.2 Forekomst av postoperativ infeksjon

I denne studien utviklet totalt 57 av 745 pasienter postoperativ infeksjon. Dette utgjorde 7,7 % av studiepopulasjonen. Tabell 2 viser at det var tilnærmet lik gjennomsnittsalder i gruppen uten infeksjon (58,8 år) sammenlignet med gruppen med infeksjon (58,1 år). Det var også relativt lik infeksjonsrate og ingen signifikant forskjell i infeksjonsrisiko mellom de ulike alderskategoriene når pasientene var fordelt på fire tilnærmet like store grupper

(Tabell 3). Alder avdekkes heller ikke som en risikofaktor for infeksjon når den undersøkes som en kontinuerlig variabel i tabell 5 med en odds ratio på 1,00 ($p = 0,98$).

Gjennomsnittlig BMI var høyere i gruppen som utviklet infeksjon (BMI 28,0) sammenlignet med de som ikke utviklet infeksjon (BMI 26,6) ($p = 0,05$) (Tabell 2). Tabell 4 framstiller mer detaljert BMI hos pasientene med og uten infeksjon basert på WHO's BMI-klassifisering. I denne tabellen ser man en tendens til økt infeksjonsrate for hver økning i BMI-klasse utenom normalvektige (BMI 18,5-24,9), men forskjellen i modellen som helhet er ikke signifikant ($p = 0,10$). Ved sammenligning av pasienter uten fedme (BMI < 30) og pasientene med fedme (BMI \geq 30) er det imidlertid en signifikant økt infeksjonsrisiko ved BMI som klassifiserer til fedme, der gruppen uten fedme har en infeksjonsrisiko på 6,6 % og gruppen med fedme har en infeksjonsrisiko på 11,2 % ($p = 0,05$). Forskjellen er enda mer tydelig i når man sammenligner pasienter med BMI opp til fedme klasse 1 (BMI < 35) med pasienter klassifisert som fedme type 2 (BMI \geq 35). Denne analysen viser at pasienter med BMI til og med fedme klasse 1 har en risiko for infeksjon på 6,9 % sammenlignet med pasientene med fedme klasse 2 med en infeksjonsrisiko på 16,4 % ($p = 0,01$). Det samme resultatet avdekkes ved logistisk regresjon i tabell 5. Her vises BMI som en signifikant risikofaktor for infeksjon både som en kontinuerlig variabel med en odds ratio på 1,05 ($p = 0,04$) og som en kategorisk variabel med odds ratio på 1,39 ($p = 0,02$). Ved nærmere undersøkelse av de enkelte klassene, er det fedme grad 2 (BMI \geq 35) som avdekkes som signifikant risikofaktor for infeksjon med en odds ratio på 2,76 ($p = 0,01$), mens BMI under fedme grad 2 (BMI < 35) er en beskyttende faktor med odds ratio på 0,36 ($p = 0,01$).

Tabell 2 viser også en antydning til økt infeksjon i gruppen med diabetes og ved bruk av neoadjuvant kjemoterapi. Det var en tendens til at det var en større andel pasienter med diabetes i gruppen som utviklet infeksjon (10,5 %) sammenlignet med gruppen som ikke utviklet infeksjon (6,0 %). Denne forskjellen var imidlertid ikke signifikant ($p = 0,17$). Tendensen gjenfinnes også i tabell 5 med en odds ratio for infeksjon på 1,74 dersom man har diabetes, men heller ikke denne effekten er signifikant ($p = 0,25$). De samme tabellene viser også en ikke-signifikant tendens til at det var en større andel som hadde gjennomført neoadjuvant kjemoterapi blant pasientene som utviklet infeksjon (28,1 %) sammenlignet med pasientene som ikke utviklet infeksjon (18,5 %) ($p = 0,08$). Ved neoadjuvant kjemoterapi ses en odds ratio for infeksjon på 1,42, men heller ikke denne effekten er signifikant ($p = 0,32$). En lignende tendens ses for pasienter som har gjennomført kirurgi innenfor hovedgruppen

aksillekirurgi med odds ratio på 1,84, men heller ikke en signifikant risikofaktor for infeksjon ($p = 0,09$).

4.3 Antiseptisk sutur

Antiseptisk sutur ble benyttet hos alle pasienter operert etter 1. november 2019. Dette utgjør en gruppe på 276 pasienter (37,0 %) som har blitt sammenlignet med resterende 469 pasienter (63,0 %) som ikke ble behandlet med antiseptisk sutur. Tabell 6 viser en tendens til redusert infeksjonsrate i pasientgruppen som ble behandlet med antiseptisk sutur sammenlignet med de som ikke ble behandlet med antiseptisk sutur. I gruppen uten antiseptisk sutur utviklet 8,7 % postoperativ infeksjon. I gruppen med antiseptisk sutur utviklet 5,8 % postoperativ infeksjon. Denne forskjellen var imidlertid ikke signifikant ($p = 0,14$). Tabell 7 viser at det ikke var en statistisk signifikant sammenheng mellom noen av variablene, antiseptisk sutur og forekomst av infeksjon, justert for alder, BMI og antibiotikaproylaks. Analysen viste en tydelig tendens til redusert risiko for infeksjon ved bruk av antiseptisk sutur for alle gruppene utenom pasientene med diabetes. Resultatet for gruppen som helhet var en odds ratio på 0,56, men ingen statistisk signifikant reduksjon ble påvist ($p = 0,06$).

4.4 Antibiotikaproylaks

Preoperativ antibiotikaproylaks ble gitt til totalt 23,6 % ($n = 176$) av pasientene. Tabell 8 viser andelen av pasienter som mottok forebyggende antibiotika i aktuelle pasientgrupper basert på retningslinjene for proylaksbehandling ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon ved UNN Tromsø. Subkutan mastektomi med rekonstruksjon var gruppen med størst andel preoperativ antibiotika. I denne gruppen mottok 96,8 % av pasientene proylaks.

Antibiotikaproylaks ble også gitt til 60,8 % av pasientene som hadde gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi i materialet som helhet. Ved nærmere undersøkelse basert på avgrensede tidsperioder fant man at i perioden før antibiotikaproylaks ble innført som et rutinemessig tiltak fra 1. juni 2019, ble forebyggende antibiotika gitt til 33,9 % av pasientene med neoadjuvant kjemoterapi. I de påfølgende månedene samme år økte andelen proylaks i den samme gruppen til 66,7 %. I løpet av 2020 økte andelen ytterligere og dette året fikk 86,7 % av pasientene med neoadjuvant kjemoterapi antibiotikaproylaks før brystkreftoperasjonen.

Tabell 9 viser en oversikt over fordelingen av antibiotikaproylaks i ulike pasientgrupper etter at pasientene som har gjennomgått subkutan mastektomi med rekonstruksjon og/eller neoadjuvant kjemoterapi er ekskludert fra studiepopulasjonen. Av totalt 581 pasienter i det

gjenværende materialet mottok 11,9 % antibiotikaprofylakse (n = 69). Diabetes mellitus utgjør gruppen med størst andel forebyggende behandling, der 19,5 % ble behandlet med antibiotikaprofylakse. Tabellen viser også en tendens til at gruppene med lavere alder og lavere BMI hadde større andel antibiotikaprofylakse. Innenfor hovedgrupper kirurgisk inngrep var det mastektomier (radikal mastektomi) som hadde høyest andel profylaksebehandling på 16,0 %, selv etter at subkutan mastektomi med rekonstruksjon var ekskludert fra materialet.

Det ble avdekket en signifikant sammenheng mellom gruppen som fikk antibiotikaprofylakse og postoperativ infeksjon for materialet som helhet (Tabell 10). Denne assosiasjonen ga en økt odds ratio for infeksjon på 1,90, justert for antiseptisk sutur, alder og BMI (p = 0,04). Den samme tendensen til risikoøkning ved antibiotikaprofylakse ses i alle undergruppene utenom BMI som klassifiserer til overvekt (BMI 25-29,9). Analysen viser en signifikant økt odds ratio på 4,42 for aldersgruppen 61-69 år. For gruppen med BMI som klassifiseres om fedme grad 1 (BMI 30-34,9) ble det funnet en økt odds ratio på 5,93 og for alle med BMI som ikke klassifiseres som fedme grad 2 (BMI < 35) fant man en odds ratio på 1,97. Det ble også funnet en signifikant økt risiko ved brystbevarende kirurgi med en odds ratio på 2,30 (p = 0,04) og ved aksillekirurgi med en odds ratio på 2,02 (p = 0,05).

5 Diskusjon

Analysen av datamaterialet viser at insidensen av postoperative infeksjoner etter brystkreftkirurgi ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon i perioden 2018-2020 var på 7,7 %. Det var en signifikant forskjell i BMI mellom gruppen som utviklet infeksjon og gruppen som ikke utviklet infeksjon, og BMI som klassifiserer som fedme grad 1 og 2 ble avdekket som signifikante risikofaktorer for infeksjon. Analysene viser også en variabel effekt av tiltakene som skulle forebygge postoperative infeksjoner. Det var en tydelig tendens til redusert risiko for infeksjon ved bruk av antiseptisk sutur, men denne effekten var ikke statistisk signifikant. Antibiotikaprofylakse medførte heller ikke en signifikant risikoreduksjon, men i stedet en økt risiko for infeksjon hos pasienter behandlet med antibiotikaprofylakse.

5.1 Postoperative infeksjoner og risikofaktorer

Insidensen av postoperativ infeksjon etter brystkreftkirurgi på verdensbasis er rapportert til å ligge et sted mellom 3 % og 15 % (5). I 2019 var andelen slike infeksjoner i Norge på 4,3 % (1). Den tidligere ikke-publiserte journalgjennomgangen av brystkreftopererte ved

UNN i 2018 som dannet grunnlaget for denne oppgaven, viste en infeksjonsinsidens på 10,2 %. I denne nye studien basert på gjennomgang av pasientjournaler i perioden 2018-2020 avdekker man en infeksjonsinsidens på 7,7 %. Infeksjonsraten ved seksjonen er altså litt lavere enn først antatt, men likevel litt høyere enn landsgjennomsnittet. Den tilsynelatende reduksjonen i postoperative infeksjoner kan skyldes effekten av antiseptisk sutur som ble innført fra 1. november 2019. Den kan også skyldes naturlige svingninger i infeksjonsforekomst. Sommeren 2018 ble observert som et toppunkt i infeksjonsforekomst. Ettersom det totalt sett er relativt få brystkreftoperasjoner, vil en slik infeksjonstopp gi kraftige utslag i infeksjonsraten dette året. Denne studien inkluderer datamateriale fra en lengre periode på tre år, noe som gjør at infeksjonsinsidensen jevnes ut og man ser en mer reell infeksjonsrate på 7,7 %.

Ved undersøkelse av risikofaktorer for infeksjon, er det en signifikant forskjell i BMI mellom pasientene som utviklet postoperativ infeksjon og pasientene som ikke utviklet infeksjon. Studien avdekker at økende BMI medfører økt risiko for infeksjon. Den økende risikoen ses særlig ved BMI som klassifiserer til fedme grad 1 ($BMI \geq 30$), med en enda sterkere assosiasjon dersom BMI overstiger verdien som klassifiserer til fedme grad 2 ($BMI \geq 35$). Fedme som risikofaktor for infeksjon gjenfinnes også i en stor studie fra 2009 basert på 2338 brystkreftpasienter (7). Denne studien fant at BMI over 30,8 var en signifikant risikofaktor for postoperativ infeksjon, i tillegg til andre faktorer som alder over 58 år og preoperativ radiokjemoterapi, utvikling av hematom og operasjonsvarighet ≥ 160 minutter. Overvekt og fedme ble også avdekket som en risikofaktor for sårkomplikasjoner i en studie fra 2012 basert på 44533 brystkreftpasienter (9). Denne studien viste at overvekt og fedme økte risiko for sårkomplikasjoner i form av infeksjon eller sårruptur for alle typer brystkreftkirurgi, mens diabetes og røyking var signifikante risikofaktorer spesifikt ved radikal mastektomi og subkutan mastektomi.

Denne studien viser også en ikke-signifikant tendens til at pasientgruppen med infeksjon i større grad hadde mottatt neoadjuvant kjemoterapi. Det var en slik tendens som dannet grunnlaget for innføringen av rutinemessig antibiotikaprofylakse til pasienter behandlet med neoadjuvant kjemoterapi fra og med 1. juni 2019. Neoadjuvant kjemoterapi har vært en omdiskutert risikofaktor for infeksjon etter brystkreftkirurgi i vitenskapelig litteratur. En nyere studie fra 2019 basert på 2056 brystkreftpasienter avdekket neoadjuvant kjemoterapi som en signifikant risikofaktor for postoperativ infeksjon (8). Dette sammenfaller med studien fra 2009 som fant preoperativ radiokjemoterapi som en signifikant risikofaktor for

infeksjon (7). Disse funnene står i kontrast til resultatet av en stor studie fra 2016 der brystkreftpasienter som hadde gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi ble sammenlignet med pasienter som ikke hadde gjennomgått denne type behandling (21). Den aktuelle studien fant at pasientene som hadde gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi ikke hadde økt risiko for infeksjon. Det samme funnet ble avdekket i studien fra 2012 som også undersøkte neoadjuvant kjemoterapi som risikofaktor for infeksjon ved brystkreftkirurgi (9). Denne studien viste heller ikke at neoadjuvant kjemoterapi var en risikofaktor for infeksjon.

En ikke-signifikant tendens til økt andel diabetes i gruppen som utviklet postoperativ infeksjon ble også avdekket i denne studien. Diabetes ble sammen med overvekt/fedme og røyking vist som en signifikant risikofaktor for infeksjon i den store studien fra 2012 basert på 44533 brystkreftpasienter (9). En mindre studie fra 2017 fant den samme signifikante økte risikoen for infeksjon ved diabetes (10). Samme tendens ble funnet i to nyere studier fra henholdsvis 2016 og 2017, men disse funnene var ikke signifikant (18, 21).

5.2 Antiseptisk sutur

Studien viste en ikke-signifikant tendens til at antiseptisk sutur reduserer risiko for postoperativ infeksjon for materialet som helhet og for nesten alle undersøkte undergrupper. Dette resultatet sammenfaller med mange av funnene fra de vitenskapelige studiene på området. Store metaanalyser på effekten av antiseptisk sutur viser en signifikant risikoreduksjon når man analyserer effekten på kirurgi som helhet, mens subanalyser av effekten på brystkreftkirurgi og mindre studier basert på kun brystkreftpasienter viser samme tendens uten å avdekke statistisk signifikante resultater (11-15).

Umiddelbart kunne en tenke at manglende statistisk signifikant sammenheng akkurat i denne studien skyldtes at effekten av antiseptisk sutur ble studert i studiepopulasjonen som helhet, inkludert pasientene som hadde fått antibiotikaprofylakse. Dette gjør antibiotika til en konfunderende faktor som kunne påvirke resultatene av antiseptisk sutur. Et slikt utfall er forsøkt unngått ved at man har justert analysen for antibiotikaprofylakse, slik at man hindrer at effekten av antibiotika påvirker resultatet til antiseptisk sutur. Det var ikke aktuelt å ekskludere pasientgruppen som hadde mottatt antibiotika ettersom en slik eksklusjonsprosess ville ført til at man selekterte ut alle pasientene som ble vurdert til å ha risikofaktorer for infeksjon som oppfylte kriteriene for profylakse, enten i form av retningslinjer eller i form av kirurgens erfaringsbaserte individuelle vurdering av pasienten. Det er heller mer trolig at manglende statistisk signifikant sammenheng skyldes en såkalt type-II-feil der studien har for

få pasienter i forhold til effektstørrelse. Dette skyldes ikke at materialet som helhet (n = 745) er for lite, men at infeksjonsraten på 7,7% er så lav at kasusgruppen (n = 57) blir for liten til å gi signifikante verdier.

5.3 Antibiotikaprofylakse

Antibiotikaprofylakse blir benyttet ved omtrent én fjerdedel av brystkreftoperasjonene i denne studien. Når man vurderer andelen som mottok antibiotikaprofylakse med utgangspunkt i retningslinjene benyttet ved bryst- og endokrinkirurgisk seksjon, viser gjennomgangen at pasientene som gjennomgår subkutan mastektomi med rekonstruksjon rutinemessig får antibiotikaprofylakse. Dette sammenfaller også med retningslinjene fra Helsedirektoratet (6). Denne typen operasjon utføres i samarbeid med plastikkirurgene, et fagfelt med en sterk tradisjon for antibiotikaprofylakse. Studien viser også at det nye tiltaket med rutinemessig antibiotikaprofylakse til pasienter som har gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi innført fra 1. juni 2019 i all hovedsak har blitt gjennomført. Dette gjenspeiles av at prosentandelen forebyggende antibiotikaprofylakse i denne gruppen er tilnærmet doblet fra perioden før 1. juni 2019 til operasjonsåret 2020.

For å få et bedre inntrykk av hvilke pasienter som har fått antibiotikaprofylakse utenom seksjonens definerte retningslinjer, ble pasienter som hadde gjennomført subkutan mastektomi med rekonstruksjon og/eller neoadjuvant kjemoterapi ekskludert fra materialet. Denne analysen forsterker inntrykket av at kirurgene også gjør en individuell vurdering av pasientene som ikke oppfyller de definerte kriteriene, og gir antibiotikaprofylakse til de pasientene som basert på erfaring gir mistanke om økt infeksjonsrisiko. Dette har også vært inntrykket i annen litteratur på området (18). Denne analysen viser at pasientene med diabetes mellitus hadde høyest andel med antibiotikaprofylakse. Denne tendensen antyder at kirurgenes individuelle, erfaringsbaserte vurdering av risikofaktorer sammenfaller med Helsedirektoratets anbefalinger om profylakse ved diabetes grunnet dårligere vevsperfusjon og dermed øket risiko for infeksjon. Videre er det en tendens til at gruppene med lavere alder og BMI i større grad mottok antibiotikaprofylakse. Sistnevnte sammenfaller ikke med Helsedirektoratets retningslinjer, som antyder at fedme kan være en risikofaktor for infeksjon ved brystkreftkirurgi og bør ha antibiotikaprofylakse.

Studien viser at bruk av antibiotikaprofylakse ikke reduserer risiko for infeksjon. Dette funnet kan forklares av studiens begrensninger som følge av et retrospektivt studiedesign uten randomiserte grupper. Dette medfører at resultatet av analysen ikke bare gjenspeiler effekten

av antibiotika, men også effekten av å være selektert til antibiotikaprofylakse grunnet individuell risikoprofil som har blitt vurdert til å gi økt risiko for infeksjon. Med dette som utgangspunkt kan man ikke bruke denne studien til å konkludere angående effekten av antibiotikaprofylakse. Likevel sammenfaller tilsynelatende manglende forebyggende effekt med flere lignende ikke-randomiserte, retrospektive og prospektive studiene på området (8, 10, 18, 19). Disse studiene står i kontrast til flere av de større metaanalysene på området som basert på randomiserte kontrollerte studier som påviser signifikant effekt av antibiotikaprofylakse (5, 17).

Derimot viser studien en økt risiko for infeksjon blant pasienter som har mottatt antibiotikaprofylakse. Dette resultatet avdekkes også i andre studier, særlig der doseringen av antibiotikaprofylakse har vært utilstrekkelig (10, 19). En mulig årsak til dette kunne være at dagens profylakseregime øker risiko for infeksjon, der lav dosering og kort administrasjonstid driver resistens og gjør miljøet mer gunstig for mikroben. Ved UNN kunne det for eksempel skyldes at seksjonen ikke administrerer antibiotikaprofylakse hver 6. time inntil 24 timer etter operasjonsstart som anbefalt av Helsedirektoratet. En mer sannsynlig forklaring er en kombinasjon av begrensninger i studiedesign og at dagens profylakseregime i form av antibiotikadekning og dosering ikke veier opp for de underliggende risikofaktorene som allerede gir økt infeksjonstendens og som dannet grunnlaget for profylakseindikasjon. Følgelig kan det også tenkes at prosentandelen infeksjoner hadde vært enda høyere dersom disse pasientene ikke hadde fått antibiotikaprofylakse.

5.4 Sterke og svake sider ved oppgaven

Denne studien har flere sterke sider. Den omfatter omtrent alle brystkreftopererte i den nordligste delen av Norge og er basert på pasientmateriale fra en sykehusseksjon som har hele Troms og Finnmark fylke som nedslagsfelt. Det er også en kvalitetssikringsstudie som tar utgangspunkt i en spesialisert avdeling med relativt få kirurger. Det er totalt 5-6 hovedoperatører som har operert pasientene, noe som reduserer risiko for variasjon mellom operatørene når det gjelder for eksempel kirurgisk teknikk. Studien er også basert på en tidsperiode hvor det er innført to potensielt forebyggende tiltak i form av antiseptisk sutur og endrede retningslinjer for antibiotikaprofylakse. Dette gjør det mulig å sammenligne konkrete grupper og måle effekten av intervensjonene.

Studien har også flere svakheter. Dette er en retrospektiv studie uten randomiserte grupper, noe som medfører risiko for seleksjonsbias. Dette er særlig relevant når man undersøker

effekten av antibiotikaprofylakse. I studien er pasientgruppen som mottar antibiotikaprofylakse forskjellig fra pasientene som ikke mottar antibiotika. Dettens skyldes at fordelingen av antibiotikaprofylakse ikke er randomisert, men i stedet basert på retningslinjer og delvis en individuell, erfaringsbasert vurdering av den enkelte pasientens mulige risikofaktorer. Denne skjevheten i gruppene gjør de mulige risikofaktorene til konfunderende faktorer der resultatene både reflekterer effekten av antibiotika og effekten av å være selektert ut til å være i en risikogruppe med indikasjon for profylakse. På denne måten gjør studiedesignet det vanskelig å undersøke den reelle forebyggende effekten av antibiotikaprofylakse. Denne studien har også risiko for informasjonsbias. Data til studien er samlet inn av to ulike personer. Den første personen (I.E.N) innhentet data for den første tidsperioden til og med desember 2018, mens data fra 2019 og 2020 er innhentet av forfatter av denne masteroppgaven. Det har vært forsøkt å standardisere hvordan journalopplysninger er blitt innhentet og klassifisert, men individuelle forskjeller kan likevel føre til systematisk feil ved innhenting av informasjon fra pasientjournaler. Den todelte datainnsamlingen har også ført til at man ikke har undersøkt røyking som risikofaktor for postoperativ infeksjon. Dette kunne vært en relevant risikofaktor ettersom det er viden kjent innen det kirurgiske faget at røyking påvirker sårtilheling ved at nikotin har en karkontraherende effekt som påvirker vevsperfusjon og ved at røyking reduserer blodets evne til å transportere oksygen (22). Røyking ble imidlertid ikke tatt med som en mulig risikofaktor ved første datainnsamling og er derfor ikke inkludert som variabel i denne studien. Andel røykere i Norge går også stadig nedover og nå røyker kun 9 % av norske kvinner (23).

Det er også en viss usikkerhet knyttet til registrering av infeksjonene i denne studien. For det første foreligger det risiko for klassifikasjonsbias knyttet til definisjonen av infeksjon. I denne studien er postoperativ infeksjon definert som infeksjonssymptomer i tilknytning til det kirurgiske inngrepet som har ført til oppstart av antibiotikabehandling. Definisjonen er altså ikke basert på objektivt funn av mikrober i purulent sårsekresjon eller definerte ECDC-kriterier for infeksjon. Dette gjør at det er opp til den enkelte lege å vurdere om det er indikasjon for antibiotika, som igjen betyr at studiens kriterier for infeksjon er oppfylt. For det andre foreligger også noe usikkerhet rundt hvorvidt alle de postoperative infeksjonene har blitt fanget opp i datamaterialet. Denne studien er basert på infeksjoner som er dokumentert i spesialisthelsetjenestens journalsystem. Dette journalsystemet kommuniserer imidlertid ikke med journalsystemet i primærhelsetjenesten. Dokumentasjon av infeksjon er dermed avhengig av at pasientene selv rapporterer om gjennomgått infeksjon ved onkologenes første

postoperative kontroll etter fire uker, at antibiotikabehandling er dokumentert i andre journalnotat eller at det fremkommer i henvisning fra primærhelsetjenesten. Dersom infeksjoner ikke er dokumentert på denne måten, er de ikke inkludert i denne studien. Dette kan medføre en underestimering av postoperative infeksjoner. En annen svakhet er at opplysninger om bruk av onkoplastikk under de kirurgiske inngrepene ikke er inkludert. Inngrepene medfører en annen snittføring og økt bruk av sutur som kan påvirke risiko for postoperativ infeksjon.

6 Konklusjon

Denne studien viser at 7,7 % av alle opererte brystkreftpasienter i perioden 2018-2020 ved UNN Tromsø utviklet postoperativ infeksjon. Infeksjonsinsidensen er dermed nærmere landsgjennomsnittet enn tidligere antatt og godt innenfor gjennomsnittet vist i internasjonale studier. Studien har avdekket BMI som klassifiserer til fedme grad 1 og grad 2 som eneste signifikante risikofaktorer for infeksjon. Det var også en tendens til at pasientene med diabetes og neoadjuvant kjemoterapi hadde økt risiko for infeksjon, men dette var ikke signifikant og variablene kan dermed ikke defineres som risikofaktorer for postoperativ infeksjon etter brystkreftkirurgi.

Studien har også evaluert effekten av antiseptisk sutur og antibiotikaproylakse som tiltak for å redusere infeksjonsinsidensen. Studien viste en tydelig ikke-signifikant tendens til at antiseptisk sutur reduserer risiko for infeksjon i materialet som helhet og i nesten alle undergrupper, der manglende signifikans kan skyldes at antall infeksjoner er for lav i forhold til effektstørrelse. Dette sammenfaller med det meste av tidligere litteratur på området, men manglende signifikans gjør likevel at man ikke kan fastslå at antiseptisk sutur reduserer infeksjonsrisiko.

Gjennomgangen har vist at bryst- og endokrinkirurgisk seksjon i stor grad følger egne tradisjonelle og nyere retningslinjer som omfatter antibiotikaproylakse til pasienter som gjennomgår subkutan mastektomi med rekonstruksjon eller neoadjuvant kjemoterapi, men også at individuell, erfaringsbasert vurdering av pasientenes risikoprofil kan påvirke profylakseindikasjon. Studien viste at antibiotikaproylakse ikke reduserer risiko for postoperativ infeksjon. Dette kan forklares av begrensninger i studiens design som en retrospektiv ikke-randomisert studie, som igjen hindrer studien fra å avdekke den reelle effekten av antibiotika. I stedet viste studien en økt risiko for infeksjon ved

antibiotikaprofylakse. Dette kan skyldes at den forebyggende behandlingen ikke veier opp for de underliggende faktorene som danner grunnlaget for antibiotikaindikasjon.

Både denne og andre studier viser at det er utfordrende å avdekke statistisk signifikant effekt av etablerte tiltak for å hindre postoperative infeksjoner ved brystkreftkirurg. Dette gjør også at man ikke kan anvende funnene i denne masteroppgaven til å endre på dagens retningslinjer og rutiner ved bryst-og endokrinkirurgisk seksjon ved UNN. Det kan likevel tenkes at infeksjonsraten hadde vært betydelig høyere dersom antiseptisk sutur og antibiotikaprofylakse var benyttet. Studien underbygger behovet for større, prospektiv registrering og randomisert forskning, slik at man med statistisk signifikans kan komme frem til en felles konsensus angående tiltak for å redusere risiko for postoperativ infeksjon etter brystkreftkirurgi.

7 Referanser

1. Østby K, Skjerven H. Årsrapport 2019: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Oslo: Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft; 2020.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet 2021 [sist faglig oppdatert 01.03.2021; lest 22.05.2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>.
3. Berg TC, Løwer HL, Alberg A, Eriksen HM. Årsrapport 2018: Infeksjoner etter kirurgiske inngrep. Rapport 2019. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals Stockholm: ECDC; 2017.
5. Gallagher M, Jones DJ, Bell-Syer SV. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019.
6. Helsedirektoratet. Antibiotikaprofylakse ved kirurgi [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet; 2018 [sist faglig oppdatert 08.01.18; lest 09.01.2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/antibiotikaprofylakse-ved-kirurgi>.
7. Vilar-Compte D, Rosales S, Hernandez-Mello N, Maafs E, Volkow P. Surveillance, control, and prevention of surgical site infections in breast cancer surgery: A 5-year experience. *Am J Infect Control*. 2009;37(8):674-9.
8. Zhang H, Wang Y, Yang S, Zhang Y. Peri-Operative Antibiotic Prophylaxis Does Not Reduce Surgical Site Infection in Breast Cancer. *Surgical Infections*. 2019.
9. Decker MR, Greenblatt DY, Havlena J, Wilke LG, Greenberg CC, Neuman HB. Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. *Surgery*. 2012;152(3):382-8.
10. Yang S, Liu G, Tang D, Cai D. Evaluation Intravenous Drip Cephazolin Prophylaxis of Breast Cancer Surgery Site Infection. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017;28(6):527-31.
11. Enora L, Cécile P, Corinne B, Charles C, Serge U, Roman R, et al. Antibacterial-Coated Suture in Reducing Surgical Site Infection in Breast Surgery: A Prospective Study. *Int J Breast Cancer*. 2012;2012:819578-8.
12. Guo J, Pan L-H, Li Y-X, Yang X-D, Li L-Q, Zhang C-Y, et al. Efficacy of triclosan-coated sutures for reducing risk of surgical site infection in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res*. 2016;201(1):105-17.
13. Konstantelias AA, Andriakopoulou CSI, Mourgela S. Triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infections: a meta-analysis. *Acta Chir Belg*. 2017;117(3):137-48.
14. Williams N, Sweetland H, Goyal S, Ivins N, Leaper DJ. Randomized Trial of Antimicrobial-Coated Sutures To Prevent Surgical Site Infection after Breast Cancer Surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011;12(6):469-74.
15. Zhang Z-T, Zhang H-W, Fang X-D, Wang L-M, Li X-X, Li Y-F, et al. Cosmetic outcome and surgical site infection rates of antibacterial absorbable (Polyglactin 910) suture compared to Chinese silk suture in breast cancer surgery: a randomized pilot research. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(5):719-24.
16. The American Society of Breast Surgeons. Consensus Guideline on Preoperative Antibiotics and Surgical Site Infection in Breast Surgery. Columbia, USA: The American Society of Breast Surgeons; 2017.
17. Sajid MS, Hutson K, Akhter N, Kalra L, Rapisarda IF, Bonomi R. An Updated Meta-Analysis on the Effectiveness of Preoperative Prophylactic Antibiotics in Patients Undergoing Breast Surgical Procedures. *Breast J*. 2012;18(4):312-7.

18. Petersen L, Carlson K, Kopkash K, Witt T, Madrigano A. Preoperative Antibiotics Do Not Reduce Postoperative Infections Following Needle-Localized Lumpectomy. *Breast J.* 2017;23(1):49-51.
19. Crawford CB, Clay JA, Seydel AS, Wernberg JA. Surgical Site Infections in Breast Surgery: The Use of Preoperative Antibiotics for Elective, Nonreconstructive Procedures. *International Journal of Breast Cancer.* 2016;2016:1645192.
20. NCMP, NCSP og NCRP: Klassifikasjon av helsefaglige prosedyrer 2019 Oslo: Direktoratet for e-helse; 2019. Dokumentnummer: IE-1041.
21. Bowen ME, Mone MC, Buys SS, Sheng X, Nelson EW. Surgical Outcomes for Mastectomy Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A Propensity-Matched Analysis. *Ann Surg.* 2016;265(3):448-56.
22. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med.* 1992;93(1):S22-S4.
23. SSB. Røyk, alkohol og andre rusmidler [nettdokument]. Oslo: Statistisk sentralbyrå; [sist faglig oppdatert 18.01.2021; lest 20.05.2021. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/royk>.

8 Tabeller

8.1 Tabell 1 – Pasientdemografi 1

Oversikt over pasientdemografi for pasienter (n=745) operert for brystkreft i perioden 01.01.18-31.12.20

Variabler	
Postoperativ infeksjon, % (n)	7,7 (57)
Alder, gjennomsnitt, år (SD)	58,8 (15,2)
BMI, gjennomsnitt (SD)	26,9 (7,4)
BMI, WHO-kriterier	
Undervekt, BMI < 18,5, % (n)	2,0 (15)
Normal vekt, BMI 18,5-24,9, % (n)	39,6 (295)
Overvekt, BMI 25,0-29,9, % (n)	35,4 (264)
Fedme grad 1, BMI 30,0-34,9, % (n)	14,6 (109)
Fedme grad 2, \geq 35,0, % (n)	8,2 (61)
Diabetes mellitus, % (n)	6,3 (47)
Neoadjuvant kjemoterapi %, (n)	19,2 (143)
Antibiotikaproylakse %, (n)	23,6 (176)
Antiseptisk sutur¹	37,0 (276)
Hovedgrupper kirurgisk inngrep	
Brystbevarende kirurgi % (n)	64,6 (481)
Mastektomier % (n)	26,4 (197)
Aksillekirurgi	70,3 (524)

¹Tilsvare alle pasientene operert f.o.m. 01.11.19

8.2 Tabell 2 – Pasientdemografi 2

Pasientdemografi og kliniske karakteristika fordelt på postoperativ infeksjonsstatus

	Ikke infeksjon n (688)	Infeksjon n (57)	Antall (n)	p-verdi
Alder, gjennomsnitt (SD)	58,8 (15,4)	58,1 (13,7)		0,72 ¹
BMI, gjennomsnitt (SD)	26,6 (5,4)	28,0 (5,4)		0,05 ¹
Neoadjuvant kjemoterapi, % (n)	18,5 (127)	28,1 (16)	(143)	0,08 ²
Diabetes mellitus, % (n)	6,0 (41)	10,5 (6)	(47)	0,17 ²
Hovedgrupper kirurgisk inngrep				
Brystbevarende kirurgi, % (n)	64,7 (445)	63,2 (36)	(481)	0,82 ²
Mastektomier, % (n)	26,6 (183)	24,6 (14)	(197)	0,74 ²
Aksilleoperasjon, % (n)	69,5 (478)	80,7 (46)	(524)	0,08 ²

Test for vurdering av p-verdi: ¹t-test, ²X²-test

8.3 Tabell 3 – Alder og infeksjon

Postoperativ infeksjonsstatus fordelt på alderskategorier¹

Alderskategorier ²	Ikke infeksjon, % (n)	Infeksjon, % (n)	Antall (n)
≤ 49 år	92,1 (175)	7,9 (15)	(190)
50-60	91,3 (167)	8,7 (16)	(183)
61-69 år	92,4 (171)	7,6 (14)	(185)
≥ 70 år	93,6 (175)	6,4 (12)	(187)

¹p-verdi for hele modellen Pearson X² = 0,87

²Alderskategorier basert på fire tilnærmet like store grupper av studiepopulasjonen

8.4 Tabell 4 – BMI og infeksjon

Postoperativ infeksjonsstatus fordelt på BMI-kategorier¹

BMI-kategorier ²	Ikke infeksjon, % (n)	Infeksjon, % (n)	Antall (n)
Undervekt, BMI < 18,5, % (n)	93,3 (14)	6,7 (1)	(15)
Normal vekt, BMI 18,5-24,9, % (n)	93,9 (277)	6,1 (18)	(295)
Overvekt, BMI 25,0-29,9, % (n)	92,8 % (245)	7,2 (19)	(264)
Fedme grad 1, BMI 30,0-34,9, % (n)	91,7 (100)	8,3 (9)	(109)
Fedme grad 2, BMI \geq 35,0, % (n)	83,6 (51)	16,4 (10)	(61)

¹p-verdi for hele modellen Pearson $X^2 = 0,10$

²BMI-kategorier basert på Verdens Helseorganisasjon sin BMI-klassifisering

8.5 Tabell 5 – Risikofaktorer for infeksjon

Justert OR for assosiasjonen mellom risikofaktorer og infeksjon for hele studiepopulasjonen (n=745)

	Odds ratio	KI (95 %) ¹	p-verdi
Alder (kontinuerlig)^a	1,00	0,98-1,02	0,98
Alder (kategorisk)^a			
≤ 49 år	0,98	0,53-1,84	0,96
50-60	1,13	0,61-2,09	0,70
61-69 år	1,03	0,54-1,93	0,94
≥ 70 år	0,87	0,44-1,69	0,68
BMI (kontinuerlig)^b	1,05	1,00-1,10	0,04
BMI, WHO-kriterier (kontinuerlig)^b	1,39	1,064-1,81	0,02
BMI, WHO-kriterier (kategorisk)^b			
Undervekt, BMI < 18,5	0,89	0,11-7,00	0,91
Normal vekt, BMI 18,5-24,9	0,66	0,37-1,18	0,16
Overvekt, BMI 25,0-29,9	0,91	0,51-1,61	0,74
Fedme grad 1, BMI 30,0-34,9	1,14	0,54-2,41	0,72
Fedme grad 2, ≥ 35,0	2,76	1,31-5,83	0,01
BMI, fedme grad 2^b			
Ikke fedme grad 2, BMI <35	0,36	0,17-0,77	0,01
Fedme grad 2, BMI ≥ 35,0	2,76	1,31-5,82	0,01
Diabetes mellitus^c	1,74	0,68-4,41	0,25
Neoadjuvant kjemoterapi^c	1,42	0,71-2,84	0,32
Hovedgrupper kirurgisk inngrep^c			
Brystbevarende kirurgi	1,03	0,58-1,83	0,92
Mastektomier	0,81	0,43-1,56	0,54
Aksillekirurgi	1,84	0,90-3,74	0,09

¹KI (95 %) = Konfidensintervall på 95 %

^aJustert for BMI, antiseptisk sutur og antibiotikaproylakse

^bJustert for alder, antiseptisk sutur og antibiotikaproylakse

^cJustert for alder, BMI, antiseptisk sutur og antibiotikaproylakse

8.6 Tabell 6 – Antiseptisk sutur og infeksjon 1

Postoperativ infeksjonsstatus fordelt på status for antiseptisk sutur¹

	Ikke infeksjon, % (n)	Infeksjon, % (n)	Antall %, (n)
Ikke antiseptisk sutur	91,3 (428)	8,7 (41)	63,0 (469)
Antiseptisk sutur	94,2 (260)	5,8 (8)	37,0 (276)

¹p-verdi for hele modellen Pearson $X^2 = 0,14$

8.7 Tabell 7 – Antiseptisk sutur og infeksjon 2

Justert OR (95 %) for assosiasjonen mellom antiseptisk sutur og postoperativ infeksjon blant alle som ble behandlet med antiseptisk sutur (alle opererte f.o.m. 01.11.19, n=276) og blant utvalgte grupper i denne populasjonen

	Odds ratio	KI (95 %) ¹	p-verdi
Hele materialet^{2, a}	0,56	0,30-1,03	0,06
Alder^b			
≤ 49 år	0,62	0,18-2,13	0,45
50-60	0,65	0,21-2,07	0,47
61-69 år	0,35	0,09-1,41	0,14
≥ 70 år	0,63	0,18-2,24	0,48
BMI, WHO-kriterier^c			
Undervekt/normal vekt, BMI ≤ 24,9	0,52	0,20-1,50	0,23
Overvekt, BMI 25,0-29,9	0,79	0,28-2,19	0,65
Fedme grad 1, BMI 30,0-34,9	0,14	0,02-1,30	0,08
Fedme grad 2, BMI ≥ 35,0	0,89	0,20-3,90	0,88
BMI, fedme grad 2^c			
Ikke fedme grad 2, BMI <35	0,50	0,25-1,00	0,05
Fedme grad 2, BMI ≥ 35,0	0,89	0,20-3,90	0,88
Diabetes mellitus^a	1,58	0,23-11,01	0,64
Neoadjuvant kjemoterapi^a	0,42	0,12-1,51	0,19

Hovedgrupper kirurgisk inngrep ^a			
Brystbevarende kirurgi	0,69	0,33-1,45	0,33
Mastektomier	0,37	0,10-1,43	0,15
Aksillekirurgi	0,53	0,27-1,07	0,08

¹KI (95 %) = Konfidensintervall på 95 %

²Tilsvarende opererte f.o.m. 01.11.19

^aJustert for alder, BMI og antibiotikaprofylakse

^bJustert for BMI og antibiotikaprofylakse

^cJustert for alder antibiotikaprofylakse

8.8 Tabell 8 – Fordeling av antibiotikaprofylakse 1

Oversikt over andelen pasienter med antibiotikaprofylakse i hele materialet og i aktuelle pasientgrupper basert på retningslinjene til bryst- og endokrinkirurgisk seksjon

	Andel antibiotikaprofylakse % (n)
Hele materialet¹	23,6 (176)
Neoadjuvant kjemoterapi	
Neoadjuvant kjemoterapi i materialet som helhet	60,8 (87)
Neoadjuvant kjemoterapi før 01.06.19 (n = 62)	33,9 (21)
Neoadjuvant kjemoterapi i perioden 01.06.19– 01.01.20 (n = 21)	66,7 (21)
Neoadjuvant kjemoterapi i løpet av 2020 (n = 60)	86,7 (52)
Subkutan mastektomi med rekonstruksjon	96,8 (30)

¹Hele materialet (n=745) uavhengig av retningslinjer

8.9 Tabell 9 – Fordeling av antibiotikaprofylakse 2

Oversikt over fordelingen av profylaktisk antibiotika blant hele studiepopulasjonen og utvalgte demografiske grupper etter at pasienter som har mottatt neoadjuvant kjemoterapi og/eller gjennomgått subkutan mastektomi er ekskludert fra materialet

	Andel antibiotikaprofylakse % (n)
Hele materialet¹	11,9 (69)
Alder	
≤ 49 år	12,4 (15)
50-60	16,0 (23)
61-69 år	10,2 (15)
≥ 70 år	9,5 (16)
BMI, WHO-kriterier	
Undervekt/normal vekt, BMI ≤ 24,9	13,3 (32)
Overvekt, BMI 25,0-29,9	12,3 (25)
Fedme grad 1, BMI 30,0-34,9	10,0 (9)
Fedme grad 2, BMI ≥ 35,0	6,4 (3)
BMI, fedme grad 2	
Ikke fedme grad 2, BMI < 35	12,4 (66)
Fedme grad 2, BMI ≥ 35,0	6,4 (3)
Diabetes mellitus	19,5 (8)
Hovedgrupper kirurgisk inngrep	
Brystbevarende kirurgi	10,8 (45)
Radikal mastektomi ²	16,0 (19)
Aksillekirurgi	12,1 (47)

¹Hele materialet (n=581) etter at subkutan mastektomi med rekonstruksjon og neoadjuvant kjemoterapi er ekskludert

²Radikal mastektomi utgjør alle mastektomiene når subkutan mastektomi med rekonstruksjon er ekskludert fra materialet

8.10 Tabell 10 – Antibiotikaprofylakse og infeksjon

Justert OR (95 %) for assosiasjonen mellom antibiotikaprofylakse og post-operativ infeksjon blant alle som har mottatt antibiotikaprofylakse (n=176) og blant utvalgte grupper i denne populasjonen

	Odds ratio	KI (95 %) ¹	p-verdi
Hele materialet^a	1,90	1,04-3,47	0,04
Alder^b			
≤ 49 år	1,53	0,50-4,69	0,46
50-60	1,08	0,32-3,67	0,91
61-69 år	4,42	1,31-14,94	0,02
≥ 70 år	2,24	0,55-9,09	0,26
BMI, WHO-kriterier^c			
Undervekt/normal vekt, BMI ≤ 24,9	2,43	0,92-6,38	0,07
Overvekt, BMI 25,0-29,9	0,89	0,27-2,91	0,85
Fedme grad 1, BMI 30,0-34,9	5,93	1,3-26,87	0,02
Fedme grad 2, BMI ≥ 35,0	1,69	0,32-8,91	0,54
BMI, fedme grad 2^c			
Ikke fedme grad 2, BMI <35	1,97	1,03-3,76	0,04
Fedme grad 2, BMI ≥ 35,0	1,69	0,32-8,91	0,54
Diabetes mellitus^a	2,27	0,26-19,69	0,46
Neoadjuvant kjemoterapi^a	1,21	0,36-4,03	0,76
Hovedgrupper kirurgisk inngrep^a			
Brystbevarende kirurgi	2,30	1,06-5,02	0,04
Mastektomier	1,07	0,32-3,59	0,910
Aksillekirurgi	2,02	1,02-4,00	0,05

¹KI (95 %) = Konfidensintervall på 95 %

^aJustert for alder, BMI og antiseptisk sutur

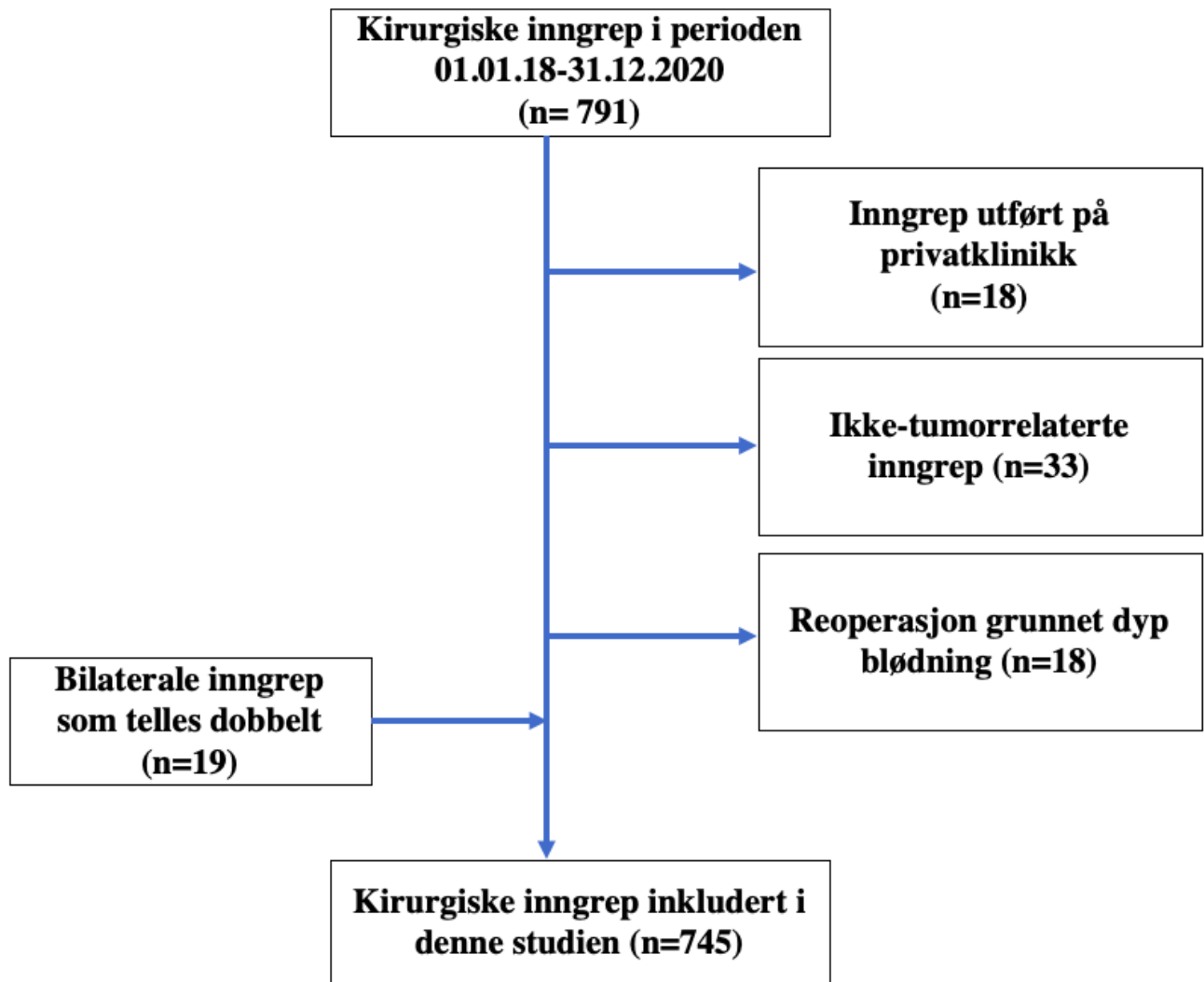
^bJustert for alder og antiseptisk sutur

^cJustert for BMI og antiseptisk sutur

9 Figurer

9.1 Figur 1 – Inklusjons- og eksklusjonsprosessen

Flytdiagram over inkluderte og ekskluderte kirurgiske inngrep i studien



9.2 Figur 2 – Inndeling av kirurgisk inngrep

Oversikt over inndelingen av kirurgisk inngrep og prosedyrekoder fordelt på tre hovedgrupper brystkreftkirurgi

Hovedgrupper kirurgisk inngrep innen brystkreftkirurgi	Prosedyrekode basert på det kirurgiske kodeverket NCSP (20)
1. Brystbevarende kirurgi	HAB00 Diagnostisk kilereseksjon HAB00 Diagnostisk kilereseksjon med merking HAB40 Terapeutisk kilereseksjon HAB40 Terapeutisk kilereseksjon med merking HAB99 Rereseksjon HAB30 Eksisjon av brystvorte eller areola
2. Mastektomi	HAC20 Mastektomi HAC10/HAE00 Subkutan mastektomi med bevaring av brystvorte og rekonstruksjon av mamma med ekspanderprotese/protese HAC15/HAE00 Subkutan mastektomi med eksisjon av brystvorte og rekonstruksjon av mamma med ekspanderprotese/protese HAC10/HAE05 Subkutan mastektomi med bevaring av brystvorte og rekonstruksjon av mamma med bløtvev og protese HAC15/HAE05 Subkutan mastektomi med eksisjon av brystvorte og rekonstruksjon av mamma med bløtvev og protese HAC10/HAE10 Subkutan mastektomi med bevaring av brystvorte og rekonstruksjon av mamma med transplantat eller lapp HAC15/HAE10 Subkutan mastektomi med eksisjon av brystvorte og rekonstruksjon av mamma med transplantat eller lapp
3. Aksillekirurgi	PJD42 Sentinel node biopsi PJD52 Aksilledisseksjon

10 Vedlegg: Sammendrag av kunnskapsevaluering – GRADE

Grade 1¹

¹Modifisert GRADE-skjema for metaanalyse basert på SIGN-retningslinjer (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

Referanse: Sajid MS, Hutson K, Akhter N, Kalra L, Rapisarda IF, Bonomi R. An Updated Meta-Analysis on the Effectiveness of Preoperative Prophylactic Antibiotics in Patients Undergoing Breast Surgical Procedures. Breast J. 2012;18(4):312-7.			Studiedesign: Metaanalyse	
			Grade – kvalitet	Høy (-)
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p>Formålet med studien er å undersøke effekten av preoperativ antibiotikaprofylakse for å redusere postoperativ infeksjon hos brystkreftpasienter.</p>	<p>Studiedesign: Metaanalyse</p> <p>Metode: To uavhengige forfattere identifiserte relevante studier innhentet fra databasene The Cochrane Library, Medline, EMBASE og Science Citation Index med søkeordene «preoperative antibiotics,» «peri-operative antibiotics,» «prophylactic antibiotics,» «surgical site infection,» «wound infection,» og «postoperative complications» i kombinasjoner med «mastectomy,» «wide local excision,» «breast reconstruction,» og «axillary dissection». Funksjonen «relaterte artikler» og referanselistene til de aktuelle studiene ble benyttet til å innhente ytterligere flere relevante studier. Videre ble irrelevante studier ekskludert ved hjelp av et filter anbefalt av Cochrane Collaboration.</p> <p>Inklusjons- og eksklusjonskriterier: Inklusjonskriterier var RCT-studier som undersøkte effekten av antibiotikaprofylakse for infeksjonsrisiko blant brystkreftpasienter. Det er ikke oppgitt definerte eksklusjonskriterier. Totalt 35 relevante studier ble identifisert i søkeprosessen. Ni studier ble ekskludert da de omhandlet antibiotikaprofylakse innen andre kirurgiske disipliner. Syv artikler ble ekskludert da de var basert på andre studier. Ti studier ble ekskludert grunnet studiedesign.</p> <p>Populasjon: Totalt ni RCT-studier er inkludert i denne metaanalysen med totalt 3720 pasienter. Pasientene er delt opp i to grupper; 1857 pasienter som har mottatt antibiotikaprofylakse og 1863 pasienter uten antibiotikaprofylakse.</p>	<p>Hovedfunn Det var ingen heterogenitet blant de ni studiene om omhandlet infeksjonsinsidens ($X^2 = 7,61, p < 0,37, I^2 = 8\%$). Det var heller ingen heterogenitet blant de seks studiene som omhandlet uheldige effekter sekundært til antibiotikaprofylakse ($X^2 = 0,68, p < 0,41, I^2 = 0\%$).</p> <p>Det ble funnet en signifikant risikoreduksjon for postoperativ infeksjon ved bruk av antibiotikaprofylakse (RR 0,64, 95 % KI 0,50-0,83, $p < 0,00005$). NNT var 0,35. Det var ikke mulig å utføre analyser på subgrupper innen brystkreftkirurgi grunnet begrensninger i datamaterialet.</p> <p>Det var ingen signifikant økning i uheldige reaksjoner sekundært til antibiotika i intervensjonsgruppen sammenlignet med gruppen uten antibiotika (RR 1,30, 95 % KI 0,89-1,90, $p < 0,17$).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Søkte forfatterne etter relevante studier? Ja. Studiene er egnet for å besvare spørsmålet og er alle randomiserte kliniske studier. • Er det sannsynlig at alle viktige relevante studier ble funnet? Ja. Forfatterne har benyttet flere databaser og mange søkeord for å favne flest mulig relevante studier. Det fremkommer ikke at det foreligger relevante studier som ikke er inkludert. • Har minst to personer identifisert relevante studier og hentet ut datamaterialet? Ja. Det er to uavhengige forfattere har funnet relevante studier og hentet ut datamaterialet. En tredje forfatter har kvalitetssjekket datamaterialet. • Er studiene inkludert basert på publikasjonsstatus? Nei. Studiene ble inkludert uavhengig av publikasjonsstatus. • Fremkommer det tydelig hvilke studier som er inkludert og ekskludert? Både ja og nei. Se inklusjons- og eksklusjonskriterier. Inklusjonskriterier var RCT-studier som undersøkte effekten av antibiotikaprofylakse på infeksjonsrisiko blant brystkreftpasienter. Det er ikke oppgitt definerte eksklusjonskriterier, men det er vedlagt et flytdiagram over ekskluderte studier. • Er relevante karakteristika til inkluderte studier oppgitt? Ja. Forfatter, antall pasienter, type antibiotika og oppfølgingsvarighet er oppgitt i tabell 1. • Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Var kvaliteten tilstrekkelig? Kvaliteten til de inkluderte RCT er vurdert basert på retningslinjene til SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) og Ranger et al. Det er beskrevet at grad av blindhet ikke er oppgitt i noen av studiene, noe som gjør at alle de ni RCT-studiene hadde lav kvalitet. Det er ikke beskrevet kvalitet for hver av de enkelte studiene. • Ble det brukt korrekte metoder for å kombinere resultatene fra de ulike studiene? Hvordan var heterogeniteten? Ja. Heterogeniteten er vurdert vha. χ^2-kvadrattest og kvantifisert ved bruk av I^2. Det var lav heterogenitet mellom studiene. • Har studien vurdert risiko for publikasjonsbias? Nei. • Er eventuelle interessekonflikter oppgitt? Ja. Studien har ingen interessekonflikter. <p>Hva diskuterer forfatterne som styrker? Forfatterne diskuterer ingen styrker. Hva diskuterer forfatterne som svakheter? Lav kvalitet på de inkluderte RCT-studiene.</p>	
Konklusjon				
<p>Preoperativ antibiotikaprofylakse kan gis rutinemessig til brystkreftpasienter da det reduserer risiko for postoperativ infeksjon uten økt risiko for uheldige reaksjoner ved administrasjon, men grunnet lav kvalitet på de inkluderte studiene er det nødvendig med flere RCT med høy kvalitet som kan støtte disse funnene.</p>				
Land				
England	<p>Utfall: Primærutfallet i metaanalysen er infeksjonsinsidens. Sekundærutfallet var uheldige reaksjoner sekundært til antibiotikabehandling.</p>			
År data innsamling	<p>Statistisk metode: De statistiske gjennomsnittsalysene er utført i RevMan 5.0.1. (35) fra The Cochrane Collaboration. Det er beregnet relativ risiko (RR) basert på binære variabler. Heterogeniteten til studien er beregnet ved bruk av χ^2-kvadrattest og kvantifisert ved bruk av I^2. Mantel-Haenzel metoden ble brukt for å beregne RR for fixed-effect modellen og DerSimonian/Laired metoden ble brukt for å kalkulere RR for random-effect modellen.</p>			
2012				

Grade 2¹

¹Modifisert GRADE-skjema for metaanalyse basert på SIGN-retningslinjer (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

<p>Referanse: Guo J, Pan L-H, Li Y-X, Yang X-D, Li L-Q, Zhang C-Y, et al. Efficacy of triclosan-coated sutures for reducing risk of surgical site infection in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Surg Res. 2016;201(1):105-17.</p>			<p>Studiedesign: Metaanalyse</p>
<p>Formål</p>			<p>Grade – kvalitet</p> <p>Høy (+)</p>
<p>Materiale og metode</p>			<p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</p>
<p>Formålet med studien er å evaluere effekten av triklosandekt sutur for å redusere risiko for postoperativ infeksjon.</p>	<p>Studiedesign: Metaanalyse.</p> <p>Populasjon/inklusions- og eksklusjonskriterier Studien inkluderer 13 randomiserte kliniske studier (RCT). Disse RCT-studiene er innhentet ved at to forfattere har benyttet søkemotorene PubMed, EMBASE, Google Scholar og Clinicaltrials.gov med søkeordene triclosan, antimicrobial, antiseptic, surgical site infections og suture. Det ble også innhentet studier fra referanselistene til disse aktuelle artiklene og fra oversiktsartikler. Inklusjonskriterier for metaanalysen var originale fulltekst RCT med pasienter over 18 år som sammenligner effekten av triklosandeksutur med tradisjonell sutur ved en eller flere typer kirurgi. Eksklusjonskriterier var studier som inkluderte andre infeksjonsforebyggende tiltak. Totalt 438 studier som omhandler triklosandekt sutur ble identifisert. 378 studier ble ekskludert basert på tittel og abstrakt. 38 studier ble ekskludert da de ikke var originalreporter fra RCT-studier. To studier ble vurdert som en og samme studie da de var basert på samme populasjonen. Fire studier ble ekskludert på grunn av at kun sammendraget var publisert. To RCT-studier ble ekskludert grunnet pediatriske pasienter og to studier ble ekskludert grunnet lav RCT-kvalitet.</p>	<p>Resultater</p> <p>Hovedfunn Triklosandekt sutur reduserer insidens av postoperativ infeksjon for gruppen som helhet med en relativ risiko (RR) på 0,76 (95 % KI 0,65-0,88, P < 0,001). Ved subanalyser basert på operasjonstype, fant studien at den risikoreducerende effekten også var signifikant for abdominal kirurgi med RR på 0,70 (95 % KI 0,50-0,99, P 0,04), men ikke for andre typer kirurgi som hjertekirurgi (RR 0,77, 95 % KI 0,54-1,08, p = 0,01), brystkirurgi (RR 0,64, 95 % KI 0,33-1,26, p = 0,20) eller annen type kirurgi (RR 0,72, 95 % KI 0,35-1,48, p = 0,37).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Søkte forfatterne etter relevante studier? Ja. Studiene er egnet for å besvare spørsmålet og er alle randomiserte kliniske studier. • Er det sannsynlig at alle viktige relevante studier ble funnet? Ja. Søkeprosessen er basert på retningslinjer fra Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses statement. Forfatterne startet med et bredt søk på 438 studier og har ekskludert totalt 425 basert på systematisk gjennomgang. • Har minst to personer identifisert relevante studier og hentet ut datamaterialet? Ja. Det er to uavhengige forfattere som har identifisert relevante studier og hentet ut datamaterialet. • Er studiene inkludert basert på publikasjonsstatus? Nei. Studiene er inkludert uavhengig av publikasjonstype. • Fremkommer det tydelig hvilke studier som er inkludert og ekskludert? Ja. Se inklusjons- og eksklusjonskriterier. Originale fulltekst RCT med pasienter over 18 år som undersøker effekten av triklosandekt sutur med tradisjonell sutur ved en eller flere typer kirurgi. Det er vedlagt flyttdiagram over denne prosessen. • Er relevante karakteristika til inkluderte studier oppgitt? Ja. Tabell 1 viser oversikt over land, studiepopulasjon, studiedesign (single-/multi-center), grad av blindeteth, suturtype, kirurgitype, forurensningsgrad, CDC-kriterier og oppfølgingsvarighet. • Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? Var kvaliteten tilstrekkelig? Kvaliteten ble vurdert etter Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Det er vedlagt en tabell som oppsummerer kvaliteten på hver enkelt studie og risiko for bias. Fem av de 13 inkluderte studiene har lav risiko for bias og er klassifisert som høy kvalitet. Fire av de resterende studiene har høy risiko for bias og er klassifisert som lav kvalitet. De siste fire studiene har usikker risiko for bias noe som antyder moderat kvalitet. • Ble det brukt korrekte metoder for å kombinere resultatene fra de ulike studiene? Hvordan var heterogeniteten? Ja. Kvaliteten ble vurdert med Kji-kvadratbasert Q-test og I2-statistikk. Det ble ikke funnet ikke signifikant heterogenitet mellom studiene. • Har studien vurdert risiko for publikasjonsbias? Nei. Det er ikke beskrevet risiko for publikasjonsbias for denne aktuelle studien. • Er eventuelle interessekonflikter oppgitt? Nei, eventuelle interessekonflikter er ikke vurdert. <p>Hva diskuterer forfatterne som styrker? Størrelsen på studiepopulasjonen (5256 deltakere), bred variasjon med data fra over 12 ulike land, bred utvalg av type kirurgi, høy kvalitet på studiedesign og lav heterogenitet på studiene. Hva diskuterer forfatterne som svakheter? Forfatterne har ikke beskrevet noen svakheter ved metaanalysen.</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Triklosandekt sutur reduserer risiko for postoperativ sårinfeksjon uten at det påvirker sårtilhelingsprosessen. Det trengs imidlertid flere studier for å undersøke om triklosandekt sutur også kan forebygge infeksjon innen ikke-abdominal kirurgi og for å studere interaksjonen mellom antibiotikaproylaks og triklosandekt sutur.</p>	<p>Datamateriale Totalt 13 RCT-studier er inkludert i metaanalysen. Disse studiene har inkludert totalt 5256 deltakere. Blant disse var 2592 av deltakerne randomisert til behandling med triklosandekt sutur, mens 2664 av deltakerne var randomisert til behandling med tradisjonell sutur. Fra de 13 RCT-studiene er det innhentet informasjon om antall deltakere i hver studiegruppe, kirurgisk inngrep, operasjonstid, varighet på oppfølging, infeksjonsinsidensen, insidens av sårruptur og hvorvidt postoperativ infeksjon var definert ut fra US CDC kriterier.</p>	<p>Bifunn Metaanalysen viste ingen forskjell i insidens av sårruptur mellom triklosandekt sutur og tradisjonell sutur. Tre av de undersøkte RCT-studiene viste at triklosandekt sutur reduserte behandlingskostnadene grunnet kortere sykehusopphold. Fem av de undersøkte RCT-studiene viste ingen forskjell i varighet på sykehusopphold. Fire av RCT-studiene viste lite forskjell mellom mikrobiologisk årsak til infeksjon mellom pasientgruppene og vanligste mikroorganisme varierte mellom de ulike kirurgitypene.</p>	
<p>Land</p>			
<p>Forfattere: Kina. Innsamlede studier: Nederland, Ungarn, Egypt, Kroatia, Storbritannia, Kina, Tyrkia, Norge, Finland, Tyskland, Japan, Sverige.</p>			
<p>År data innsamling</p>	<p>Primærutfall Primærutfallet i metaanalysen er infeksjon. Sekundære utfall er insidens av sårruptur, behandlingskostnader, varighet på sykehusopphold, operasjonstid og mikroorganisme.</p>		
<p>2015</p>	<p>Statistisk metode Innsamlet data ble analysert vha. RevMan 5.2 software. Heterogeniteten blant studien ble testet vha. Kji-kvadratbasert Q-test. Dersom heterogenitet ble påvist med $P \leq 0,1$ ble graden av heterogenitet analysert vha. I²-statistikk. Resultatene ble fremstilt i et «forest-plot».</p>		

Grade 3

Referanse: Williams N, Sweetland H, Goyal S, Ivins N, Leaper DJ. Randomized Trial of Antimicrobial-Coated Sutures To Prevent Surgical Site Infection after Breast Cancer Surgery. Surg Infect (Larchmt). 2011;12(6):469-74.			Studiedesign: RCT	
			Grade – kvalitet	Høy (-)
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Formålet med studien er å vurdere effekten av triklosandekt sutur for å hindre postoperativ infeksjon ved brystkreftkirurgi.	Studiedesign: Randomisert kontrollert studie (RCT). Rekruttering: Alle kvinner over 18 år som ble operert av to brystkreftkirurger ved Cardiff and Vale National Health Service Trust ble invitert til å delta i studien.	Hovedfunn Insidensen av postoperativ sårinfeksjon for studiepopulasjonen som helhet var på 13,7 % etter to uker og 18,9 % etter seks uker. Studien viste en tendens til redusert infeksjonsinsidens ved bruk av triklosandekt sutur, men dette ble ikke vist statistisk signifikant. Ved toukerskontrollen var insidensen av sårinfeksjon 15,1 % i gruppen behandlet med tradisjonell sutur og 12,3 % i intervensjonsgruppen behandlet med triklosandekt sutur. Ved seksuersonkontrollen var infeksjonsinsidensen på 22,9 % i gruppen behandlet med tradisjonell sutur og 15,2 % i intervensjonsgruppen. ASEPSIS- og Southampton sårkriterier var også høyere i gruppen behandlet med tradisjonell sutur sammenlignet med intervensjonsgruppen.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Hvem er inkludert/ekskkludert? Se materiale og metode. • Var gruppene like ved starten? Ja. Det er ikke signifikante forskjeller i alder, vekt eller operasjoner mellom de to gruppene. • Randomiseringsprosedyre? Ja. Randomiseringen er basert på blokkrandomisering utført ved hjelp av dataprogram. Det ble fulgt opp med forglede konvolutter og suturer som korresponderte til den randomiserte koden. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht. gruppetilhørighet? Ja, kirurg, pasient og oppfølgende helsepersonell var blindet. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja. Begge gruppene har gjennomgått samme typer operasjoner og blitt fulgt opp på samme måte. • Primære endepunktet – validert? Ja. Endepunktet er postoperativ infeksjon etter CDC-definisjoner og ASEPSIS- og Southampton – sårkriterier. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Nei. 4 av pasientene er tapt i løpet av oppfølgingen. • Presisjon i resultatene? Uklart. P-verdi er ikke oppgitt, men beskrives som signifikant. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Høy ekstern validitet/generaliserbarhet og kan overføres til praksis. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Fordelene med bruk av triklosandekt sutur kan veie opp for kostnadene, da det kan føre til færre postoperative infeksjoner med påfølgende kostnader i form av antibiotika og sykehusopphold. • Annen litteratur som styrker resultatene? Resultatene stemmer overens med funn i lignende litteratur. 	
Konklusjon	Inklusjonskriter-/ekskklusjonskriterier: Inklusjonskriterier var kvinner over 18 år med brystkreft. Eksklusjonskriterier var inflammatorisk brystkreft, hudlcerasjoner, neoadjuvant kjemoterapi, neoadjuvant stråleterapi, kirurgi med benign eller rekonstruktiv indikasjon, manglende samtykkekompetanse og lav compliance.			
Antiseptisk sutur har en til tendens til effekt for å hindre postoperativ infeksjon, men det kreves større studier for å vise en statistisk effekt av dette tiltaket.	Datamaterialet Totalt 150 deltakere er med i denne studien. Disse er randomisert og fordelt i to grupper med 75 deltakere. Kontrollgruppen behandles med tradisjonell Vicryl/Monocryl sutur. Intervensjonsgruppen behandles med triklosandekt sutur.			
Land	Utfall (outcome) validering Det primære endepunktet var postoperativ sårinfeksjon som oppfyller CDC-definisjonene, ASEPSIS-score og Southampton-sårkriterier vurdert av blindede sykepleiere under det postoperative sykehusoppholdet og ved kontroll etter to og seks uker. Infeksjonskriteriene ble supplementert av pasientdagbøker med pasientenes tanker og meninger rundt det postoperative forløpet og sårtilhelingen.			
Wales				
År data innsamling	Viktige konfunderende faktorer Analysene er ikke justert for konfunderende faktorer som alder, BMI og type operasjon.	Forskjellene er beskrevet som ikke-signifikant, men konfidensintervall og p-verdi er ikke oppgitt.		
November 2008 til februar 2011.	Statistiske metoder Datamaterialet er analysert med kji-kvadrattest for kategorisk data og Mann-Whitney U-test for intervalldata.		Hva diskuterer forfatterne som styrker? Forfatterne diskuterer ingen styrker ved studien. Hva diskuterer forfatterne som svakheter? Forfatterne diskuterer ingen svakheter ved studien. Har resultatene plausible forklaringer? Ja.	

Grade 4

Referanse: Yang S, Liu G, Tang D, Cai D. Evaluation Intravenous Drip Cephazolin Prophylaxis of Breast Cancer Surgery Site Infection. Journal of Craniofacial Surgery. 2017;28(6):527-31.		Studiedesign: Kasus-kontroll-studie	
		Grade – kvalitet Middels (-)	
		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Sjekkliste:
Formålet med studien er å evaluere effekten av antibiotikaprofylakse for å forebygge postoperativ infeksjon etter brystkreftkirurgi og kartlegge risikofaktorene for denne typen infeksjon.	Studiedesign: Kasus-kontroll-studie. Populasjon Totalt 458 brystkreftpasienter operert i perioden januar 2013 til januar 2017 er inkludert i studien. Kasusgruppen bestod av 293 pasienter som mottok antibiotikaprofylakse. Kontrollgruppen bestod av 165 pasienter uten forebyggende antibiotika. Det er ikke oppgitt definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier.	Hovedfunn Total infeksjonsinsidens i materialet var på 6,1 %. Infeksjonsinsidensen i kasusgruppen med antibiotika var på 7,2 % sammenlignet med insidensen i kontrollgruppen uten antibiotika som var på 4,2 %. Denne forskjellen var imidlertid ikke signifikant (p = 0,210). Signifikante risikofaktorer for infeksjon var diabetes mellitus (OR 2,426, 95 % KI 1,011-5,903) og varighet på sykehusopphold (OR 1,071, 95 % KI 1,021-1,125).	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Er kasus-kontroll-design egnet for formålet? Ja. • Er kasus og kontrollene rekruttert på en «god» måte? Delvis. Rekrutteringen er basert på alle pasientene operert i den aktuelle tidsperioden. Grupperingen av hhv. kasus og kontroller er imidlertid basert på antibiotikaprofylakse som igjen er indisert grunnet mistenkt økt risiko for infeksjon. Dette medfører økt risiko for seleksjonsbias. • Diagnosen validert? Ja. Infeksjon er definert etter kriteriene til US Center for Disease Control and Prevention. • Kan det utelukkes at kontrollgruppen er fri for aktuelle sykdom? Ja. • Var kasus-kontroll-gruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper? Ja. • Non-responders/nekter å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe? Andelen non-responders eller pasienter som nekter å delta er ikke beskrevet i denne studien. • Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Studien viser ingen signifikante forskjeller mellom gruppene med tanke på alder, vekt, kjønn, anemi, hypertensjon, diabetes, operasjonsvarighet, varighet på sykehusopphold, kirurgisk prosedyre eller anestesi. • Er hovedeksponeringen validert? Ja. Brystkreftkirurgi er en standardisert prosedyre. • Er gruppene «behandlet» likt – kan noe påvirke hovedeksponeringen? Ja. Hovedeksponeringen i form av brystkreftkirurgi er lik i begge gruppene. • Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Delvis. Det er kun de logistiske analysene som er justert for hypertensjon, diabetes, varighet på sykehusopphold og alder. • Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? Ukjent. • Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht. hvem som var kasus/kontroll? Nei. • Tror du på resultatene? Ja. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Høy ekstern validitet/generaliserbarhet og kan overføres til praksis. • Støtter litteraturen resultatene? Delvis. De samme resultatene har vært funnet i annen lignende litteratur med samme studiedesign, men samstemmer ikke med resultater fra større randomiserte studier.
Konklusjon	Hovedeksponering: Brystkreftkirurgi. Viktige konfunderende faktorer: Aktuelle konfunderende faktorer ble undersøkt som risikofaktorer for infeksjon. Dette inkluderte alder, vekt, kjønn, anemi, hypertensjon, diabetes, operasjonsvarighet, varighet på sykehusopphold, dreneringsbehandling, type brystkreftkirurgi og anestesitype. Statistiske metoder Statistisk analyse ble utført med SPSS 17.0. Pearson kji-kvadrattest ble brukt for å analysere kategoriske variabler. Student t-test ble benyttet for å analysere kontinuerlige variabler. Variabler som ble vist å ha en signifikant assosiasjon til infeksjon ble videre analysert med multivariabel logistisk regresjon.		
Det var ingen signifikant forskjell i andel postoperativ infeksjon i gruppen som fikk antibiotikaprofylakse sammenlignet med gruppen som ikke fikk antibiotikaprofylakse.			
Land			
Kina			
År data innsamling			
Januar 2013 til januar 2017.			
		Hva diskuterer forfatterne som styrker? Forfatterne diskuterer ingen styrker ved studien. Hva diskuterer forfatterne som svakheter? Forfatterne diskuterer ingen svakheter ved studien. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja.	

Grade 5

<p>Referanse: Vilar-Compte D, Rosales S, Hernandez-Mello N, Maafs E, Volkow P. Surveillance, control, and prevention of surgical site infections in breast cancer surgery: A 5-year experience. Am J Infect Control. 2009;37(8):674-9.</p>		<p>Studiedesign: Pasientserie</p>	
		<p>Grade – kvalitet</p>	<p>Lav (+)</p>
<p>Formål</p>		<p>Materiale og metode</p>	<p>Resultater</p>
<p>Formålet med studien var å analysere variasjoner i postoperativ infeksjon gjennom et femårig overvåkningsprogram for å undersøke mulige risikofaktorer for postoperativ infeksjon.</p>	<p>Studiedesign: Pasientserie</p> <p>Populasjon Totalt 2338 brystkreftpasienter ble inkludert i studien. Av disse utgjorde kassgruppen med infeksjon 438 pasienter og kontrollgruppen uten infeksjon 1900 pasienter. Studien inkludere alle brystkreftopererte i perioden 1. januar 2001 til 31. desember 2005. Artikkelen har ikke definert øvrige inklusjonskriterier eller eksklusjonskriterier.</p>	<p>Hovedfunn Totalt 18,7 % (n = 438) av studiepopulasjonen utviklet postoperativ infeksjon. Blant disse var 44,6 % overfladiske og 56,3 % dype infeksjoner. Det var variasjoner i infeksjonsfrekvens gjennom den studerte perioden.</p> <p>Risikofaktorer for infeksjon var preoperativ kjemoradioterapi (OR 3,5, 95 % KI 2,5-4,8), hematom (OR 3,0, 95 % KI 1,7-5,5), alder over 58 år (OR 1,8 95 % KI 1,3-2,7), BMI ≥ 30,8 (OR 1,6, 95 % KI 1,1-2,2) og operasjonsvarighet ≥ 160 minutter (OR 1,7, 95 % KI 1,2-2,5).</p>	<p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</p>
<p>Konklusjon</p> <p>I løpet av den observerte femårsperioden har insidensen av brystkreftinfeksjon har vært synkende. Identifiserte risikofaktorer for infeksjon er høy alder, høy BMI, preoperativ kjemoradioterapi, hematom og lang operasjonsvarighet og i løpet av femårsperioden har man observert økt kvalitet på behandlingen av disse pasienten.</p>	<p>Hovedeksponering: Brystkreftkirurgi. Mastektomier inkludert modifisert mastektomi, radikal mastektomi, hudbesparende mastektomi, kvadrantektomi med aksilledisseksjon, total mastektomi, kvadrantektomi med sentinel node og andre.</p> <p>Primære utfall/viktige konfunderende faktorer Det primære utfallet var postoperativ infeksjon. Disse pasientene utgjorde senere kassgruppen (se over). Aktuelle konfunderende faktorer ble undersøkt som risikofaktorer for infeksjon. Dette omhandlet alder, BMI, varighet på sykehusopphold, type mastektomi, røyking, hypertensjon, diabetes mellitus, klinisk stadium, neoadjuvant kjemoterapi eller strålebehandling. Det ble også undersøkt prosedyrer med rekonstruksjon, blødning, blodprøveverdier, antibiotikaproylaks og varighet på drengsbehandling.</p>	<p>Bifunn Pasientdemografi for populasjonen som helhet: Gjennomsnittsalder på 50,5 år (12,3 år), andel med lokalavansert brystkreft 53,9 % og gjennomsnittlig BMI på 27,8 (SD 5,3). Andel med neoadjuvant kjemoterapi 19,7 % og andel med konkomitant preoperativ kjemostråleterapi på 37,5 %. Hyppigste kirurgiproedyre var modifisert radikal mastektomi på 69,6 %.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Studien inkluderer alle brystkreftopererte i en definert tidsperiode. • Var inklusjonskriteriene klart definert? Det er ikke definert øvrige inklusjonskriterier i studien. • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Alle pasientene hadde brystkreft. Alle pasientene hadde ikke samme stadium av brystkreft. Studien viste blant annet at over 50 % hadde lokalavansert kreft. <ul style="list-style-type: none"> • Var responseraten høy nok? Usikkert. Det er ikke oppgitt hvor mange pasienter som falt fra analysen. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Delvis. Det er basert på mistanke om infeksjon grunnet smerter, lokalisert hevelse, rubor, varme, purulent sekresjon, feber over 38 grader og kirurgens mistanke. Infeksjonene er klassifisert basert på infeksjonsdefinisjonen til US Center for Disease Control og Prevention. • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Ja, sammenligner pasientene med og uten infeksjon. Karakteristika er beskrevet i tabell 3. • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/analysen? Ja. De viktigste konfunderende faktorene er med i analysen og benyttes til å finne risikofaktorer for postoperativ infeksjon. • Var registreringen prospektiv? Ja. Studien er basert på 5 år lang prospektiv overvåkning. • Var oppfølgingen lang nok? Ja, alle pasientene ble fulgt opp til postoperativ kontroll 30 dager etter kirurgi som er den konvensjonelle definisjonen av postoperativ infeksjon. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Ja. • Stoler du på resultatene? Ja. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Høy eksternt validitet/generaliserbarhet og kan overføres til praksis. • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja. Alle risikofaktorene i denne studien har vært observert i tidligere studiene.
<p>Land</p>			
<p>Mexico</p>	<p>Statistiske metoder De statistiske analysene er utført i SPSS version 10.5 Studien har t-test, Mann-Whitney U-test og kji-kvadrattest ble brukt for å sammenligne frekvens av infeksjon. Logistisk regresjon ble benyttet for å teste assosiasjonen mellom postoperativ infeksjon og mulige risikofaktorer.</p>		
<p>År data innsamling</p>			
<p>1. januar 2001 til 31. desember 2005.</p>			<p>Hva diskuterer forfatterne som styrker? Forfatterne diskuterer ingen styrker ved studien. Hva diskuterer forfatterne som svakheter? Forfatterne diskuterer ingen svakheter ved studien. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja.</p>

