

RAPPORT

2023

FORENKLET METODEVURDERING

Mupirocin nesosalve som  
infeksjonsprofylakse før  
ortopedisk protesekirurgi

**Utgitt av** Folkehelseinstituttet  
Område for helsetjenester

**Tittel** Mupirocin nesesalve som infeksjonsprofylakse før ortopedisk  
protese kirurgi: en forenklet metodevurdering

**English title** Mupirocin nasal ointment as infection prevention prophylaxis prior to  
orthopaedic prosthesis surgery: a rapid health technology assessment

**Ansvarlig** Gun Peggy S. Knudsen, konstituert direktør

**Forfattere** Ingrid Kristine Ohm  
Espen Movik  
Elisabet Hafstad

**ISBN** 978-82-8406-411-6

**Publikasjonstype** Forenklet metodevurdering

**Antall sider** 28 (39 inklusiv vedlegg)

**Oppdragsgiver** Bestillerforum for nye metoder

**Emneord (MeSH)** Arthroplasty, Replacement, Hip; Arthroplasty, Replacement, Knee;  
Mupirocin; Preoperative Care; Staphylococcal Infections/pc; Prosthesis-  
Related Infections; Surgical Wound Infection; Reoperation; Drug  
Resistance, Microbial; Costs and Cost Analysis; Technology Assessment,  
Biomedical

**Sitering** Ohm IK, Movik E, Hafstad E. Mupirocin nesesalve som  
infeksjonsprofylakse før ortopedisk protese kirurgi: en forenklet  
metodevurdering. [Mupirocin nasal ointment as infection prevention  
prophylaxis prior to orthopaedic prosthesis surgery: a rapid health  
technology assessment] – 2023. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2023.

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>3</b>
<b>HOVEDBUdSKAP</b>	<b>5</b>
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>6</b>
<b>FORORD</b>	<b>7</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>8</b>
Protesekirurgi og postoperativ infeksjon	8
Mupirocin	9
Hensikt	9
<b>EFFEKT OG SIKKERHET</b>	<b>10</b>
Metode – effekt og sikkerhet	10
Resultater – effekt og sikkerhet	11
<b>HELSEØKONOMI</b>	<b>13</b>
Metode – helseøkonomi	13
Resultater – helseøkonomi	14
<b>DISKUSJON</b>	<b>19</b>
Begrensninger i datagrunnlag	19
Bruk av mupirocin i Norge	20
Anbefalinger i retningslinjer	21
Mupirocin og resistensutvikling	22
Helseøkonomisk perspektiv	22
<b>KONKLUSJON</b>	<b>23</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>24</b>
<b>VEDLEGG 1</b>	<b>29</b>
Ordliste og forkortelser	29
<b>VEDLEGG 2</b>	<b>31</b>
Renhetsgrad operasjon	31
Klassifisering av infeksjon i operasjonsområde	32
<b>VEDLEGG 3</b>	<b>33</b>
Litteratursøk	33

<b>VEDLEGG 4</b>	<b>36</b>
Ekskluderte artikler	36
<b>VEDLEGG 5</b>	<b>37</b>
Inkluderte artikler	37
<b>VEDLEGG 6</b>	<b>38</b>
Retningslinjer som omtaler mupirocin profylakse	38
<b>VEDLEGG 7</b>	<b>39</b>
Aktivitetslogg	39

# Hovedbudskap

Postoperativ infeksjon, særlig dype infeksjoner, er assosiert med økt morbiditet og mortalitet, og gir økte kostnader for helsevesenet. I Norge er insidensen for dype postoperative infeksjoner etter proteseoperasjon i hofte ca. 1-1,5 %. Av disse skyldes ca. 20 % infeksjon med gule stafylokokker (*S. aureus*). Som et ledd i å redusere forekomst av postoperative infeksjoner med *S. aureus*, har flere studier undersøkt effekt av profylaktisk bruk av mupirocin nesesalve.

Vi utførte et systematisk litteratursøk basert på litteratursøket i en canadisk metodevurdering fra Ontario Health i 2022.

## Effekt og resistens

- Vi inkluderte én randomisert, kontrollert studie som undersøkte profylaktisk bruk med mupirocin nesesalve, sammenliknet med placebo nesesalve ved ortopediske operasjoner.
- Resultatene viste ingen forskjell i infeksjonsrate mellom gruppene.
- Studien identifiserte ikke resistensutvikling mot mupirocin i oppfølgingsperioden på én måned.

## Helseøkonomi

En gjennomgang av helseøkonomiske studier viste at universell dekolonisering med mupirocin for det meste var mer kostnadseffektiv enn både målrettet og ingen dekolonisering. En enkel terskelanalyse viste at kostnadene forbundet med forebygging med mupirocin blir dekket inn ved en kostnad per unngått sykehusinfeksjon på NOK 90 000 eller høyere. Det er stor usikkerhet knyttet til anslaget.

Evidensgrunnlaget er svært begrenset, og det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt av mupirocin nesesalve med hensyn på postoperative infeksjoner eller risiko for resistensutvikling.

### Tittel:

Mupirocin nesesalve som infeksjonsprofylakse ved ortopedisk protese kirurgi: en forenklet metodevurdering  
-----

### Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder  
-----

### Godkjent av:

Kåre Birger Hagen, *fagdirektør*, FHI

# Key messages

Postoperative infections, in particular deep infections, are associated with increased morbidity and mortality, and increased cost for the health care system. In Norway, the incidence of deep postoperative infections after orthopaedic prosthesis surgery is 1-1.5%. About 20% of these infections are caused by *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Several studies have investigated the effect of prophylactic use of mupirocin nasal ointment, as a way of reducing the occurrence of postoperative infections with *S. aureus*.

We performed a systematic literature search based on the literature search in a Canadian health technology assessment from Ontario Health (2022).

### Efficacy and resistance

- We included one randomised controlled trial that investigated prophylactic use of mupirocin nasal ointment, compared with placebo nasal ointment, prior to orthopedic surgery
- The results showed no difference in infection rate between the groups
- The study did not identify resistance to mupirocin in the follow-up period of one month

### Health economics

A review, presented in tabular form, of health economic studies showed that universal decolonization with mupirocin tended to be more cost-effective than targeted and no decolonization. A threshold analysis showed that the costs associated with preoperative prevention with mupirocin are probably recouped if the cost per avoided hospital infection is NOK 90,000 or higher. However, there is considerable uncertainty associated with the estimate.

The evidence is very limited, and it is therefore not possible to draw conclusions about the effect of mupirocin nasal ointment on postoperative infections or the risk of resistance.

**Title:**  
Mupirocin nasal ointment as infection prevention prophylaxis prior to orthopaedic prosthesis surgery: a rapid health technology assessment  
-----

**Publisher:**  
The Norwegian Institute of Public Health conducted the health technology assessment based on a commission from the Commissioning Forum in The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway  
-----

**Approved by:**  
Kåre Birger Hagen, *Director of Reviews and Health Technology Assessment*, Norwegian Institute of Public Health

---

# Forord

Område for helsetjenester ved Folkehelseinstituttet (FHI), fikk oppdrag av Bestillerforum for nye metoder om å gjennomføre en forenklet metodevurdering av mupirocin nesesalve som infeksjonsprofylaktisk behandling ved proteksekirurgi i hofter og kne. Arbeid med oppdraget ble formelt startet i mai 2023.

## Bidragstere

Interne prosjektmedarbeidere ved FHI:

- Ingrid Kristine Ohm, *forsker* (prosjektleder)
- Espen Movik, *helseøkonom*
- Elisabet Hafstad, *bibliotekar*
- Kjetil Gundro Brurberg, *avdelingsleder*

Fagekspertter:

- Marianne Westberg, *seksjonsoverlege*; Oslo Universitetssykehus, Helse Sør-Øst
- Håvard Dale, *seksjonsoverlege/professor*; Helse Bergen HF/Universitetet i Bergen,
- Hege Enger, *leder av Nasjonalt referanselaboratorium MRSA*; St. Olavs Hospital, Helse Midt-Norge

Takk til kollega Tonje Lehne Refsdal for fagfelle-vurdering av litteratursøket. Vi ønsker også å takke Ulf Reidar Dale og Senter for antibiotikaresistens på Folkehelseinstituttet for å ha lest gjennom og kommentert på rapporten.

## Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i metodevurderingen.

Kåre Birger Hagen  
*fagdirektør*

Kjetil Gundro Brurberg  
*avdelingsdirektør*

Ingrid Kristine Ohm  
*prosjektleder*

---

# Innledning

---

## Protesekirurgi og postoperativ infeksjon

---

Hvert år gjennomgår ca. 20 000 norske pasienter ortopediske operasjoner med innsetting eller utskiftning av leddprotese (1). Det finnes proteser for flere ulike typer ledd, men de vanligste er for hofte og kne, med henholdsvis 11 000 og 8000 operasjoner årlig (1). Selv om operasjonssår ved ortopediske inngrep som protesekirurgi, regnes å være «rene» (2), kan det likevel oppstå postoperative sårinfeksjoner i operasjonsområdet (surgical site infection; SSI, se [Vedlegg 1: Ordliste og forkortelser](#)), både overfladisk og dypere i vev og organer (3;4). Postoperative infeksjoner i operasjonsområdet regnes som infeksjoner som oppstår i operasjonssår, samt i dypere underliggende vev og organer ved operasjonsstedet, innen 90 dager etter inngrepet dersom operasjonen involverer implantert protese (4;5). Se [Vedlegg 2](#) for [Renhetsgrad operasjon](#) og [Klassifisering av infeksjon i operasjonsområde](#).

Infeksjon i operasjonsområdet er en viktig årsak til reinnleggelse, og er assosiert med økt morbiditet og mortalitet, hvilket gir økte kostnader for helsevesenet (3;6). Ifølge en rapport fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner (NOIS), ble det i 2020 registrert 8250 inngrep for total hofteprotese og 3618 inngrep for hemihofteprotese (7). Dette var noe færre enn tidligere år, grunnet COVID-19 restriksjoner (7). Av disse inngrepene, ble det registrert henholdsvis 26 (0,3 %) og 14 (0,4 %) overfladiske sårinfeksjoner, 56 (0,7 %) og 52 (1,4 %) dype sårinfeksjoner, og syv (0,08 %) og seks (0,2 %) infeksjoner i organ og/eller hulrom (7). For total hofteprotese, ble insidensen beregnet å være 1,1 % for alle infeksjoner og 0,8 % for dype infeksjoner (7). For hemihofteprotese, ble insidensen beregnet å være 2,0 % for alle infeksjoner og 1,6 % for dype infeksjoner (7).

Risiko for å utvikle infeksjon på operasjonssted kan reduseres på flere måter, deriblant ved å behandle pasientene med profylaktisk antibiotikum før operasjon, jamfør nasjonal faglig retningslinje, i tillegg til standard preoperative rutiner for renhet og sterilitet (3;8). Studier har vist at *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) er blant de vanligste bakteriene som isoleres fra infiserte operasjonssår (3). Etter kne- og hofteprotese kirurgi er det funnet *S. aureus* i ca. 20 % av infiserte operasjonssår (9-11). *S. aureus* er en Gram positiv bakterie som er vanlig å finne i humanmikrobiota, særlig i neselimhinnen (12;13). I befolkningen kan 20-40 % være langvarige bærere av *S. aureus* (14). *S. aureus* deles vanligvis inn i methicillin-sensitiv og methicillin-resistent *S. aureus*, forkortet til henholdsvis MSSA og MRSA (12). MRSA er *S. aureus* bakterier som har utviklet resistens mot betalaktamantibiotika (12). Forekomsten av MRSA i Norge er blant de laveste i verden



(12). Ifølge NORM/NORM-VET 2022 (årsrapport fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober) er andelen MRSA av blodkulturisolater med *S. aureus* 1 % (15), mot over 20 % og over 50 % i henholdsvis Europa og andre verdensdeler (12;16). Antall MRSA-tilfeller har imidlertid vært økende også i Norge, og i årene frem til 2016 så man en jevn økning i antall personer diagnostisert med MRSA, før det flatet ut frem til 2020 (12;17). I pandemiperioden 2020-2021 så man naturlig nok en nedgang i antall MRSA-tilfeller, mens tallet igjen økte i 2022 (12;17).

---

## Mupirocin

---

Mupirocin (Pseudomonic acid A) er et naturlig antibiotikum dannet av *Pseudomonas fluorescens*, med bredspektrert virkning *in vitro* mot hovedsakelig gram-positive bakterier, som f.eks. stafylokokker (18). Den antibakterielle virkningen oppstår ved at mupirocin bindes til bakterienes isoleucyl tRNA-syntetase, som hemmer proteinsyntesen og RNA-syntesen i bakteriene (18;19). Etersom det metaboliseres svært raskt til en ikke-aktiv metabolitt ved peroral eller intravenøs administrasjon, er mupirocin kun tilgjengelig i form av topikal formulering (krem og salve) til bruk på hud eller i nese (18). Mupirocin er hovedsakelig indisert for behandling av hudinfeksjoner forårsaket av f.eks. *S. aureus* og dekolonisering av *S. aureus* og MRSA i nese (19-23). I tillegg brukes mupirocin «off-label» som infeksjonsprofylakse (19). I de senere år har flere studier undersøkt effekten av profylaktisk bruk av mupirocin nesesalve for å forebygge postoperative infeksjoner forårsaket av *S. aureus* (24). Hvorfor mupirocin administrert i nese før operasjon hindrer postoperative infeksjoner i operasjonssår fremstår som noe uklart, men det er vist at skader på hud og slimhinner, som f.eks. gjennom kirurgiske inngrep, kan gi *S. aureus* tilgang til underliggende vev eller blod, og slik forårsake infeksjon i såret (13).

---

## Hensikt

---

Denne forenklete metodevurderingen skal vurdere effekt, sikkerhet og helseøkonomi ved bruk av mupirocin nesesalve som profylaktisk infeksjonsforebyggende behandling ved protesekirurgi i hofta og kne, samt vurdere risiko for resistensutvikling.

# Effekt og sikkerhet

---

## Metode – effekt og sikkerhet

---

### Inklusjonskriterier

Følgende inklusjonskriterier ble benyttet i denne forenklete metodevurderingen:

**Tabell 1: Inklusjonskriterier (PICOS)**

<b>Populasjon</b>	Personer som gjennomgår ortopediske protesekirurgiske inngrep (f.eks. hofter, kne, og skulder)	
<b>Intervensjon</b>	Mupirocin nesosalve gitt preoperativt som infeksjonsprofylakse	
<b>Komparator</b>	Placebo eller ingen behandling	
<b>Utfallsmål</b>	Primærutfallsmål: <ul style="list-style-type: none"><li>- Infeksjoner i operasjonsområdet (POSI)</li><li>- Proteseinfeksjon</li><li>- Revisjon/reoperasjon for infeksjon</li></ul>	Sekundærutfallsmål: <ul style="list-style-type: none"><li>- Andre typer sykehuservervede infeksjoner</li><li>- Postoperativ mortalitet</li><li>- Postoperativ antibiotikabruk</li><li>- Reinnleggelser på sykehus</li><li>- Infeksjonskomplikasjoner (sepsis, septisk sjokk)</li><li>- Uønskede hendelser (antibiotikaresistens)</li></ul>
<b>Studiedesign</b>	Randomiserte, kontrollerte studier (RCT)	

### Litteratursøk

Vi baserte litteratursøket for denne forenklete metodevurderingen på søkestrategien i en canadisk HTA fra 2022 (5). Søket ble gjennomført i juni 2023, og var begrenset til studieregistre (f.eks. clinicaltrials.gov), MEDLINE (Ovid) og Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley), fra søkedato i den canadiske HTAen (29. juni 2021) (5). En bibliotekar (EH) utarbeidet en søkestrategi bygget opp av termer og fritekstord for komponentene «mupirocin» og preoperativ dekolonisering. Søkestrategien ble fagfellevurdert av en annen bibliotekar, og er beskrevet i sin helhet i *Vedlegg 3*.

### Gjennomgang av litteratursøk

To personer (IKO, EH) gjennomgikk litteratursøket med hensyn på tittel og sammendrag i Rayyan (25), i henhold til inklusjonskriteriene i *Tabell 1*. Deretter gjennomgikk samme personer de inkluderte studiene i fulltekst. Ekskluderte studier fra fulltekstgjennomgang er presentert med begrunnelse for eksklusjon i *Vedlegg 4*. Relevant informasjon ble hentet ut fra inkluderte publikasjoner i tabellform (*Vedlegg 5*). Vi har ikke gjort noen

av vurdering av de inkluderte studienes metodiske kvalitet, eller egen vurdering av tillit til utfallsmål (GRADE), og denne forenklaede metodevurderingen er ikke fagfellevurdert.

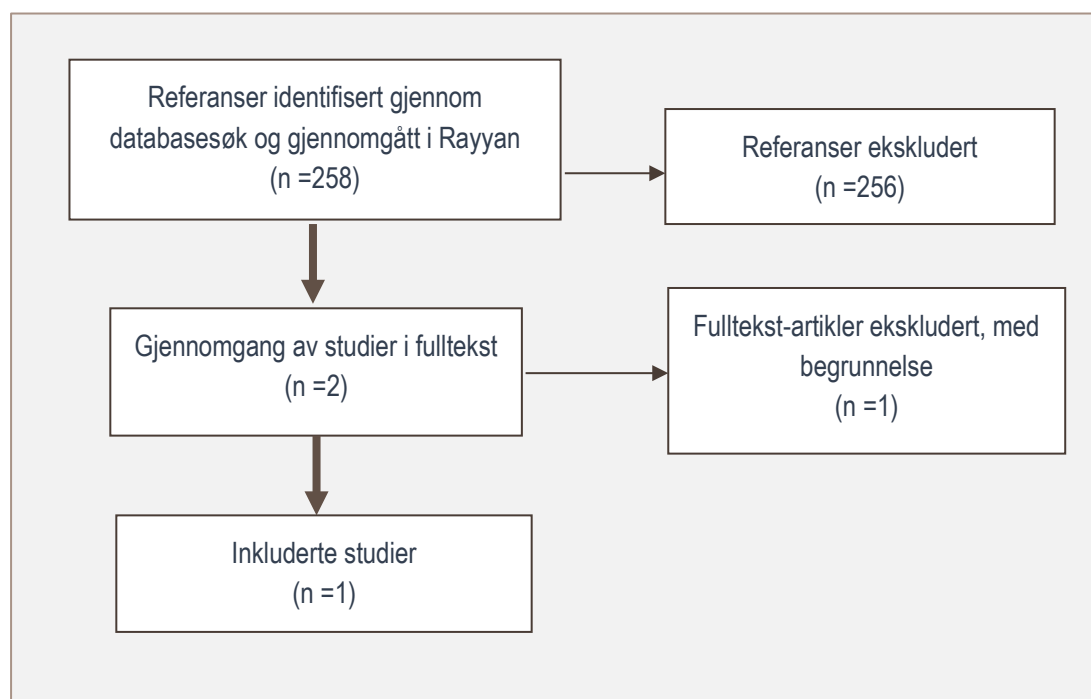
---

## Resultater – effekt og sikkerhet

---

### Beskrivelse av studiene

Av totalt 258 treff, ble 256 publikasjoner ekskludert på bakgrunn av tittel og/eller sammendrag (*Figur 1*). Av de resterende to studiene, ble ytterligere én studie ekskludert ved grundigere gjennomlesing (*Vedlegg 4*). Totalt ble én RCT: Kalmeijer *et al* (26) inkludert i denne rapporten. Kort beskrevet inkluderte studien totalt 614 pasienter som gjennomgikk ortopedisk proteseoperasjon. Pasientene ble behandlet med mupirocin nesosalve 2,15 % eller placebo nesosalve i begge nesebor to ganger daglig, i opptil to dager før inngrepet, samt på operasjonsdagen. Oppfølgingstiden var én måned. Studien er beskrevet i ytterligere detalj i *Vedlegg 5*.



**Figur 1: Flytskjema over identifisert litteratur**

### Resultater – effekt av mupirocin

Studien av Kalmeijer (2002) sammenlikner effekten av mupirocin nesosalve og placebo nesosalve, med hensyn på infeksjoner i operasjonsområdet (26). For både postoperativ infeksjon og overfladisk infeksjon, utviklet i underkant 5 % av studiedeltakerne i begge gruppene en overfladisk infeksjon i operasjonsåret, med relativ risiko (95 % konfidensintervall) lik 0,81 (0,38 – 1,73) (*Tabell 2*). Dette kan bety at pasienter som behandles med mupirocin nesosalve før proteseoperasjon kan forventes å ha 19 % reduksjon i risiko for å utvikle postoperative infeksjoner generelt, samt overfladiske infeksjoner etter operasjon, sammenliknet med placebo. Ettersom konfidensintervallet inneholder verdier over 1, er det likevel mulig at pasienter som behandles med mupirocin nesosalve før proteseoperasjon har lik eller høyere risiko for å utvikle

postoperative infeksjoner generelt, samt overfladiske postoperative infeksjoner sammenliknet med placebo.

Ingen av totalt 315 pasienter i mupirocin-gruppen, og kun én av 299 pasienter i placebogrupper utviklet dyp infeksjon i operasjonssåret (*Tabell 2*).

Totalt var det 13 postoperative infeksjoner med *S. aureus*, hvorav fem i mupirocin-gruppen og åtte i placebogrupper. Av disse var henholdsvis én og fem av infeksjonene med endogen *S. aureus* (*Tabell 2*). Relativ risiko (95 % konfidensintervall) for å utvikle postoperativ infeksjon med *S. aureus* og endogen *S. aureus* var henholdsvis 0,59 (0,20 – 1,79) og 0,19 (0,02 – 1,62) (*Tabell 2*). Dette kan bety at pasienter som behandles med mupirocin nesesalve før proteseoperasjon kan forventes å ha henholdsvis 41 % og 81 % reduksjon i risiko for å utvikle postoperative infeksjoner med *S. aureus* og endogen *S. aureus*, sammenliknet med placebo. Ettersom konfidensintervallene inneholder verdier over 1, er det likevel mulig at pasienter som behandles med mupirocin nesesalve før proteseoperasjon har lik eller høyere risiko for å utvikle postoperative infeksjoner med *S. aureus* eller endogen *S. aureus* sammenliknet med placebo.

Kun to pasienter i mupirocin-gruppen og tre pasienter i placebogrupper ble reinnlagt på sykehus etter proteseoperasjon, hvilket gir en relativ risiko (95% konfidensintervall) på 0,63 (0,11 – 3,73). Dette kan bety at pasienter som behandles med mupirocin nesesalve før proteseoperasjon kan forventes å ha 37 % reduksjon i risiko for å bli reinnlagt etter proteseoperasjon, sammenliknet med placebo. Ettersom konfidensintervallet inneholder verdier over 1, er det likevel mulig at pasienter som behandles med mupirocin nesesalve før proteseoperasjon har lik eller høyere risiko for å bli reinnlagt sammenliknet med placebo. Ifølge studien ble imidlertid kun én av de totalt fem pasientene som ble reinnlagt på sykehus etter proteseoperasjon, reinnlagt for å fjerne protese som følge av dyp infeksjon, mens de resterende fire pasientene ble reinnlagt for å reposisjonere protesen (26).

**Tabell 2: Resultater hentet fra Kalmeijer (2002) (26)**

Utfallsmål	Mupirocin gruppe (n=315)	Placebo gruppe (n=299)	Relativ risiko (95% KI)
Postoperativ infeksjon	12 (3,8 %)	14 (4,7 %)	0,81 (0,38 – 1,73)*
Dyp infeksjon	0	1 (0,3 %)	-
Overfladisk infeksjon	12 (3,8 %)	13 (4,3 %)	0,81 (0,38 – 1,73)
Postoperativ infeksjon med <i>S.aureus</i>	5 (1,6 %)	8 (2,7 %)	0,59 (0,20 – 1,79)
Postoperativ infeksjon med endogen <i>S.aureus</i>	1 (0,3 %)	5 (1,7 %)	0,19 (0,02 – 1,62)
Reinnleggelse på sykehus	2 (0,6 %)	3 (1,0 %)	0,63 (0,11 – 3,76)*

KI: konfidensintervall, n: antall pasienter, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*

\*Kalkulert ved hjelp av MedCalc's relative risk calculator (27)

## Resultater - antibiotikaresistens

Studien av Kalmeijer (2002) oppgir at alle de isolerte bakteriestammene var mottakelige for mupirocin (26). Det vil si at det ble ikke funnet noen resistens mot mupirocin i studien.

---

# Helseøkonomi

---

## Metode – helseøkonomi

---

Innenfor rammen av en forenklet metodevurdering har vi ikke mulighet til å utarbeide en fullstendig helseøkonomisk analyse av dekolonisering med mupirocin i forbindelse med kirurgiske inngrep i knær og hofter. I stedet har vi laget en enkel kostnadsbeskrivelse som omfatter kostnader knyttet til forebygging med mupirocin og kostnader forbundet med oppfølging av postoperative sårinfeksjoner i Norge. Denne analysen er basert på data innhentet fra litteraturen samt de kliniske fagekspertene. Det er stor usikkerhet i anslagene, en usikkerhet som ikke fanges opp i den enkle terskelanalyse som vi likevel velger å presentere. Som en del av vårt arbeid redegjør vi kort for resultater fra den helseøkonomiske analysen i metodevurderingen fra Ontario (5), samt modellen fra NICE (28) som ligger til grunn for denne. Vi presenterer også resultatene fra andre relevante helseøkonomiske studier i tabellform. Studiene ble funnet i et søk etter helseøkonomisk litteratur (se søkestrategi i [Vedlegg 3](#)) og inkludert etter følgende inklusjonskriterier: 1) studiene var kostnadsstudier, 2) studiene omfattet pasienter som gjennomgikk ortopedisk kirurgi (ikke høyrisikopasienter) og 3) studiene hadde preoperativ profylakse med mupirocin som intervensjon. Vi kvalitetsvurderte ikke studiene.

### Helseøkonomisk analyse fra Ontario

Den helseøkonomiske analysen inkludert i metodevurderingen fra Ontario er basert på en modell fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (28) omtalt nedenfor. Analysen fra Ontario vurderte kostnadseffektiviteten knyttet til nasal dekolonisering av *S. aureus*, kombinert med klorheksidin kroppsvask for forebygging av infeksjoner i kirurgiske sår hos pasienter over 18 år som gjennomgikk planlagt kirurgi (5). Strategiene som ble vurdert var universell strategi, hvor nasal dekolonisering ble gjennomført uavhengig av bærerstatus for *S. aureus* (ingen screening), og målrettet strategi, hvor nasal dekolonisering ble gjennomført kun på bærere av *S. aureus* (screening) (5). Begge behandlingsstrategiene var i kombinasjon med klorheksidin kroppsvask, og ble sammenlignet med ingen dekolonisering (5). Analysen ble utført fra perspektivet til det provinsielle helseministeriet i Ontario over en ettårs tidshorisont (5). Resultatene viste at universell nasal dekolonisering dominerte over både målrettet dekolonisering og ingen dekolonisering. Universell dekolonisering førte til lavere kostnader og færre infeksjoner i kirurgiske sår (5). Ifølge analysen vil universell dekolonisering i kombinasjon med klorheksidinvask forhindre 32 *S. aureus*-relaterte kirurgiske infeksjoner per 10 000 pasienter (5). Målrettet dekolonisering vil forebygge færre infeksjoner enn universell dekolonisering, fordi screeningen ikke er 100% nøyaktig (5). Videre viste analysen at universell dekolonisering vil gi kostnadsbesparelser på CAD 249 318 per 10 000 pasienter, mens målrettet dekolonisering vil kreve ekstra kostnader på grunn av screening (5). Den mest kostnadseffektive strategien var dermed universell dekolonisering (5).

I en rapport fra 2019 presenterte NICE en økonomisk modell som vurderte kostnadseffektiviteten av nasal dekolonisering av *S. aureus*-infeksjoner etter kirurgiske inngrep (28). Modellen inkluderte de tre strategiene nevnt ovenfor (28). Resultatene viste at universell dekolonisering med mupirocin var kostnadseffektiv, dominerte de andre strategiene, og genererte flest kvalitetsjusterte leveår (QALYs) (28). Å kun behandle pasienter som tester positivt for *S. aureus* var ikke optimalt (28). Resultatene var i stor grad konsistente på tvers av ulike kirurgiske spesialiteter, med unntak av brystkirurgi og kranialkirurgi (28).

I et søk etter helseøkonomiske studier identifiserte vi ni artikler som tok for seg kostnader/effekt av preoperativ forebyggende behandling med mupirocin for pasienter som gjennomgikk ortopediske operasjoner. Resultatene fra disse er gjengitt i tabellform under. Som i studiene presentert ovenfor viser de fleste av disse at universell dekolonisering med mupirocin (og eventuelt klorheksidin) er mer kostnadseffektivt enn målrettet dekolonisering eller standardbehandling/ingen dekolonisering. I studiene som har QALYs som utfallsmål kan en infeksjon få betydning for livskvaliteten til den enkelte pasient. Forskjellen mellom strategiene kan allikevel bli liten når man ganger opp med antall operasjoner.

**Tabell 3: Oversikt over inkluderte studier om kostnader ved profylaktisk behandling med mupirocin før ortopediske inngrep**

Studie, år (ref)	Land	Populasjon	Intervensjon og komparator	Resultat
Young 2006 (29)	USA	Pasienter som gjennomgikk elektive kirurgiske operasjoner	Universell dekolonisering med mupirocin, målrettet dekolonisering med mupirocin etter screening samt ingen behandling	Både målrettet og universell dekolonisering strategiene var kostnadsbesparende, og sparte henholdsvis USD 102 per screenet pasient og USD 88 per behandlet pasient. I enveis sensitivitetsanalyser var modellen robust med hensyn til alle datainndata bortsett fra effekten av mupirocin-behandling. Hvis effekten er mindre enn 16,1 %, medfører den målrettede strategien økte kostnader.
Wassenberg 2011 (30)	Nederland	Pasienter som gjennomgikk protesekirurgi (ca. 20 %) og hjertekirurgi (ca. 80 %)	Universell dekolonisering med mupirocin og klorheksidin, målrettet dekolonisering og ingen dekolonisering	Universell dekolonisering fører til en besparelse på € 7339 per vunnet leveår, sammenlignet med € 3330 når bare identifiserte bærere blir behandlet. I sensitivitetsanalyse er resultatene følsomme for sensitiviteten til screeningstesten og effekten av behandlingen. Når bare identifiserte <i>S. aureus</i> -bærere behandles, bør kostnadene ved screening være mindre enn € 6,23 for å bli den dominerende strategien.
Courville 2012 (31)†	USA	Hypotetisk kohort av 65 år gamle pasienter som gjennomgikk primær total hofte- og kneleddskirurgi (TJA)	1) universell dekolonisering med mupirocin, 2) målrettet dekolonisering av <i>S. aureus</i> bærere, og 3) standardbehandling (ingen dekolonisering)	Universell dekolonisering og målrettet dekolonisering innebar begge lavere kostnader og høyere gevinster sammenlignet med standardbehandling. Sensitivitetsanalyse viste at dette resultatet er stabilt selv om kostnaden for mupirocin var over USD 100 og kostnaden for en sykehusinfeksjon varierte mellom USD 26 000 og USD 25 000.
Stambough 2017 (32)	USA	Pasienter som gjennomgikk total hofte- og kneleddskirurgi (TJA)	1) universell dekolonisering med mupirocin og klorheksidin, 2) målrettet behandling med mupirocin og klorheksidin kun for testpositive	Resultatene viste at den universelle dekoloniserings-protokollen førte til en signifikant reduksjon i både totalt antall SSI-tilfeller og SSI forårsaket av <i>S. aureus</i> . Det ble også påvist økonomiske besparelser på over USD 700 000 som følge av redusert behov for reoperasjoner og sykehusinnleggelse.
Williams 2017 (33)‡	USA	Pasienter som gjennomgikk hofte- og kneproteseoperasjon	Ulike strategier for å redusere risikoen for infeksjon i protesefester etter hofte- og kneproteseoperasjoner Ulike strategier, inkludert screening med swabs (prøver) fra forskjellige kroppsdeler og dekolonisering (eliminering) av bakteriene før operasjonen. De sammenlignet også med en strategi der	Universell dekolonisering fører til en besparelse på € 7339 per vunnet leveår, sammenlignet med € 3330 når bare identifiserte bærere blir behandlet. I sensitivitetsanalyse er resultatene følsomme for sensitiviteten til screeningstesten og effekten av behandlingen. Når bare identifiserte <i>S. aureus</i> -bærere behandles, bør kostnadene ved screening være mindre enn € 6,23 for å bli den dominerende strategien.

Studie, år (ref)	Land	Populasjon	Intervensjon og komparator	Resultat
			alle pasienter ble dekolonisert uten screening.	
Kline 2018 (34)	USA	Pasienter som gjennomgikk kirurgiske operasjoner	1) universell dekolonisering med mupirocin, 2) målrettet dekolonisering av <i>S. aureus</i> bærere, og 3) standardbehandling (ingen dekolonisering)	Strategien med universell dekolonisering i færrest sykehusinfeksjoner og lavest helsekostnader, etterfulgt av strategien med målrettet dekolonisering (screening). Strategien med standardbehandling førte derimot til høyest antall SSIs og høyest helsekostnader. Behandle-alle-strategien ga en gjennomsnittlig besparelse på USD 217 per operasjon
Kerbel 2018 (35)	USA	Pasienter som gjennomgikk hofte- og kneleddskirurgi (TJA)	Screening og for og dekolonisering av <i>S. aureus</i> sammenlignet med standardbehandling	Den rimeligste avkoloniseringsbehandlingen
Rennert-May 2019 (36)	Canada	Pasienter som skulle gjennomgå totalt hofte- og kneartroplastikk (TJA)	1) universell dekolonisering 2) standardbehandling (ingen dekolonisering)	Bruk av dekolonisering var kostnadsbesparende sammenlignet med standardbehandling, og resulterte i færre komplekse <i>S. aureus</i> -infeksjoner og lavere kostnader. Den probabilistiske sensitivitetsanalysen viste at dekolonisering i stor grad var kostnadsbesparende.
Tonotsuka 2021 (37)	Japan	Pasienter som gjennomgikk total hofteprotesekirurgi (THA).	Tre strategier: universell dekolonisering (UD, ingen screening, alle pasienter dekoloniseres), universell screening og målrettet dekolonisering (US, alle pasienter screenes, dekolonisering for de som er positive), og målrettet screening og dekolonisering (TS, screening og dekolonisering for høyrisikopopulasjoner).	For å utrydde <i>S. aureus</i> : JPY1928,3 for universell dekolonisering, JPY 1201,6 for målrettet screening og dekolonisering og JPY 1160,4 for screening av høyrisikopasienter)

† Forskjellen i kostnader og kvalitetsjusterte leveår mellom strategiene var relativt liten

‡ Studien vurderte kun dype sårinfeksjoner



## **Kostnader forbundet med behandling av sykehusinfeksjoner**

På grunn av forskjeller i helsesystemer, behandlingsforløp og epidemiologiske forhold er det ikke mulig å direkte overføre behandlingstkostnader forbundet med sykehusinfeksjoner til en norsk setting. Studiene nevnt ovenfor inkluderer også forskjellige typer kirurgiske inngrep, ikke bare hofte- og kneoperasjoner. Beregningene fra studiene kan allikevel være til nytte dersom man vil utføre tilsvarende beregninger for norske sykehus, gitt at presisjonsnivået i beregningene er avhengig av datagrunnlaget. Det kan være utfordrende å anslå hva en spesifikk sykehusinfeksjon koster å behandle for en spesifikk pasientgruppe. Noen studier, som for eksempel rapporten fra NICE (28), bruker antall liggedøgn som proxy for slike kostnader, men dette kan ifølge våre fagekspertene gi misvisende tall fordi også andre faktorer enn infeksjoner påvirker dette. Kostnadene forbundet med en infeksjon omfatter ressursbruk direkte relatert til medisinsk behandling, som sykehusinnleggelse, helsepersonelltjenester, medisiner og diagnostiske tester. Kostnader for å behandle infeksjoner og eventuelle påfølgende komplikasjoner kan involvere ekstra operasjoner, forlenget sykehusopphold, spesialisert sårbehandling og antibiotika. I tillegg kommer kostnader for polikliniske konsultasjoner samt kostnader pasienten selv må bære som følge av infeksjonen. Kostnaden for behandling av kirurgisk infeksjon var CAD 8582 i metodevurderingen fra Ontario (ca. NOK 63 500 i 2022) (5). Den ble beregnet ved å ta data fra Ontario Case Costing Initiative (OCCI)-databasen. Forfatterne identifiserte sykehusopphold relatert til kirurgiske infeksjoner ved å bruke ICD-10-koder (5). Spesielt ble koder knyttet til hjerteoperasjoner (koronararterie bypass graft) og hofteproteseoperasjoner brukt for å identifisere relevante tilfeller, da disse kirurgiske prosedyrene ofte resulterer i infeksjoner (5). Kostnaden fra OCCI-databasen fanger opp kostnadene ved selve sykehusoppholdet, men inkluderer ikke legehonorarer. Derfor ble denne kostnaden økt med 25 % for å ta hensyn til legens gebyrer.

## **Kostnadsanslag forbundet med behandling av sykehusinfeksjoner i Norge**

Et håndsrøk i grålitteraturen (Google/Google Scholar, søketermer som kostnad og sykehusinfeksjon(er)) viser at det tilsynelatende finnes få nyere studier som estimerer kostnader forbundet med sykehusinfeksjoner i Norge. Konsulentselskapet Computas AS utarbeidet en rapport om temaet i 2015, oppdatert i 2017, men denne er ikke offentlig publisert (38). I firmaets omtale av rapporten heter det imidlertid at sykehusinfeksjoner rammer 33 000 pasienter årlig, til en samlet kostnad for sykehusene på NOK 2,1 milliarder bare i forlenget pasientopphold (38). En masteravhandling fra Norges Handelshøyskole anslo kostnaden for postoperative sårinfeksjoner forbundet med innsettelse av total hofteprotese ved å anvende såkalt tidsdrevne ABC (activity based costing)-metode (39). Studien identifiserer kostnader forbundet med ulike aktiviteter som innsjekk, operasjon og etterbehandling (39). Behandlingsforløp som debridement, revisjoner, og reseksjon ble kostnadsberegnet (39). Ved å veie gjennomsnittskostnadene basert på antall tilfeller av hver behandling, kom forfatterne fram til en total gjennomsnittskostnad per pasient på NOK 73 052 (39). Dette medfører en samlet kostnad for sykehusene på NOK 27,1 millioner i 2018 (39). Forfatterne påpeker at infeksjonene i beregningsgrunnlaget kun utgjorde 12 % av totale antall sykehusinfeksjoner. Andelen *S. aureus*-infeksjoner er ikke oppgitt i studien (39). Forfatterne viser til at ABC-metoden de anvender er relativt lik Kostnaden Per Pasient

(KPP)-metoden som brukes for å beregne DRG-refusjon (diagnoserelaterte grupper, en komponent i innsatsstyrt finansiering) (39). Gjennomsnittskostnaden for pasienter som gjennomgår revisjon av hofteproteser på grunn av infeksjon eller (DRG 209c) betennelsesreaksjon ble oppgitt til NOK 305 000 (39). Forskjellen i kostnadsanslagene blir blant annet forklart med at ABC-metoden omfatter avskrivninger og utstyrsslitasje, noe som er utelatt i KPP-beregningen (39).

I en minimetodevurdering fra Vestre Viken HF har man vurdert konsekvensene av nasal dekolonisering med mupirocin for *S. aureus*, men ikke nødvendigvis begrenset til operasjoner i hofter og knær (40). Forfatterne oppgir at i perioden etter innføring av dekolonisering er 2216 pasienter dekolonisert (633 per år) (40). Ingen postoperative infeksjoner grunnet *S. aureus* er registrert blant disse pasientene (40). Uten dekolonisering ville 18 pasienter antageligvis pådratt seg en postoperativ sårinfeksjon, gitt tidligere smittefrekvens (5 infeksjoner per år) (40). Dette tilsier en forekomst på *S. aureus* på ca. 0,008 tilfeller per operasjon. Samtidig førte dette til en reduksjon sykehusets totale behandlingskostnader per år (40).

### **Kostnadsoverslag for Norge**

Gitt det usikre datagrunnlaget, er det vanskelig å anslå størrelsesorden på kostnaden for en sykehusinfeksjon forbundet med operasjoner i hofter og knær i Norge. Å anslå behandlingskostnader forbundet med administrasjonen av mupirocin er mindre krevende. Vi legger til grunn at pasienten selv administrerer mupirocin hjemme i dagene forut for operasjonen. En pakke Bactroban nasal nesosalve 2 % mupirocin 3 g skal være tilstrekkelig for 5 dagers bruk, og selges på godkjenningfritak i Norge.

Ifølge Sykehusapoteket Ullevål er prisen på en pakke på NOK 368 apotekenes utsalgspris (AUP), som tilsvarer NOK 294,4 AUP ekskl. mva (41).

Dersom vi legger et anslag på 20 000 hofte- og kneproteseoperasjoner per år til grunn (42) og forutsetter at det blir brukt mupirocin ved alle blir kostnadene per år ca. NOK 6 millioner.

Forutsatt at kostnaden for mupirocin holdes konstant kan vi lage en enkel terskelanalyse med utgangspunkt i andelen unngåtte infeksjoner samt kostnaden per infeksjon

Hvis vi tar videre utgangspunkt i resultatet fra Kalmeijer 2012, dvs. RR 0,59 (0,20-1,79) (26), og estimerer norske insidenstall til 160 per år (gitt insidens på 0,008 per operasjon og et volum på ca. 20 000 operasjoner per år), så kan vi med mupirocin regne med å forebygge 66 infeksjoner per år. Konfidensintervallet vil strekke seg fra 128 færre til 126 flere sykehusinfeksjoner

Forutsatt en kostnad per unngått infeksjon på NOK 90 000 gir dette NOK 6 millioner i unngåtte kostnader (dvs. «break even») med et konfidensintervall fra NOK 11,5 millioner i besparelser til NOK 11,3 millioner i økte kostnader. Det er dermed stor usikkerhet knyttet til anslagene ovenfor på grunn av usikkerhet både når det gjelder effekt samt kostnaden forbundet med en sykehusinfeksjon, og det er ikke holdepunkter for å konkludere om dekolonisering med mupirocin er kostnadseffektivt. Gitt det begrensede datagrunnlaget, er det heller ikke sikkert at en fullstendig helseøkonomisk analyse ville kunne endre på dette i nær framtid.

---

# Diskusjon

Vi gjennomførte et systematisk søk basert på søkestrategien til en metodevurdering fra Ontario Health i Canada (2022) (5), og identifiserte kun én studie som tilfredsstilte den fastsatte PICOS (26). Studien viste ingen forskjell i infeksjonsrate mellom gruppen som fikk mupirocin nesosalve og gruppen som fikk placebo nesosalve før ortopedisk proteseinngrep (26). Studien identifiserte heller ingen resistensutvikling mot mupirocin i oppfølgingsperioden på én måned (26).

En gjennomgang av helseøkonomisk litteratur resulterte i ni studier som tok for seg kostnader knyttet til preoperativ forebygging med mupirocin i forbindelse med ortopediske og andre typer operasjoner (29-37), i tillegg til analysene fra Ontario og NICE (5;28). Flertallet av studiene viste at universell dekolonisering med mupirocin (og eventuelt klorheksidin) var mer kostnadseffektiv enn målrettet screening og behandling eller ingen behandling. Det er svært begrenset med data med hensyn til hva en sykehusinfeksjon koster i Norge. På grunn av dette, samt usikkerheten knyttet til effekt, er det betydelig usikkerhet knyttet til vår terskelanalyse. Den viste imidlertid at kostnadene forbundet med forebygging med mupirocin utgjør en kostnad på ca. NOK 6 millioner, og kan dekkes inn ved en kostnad per unngått sykehusinfeksjon på NOK 90 000 eller høyere. Resultatene er følsomme for prisen på mupirocin.

---

## Begrensninger i datagrunnlag

---

Det er begrenset hvor mye som kan sies om effekt og sikkerhet knyttet til bruk av mupirocin nesosalve som infeksjonsprofylakse ved ortopediske proteseoperasjoner, ettersom vi kun har identifisert én relevant studie ut fra fastsatt PICOS. PICOS ble fastsatt etter innspill fra oppnevnte fagekspertene. I kommunikasjonen med fagekspertene fremkom det en tydelig anbefaling om å inkludere kun studier som har undersøkt effekt av mupirocin alene, sammenliknet med ingen behandling eller placebobehandling, og kun pasienter som gjennomgår ortopediske proteseoperasjoner. Dette samsvarer også med oppdraget som ble gitt FHI av Bestillerforum for Nye metoder (43). Dersom PICOS ikke hadde vært like snever, hadde vi potensielt kunnet inkludere flere studier, f.eks.: 1) studier med andre kirurgiske inngrep innen samme renhetsgrad som ortopediske operasjoner, som f.eks. kardiovaskulære inngrep, 2) studier med andre intervensjoner enn kun mupirocin nesosalve alene, som f.eks. mupirocin nesosalve i kombinasjon med klorheksidin kroppsvask, og/eller 3) studier som undersøker effekt av mupirocin nesosalve alene sammenliknet med andre profylaksetiltak som f.eks. klorheksidin kroppsvask. Det er imidlertid ikke sikkert at dette ville gitt et klarere bilde av effekt og sikkerhet ved bruk av mupirocin som infeksjonsprofylakse, ettersom hverken populasjonen eller intervensjonen/komparatoren da hadde vært direkte relevant for

forsknings spørsmålet. Et annet alternativ kunne vært å inkludere studier uavhengig av studiedesign. Ved en slik strategi hadde man inkludert RCTer, men også andre typer studier som for eksempel registerstudier, observasjonsstudier og ikke-kontrollerte intervensjonsstudier. Selv om dette potensielt kunne gi oss flere studier å inkludere og dermed mer data, er det likevel ikke sikkert at det kunne gi klarere svar på effekt og sikkerhet ved bruk av mupirocin som infeksjonsprofylakse.

Ettersom vi baserte vårt litteratursøk på litteratursøket i metodevurderingen fra Ontario Health, har vi heller ikke laget et eget søk for å spesifikt fange opp litteratur om resistensutvikling. Ettersom utfallsmålene i PICOS inkluderer uønskede hendelser som f.eks. resistensutvikling, regner vi med at vi har fanget opp og inkludert alle studier som rapporterer på dette, forutsatt at studiene også tilfredsstilte de resterende inklusjonskriteriene i PICOS. Vi anerkjenner likevel at vi potensielt kunne identifisert flere studier om mupirocin-resistens, dersom vi hadde åpnet for andre studiedesign enn kun RCTer.

---

## Bruk av mupirocin i Norge

---

Mupirocin er ikke markedsført i Norge, og brukes derfor på godkjeningsfritak. I MRSA-veilederen oppgis det at sanering av påvist bærerskap av MRSA gjøres med mupirocin (14). Dette samsvarer med indikasjonsområde oppgitt i den danske produktomtalen av Bactroban (mupirocin) nesesalve som er indisert til behandling av methicillin-resistente stafylokokker i nesen. Bactroban 2% krem og salve er imidlertid indisert til henholdsvis sekundært infiserte, traumatiske lesjoner, og hudinfeksjoner forårsaket av mupirocin-sensitive bakterier (21). Etter kontakt med Norsk forening for otorhinolaryngologi, hode- og halskirurgi og Norsk forening for dermatologi og venerologi virker det ikke som om mupirocin er i utstrakt bruk i Norge (44;45), men det er likevel rapportert at mupirocin også kan brukes til behandling av sår i nese som ikke lar seg behandle med fucidin (46).

Mupirocin kan også brukes i behandlingsstrategier utenfor godkjent indikasjonsområde (off-label). Ifølge Lexicomp brukes mupirocin nesesalve blant annet off-label som infeksjonsprofylakse (19). I Norge virker det som om mupirocin nesesalve som infeksjonsprofylakse ved protesekirurgi er innført ved Drammen og Kongsberg sykehus i Vestre Viken. Årsaken er trolig en studie fra 2021, gjennomført ved nettopp Drammen og Kongsberg sykehus, som undersøkte effekt av tiltak for å redusere forekomst av alvorlig infeksjon med *S. aureus* etter protesekirurgi (47). I studieperioden 2018-2020 ble først triklosanbelagte suturer innført (februar 2018), deretter profylaksebehandling med mupirocin nesesalve (september 2018) og klorheksidin kroppsvask og munnskyll (april 2019) (47). En tilsynssykepleier sørget for at prosedyren ble fulgt (47). Historiske data om forekomst av *S. aureus* infeksjon etter proteseoperasjon fra og med 2013 frem til studiestart i 2018 ble brukt som sammenlikningsgrunnlag (47). Resultatene viste nedgang i alvorlige infeksjoner med *S. aureus* fra og med første tiltak ble innført, og holdt seg lav gjennom hele studieperioden (47). Ettersom studien ikke er en RCT med kontrollgruppe som har mottatt ingen behandling eller placebobehandling, og fordi flere tiltak ble innført suksessivt og additivt, er det vanskelig å si noe om effekten av mupirocin alene på forekomst av alvorlige infeksjon med *S. aureus* etter proteseoperasjon. I tillegg kan tilsynssykepleiers vurdering av om studieprosedyrene

ble fulgt, ses på som et eget tiltak, der helsepersonell kan ha blitt mer bevisste på å forebygge infeksjon i sitt daglige virke.

Drammen sykehus i Vestre Viken gjennomførte også en mini-metodevurdering (2023) om perioperativ dekolonisering av *S. aureus* for å redusere forekomst av alvorlig postoperativ sårinfeksjon (40). Det er litt vanskelig å forstå hvilken populasjon som er lagt til grunn i mini-metodevurderingen. I PICOS er populasjon oppgitt å være «Operasjonspasienter der alvorlige post operative sårinfeksjoner er en betydelig risiko i klinisk praksis, som for eksempel proteseoperasjoner i store ledd, thoraxkirurgi, og spinalkirurgi med implantater» (40), mens det senere skrives at «Vår minimetodevurdering er begrenset til leddprotesekirurgi i store ledd». Samtidig har forfatterne inkludert flere systematiske oversikter som består av primærstudier hvor det også er gjennomgått andre kirurgiske inngrep enn protesekirurgi og thoraxkirurgi, som for eksempel gastrointestinalkirurgi, lungekirurgi, keisersnitt, og liknende. Metoden som undersøkes fremstår også som uklar, da det dette beskrives veldig uspesifikt under Intervensjon i PICOS som «Reduksjon av pasientens biobyrd med *S. aureus* i sammenheng med operasjon. Fremfor alt i ytre nese og på hud.», og senere som «Perioperativ dekolonisering av nese, hud og eventuelt svelg mhp på *S. aureus* i forbindelse med kirurgi». Litteratursøket som er beskrevet i mini-metodevurderingen gir likevel inntrykk av at forfatterne egentlig har vært interessert i å undersøke effekt av de samme tiltakene som beskrevet i Duvaland-artikkelen (2021), hvilket inkluderer triklosanbelagte suturer, i tillegg til mupirocin nesesalve, klorheksidin kroppsvask og klorheksidin munnskyll (40;47). Selv om de systematiske oversiktene inkludert i mini-metodevurderingen hovedsakelig består av primærstudier som undersøker effekt av mupirocin nesesalve og/eller klorheksidin kroppsvask, er det også inkludert primærstudier som har undersøkt systematisk effekt av ulike antibiotika etter peroral eller intravenøs administrasjon.

Selv om forfatterne skriver at det er betydelig heterogenitet og varierende kvalitet blant de inkluderte systematiske oversiktene, anser de likevel litteraturen samlet sett som egnet til å besvare forskningsspørsmålet (40). Videre konkluderes det med at metoden bør fortsette å være en del av den kliniske rutinen ved sykehuset (40). Ettersom mini-metodevurderingen ikke har et klart forskningsspørsmål, og heller ikke har vært spesifikk i beskrivelse av hva «metoden» egentlig går ut på, utover dekolonisering av *S. aureus* i forbindelse med operasjon, mener vi at det ikke er grunnlag for å konkludere at den innførte metoden ved Drammen sykehus i Vestre Viken bør videreføres. Dette er blant annet på bakgrunn av at mini-metodevurderingen er basert på et meget heterogent litteraturgrunnlag som har blitt inkludert på lite spesifikke seleksjonskriterier (det vil si PICOS).

---

## Anbefalinger i retningslinjer

---

I metodevurderingen fra Ontario Health, identifiserte forfatterne seks internasjonale retningslinjer som gir anbefalinger rundt bruk av mupirocin for nasal dekolonisering av *S. aureus* (5). Utdrag fra disse retningslinjene er presentert i [Vedlegg 6](#). Totalt sett anbefaler retningslinjene bruk av mupirocin nesesalve for nasal dekolonisering av *S. aureus* med eller uten klorheksidin kroppsvask, før ortopediske eller kardiologiske inngrep for pasienter som er kjente bærere av *S. aureus* (5).

---

## Mupirocin og resistensutvikling

---

I metodevurderingen fra Ontario Health (2022), viste kun tre av de totalt 12 inkluderte studiene resultater på antibiotikaresistens (5). Av disse, var det bare én studie som rapporterte en liten mengde mupirocin-resistens (5;48).

I en oversiktsartikkel fra 2009, gir Patel og medarbeidere en narrativ oppsummering av klinisk bruk av mupirocin og resistensutvikling (24). Det fremkommer at studier har vist at tilgjengelighet av mupirocin utenfor helsetjenesten kan gi høye nivåer av mupirocin-resistens, men at dette kan være reversibelt ved innføring av restriksjoner for bruk (24). Videre beskrives det at bruk til dekolonisering ved stafylokokkutbrudd i helsetjenesten er effektivt og sjelden assosiert med mupirocin-resistens (24). Det er mulig at dette blant annet kan skyldes at dekoloniseringsstrategiene også inkluderer flere andre intervensjoner enn bare mupirocin, samt at behandlingen gis kun til innlagte pasienter i en begrenset tidsperiode (24). Mupirocin-resistens har imidlertid blitt observert ofte ved vedvarende, rutinemessig bruk av mupirocin-basert dekolonisering for å begrense endemisk infeksjon og spredning blant inneliggende pasienter (24). Likevel har studier funnet liten grad av mupirocin-resistens ved perioperativ mupirocin-basert dekolonisering av kirurgiske pasienter (24).

### MRSA og mupirocin-resistens i Norge

På verdensbasis er MRSA en ledende årsak til bakterieinfeksjoner både i og utenfor helsetjenesten (13). I Norge derimot, er forekomsten av MRSA vesentlig lavere, men dersom dette endres, vil behandling av stafylokokkinfeksjoner kunne bli vanskeligere og mer kostbart (14;15). I 2022 ble det rapportert om 1934 personer diagnostisert med MRSA i Norge, hvorav 843 infeksjoner og 1091 koloniseringer (15). Dette gir en insidensrate for MRSA på henholdsvis 16 og 22 tilfeller per 100 000 personår (15). Prevalens var 1,0 % og 1,5 % for MRSA-isolater i kultur fra henholdsvis blod og sår (15). Testing av 1895 humane MRSA-isolater i 2021 identifiserte en resistensrate for mupirocin på 1,2 % i Norge (15).

---

### Helseøkonomisk perspektiv

---

Resultater fra en gjennomgang av utenlandske helseøkonomiske studier viste at universell dekolonisering med mupirocin synes å være mer kostnadseffektivt enn målrettet dekolonisering og ingen dekolonisering. Overføringsverdien av disse studiene til en norsk setting når det gjelder kostnader er imidlertid begrenset. Det er dermed behov for flere studier av typen utført av Rørvik og Sakhi (39) om kostnader forbundet med sykehusinfeksjoner i Norge. I størst mulig grad bør man forsøke å differensiere mellom type infeksjon (overfladisk og dyp) samt type kirurgisk inngrep.

---

# Konklusjon

Det eksisterende evidensgrunnlaget er svært begrenset, og det er derfor ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt på postoperative infeksjoner eller risiko for resistensutvikling ved bruk av mupirocin nesesalve som infeksjonsprofylakse ved protesekirurgi. Det foreligger evidens på at vedvarende og høyt forbruk av mupirocin kan øke resistensnivået, men evidensgrunnlaget er for begrenset til å kunne konkludere på om innføring av mupirocin nesesalve som infeksjonsprofylakse ved alle ortopediske proteseoperasjoner vil føre til en tilsvarende økning i mupirocin-resistens.

En gjennomgang av helseøkonomiske studier viser at universell dekolonisering er mer kostnadseffektiv enn målrettet dekolonisering og ingen dekolonisering. Det er imidlertid begrenset overførbarhet til en norsk setting, og det er stor usikkerhet knyttet til størrelsesorden på kostnadene som eventuelt ville bli unngått som følge av forebygging med mupirocin ved ortopediske operasjoner i Norge. Vårt scenario, som bygger på spesifikke forutsetninger, antyder at det vil svare seg ved en kostnad per unngått infeksjon på NOK 90 000 eller mer.

---

# Referanser

1. Furnes O, Hallan G, Hole R, Dybvik E, Stenvik S, Fenstad AM. Nasjonalt Register for Leddproteser - Årsrapport for 2021 med plan for forbedringstiltak. Nasjonalt Register for Leddproteser; Nasjonalt Servicemiljø for Medisinske Kvalitetsregistre; 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/muskel-og-skjelett/nasjonalt-register-leddproteser>
2. Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, Pinkston CM, Tucker C, Seligson D. Surgical Wound Classification and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev 2017;1(3):e022. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00022
3. Evans HL, Hedrick TL. Overview of the evaluation and management of surgical site infection [Nettside]. USA: UpToDate [oppdatert Mai 2023; lest 27.06.2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-evaluation-and-management-of-surgical-site-infection?search=surgical%20site%20infection&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-evaluation-and-management-of-surgical-site-infection?search=surgical%20site%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. Folkehelseinstituttet. Overvåkingsmal for NOIS-POSI [Nettside]. Norge: FHI [lest 13.09.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sm/overvaking/nois/insidens-nois-posi/registreringsmal-for-nois-posi/>
5. Ontario Health. Pre-surgical Nasal Decolonization of Staphylococcus aureus: A Health Technology Assessment. Ontario Health Technology Assessment Series 2022;22(4):1-165.
6. Weigelt JA, Lipsky BA, Tabak YP, Derby KG, Kim M, Gupta V. Surgical site infections: Causative pathogens and associated outcomes. Am J Infect Control 2010;38(2):112-20. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.06.010
7. Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner. Kort rapport med tall fra 2020: Helsetjenesteassosierte infeksjoner etter utvalgte kirurgiske inngrep [21.12.2021]. Norge: Folkehelseinstituttet; 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2021/kort-rapport-med-tall-fra-2020-helsetjenesteassosierte-infeksjoneretter-utv/>
8. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus [Nasjonal faglig retningslinje]. Norge: Helsedirektoratet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/antibiotikaprofylakse-ved-kirurgi>



9. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Overgaard S, Pedersen AB, Hailer NP, et al. Increasing risk of revision due to infection after primary total hip arthroplasty: results from the Nordic Arthroplasty Register Association. *Acta Orthop* 2023;94:307-15. DOI: 10.2340/17453674.2023.13648
10. Langvatn H, Lutro O, Dale H, Schrama JC, Hallan G, Espehaug B, et al. Bacterial and Hematological Findings in Infected Total Hip Arthroplasties in Norway Assessment of 278 Revisions Due to Infection in the Norwegian Arthroplasty Register. *Open Orthop J* 2015;9:445-9. DOI: 10.2174/1874325001509010445
11. Patel R. Periprosthetic Joint Infection. Reply. *N Engl J Med* 2023;388(15):1439. DOI: 10.1056/NEJMc2302028
12. Folkehelseinstituttet. Stafylokokkinfeksjoner (inkl. MRSA-infeksjoner) - veileder for helsepersonell I: Bruun T, Lange H, red. Smittevernveilederen [Norge: Folkehelseinstituttet [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sm/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/stafylokokkinfeksjoner-inkl.-mrsa-i?term=>
13. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18033. DOI: 10.1038/nrdp.2018.33
14. Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet. MRSA-veilederen - Nasjonal veileder for å forebygge spredning av meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) i helseinstitusjoner [Rapport]. Norge: Folkehelseinstituttet; 2009. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2009-og-eldre/mrsa-veilederen.pdf>
15. NORM/NORM-VET 2022: Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø; Oslo: Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober; Folkehelseinstituttet; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.unn.no/fag-og-forskning/norm-norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hos-mikrober>
16. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data [Rapport]. København: WHO Regional Office for Europe; 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
17. Nasjonalt referanselaboratorium for MRSA. Årsrapport 2022. Trondheim: Nasjonalt referanselaboratorium for MRSA; 2023. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/nasjonalt-referanselaboratorium-mrsa#arsrapporter>
18. Drugbank online. Mupirocin [Nettside]. Canada: Drugbank online [oppdatert 23.06.2023; lest 23.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00410>
19. Lexicomp. Mupirocin: Drug information [Nettside]. USA: UpToDate [lest 23.06.2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.uptodate.com/contents/mupirocin-drug-information?source=mostViewed\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/mupirocin-drug-information?source=mostViewed_widget)

20. Electronic medicines compendium. Bactroban Nasal Ointment 2% [Nettside]. Storbritannia: Datapharm [lest 26.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1155/smpc>
21. Lægemiddelstyrelsen. Bactroban Nasal, næsesalve (Paranova) [Produktomtale (SPC)]. Danmark: Lægemiddelstyrelsen; 2022. Tilgjengelig fra: <https://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=bactroban&button=S%C3%B8g>
22. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Bactroban, creme [Produktomtale (SPC)]. Danmark: Lægemiddelstyrelsen; 2022. Tilgjengelig fra: <https://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=bactroban&button=S%C3%B8g>
23. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Bactroban, salve [Produktomtale (SPC)]. Danmark: Lægemiddelstyrelsen; 2022. Tilgjengelig fra: <https://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=bactroban&button=S%C3%B8g>
24. Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA. Mupirocin resistance. *Clin Infect Dis* 2009;49(6):935-41. DOI: 10.1086/605495
25. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1):210. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4
26. Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, et al. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35(4):353-8. DOI: 10.1086/341025
27. MedCalc Software Ltd. MedCalc Statistical Software 22.014 utg. Belgia 2023
28. National Institute for Health and Care Excellence. Surgical site infection: prevention and treatment: [A] Evidence review for effectiveness of nasal decolonisation in prevention of surgical site infection. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2019. NICE guideline NG125. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569834/>
29. Young LS, Winston LG. Preoperative use of mupirocin for the prevention of healthcare-associated *Staphylococcus aureus* infections: a cost-effectiveness analysis. *Infection control and hospital epidemiology* 2006;27(12):1304-12. DOI: 10.1086/509837
30. Wassenberg MWM, de Wit GA, Bonten MJM. Cost-effectiveness of preoperative screening and eradication of *Staphylococcus aureus* carriage. *PloS one* 2011;6(5):e14815-NA. DOI: 10.1371/journal.pone.0014815
31. Courville XF, Tomek I, Kirkland KB, Bihle M, Kantor SR, Finlayson SRG. Cost-Effectiveness of Preoperative Nasal Mupirocin Treatment in Preventing Surgical Site Infection in Patients Undergoing Total Hip and Knee Arthroplasty: A Cost-Effectiveness Analysis. *Infection control and hospital epidemiology* 2012;33(2):152-9. DOI: 10.1086/663704

32. Stambough JB, Nam D, Warren DK, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL, et al. Decreased Hospital Costs and Surgical Site Infection Incidence With a Universal Decolonization Protocol in Primary Total Joint Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2016;32(3):728-34. DOI: 10.1016/j.arth.2016.09.041
33. Williams DM, Miller AO, Henry MW, Westrich GH, Ghomrawi HMK. Cost-Effectiveness of Staphylococcus aureus Decolonization Strategies in High-Risk Total Joint Arthroplasty Patients. *The Journal of arthroplasty* 2017;32(9):S91-S6. DOI: 10.1016/j.arth.2017.01.050
34. Kline SE, Sanstead EC, Johnson JR, Kulasingam SL. Cost-effectiveness of pre-operative Staphylococcus aureus screening and decolonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39(11):1340-6. DOI: 10.1017/ice.2018.228
35. Kerbel YE, Sunkerneni AR, Kirchner GJ, Prodromo J, Moretti VM. The Cost-Effectiveness of Preoperative Staphylococcus aureus Screening and Decolonization in Total Joint Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2018;33(7):S191-S5. DOI: 10.1016/j.arth.2018.01.032
36. Rennert-May E, Conly J, Smith S, Puloski S, Henderson E, Au F, et al. A cost-effectiveness analysis of mupirocin and chlorhexidine gluconate for Staphylococcus aureus decolonization prior to hip and knee arthroplasty in Alberta, Canada compared to standard of care. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:113. DOI: 10.1186/s13756-019-0568-5
37. Tonotsuka H, Sugiyama H, Amagami A, Yonemoto K, Sato R, Saito M. What is the most cost-effective strategy for nasal screening and Staphylococcus aureus decolonization in patients undergoing total hip arthroplasty? *BMC musculoskeletal disorders* 2021;22(1):129-. DOI: 10.1186/s12891-021-04008-y
38. Computas. Rapport om sykehusinfeksjoner [Rapport]. Tilgjengelig fra: <https://computas.com/referanser/rapport-om-sykehusinfeksjoner-for-deconx/>
39. Rørvik MG, Sakhi PK. Kostnader ved sykehusinfeksjoner: Et bedriftsøkonomisk perspektiv på kostnadene av sykehusinfeksjoner etter innsettelse av totalhofteprotese [mastergrad]. Bergen: Norges handelshøyskole; 2020. Tilgjengelig fra: <https://hdl.handle.net/11250/2681060>
40. Walberg M. Perioperativ dekolonisering av S. aureus for å redusere forekomst av alvorlig postoperativ sårinfeksjon [mini-metodevurdering]. Vestre Viken HF; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.minimetodevurdering.no/minimetodevurdering/?id=120460>
41. Sykehusapotekene Oslo, Ullevål. Personlig meddelelse. 26.06.2023.
42. Furnes O, Hallan G, Hole R, Dybvik E, Stenvik S, Fenstad A. Nasjonalt register for leddproteser: Årsrapport for 2022 med plan for forbedringstiltak. Bergen: Haukeland universitetssjukehus; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/muskel-og-skjelett/nasjonalt-register-leddproteser>
43. Nye metoder. Mupirocin [Nettside]. Norge: Nye metoder [lest 31.08.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/mupirocin>

44. Hans Kristian Røkenes, Norsk forening for otorhinolaryngologi, hode- og halskirurgi. Mupirocin bruk i Norge Epostkommunikasjon til: Ingrid Kristine Ohm, Norge, 13.09.2023.
45. Ingeborg Margrethe Bachmann, Norsk forening for dermatologi og venerologi Mupirocin bruk i Norge. E-postkommunikasjon til: Ingrid Kristine Ohm, Norge, 13.09.2023.
46. Marit Erna Austeng, Mupirocin bruk i Norge. Personlig meddelelse til: Ingrid Kristine Ohm, Norge, 31.08.2023.
47. Duvaland E, Villumsen S, Walberg M, Hanch-Hansen V, Olsson M, Maansson L. Journey to zero serious bacterial prosthetic joint infection. *BMJ Open Qual* 2021;10(4). DOI: 10.1136/bmjopen-2020-001134
48. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002;346(24):1871-7. DOI: 10.1056/NEJMoa003069
49. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg* 2017;224(1):59-74. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029
50. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(3):195-283. DOI: 10.2146/ajhp120568
51. Ling ML, Apisarnthanarak A, Abbas A, Morikane K, Lee KY, Warriar A, et al. APSIC guidelines for the prevention of surgical site infections. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:174. DOI: 10.1186/s13756-019-0638-8
52. Bonnar P, Dhar P, Rotstein O, Morris A, Downing M, Pearsall E, et al. Surgical site infection prevention. A Clinical Practice Guideline developed by the University of Toronto's Best Practice in Surgery in collaboration with the Antimicrobial Stewardship Program [Retningslinjer]. Canada: University of Toronto; 2017. Tilgjengelig fra: <http://bestpracticeinsurgery.ca/wp-content/uploads/2017/11/SSI-BPS-CPG-Nov20.pdf>
53. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. Geneva: World Health Organization; 2016. Tilgjengelig fra: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250680>

# Vedlegg 1

## Ordliste og forkortelser

Term	Definition
<b>ABC</b>	Activity Based Costing
<b>AUP</b>	Apotekenes utsalgspris
<b>CAD</b>	Canadiske dollar
<b>DRG</b>	Diagnoserelaterte grupper
<b>Endogen</b>	Noe som har intern årsak eller opprinnelse
<b>Grå litteratur</b>	Litteratur som ikke er publisert i formelle, kommersielle kanaler, som f.eks. tidsskrift. Eksempel på grå litteratur er rapporter utarbeidet fra offentlige etater som f.eks. FHI.
<b>HTA</b>	Metodevurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	10. revisjon av Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. System</i> )
<b>ileS</b>	Gen som koder for isoleucyl tRNA syntetase
<b>Isoleucyl tRNA syntetase</b>	Enzym som katalyserer aminoacetylering av transport RNA (dvs. feste av aminosyrer til tilhørende transport RNA, i voksende polypeptidkjede). Har essensiell rolle i proteinmetabolismen.
<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>KPP</b>	Kostnad Per Pasient
<b>MIC</b>	Minimum inhibitorisk konsentrasjon; laveste konsentrasjon av et antibiotikum som hemmer vekst av en bakterie ( <i>minimum inhibitory concentration</i> )
<b>MRSA</b>	Methicillin-resistent <i>S. aureus</i>
<b>MSSA</b>	Methicillin-sensitiv <i>S. aureus</i>
<b>mva</b>	Merverdiavgift
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NOIS</b>	Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner
<b>NOK</b>	Norske kroner
<b>OCCI</b>	<i>Ontario Case Costing Initiative</i>
<b>Off-label</b>	Bruk av legemiddel uten at legemidlet har markedsføringstillatelse
<b>PICOS</b>	Populasjon, Intervensjon, Komparator, Utfallsmål, Studiedesign

<b>QALY</b>	Kvalitetsjusterte leveår ( <i>Quality adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	Randomisert kontrollert studie
<b>Relativ risiko</b>	Ratio som uttrykker risiko for et utfall. Beregnes som risiko for et gitt utfall i én behandlingsgruppe delt på risikoen for det samme utfallet i en annen behandlingsgruppe.
<b><i>S. aureus</i></b>	<i>Staphylococcus aureus</i> ; gule stafylokokker
<b>SPC</b>	Produktomtale ( <i>Summary of Product Characterisation</i> )
<b>SSI</b>	Postoperative sårinfeksjoner i operasjonssted ( <i>Surgical site infection</i> )
<b>tRNA</b>	Transport RNA
<b>USD</b>	Amerikanske dollar

## Vedlegg 2

---

### Renhetsgrad operasjon

---

Oversikt over kirurgens definisjon av renhetsgrad, i henhold til Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner (NOIS) (4).

Klasse	Klassifisering	Definisjon
<b>Klasse 1</b>	Rene sår (C)	Ikke-infiserte operasjonssår uten tegn til betennelsesreaksjon, og hvor verken luftveier, gastrointestinaltractus, urogenitaltractus eller nese-svelgkaviteten er berørt. I tillegg er de lukket primært, og om nødvendig drenert med lukket drenasje. Operasjonssår etter inngrep pga. ikke-penetrerende (stumpe) traumer bør plasseres i denne kategorien.
<b>Klasse 2</b>	Rene og kontaminerte sår (CC)	Operasjonssår hvor luftveier, gastrointestinal- eller urogenitaltractus er berørt under kontrollerte betingelser og uten uvanlig forurensing. Spesielt operasjoner i galleveier, appendix, vagina og svelg kan plasseres i denne kategori, dersom det ikke er tegn til infeksjon og det ikke har oppstått større svikt i teknikken.
<b>Klasse 3</b>	Kontaminerte sår (CO)	Åpne, friske, traumatiske sår; operasjoner med stor svikt i den aseptiske teknikk eller med mye søl fra mage-tarmtractus og sår hvor det viser seg at man finner akutt ikke-purulent betennelsesreaksjon.
<b>Klasse 4</b>	Urene og infiserte sår (D)	Gamle traumatiske sår med rester av devitalisert vev og alle sår med klinisk manifest infeksjon, eller perforerte innvoller. Denne definisjonen peker på at mikroorganismene som forårsaker den postoperative sårinfeksjonen var til stede i operasjonsområdet før operasjonen.

---

## Klassifisering av infeksjon i operasjonsområde

---

Oversikt over klassifisering av infeksjon i operasjonsområde i henhold til NOIS (4).

Klassifisering	Beskrivelse
<b>Overflatisk postoperativ sårinfeksjon</b>	<p>Infeksjon som oppstår innen 30 dager etter operasjonen, OG Omfatter kun hud og subkutant vev omkring snittet, OG Minst ett av de følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Purulent sekresjon fra det overflatiske snittet, laboratoriebekreftet eller ikke</li><li>- Isolering av mikroorganismer ved dyrking av væske eller vev fra det overfladiske snittet, i prøve tatt ved aseptisk teknikk</li><li>- Minst ett av følgende tegn eller symptomer på infeksjon: smerte eller ømhet, lokal hevelse, rødhet, varme OG det overflatiske snittet med hensikt er åpnet av kirurg, med mindre dyrking fra såret er negativ</li><li>- En kirurg eller behandlende lege har stilt diagnosen overflatisk postoperativ sårinfeksjon</li></ul>
<b>Dyp postoperativ sårinfeksjon</b>	<p>Infeksjon som oppstår innen 30 dager etter operasjon uten innsetting av implantat, eller 90 dager etter operasjon med innsetting av implantat, OG Infeksjonen synes å være relatert til operasjonen, OG Infeksjonen omfatter dypt bløtvev omkring snittet, OG Minst ett av de følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Purulent sekresjon fra det dype snittet, men ikke fra organ/hulromdelen av operasjonsområdet</li><li>- Et dypt snitt åpner seg spontant eller åpnes med hensikt av kirurg når pasienten har minst ett av følgende tegn eller symptomer: feber (&gt;38 °C), lokal smerte eller ømhet, med mindre snittet er dyrkingsnegativt</li><li>- En abscess eller andre tegn på infeksjon som omfatter det dype snittet blir påvist ved direkte undersøkelse, under reoperasjon eller ved histopatologisk eller radiologisk undersøkelse</li><li>- En kirurg eller behandlende lege har stilt diagnosen dyp postoperativ sårinfeksjon</li></ul>
<b>Postoperativ infeksjon i organ/hulrom</b>	<p>Infeksjon som oppstår innen 30 dager etter operasjon uten innsetting av implantat, eller 90 dager etter operasjon med innsetting av implantat, OG Infeksjonen synes å være relatert til operasjonen, OG Infeksjonen omfatter alle andre deler av kroppen enn snittet, som ble åpnet eller manipulert under en operasjon, OG Minst ett av de følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Purulent sekresjon fra et dren lagt inn med separat innstikkssted i organet/hulrommet</li><li>- Isolering av mikroorganismer ved dyrking av væske eller vev fra organet/hulrommet, i prøve tatt ved aseptisk teknikk</li><li>- En abscess eller andre tegn på infeksjon som omfatter organet/hulrommet blir påvist ved direkte undersøkelse, under reoperasjon eller ved histopatologisk eller radiologisk undersøkelse</li><li>- En kirurg eller behandlende lege har stilt diagnosen postoperativ infeksjon i organ/hulrom</li></ul>



# Vedlegg 3

---

## Litteratursøk

---

Litteratursøk effekt & sikkerhet

Søkedato: 2023-06-19

Søkeansvarlig: Elisabet Hafstad

Fagfellevurdering: Tonje Lehne Refsdal

### Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 15, 2023>

Advanced search

1	Mupirocin/ or (bactroban* or centany or muciprocin* or mupirocin* or pseudomonic acid).ti,bt,kf,ab.	2382
2	exp Staphylococcal Infections/pc or Preoperative Care/ or (("S Aureus" or staph* aureus or SA-infect* or staphylococc* or MRSA or MSSA) and (decoloni* or de-coloni* or decontaminat* or de-contaminat* or eradicat* or periop* or peri-op* or preop* or pre-op* or presurg* or pre-surg*)).ti,bt,kf,ab.	78836
3	((periop* or peri-op* or preop* or pre-op* or presurg* or pre-surg*) and (decoloni* or de-coloni* or decontaminat* or de-contaminat* or eradicat*) and ("S Aureus" or staph* aureus or SA-infect* or staphylococc* or MRSA or MSSA)).ti,bt.	33
4	(1 and 2) or 3	846
5	(2021062* or 202107* or 202108* or 202109* or 20211* or 2022* or 2023*).dt.	3155527
6	4 and 5	54

### Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 6 of 12, June 2023

Advanced search > Search manager

#1	[mh ^Mupirocin] OR (bactroban* OR centany* or muciprocin* OR mupirocin* OR pseudomonic NEXT acid)	622
#2	[mh "Staphylococcal Infections"/PC] OR [mh ^"Preoperative Care"] OR ((S NEXT aureus" OR staph* NEXT aureus OR staphylococc* OR SA NEXT infect* OR MRSA OR MSSA) and (decoloni* OR de-coloni* OR decontaminat* OR de-contaminat* OR eradicat* OR periop* OR peri-op* OR preop* OR pre-op* OR presurg* OR pre-surg*))	6532

#3	((periop* OR peri-op* OR preop* OR pre-op* OR presurg* OR presurg*) and (decoloni* OR de-coloni* OR decontaminat* OR decontaminat* OR eradicat*) and (S NEXT aureus OR staph* NEXT aureus OR SA NEXT infect* OR staphylococc* OR MRSA OR MSSA)):ti	8
#4	(#1 AND #2) OR #3 with Cochrane Library publication date from Jun 2021 to present, in Trials	16

### Clinical Trials

(bactroban OR centany OR muciprocin OR mupirocin OR "pseudomonic acid" OR "BRL 4910A" OR BRL-4910A OR BRL4910A)	100
[Search > Other terms]	

### ICTRP

bactroban OR centany OR muciprocin OR mupirocin OR mupirocina OR mupirocine OR "pseudomonic acid" OR "BRL 4910A" OR BRL-4910A OR BRL4910A	152
[Basic Search]	

### Litteratursøk helseøkonomi

Bibliotekar gjennomførte i slutten av februar 2023 ved hjelp av verktøyet CitationChaser et siteringssøk (forwards) på 11 RCTer og 3 helseøkonomiske evalueringer inkludert i rapporten fra Ontario Health. Disse 14, var sitert i til sammen 1849 unike publikasjoner. Referansene ble importert til referansehåndteringsverktøyet EndNote. Av de 1849 referansene, hadde 57 enten cost eller budget i tittel/nøkkelord (søkefunksjon i EndNote).

Søkeresultatene fra siteringssøket ble supplert med 33 referanser fra et snevert søk i Ovid MEDLINE. Søkene var ikke ment å være uttømmende, og strategien ble ikke fagfelleverdert.

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 28, 2023>

Advanced search

1	Mupirocin/ or Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/ or exp Staphylococcal Infections/pc or Surgical Wound Infection/pc	39317
2	((preoperative or pre-operative or presurgical or pre-surgical) and (decoloni* or de-coloni* or decontaminat* or decontaminat* or eradicat* or mupirocin*)).ti,bt.	69
3	((arthroplast* or hip or joint* or knee or orthoped* or orthopaed* or periprosthe* or prosthe*) and (decoloni* or de-coloni* or decontaminat* or de-contaminat* or eradicat* or mupirocin*)).ti,bt.	150
4	exp "Costs and Cost Analysis"/ or ec.fs. or cost*.ti,bt.	570601

5	(1 or 2 or 3) and 4	1201
6	(202105* or 202106* or 202107* or 202108* or 202109* or 20211* or 2022* or 2023*).dt.	2903292
7	5 and 6	33

---

# Vedlegg 4

---

## Ekskluderte artikler

---

Referanse fra Rayyan	Begrunnelse
<b>NCT00156377</b> , GlaxoSmithKline, Muenster UH. Prophylaxis With Intranasal Mupirocin for Prevention of S. Aureus Infections: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00156377">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00156377</a> ; 2002	Studieregistrering. Står oppgitt i studieregistreringen at populasjon inkluderer ulike typer kirurgiske inngrep. Er kun relevant dersom resultatene for ortopediske inngrep presenteres separat. Finner ikke publisert fulltekst artikkel.

## Vedlegg 5

### Inkluderte artikler

<b>Kalmeijer et al (26)</b>	<b>Surgical Site Infections in Orthopedic Surgery: The Effect of Mupirocin Nasal Ointment in a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study</b>		
<b>Forfattere</b>	M. D. Kalmeijer, H. Coertjens, P. M. van Nieuwland-Bollen, D. Bogaers-Hofman, G. A. J. de Baere, A. Stuurman, A. van Belkum, and J. A. J. W. Kluytmans		
<b>År</b>	2002		
<b>Tidsskrift</b>	Clinical Infectious Diseases		
<b>Populasjon</b>	Personer som gjennomgikk elektiv ortopedisk kirurgi med bruk av implantat. Inkluderte også personer som gjennomgikk revisjonsoperasjoner av samme type.		
<b>Intervensjon</b>	Mupirocin nesesalve 2,15 %		
<b>Komparator</b>	Placebo nesesalve, basert på parafin og Softisan		
<b>Utfallsmål</b>	Postoperativ infeksjonsrate, postoperativ infeksjonsrate som skyldes <i>S. aureus</i> , postoperativ infeksjonsrate som skyldes endogen <i>S. aureus</i> , varighet av sykehusopphold		
<b>Studiedesign</b>	Dobbeltblindet RCT		
<b>Hensikt</b>			
Undersøke effekt av perioperativ mupirocin nesesalve med hensyn på forebygging av postoperativ sårinfeksjon ved ortopediske inngrep med kunstig implantat.			
<b>Metode</b>			
Pasientene ble behandlet med mupirocin eller placebo nesesalve i begge neseborene to ganger daglig, fra og med innleggelse på sykehuset (ofte dagen før det planlagte inngrepet). Før inngrepet ble minst to doser nesesalve administrert. Pasientene ble fulgt opp i én måned etter inngrepet, ved hjelp av telefonsamtale og spørreskjema.			
<b>Pasientkarakteristika</b>	<b>Mupirocin (n=315)</b>	<b>Placebo (n=299)</b>	
Alder	63 ± 14	63 ± 15	
Immunsuppresjon	5 (2 %)	6 (2 %)	
Bærere av <i>S.aureus</i> i nese ved baseline	95 (30 %)	86 (29 %)	
Kirurgisk inngrep	Total hofte	128 (41 %)	133 (45 %)
	Revisjon – total hofte	26 (8 %)	21 (7 %)
	Totalt kne	97 (31 %)	81 (27 %)
	Revisjon – totalt kne	4 (1 %)	8 (3 %)
	Rygg	50 (16 %)	50 (17 %)
	Andre	10 (3 %)	6 (2 %)
<b>Konklusjon</b>			
“Although this study did not answer its initial question, 2 important lessons can be learned. First, paying serious attention to SSI by performing active surveillance—in this case, through performing an intervention study—is a highly effective way to prevent SSI. Considering the near disappearance of deep SSI, <b>additional measures, such as the use of mupirocin nasal ointment, may have no additional effect.</b> Second, <b>future studies should seriously consider the effect of the study itself on the SSI rate in their power calculations. This effect may even be stronger than the effect of the intervention studied.</b> ”			

n: antall pasienter, RCT: randomisert kontrollert studie, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, SSI: postoperative sårinfeksjoner på operasjonssted

## Vedlegg 6

### Retningslinjer som omtaler mupirocin profylakse

I metodevurderingen fra Ontario Health (2022) identifiserte forfatterne seks retningslinjer som gir anbefalinger rundt bruk av mupirocin for nasal dekolonisering av *S. aureus* (5). Under følger oversikt over disse seks retningslinjene med utdrag som omhandler mupirocin og ortopediske inngrep, hentet fra tabell 1 i metodevurderingen fra Ontario Health (5).

Retningslinjeforfatter; år	Utdrag fra retningslinjen
American College of Surgeons and Surgical Infection Society; 2016 (49)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bestemmelser om global <i>S. aureus</i> screening og dekoloniserings protokoller skal implementeres eller ikke <b>bør avhenge av baseline SSI og MRSA rate.</b></li><li>• Retningslinjer for klinisk praksis fra <i>American Society of Health-System Pharmacists</i> anbefaler screening og nasal mupirocin dekolonisering for pasienter <b>som er kolonisert med <i>S. aureus</i></b> før kirurgiske inngrep som total leddutskiftning og kardiovaskulære inngrep</li><li>• Ingen standard dekoloniseringsprotokoll støttes av litteraturen</li></ul>
American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Diseases Society of America, Surgical Infection Society, and Society for Healthcare Epidemiology of America; 2013 (50)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mupirocin bør <b>gis intranasalt til alle pasienter med dokumentert <i>S. aureus</i> kolonisering</b>, med særlig fokus på pasienter som gjennomgår ortopediske eller kardiovaskulære operasjoner.</li></ul>
Asia Pacific Society of Infection Control; 2019 (51)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pasienter med kjent bærerstatus av <i>S. aureus</i> i nese</b>, som skal gjennomgå thoraxkirurgi eller ortopediske inngrep bør motta en perioperativ intranasal administrasjon av mupirocin 2% salve med eller uten klorheksidinglukonat kroppsvask.</li></ul>
National Institute for Health and Care Excellence; 2019 (28)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vurdere nasal mupirocin i kombinasjon med klorheksidin kroppsvask før kirurgiske prosedyrer <b>der det er sannsynlig at <i>S. aureus</i> vil forårsake SSI.</b></li></ul>
University of Toronto; 2017 (52)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Bør vurdere screening for <i>S. aureus</i></b> ved hjelp av neseprøve, og <b>dekolonisering av <i>S. aureus</i> bærere med intranasal mupirocin 2% salve</b> to ganger daglig og klorheksidinglukonat kroppsvask i fem dager før kardiovaskulære inngrep og ortopedisk og spinalkirurgi med innsetting av medisinsk utstyr</li></ul>
World Health Organization; 2016 (53)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mupirocin 2% salve med eller uten klorheksidinglukonat kroppsvask <b>bør gis til pasienter med kjent bærerstatus for nasal <i>S. aureus</i></b> og som skal gjennomgå thoraxkirurgi eller ortopediske inngrep.</li></ul>

Utdrag fra Tabell 1 i metodevurdering fra Ontario Health (2022). Har hentet ut tekst som er relevant om ortopediske inngrep.

---

# Vedlegg 7

---

## Aktivitetslogg

---

Date	Milestone
23.01.23	Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder
23.05.23	Rekruttering av eksterne eksperter gjennomført (prosjektstart)
02.11.23	Metodevurdering oversendt oppdragsgiver

---

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
November 2023  
Postboks 222 Skøyen  
NO-0213 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten kan lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)