

Egnetthetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2023_004 Mupirocin nesosalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protese kirurgi i kne og hofte

1.1 Oppsummering

Forslag innsendt fra ortopedisk avdeling ved Sykehuset Innlandet. Metoden omhandler bruk av mupirocin nesosalve for dekolonisering av *Staphylococcus aureus* før protese kirurgi i kne og hofte, for å redusere risiko for postoperative infeksjoner. Dette vil være et tillegg til standard intravenøs antibiotikaprofylakse med cefalotin. Behandlingen vil gjelde alle pasienter som skal gjennomgå protese kirurgi i kne/hofte; ca 20 000 pasienter per år. Metoden er tatt i bruk ved enkelte sykehus i Norge.

Populasjon: personer som skal gjennomgå protese kirurgi i kne og/eller hofte

Komparator: standard profylaksebehandling med intravenøs antibiotika

Intervensjon: profylakse med mupirocin salve i nesen i tillegg til standard profylakse

Utfall: postoperative infeksjoner (infeksjonsrate), resistensutvikling, reinnleggelse, uønskede hendelser

Forslag til fagekspert: ortopeder, farmakologer, infeksjonsmedisinere, nasjonalt kompetansesenter for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten

1.2 Metodetype

Legemiddel

1.3 Fagområde

Hovedområde:

1: Infeksjonssykdommer

2: Muskel-, skjelett- og

bindevevssykdommer

3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

☐ Tilhørende diagnostikk

☐ Genterapi

☐ Medisinsk stråling

☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning

☐ Markedsføringstillatelse

☐ FDA godkjenning

☐ CE-merking

1.6 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten

☐ Folketrygd

☐ Kommune

☐ Annet:

1.7 Status for bruk

☐ Under utvikling

☐ Under innføring

☐ Revurdering

☒ Brukes i Norge

☐ Brukes i EU/EØS

☐ Ny/endret indikasjon

☐ Ny/endret metode

Kommentar: legemidler har ikke markedsføringstillatelse i Norge og er derfor kun tilgjengelig på godkjenning fritak gjennom søknad til SLV

Kommentar: ifølge forslagsstiller er mupirocin nesosalve ved protese kirurgi tatt i bruk ved enkelte sykehus i Norge

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☒ Fullstendig metodevurdering

☒ Effekt

☒ Helseøkonomi

☐ Etikk

☒ Sikkerhet

☐ Organisasjon

☐ Jus

2: ☐ Hurtig metodevurdering baseres på dokumentasjonspakke fra produsent

3: ☐ Forenklet metodevurdering

A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi

B: ☐ Effekt og sikkerhet

C: ☐ Helseøkonomi

D: ☐ Kartleggingsoversikt

Kommentar: det virker hensiktsmessig å gjennomføre en nasjonal metodevurdering, som undersøker evidens for effekt og sikkerhet særlig med tanke på risiko for resistensutvikling, i tillegg til helseøkonomi.

2. Punktoppsummering

ID2023_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protesekirurgi i kne og hofte

2.1 Om metoden

- Metoden omhandler dekolonisering av *Staphylococcus aureus* med mupirocin nesesalve før protesekirurgi i knær og hofter
- Mupirocin er et antibiotika aktiv mot aerobe, gram-positive kokke-bakterier
- Dekoloniseringen i nese skal være et tillegg til dagens profylaksebehandling med intravenøs cefalotin
- Metoden skal gjelde for alle pasienter som skal gjennomgå protesekirurgi i knær og hofter, ca 20 000 pasienter hvert år
- Hensikt: redusere antall postoperative infeksjoner etter protesekirurgi
- Risikoforhold: økt risiko for resistensutvikling
- Mupirocin er ikke markedsført i Norge, og brukes på registreringsfritak, gjennom søknad til SLV
- Ifølge forslagsstiller har enkelte sykehus allerede har tatt i bruk denne metoden

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Norske metodevurderinger
 - En minimetodevurdering påbegynt i 2022, ved Vestre Viken HF
- Internasjonale metodevurderinger
 - En fullstendig metodevurdering fra Ontario Health, Canada, 2022, med effekt, sikkerhet, og helseøkonomi
- Systematiske oversikter
 - To systematiske oversikter fra hhv 2005 og 2016
- Internasjonale retningslinjer
 - En retningslinje fra Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) Quebec, Canada (2018)

2.3 Om helseøkonomi

- En økonomisk analyse for norsk helsetjeneste bør inkludere alle relevante kostander knyttet til metoden og eventuelle besparelser forbundet med redusert forekomst av postoperative infeksjoner og alle helsegevinster/bivirkninger knyttet til intervensjonen og komparatoren, i henhold til tilgjengelig dokumentasjonen for effekt og sikkerhet samt norsk klinisk praksis og epidemiologiske data.
- Helseøkonomisk vurdering var en del av den nylig publiserte metodevurderingen fra Canada (Ontario Health, 2022) som sammenlignet universal profylakse (alle kirurgiske pasienter), målrettet behandling med mupirocin (pasienter som tester positiv for *Staphylococcus aureus*) med ingen intervensjon/placebo. Universal profylakse med mupirocin var både kostnadsbesparende og bidro med reduksjon med 32 tilfeller av postoperative infeksjoner per 10 000 pasienter sammenlignet med ingen intervensjon. Strategien med målrettet behandling (screening og behandling av bærere) med mupirocin var forbundet med reduksjon med 22 tilfeller av infeksjoner per 10 000 pasienter, men også høyere kostander for helsetjenesten [9].
- En tidligere økonomisk evaluering fra Storbritannia (del av NICE retningslinjer oppdatert i 2019) brukte en modell basert på et beslutnings tre hvor tre strategier var sammenlignet: 1. universal profylakse med mupirocin; 2. screening for *Staphylococcus aureus* og behandling med mupirocin og 3. standard behandling uten mupirocin. Resultatene fra denne vurderingen viser at universal profylakse med mupirocin er kostnadseffektiv og dominerer (har både bedre effekt og er kostnadsbesparende) både "screen and treat" og standard behandling strategiene. Resultatene var sensitive for underliggende risiko for infeksjoner. Mupirocin er mindre kostnadseffektiv ved veldig lav antatt risiko for postoperative infeksjoner [10].

2.4 Om bestillingsanbefaling

- I kontakt med forslagsstiller fremkommer det at det ønskes en nasjonal vurdering av evidensgrunnlaget for effekt og sikkerhet, særlig med tanke på risiko for resistensutvikling
- Vi mener dette er hensiktsmessig, grunnet:
 - Metoden er allerede tatt i bruk ved enkelte sykehus i Norge
 - Metoden er tiltenkt brukt i en stor pasientpopulasjon, hvilket øker risikoen for resistensutvikling
 - Metoden er nylig metodevurdert i Canada

3. Beskrivelse av metoden

ID2023_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protese kirurgi i kne og hofter

Generisk navn	Mupirocin salve eller krem til bruk i nesen
Produktnavn	Alle produkter med mupirocin som listet i Felleskatalogen (ureg.): Bactroban krem 2%; Bactroban Nasal nesesalve 2%; Bactroban nasal nordic prime nesesalve 20 mg/g; Infectopyoderm salve 20 mg/g; Turixin nesesalve 2%
Produsenter	GlaxoSmithKline; Stiefel: Infectopharm

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Metoden i innsendt forslag gjelder administrasjon av mupirocin nesesalve i nesen for dekolonisering av <i>Staphylococcus aureus</i> (gule stafylokokker) før protese kirurgi i knær og hofter. Metoden er foreslått til behandling i Nye Metoder av lege på ortopedisk avdeling ved Sykehuset Innlandet. Mupirocin er ikke markedsført i Norge, og brukes på registreringsfritak, gjennom søknad til SLV. Ifølge Antibiotikaveilederen, reserveres mupirocin nesesalve i Norge til bruk for meticillinresistente <i>S.aureus</i> (MRSA) ved behandling av furunkler [1]. Ifølge UpToDate er godkjente indikasjoner for mupirocin 1) impetigo, 2) sekundærinfeksjon i hud, og 3) dekolonisering av MRSA hos pasienter ≥ 12 år og personell som del av infeksjonskontrollprogram for å redusere risikoen for infeksjon blant personer med høy risiko for MRSA-infeksjon under smitteutbrudd i institusjon [2]. Bruk av mupirocin nesesalve til dekolonisering av <i>S.aureus</i> som rutinemessig infeksjonsprofylakse ved protese kirurgi vil dermed være utenfor godkjent indikasjon, dvs «off-label». I kontakt med forslagsstiller fremkommer det at enkelte sykehus allerede har tatt i bruk denne metoden. Mupirocin er et antibiotika aktiv mot aerobe, gram-positive kokke-bakterier, som f.eks. <i>S.aureus</i> [3]. Mupirocin virker gjennom å hemme bakteriers proteinsyntese og hindrer dermed dannelsen av proteiner som er essensielle for bakteriers overlevelse [3]. Ved lavere konsentrasjoner er mupirocin bakteriostatisk, men ved lengre eksponering har det baktericid effekt og kan drepe 90-99% av mottakelige bakterier over en periode på 24 timer [3]. Virkningsmekanismen for hvordan dekolonisering i nesen kan hindre postoperativ infeksjon etter protese kirurgi fremstår som uklar. Metoden vil være et tillegg til dagens profylaksebehandling med intravenøs administrering av cefalotin (eller cefalozin) før protese kirurgi.
Potensiell nytte	Hensikten med metoden er å redusere antall postoperative infeksjoner etter protese kirurgi i knær og hofter. Mekanismen for <i>hvordan</i> dekolonisering av <i>S.aureus</i> i nese vil påvirke postoperativ infeksjon ved protese kirurgi i knær og hofter, er imidlertid uklar. Forebygging av kirurgiske komplikasjoner som f.eks. postoperative infeksjoner er en del av pasientsikkerhetsprogrammets innsatsområder for å forebygge pasientskader [4]. I tillegg vil forebygging av postoperative infeksjoner kunne redusere kostnader for spesialisthelsetjenesten, da slike komplikasjoner er assosiert med lengre liggetid på sykehus, flere operasjoner, og langvarig antibiotikabehandling.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Innføring av mupirocin som rutinemessig infeksjonsprofylakse ved <i>alle</i> protese kirurgiske inngrep i knær og hofter i Norge, vil øke risikoen for resistensutvikling. Mupirocin brukes bl.a. i dag på registreringsfritak til sårbehandling ved infeksjoner med resistente bakterier i

	nesen, samt til mindre inngrep i nese- og hals (?), med få alternativer til annet preparat med tilsvarende administrasjonsmåte, dersom det skulle utvikles resistens mot mupirocin.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Forslaget gjelder infeksjonsprofylakse for alle personer som av ulike grunner skal gjennomgå protesekirurgi i kne og/eller hofte. Ifølge forslagsstiller omfatter dette ca. 20 000 personer hvert år i Norge.
Dagens behandling	I henhold til Antibiotikaveilederen brukes intravenøs cefalotin (eller cefazolin) som infeksjonsprofylakse ved ortopediske inngrep med leddproteser [1]. Eventuell bruk av mupirocin for denne indikasjonen vil komme som et tillegg til, ikke som erstatning for, cefalotin.
3.2 Farmakokinetikk	
Halveringstid ($t_{1/2}$)	20-40 minutter hos friske mannlige frivillige etter i.v. administrering [3]
Absorpsjon	Begrenset systemisk absorpsjon ved nasal administrering [5]
Eliminering	Renal ekskresjon [3]

3.3 Referanser

1. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus [Nasjonal faglig retningslinje]. Norge: Helsedirektoratet; 2013. sist faglig oppdatert 21.10.2022. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>
2. UpToDate. Mupirocin: Drug information [Nettside]. USA: UpToDate [cited 21.11.2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/mupirocin-drug-information?search=mupirocin%20nasal&source=panel_search_result&selectedTitle=1~71&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
3. PubChem. Compound Summary - Mupirocin [Nettside]. USA: National Center for Biotechnology Information [cited 22.11.2022]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mupirocin>
4. I trygge hender 24-7. Kirurgiske komplikasjoner [Nettside]. Norge: Helsedirektoratet [cited 21.11.2022]. Available from: <https://www.itryggehender24-7.no/reduser-pasientskader/kirurgiske-komplikasjoner>
5. American Society of Health-System Pharmacists. Mupirocin [Nettside]. USA: drugs.com [updated 03.05.2022; cited 21.11.2022]. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/mupirocin.html>

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2023_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protese kirurgi i kne og hofte

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har kun identifisert én pågående klinisk randomisert kontrollert studie (se under).

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Personer med osteoartritt, kirurgi n=12 000	Mupirocin nesesalve + hibiscrub (klorheksidin vask)	Placebo nesesalve + placebo vask	Infeksjonsrate	EudraCT: 2010-022701-17	Pågående studie (reg. 2015) - Nederland Uklar ferdigstillelse

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen nasjonale metodevurderinger som omhandler bruk av mupirocin nesesalve som infeksjonsprofylakse for dekolonisering av <i>S.aureus</i> i forbindelse med protese kirurgiske inngrep. Vi har imidlertid identifisert en pågående lokal minimetodevurdering som skal omhandle perioperativ dekolonisering av <i>S.aureus</i> for å redusere alvorlig postoperativ sårinfeksjon [6]. Minimetodevurderingen gjennomføres i Vestre Viken helseforetak.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har identifisert to internasjonale systematiske oversikter og metaanalyser (2005-2016) som omhandler perioperativ dekolonisering av <i>S.aureus</i> for å hindre infeksjon i operasjonssår [7;8]. Vi har også identifisert to metodevurderinger; én fra Canada (Ontario Health) publisert i 2022 [9], og én fra NICE (UK) publisert i 2019 [10]. Begge omhandler perioperativ dekolonisering av <i>S.aureus</i> i nese, og presenterer resultater på effekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet [9;10]. I tillegg har vi identifisert en retningslinje fra Quebec, Canada (2018) som omhandler profylaktisk antibiotikabruk ved ortopediske inngrep hos barn og voksne [11]. Rapporten er på fransk, men har engelsk oppsummering, hvor mupirocin nesesalve for dekolonisering av <i>S.aureus</i> er nevnt [11].
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert noen nasjonale eller internasjonale metodevarslar som omhandler bruk av mupirocin nesesalve for dekolonisering av <i>S.aureus</i> før kirurgiske inngrep.

4.4 Referanser

- Walberg M. Perioperativ dekolonisering av *S. aureus* for å redusere forekomst av alvorlig postoperativ sårinfeksjon [Minimetodevurdering]. Norge: Folkehelseinstituttet; 2022. Available from: <https://www.minimetodevurdering.no/minimetodevurdering/?id=70530>
- Kallen AJ, Wilson CT, Larson RJ. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: systematic review of the literature and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(12):916-22.
- George S, Leasure AR, Horstmannshof D. Effectiveness of Decolonization With Chlorhexidine and Mupirocin in Reducing Surgical Site Infections: A Systematic Review. *Dimens Crit Care Nurs* 2016;35(4):204-22.
- Ontario Health. Pre-surgical Nasal Decolonization of *Staphylococcus aureus*: A Health Technology Assessment. Ontario, Canada: Ont Health Technol Assess Ser; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9470215/>
- NICE. Surgical site infection: prevention and treatment - [A] Evidence review for effectiveness of nasal decolonisation in prevention of surgical site infection [Retningslinje]. UK: National Institute for Health and Care Excellence.; 2019. NG125. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/evidence/nasal-decontamination-in-the-prevention-of-surgical-site-infection-pdf-6727104398>
- l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques propres chez l'enfant et l'adulte - Rapport en appui au guide d'usage optimal [Retningslinje]. Quebec, Canada: l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2018. Available from: <https://numerique.banq.qc.ca/patrimoine/details/52327/3479241>

5. Versjonslogg

ID2023_004 Mupirocin nesosalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protesekirurgi i kne og hofte

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.12.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.