

STUDIEPROTOKOLL

Antibiotikaprofylax vid primära och sekundära bröstrekonstruktioner med implantat, en prospektiv randomiserad studie

EudraCT-nummer: 2012-004878-26

Sponsors protokollnummer: 26842468452

Sponsor: *Jakob Lagergren*, M.D./överläkare/Ph.D., Kliniken för Rekonstruktiv Plastikkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. 08 - 517 796 59, 076 - 117 02 82.

Läkemedelsverkets godkännande avseende klinisk läkemedelsprövning: 2013-02-07.

Etikprövningsnämnden i Stockholm:

Diarienummer: 2012/1032-31/1, komplettering 2014/1158-32.

Datum för godkännande: 2012-07-11, komplettering 2014-07-04.

Forskare

Jakob Lagergren, M.D./överläkare/Ph.D., Kliniken för Rekonstruktiv Plastikkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. 08 - 517 796 59, 076 - 117 02 82.

Anna Ljung Constantinidou, M.D./specialistläkare, Bröstcentrum, Södersjukhuset, Sjukhusbacken 10, 118 83 Stockholm. 08 – 616 51 60, 070 - 753 32 20.

Kerstin Sandelin, M.D./överläkare/docent, Bröst- och Endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. 08 - 517 718 76.

Jessica Gahm, M.D./specialistläkare/Ph.D., Kliniken för Rekonstruktiv Plastikkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. 08 - 517 741 59.

Martin Glimåker, M.D./överläkare/Ph.D., Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. 08 - 517 791 79.

SYNOPSIS

EudraCT-nummer: 2012-004878-26

Sponsors protokollnummer: 26842468452

Sponsor: *Jakob Lagergren*, M.D./överläkare/Ph.D., Kliniken för Rekonstruktiv Plastikkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. 08 - 517 796 59, 076 - 117 02 82.

Titel: Antibiotikaprofylax vid primära och sekundära bröstrekonstruktioner med implantat, en prospektiv randomiserad studie.

Bakgrund: Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i den industrialiserade världen. Kirurgi är den primära behandlingen av bröstcancer och nästan alla kvinnor med bröstcancer opereras. Idag opereras cirka hälften med bröstbevarande kirurgi och resterande genomgår mastektomi. Det finns olika metoder för bröstrekonstruktion efter mastektomi. Rekonstruktionen kan göras med implantat (protes fylld med silikongel och/eller koksalt) eller autologt med kroppsegen vävnad som hämtas till bröstet från t ex ryggen eller buken. Ibland kombineras metoderna. Bröstrekonstruktionen kan göras primärt, d.v.s. i direkt anslutning till mastektomin, eller sekundärt, d.v.s. vid ett senare operationstillfälle. Antibiotikaprofylax ges i samband med vissa kirurgiska ingrepp i syfte att minska risken för att en infektion ska uppstå postoperativt. Det finns vetenskapligt underlag för att antibiotikaprofylax minskar antalet infektioner efter t ex kolorektalkirurgi, kärlkirurgi, hjärtkirurgi, implantation av pacemaker, frakturkirurgi, ledproteskirurgi och bröstcancerkirurgi. Det saknas motsvarande studier på värdet av antibiotikaprofylax vid bröstrekonstruktioner med implantat. En dos antibiotika kan vid många operationer vara lika effektivt som flera doser. Vid annan proteskirurgi, exempelvis inom ortopedin och hjärtkirurgin, är flerdos intravenös antibiotikaprofylax allmänt vedertaget. Effekten av antalet profylaxdosor vid bröstrekonstruktioner med implantat är inte klarlagd. På Karolinska Universitetssjukhuset Solna ges idag antibiotikaprofylax vid bröstrekonstruktioner med implantat som en engångsdos Kloxacillin intravenöst preoperativt.

Mål: Målsättningen med denna studie är att ta reda på vilken intravenös antibiotikaprofylaxregim, endos eller flerdos, som är den mest effektiva med avseende på infektionskomplikationer och biverkningar vid bröstrekonstruktioner med implantat. Vi önskar optimera profylaxen och på så sätt minska antalet postoperativa infektioner, minimera biverkningar och den totala antibiotikakonsumtionen.

Metod: Studien genomförs som en nationell multicenterstudie inkluderande fem bröst- och plastikkirurgiska sjukhuskliniker i Stockholm, samt ett antal bröst- och plastikkirurgiska kliniker i övriga landet, som utför bröstrekonstruktioner med implantat.

Studiepopulation: Samtliga kvinnor (äldre än 18 år) som planeras genomgå primär eller sekundär förstagångsrekonstruktion med implantat tillfrågas om deltagande i studien. Exklusionskriterierna är oförmåga att ta ställning till muntlig och skriftlig information om studien, eller allergi mot båda provningsläkemedlen (Kloxacillin och Klindamycin).

Studiearmar: Deltagarna randomiseras till endera av två studiearmar; A. Antibiotikaprofylax givet som endos intravenöst preoperativt i anslutning till operationsstart; B. Antibiotikaprofylax givet som flerdos intravenöst under operationsdygnet med början preoperativt i anslutning till operationsstart. Utifrån genomförd powerberäkning skall minst 870 patienter inkluderas i studien med minst 435 patienter i vardera studiearm. Inklusionstiden beräknas till 3-4 år.

Randomisering: Randomiseringen sker utifrån datorgenererad randomiseringslista med blockrandomisering (18 block med 50 patienter per block). Utifrån randomiseringslistan skapas numrerade slutna kodkuvert som lämnas ut till de deltagande centra.

Prövningsläkemedel: Förstahandsantibiotika är Kloxacillin och andrahandsantibiotika (då penicillinallergi föreligger) är Klindamycin. I studiearm A ges Kloxacillin i dosen 2 g x 1 intravenöst eller Klindamycin i dosen 600 mg x 1 intravenöst. I studiearm B ges Kloxacillin i dosen 2 g x 4 intravenöst eller Klindamycin i dosen 600 mg x 3 intravenöst jämnt utspritt över dygnet.

Studieprotokoll

Version: 5.0

Datum: 2015-12-28

Status: FINALT

Antibiotikastudien Sponsors protokollnummer: 26842468452

Utfallsmått: Studiens utfallsmått är postoperativ infektion i det rekonstruerade bröstet. I studien definieras en postoperativ infektion som det tillstånd/status hos patienten som leder till att den behandlande läkaren sätter in behandling med antibiotika. De tre grader av infektion som registreras är infektion som leder till att implantatet måste avlägsnas (primär endpoint), infektion som kräver intravenös antibiotikabehandling på sjukhus (sekundär endpoint) och infektion som kräver peroral antibiotikabehandling (sekundär endpoint).

Uppföljning: Uppföljning av patienterna görs 10 dagar (+/- 3 dagar), 1 månad (+/- 7 dagar), 3 månader (+/- 7 dagar), 6 månader (+/- 14 dagar) och 12 månader (+/- 14 dagar) efter operation, detta av en studiesjuksköterska som samlar in patientinformation genom journalstudie och telefonkontakt med patienten.

Hantering av data och sekretess: Patientinformationen kommer att samlas i ett CRF (Case Report Form) innehållande patientuppgifter såsom vilken bröstoperation patienten genomgått, om patienten erhållit cytostatika och/eller strålbehandling, vikt, längd och BMI, samt kommer förekomst av biverkningar, postoperativ infektion, extra läkarbesök samt sjukskrivning till följd av infektionen registreras. Alla patientuppgifter från studien kommer att lagras i ett register/databas och hanteras konfidentiellt. Analyser och resultatrapportering kommer att ske i oidentifierad form på gruppnivå. Patientens vanliga journal kommer att behandlas med sekretess enligt patientjournalagen.

Regulatoriskt: Monitor kommer att kvalitetsgranska studien under förbehåll av sekretess. Studien kommer att utföras i enlighet med detta studieprotokoll och GCP (Guideline for Good Clinical Practice), samt följa de aktuella lagar och förordningar som gäller. Risken för SUSARs i denna studie är minimal.

Bakgrund

Bröstcancer

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i den industrialiserade världen och utgör minst en fjärdedel av alla typer av cancer. Ungefär var tionde kvinna kommer någon gång under livet drabbas av bröstcancer och årligen drabbas cirka 7000 svenska kvinnor (1). Kirurgi är den primära behandlingen av bröstcancer och nästan alla kvinnor med bröstcancer opereras. Idag opereras cirka hälften med bröstbevarande kirurgi (2). Mastektomi utförs om tumören är stor, vid multifokal tumör, vid inflammatorisk tumör, vid återfall efter tidigare bröstbevarande kirurgi eller som profylaktisk bröstoperation vid ärftlig bröstcancer (3). Idag genomgår cirka 3000 kvinnor per år mastektomi i Sverige.

Bröstrekonstruktion

Det finns olika metoder för bröstrekonstruktion efter mastektomi. Rekonstruktionen kan göras med implantat, d.v.s. en protes som är fylld med silikongel och/eller koksalt placeras under bröstmuskeln för att återskapa bröstets volym och form. Rekonstruktionen kan också göras autologt med kroppsegen vävnad som hämtas till bröstet från t ex ryggen eller buken. Ibland kombineras metoderna. Bröstrekonstruktionen kan göras primärt, d.v.s. i direkt anslutning till mastektomin, eller sekundärt, d.v.s. vid ett senare operationstillfälle (1). Enligt en nationell enkät för kvinnor som opererades för bröstcancer åren 1998-2003 genomgick cirka 20 % av de kvinnor som mastektomerades bröstrekonstruktion, en fjärdedel av dessa primärt. Frekvensen av bröstrekonstruktioner varierade dock mellan landets regioner (3). Primär bröstrekonstruktion är vanligast i Stockholm-Gotlandregionen där andelen är 19,7 % (2009), samtidigt som snittet i Sverige ligger på 6,1 % (2009). Det finns idag inga uppgifter på hur många kvinnor som rekonstrueras sekundärt (2). På Karolinska Universitetssjukhuset Solna utförs flest bröstrekonstruktioner med implantat i Skandinavien, detta med lång dokumenterad erfarenhet och en stark tradition av samarbete mellan bröstkirurger och plastikkirurger.

Antibiotikaprofylax och infektioner

Antibiotikaprofylax ges i samband med vissa kirurgiska ingrepp i syfte att minska risken för att en infektion ska uppstå postoperativt. Infektioner orsakar lidande för patienten och kostnader för sjukvården och samhället (4). En infektion efter bröstkirurgi med implantat kan medföra en lång period med infektionssymptom (lokal smärta, rodnad och svullnad av bröstet, samt feber), nedsatt allmäntillstånd och långvarig antibiotikabehandling. Ibland går inte infektionen att häva med antibiotika och implantatet måste i sådana fall avlägsnas. Det bör sedan gå minst 6 månader innan patienten kan genomgå en ny bröstrekonstruktion och patienten måste vara utan implantat under denna period. Infektionen innebär således en stor påfrestning för patienten, såväl fysiskt som psykiskt, och ofta en lång tids sjukskrivning. Incidensen av postoperativa infektioner vid bröstrekonstruktioner med implantat varierar i olika material. Olika studier anger siffror på 6-29 % (5, 6, 7, 8, 9). I en nationell studie på profylaktiska mastektomier hos svenska kvinnor som opererades åren 1995-2005 drabbades 10 % av protesförlust p.g.a. infektion (10). Den medicinska vinsten av antibiotikaprofylax måste vägas mot risken för biverkningar av profylaxen och utveckling av antibiotikaresistenta bakteriestammar. Antibiotikaresistensen drivs av den totala antibiotikakonsumtionen i samhället och antibiotikaprofylax kan, om den används rätt, minska den totala användningen av antibiotika (4).

Det finns vetenskapligt underlag för att antibiotikaprofylax minskar antalet infektioner efter t ex kolorektalkirurgi, kärlkirurgi, hjärtkirurgi, implantation av pacemaker, frakturkirurgi, ledproteskirurgi och bröstcancerkirurgi. Det saknas motsvarande studier på värdet av antibiotikaprofylax vid bröstrekonstruktioner med implantat. Staphylococcus aureus är den viktigaste patogenen vid postoperativa sår- och protesinfektioner och bör således, av empiriska skäl, täckas av profylaxen. En dos antibiotika kan vid många operationer vara lika effektivt som flera doser. Vid annan proteskirurgi, exempelvis inom ortopedin och hjärtkirurgin, är flerdos intravenös antibiotikaprofylax allmänt vedertaget. Effekten av antalet profylaxdoser vid

bröstrekonstruktioner med implantat är inte klarlagd (4). I en amerikansk retrospektiv studie avseende olika antibiotikaregimer vid bröstcanceroperationer, inklusive primära rekonstruktioner med implantat, kunde man inte påvisa någon skillnad i infektionsfrekvens mellan patienter som erhöll preoperativ antibiotikaproylax och de som erhöll både pre- och postoperativ antibiotikaproylax (11). I en annan amerikansk retrospektiv studie däremot, avseende sekundära bröstrekonstruktioner med implantat hos strålbehandlade kvinnor, resulterade en förlängd antibiotikaproylax i en lägre frekvens postoperativa infektioner (12).

Målsättning och frågeställning

Avseende bröstcancerkirurgi finns vetenskapligt underlag för att en dos antibiotika som profylax minskar den postoperativa infektionsrisken. Evidensläget för antibiotikaproylax inom bröstrekonstruktionskirurgi är däremot låg, varför det finns ett behov av studier på detta. Vid en litteraturgenomgång som gjorts av SBU (Statens Beredning för medicinsk Utredning) fann man inte en enda studie med specifik inriktning på antibiotikaproylax vid bröstrekonstruktioner med implantat (4).

På Karolinska Universitetssjukhuset Solna ges idag antibiotikaproylax vid bröstrekonstruktioner med implantat som en engångsdos Kloxacillin intravenöst preoperativt. Målsättningen med denna studie är att ta reda på vilken intravenös antibiotikaproylaxregim, endos eller flerdos, som är den mest effektiva med avseende på infektionskomplikationer och biverkningar vid bröstrekonstruktioner med implantat. Vi önskar optimera profylaxen och på så sätt minska antalet postoperativa infektioner, minimera biverkningar och den totala antibiotikakonsumtionen.

Frågeställningarna är:

1. Kan en ändrad antibiotikaproylax från nuvarande regim minska antalet postoperativa infektioner vid bröstrekonstruktioner med implantat?
2. Vilken betydelse har profylaxens längd?

Metod

Deltagande centra

Studien genomförs som en nationell multicenterstudie inkluderande fem bröst- och plastikkirurgiska sjukhuskliniker i Stockholm, samt ett antal bröst- och plastikkirurgiska kliniker i övriga landet, som utför bröstrekonstruktioner med implantat. För kontaktuppgifter till respektive deltagande klinik, se bilaga 1. På de fem deltagande klinikerna i Stockholm görs idag totalt cirka 300 primära och sekundära bröstrekonstruktioner med implantat per år.

Studiepopulation

Inklusionskriterier

Samtliga kvinnor (äldre än 18 år) som planeras genomgå primär eller sekundär förstagångsrekonstruktion med implantat tillfrågas om deltagande i studien. Efter att ha erhållit muntlig och skriftlig information om studien ger de kvinnor som önskar delta i studien sitt godkännande genom att skriva på ett samtyckesformulär.

Studieprotokoll

Version: 5.0

Datum: 2015-12-28

Status: FINALT

Antibiotikastudien Sponsors protokollnummer: 26842468452

Exklusionskriterier

1. Oförmåga att ta ställning till muntlig och skriftlig information om studien.
2. Allergi mot båda prövningsläkemedlen (Kloxacillin och Klindamycin).

Studiearmar

Deltagarna randomiseras till endera av två studiearmar:

- A. Antibiotikaproylax givet som endos intravenöst preoperativt i anslutning till operationsstart.
- B. Antibiotikaproylax givet som flerdos intravenöst under operationsdygnet med början preoperativt i anslutning till operationsstart.

Randomisering

Randomiseringen sker utifrån datorgenererad randomiseringslista (www.randomization.com) med blockrandomisering (18 block med 50 patienter per block). Utifrån randomiseringslistan skapas numrerade slutna kodkuvert som förvaras i lådor som lämnas ut till de deltagande centra. När en patient inkluderas, öppnas ett nytt kuvert i vilket det framgår vilken av de två studiearmarna patienten inkluderas i. Studien är öppen för både behandlande personal och patienter.

Utifrån genomförd powerberäkning skall minst 870 patienter inkluderas i studien med minst 435 patienter i vardera studiearm. Inklusionstiden beräknas till 3-4 år. Det är svårt att i nuläget beräkna hur många patienter som kommer att inkluderas från respektive deltagande centra.

Prövningsläkemedel

De prövningsläkemedel som används är antibiotika. Förstahandsantibiotika är Kloxacillin och andrahandsantibiotika (då penicillinallergi föreligger) är Klindamycin. I studiearm A ges Kloxacillin i dosen 2 g x 1 intravenöst eller Klindamycin i dosen 600 mg x 1 intravenöst. I studiearm B ges Kloxacillin i dosen 2 g x 4 intravenöst eller Klindamycin i dosen 600 mg x 3 intravenöst jämnt utspritt över dygnet. För läkemedelsfakta, se bifogade PDF-filer från FASS.

Operation

Operationerna utförs i narkos. Implantaten är antingen expanderimplantat som successivt efter operationen fylls på med koksalt, eller färdigfyllda/färdigformade permanenta implantat. Samtliga implantat har en texturerad yta och ett ytterhölje av silikon. Implantaten kommer att hanteras på ett standardiserat sätt enligt ett gemensamt PM på de deltagande klinikerna.

Utfallsmått

Studiens utfallsmått är postoperativ infektion i det rekonstruerade bröstet. I studien definieras en postoperativ infektion som det tillstånd/status hos patienten som leder till att den behandlande läkaren sätter in behandling med antibiotika. Tre grader av infektion registreras:

1. Infektion som kräver peroral antibiotikabehandling (sekundär endpoint).

Studieprotokoll

Version: 5.0

Datum: 2015-12-28

Status: FINALT

Antibiotikastudien Sponsors protokollnummer: 26842468452

2. Infektion som kräver intravenös antibiotikabehandling på sjukhus (sekundär endpoint).
3. Infektion som leder till att implantatet måste avlägsnas (primär endpoint).

Dessutom registreras de biverkningar som orsakas av given antibiotikaprofylax.

Uppföljning

Uppföljning av patienterna görs 10 dagar (+/- 3 dagar), 1 månad (+/- 7 dagar), 3 månader (+/- 7 dagar), 6 månader (+/- 14 dagar) och 12 månader (+/- 14 dagar) efter operation. En studiesjuksköterska samlar in patientinformation genom journalstudie och telefonkontakt med patienten.

Hantering av data och sekretess

Patientinformationen kommer att samlas i ett CRF (Case Report Form) som kommer förvaras på en inlåst plats som endast studiesjuksköterskan kommer ha tillgång till. CRF innehåller patientuppgifter såsom vilken bröstoperation patienten genomgått, om patienten erhållit cytostatika och/eller strålbehandling, vikt, längd och BMI, samt kommer förekomst av biverkningar, postoperativ infektion, extra läkarbesök samt sjukskrivning till följd av infektionen registreras. Alla patientuppgifter från studien kommer att lagras i ett register/databas och hanteras konfidentiellt, endast studiesjuksköterskan och de i studien engagerade forskare kommer att ha tillgång till dessa data. Data kommer att sparas i 5 år efter att studien publicerats. Analyser och resultatrapportering kommer att ske i oidentifierad form på gruppnivå. Patientens vanliga journal kommer att behandlas med sekretess enligt patientjournalagen.

Patienten har alltid rätt att, när som helst och utan närmare förklaring, avbryta sitt deltagande i studien och kan om hon önskar begära att hennes studieuppgifter makuleras. Om patienten väljer att avbryta sitt deltagande i studien kommer tidpunkt och eventuell uppgiven orsak att noteras i CRF och senare rapporteras i resultaten.

Regulatoriskt

Monitor kommer att kvalitetsgranska studien under förbehåll av sekretess. Studien kommer att utföras i enlighet med detta studieprotokoll och GCP (Guideline for Good Clinical Practice), samt följa de aktuella lagar och förordningar som gäller. Vid eventuella ändringar i studieplanen kommer detta att kompletteras i studieprotokollet (uppdatering i versionsnummer) och meddelas Läkemedelsverket.

Eventuella allvarliga incidenter rapporteras genom direktkontakt mellan provare och sponsor där varje provarenhet/sjukhus har en utsedd sköterska som rapporterar. Eventuella incidenter kommer att registreras i databasen. För övrigt sker regelbundna kontroller av studiedeltagarna vid uppföljningstillfällena samt genomgång av studiedeltagarnas journaler, där eventuella incidenter rapporteras från studiesjuksköterskan, som har ansvar för uppföljningarna, till sponsor. Risken för SUSARs i denna studie är minimal, men i händelse av att detta ändå skulle inträffa rapporteras detta in till EMAs databas (London) på särskild avsedd blankett genom KTAs (Karolinska Trial Alliance) försorg.

Finansiering

Studien kommer huvudsakligen att ske inom ramen för det kliniska arbetet på de deltagande klinikerna. Vid kostnader utöver detta kommer finansiering att ske från ALF Medicin projektmedel via Kliniken för Rekonstruktiv Plastikkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna (ALF-ansvarig Marie Wickman-Chantreau, M.D./divisionschef/professor, +46 (0)8 – 517 700 00).

Studieprotokoll

Version: 5.0

Datum: 2015-12-28

Status: FINALT

Antibiotikastudien Sponsors protokollnummer: 26842468452

Statistiskt

Skillnaden i proportion av patienter mellan jämförelsegrupperna i de som utvecklar infektion och inte, kommer att beräknas, liksom det motsvarande två-sidiga 95-procentiga konfidensintervallet. Studien analyseras som en superiority-studie där testmedicineringen förväntas vara bättre än jämförelsegruppens medicinering när det gäller infektionsförekomst. Skillnaden mellan de två jämförelsegrupperna kommer att testas med T-test eller Mann-Whitney-test. Chi2-testet kommer att användas för beräkning av kategoriska variabler så länge antalet patienter i varje cell är minst fem. Vid mindre antal kommer Fishers exakta test att användas. Vår primära analysstrategi är "intention to treat", d.v.s. alla patienter som randomiseras till respektive intervention kommer att räknas till den grupp de randomiserats till oavsett vilken behandling de de facto sedan får. En per protokollanalys kommer också att göras som en sensitivitetstest, d.v.s. resultaten analyseras utifrån vilken behandling patienterna verkligen fått utan att ta hänsyn till randomiseringen. Detta är dock en sekundär test jämfört med "intention to treat". Bortfall efter randomisering kommer att hanteras på så sätt att patienterna inkluderas i den grupp de primärt randomiserats till.

Publikation

Studieresultaten kommer att presenteras i en eller flera artiklar som sänds till en välrenommerad vetenskaplig tidskrift, t ex *Plastic and Reconstructive Surgery* och *The Breast*. Med tanke på antalet patienter som skall inkluderas och uppföljningstiden kommer detta sannolikt att ske cirka 5 år efter studiestart. Artikeln/artiklarna kommer även att ingå i ett doktorandarbete.

Etiska frågeställningar

I studien finns ingen placebogrupp. En grupp patienter utan någon antibiotikaproylax kan anses oetiskt då man vid t ex implantation av pacemaker, en operationstyp som anses ha en motsvarande infektionsrisk som bröstrekonstruktion med implantat, har visat att antibiotikaproylax är värdefullt.

Andra etiska frågeställningar som uppstår är:

- Om ett dygns antibiotikaproylax är mer effektiv än en preoperativ dos för att undvika infektionskomplikationer, utsätter vi då de patienter som erhåller endosproylax för ökad infektionsrisk?
- Utsätter vi patienter som erhåller flerdosproylax för onödigt mycket antibiotika med fler biverkningar som följd?

Betydelse

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att idag bedöma värdet av antibiotikaproylax vid bröstrekonstruktioner med implantat, varför det finns ett behov av studier för att öka kunskapsläget. Om vi med denna studie kan ta reda på vilken antibiotikaproylaxregim som är den mest effektiva avseende risk för infektionskomplikationer och biverkningar vid bröstrekonstruktioner med implantat, skulle antalet postoperativa infektioner och reoperationer kunna minskas, och därmed lidandet för patienterna. En prospektiv randomiserad studie i detta hänseende skulle således fylla en viktig funktion inom den rekonstruktiva bröstkirurgin.

Referenser

1. Bröstcancer, Per-Ebbe Jönsson, AstraZeneca AB, 2009.
2. Bröstcancer Nationell rapport diagnosår 2009, Styrgruppen för Nationella Bröstcancerregistret, Onkologiskt Centrum Stockholm-Gotland.
http://www.vinkancer.se/Global/Diagnoser/bröstcancer/rapporter/BrostArsrapport_2009.pdf%20.pdf
3. Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer 2011.
http://www.swebcg.se/Files/Docs/Nationella_riktlinjer111120.pdf
4. Antibiotikaproylax vid kirurgiska ingrepp, en systematisk litteraturöversikt, augusti 2010, SBU.
http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Antibiotikaproylax_fulltext.pdf
5. Angarita FA, Acuna SA, Torregrosa L, Tawil M, Escallon J, Ruíz Á. Perioperative variables associated with surgical site infection in breast cancer surgery. *J Hosp Infect.* 2011 Dec;79(4):328-32.
6. Lanier ST, Wang ED, Chen JJ, Arora BP, Katz SM, Gelfand MA, Khan SU, Dagum AB, Bui DT. The effect of acellular dermal matrix use on complication rates in tissue expander/implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2010 May;64(5):674-8.
7. Francis SH, Ruberg RL, Stevenson KB, Beck CE, Ruppert AS, Harper JT, Boehmler JH 4th, Miller MJ. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Dec;124(6):1790-6.
8. Ho A, Cordeiro P, Disa J, Mehrara B, Wright J, Van Zee KJ, Hudis C, McLane A, Chou J, Zhang Z, Powell S, McCormick B. Long-term outcomes in breast cancer patients undergoing immediate 2-stage expander/implant reconstruction and postmastectomy radiation. *Cancer.* 2011 Sep 14.
9. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, Manson PN. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Aug;112(2):467-76.
10. Arver B, Isaksson K, Atterhem H, Baan A, Bergkvist L, Brandberg Y, Ehrencrona H, Emanuelsson M, Hellborg H, Henriksson K, Karlsson P, Loman N, Lundberg J, Ringberg A, Askmalms MS, Wickman M, Sandelin K. Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey. *Ann Surg.* 2011 Jun;253(6):1147-54.
11. Throckmorton AD, Boughey JC, Boostrom SY, Holifield AC, Stobbs MM, Hoskin T, Baddour LM, Degnim AC. Postoperative prophylactic antibiotics and surgical site infection rates in breast surgery patients. *Ann Surg Oncol.* 2009 Sep;16(9):2464-9.
12. Mirzabeigi MN, Lee M, Smartt JM, Janali S, Sonnad SS, Serletti JM. Extended trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for implant reconstruction in the previously irradiated chest wall. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Jan;129(1):37-45.
13. Phillips BT, Wang ED, Mirrer J, Lanier ST, Khan SU, Dagum AB, Bui DT. Current practice among plastic surgeons of antibiotic prophylaxis and closed-suction drains in breast reconstruction: experience, evidence, and implications for postoperative care. *Ann Plast Surg.* 2011 May;66(5):460-5.
14. Olsen MA, Lefta M, Dietz JR, Brandt KE, Aft R, Matthews R, Mayfield J, Fraser VJ. Risk factors for surgical site infection after major breast operation. *J Am Coll Surg.* 2008 Sep;207(3):326-35.
15. Brooks S, Djohan R, Tendulkar R, Nutter B, Lyons J, Dietz J. Risk factors for complications of radiation therapy on tissue expander breast reconstruction. *Breast J.* 2011 Nov 20.

Ort och datum:.....

Sponsors underskrift:.....

Sponsors namnförtydligande:.....