

Kirurgisk fjernelse af milten og risikoen for
efterfølgende
infektioner, blodpropper og død
Danmark 1996-2005

Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Rapport nr. 79

INDHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	3
BAGGRUND	4
MATERIALE OG METODE	5
Anvendte registre	5
Landspatientregisteret (LPR)	
Det Centrale Personregister (CPR)	
Den Nordjyske Bakteriæmidatabase	
Identifikation af studiedeltagerne	5
Identifikation af patienter med kirurgisk fjernelse af milten	
Identifikation af kontrolgruppe fra baggrundsbefolkning	
Identifikation af kontrolgruppe med fjernelse af blindtarmen	
Identifikation af kontrolgruppe med samme diagnoser som de miltopererede patienter	
Identifikation af udfald i studierne	7
Hospitalskontakt med infektion	
Hospitalskontakt med blodprop i vener	
Død	
Information om komorbiditet	8
STATISTISK ANALYSE	8
Generelt	
Infektion, blodprop i vene og død	
RESULTATER	10
Karakteristika for studiedeltagerne	10
Miltfjernelse og infektion	13
Miltfjernelse og blodprop i vener	24
Miltfjernelse og død	26
FORTOLKNING AF ANALYSERNE	30
KONKLUSION	32
APPENDIKS	34
REFERENCER	36

FORORD

Hvert år får ca. 400 mennesker i Danmark fjernet milten ved et kirurgisk indgreb, en såkaldt splenektomi. Miltfjernelse foretages både med henblik på udredning og som behandling af sygdomme fx i forbindelse med kræft eller efter ulykkestilfælde. Nærværende rapport fra Klinisk Epidemiologisk Afdeling belyser risikoen for efterfølgende infektioner, blodpropper og død hos patienter, der har fået fjernet milten, set i forhold til personer der har milten i behold. Undersøgelsen omfatter indbyggere i Danmark i perioden 1996-2005. Rapporten er et led i at muliggøre løbende monitorering af kvalitet og dokumentation af overlevelsen efter udvalgte kirurgiske indgreb på de kliniske hospitalsafdelinger.

Styregruppen for projektet består af overlæge, dr.med. Tove Nilsson (Klinisk Epidemiologisk Afdeling), cheflæge Paul Bartels (Region Midtjylland) og professor, overlæge, dr.med. Hendrik Vilstrup (Aarhus Universitet).

Analyser og rapport er udarbejdet af læge Lone Winther Lietzen, biostatistiker, lektor Jacob Jacobsen, biostatistiker, lektor Anders Riis, afdelingslæge, lektor, ph.d. Reimar W. Thomsen samt overlæge, lektor, ph.d. Mette Nørgaard. Rapporten er sprogrevideret af projektkoordinator Tina Christensen. Projektet er godkendt af Datatilsynet, journal nr. 2006-41-6387.

Aarhus, december 2013

Else Tønnesen
Professor, overlæge, dr.med.
Formand for bestyrelsen for
Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Aarhus Universitetshospital

Henrik Toft Sørensen
Professor, overlæge, dr.med., ph.d.
Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Aarhus Universitetshospital

BAGGRUND

De hyppigste årsager til, at en person i Danmark får fjernet sin milt er ulykker, hvor milten beskadiges, eller kræft i organer i bughulen (1).

Milten er en del af kroppens lymfesystem og varetager vigtige funktioner i immunforsvaret. Bl.a. indeholder milten hvide blodlegemer, som bekæmper bakterielle infektioner. Milten har især en vigtig funktion i forhold til at bekæmpe kapselbærende bakterier som fx pneumokok-bakterier, der kan give lungebetændelse og blodforgiftning. Desuden er milten med til at justere blodprocenten i kroppen ved bl.a. at fjerne beskadigede eller gamle røde blodlegemer.

Mennesker, der har fået fjernet milten, har derfor formentlig en øget risiko for senere hospitalsindlæggelser med alvorlige infektioner (fx meningitis, lungebetændelse eller blodforgiftning) (2) eller blodpropper i venerne (venøse tromboembolier) (1,3,4). Noget tyder også på, at mennesker, der har fået fjernet milten, generelt har en kortere levetid end mennesker med milten i behold (5).

For at styrke kvalitetssikringen af kirurgiske forløb har Region Midtjylland og Region Nordjylland blandt andet valgt at monitorere, hvordan det går med de patienter, der har fået fjernet milten ved et kirurgisk indgreb.

I nærværende rapport vil vi fokusere på risikoen for hospitalskontakter pga. infektioner eller blodpropper i vener samt dødelighed hos en gruppe patienter, der har fået fjernet milten.

Denne rapport er baseret på resultater fra tre videnskabelige originalartikler, der er publiceret af Klinisk Epidemiologisk Afdeling i engelsksprogede internationale tidsskrifter (1,2,5).

MATERIALE OG METODE

Nærværende rapport omfatter alle personer, der på et tidspunkt mellem 1. januar 1996 og 31. december 2005 var bosiddende i Danmark. Befolkningstallet var ca. 5,5 millioner personer i perioden.

Anvendte registre

Rapporten er baseret på data fra følgende tre registre:

Landspatientregisteret (LPR) indeholder oplysninger om alle indlæggelser på sygehuse i Danmark siden 1977. Den udskrivende afdeling på hvert sygehus indberetter data til deres respektive patientadministrative systemer (PAS) umiddelbart efter udskrivning. Der indgår data om indlæggelsestidspunkt, indlæggelsesafdeling, hoved- og bidiagnoser, kirurgiske indgreb samt bopælskommune. Patienter er registreret med CPR-numre, og udskrivningsdiagnoser er registreret med koder baseret på 8. og 10. udgave af International Classification of Diseases (ICD-8 og ICD-10). Både indlagte og ambulante behandlede patienter registreres. Data fra de regionale PAS overføres til LPR en gang om måneden (6).

Det Centrale Personregister (CPR) blev etableret i april 1968. Registeret indeholder informationer om alle personer, der bor eller har boet i Danmark. Registeret bliver dagligt ajourført af de kommunale folkeregistre, som har oplysninger om de borgere, der bor i deres kommune. Der registreres en lang række oplysninger om hver enkelt borger, bl.a. navn, adresse, flytning, samt dato for evt. dødsfald. Alle registrerede tildeles et unikt 10-cifret personnummer, som kan bruges til at sammenkoble informationer fra forskellige registre (7).

Den Nordjyske Bakteriæmidatabase indeholder informationer om alle tilfælde af blodforgiftninger (bakteriæmi) i det tidligere Nordjyllands Amt (ca. 500 000 indbyggere) siden 1981 (8-10).

Identifikation af studiedeltagerne

Patienter der har fået fjernet milten

Patienter, der havde fået fjernet milten i studieperioden, blev identificeret i LPR ved hjælp af følgende ICD-10 operationskoder for miltfjernelse (hel eller delvis):

48900-48910, JMA. I alt 3812 patienter havde fået fjernet milten i studieperioden.

I denne rapport er miltfjernelse kategoriseret i otte grupper efter den diagnose, der førte til operation:

1. Traumatisk miltskade (ulykkestilfælde – typisk med slag mod milten, der beskadiges og derfor må fjernes)
2. Idiopatisk Trombocytopenisk Purpura (ITP, nedsat antal blodplader i kroppen af ukendt årsag – tilstanden kan bedres ved at fjerne milten, hvor blodpladerne nedbrydes)
3. Anden uspecifik trombocytopeni (nedsat antal blodplader af anden årsag – kan eventuelt bedres ved at fjerne milten)

4. Kræft i de bloddannende organer (milten er ofte involveret i blodkræftsygdomme og må da eventuelt fjernes)
5. Arvelig hæmolytisk anæmi (blodmangel pga. nedbrydning af de røde blodlegemer i kroppen – tilstanden kan bedres ved at fjerne milten, hvor blodpladerne nedbrydes)
6. Kræft i organer i bughulen (i nogle tilfælde har kræft i bughulen spredt sig til milten, hvorfor den fjernes)
7. Forstørret milt/anden miltsygdom (milten kan ved forskellige sygdomme medinddraget eller forstørres i en grad, så den må fjernes)
8. Andre årsager (milten fjernes nogle gange af andre årsager end ovennævnte)

I tilfælde, hvor der var flere begrundelser for miltfjernelse hos samme patient, anvendte vi den kategori, som står øverst på ovenstående prioriterede liste (11).

Kontrolgrupper

Til sammenligning af forekomsten af infektioner, veneblodpropper og død blev der identificeret tre kontrolgrupper: kontrolgruppe fra baggrundsbefolkningen, kontrolgruppe af blindtarmsopererede og kontrolgruppe med samme diagnose, som de miltoopererede.

I analyserne af infektionsrisiko blev der sammenlignet med alle tre kontrolgrupper, dvs. kontrolpersoner fra baggrundsbefolkningen, blindtarmsopererede kontrolpersoner og kontrolpersoner med samme diagnose som de miltoopererede patienter, men med bibeholdt milt. Med hensyn til risikoen for veneblodpropper blev der sammenlignet med baggrundsbefolkningen og med de blindtarmsopererede kontroller. I analyserne af dødelighed blev der sammenlignet med baggrundsbefolkningen og med personer med samme diagnose som det miltoopererede, men med bibeholdt milt.

Kontrolgruppe fra baggrundsbefolkningen

For hver patient, der havde fået fjernet milten, blev der fra CPR-registeret tilfældigt udvalgt 10 kontrolpersoner fra den generelle befolkning, matchet på alder og køn. Kontrolpersonerne skulle være i live og have milten i behold på datoen for miltfjernelse hos den matchede patient. Denne dato udgjorde indeksdatoen for start af opfølgning af patienter og kontrolpersoner. Der var i alt 38 120 personer i denne kontrolgruppe.

Kontrolgruppe af blindtarmsopererede patienter

For at kunne sammenligne patientgruppen, der fik fjernet milten, med en anden patientgruppe, som havde været udsat for et kirurgisk indgreb i bughulen, valgte vi at lave en kontrolgruppe af patienter, der havde fået fjernet blindtarmen. Dermed ønskede vi at afklare, om risikoen for infektion og blodpropper i vener er forbundet med det at blive opereret i maven generelt eller med selve miltfjernelsen. Via CPR og LPR identificerede vi patienter med en operationskode for fjernelse af blindtarmen (ICD-10 operationskode: 43000, JEA00). For hver patient, der havde fået fjernet milten, blev udvalgt op til fem blindtarmsopererede patienter, matchet på køn og alder. Indeksdato for start af opfølgning for disse kontrolpersoner var datoen for blindtarmsfjernelse. Der var i alt 16 962 patienter i denne kontrolgruppe.

Kontrolgruppe med samme diagnoser som de miltopererede patienter

Via CPR og LPR identificerede vi patienter med diagnoser, der kan være indikation for at få fjernet milten, men som *ikke* havde fået fjernet milten på det tidspunkt den matchede patient fik fjernet milten. Dette havde til formål at sammenligne gruppen af patienter, der havde fået fjernet milten, med patienter med samme sygdomsmæssige baggrund, for at vurdere, hvilken betydning selve miltfjernelsen havde. For hver patient, der havde fået fjernet milten, blev der udvalgt op til fem patienter med samme diagnose. I denne gruppe blev kontroller matchet på køn, alder og årstallet, hvor patienten fik diagnosen. Der var i alt 8310 patienter i denne kontrolgruppe. Datoen for miltfjernelse hos den matchede patient udgjorde indeksdatoen for start af opfølgning af patienter og kontrolpersoner. De ICD-8 og ICD-10 koder, vi brugte til at identificere disse kontroller, findes i appendiks.

Identifikation af udfald

Studiedeltagere– både de miltopererede og personer i kontrolgrupperne – blev fulgt over tid i registrene, fra indeksdato og til indtrædelse af et udfald (infektion, blodprop eller død), flytning ud af landet eller til studieperiodens ophør den 31. december 2005.

Hospitalskontakt med infektion

Fra LPR indhentede vi oplysninger om alle studiedeltagere, der i studieperioden havde en hospitalskontakt (ICD-10 koder), der involverede infektioner med bakterier og virus. Infektionerne blev opdelt i to kategorier: lungebetændelse, som er den hyppigste infektion, og andre infektioner end lungebetændelse.

De anvendte ICD-10 koder er: A00-B99 og J00-J22.

Vi havde for en undergruppe af patienter med blodforgiftning data fra Den Nordjyske Bakteriæmidatabase Disse data blev opdelt på typen af den underliggende infektion (i urinvejene, maven, luftvejene eller hud/nervesystem/andre, og ukendt), der gav blodforgiftning, og på bakterietypen i blodet.

Hospitalskontakt med blodprop i vener

Fra LPR indhentede vi oplysninger om alle studiedeltagere [eller hvad der nu skal stå], der i studieperioden havde en hospitalskontakt, der involverede en blodprop i en vene. Vi så både på den overordnede risiko og på følgende underkategorier:

- dyb veneblodprop eller venebetændelse i forbindelse med propdannelse (ICD-10: I80)
- blodprop i lungen (ICD10: I26)
- blodprop i lever- eller miltvene (ICD-10: I74.8)
- andre veneblodpropper (ICD-10: I82)

Død

Fra CPR registeret indhentede vi information om dødsfald blandt alle studiedeltagere.

Information om komorbiditet

Komorbiditet angiver tilstedeværelsen af andre kroniske sygdomme udover den sygdom, der førte til fjernelse af milten. Det er muligt at disse sygdomme, og ikke selve miltfjernelsen, kan forklare en evt. øget risiko for infektion, veneblodprop eller død hos patienter, der havde fået fjernet milten. For at kontrollere for indflydelsen af disse sygdomme (confounding), indhentede vi via LPR oplysninger om komorbiditet diagnosticeret *før* indeksdatoen hos alle studiedeltagere.

Vi indhentede oplysninger om:

- kræft
- hjertekarsygdomme (dvs. tidligere blodprop i hjertet, kronisk hjertesvigt, perifer karsygdom, hjerneblodprop, hjerneblødning eller forhøjet blodtryk)
- mavetarmsygdom (inflammatorisk tarmsygdom, mavesår, betændelse i bugspytkirtlen eller leversygdom)
- kronisk lungesygdom (KOL og andet)
- alkoholisme
- diabetes
- bindevævssygdom
- fedme
- nyresygdomme
- AIDS
- halvsidig lammelse
- demens

De anvendte ICD-10 og ICD-8 koder findes i appendiks.

STATISTISK ANALYSE

Generelt

Vi beregnede først den procentvise forekomst af hver af de tre udfald - infektion, veneblodprop eller død - blandt patienter, der havde fået fjernet milten, og i kontrolgrupperne. Dernæst udregnede vi den relative risiko for, at hændelserne indtraf blandt patienter, der havde fået fjernet milten, sammenlignet med kontrolgrupperne. Derefter brugte vi statistiske modeller, såkaldte regressionsmodeller, til at beregne den justerede relative risiko for hver af de tre udfald blandt patienter, der havde fået fjernet milten i forhold til de relevante kontrolgrupper. I disse statistiske modeller justerede – dvs. korrigerede – vi sammenhængen for forskelle mellem grupperne i alder (kategorierne 0-39, 40-59, 60-69 og ≥ 70 år), køn og komorbiditet. I alle analyser er den statistiske sikkerhed angivet ved hjælp af et 95%

konfidensinterval (KI). Et 95% KI betyder, at den ”sande værdi” med 95% sandsynlighed ligger inden for dette interval, hvis data er troværdige.

Opfølgningstiden for studiedeltagerne blev inddelt i tre tidsperioder i forhold til indeksdato:

- 0-90 dage
- 91-365 dage
- > 365 dage

Tidsperioderne blev valgt for at kunne skelne mellem den akutte risiko for infektion, veneblodprop og død inden for de første få måneder efter operationen og den mere langsigtede risiko forbundet med at mangle milten. For hver opfølgningsperiode blev personer i live ved opfølgningsperiodens start fulgt frem til første udfald (infektion, blodprop eller død), flytning ud af landet, eller studieperiodens ophør den 31. dec. 2005.

Infektion, blodprop i vene og død

Vi beregnede den andel af patienter, der efter fjernelse af milten fik en hospitalsdiagnosticeret infektion, blodprop i en vene eller døde. Der blev medregnet infektioner og veneblodpropper diagnosticeret under den indlæggelse, hvor miltfjernelsen blev udført samt efterfølgende nye hospitalskontakter med infektioner eller veneblodpropper. Risikoen for hændelserne blev opgjort for hver af de tre opfølgningsperioder. Dernæst beregnede vi for hver begrundelse for miltfjernelse den justerede relative risiko for hospitalskontakt med infektion (alle infektioner samt underinddelt i lungebetændelse og andre infektioner), blodprop i vene (samlet set og underinddelt i de fire typer blodpropper) og død sammenlignet med de relevante kontrolgrupper.

I undergruppen fra Den Nordjyske Bakteriæmidatabase undersøgte vi, ud over de almindelige infektionsdiagnoser i LPR, også risikoen for blodforgiftning, opdelt på typen af den underliggende infektion (i urinvejene, maven, luftvejene eller hud/nervesystem/andre, og ukendt), der gav blodforgiftning, og på bakterietypen i blodet.

Vi beregnede den justerede relative risiko for at dø for den samlede gruppe patienter, der havde fået fjernet milten, og separat for hver af de otte årsager til miltfjernelse set i forhold til kontrolgruppen fra baggrundsbefolkningen og kontroller med samme diagnose som de miltopererede, men med bibeholdt milt.

Alle analyser er beregnet i statistikprogrammet SAS (version 9.1 og 9.2).

RESULTATER

Karakteristika for studiedeltagerne

I undersøgelsen indgik 3812 personer, der fik fjernet milten i studieperioden (1996-2005). Fordelingen af diagnoser, der førte til fjernelse af milten, ses i tabel 1.

Tabel 1. Diagnoser registreret før eller under indlæggelse hos 3812 patienter, der fik fjernet milten:

Variabler	Patienter der fik fjernet milten	
	(N = 3812)	
	N*	%
Traumatisk miltskade	765	20,1
ITP	269	7,1
Andre/uspecifikke trombocytopenier	210	5,5
Kræft i bloddannende organer	288	7,6
Arvelig hæmolytisk anæmi	145	3,8
Kræft i organer i bughulen	736	19,3
Forstørret milt/anden miltsygdom	454	11,9
Andre årsager	1418	37,2

* Summen af antal patienter i henhold til medicinsk indikation er ikke 3812, da skemaet inkluderer 429 patienter (11,3% af miltoperationerne) med flere end én indikation registreret. En hyppig kombination var både ITP og andre/uspecifikke trombocytopenier (157 patienter, 4,1%) og koder for både kræft i bloddannende organer og forstørret milt/anden miltsygdom (142 patienter, 3,7%).

Af tabel 1 ses det, at den hyppigste årsag til miltfjernelse var operation i forbindelse med traumatisk miltskade, dvs. ulykker (20,1% af de opererede). I de videre analyser valgte vi, som nævnt under identifikation af studiedeltagere, i tilfælde af flere indikationer at anvende den operationsindikation, der stod øverst på listen.

Tabel 2 viser alders- og kønsfordelingen samt fordelingen af komorbide tilstande for gruppen af patienter, der havde fået fjernet milten, og for alle tre kontrolgrupper.

Tabel 2. Karakteristika for patienter, der havde fået fjernet milten og for de tre kontrolgrupper

Karakteristika	Patienter, der fik fjernet milten (N = 3812)		Kontrolgruppe fra baggrundsbefolkning (N = 38.120)		Kontrolgruppe af blindtarmsopererede (N = 16.962)		Kontrolgruppe med samme diagnose som miltopererede (N = 8310)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Alder (år)								
0 – 39	916	24,0	9176	24,1	4580	27,0	2008	24,2
40 – 59	1015	26,6	10.112	26,5	5058	29,8	1774	21,4
60 – 69	751	19,7	7543	19,8	3245	19,1	1379	16,6
70 +	1130	29,6	11.289	29,6	4079	24,1	3149	37,9
Køn								
Kvinder	1641	43,1	16.410	43,1	7973	47,0	3968	47,8
Mænd	2171	57,0	21.710	57,0	8989	53,0	4342	52,3
Komorbiditet								
Blodprop i hjertet	167	4,4	1300	3,4	645	3,8	378	4,6
Hjerteinsufficiens	120	3,2	880	2,3	438	2,6	391	4,7
Karsygdomme	229	6,0	863	2,3	417	2,5	321	3,9
Sygdomme i hjernekar	198	5,2	1762	4,6	800	4,7	508	6,1
Kroniske lungesygdomme	266	7,0	1744	4,6	859	5,1	587	7,1
Bindevævs sygdomme	117	3,1	652	1,7	331	2,0	298	3,6
Inflammatoriske tarmsygdomme	101	2,7	338	0,9	202	1,2	151	1,8
Mavesårs-sygdomme	293	7,7	1060	2,8	593	3,5	642	7,7
Lever sygdomme	93	2,4	244	0,6	121	0,7	223	2,7
Nyresygdomme	100	2,6	286	0,8	157	0,9	158	1,9
Diabetes	140	3,7	1090	2,9	479	2,8	406	4,9

Halvsidig lammelse	5	0,1	50	0,1	27	0,2	20	0,2
Fedme	62	1,6	449	1,2	256	1,5	153	1,8
Betændelse i bugspytkirtlen	157	4,1	220	0,6	134	0,8	128	1,5
Alkoholisme og alkoholrelaterede sygdomme	190	5,0	882	2,3	442	2,6	311	3,7
Kræft	1065	28,0	2227	5,8	1722	10,2	3327	40,0
AIDS	6	0,2	8	0,0	5	0,0	11	0,1
Demens	20	0,5	206	0,5	81	0,5	59	0,7
Total	3812	100,0	38.120	100,0	16.962	100,0	8310	100,0

Det fremgår af tabellen, at der var flest mænd, som fik fjernet milten, og at der var en højere grad af komorbiditet i gruppen af patienter, der havde fået fjernet milten, set i forhold til kontrolpersonerne. Især var der flere kræftsygdomme i gruppen af miltopererede og i gruppen af kontrolpersoner med samme diagnose som de miltopererede.

Miltfjernelse og infektion

Overordnet fandt vi, at den relative risiko for at få en infektion, der gav anledning til hospitalskontakt, var kraftigt forhøjet blandt patienter, der havde fået fjernet milten, i forhold til alle tre kontrolgrupper.

Tabel 3 viser den procentvise forekomst samt den ujusterede og justerede relative risiko for de forskellige infektionstyper inden for de tre forskellige opfølgingsperioder, når man sammenligner miltopererede patienter med kontrolgrupperne.

Tabel 3. Risiko for hospitalskontakt pga. infektion og blodforgiftning hos patienter, der havde fået fjernet milten sammenlignet med tre kontrolgrupper. Relativ risiko er opgjort i forhold til tiden siden miltoperationen*

	Infektioner blandt miltopererede sammenlignet med kontrolgruppe fra baggrundsbefolkningen				Infektioner hos miltopererede sammenlignet med kontrolgruppe af blindtarmsopererede			Infektioner hos miltopererede sammenlignet med kontrolgruppe med samme diagnose men uden operation		
	Patienter, der fik fjernet milten	Kontrolgruppe fra baggrundsbefolkning	Ujusteret Relativ Risiko (95% KI)	Infektioner hos miltopererede sammenlignet med kontrolgruppe med samme diagnose men uden operation (Justeret Relativ Risiko (95% KI))	Kontrolgruppe af blindtarmsopererede	Ujusteret Relativ Risiko(95% KI)	Justeret Relativ Risiko (95% KI)	Kontrolgruppe med samme diagnose som miltopererede	Ujusteret Relativ Risiko (95% KI)	Justeret Relativ Risiko (95% KI)
90 dages opfølgning efter miltfjernelse	n=3812	n=38.120			n=16.962			n=8310		
	i risiko	i risiko			i risiko			i risiko		
Infektion med hospitalskontakt, n (%)	390 (10,2)	242 (0,6)	19,2 (16,1-22,8)	18,1 (14,8-22,1)	713 (4,2)	2,5 (2,2-2,9)	2,4 (2,1-2,8)	479 (5,8)	1,7 (1,4-2,0)	1,7 (1,5-2,1)
Lungebetændelse, n (%)	218 (5,7)	129 (0,3)	18,4 (14,7-23,1)	18,5 (14,2-24,2)	346 (2,0)	2,7 (2,3-3,3)	2,7 (2,2-3,3)	230 (2,8)	2,0 (1,6-2,6)	2,2 (1,7-2,8)
Andre infektioner†, n (%)	206 (5,4)	126 (0,3)	18,4 (14,5-23,2)	17,8 (13,5-23,4)	403 (2,4)	2,3 (1,9-2,7)	2,1 (1,8-2,6)	279 (3,4)	1,4 (1,1-1,7)	1,4 (1,1-1,8)
Blodforgiftning ‡, n (%)	41 (9,9)	3 (0,1)	151,5	138,2	42 (2,8)	3,7	3,6	25 (3,3)	2,5	3,2

			(46,7-491,3)	(41,5-461,0)		(2,2-6,2)	(2,1-6,0)		(1,4-4,6)	(1,7-6,1)
91-365 dages opfølgning efter miltfjernelse	n=3135	n=37.868			n=16.469					n=7087
	i risiko	i risiko			i risiko					i risiko
Infektion med hospitalskontakt, n (per 100 personår)	194 (9,0)	572 (2,0)	5,2 (4,3-6,2)	4,6 (3,8-5,5)	354 (2,9)	3,4 (2,8-4,1)	2,9 (2,3-3,6)		404 (8,6) (1,1-1,7)	1,5 (1,2-1,8)
Lungebetændelse, n (per 100 personår)	92 (4,2)	315 (1,1)	4,7 (3,7-6,1)	4,4 (3,3-5,9)	159 (1,3)	3,5 (2,6-4,6)	2,9 (2,1-4,1)		191 (4,0) (1,0-2,1)	1,7 (1,2-2,5)
Andre infektioner†, n (per 100 personår)	130 (6,0)	292 (1,0)	6,3 (5,1-7,9)	5,5 (4,3-7,0)	217 (1,8)	3,7 (2,9-4,7)	3,2 (2,5-4,2)		269 (5,7) (1,1-1,8)	1,5 (1,1-1,9)
Blodforgiftning ‡, n (per 100 personår)	11 (5,0)	6 (0,2)	24,5 (9,1-66,4)	13,5 (4,4-41,4)	12 (1,2)	7,2 (2,4-21,6)	5,2 (1,7-16,3)		10 (2,7) IR	IR
Mere end 365 dages opfølgning efter miltfjernelse	n=2787	n=37.087			n=15.942					n=5944
	i risiko	i risiko			i risiko					i risiko
Infektion med hospitalskontakt, n (per 100 personår)	528 (5,0)	3562 (2,1)	2,9 (2,6-3,2)	2,5 (2,2-2,8)	1722 (2,4)	2,2 (2,0-2,5)	2,0 (1,7-2,2)		1053 (5,0) (1,0-1,3)	1,2 (1,1-1,4)
Lungebetændelse, n (per 100 personår)	290 (2,6)	2169 (1,3)	2,7 (2,4-3,1)	2,3 (2,0-2,7)	940 (1,3)	2,4 (2,0-2,8)	2,2 (1,8-2,6)		583 (2,6) (1,0-1,5)	1,3 (1,1-1,7)
Andre infektioner†, n (per 100 personår)	348 (3,2)	1871 (1,1)	3,4 (3,0-3,8)	2,9 (2,5-3,3)	995 (1,4)	2,4 (2,0-2,7)	2,0 (1,8-2,4)		657 (3,0) (1,0-1,5)	1,3 (1,1-1,5)
Blodforgiftning ‡, n (p 100 personår)	14 (1,5)	88 (0,6)	2,6 (1,5-4,5)	1,9 (1,1-3,6)	34 (0,6)	2,0 (0,9-4,4)	1,2 (0,5-2,8)		30 (2,1) IR	IR

Personår, IR (ikke relevant): for få blodforgiftninger inden for en kontrolgruppe til at beregne vægtet hazard ratio for blodforgiftninger.

* Relativ risiko estimeret som odds ratio for infektion inden for 90 dage og som hazard ratio for infektion i tidsperioden 91-365 dage og mere end 365 dage efter miltfjernelse. Estimerne er justeret for alder, køn og individuelle komorbide tilstande på tidspunktet for miltfjernelse.

†Andre infektioner end lungebetændelse som krævede hospitalskontakt.

‡Mikrobiologisk bekræftet blodforgiftning blandt de 416 patienter i det tidligere Nordjyllands Amt (258 med registreret diagnose), der havde fået fjernet milten, og de tilhørende 4160 kontrolpersoner fra baggrundsbefolkningen, 1530 blindtarmsopererede kontrolpersoner og 764 kontrolpersoner med samme diagnose som de miltopererede, men med bibeholdt milt.

Som det ses i tabel 3, var risikoen for hospitalskontakt med infektion inden for de første 90 dage 10,2% blandt patienter, der have fået fjernet milten, versus kun 0,6% i kontrolgruppen fra baggrundsbefolkningen. Dette svarer til en justeret odds ratio for infektion på 18,1 (95% KI 14,9-22,1). Risikoøgningen var mindre i forhold til kontrolgruppen af blindtarmsopererede, som havde en risiko for infektion på 4,2% inden for 90 dage (justeret odds ratio 2,4 (95% KI 2,1-2,8)).

I perioden 91-365 dage efter operationen var risikoen for hospitalskontakt pga. infektion 4,6 gange højere (95% KI 3,8-5,5) blandt patienter, der havde fået fjernet milten end i kontrolgruppen fra baggrundsbefolkningen og efter 365 dage var risikoen 2,5 gange højere (95% KI 2,2-2,8).

Sammenlignet med kontrolgruppen af blindtarmsopererede, var der en klart forhøjet infektionsrisiko på længere sigt blandt patienter, der havde fået fjernet milten, mens risikoforøgelsen var mindre udtalt i forhold til kontrolgruppen af patienter med samme underliggende diagnose som de miltopererede. I forhold til sidstnævnte kontrolgruppe havde de miltopererede inden for de første 90 dage efter operationen 1,7 gange højere risiko for infektion (95% KI 1,5-2,1), fra 91-365 dage 1,5 gange højere risiko (95% KI 1,2-1,8) og efter 365 dage var risikoen kun 1,2 gange højere (95% KI 1,1-1,4) (2).

I tabellerne 4A og 4B findes information om infektionsrisiko i gruppen af miltopererede, opgjort efter indikationen for fjernelse af milten.

Tabel 4A: Risiko for hospitalskontakt pga. infektion hos gruppen af miltopererede opdelt på indikation for miltfjernelse* sammenlignet med de tre kontrolgrupper. Relativ risiko er opgjort i forhold til tiden siden miltoperationen.

	Infektioner blandt miltopererede sammenlignet med baggrundsbefolkningen			Infektioner blandt miltopererede sammenlignet med blindtarmsopererede		Infektioner blandt miltopererede sammenlignet med patienter med samme diagnose men med bibeholdt milt	
	Patienter, der fik fjernet milten	baggrundsbe- folkning	Justeret relativ risiko (95% KI)	blindtarmsopererede	Justeret relativ risiko (95% KI)	samme diagnose som miltopererede	Justeret relativ risiko (95% KI)
Indikation for fjernelse af milten							
Traumatisk miltskade							
N	765	7650		3674		516	
Alder, median (quartiles)	36 (21-54)	36 (21-54)		35 (22-52)		33 (21-51)	
Køn, mænd	73,5	73,5		72,6		65,5	
Personer med komorbiditet, %	24,7	15,7		18,9		26,2	
Median tid siden indikation for miltfjernelse, dage	0	-		-		0	
Infektion med hospitalskontakt							
0 – 90 dage, n (%)	59 (7,7)	44 (0,6)	21,2 (12,8 – 35,1)	127 (3,5)	2,0 (1,4-2,9)	51 (9,9)	0,8 (0,5-1,2)
91 – 365 dage, n (per 100 personår)	23 (4,6)	70 (1,2)	3,4 (2,0 – 5,9)	56 (2,1)	2,9 (1,6-5,2)	10 (3,3)	1,4 (0,6-2,9)
> 365 dage, n (per 100 personår)	92 (3,3)	421 (1,2)	2,5 (2,0 – 3,3)	260 (1,6)	1,8 (1,3-2,3)	40 (2,3)	1,3 (0,9-1,9)
ITP							

N	269	2690		1292		1345	
Alder, median (quartiles)	47 (28-61)	47 (28-61)		45 (28-59)		38 (11-66)	
Køn, mænd	36,4	36,4		34,2		43,6	
Personer med komorbiditet, %	27,9	16,7		23,3		33,1	
Median tid siden indikation for miltfjernelse, dage	196	-		-		196	
Infektion med hospitalskontakt							
0 – 90 dage, n (%)	15 (5,6)	14 (0,5)	14,8 (5,1 – 43,2)	45 (3,5)	1,3 (0,6-2,5)	36 (2,7)	2,6 (1,3-5,1)
91 – 365 dage, n (per 100 personår)	11 (5,7)	20 (1,0)	14,2 (4,3 – 46,1)	20 (2,1)	4,8 (1,7-13,6)	59 (6,5)	1,0 (0,5-2,0)
> 365 dage, n (per 100 personår)	56 (4,6)	176 (1,3)	4,0 (2,8 – 5,6)	106 (1,7)	2,6 (1,8-3,8)	173 (3,3)	1,4 (1,0-2,0)
Andre/uspecifikke trombocytopenier							
N	53	530		262		265	
Alder, median (quartiles)	56 (40-67)	56 (40-67)		55 (41-68)		52 (30-66)	
Køn, mænd	50,9	50,9		50,4		52,8	
Personer med komorbiditet, %	64,2	21,9		27,9		50,9	
Median tid siden indikation for miltfjernelse, dage	204	-		-		204	
Infektion med hospitalskontakt							
0 – 90 dage, n (%)	15 (28,3)	2 (0,4)	46,6 (5,4-405,9)	10 (3,8)	4,5 (1,3-16,2)	25 (9,4)	3,5 (1,5-7,9)
91 – 365 dage, n (per 100 personår)	11 (36,8)	5 (1,3)	94,6 (10,0-895,7)	6 (3,1)	25,0 (3,6-174,2)	30 (18,2)	2,2 (1,0-4,7)
> 365 days, n (per 100 personår)	13 (9,6)	49 (2,1)	4,8 (2,0-12,0)	26 (2,5)	2,0 (0,8-5,4)	43 (4,8)	1,3 (0,6-2,9)

Kræft i bloddannende organer

N	252	2520		1092		1252	
Alder, median (quartiles)	65 (54-72)	65 (54-71)		62 (52-70)		65 (51-76)	
Køn, mænd	56,0	56,0		50,3		55,2	
Personer med komorbiditet, %	83,7	28,4		35,9		89,2	
Median tid siden indikation for miltfjernelse, dage	297	-		-		296	
Infektion med hospitalskontakt							
0 – 90 dage, n (%)	40 (15,9)	21 (0,8)	25,6 (6,3-104,8)	50 (4,6)	3,5 (1,6-7,5)	98 (7,8)	2,4 (1,6-3,6)
91 – 365 dage, n (per 100 personår)	37 (27,1)	42 (2,3)	13,2 (5,5-31,5)	26 (3,3)	8,6 (3,2-22,7)	110 (14,2)	2,1 (1,4-3,2)
> 365 dage, n (p 100 personår)	69 (14,1)	246 (2,3)	5,8 (3,8-8,8)	122 (2,7)	5,2 (3,2-8,7)	285 (8,8)	1,6 (1,2-2,2)

* Tabellen indeholder patienter inden for gensidigt udelukkende kategorier af indikation for miltfjernelse. Relativ risiko estimeret som odds ratio for infektion inden for 90 dage og som hazard ratio for infektion i tidsperioden 91-365 dage og mere end 365 dag efter miltfjernelse. Estimerne er justeret for alder, køn og tilstedeværelse af komorbiditet (ja/nej) på tidspunktet for operationen.

Tabel 4B: Risiko for hospitalskontakt pga. infektion hos gruppen af miltopererede opdelt på indikation for miltfjernelse* sammenlignet med de tre kontrolgrupper. Relativ risiko er opgjort i forhold til tiden siden miltoperationen, fortsat.

Indikation for fjernelse af milten	Infektioner blandt miltopererede sammenlignet med baggrundsbefolkningen		Infektioner blandt miltopererede sammenlignet med blindtarmsopererede		Infektioner blandt miltopererede sammenlignet med patienter med samme diagnose men med bibeholdt milt		
	Patienter, der fik fjernet milten	baggrundsbefolkning	Justeret relativ risiko (95% KI)	blindtarmsopererede	Justeret relativ risiko (95% KI)	samme diagnose som miltopererede	Justeret relativ risiko (95% KI)
Arvelig hæmolytisk anæmi							
N	142	1420		705		618	
Alder, median (quartiles)	14 (8-32)	14 (9-32)		14 (9-31)		27 (9-49)	
Køn, mænd	47,9	47,9		47,5		47,7	
Personer med komorbiditet, %	12,7	8,5		12,6		26,1	
Median tid siden indikation for miltfjernelse, dage	1874	-		-		1911	
Infektion med hospitalskontakt							
0 – 90 dage, n (%)	8 (5,6)	5 (0,4)	31,5 (6,4-153,7)	36 (5,1)	1,0 (0,4-2,5)	11 (1,8)	3,6 (1,1-12,5)
91 – 365 dage, n (per 100 personår)	6 (5,8)	13 (1,2)	4,3 (1,4-13,4)	8 (1,5)	7,8 (1,8-34,1)	27 (6,4)	1,0 (0,4-2,6)
> 365 days, n (per 100 personår)	18 (3,1)	61 (1,0)	4,0 (2,3-7,2)	45 (1,5)	2,3 (1,2-4,2)	79 (3,7)	1,1 (0,6-1,9)
Kræft i organer i bughulen							
N	712	7120		2857		3560	

Alder, median (quartiles)	72 (62-79)	72 (62-79)		70 (60-78)		72 (63-80)	
Køn, mænd	54,2	54,2		46,0		53,0	
Personer med komorbiditet, %	70,7	35,4		43,9		73,9	
Median tid siden indikation for miltfjernelse, dage	11	-		-		11	
Infektion med hospitalskontakt							
0 – 90 dage, n (%)	59 (8,3)	60 (0,8)	15,3 (9,2-25,6)	131 (4,6)	1,9 (1,3-2,9)	155 (4,4)	2,0 (1,5-2,8)
91 – 365 dage, n (per 100 personår)	33 (9,4)	144 (2,8)	3,6 (2,3-5,7)	77 (3,9)	2,5 (1,4-4,5)	107 (6,3)	1,4 (0,9-2,2)
> 365 days, n (per 100 personår)	65 (5,4)	966 (3,4)	1,4 (1,1-2,0)	391 (3,7)	1,3 (0,9-1,9)	308 (5,2)	1,0 (0,7-1,4)
Forstørret milt/anden miltsygdom							
N	201	2010		942		754	
Alder, median (quartiles)	46 (33-63)	46 (33-63)		45 (31-61)		46 (33-63)	
Køn, mænd	57,7	57,7		54,9		53,6	
Personer med komorbiditet, %	46,8	19,6		25,6		50,0	
Median tid siden indikation for miltfjernelse, dage	2	-		-		3	
Infektion med hospitalskontakt							
0 – 90 dage, n (%)	36 (17,9)	4 (0,2)	118,2† (36,4-384,1)	24 (2,6)	12,7 (6,0-27,1)	103 (13,7)	1,5 (0,9-2,4)
91 – 365 dage, n per 100 personår	11 (8,3)	23 (1,5)	17,0 (4,7-61,4)	16 (2,3)	10,0 (2,0-50,4)	61 (13,7)	0,6 (0,3-1,3)
> 365 days, n per 100 personår	34 (5,4)	116 (1,4)	3,6 (2,2-5,9)	76 (2,0)	2,3 (1,3-4,1)	125 (6,7)	0,7 (0,4-1,2)
Ingen registreret årsag til fjernelse af milt							
N	1418	14.180		6138		IR	IR

Alder, median (quartiles)	65 (53-74)	65 (53-74)		62 (51-72)	
Køn, mænd	54,5	54,5		49,4	
Personer med komorbiditet, %	67,5	29,1		35,7	
Median tid siden indikation for miltfjernelse, dage					
Infektion med hospitalskontakt					
0 – 90 dage, n (%)	158 (11,1)	92 (0,7)	18,3 (13,3-25,1)	290 (4,7)	2,3 (1,8-2,95)
91 – 365 dage, n (per 100 personår)	62 (8,7)	255 (2,4)	3,7 (2,7-5,2)	145 (3,4)	2,4 (1,6-3,6)
> 365 days, n (per 100 personår)	181 (5,7)	1527 (2,5)	2,1 (1,7-2,5)	696 (2,8)	1,8 (1,4-2,2)

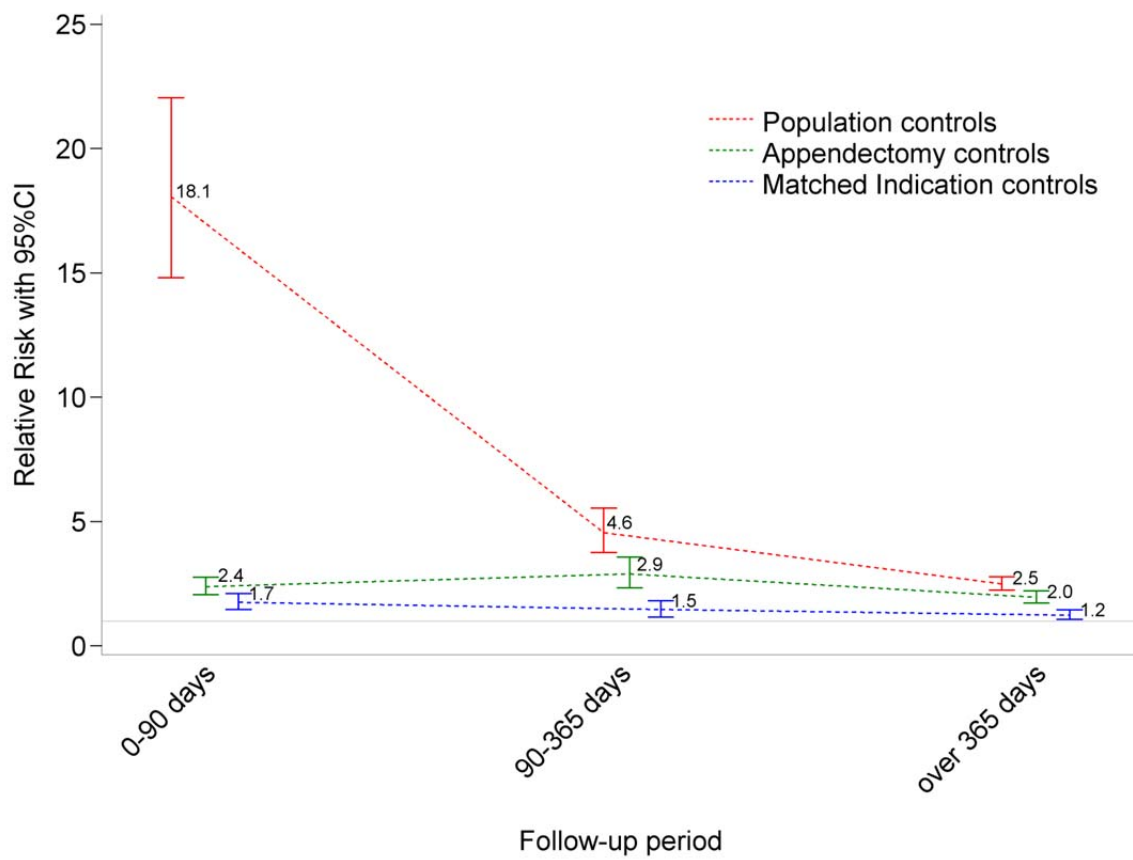
IR: ikke relevant

* Tabellen indeholder patienter inden for gensidigt udelukkende kategorier af indikation for miltfjernelse. Relativ risiko estimeret som odds ratio for infektion inden for 90 dage og som hazard ratio for infektion i tidsperioden 91-365 dage og mere end 365 dag efter miltfjernelse. Estimerne er justeret for alder, køn og tilstedeværelse af komorbiditet (ja/nej) på tidspunktet for operationen.

† Ujusteret 90-dages odds ratio er vist, da der er for få infektioner i denne gruppe til at beregne en justeret 90-dages odds ratio.

Figur 1 viser, hvordan patienterne, der fik fjernet milten, adskiller sig fra de tre kontrolgrupper med hensyn til infektionsrisiko set i forhold til, hvor lang tid, der er gået efter operationen.

Figur 1. Justeret relativ risiko for infektion i forskellige tidsperioder efter miltfjernelse sammenlignet med de tre kontrolgrupper



Tabel 5 viser fordelingen af infektionstyper og bakteriefund, som de forelå i den Nordjyske Bakteriæmidatabase.

Table 5. Karakteristika for blodforgiftninger blandt patienter, der havde fået fjernet milten, og efterfølgende fik en infektion, og de tre kontrolgrupper.

Karakteristika	Patienter, der fik fjernet milten (N=416)	Kontrolgruppe fra baggrundsbefolkning (N=4160)	Kontrolgruppe af blindtarmsopererede (N=1530)	Kontrolgruppe af patienter med samme diagnose, men med bibeholdt milt (N=764)
Blodforgiftning i hele opfølgingsperioden	N=62 (5,5 per 100 personår)	N=97 (0,5 per 100 personår)	N=87 (1,3 per 100 personår)	N=62 (3,3 per 100 personår)
Infektionssted				
Urinvejene	8 (13%)	16 (31%)	22 (25%)	10 (16%)
Maven	24 (39%)	3 (6%)	25 (29%)	13 (21%)
Luftvejene	4 (6%)	4 (8%)	3 (3%)	8 (13%)
Hud, centralnervesystem eller andet	13 (20%)	15 (29%)	20 (22%)	15 (24%)
Ukendt	13 (21%)	14 (27%)	17 (20%)	16 (26%)
Bakterietyper				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (3%)	3 (6%)	2 (2%)	5 (8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (16%)	6 (12%)	6 (7%)	7 (11%)
Enterococci	4 (6%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Andre gram-positive bakterier	2 (3%)	3 (6%)	13 (15%)	5 (8%)
<i>E. coli</i>	14 (23%)	15 (29%)	31 (36%)	21 (34%)
Andre enterobacteria	10 (16%)	8 (15%)	7 (8%)	7 (11%)
Andre Gram-negative stave (<i>Haemophilus influenzae</i> , meningococci, a.o.)	0 (0%)	3 (6%)	2 (2%)	1 (2%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (8%)	3 (6%)	2 (2%)	2 (3%)
Andre mikroorganismer	15 (24%)	8 (15%)	24 (28%)	14 (23%)

Af tabel 5 fremgår det, at patienter, der havde fået fjernet milten, havde en øget risiko for infektion. Den bakterietyper, der blev fundet hyppigst blandt de miltopererede patienter, var *E. coli*, som er en tarmbakterie.

Miltfjernelse og blodprop i vener

I analyserne af sammenhængen mellem fjernelse af milten og risikoen for blodpropper i vener, har vi opgjort resultater for hhv. alle blodpropper i vener og de fire undergrupper af blodpropper (dyb veneblodprop, blodprop i lungen, blodprop i lever- eller miltvene og andre veneblodpropper).

Tabel 6 viser fordelingen af risiko for hospitalskontakt pga. venøse blodpropper hos de miltopererede sammenlignet med de tre kontrolgrupper inddelt efter type blodprop og tiden efter indeksdato.

Tabel 6. Risiko for hospitalskontakt med venøs blodprop overordnet og opdelt efter blodpropstype hos patienter, der fik fjernet milten, sammenlignet med baggrundsbefolkningen og de blindtarmsopererede patienter. Relativ risiko er opgjort i forhold til tiden siden miltoperationen.

	Patienter, der fik fjernet milten (N=3812)	Kontrolgruppe fra baggrundsbefolkning (N=38.120)	Justeret relativ risiko* (95 % KI)	Kontrolgruppe af blindtarmsopererede (N=16.962)	Justeret relativ risiko* (95 % KI)
<i>0-90 dage efter fjernelse af milt</i>					
Venøs blodprop med hospitalskontakt, n (%)	71 (1,86)	25 (0,07)	32,6 (18,3-58,0)	95 (0,56)	3,2 (2,3-4,6)
Dyb veneblodprop, n (%)	24 (0,63)	16 (0,04)	19,8 (8,7-44,7)	50 (0,29)	2,3 (1,3-4,1)
Venøs blodprop i lungen, n (%)	28 (0,73)	8 (0,02)	32,6 (13,9-76,3)	45 (0,27)	3,2 (1,8-5,5)
Blodprop i lever- eller miltvene, n (%)	15 (0,39)	0 (0,00)	IR	2 (0,01)	IR [ujusteret 37,5 (8,6-164,0)]
Andre venøse blodpropper, n (%)	11 (0,29)	2 (0,01)	43,1 (4,7-396,2)	2 (0,01)	IR [ujusteret 26,1 (5,8-118,2)]

91-365 dage efter fjernelse af milt

Venøs blodprop med hospitalskontakt, n (%)	42 (1,90)	74 (0,26)	7,1 (4,4-11,3)	65 (0,53)	2,8 (1,7-4,4)
Dyb veneblodprop, n (%)	22 (0,99)	45 (0,16)	5,7 (3,0-10,7)	44 (0,36)	2,2 (1,2-4,1)
Venøs blodprop i lungen, n (%)	9 (0,40)	26 (0,09)	5,1 (2,0-13,5)	21 (0,17)	1,3 (0,5-3,5)
Blodprop i lever- eller miltvene, n (%)	10 (0,45)	1 (0,00)	IR	1 (0,01)	IR
Andre venøse blodpropper, n (%)	3 (0,13)	5 (0,02)	2,1 (0,1-30,1)	4 (0,03)	IR [ujusteret 6,5 (1,1-39,3)]

Mere end 365 dage efter fjernelse af milt

Venøs blodprop med hospitalskontakt, n (%)	118 (1,03)	545 (0,31)	3,4 (2,7-4,3)	264 (0,35)	3,2 (2,4-4,2)
Dyb veneblodprop, n (%)	78 (0,68)	347 (0,20)	3,7 (2,8-4,9)	170 (0,23)	3,4 (2,4-4,8)
Venøs blodprop i lungen, n (%)	38 (0,33)	199 (0,11)	3,5 (2,3-5,3)	83 (0,11)	3,3 (2,0-5,4)
Blodprop i lever- eller miltvene, n (%)	12 (0,10)	3 (0,00)	IR [ujusteret 116,3 (15,1-894,5)]	4 (0,01)	IR [ujusteret 20,0 (5,6-70,9)]
Andre venøse blodpropper, n (%)	11 (0,09)	38 (0,02)	3,1 (1,2-7,9)	24 (0,03)	2,6 (0,9-7,1)

Dyb veneblodprop: årebetændelse eller blodprop i en dyb vene i benet; IR: ikke relevant. Brugt når der var for få blodpropper i en gruppe til at lave meningsfuld beregning. *Relativ risiko blev estimeret som odds ratio for venøse blodpropper inden for 90 dage og som incidens rate ratio for venøse blodpropper i perioderne fra 91-365 dage og over 365 dage efter miltfjernelsesoperationen. De relative risikoestimer er justeret for alder, køn og komorbide tilstande på operationstidspunktet.

Af tabel 6 fremgår det, at 1,9 % af de miltopererede patienter oplevede en veneblodprop inden for de første 90 dage efter operationen versus kun 0,1% i kontrolgruppen fra baggrundsbefolkningen. Dette svarer til en justeret relativ risiko (odds ratio) på 32,6 (95% KI 18,3-58,0) i forhold til kontrolgruppen fra baggrundsbefolkningen. I forhold til kontrolgruppen af blindtarmsopererede patienter, var den justerede odds ratio for veneblodprop på 3,2 (95% KI 2,3-4,6).

I perioden 91-365 dage efter operationen var den justerede relative risiko for alle typer veneblodpropper 7,1 (95% KI 4,4-11,3) hos de miltopererede patienter i forhold til kontrolgruppen fra baggrundsbefolkningen og 2,8 (95% KI 1,7-4,4) i forhold til kontrolgruppen af blindtarmsopererede patienter.

I perioden over 365 dage efter operationen var den justerede relative risiko for veneblodprop 3,4 i forhold til kontrolgruppen fra baggrundsbefolkningen og 3,2 i forhold til kontrolgruppen af blindtarmsopererede.

Sammenfattende kan man sige, at patienter, der havde fået fjernet milten, havde en betydelig øget risiko for veneblodprop både på kort og langt sigt efter operationen. Selv mere end ét år efter miltfjernelsen havde patienterne en tre gange så høj risiko set i forhold til både kontrolgruppen fra baggrundsbefolkningen og kontrolgruppen af blindtarmsopererede patienter (1).

Miltfjernelse og død

Vi har valgt at opgøre resultaterne af sammenhængen mellem fjernelse af milten og risikoen for at dø både samlet og opdelt i de diagnoser, der lå til grund for, at milten blev fjernet.

Tabel 7 viser de miltopererede patienters risiko for at dø sammenlignet med baggrundsbefolkningen, mens tabel 8 viser risikoen sammenlignet med patienter med samme diagnose som de miltopererede, men med bibeholdt milt.

Table 7. Justeret relative risiko (RR) og 95% konfidensinterval (KI) for dødelighed hos patienter, der havde fået fjernet milten, fordelt på indikation sammenlignet med baggrundsbefolkningen

Indikation for fjernelse af milt	Patienter, der fik fjernet milten n i risiko	Døde, n			95% KI
		Fjernet milt	Baggrundsbefolkning	RR†	
Alle patienter, der fik fjernet milten					
≤ 90 dage	3812	675	232	33,6	(28,7 – 39,3)
91 – 365 dage	3135	345	711	5,1	(4,4 – 5,9)
>365 dage	2787	671	4792	2,3	(2,1 – 2,5)
Traumatisk miltskade					
≤ 90 dage	765	82	11	84,5	(44,5 – 161)
91 – 365 dage	682	14	61	2,6	(1,4 – 4,9)
>365 dage	666	57	359	1,9	(1,4 – 2,5)
Kræft i organer i bughulen					
≤ 90 dage	712	160	97	21,1	(15,8 – 28,1)
91 – 365 dage	552	145	243	6,4	(5,0 – 8,2)
>365 dage	407	198	1636	2,5	(2,2 – 3,0)
ITP					
≤ 90 dage	269	7	4	33,6	(7,9 – 143)
91 – 365 dage	262	3	16	1,7	(0,4 – 6,4)
>365 dage	259	16	129	1,4	(0,8 – 2,3)
Kræft i bloddannende organer					
≤ 90 dage	252	32	19	15,5	(6,9 – 35,0)
91 – 365 dage	220	39	46	8,8	(4,9 – 16,0)
>365 dage	181	66	283	3,6	(2,5 – 5,0)
Forstørret milt/anden miltsygdom					
≤ 90 dage	201	16	5	51,7	(14,7 – 182)
91 – 365 dage	185	11	13	9,7	(4,1 – 23,1)

365 dage	173	25	96	3,6	(2,2 – 5,8)
Arvelig hæmolytisk anæmi					
≤ 90 dage	142	1	2		IR ‡
91 – 365 dage	141	1	1		IR ‡
>365 dage	140	3	12	4,2	(1,0 – 17,4)
Andre/uspecifikke trombocytopenier					
≤ 90 dage	53	7	2		IR ‡
91 – 365 dage	46	6	10	6,5	(1,6 – 25,9)
>365 dage	40	11	47	3,2	(1,5 – 6,8)
Ingen registreret årsag til fjernelse af milt					
≤ 90 dage	1418	370	92	47,8	(37,6 – 60,7)
91 – 365 dage	1048	126	321	4,9	(3,9 – 6,2)
>365 dage	922	295	2230	2,4	(2,1 – 2,7)

†Relativ risiko justeret for alder, køn og komorbiditet, der var til stede før milten blev fjernet eller indekstdatoen

‡Ikke relevant. For få døde til at lave meningsfuldt estimat af den relative risiko

I tabel 7 ses, at patienter, der havde fået fjernet milten, havde en 33,6 (95% KI 28,7-39,3) gange højere risiko for at dø inden for 90 dage end kontrolgruppen fra baggrundsbefolkningen. Der var størst risikoøgning i gruppen med traumatisk miltskade. I perioden 91-365 dage efter operationen var risikoøgningen markant reduceret, men fortsat 5,1 (95% KI 4,4-5,9) gange højere end i baggrundsbefolkningen. Efter 365 dage var risikoen for at dø fortsat 2,3 gange (95 % KI 2,1-2,5) højere, mens det på dette tidspunkt var personer i gruppen med arvelig hæmolytisk anæmi, der havde højest relativ risiko (se tabel 7 for detaljer).

Table 8. Justeret relativ risiko (RR) og 95% konfidensinterval (KI) for dødelighed hos patienter, der havde fået fjernet milten, fordelt på årsag (indikation) sammenlignet med kontrolgruppen af patienter med samme diagnose som de miltopererede, men med bibeholdt milt

Indikation for fjernelse af milt	Patienter, der fik fjernet milten, n i risiko	Døde, n		RR†	95% KI
		Fjernet milt	Kontrolgruppe med samme diagnose		
Alle patienter med registreret indikation, der har fået fjernet milten					
≤ 90 dage	2394	305	1083	1,0	(0,9-1,2)
91 – 365 dage	2088	219	982	1,1	(0,9-1,3)
>365 dage	1866	376	1732	0,9	(0,8-1,1)
Traumatisk miltskade					
≤ 90 dage	765	82	73	0,7	(0,5-0,9)
91 – 365 dage	682	14	7	1,1	(0,5-2,8)
>365 dage	666	57	23	1,4	(0,8-2,2)
Kræft i organer i bughulen					
≤ 90 dage	712	160	818	1,0	(0,8-1,2)
91 – 365 dage	552	145	692	0,9	(0,8-1,1)
>365 dage	407	198	962	0,9	(0,8-1,1)
ITP					
≤ 90 dage	269	7	23	2,3	(0,8-6,4)
91 – 365 dage	262	3	54	0,5	(0,1-1,6)
>365 dage	259	16	179	0,4	(0,2-0,7)
Kræft i bloddannende organer					
≤ 90 dage	252	32	85	2,0	(1,3-3,1)
91 – 365 dage	220	39	131	2,2	(1,5-3,2)
>365 dage	181	66	333	1,3	(1,0-1,8)

Forstørret milt/anden miltsygdom

≤ 90 dage	201	16	60	0,9	(0,5-1,6)
91 – 365 dage	185	11	65	1,0	(0,4-1,6)
>365 dage	174	25	129	0,5	(0,3-0,9)

Arvelig hæmolytisk anæmi

≤ 90 dage	142	1	8		IR‡
91 – 365 dage	141	1	11		IR‡
>365 dage	140	3	58	0,6	(0,1-2,9)

Andre/uspecifikke trombocytopenier

≤ 90 dage	53	7	16	3,9	(1,2-12,5)
91 – 365 dage	46	6	22	2,1	(0,7-6,7)
>365 dage	40	11	48	1,1	(0,5-2,7)

† Relativ risiko justeret for alder, køn og komorbiditet, der var til stede før indekstidspunktet

‡ Ikke relevant. For få døde til at lave meningsfuldt estimat af den relative risiko

Af tabel 8 fremgår det, at der overordnet set ikke var nogen forskel i dødelighed i alle tre tidsperioder mellem de miltopererede patienter og kontrolgruppen, der havde samme underliggende diagnoser som de miltopererede, men uden at have fået fjernet milten. Man kan dog bemærke, at undergrupperne af miltopererede patienter med ITP, andre trombocytopenier eller kræft i de bloddannende organer havde en øget 90 dages dødelighed sammenlignet med kontrolgruppen med samme diagnose, men med bibeholdt milt. Endvidere bemærkes, at miltopererede patienter med ITP eller forstørret milt/anden miltsygdom efter 365 dage havde en lavere risiko for at dø sammenlignet med patienter med samme diagnoser, men med bibeholdt milt.

FORTOLKNING AF ANALYSERNE

Når man fortolker analyserne i nærværende rapport, skal man være opmærksom på flere forhold. Generelt skal man være opmærksom på, at vi har benyttet os af elektroniske registerdata. Dermed havde vi begrænset information om væsentlige kliniske observationer, der måske kunne have påvirket vores resultater.

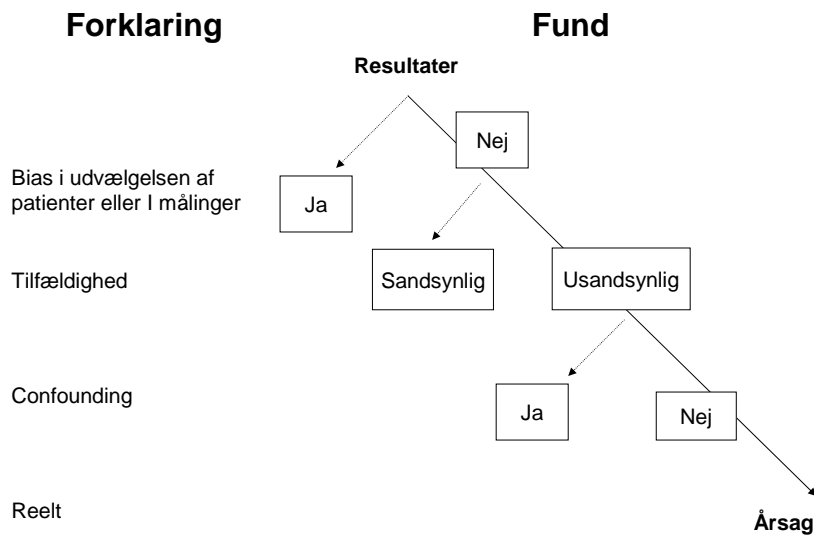
I forbindelse med analyserne af forekomsten af veneblodpropper ville det have været værdifuldt med information om deltagernes tobaksforbrug, alkoholforbrug, livsstilsfaktorer, vægt, brug af p-piller og andre hormonpræparater samt omfanget af immobilisation i

forbindelse med eventuelle operationer. Alle disse parametre kan i et vist omfang påvirke risikoen for at udvikle veneblodpropper.

Mekanismerne bag den øgede risiko for infektioner hos patienter, der havde fået fjernet milten, er ikke helt klarlagte, men som tidligere nævnt, spiller milten en vigtig rolle i immunsystemet. Selve det at blive opereret i maveregionen kan muligvis forårsage en øget risiko for infektion, men vi fandt, at de miltopererede patienter havde en øget risiko for infektion også sammenlignet med de blindtarmsopererede patienter. Der kan dog muligvis være forskel på risikoen for infektion afhængigt af, om der anvendes åben kirurgi eller kikkertoperation, hvor man kan forestille sig, at risikoen er lavere ved kikkertoperation, der i stigende grad anvendes. Kun få af vores miltopererede studiedeltagere var registreret med kikkertoperation, og vi fandt også i denne gruppe en række infektioner, der krævede hospitalskontakt.

I Danmark anbefales det at vaccinere mod pneumokokbakterier hos patienter, der har fået fjernet milten (12,13). Tidligere studier viser, at mellem 10% og 40% af de miltopererede ikke modtager denne vaccination efter gældende guidelines, og at et endnu større antal ikke modtager vaccinationen inden for det anbefalede tidsrum (12,14-16). Da vi ikke havde data om patienternes vaccinationsstatus, kunne vi ikke undersøge dette nærmere.

I analyserne af risikoen for død kendte vi ikke sværhedsgraden af de hverken de 8 diagnoser, der kunne være årsag til miltfjernelse eller eventuel komorbiditet, hvorfor vi ikke kunne tage højde for dette i resultaterne. Fx er det muligt, at en patient med meget fremskreden kræftsygdom ikke fysisk ville kunne klare en operation, selv om der er indikation for at fjerne milten. Omvendt skal grundsygdommen være alvorlig nok til, at der er indikation for indgrebet.



Alle vores resultater er afhængige af, at oplysningerne i databaserne er korrekt registrerede og dermed troværdige. Det er dog dokumenteret, at datakvaliteten af koderne for infektion, blodpropper i vener, død og kirurgiske procedurer er høj (17-19).

KONKLUSION

På baggrund af data fra LPR, CPR og Den Nordjyske Bakteriæmidatabase har vi i denne rapport fundet at:

- patienter, der havde fået fjernet milten, havde en markant øget risiko for infektioner i forhold til baggrundsbefolkningen i løbet af de første tre måneder efter operationen.
- den øgede risiko for infektion faldt efter tre måneder, men forblev tydeligt forhøjet på langt sigt både i forhold til baggrundsbefolkningen og til patienter, der havde fået fjernet blindtarmen.
- patienter, der havde fået fjernet milten, havde en markant øget risiko for blodpropper i vener og i særdeleshed for blodpropper i lungerne og i de dybe vener i forhold til baggrundsbefolkningen, men også i forhold til patienter, der fik fjernet blindtarmen. Det gjaldt i særdeleshed inden for de første tre måneder efter operationen. Risikostigningen faldt derefter, men risikoen forblev forhøjet også mere end et år efter operationen.

- patienter, der havde fået fjernet milten, havde en markant øget risiko for at dø i forhold til baggrundsbefolkningen, både på kort og længere sigt.
- Sammenlignet med patienter med samme underliggende diagnoser, men med bibeholdt milt, havde patienter uden milt generelt ikke øget risiko for at dø, hverken på kort eller lang sigt.

APPENDIKS:

Diagnosekoder brugt til identifikation af patienter, der havde fået fjernet milten:

Indikation for miltfjernelse:	ICD-10	ICD-8
Traumatisk miltskade	S36.0	865.9
Kræft i bloddannende organer	C81-C96	200-207, 275.59
Arvelig hæmolytisk anæmi	D55-D58	282
ITP	D69.3	287.10
Andre/uspecifikke trombocytopenier	D69.4, D69.5, D69.6	287.11, 287.18, 287.19, 287.29.
Forstørret milt/anden miltsygdom	D73, R16.1, R16.2	289.4, 782.89
Kræft i organer i bughulen	C16, C18	151, 153
Andre/ukendte indikationer	forskellige koder	forskellige koder
Sammen med én af følgende operationer:		
Eksplorativ laparotomi	40220, JAH00	
Laparoskopi	40240, JAH01	
Operation (inklusive syning) af milten	48930, JMB10	
Operation af lever eller galdegange	47000 – 48299, JJ, JK	

Diagnosekoder anvendt til identifikation af komorbiditet.

	ICD-10	ICD-8
Akut blodprop i hjertet	I21; I22; I23	410
Hjerteinsufficiens	I50; I11.0; I13.0; I13.2	427.09; 427.10; 427.11; 427.19; 428.99; 782.49
Karsygdomme	I70; I71; I72; I73; I74; I77	440; 441; 442; 443; 444; 445
Sygdomme i hjernens kar	I60-I69; G45; G46	430-438
Demens	F00-F03; F05.1; G30	290.09-290.19; 293.09
Kroniske lungesygdomme	J40-J47; J60-J67; J68.4; J70.1; J70.3; J84.1; J92.0; J96.1; J98.2; J98.3	490-493; 515-518
Bindevævssygdomme	M05; M06; M08; M09; M30; M31; M32; M33; M34; M35; M36; D86	712; 716; 734; 446; 135.99
Mavesårssygdomme	K22.1; K25-K28	530.91; 530.98; 531-534
Leversygdomme	B15.0; B16.0; B16.2; B18; B19.0; K70-K74; K76.0; K76.6; I85;	070.00; 070.02; 070.04; 070.06; 070.08; 571; 573.00; 573.01; 573.04; 456.00-456.09
Diabetes	E10-E11	249; 250
Halvsidig lammelse	G81; G82	344
Nyresygdomme	I12; I13; N00-N05; N07; N11; N14; N17-N19; Q61	403; 404; 580-583; 584; 590.09; 593.19; 753.10-753.19; 792
Fedme	E65; E66	277.99
Kræft	C00-C96	140-207
Alkoholisme og alkoholrelaterede sygdomme	F10; G31.2; G62.1; G72.1; I 42.6 K29.2; R78.0; T51; Z72.1	291; 303; 979; 980
Betændelse i bugspytkirtlen	K85; K86.0; K86.1	577.00-577.19
Inflammatoriske tarmsygdomme	K50-K52	563
AIDS	B21-B24	079.83

REFERENCER

- (1) Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2010 Jun;8(6):1413-1416.
- (2) Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2009 Oct;151(8):546-555.
- (3) Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006 Mar;119(3):276.e1-276.e7.
- (4) Cadili A, de Gara C. Complications of splenectomy. *Am J Med* 2008 May;121(5):371-375.
- (5) Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, et al. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2010 Feb;21(1):12-16.
- (6) Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J, Mellekjoer L, Olsen JH. The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull* 1999 Jun;46(3):263-268.
- (7) Frank L. Epidemiology. When an entire country is a cohort. *Science* 2000 Mar;287(5462):2398-2399.
- (8) Sogaard M, Schonheyder HC, Riis A, Sorensen HT, Norgaard M. Short-term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: a population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2008 Sep;56(9):1593-1600.
- (9) Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP, Pedersen L, Sorensen HT, Schonheyder HC, et al. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006 Apr;34(4):1080-1086.
- (10) Schonheyder HC, Sogaard M. Hospital-acquired bacteraemia and fungaemia. A regional study with national implications. *Ugeskr Laeger* 2007 Nov 26;169(48):4175-4179.
- (11) Mellekjoer L, Olsen JH, Linet MS, Gridley G, McLaughlin JK. Cancer risk after splenectomy. *Cancer* 1995 Jan;75(2):577-583.
- (12) Ejstrup P, Hansen JB, Andreasen DA. Prophylaxis against pneumococcal infection after splenectomy: a challenge for hospitals and primary care. *Eur J Surg* 1997 Oct;163(10):733-738.
- (13) Birgens HS, Bergmann OJ, Borregaard N, Hansen NE, Hasselbalch H, Hippe E, et al. Benigne hæmatologiske sygdomme hos voksne. Klaringsrapport. 2003.
- (14) Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, Madsen KM, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis* 2000; Jul;32(5):521-525.
- (15) Ernstrom F, Miskowiak J. Follow-up of patients after splenectomy at a local hospital. *Ugeskr Laeger* 1998 May;160(19):2887-2889.

- (16) Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001 Mar;54(3):214-218.
- (17) Kniffin WD, Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA, Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994 Apr;154(8):861-866.
- (18) Larsen TB, Johnsen SP, Moller CI, Larsen H, Sorensen HT. A review of medical records and discharge summary data found moderate to high predictive values of discharge diagnoses of venous thromboembolism during pregnancy and postpartum. *J Clin Epidemiol* 2005 Mar;58(3):316-319.
- (19) Sorensen HT, Sabroe S, Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research. *Int J Epidemiol* 1996 Apr;25(2):435-442.