

Peroral infektionsprofylax vid allmänkirurgiska ingrepp bör utvärderas mer

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL KOMBINERAT MED METRONIDAZOL TYCKS FUNGERA VID KOLOREKTAL KIRURGI – OM DET GES VID RÄTT TID

Claes Hjalmarsson,
docent, överläkare,
VO kirurgi Sahlgrenska,
Sahlgrenska universitetssjukhuset,
Göteborg
● claes.hjalmarsson@vregion.se

Andreas Jonsson,
specialistläkare, kirurgkliniken,
Hallands sjukhus Varberg

Jeanette Assarsson,
med dr, överläkare, kirurgkliniken,
Länsjukhuset i Kalmar

Administration av infektionsprofylax i form av antibiotika är rutin vid många allmänkirurgiska ingrepp. Effekten är tydligast vid kolorektal kirurgi, där förekomsten av sårinfektioner sjunker från ca 40 procent till ca 10 procent med antibiotikaprofylax [1].

Fram till i början av 2000-talet var intravenöst administrerade cefalosporiner och metronidazol hörnstenarna som antibiotikaprofylax vid de flesta allmänkirurgiska ingrepp i Sverige.

I stora delar av Europa och övriga världen rekommenderas vid kolorektal kirurgi intravenöst givet antibiotikum (ofta cefalosporin) i kombination med peroralt givet neomycin eller erytromycin för att minska antalet anaeroba och aeroba bakterier i kolon [2]. Denna regim har dock inte fått genomslag i Sverige. De flesta svenska kirurgkliniker har i stället övergått till ett peroralt alternativ som profylax inför elektiv kolorektal kirurgi (Tabell 1).

Vi beskriver här aktuellt kunskapsläge och våra erfarenheter gällande peroralt givet trimetoprim-sulfametoxazol i kombination med metronidazol som infektionsprofylax vid allmänkirurgiska ingrepp.

Byte av preparat för infektionsprofylax

Eftersom progredierande resistensutveckling för cefalosporiner noterades med tiden, verkade Strama (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) naturligt nog för att minska användningen av denna antibiotikagrupp.

I slutet av 1990-talet introducerades ett alternativ

där grundpelaren utgjordes av peroralt givet trimetoprim-sulfametoxazol och metronidazol. Vid ett möte i Lund 2001 presenterades en modell för hur dessa preparat skulle kunna användas som profylax inom många allmänkirurgiska områden.

Ett förslag till pm visades och började implementeras på ett flertal kliniker i Sverige. Även vid kirurgiska kliniken i Halmstad uppdaterades gällande pm för antibiotikaprofylax efter dessa rekommendationer.

Tanken i Halmstad var att följa förekomsten av postoperativa sårinfektioner via den på sjukhuset rutinmässiga postoperativa infektionsuppföljningen för att värdera bytet av profylax. En subjektiv uppfattning var att andelen sårinfektioner på kliniken ökade, men några säkerställda försämringar kunde inte detekteras i uppföljningsprogrammet.

Peroral profylax vid övre gastrointestinal kirurgi

Vid ett flertal tillfällen noterade man i Halmstad att det vid ingrepp som innefattade ventrikelresektioner ibland låg tablettrester kvar i den resekterade delen av ventrikeln då preparatet klipptes upp efter operationen. Härvid väcktes misstanken att den peroral regimen inte fungerade som tänkt. En systematisk genomgång av rutiner och litteratur gjordes.

Direkt identifierades en tydlig felkälla. I aktuellt pm stod angivet att antibiotikatabletterna skulle ges 1,5–2 timmar före operation. Vid flertalet tillfällen hade man givit antibiotikaprofylax just innan patienten kördes till operationsavdelningen, och därmed förkor-

HUVUDBUDSKAP

- Peroralt givet trimetoprim-sulfametoxazol i kombination med metronidazol vid ett definierat klockslag minst 2 timmar före operationsstart kan användas som infektionsprofylax vid elektiv kolorektal kirurgi om en viss ökning av andelen ytliga sårinfektioner kan motiveras av övriga vinster, t ex minskad resistensutveckling.
- Vid malign övre gastrointestinal kirurgi och obesitas-kirurgi bör peroralt givet trimetoprim-sulfametoxazol och metronidazol endast användas i studieform.
- För övriga allmänkirurgiska ingrepp är kunskapsläget oklart vad gäller effekten av peroralt givet trimetoprim-sulfametoxazol och metronidazol som infektionsprofylax.
- Metoderna för postoperativ infektionsuppföljning bör förbättras och standardiseras.

TABELL 1. Rapporterad typ av använd antibiotikaprofylax vid kolorektal kirurgi och antal svenska kirurgkliniker som använder respektive profylaxregim. Enkäten genomfördes februari 2015.

Rapporterad regim	Kirurgiklinik, antal
Cefuroxim intravenöst + metronidazol intravenöst	3
Trimetoprim-sulfametoxazol peroralt + metronidazol peroralt	25
Trimetoprim-sulfametoxazol intravenöst + metronidazol intravenöst	1
Totalt	29

tades intervallet från given tablett till det kirurgiska ingreppet till ca 1 timme.

Vid litteraturgenomgången fann man endast enstaka studier som belyste regimen. De två relevanta studier som hittades var koncentrationsstudier. Dessa studier visade att teoretiskt adekvata serumkoncentrationer uppnåddes vid kolorektal kirurgi men endast mycket sällan vid malign övre gastrointestinal- eller vid bariatrisk kirurgi [3, 4]. Av denna anledning övergick vi till att ge trimetoprim-sulfametoxazol och metronidazol intravenöst vid denna typ av kirurgi.

Peroral profylax vid kolorektal kirurgi

Eftersom vår uppfattning var att användandet av peroralt given infektionsprofylax borde evalueras bättre även vad gällde kolorektal kirurgi, beslöt vi att undersöka regimen i studieform. Under åren 2007-2011 jämfördes i en randomiserad multicenterstudie förekomsten av sårinfektioner hos 540 patienter som fick intravenöst givet cefuroxim (1,5 g) och metronidazol (1 g) med förekomsten av sårinfektioner hos 533 patienter som fick peroralt givet trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) och metronidazol (1,2 g). Den peroral dosen gavs alltid vid en specifik tidpunkt.

I studien sågs en signifikant ökad förekomst av ytliga sårinfektioner (7,0 procent vs 3,6 procent) för det peroral alternativet men ingen skillnad av djupa sårinfektioner (1,6 procent vs 1,8 procent). Den ökade förekomsten av ytliga sårinfektioner måste ställas i förhållande till vinsten/syftet med att sluta använda cefalosporiner som profylax [5].

Med stöd av ovan nämnda studie ändrades rutinen för peroral antibiotikaprofylax vid kirurgiska kliniken i Kalmar sommaren 2013. Tidpunkten för administration av peroralt given profylax till patienter som genomgår elektiv kolorektalkirurgi ändrades från 2 timmar före operationsstart till klockan 6.00 för patienter med operationsstart före klockan 11.00; vid operationsstart efter klockan 11.00 ges profylax klockan 8.00.

Vi har efter genomförd förändring noterat en distinkt minskning av förekomsten av sårinfektioner (Figur 1). Förbättringen kan delvis ha andra orsaker, t ex ökande andel laparoskopisk kirurgi. Övriga förändringar har dock skett successivt, medan den kraftiga minskningen av sårinfektioner kronologiskt helt sammanfaller med tidpunkten för ändrad administration av tablettarna.

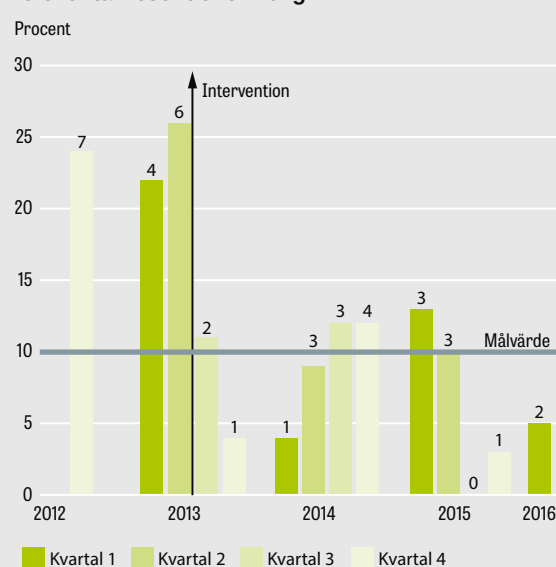
Infektionsfrekvenserna är under hela den redovisade perioden hämtade från ERAS (enhanced recovery after surgery)-registret med definierade kriterier för sårinfektion.

Rutinmässig uppföljning av förekomst av sårinfektioner

För att snabbt kunna detektera förändringar i förekomsten av postoperativa infektioner är det viktigt att adekvata metoder används i uppföljningsarbetet. I det nyligen implementerade Infektionsverktyget [6] triggas att en postoperativ infektion förekommit då antibiotika ordineras. Eftersom antibiotikabehandling ofta inte är indicerad vid sårinfektion, fångar detta verktyg inte alla sårinfektioner.

I en nyligen publicerad studie kartlade vi hur kirurgiska kliniker i Sverige följde upp förekomsten av sårinfektion efter kolorektal kirurgi [7]. 67 procent av de

FIGUR 1. Andel sårinfektioner vid elektiv kolorektal resektionskirurgi



► Andel sårinfektioner efter kolorektal resektionskirurgi vid Länssjukhuset i Kalmar oktober 2012 till mars 2016. Sammanlagt opererades 383 patienter under denna period. Intervention i form av ändrad tidpunkt för administration av peroral profylax infördes från och med kvartal 3 2013. Antal patienter med sårinfektion anges ovanför varje stapel.

enheter som utför kolorektal kirurgi i Sverige bedriver uppföljning gällande förekomsten av sårinfektion. Metoderna skiljer sig mycket åt, och redovisade nivåer av sårinfektioner kan inte användas som jämförande kvalitetsmått mellan klinikerna [8, 9].

Vidare utvärderades uppföljningsprogrammet som användes vid kirurgkliniken i Halmstad. Vid denna genomgång fann vi att sensitiviteten för att upptäcka sårinfektion var 56 procent och specificiteten 100 procent. Tidigare valideringar av uppföljningsprogram för sårinfektion inom ortopedi, gynekologi och toraxkirurgi har redovisat sensitivitet mellan 75 procent och 97 procent [10, 11]. Vi beräknade att det i Halmstad krävdes en ökning av antalet sårinfektioner med faktor 2,08 för att med aktuellt uppföljningsprogram kunna påvisa en signifikant ökning av sårinfektioner.

Uppföljningsprogrammet visade sig således alltför

»Direkt identifierades en tydlig felkälla ... Vid flertalet tillfällen hade man givit antibiotikaprofylax just innan patienten kördes till operationsavdelningen ...«

»Det finns stor anledning att harmonisera uppföljningsprogrammen i Sverige avseende postoperativa sårinfektioner.«

trubbigt för att kunna påvisa även tämligen stora förändringar vad gäller förekomsten av sårinfektion på kliniken. Enligt vår kännedom är detta den enda validering som gjorts avseende uppföljning av sårinfektion efter kolorektal kirurgi i Sverige.

Den mest spridda definitionen av sårinfektion i världen är den från amerikanska Centers for Disease Control and Prevention, CDC. Infektionerna klassas som

- ytliga - hud/subkutant
- djupa - fascia/muskel
- intraabdominella/organpåverkande.

Etablerad metod för uppföljning av sårinfektioner är daglig inspektion och journalgenomgång [12, 13]. Det är dock inte rimligt att föreställa sig att man kan föl-

ja etablerad metod, eftersom sårinfektion definitions- mässigt kan uppkomma upp till 28 dagar efter operation. Allt kortare postoperativa vårdtider innebär att upp till 84 procent av sårinfektioner uppkommer efter utskrivning från sjukhuset. En stor del av den postoperativa uppföljningen faller alltså på patienterna själva, vilka endast i 50 procent av fallen bedömer sina sårinfektioner korrekt [14, 15].

Uppföljningsprogrammen i Sverige bör harmoniseras

Peroralt given infektionsprofylax med trimetoprim-sulfametoxazol i kombination med metronidazol inför kolorektal kirurgi tycks således ge acceptabla nivåer av postoperativa sårinfektioner. Det finns stor anledning att harmonisera uppföljningsprogrammen i Sverige avseende postoperativa sårinfektioner. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EP34*

Läs mer!

Engelsk sammanfattning på [Läkartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

REFERENSER

- Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD001181.
- Koullouros M, Khan N, Aly EH. The role of oral antibiotics prophylaxis in prevention of surgical site infection in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(1):1-18.
- Raab Y, Rasmussen I, Odenholt I, et al. Trimetoprim-sulphamethoxazole and metronidazole as prophylaxis in colorectal surgery: a study of bioavailability after an oral single dose. *Eur J Surg.* 2001;167(1):46-9.
- Rasmussen IC, Odenholt I, Raab Y. Peroral antibiotikaprofylax vid övre gastrointestinal kirurgi. En studie av biotillgänglighet. *Läkartidningen.* 2000;97:3174-6.
- Hjalmarsson C, Karlberg J, Törnqvist P, et al; TSM Study Group. Orally administered trimetoprim-sulfamethoxazole and metronidazole as infection prophylaxis in elective colorectal surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(5):604-10.
- Inera. Infektionsverktyget [citerat 16 mar 2017]. <http://www.inera.se/TJANS-TER-PROJEKT/Infektionsverktyget/>
- Jonsson A, Azhar N, Hjalmarsson C. Validation of surgical site infection registration in colorectal surgery. *Infect Dis (Lond).* 2017;49(1):55-61.
- Herwaldt LA, Cullen JJ, Scholz D, et al. A prospective study of outcomes, healthcare resource utilization, and costs associated with postoperative nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(12):1291-8.
- van Dishoeck AM, Koek MB, Steyerberg EW, et al. Use of surgical-site infection rates to rank hospital performance across several types of surgery. *Br J Surg.* 2013;100(5):628-36; discussion 37.
- Huotari K, Agthe N, Lyytikäinen O. Validation of surgical site infection surveillance in orthopedic procedures. *Am J Infect Control.* 2007;35(4):216-21.
- McCoubrey J, Reilly J, Mullings A, et al. Validation of surgical site infection surveillance data in Scotland. *J Hosp Infect.* 2005;61(3):194-200.
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control.* 1992;20(5):271-4.
- Smyth ET, Emmerson AM. Surgical site infection surveillance. *J Hosp Infect.* 2000;45(3):173-84.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(4):250-78; quiz 79-80.
- Avato JL, Lai KK. Impact of postdischarge surveillance on surgical-site infection rates for coronary artery bypass procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(7):364-7.

SUMMARY

Orally administered infection prophylaxis in elective colorectal surgery

Orally administered trimetoprim-sulfamethoxazole and metronidazole given at a defined time point at least two hours before elective colorectal surgery can be used as prophylaxis with a small increase in superficial surgical site infections (SSI), if motivated by other benefits such as environmental concerns. However, in upper malignant or bariatric surgery it should be used only in study form. Further, the methods of infection surveillance have a great potential to be improved.