

Antibiotikaprofylax vid gastrointestinal kirurgi

Perorala preparat ofta bättre och billigare än intravenös profylax

Antibiotikaprofylax vid gastrointestinala kirurgiska ingrepp har använts i snart 30 år. Dess värde är väl dokumenterat för ett flertal operationstyper inom detta område. Profylax mot postoperativa infektioner utgör idag mer än 20 procent av antibiotikaanvändningen på sjukhus.

Det har i dag blivit allt viktigare med hänsyn till såväl kostnader som ekologiska risker att profylaxen genomförs på strikta indikationer, med noggrant utvalda antibiotika och på ett korrekt sätt.

Principer och rutiner för antibiotikaprofylax

Avsikten med antibiotikaprofylax är att minska frekvensen av postoperativa bakteriella infektioner genom att reducera antalet bakterier i operationsområdet och förhindra bakteriespridning i vävnaden. Profylax skall ges vid ingrepp som medför stor risk för infektionskomplikationer, eller om infektioner kan få allvarliga och kostsamma konsekvenser. Generellt kan användning av profylax vid gastrointestinal kirurgi reducera antalet postoperativa sårinfektioner från 15–60 procent till 3–10 procent [1].

Författare

IB CHRISTIAN RASMUSSEN

docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

E-post: ib.rasmussen@kirurgi.uu.se

INGA ODENHOLT

docent, överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

YNGVE RAAB

med dr, tf överläkare, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

I avvaktan på att flera studier genomförs bör, i princip, profylax ges efter samma riktlinjer oavsett om ingreppen görs laparoskopiskt eller öppet. Det finns idag i Sverige nya rekommendationer från Läkemedelsverket för när och hur antibiotikaprofylax skall ges och vid vilka typer av gastrointestinala ingrepp [2–4].

Intravenös profylax

En av de första studierna som redogjorde för tillämpningen av antibiotikaprofylax publicerades av Garlock och Seeley 1939, som beskrev användningen av peroralt administrerat sulfanilamid som profylax vid kolorektal kirurgi [5]. De fann att administration av sulfanilamid resulterade i ett mindre antal sårinfektioner. Speciellt i USA har man fortsatt med användning av perorala antibiotika vid kolorektala ingrepp i form av icke resorberbara bredspektrumpreparat, oftast i kombination med intravenöst givna antibiotika.

Emellertid har antibiotikaprofylax vid gastrointestinal kirurgi annars traditionellt givits intravenöst, och två läkemedel har ofta kombinerats för att ha effekt på både aeroba och anaeroba bakterier. För att uppnå effekt måste det finnas adekvata koncentrationer i blod, vävnader och vävnadsvätskor under hela ingreppet för att förhindra uppkomst av infektion [6–9]. Eftersom det bakterieinokulat som kontaminerar ett operationsområde oftast är relativt litet behöver man inte, som vid behandling, nödvändigtvis alltid uppnå antibiotikakoncentrationer över minsta hämmande koncentration, »minimal inhibitory concentration» (MIC).

Dock finns det idag inga data över vilken koncentration som är optimal för att antibakteriell effekt vid profylax skall uppnås. Sannolikt finns det en stor variation beroende på bakterieinokulatets storlek och artsammansättning, operationstraumats storlek samt patientens aktuella immunologiska konstitution. Tills vidare rekommenderas att

Sammanfattat

- Intravenös antibiotikaprofylax vid kirurgi är både kostsam och resurskrävande. För att vara kostnadseffektiv krävs dessutom att den ges på korrekt indikation och på ett korrekt sätt. Flera rapporter pekar på att så inte alltid är fallet.
- Användning av peroral profylax kan reducera läkemedelskostnaderna, förenkla administrationen och därmed minska risken för att profylaxen ges på ett felaktigt sätt.
- Genom att välja antibiotika som normalt inte ingår i behandling av kirurgiska infektioner kan också risken för selektion av resistenta bakterier och automatisk övergång till behandling minskas.
- Peroral antibiotikaprofylax kan ges till flertalet patienter som genomgår gastrointestinal kirurgi under förutsättning att de har en normal mag-tarmfunktion. Kraftigt adipösa patienter och patienter med cancer i lever, gallvägar och pankreas med leverpåverkan uppnår inte adekvata MIC-värden och bör därför tills vidare erbjudas intravenös antibiotikaprofylax.
- För att en optimal peroral antibiotikaprofylax skall kunna ges bör farmakokinetiska studier genomföras hos den tilltänkta patientgruppen.

Se artikeln
på sidan 3174
i detta nummer.

antibiotikadosen inte skall vara mindre än den som används vid behandling [10].

Tidpunkten då antibiotikaprofylax ges i förhållande till operationsstart är viktig. I en klinisk studie av Classen och medarbetare [11] fann man den lägsta frekvensen av sårinfektioner hos patienter som fick intravenös antibiotika inom två timmar före ingreppet. Hos patienter som fick profylax 2–24 timmar före eller mer än tre timmar efter operationsstart förekom ett ökat antal postoperativa sårinfektioner. Ytterligare tillförsel av antibiotika kan vara av värde vid långvariga operationer (≥ 3 timmar) för att behålla tillräckligt höga koncentrationer av läkemedel i såret [8–10]. Detta gäller speciellt om antibiotika med kort halveringstid, t ex cefalosporiner (< 1 timme), används. I de flesta fall är en preoperativt given enkeldos tillräcklig.

Det finns inga kontrollerade kliniska studier som har påvisat att fortsatt antibiotikattillförsel postoperativt skulle kunna minska frekvensen av sårinfektioner. Däremot kan en förlängd antibiotikattillförsel resultera i såväl ekologiska rubbningar hos patient och omgivning som selektion av resistenta bakterier [12]. Det är därför viktigt att skilja mellan profylax och terapi [12], och försöka använda olika antibiotika i dessa situationer. Därigenom förhindrar man också att profylax omotiverat övergår i behandling.

Peroral profylax billigare

Under senare år har intresset för peroralt administrerad antibiotikaprofylax ökat. Det finns flera orsaker till detta. På grund av den omfattande användningen av profylax står den för en betydande del av antibiotikakostnaden. En enkeldos intravenöst given profylax bestående av cefuroxim och metronidazol kostar idag ca 175 kronor. Kostnaden för ett motsvarande peroralt alternativ bestående av trimetoprim-sulfametoxazol och metronidazol är ca 12 kronor. Ge-

” Avsikten med antibiotikaprofylax är att minska frekvensen av postoperativa bakteriella infektioner genom att reducera antalet bakterier i operationsområdet och förhindra bakteriespridning i vävnaden. Profylax skall ges vid ingrepp som medför stor risk för infektionskomplikationer, eller om infektioner kan få allvarliga och kostsamma konsekvenser. Generellt kan användning av profylax vid gastrointestinal kirurgi reducera antalet postoperativa sårinfektioner från 15–60 procent till 3–10 procent.

nom att byta från intravenös profylax till ett peroralt alternativ finns det således möjligheter att göra betydande besparingar (> 90 procent). Förutom en reduktion av själva läkemedelskostnaden sparar man pengar på aggregat m m och, inte minst, personaltid.

Viktigt är också att profylaxen ges korrekt. I en studie omfattande 2 847 patienter som erhöll intravenös antibiotikaprofylax fann man att endast ca 60 procent av patienterna fick sin profylax vid rätt tidpunkt i förhållande till operationens början [11]. En genomgång hos oss visade att för 50 procent av våra motsvarande patienter påbörjades den intravenösa profylaxen alltför sent.

Detta kan förhindras om profylax ges peroralt till alla patienter på avdelningen, exempelvis i samband med morgonutdelningen av mediciner, oberoende av när på dagen operationen skall genomföras. Det förutsätter dock att man använder antibiotika med hög biotillgänglighet och lång plasmahalveringstid, t ex doxycyklin, metronidazol, tinidazol eller trimetoprim-sulfametoxazol. Det finns då inget behov av att ge upprepade doser till patienter som genomgår långa operationer.

Perorala antibiotika kan övervägas som alternativ till intravenös tillförsel vid flertalet ingrepp under förutsättning att patienterna har en normal magtarmfunktion. Trots att det finns ett mycket stort antal kliniska studier som behandlar intravenös antibiotikaprofylax är det få som har fokuserat på peroral profylax. Song och Glenney har systematiskt analyserat randomiserade studier som behandlar antibiotikaprofylax vid kolorektal kirurgi under en tolvårsperiod [13]. De fann ingen studie som behandlade peroral profylax som motsvarade de krav som var uppsatta för att kunna ingå i analysen.

Patienter som genomgick elektiv operation för gallvägssjukdomar [14] och gastroduodenala sjukdomar [15], och som fick peroral antibiotikaprofylax i form av ciprofloxacin, fick inte fler

postoperativa infektiösa komplikationer än patienter som erhöill intravenös profylax i form cefuroxim eller ciprofloxacin.

I en undersökning jämfördes peroral ciprofloxacin med intravenös cefuroxim hos patienter som löpte stor risk för att utveckla kolangit eller sepsis i samband endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi [16]. Man fann ingen skillnad avseende förekomst av kolangit eller sepsis i de två grupperna.

Nya studier

Vid kirurgiska kliniken i Uppsala har vi studerat peroral trimetoprim-sulfametoxazol och metronidazol som profylax vid elektiv kolorektal kirurgi [17]. Alla patienter erhöill sin profylax på morgonen oavsett när operationen skulle genomföras under dagen. Plasma-koncentrationer av trimetoprim och sulfametoxazol låg över MIC hos samtliga patienter oavsett när på dagen patienten blev opererad. Denna profylaxregim används numera vid alla kolorektala ingrepp, och vi har inte observerat någon ökning av infektionsfrekvensen.

En liknande antibiotikapofylax har använts vid övre gastrointestinal kirurgi under förutsättning att patienterna hade normal mag-tarmfunktion (se artikeln i detta nummer). Endast 37 procent av dessa patienter uppnådde adekvata plasmakoncentrationer av sulfametoxazol. Patienter med morbid obesitas, liksom patienter med leverpåverkan och malign sjukdom, hade otillräckliga koncentrationer av sulfametoxazol i plasma såväl före som efter operationen. Detta kan bero på minskad absorption, en annan distributionsvolym eller en ökad läkemedelsmetabolism.

Att antibiotikametabolismen hos kirurgiska patienter avviker från den hos friska försökspersoner framgår av en nyligen publicerad studie, där man fann att peroral tillförsel av ciprofloxacin given postoperativt till elektivt bukoopererade patienter resulterade i låga plasmakoncentrationer hos över-

viktiga men inte hos normalviktiga patienter [18]. Orsaken var nedsatt eller ingen absorption av ciprofloxacin. En annan viktig faktor är att samtidig administration av opiater kan reducera absorptionen av vissa peroralt tillförda antibiotika [15].

Det finns således begränsningar i användningen av peroral antibiotikapofylax. Förutom normal mag-tarmfunktion bör patienter med malign sjukdom ha normal leverfunktion, åtminstone tills ytterligare studier har genomförts. Överviktiga patienter är också en grupp som man bör överväga att ge intravenös profylax inför kirurgi.

Referenser

1. Rasmussen I, Raab Y, Haglund U. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal surgery. In: Beermann B, Trolin I, Strandberg K, Ramsten Wesenberg G, Roksvaag P, eds. Infection prophylaxis in surgery. Uppsala, Oslo: The Swedish Medical Product Agency, The Norwegian Medicines Control Authority 1999; 4: 77-97.
2. Svensk-norsk konsensusgrupp. Antibiotikapofylax vid kirurgi. Information från Läkemiddelverket 1998; 9: 13-22.
3. Swedish-Norwegian Consensus Group. Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a Swedish-Norwegian consensus group. Scand J Infect Dis 1998; 30: 547-57.
4. Recommendations from the group Infection Prophylaxis in Surgery. In: Beermann B, Trolin I, Strandberg K, Ramsten Wesenberg G, Roksvaag P, eds. Infection prophylaxis in surgery. Uppsala, Oslo: The Swedish Medical Product Agency, The Norwegian Medicines Control Authority 1999; 4: 7-31.
5. Garlock J, Seeley G. The use of sulfanilamide in the surgery of the colon and rectum. Surgery 1939; 5: 787-90.
6. Burke J. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery 1961; 50: 161-8.
7. Polk HJ, Simpson C, Simmons B, Alexander JW. Guidelines for prevention of surgical wound infection. Arch Surg 1983; 118: 1213-7.
8. Page C, Bohnen J, Fletcher J, McManus A, Solomkin J, Wittman D. Antibiotic prophylaxis for surgical wound. Guidelines for clinical care. Arch Surg 1993; 128: 79-88.
9. Waddell T, Rotstein O. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Can Med Assoc J 1994; 151: 925-31.
10. Dellinger E, Gross P, Barrett T, Krause P, Martone W, McGowan JE Jr et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Clin Infect Dis 1994; 18: 422-7.
11. Classen D, Evans R, Pestotnik S, Horn S, Menlove R, Burke J. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. N Engl J Med 1992; 326: 281-6.
12. Wittmann D, Schein M. Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. Am J Surg 1996; 172(6A): 26S-32S.
13. Song F, Glenny A. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomised controlled trials. Health Technol Assess 1998; 2(7): 1-110.
14. McArdle C, Morran C, Pettit L, Gemmell C, Sleight J, Tillotson G. The value of oral antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. J Hosp Infect 1991; 19 suppl C: 59-64.
15. McArdle C, Morran C, Anderson J, Pettit L, Gemmell CG, Sleight JD et al. Oral ciprofloxacin as prophylaxis in gastroduodenal surgery. J Hosp Infect 1995; 30: 211-6.
16. Mehal W, Culshaw K, Tillotson G, Chapman R. Antibiotic prophylaxis for ERCP: a randomized clinical trial comparing ciprofloxacin and cefuroxime in 200 patients at high risk of cholangitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 841-5.
17. Raab Y, Rasmussen I, Odenholt I, Pahlman L. Trimethoprim-sulphamethoxazole as prophylaxis in colorectal surgery. A study of bioavailability after oral single dose administration. Eur J Surg. Under publ.
18. Hackam D, Christou N, Khaliq Y, Duffy DR, Vaughan D, Marshall JC et al. Bioavailability of oral ciprofloxacin in early post-surgical patients. Arch Surg 1998; 133: 1221-5.