

Peroral antibiotikaprofylax vid övre gastrointestinal kirurgi

En studie av biotillgänglighet

Mer än 20–30 procent av antibiotikaanvändningen på sjukhus utgörs idag av profylax. Syftet med att ge antibiotikaprofylax inför kirurgiska ingrepp är att minska morbiditet och mortalitet i postoperativa infektioner, och därmed också ge minskade vårdtider.

Antibiotikaprofylax ges oftast intravenöst och i enkeldos av medel som är aktiva mot såväl aeroba som anaeroba bakterier. Denna profylaxform är dyr och resurskrävande, samtidigt som det finns risk för felaktig administration. Det finns också risk för att medel med kort halveringstid ges antingen för tidigt eller för sent i förhållande till operationsstart [1]. Detta har bl a inneburit att man under senare år har övergått till peroralt administrerad antibiotikaprofylax vid elektiv gastrointestinal kirurgi [2, 3].

Använda preparat

Metronidazol används mot anaeroba bakterier både som profylax och vid terapi. Preparatet absorberas fullständigt efter peroral administration, har en halveringstid på åtta timmar och risken för resistensutveckling är liten.

Kombinationen trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMZ) används bl a mot urinvägsinfektioner, men har mera sällan använts som en del av antibiotikaprofylaxen vid övre gastrointestinal kirurgi. Preparatet har en snabb och fullständig absorption efter peroral administration och en halveringstid på omkring tio timmar.

Preparatet har god effekt mot i tarm-

floran förekommande olika typer av enterobakterier.

Resistensutveckling mot TMP/SMZ hos enterobakteriestammar hos patienter i Uppsala län har legat konstant på omkring 10 procent sedan 1996 [A Tammelin, avdelningen för klinisk mikrobiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, pers medd, 1999]. Detta gör kombinationen till ett potentiellt värdefullt medel vid antibiotikaprofylax.

TMP/SMZ i kombination med metronidazol skulle teoretiskt kunna fungera lika bra som intravenös profylax, under förutsättning att patienterna har en normalt fungerande mag-tarmkanal.

Studiens syfte

Syftet med studien var att se om peroral antibiotikaprofylax bestående av TMP/SMZ och metronidazol administrerat på morgonen som en engångsdos kunde vara ett alternativ inför elektiv övre gastrointestinal kirurgi. Kravet för att man teoretiskt sett skulle kunna rekommendera denna kombination var att plasmakoncentrationen av SMZ vid operationens start och slut låg över minsta hämmande koncentration, »minimal inhibitory concentration» (MIC) för enterobakterier.

MATERIAL OCH METOD

Patienter som skulle genomgå elektiv operation på grund av ventrikel-, lever-, gallvägs- eller pankreassjukdom ingick i studien. Patienter med motilitetsstörningar i mag-tarmkanalen, känd allergi mot sulfametoxazol eller trimetoprim, eller patienter som fått någon form av antibiotika inom 48 timmar exkluderades. Alla patienter var fastande från midnatt dagen före operationen; alla duschade och tvättade sig med klorhexidin (Hibiscrub) preoperativt.

Patienterna fick TMP 160 mg, SMZ 800 mg (Eusaprim) och 2 g metronidazol (Elyzol) på operationsdagens morgon klockan 06.30, oavsett när på dagen de skulle opereras. Exakta tider för tablettintag, liksom aktuellt serumkreatinin, leverstatus (bilirubin, alkalisk fosfat, alaninaminotransferas, aspartataminotransferas), vikt och längd noterades. På operationsavdelningen togs

Sammanfattat

- I en studie evaluerades peroral antibiotika i syfte att minska läkemedelkostnaderna och förenkla administrationen av antibiotikaprofylax vid övre gastrointestinal kirurgi.
- 16 konsekutiva patienter med sjukdom i ventrikel, lever, gallvägar eller pankreas, och utan känd motilitetsstörning i mag-tarmkanalen, ingick i studien. Trimetoprim-sulfametoxazol och metronidazol gavs peroralt på morgonen i engångsdos oberoende av när på dagen operationen skulle genomföras.
- Endast 37 procent av patienterna uppnådde adekvata plasmakoncentrationer (\geq MIC-värdet för Enterobacteriaceae-stammar) av sulfametoxazol, medan patienter med kraftig obesitas eller malign sjukdom med samtidig leverpåverkan uppvisade alltför låga plasmakoncentrationer av sulfametoxazol.
- Den använda regimen med peroral antibiotikaprofylax kan inte rekommenderas rutinmässigt vid elektiv övre gastrointestinal kirurgi.

ett venprov vid operationens början och slut för koncentrationsbestämning av SMZ i plasma. De exakta tidpunkterna för provtagningarna noterades. Venproven skickade omedelbart till kliniskt kemisk avdelning för närmare analys.

Den totala sulfametoxazolkoncentrationen i plasma bestämdes fotometriskt [4]. För statistisk analys användes ett icke parametriskt test, Wilcoxon-test. Statistisk signifikans ansågs föreligga vid $P < 0,05$.

Antibiotikakänsligheten räknad som

Författare

IB CHRISTIAN RASMUSSEN

docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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

INGA ODENHOLT

docent, överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Malmö

YNGVE RAAB

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

Tabell I. Kliniska karakteristika och total plasmakoncentration av sulfametoxazol (SMZ) vid start och slut av operationen hos patienter som fått peroral antibiotikaprofylax. Minsta hämmande koncentration (MIC) för SMZ för enterobakterier är 15,2 mg/l.

Patient nr	Ålder år	Diagnos	Operationstyp	Tidpunkt		SMZ-koncentration, mg/l		SMZ-koncentration, > MIC
				Start	Slut	Start	Slut	
1	26	Obesitas ¹	Öppen gastric bypass	14.45	17.50	33	25	ja
2	29	Obesitas	Öppen gastric bypass	09.15	12.00	< 8	< 8	nej
4	31	Obesitas	Öppen gastric bypass	09.30	14.15	< 8	< 8	nej
6	39	Obesitas	Öppen gastric bypass	09.40	11.10	23	15	nej
10	31	Obesitas	Laparoskopisk gastric bypass	10.05	14.12	8	8	nej
12	38	Obesitas	Laparoskopisk gastric bypass	10.00	14.30	18	10	nej
14	84	Gallstenspankreatit	Kolecystektomi	14.25	15.40	33	35	ja
16	84	Koledokolitiasis	Koledokoliotomi	08.55	10.45	38	63	ja
13	85	Ventrikelcancer	Ventrikelresektion ²	14.25	16.00	48	45	ja
3	74	Levermetastas	Leverresektion	09.45	12.30	35	23	ja
11	66	Levermetastas	Leverresektion	09.15	12.45	18	13	nej
9	37	Gallvägscancer	Gallvägsresektion	09.27	12.10	15	10	nej
5	54	Pankreascancer	Hepatikojejunostomi ³	10.10	13.40	< 8	< 8	nej
8	73	Pankreascancer	Pankreatikoduodenektomi ⁴	08.15	13.30	10	8	nej
7	77	Lymfom i pankreas	Pankreatikoduodenektomi ³	09.55	13.15	43	30	ja
15	48	Papillcancer (Vater)	Pankreatikoduodenektomi ⁴	09.20	13.10	< 8	< 8	nej

¹ normalt BMI; ² Billroth II-resektion; ³ Pylorusbevarande pankreatikoduodenektomi; ⁴ Whipples operation

MIC för relevanta gramnegativa enterobakteriestammar (*E coli*, *Klebsiella* och *Proteus*) är för TMP-SMZ enligt Svenska referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) 16 mg/l (TMP 0,8 mg/l och SMZ 15,2 mg/l). Adekvat profylax ansågs föreligga om koncentrationen av totalt SMZ i plasma låg över 15,2 mg/l vid operationens start och slut.

RESULTAT

16 konsekutiva patienter (15 kvinnor, en man) med en medianålder på 51 år (spridning 26–85 år) ingick i studien. Sjukdomar och operativa ingrepp framgår av Tabell I. Den genomsnittliga operationstiden för samtliga var 205 minuter (median; spridning 90–315 minuter. Figur 1).

Samtliga patienter hade normalt serumkreatinin.

Tio patienter (63 procent) hade plasmakoncentrationer av SMZ under MIC, sex patienter (37 procent) hade värden över MIC såväl vid operationens start som vid dess slut. Av de tio patienter som hade koncentrationer under MIC fann man hos sju att SMZ-koncentrationen låg under MIC såväl pre- som postoperativt; tre hade koncentrationer över MIC vid operationsstart. Hos fem av patienterna var plasmakoncentrationen av SMZ under 8 mg/l.

Operationstid

Operationstiden för patienterna med koncentrationer över MIC var 138 minuter (median; spridning 95–200 minuter), medan den för patienter med SMZ-koncentrationer under MIC var 231 minuter (spridning 90–315 minuter). Patienter med låga koncentrationer av SMZ hade statistiskt signifikant längre ope-

rationstid än patienter med adekvata koncentrationer ($P < 0,02$).

Det fanns ingen statistisk skillnad i SMZ-koncentration mellan patienter som blev opererade tidigt respektive sent på dagen (Tabell I, Figur 1). Alla patienter med låga plasmakoncentrationer av SMZ blev opererade under förmiddagen (Tabell I, Figur 1).

Sjukdomsspektrum

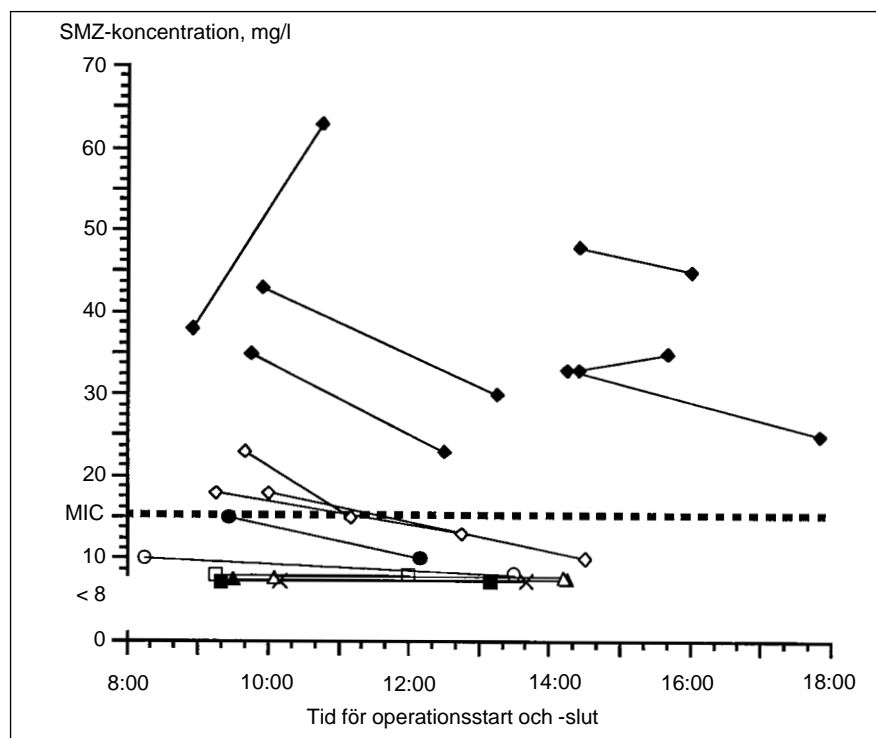
Av de 16 patienter som ingick i studien hade åtta benigna sjukdomar. Av dessa åtta genomgick sex konventionell eller laparoskopisk »gastric bypass» på

grund av obesitas. En av dessa (patient nr 1) blev reopererad för banderosion och var vid operationstillfället i det närmaste normalviktig.

Övriga patienter med obesitas var kraftigt överviktiga (kroppsmasseindex, BMI, 39–60 kg/m²); samtliga hade SMZ-koncentrationer under MIC-värdet (Tabell I).

De övriga två patienterna med benign-

Figur 1. Tidpunkter för operationens början och slut för de 16 patienterna samt plasmakoncentration av sulfametoxazol (SMZ). Minsta hämmande koncentration, »minimal inhibitory concentration», MIC (15,2 mg/l för relevanta enterobakteriestammar) markeras med streckad linje.



na sjukdomar hade båda SMZ-koncentrationer över MIC-värdet (Tabell I). Patienten med sten i koledokus hade normala leverprov och var inte gallvägsavlastad preoperativt.

De resterande åtta patienterna hade maligna sjukdomar. Tre patienter (med ventrikelcancer, levermetastas från en tidigare opererad tunntarmscancer, lymfom i pankreas) uppnådde SMZ-koncentrationer över MIC. Ingen av dessa patienter var preoperativt gallvägsavlastad eller uppvisade patologiska leverprov.

Övriga fem patienter hade SMZ-koncentrationer under MIC. Av dessa patienter hade två adenokarcinom i pankreas, båda var preoperativt gallvägsavlastade och hade patologiska leverprov. En patient med ett extrahepatisk kolangiokarcinom hade patologiska leverprov, men var inte avlastad. En patient med papillcancer var preoperativt gallvägsavlastad och hade normala leverprov. En patient med levermetastas från en tidigare opererad koloncancer uppvisade normala leverprov och var inte preoperativt gallvägsavlastad.

Sammanlagt sex patienter (37 procent) – tre med benign, tre med malign diagnos – uppvisade adekvata SMZ-koncentrationer i plasma. Ingen av dessa patienter var kraftigt överviktiga, ingen hade patologiska leverprov eller var preoperativt gallvägsavlastade.

DISKUSSION

Denna studie visar att peroral antibiotikaproylax given som en enkeldos omfattande TMP/SMZ och metronidazol inte kan anses vara adekvat om den ges till kraftigt överviktiga patienter eller till patienter med maligna sjukdomar i lever, gallvägar eller pankreas, särskilt om samtidig påverkan på levern föreligger. Endast sex av patienterna hade SMZ-koncentrationer över MIC. Hos dessa patienter uppnåddes adekvata plasmakoncentrationer under det operativa ingreppet oavsett vid vilken tidpunkt på dagen operationen utfördes.

Man fann ett signifikant samband mellan operationstidens längd och förekomsten av låga SMZ-koncentrationer. Hos sju av de tio patienterna med låga koncentrationer var värdena låga redan vid operationens start. I denna grupp fanns nästan uteslutande patienter med obesitas eller cancersjukdom med leverpåverkan. De kirurgiska ingreppen hos dessa patienter tog längre tid. Förklaringen är därför snarare att den egentliga orsaken till låga SMZ-koncentrationer är patientens grundsjukdom, inte operationstidens längd.

Hos tre patienter som alla opererades på förmiddagen förelåg koncentrationer över MIC vid operationsstart; för

två av patienterna var operationstiden 270 minuter, för en 90 minuter. Hos dessa spelade operationstidens längd sannolikt en mer avgörande roll, men samtidigt är det anmärkningsvärt att plasmakoncentrationerna av SMZ hos två av dessa tre patienter låg mycket nära MIC redan vid operationens start.

Jämförelse med tidigare studie

Vi har i en tidigare studie använt samma profylax till patienter som genomgick elektiva ingrepp för nedre gastrointestinal sjukdom [5]. I den studien fann vi att patienterna uppnådde adekvata plasmakoncentrationer av SMZ oavsett såväl tidpunkten för operation som operationstid, patientens ålder, kön eller diagnos [5].

Orsakerna till att vi i den nu aktuella studien inte fick samma tillfredsställande resultat kan vara flera. Antingen hade dessa patienter en minskad absorption av SMZ, en annan distributionsvolym eller en ökad metabolism av SMZ. De givna doserna till överviktiga patienter kan ha varit inadekvata, och det är intressant att konstatera att flertalet av dessa patienter hade mycket låga koncentrationer redan när operationen inleddes.

En annan förklaring kan vara att dessa patienter kan ha haft en annan distributionsvolym för SMZ än normalviktiga. I en nyligen publicerad studie fann man dels att peroral tillförsel av ciprofloxacin postoperativt till elektivt opererade patienter resulterade i låga serumkoncentrationer hos adipösa patienter, dels att detta berodde på nedsatt eller ingen absorption av medlet [6].

Studier på friska kan missleda

I hur hög grad detta fynd är applicerbart på den pre- och intraoperativa perioden vid administration av SMZ är oklart. Vad som dock är av betydelse är att farmakokinetiska studier av antibiotika utförda på friska försökspersoner inte kan ligga till grund för hur preparaten skall doseras till olika patientgrupper.

Därför behövs ytterligare studier av optimal dosering innan den beskrivna peroralt givna antibiotikaproylaxen kan rekommenderas till alla patienter som skall genomgå elektiv övre gastrointestinal kirurgi.

Referenser

1. 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.
2. 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.
3. McArdle CS, Morran CG, Anderson JR,

Petti L, Gemmell CG, Sleight JD et al. Oral ciprofloxacin as prophylaxis in gastroduodenal surgery. *J Hosp Infect* 1995; 30: 211-6.

4. Malmberg A, Rane A. Comparative determination of sulphonamide concentrations in serum by chemical assay. *Scand J Infect Dis* 1984; 16: 309-14.
5. Raab Y, Rasmussen I, Odenholt I, Pählman L. Trimethoprim-sulphamethoxazole as prophylaxis in colorectal surgery. A study of bioavailability after oral single dose administration. *Eur J Surg*. Under publ.
6. Hackam DJ, 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.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Summary

Single dose peroral TMP/SMZ and metronidazole as prophylaxis in upper gastrointestinal surgery

Ib Christian Rasmussen, Inga Odenholt, Yngve Raab

Läkartidningen 2000; 97: 3174-6.

Sixteen patients undergoing elective upper gastrointestinal surgery with presumed normal gastrointestinal function received peroral trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMZ 160/800 mg) and metronidazole (2 g) in the morning regardless of what time the operation was to be started. The concentration of SMZ in plasma was measured before and after the operation.

Only 37 per cent of the patients were found to have adequate levels of SMZ concentration. Patients with grave obesity or malignant disease of the liver, biliary tract or pancreas had concentrations below the minimal inhibitory concentrations for species of Enterobacteriaceae.

Peroral antibiotic prophylaxis is therefore not suitable in all types of upper gastrointestinal surgery.