



# Antibiotikaprofylakse

## til patienter der skal opereres for kolorektal kræft

### Version 1.0

#### **GODKENDT**

##### **Faglig godkendelse**

1. april 2017 (DCCG)

##### **Administrativ godkendelse**

5. november 2019 (Sekretariatet for  
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

#### **REVISION**

Planlagt: 1. december 2020

#### **INDEKSERING**

Antibiotika, operation, kræftpatient

# Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion .....	4
3. Grundlag .....	5
4. Referencer .....	7
5. Metode .....	8
6. Monitoreringsplan.....	8

## Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Antibiotikaprofylakse i forbindelse med kolorektalkirurgi bør gives som enkeltdosis (A).**
2. **Antibiotikaprofylakse i forbindelse med kolorektalkirurgi bør gives umiddelbart før operationen intravenøst (B).**
3. **Antibiotikaprofylakse i forbindelse med kolorektalkirurgi bør omfatte antibiotika, der giver både anaerob og aerob dækning (A).**

## 2. Introduktion

Sårinfektioner, 'surgical wound infection' (SWI) og intraabdominale infektioner, som kan relateres til et kirurgisk indgreb, betegnes samlet "surgical site infection" (SSI). Antibiotisk profylakse (AP) ved kolorektal kirurgi er standard til at forebygge SSI, perioperativ morbiditet og mortalitet (1)[1a]. Infektøse komplikationer ved operation for kolorektal cancer er desuden forbundet med dårligere langtidsprognose i form af ringere overlevelse og større risiko for cancerrecidiv (2)[2b]. Standarden for AP i Danmark har i mange år været uden større ændringer. Således har man de fleste steder anvendt en intravenøst administreret engangsdosis dækkende både aerobe og anaerobe bakterier (3).

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

### Patientgruppe

Patienter der skal opereres for kolorektal kræft.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

## 3. Grundlag

1. **Antibiotikaproylakse i forbindelse med kolorektalkirurgi bør gives som enkelt-dosis (A).**
2. **Antibiotikaproylakse i forbindelse med kolorektalkirurgi bør gives umiddelbart før operationen intravenøst (B).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Administration af AP bør tilrettelægges således, at vævskoncentrationen af antibiotika i operationsområdet er tilstrækkelig høj på det tidspunkt, hvor den bakterielle kontaminering sker. Det anbefales sædvanligvis at administrere profylaksen præoperativt fra 2 til 0 timer før operationens start (1,4) [1a]. Halveringstiden for Ampicillin, Piperacillin og Cefuroxim er omkring 1-1,5 timer, og disse stoffer vil således i praksis være elimineret efter 4-6 timer. Ud fra en farmakodynamisk betragtning kan man derfor argumentere for at supplere profylaksen peroperativt ved langvarig operation eller stort blodtab, men der foreligger ingen evidens for denne strategi (1) [5].

AP, enten intravenøst, peroralt eller en kombination heraf, reducerer forekomst af SWI betydeligt (1) [1a]. Evidensen for brug af peroral AP alene kommer dog fortrinsvis fra tre små ældre studier og altid i kombination med komplet udtømning, hvorfor peroral AP alene må frarådes (1) [2b]. I en metaanalyse med 15 studier udført fra 1983 til 2007 fandt man signifikant færre tilfælde af SWI, når der blev anvendt en kombination af intravenøs og peroral AP i sammenligning med intravenøs profylakse alene. I alle disse studier blev patienterne udtømt, og i flere af studierne blev der ikke givet AP, der sikrede både aerob og anaerob dækning. Om en tilsvarende reduktion i raten af SWI vil kunne påvises på patienter uden udtømning er uafklaret. Tilsvarende er det uafklaret, om den påviste forskel mellem grupperne havde været til stede, hvis man havde anvendt fuld anaerob og aerob dækning (1) [2b].

Der har i de senere år været publiceret flere mindre studier omhandlende AP i form af standard intravenøs profylakse i kombination med lokalt virkende antibiotika i mavetarmkanalen, såkaldt selektiv digestive dekontaminering (SDD). Disse studier tyder foreløbigt på, at sådanne regimer yderligere kan reducere forekomsten af SSI og muligvis også frekvensen af anastomoselækage. Regimerne er dog vanskelige at håndtere i den kliniske dagligdag (6). Se desuden afsnit om udtømning i DCCG retningslinjen.

### Doseringshyppighed ved fortsat antibiotisk behandling efter operationen

En såkaldt "antibiotisk døgndosis" givet som en enkelt-dosis præoperativt beskytter ikke patienten i det følgende døgn. Bakteriedrabet forårsaget af betalaktam-antibiotika (Ampicillin og Cefuroxim) er afhængig af, hvor lang tid antibiotikakonzentrationen er over mindste inhibitoriske koncentration (MIC), mens aminoglykosiders og Metronidazols virkning afhænger af, hvor høj koncentrationen når over MIC. Derfor doseres betalaktam-antibiotika i hyppige doser, mens Gentamicin og Metronidazol doseres i store, mindre hyppige doser (7) [2b]. Metronidazol har således en lang halveringstid på 6-14 timer og kan doseres 1-3 gange dagligt (8) [2a]. Hvis der findes indikation for fortsat antibiotikabehandling efter operationen, bør betalaktamantibiotika iværksættes samme dag som operationen. Forlængelse af antibiotikabehandling

postoperativt er indiceret ved abdominal sepsis med peritonit (9) [2a] og kan være indiceret ved akut kirurgi, ileus, perioperativt fækalspild, stort blodtab, immunosuppression m.m., men evidensen herfor er ringe (1,4) [2b].

### **3. Antibiotikaproylaxe i forbindelse med kolorektalkirurgi bør omfatte antibiotika, der giver både anaerob og aerob dækning (A).**

#### Litteratur og evidensgennemgang

AP skal dække både anaerobe og aerobe bakterier (1) [1a], være kosteffektiv og simpel at administrere. Hovedparten af bakteriemængden i kolon består af strikt anaerobe bakteriearter, der næsten uden undtagelser er følsomme for Metronidazol. Derfor indgår dette stof også i de fleste regimer. Piperacillin/Tazobactam og Meropenem rammer også størstedelen af de anaerobe bakterier, omend f.eks. 20 pct. af *Bacteroides fragilis* er resistente overfor Piperacillin/Tazobactam. Hovedparten af de hyppigt forekomne aerobe gramnegative stave, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* og *Enterobacter species*, er i Danmark fortsat følsomme for Gentamicin, Meropenem og Piperacillin/Tazobactam, lidt færre er følsomme for Cefuroxim og Ciprofloxacin (5). Specifikt er antallet af resistente *Escherichia coli* fra 2004 til 2015 øget fra 4 pct. til 9 pct. overfor Cefuroxim og fra 2 pct. til 4 pct. overfor Piperacillin/Tazobactam. Resistensen overfor Ampicillin har i samme periode været stabil på omkring 50 pct. Størstedelen af *Staphylococcus aureus* er følsomme for Cefuroxim, Piperacillin/Tazobactam og Meropenem, mens *Enterococcus faecalis* kun er følsomme for Piperacillin/Tazobactam (5). Der kan være hospitalsspecifikke resistensproblemer, som gør, at valget af antibiotika til AP bør udarbejdes i samarbejde med lokale mikrobiologer.

#### Patientværdier og –præferencer

Patientværdier og -præferencer mht antibiotisk behandling er ikke undersøgt i denne retningslinje.

#### Rationale

Anbefalingerne er resultatet af gennemgang af tilgængelig litteratur med høj evidensgrad.

#### Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

## 4. Referencer

1. Nelson RL, Gladman E, Barbeteskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No. CD001181.
2. Walker KG, Bell SW, Richard MJFX et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg* 2004; 240:255-9.
3. Salomon S, Jensen TG, Qvist N, Frimodt-Møller N, Pedersen C, Madsen H. Use of antibiotics in colorectal surgery in Denmark. *Ugeskr Laeger* 2007; 169: 920-925.
4. The National Clinical Guideline SIGN 104 – ‘Antibiotic Prophylaxis in Surgery’ – of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Updated 2014, <http://sign.ac.uk/guidelines/index.html>
5. Høg BB, Korsgaard H, Sönksen UW. DANMAP 2015. DTU Fødevareinstituttet. DTU Veterinærinstituttet. Statens Serum Institut. [www.danmap.org](http://www.danmap.org)
6. Roos D, Dijkstra LM, Tijssen JG et al. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2013; 100:1579-1588.
7. Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 2002;19: 333-339.
8. Rowland M, Tozer T. Clinical Pharmacokinetics. 1989. Second Edition p. 78-100. In Lea & Fibiger (ed.), k Pennsylvania. (text book)
9. Satelli M et al. Duration of Antimicrobial Therapy in Treating Complicated Intra-Abdominal Infections: A Comprehensive Review. *Surg Infect (Larchmt)* 2016 Feb;17(1):9-12. doi: 10.1089/sur.2015.130. Epub 2015 Oct 15.5.



## 5. Metode

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den nye fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt.

### Litteratursøgning

I denne omgang er der søgt ad hoc efter litteratur i PubMed og Cochrane Library. Der er desuden søgt viden i bøger.

### Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfatterne

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatteren og godkendt af kirurgisk arbejdsgruppe (se nedenstående).

### Interessentinvolvering

Patienter og andre ikke lægefaglige personer har ikke været involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

### Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af DCCG's kirurgiske arbejdsgruppe som er en lægefaglig, videnskabeligt understøttende arbejdsgruppe med reference til DCCG's bestyrelse i henhold til DCCG's vedtægter.

### Forfattere

- Lars Bundgaard, overlæge, Organ- og Plastikkirurgisk Afdeling, Vejle Sygehus, Sygehus Lillebælt.
- Søren Salomon, overlæge, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital.
- Thøger Gorm Jensen, overlæge, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

## 6. Monitoreringsplan

### Standarder og indikatorer

Alle patienter med kolorektal kræft bliver registreret i DCCGs database. Anvendning af antibiotika ved kirurgi registreres i databasen, og monitorering kan foregå ved udtræk fra databasen.