

# Antibiotikaprofylakse i forbindelse med kolorektalkirurgi

Version 1.

27.02.2021

## 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). Infektiose komplikationer ved operation for kolorektal cancer er desuden forbundet med dårligere langtidsprognose i form af ringere overlevelse og større risiko for cancerrecidiv (2). 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).

## Anbefalinger

- Bør gives som enkeltdosis dækkende både aerobe og anaerobe bakterier
- Bør gives umiddelbart før operationen intravenøst

## Baggrund

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). Halveringstiden for Ampicillin, Piperacillin og Cefuroxim er omkring 1-1,5 timer, og disse stoffer vil således i praksis været 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). Evidensen for brug af peroral AP alene kommer dog fortrinsvis fra tre små ældre studier og altid i kombination med komplet udtømmning, hvorfor peroral AP alene må frarådes (1). 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 udtømming 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).

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).

### **Doseringshyppighed ved fortsat antibiotisk behandling efter operationen**

En såkaldt "antibiotisk døgndosis" givet som en enkelt dosis præoperativt beskytter ikke patienten i det følgende døgn, som begrebet eller antyder. 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). Metronidazol har således en lang halveringstid på 6-14 timer og kan doseres 1-3 gange dagligt (8). 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) og kan være indiceret ved akut kirurgi, ileus, perioperativt fækalspild, stort blodtab, immunosuppression m.m., men evidensen herfor er ringe (1,4).

### **Antibiotikaprofylakse i forbindelse med kolorektalkirurgi bør omfatte antibiotika, der giver både anaerob og aerob dækning**

AP skal dække både anaerobe og aerobe bakterier (1), 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 er resistente overfor Piperacillin/Tazobactam. Hovedparten af de hyppigt forekomende enterobakteria, herunder 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 andelen af resistente Escherichia coli fra 2004 til 2019 øget fra 4 pct. til 10 pct. overfor Cefuroxim og fra 2 pct. til 5 pct. overfor Piperacillin/Tazobactam. Resistensen overfor Ampicillin har i samme periode været stabil på omkring 46 pct. Størstedelen af Staphylococcus aureus er følsomme for Cefuroxim, gentamycin, Piperacillin/Tazobactam og Meropenem, mens Enterococcus faecalis kun er følsomme for ampicillin og Piperacillin/Tazobactam (5). Der kan være hospitalsspecifikke

resistensproblemer, som gør, at valget af antibiotika til AP bør udarbejdes i samarbejde med lokale mikrobiologer.

## 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. Korsgaard H, Ellis-Iversen J, Sönksen UV, Skovgaard S. DANMAP 2019. 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.

## Forfattere

Søren Salomon, overlæge, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital.

Lars Bundgaard, overlæge, Organkirurgisk Afdeling, Vejle Sygehus.

Thøger Gorm Jensen, overlæge, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.