1. Inledning

1.1 Bakgrund och syfte

Antibiotikaprofylax används vid kirurgi som kan ge upphov till spridning av bakterier som kan orsaka sekundärinfektioner. Antibiotika i profylaktiskt syfte innebär tillförsel av antibiotika före eller i samband med ett kirurgiskt ingrepp i syfte att förhindra att infektion uppstår. Samtidigt är det viktigt att försöka begränsa den totala antibiotikaanvändningen för att minska risken för att det utvecklas motståndskraftiga bakteriestammar.

Syfte

Mot bakgrund av den utbredda förekomsten av antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp och det otillfredsställande kunskapsläget är det angeläget att granska det vetenskapliga underlaget inom området.

Flera frågor är viktiga att ställa innan man ger antibiotika i förebyggande syfte vid kirurgiska ingrepp.

- Hur effektiv är behandlingen att förebygga lokala och generella infektioner efter kirurgiska ingrepp?
- Vilken dos, vilket preparat och vilken behandlingstid är mest effektiv?
- I vilken utsträckning ger denna behandling upphov till biverkningar och resistensutveckling?

En viktig uppgift för projektet var också att identifiera tillfällen då antibiotikaprofylax inte ska användas.

1.2 Avgränsningar

Projektet omfattar kirurgiska ingrepp både för diagnostik och behandling inom följande områden:

- Ingrepp i mag–tarmkanalen och bukvägg
- Ingrepp i blodkärl (ej perkutana kateterbaserade åtgärder)
- Gynekologi och obstetrik
- Ortopedi
- Plastikkirurgi
- Hjärtkirurgi
- Implantation av permanent pacemaker
- Övrig thoraxkirurgi
- Sluten inläggning av thoraxdränage
- Urologi
- Öron-näsa-halskirurgi
- Kirurgi i munhåla och käkar

Arbetet har omfattat all litteratur som analyserat värdet av profylaktisk antibiotikatillförsel i kontrollerade studier. Inom många områden har det inkluderats studier från 1960- och 70-talen för att få en beskrivning av infektionsfrekvens vid operativa ingrepp utan antibiotikatillförsel. Operativ teknik och perioperativt omhändertagande (smärtbehandling, ”nutritions” – vätskebehandling m m) har genomgått stora förbättringar, vilket gör det svårt att referera till gamla incidenssiffror, vilka sannolikt skulle vara lägre idag.

Litteraturgenomgången har begränsats till i första hand planerad kirurgi. Undantag har gjorts för operation av akut blindtarmsinflammation och akut kejsarsnitt, öppna skador i buken samt öppna frakturer. Vissa av dessa kliniska situationer är relativt vanliga och rutiner för antibiotika-profylax saknas ofta, varför vi har funnit det angeläget att belysa det vetenskapliga underlaget för antibiotikatillförsel vid dessa tillfällen.

Rapporten omfattar inte antibiotikaprofylax vid ögonkirurgi, neuro-kirurgi och transplantationskirurgi.

Rapporten har begränsats till antibiotikaprofylax för att förhindra postoperativa infektioner. Andra åtgärder som kan påverka antalet infektioner efter kirurgiska ingrepp har inte inkluderats.

Patienter

Patienter i alla åldrar som opererats inom öppen- såväl som slutenvård har inkluderats.

Typ av antibiotika

I första hand har antibiotika för systemiskt bruk utvärderats men inom vissa områden har också lokalt verkande preparat tagits med. Det gäller t ex gentamicininnehållande plattor och antibiotikaimpregnerade graft. Annan lokal antiseptisk behandling som tvätt med hibiscrub etc har inte tagits med i denna genomgång.

Effekter

Generellt

I första hand har antal postoperativa sårinfektioner (”surgical site infections”, SSI) använts som effektmått [1]. SSI definieras som:

1. Ytlig sårinfektion
2. Djup sårinfektion
3. Infektion i organ/hålrum.

Även endokardit, annan infektion inom vårdtiden och dödsfall registrerades som utfall. Biverkningar och komplikationer av antibiotikaprofylaxen räknades för alla områden. Andra effektmått som förekommer i rapporten har samband med det specifika kirurgiska området (Tabell 1.1).

Tabell 1.1 *Effektmått förutom postoperativa sårinfektioner.*

Område	**Utfall**
Käkkirurgi	Alveolit Förlust av tandimplantat
Ortopedi	Förlust av ledimplantat
Urologi	Urinvägsinfektion
Öron-näsa-hals	Smärta Blödning Meningit Rhinosinuitsymtom

Risk för postoperativ infektion finns vid alla operativa eller endoskopiska ingrepp. Infektioner orsakar alltid lidande för patienten och kostnader för sjukvården och samhället. Grad av påverkan och betydelse av infektioner varierar stort: en postoperativ infektion i sternum och mediastinum, kan vara livshotande, en infektion efter ledkirurgi kan leda till förlust av implantat, medan en ytlig sårinfektion i buksår kan ge ringa besvär.

1.3 Frågeställningar

Projektets övergripande frågeställningar har varit:

1. Vilken effekt har antibiotikaprofylax på förekomst av lokala och generella infektioner efter kirurgiska ingrepp?

2. Vilken dos, vilket preparat och vilken behandlingstid har bäst förebyggande effekt?

3. I vilken utsträckning ger denna profylax upphov till biverkningar och resistensutveckling?

4. Vid vilka tillfällen ska antibiotikaprofylax inte användas?

5. Vilken effekt har antibiotikaprofylax på förekomst av bakteriell endokardit efter kirurgiska ingrepp på patienter med risk för endokardit, i första hand med tidigare genomgången endokardit eller

med klaffprotes, med lokalt nedsatt motståndskraft, t ex patienter med ledproteser eller kärlgraft?

1.4 Målgrupper för rapporten

Rapporten riktar sig till kliniker verksamma inom kirurgiska specialiteter. Sammanfattning och slutsatser kan utgöra underlag för beslutsfattare på olika nivåer och kommer även att rikta sig till administratörer och politiker inom sjukvårdsområdet.

1.5 Normalflora av bakterier

Den normalflora, som finns i de olika organ, där kirurgiska eller endoskopiska ingrepp är aktuella beskrivs i Tabell 1.2.

Tabell 1.2 *Normalflora.*

	Antal bakterier (cfu per gram eller mL)	**Dominerande flora**
Gallvägar	$0–10^4$	Bacteroidetes Enterobacteriaceae
Hud	$10^3–10^6$	Staphylococcus spp Micrococcus spp Propionibacterium spp
Matstrupe	10^8	Clostridium spp Bacteroidetes
Munhåla	$10^8–10^{10}$	Streptococcus spp Bacteroidetes
Rektum	$10^{10}–10^{12}$	Bacteroidetes Clostridium spp Enterobacteriaceae
Tjocktarm	$10^{10}–10^{12}$	Bacteroidetes Clostridium spp Enterobacteriaceae
Tunntarm	$10^2–10^{10}$	Streptococcus spp Bacteroidetes Enterobacteriaceae

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1.2 *fortsättning*

	Antal bakterier (cfu per gram eller mL)	**Dominerade flora**
Urinvägar	$0–10^4$ (frisk)	Enterobacteriaceae Enterokocker (sjuka)
Uterus	0 (frisk)	
Vagina	$10^5–10^8$ (vaginalsekret)	Lactobacillus spp Bifidobacterium spp (frisk)
Ventrikel	$10^2–10^4$	Clostridium spp Bacteroidetes

cfu = Colony forming uits; spp = Species

1.6 Antibiotikadosering: Farmakokinetik/farmakodynamik

Absorption

Ett oralt antibiotikum måste absorberas för att nå systemkretsloppet. Absorptionens grad och hastighet påverkas av bl a läkemedlets vattenlöslighet, förmågan att passera biologiska membran, tablettens (kapselns) upplösningshastighet och ventrikeltömningshastigheten. Absorptionen kan även påverkas av samtidigt intag av föda. För antibiotika som tillförs oralt är en god absorption eftersträvansvärd så att en jämn och hög serumkoncentration uppnås och påverkan på tarmens normalflora minimeras.

Vissa antibiotika har en så fullständig absorption att intravenös tillförsel är onödig. Hit hör bl a doxycyklin, klindamycin, rifampicin och trimetoprim/sulfametoxazol.

Serumkoncentration/vävnadskoncentrationer

Efter absorptionen erhålls koncentrationer i serum, som är beroende av absorptionsprocessens hastighet och graden av biotillgänglighet. För antibiotika blir jämförelse av uppnådda serumkoncentrationer ointressanta såvida man inte även tar hänsyn till medlets antibakteriella effekt (MIC-värden). Skillnader i serumkoncentrationer kan mycket väl uppvägas av olikheter i MIC-värden.

Vid tolkning av vävnadskoncentrationer är det lätt att hamna fel. Vid bestämning av antibiotikainnehållet i en vävnad erhålls den totala mängden antibiotikum i provet, dvs både den mängd som finns extracellulärt och den som finns intracellulärt. Vattenlösliga antibiotika, såsom betalaktamantibiotika och aminoglykosider fördelar sig huvudsakligen i extracellulär vätskan, som består av cirka 20 procent av hela vävnadsvolymen. Den uppmätta vävnadskoncentrationen av dessa preparat blir alltså skenbart låg pga utspädningseffekten. Mäter man istället koncentrationen enbart i extracellulära vätskan får man samma nivåer som i plasma. Eftersom de flesta bakteriella infektioner äger rum extracellulärt, ger uppmätta vävnadskoncentrationer av antibiotika som inte penetrerar intracellulärt en underskattning av den faktiska koncentrationen på platsen.

Fettlösliga antibiotika såsom kinoloner, makrolider, trimetoprim/sulfametoxazol, tetracykliner, klindamycin och rifampicin har förmåga att gå in intracellulärt och den uppmätta vävnadskoncentrationen blir i dessa fall mycket hög och kan överstiga koncentrationen i serum. Även för dessa antibiotika har man visat att de extracellulära koncentrationerna oftast är jämförbara med serumkoncentrationen, varför vävnadskoncentrationerna för dessa medel ger en överskattning av antibiotikaaktiviteten i vävnadsvätskan. Man bör också känna till att ett antibiotikum som ackumuleras intracellulärt inte nödvändigtvis har en god aktivitet på intracellulära bakterier (t ex legionella och salmonella).

Proteinbindning

Många antibiotika är bundna till serumproteiner, vanligen albumin. Proteinbindningsgraden skiljer sig mellan olika preparat. Inom penicillingruppen t ex varierar proteinbindningen från cirka 20 procent för ampicillin till över 90 procent för isoxazolylpenicillinerna. För varje enskilt antibiotikum är dock proteinbindningen tämligen konstant med några få undantag. Det är viktigt att komma ihåg att det är den icke-bundna (fria) fraktionen som är antibakteriellt aktiv, vilket är lätt att förstå eftersom albuminmolekylen är för stor att ta sig igenom bakteriernas cellvägg.

Minsta hämmande koncentration (MIC), minsta baktericida koncentration (MBC)

Antibiotikas antibakteriella effekt har sedan länge uttryckts som den minsta hämmande koncentration (MIC) av antibiotika som ger en icke synlig växt av bakterierna efter 24 timmar. Det klassiska sättet är att till en rad buljongrör tillsätta ett antibiotikum i olika koncentrationer samt bakterier i en konstant mängd. Efter 24 timmar avläses sedan rören och det rör med lägsta koncentrationen som ger en för ögat icke synlig växt utgör MIC. Prov från dessa rör kan sedan odlas på agarplattor och inkuberas i ytterligare ett dygn. Den lägsta koncentration som givit 99,9 procent avdödning kallas minsta baktericida koncentration (MBC).

Principer för antibiotikadosering

När det gäller dosering av betalaktamantibiotika (dvs penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer) är effekten beroende på den tid den fria (inte proteinbundna) serumkoncentrationen ligger över den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för den aktuella bakterien (T>MIC). Hur lång T>MIC ska vara är med stor sannolikhet beroende på hur allvarlig infektionen är men för penicilliner och cefalosporiner har T>MIC på cirka 40–50 procent av doseringsintervallet visats ge maximal effekt vid behandling av immunkompetenta patienter med otit och sinuit. Den farmakokinetiska parameter som bäst korrelerar till god effekt för

makroliderna (erytromycin, roxitromycin samt claritromycin) är troligen också T>MIC. Undantag är azitromycin, som är beroende på ytan under serumkoncentrationskurvan AUC/MIC. Det sistnämnda gäller även för kinolonerna och aminoglykosiderna, där AUC/MIC men också Cmax/MIC styr effekten. För aminoglykosiderna har studier inte bara visat bättre effekt med en dos per dygn utan även att biverkningarna i form av njurtoxicitet minskade.

1.7 Riskfaktorer för postoperativa infektioner

Inför varje ingrepp (operation, endoskopi eller annan invasiv åtgärd) måste nytta vägas mot potentiella risker. Vissa patienter och vissa ingrepp eller kliniska situationer har särskilda risker. Identifiering av dessa på förhand är viktigt för att minska risken för komplikationer. Detta gäller också postoperativa infektioner och kan påverka beslut om profylaktisk antibiotikatillförsel.

Det kan krävas mycket stora studier för att med hög vetenskaplig säkerhet bedöma faktorer förenade med ökad risk för infektioner, eftersom flera faktorer ofta samverkar.

Man kan grovt hänföra risker till allmänna faktorer hos patienter eller omgivningen samt faktorer specifika för det enskilda ingreppet.

Alla patienter klassificeras enligt American Association of Anesthesiology (ASA) i fem grupper och det finns belägg för att patienter som hör till gruppen P3 (”A patient with a severe systematic desease”) eller högre har en ökad risk för postoperativ infektion [1,2]. Andra generella riskfaktorer hänföres till faktorer som negativt kan påverka kroppens infektionsförsvar eller sårläkning. Personer med diabetes har ökad risk för infektioner, sannolikt av flera orsaker som påverkan på immunitet, cirkulation och läkning m m, men dålig blodsockerkontroll perioperativt spelar också roll [3]. Förekomst av malnutrition ökar risken för infektioner [4]. Samma sak gäller nikotinbruk, överintag av alkohol och intag av läkemedel som påverkar immunförsvar: t ex kortison och cytostatika.

Till allmänna faktorer räknas också förlängd vård preoperativt eller förlängd operationstid, men dessa situationer återspeglar ofta att patienten har annan sjuklighet, som påverkar risken för komplikationer.

Specifika riskfaktorer, som hänföres till ett särskilt ingrepp samverkar ofta med allmänna faktorer till att öka risker. Nedan presenteras olika riskfaktorer vid enskilda åtgärder. Betydelsen av riskfaktorer har inte analyserats systematiskt i de granskade studierna.

1. Gallblåseoperation utöver diabetes och immunosuppressiv behandling har patienter med genomgången akut kolecystit inom 30 dagar, närvaro av ikterus eller operationstid överstigande 60 minuter en ökad risk för postoperativa infektioner.

2. ERCP. Närvaro av stasikterus eller koledokuskonkrement ger ökar risk för sepsis.

3. Bråckoperation. Operation av bilaterala bråck, operationstid överstigande 60 minuter och kvinnliga patienter anges med ökad risk för infektioner.

4. Bröstcanceroperation. Personer med fetma, samtidig kemo- eller radioterapi, antal drän och dräneringstidtid samt långa operationstider.

5. Urologiska ingrepp. Bakteriuri, närvaro av olika katetrar (KAD, nefrostomi, stentar) samt nyligen genomgången prostatit eller urinvägsinfektion.

Referenser

1. Woodfield JC, Beshay NM, Pettigrew RA, Plank LD, van Rij AM. American Society of Anesthesiologists classification of physical status as a predictor of wound infection. ANZ J Surg 2007;77: 738-41.

2. Haridas M, Malangoni MA. Predictive factors for surgical site infection in general surgery. Surgery 2008;144:496-501; discussion 501-3.

3. Ambiru S, Kato A, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Otsuka M, et al. Poor postoperative blood glucose control increases surgical site infections after surgery for hepato-biliary-pancreatic cancer: a prospective study in a high-volume institute in Japan. J Hosp Infect 2008;68:230-3.

4. Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection. Surg Infect (Larchmt) 2006; 7 Suppl 1:S7-11.