

# Antibioticaprofylaxe: kort en hoog doseren essentieel

Minister Edith Schippers van VWS verplicht alle ziekenhuizen om in 2014 een *antibiotic stewardship* in te voeren. In combinatie met een infectiecontroleprogramma kan dat de verspreiding en het optreden van antibioticaresistentie verminderen. Het Antibioticateam heeft binnen de Ziekenhuisgroep Twente (ZGT) praktijkonderzoek verricht naar de perioperatieve antibioticaprofylaxe.

Auteurs **J.T. te Biesebeek** en **E.M. Engel-Dettmers**

Met ingang van dit jaar zijn ziekenhuizen verplicht om een *antibiotic stewardship* in te voeren om zo, in combinatie met een infectiecontroleprogramma, antibioticaresistentie tegen te gaan [1]. Perioperatieve antibioticaprofylaxe is daarbij een belangrijke pijler.

Een antibioticum, bedoeld voor chirurgische profylaxe, heeft als doel postoperatieve wondinfecties (POWI's) te voorkomen, evenals POWI-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. Daarmee reduceert antibioticaprofylaxe de gezondheidszorgkosten. Antibioticaprofylaxe mag geen bijwerkingen genereren en geen nadelige consequenties hebben voor de microbiële flora van de patiënt of het ziekenhuis [2].

Hiertoe zal het antibioticum gericht moeten zijn op de bacteriën die het meest waarschijnlijk de wond kunnen infecteren. Het moet in de juiste dosering en op de juiste tijd worden toegediend, zodat er een voldoende serum- en weefselconcentratie bereikt wordt gedurende de periode van potentiële besmetting. Het antibioticum moet veilig zijn en voor een zo kort mogelijke effectieve periode gegeven worden om bijwerkingen, kosten en het ontwikkelen van resistentie te verminderen.

Vanwege het hoge gebruik van perioperatieve antibioticaprofylaxe in ziekenhuizen heeft het een aanzienlijke rol in het ontstaan van resistentie.

**HET IS MEESTAL ONNODIG  
ANTIBIOTICUM TOE TE DIENEN  
NA SLUITEN VAN DE WOND**

Om vervolgens een juist antibioticum te kiezen voor een patiënt, moet rekening worden gehouden met de eigenschappen van het antibioticum, de effectiviteit in vergelijking met andere middelen voor de ingreep, het veiligheidsprofiel en eventuele allergieën van de patiënt. Voor het opstellen van een richtlijn voor perioperatieve antibioticaprofylaxe worden ook de beschikbaarheid en de kosten in aanmerking genomen, evenals de lokale resistentieontwikkeling. Niet alleen het volgen van resistentiepatronen is belangrijk, ook is het nodig om de verwekkers van POWI's te volgen. Wanneer veel POWI's veroorzaakt worden door gramnegatieve bacteriën, worden juist daartegen antibiotica gegeven. De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) adviseert eenvoud en eenvormigheid om fouten te voorkomen. Ook is vanuit de literatuur aangewezen dat er geen antibioticum gebruikt wordt dat niet ook therapeutisch wordt ingezet, dit om resistentie te beperken.

## Timing en dosering

Een succesvolle profylaxe moet zorgen voor een voldoende weefselconcentratie van het antibioticum op de plek van de incisie. Deze concentratie zal hoger moeten zijn dan de *minimal inhibitory concentration* (MIC) van de organismen die verwacht kunnen worden bij die specifieke operatie. Uit onderzoek is gebleken dat het antibioticum het best toegediend kan worden tussen vijftien en zestig minuten voor incisie [3,4,5]. Het zou waarschijnlijk beter zijn om het interval nauwer te nemen en te kiezen voor vijftien tot dertig minuten voor incisie, maar dit kan logistieke problemen opleveren en geeft een verminderde naleving van de richtlijn, terwijl niet bewezen is dat een ruimer



Foto Thinkstock

EEN ANTIBIOTICUM, BEDOELD VOOR CHIRURGISCHE PROFYLAXE, HEEFT ALS DOEL POSTOPERATIEVE WONDINFECTIES (POWI'S) TE VOORKOMEN.

interval leidt tot een significante verhoging van POWI's [2]. Vancomycine en fluorchinolonen zijn uitzonderingen en moeten binnen 120 minuten voor de incisie gegeven worden, omdat deze middelen een verlengde infusietijd hebben.

De juiste dosering van een profylactisch antibioticum is een dosering die met zekerheid een adequate serum- en weefselconcentratie geeft, terwijl de wond open is. In de pediatrie wordt de dosering veelal gebaseerd op het lichaamsgewicht. Voor volwassen worden vaak gestandaardiseerde doseringen gebruikt. Dit vermindert medicatiefouten. Obesitas is een risicofactor voor wondinfecties en kent vaak een afwijkend farmacokinetisch profiel, wat vraagt om maatwerk [6].

### Herdoseren

Het intra-operatief herdoseren van het antibioticum kan nodig zijn om voldoende serum- en weefselconcentratie te behouden. Een herdosering is nodig wanneer de ingreep langer duurt dan drie keer de halfwaardetijd van het antibioticum, gemeten vanaf de eerste gift [7], bij bloedverlies > 1500 ml en bij verminderde klaring door bijvoorbeeld nierfunctiestoornissen.

Meestal is het niet nodig het antibioticum langer toe te dienen na het sluiten van de wond en zeker niet langer dan 24 uur [2,7], gezien de kans op resistentie en de kosten [11]. Het advies luidt om na het verwijderen van drains de antibiotica niet te continueren; het SWAB classificeert een drain die voor een korte periode van een tot twee dagen gebruikt wordt als 'schoon' [2,7].

In de praktijk blijkt het logistiek lastig om het antibioticum op het juiste moment voor de operatie toe te dienen. De

toediening dient te gebeuren op de holding, voordat de patiënt de operatiekamer opgaat en in het tijdsframe van vijftien tot zestig minuten voor de start van de snijder. Hierbij dienen duidelijke afspraken te worden gemaakt over het protocol, met de mensen die betrokken zijn bij het toedienen van het antibioticum. Om het gebruik van perioperatieve antibioticaprofylaxe te monitoren is het noodzakelijk dat een ziekenhuisbreed protocol gevolgd wordt.

De werkwijze moet een samenwerking zijn tussen hoofdbehandelaar, anesthesioloog en holdingmedewerkers die ervoor zorgen dat het gekozen antibioticum in de juiste dosering, voor de juiste indicatie, op het juiste moment gegeven wordt. Een correcte uitvoering zal leiden tot een vermindering van het aantal POWI's en een positief effect hebben op de resistentieontwikkeling. ■

Wie meer wil weten over dit onderwerp, kan kijken op de website van de SWAB ([www.swab.nl](http://www.swab.nl)) en naar de richtlijnen die daar beschreven staan voor perioperatieve antibioticaprofylaxe. Een Amerikaans verslag over het gebruik van perioperatieve antibioticaprofylaxe is interessant. Het deel over algemene principes (pagina's 205-211) geeft een goede initiële beschrijving van belangrijke aandachtspunten. Verder wordt in het artikel voor veelvoorkomende ingrepen advies gegeven met veel literaire onderbouwing [2].

J.T. te Biesebeek is masterstudent farmacie Rijksuniversiteit Groningen, E.M. Engel-Dettmers is ziekenhuisapotheker Klinische Farmacie binnen de Ziekenhuisgroep Twente.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl).

## Kwart heeft *S. aureus*-kolonisatie

Ongeveer één op de vier personen in Nederland heeft een *Staphylococcus aureus*-kolonisatie in de neusgaten [8]. *S. aureus* is de meest voorkomende veroorzaker van POWI's. Daarom wordt mupirocine wel eens gebruikt om patiënten preoperatief te dekoloniseren. Mupirocine is veilig en mogelijk voordelig bij gekoloniseerde patiënten als adjuvans voor een intraveneus profylactisch antibioticum. Routinematig gebruik van mupirocine als profylaxe in het ziekenhuis wordt afgeraden, gezien mogelijke resistentie. Mupirocine heeft daarom alleen een plek als profylaxe bij orthopedische en cardiovasculaire chirurgie [2].

Een antibioticum dat aan veel van de bovenstaande eisen voor antibioticoprofylaxe voldoet, is cefazoline. Cefazoline wordt nauwelijks in de therapie gebruikt en is als profylaxe veelal bewezen effectief [4].

- 1 Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):159-77.
- 2 Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013 Feb 1;70(3):195-283
- 3 Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 1992 Jan 30;326(5):281-6.
- 4 Garey KW1, Dao T, Chen H, Amrutkar P, Kumar N, Reiter M et al. Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):645-50.
- 5 Van Kasteren ME, Manniën J, Ott A, Kullberg BJ, de Boer AS, Gyssens IC. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis* 2007;44(7):921-7.
- 6 Anaya DA, Dellinger EP. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7(5):473-80.
- 7 Kasteren MEE van, Gyssens IC, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh EE, Goris RJA. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. SWAB-richtlijnen voor perioperatieve antibiotische profylaxe. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(43):2049-55.
- 8 Donker GA, Deurenberg RH, Driessen C, Sebastian S, Nys S, Stobberingh EE. The population structure of *Staphylococcus aureus* among general practice patients from The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2009 Feb;15(2):137-43.
- 9 Brill MJ, Houwink AP, Schmidt S, Van Dongen EP, Hazebroek EJ, van Ramshorst B et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother* 2014 Mar;69(3):715-23.
- 10 Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;106(4):750-6; discussion 756-7.
- 11 Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D et al. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000; 101:2916-21.