

De hernieuwde SWAB-richtlijn Perioperatieve antibiotische profylaxe

Martijn Bauer, Ewoudt van de Garde, Jan Prins, Greet Vos

Samenvatting

In dit artikel wordt de totstandkoming van de nieuwe richtlijn Perioperatieve antibiotische profylaxe van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) beschreven. Speciale aandacht wordt besteed aan de werkwijze waarbij een Amerikaanse richtlijn als uitgangspunt werd genomen en per hoofdstuk consensus werd gezocht met de relevante beroepsvereniging, en aan enkele discussiepunten over de inhoud van de richtlijn.

Summary

This article describes the making of the new guideline on perioperative antibiotic prophylaxis issued by the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB). Special attention is paid to the procedure, in which an American guideline was used as the basis and consensus was sought with the relevant professional society on each chapter, and to some controversies regarding the content of the guideline.

Totstandkoming van de richtlijn

Perioperatieve antibiotische profylaxe vormt een belangrijk onderdeel van antimicrobial stewardship, omdat ze op grote schaal wordt toegepast en de ervaring leert dat de profylaxe vaak breder of langer wordt gegeven dan waar bewijs voor is. Daarnaast is het onterecht niet geven van profylaxe natuurlijk zeer onwenselijk. De vorige richtlijn Perioperatieve antibiotische profylaxe van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB)¹ dateert uit 2000 en er was grote behoefte aan een update.

Hierop hebben we een richtlijncommissie samengesteld om in korte tijd een herziening af te ronden. De richtlijncommissie werd samengesteld uit drie internist-infectiologen, van wie één betrokken was bij de vorige richtlijn, een arts-microbioloog en een ziekenhuisapotheker.

Aanvankelijk nam ook een chirurg deel, maar deze moest helaas zijn deelname vroeg in het proces staken.

We besloten om de recent verschenen richtlijn van de American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), de Infectious Diseases Society of America (IDSA), de Surgical Infection Society (SIS) en de Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)² als uitgangspunt te gebruiken en daarvan de toepasbaarheid op de Nederlandse situatie te beoordelen. Als voorbeeld diende de werkwijze die de Nederlandse Vereniging van HIV-Behandelaren (NVHB) toepast. De NVHB baseert haar adviezen op de Amerikaanse richtlijn, met eventuele nuanceringen voor de Nederlandse praktijk. In een tijd waarin het aantal medische publicaties per tijdseenheid snel toeneemt, terwijl het aantal professionals dat zich met medische richtlijnontwikkeling in Nederland bezighoudt niet in hetzelfde tempo toeneemt, vragen wij ons af of in de toekomst niet vaker gebruik moet worden gemaakt van internationale richtlijnen als basis voor Nederlandse. Naast bovengenoemde richtlijn hebben we ook gebruikgemaakt van het rapport van de European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC),³ waarin aan de hand van een systematische review een aantal kernaanbevelingen wordt gedaan voor perioperatieve antibiotische profylaxe.

LUMC, Leiden, dr. M.P. Bauer, internist-infectioloog en acuut-geneeskundige. St. Antonius Ziekenhuis Utrecht/Nieuwegein, Universiteit Utrecht, dr. E.M.W. van de Garde, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Amsterdam UMC, locatie AMC, prof. dr. J.M. Prins, internist-infectioloog. Erasmus MC, prof. dr. M.C. Vos, arts-microbioloog. Correspondentieadres: dr. M.P. Bauer (m.p.bauer@lumc.nl).

We hebben gekozen voor een modulaire opbouw van de richtlijn, om te voorkomen dat in de toekomst wijzigingen lang moeten wachten om doorgevoerd te kunnen worden. Deze opbouw houdt in dat er een algemeen hoofdstuk is met uitgangsprincipes; dit werd voorgelegd aan de Vereniging voor Infectieziekten, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers. Daarna zijn er verschillende hoofdstukken per orgaansysteem opgesteld. Daarbij werden de hoofdstukken van de Amerikaanse richtlijn als uitgangspunt gebruikt. We hebben de literatuur waarop deze richtlijn zich baseert niet zelf systematisch opnieuw beoordeeld, maar zijn ervan uitgegaan dat de verzamelde literatuur compleet was en de beoordeling correct. Alleen daar waar we twijfels hadden aan de afweging hebben we de literatuur zelf beoordeeld.

We hebben bij elk hoofdstuk bekeken of er Nederlandse richtlijnen waren en waarin deze verschilden van het Amerikaanse advies. Er bleken minder discrepanties dan we hadden verwacht. Op grond van deze vergelijking hebben we vervolgens zelf een advies geformuleerd. Deze hoofdstukken zijn daarna afzonderlijk aan de relevante beroepsverenigingen voorgelegd voor commentaar, een werkwijze die ondersteund werd door de Federatie van Medisch Specialisten. De beroepsvereniging reageerde vervolgens, waarna er soms een consensus moest worden bereikt voordat de beroepsvereniging het hoofdstuk kon accorderen. Geaccordeerde hoofdstukken werden toegevoegd aan de SWAB-website (www.swab.nl). Inmiddels is het overgrote merendeel van de hoofdstukken geaccordeerd.

De modulaire opbouw laat toe dat in de toekomst afzonderlijke hoofdstukken middels dezelfde werkwijze aangepast kunnen worden. Nadeel van deze werkwijze is dat het veld op de hoogte moet worden gesteld van wijzigingen. Op dit moment gebeurt dat door op de website aan te geven wanneer de laatste wijziging is doorgevoerd en de laatste wijzigingen in de tekst te markeren. Wellicht zal in de toekomst een soort logboek van wijzigingen moeten worden toegevoegd.

Indeling

De indeling in schone, schoon-besmette, besmette en vuile ingrepen volgens Mayhall⁴ is gehandhaafd. Schone ingrepen zijn ingrepen waarbij geen ontstekingsreactie wordt aangetroffen, waarbij de tractus digestivus, respiratorius en urogenitalis niet worden geopend en die primair kunnen worden gesloten, hooguit met achterlaten van een drain voor maximaal twee dagen. Het risico op een infectie in het operatiegebied (verder aangeduid als wondinfectie) wordt op kleiner dan 5 procent geschat en antibiotische profylaxe wordt als meer nadelig dan voordelig beschouwd, tenzij de gevolgen van een infectie groot zijn, zoals bij het plaatsen van een prothese of het openen van de meningen. Bij schoon-besmette ingrepen wordt een van de bovengenoemde tractus onder gecontroleerde omstandigheden geopend. Het risico op een wondinfectie wordt hierbij op 5 tot 10 procent geschat en antibiotische profylaxe wordt aangeraden. Besmette wonden zijn open traumatische wonden niet ouder dan zes uur, operatiegebieden waarbij zichtbaar darminhoud, geïnfecteerde urine of geïnfecteerde gal in het operatiegebied is gelekt, wonden van ingrepen waarbij niet geheel aseptisch gewerkt is, en operatiegebieden waarin een acute, niet-pussende ontsteking is aangetroffen. Het risico op een wondinfectie wordt op 10 tot 20 procent geschat en antibiotische profylaxe wordt zinnig geacht. Vuile wonden zijn het resultaat van trauma met necrose of contaminatie met lichaamsvreemd materiaal of feces of langer bestaand trauma, en operatiegebieden waarin een geperforeerd hol orgaan of acute pussende ontsteking wordt aangetroffen. Bij deze wonden wordt het operatierisico boven de 20 procent geschat. Er is dan geen plaats meer voor profylaxe, alleen voor behandeling.

Discussiepunten en adviezen

Wij raden nog steeds cefazoline aan als het belangrijkste antibioticum voor perioperatieve profylaxe. Er is veel ervaring met cefazoline, er is veel literatuur over, het spectrum is met name gericht op grampositieve bacteriën, maar ook een deel van de *Enterobacteriaceae*, en het is duidelijk herkenbaar als profylaxe. Cefazoline heeft geen optimale activiteit tegen *Haemophilus influenzae*.⁵ Mede om deze reden is gekozen voor een tweedegeneratie cefalosporine in plaats van cefazoline bij transsfenoïdale en longchirurgie. Ook bij urologische ingrepen is er enige discussie geweest met de beroepsvereniging naar aanleiding van het beperkte gramnegatieve spectrum van cefazoline, waarna we in veel gevallen op een tweedegeneratie cefalosporine zijn uitgekomen. Bij urologische ingrepen, waarbij resistentie een grotere rol speelt door recidiverende urineweginfecties dan bij bijvoorbeeld ingrepen in de tractus digestivus, vonden wij het ook wel te verdedigen het gramnegatieve spectrum uit te breiden. Als bij een ingreep het antimicrobieel spectrum ook gericht moet zijn tegen anaerobe bacteriën (bijvoorbeeld bij openen van de tractus digestivus) wordt toevoegen van metronidazol geadviseerd. In geval van ernstige overgevoeligheid voor cefalosporines wordt vancomycine of clindamycine aangeraden, eventueel uitgebreid met een aminoglycoside indien activiteit tegen gramnegatieven strikt noodzakelijk is.

Wat de timing van antibiotische profylaxe betreft zijn er weinig nieuwe inzichten. Op grond van diverse studies⁶⁻⁸ lijkt toediening zo'n 30 tot 60 minuten voor de incisie optimaal. We werden erop geattendeerd dat de WHO-richtlijn⁹ op grond van een meta-analyse concludeert dat toediening 60 tot 120 minuten voor incisie niet resulteert in meer wondinfecties dan toediening binnen 60 minuten voor incisie, en daarom adviseert profylaxe binnen 120 minuten voor incisie toe te dienen. Er bleek inderdaad geen statistisch significant verschil te zijn tussen beide tijdsintervallen, maar er waren wel degelijk meer wondinfecties bij toediening tussen 120 en 60 minuten voor incisie. Daarnaast is het weinig biologisch plausibel dat het bereiken van een piekspiegel meer dan 60 minuten voor incisie net zo goed zou zijn als minder dan 60 minuten voor incisie. We hebben daarom vastgehouden aan de grens van 60

minuten, ook omdat het in onze ogen wenselijk is dat de anesthesist verantwoordelijk blijft voor de toediening. De Amerikaanse richtlijn raadt vanwege de lange inlooptijd aan bij vancomycine of fluoroquinolonen al 120 minuten voor de incisie te beginnen met toediening. Dit leek ons echter weinig praktisch. De standaarddoses van 1 g vancomycine en 400 mg ciprofloxacin mogen in een uur inlopen, dus de serumpiekspiegel zal op het moment van incisie bereikt zijn. Daarnaast zal uniformiteit in timing van en verantwoordelijkheid voor de toediening de 'therapietrouw' bevorderen.

We raden aan een tweede gift antibiotica te geven als de operatie langer duurt dan twee halfwaardetijden na toediening van het antibioticum. Indien er meer dan 1500 ml bloedverlies is raden we hetzelfde aan. In principe raden we aan geen antibiotische profylaxe meer te geven na sluiten van de wond. Er is discussie geweest met de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) en de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) over verlengde profylaxe bij implantatie van gewrichtsprothesen respectievelijk cardiochirurgie. Bij beide typen ingrepen zijn er studies die ondersteunen dat het verlengen van profylaxe tot meer dan 24 uur niet zinnig is. In geval van implantatie van gewrichtsprothesen zijn er geen studies van adequate power die kortdurende profylaxe met 24-uursprofylaxe vergelijken. Hoewel we als commissie denken dat het vanuit biologische plausibiliteit vooral belangrijk is dat er een adequate antibioticumspiegel in het operatiegebied is zo lang de operatiewond niet gesloten is, kunnen we niet geheel uitsluiten dat het verlengen van de profylaxe tot maximaal 24 uur meerwaarde heeft. Naar aanleiding daarvan hebben we de NOV voorgesteld bij de aanbeveling voor antibiotische profylaxe bij het plaatsen van gewrichtsprothesen te vermelden dat de maximale duur 24 uur postoperatief is. In het geval van cardiochirurgie is er één – weliswaar ongeblindeerde – studie¹⁰ die suggereert dat het verlengen van antibiotische profylaxe tot 24 uur beter is dan een eenmalige gift. Wij hebben het advies op een gelijksoortige manier geformuleerd als bij de implantatie van gewrichtsprothesen, namelijk dat de profylaxe maximaal 24 uur moet duren. De NVT heeft dit inmiddels geaccordeerd.

Er is ook discussie geweest over de dosis cefazoline. De vorige SWAB-richtlijn raadde een standaarddosis van 1 g cefazoline aan. Een redelijk recente studie¹¹ maakte gebruik van Monte Carlo-simulaties om te schatten welk percentage van de totale populaties *S.aureus* en *E.coli* (bron European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)) gedurende vier uur (circa twee halfwaardetijden) na de gift cefazoline adequaat wordt geremd. Het gewenste percentage was gesteld op minimaal 90 procent. Deze studie concludeerde dat dit doel wel gehaald wordt met 2 g en niet met 1 g cefazoline. Op grond hiervan hebben wij, overigens evenals de Amerikaanse richtlijn, gekozen voor 2 g cefazoline. Voor kortdurende operaties is het vanzelfsprekend niet nodig om tot vier uur na de gift een adequate spiegel te houden. Voor operaties van minder dan een uur zou 1 g cefazoline ook volstaan. Het belang van een uniform advies moest worden afgewogen tegen de kans om de selectiedruk van cefazoline te verminderen. Mede omdat er vrij veel ingrepen zijn die minder dan een uur duren en omdat we ook van plan waren een andere dosis te adviseren voor overgewicht, hebben we besloten een gedifferentieerd dosisadvies te geven afhankelijk van de verwachte operatieduur. Bij operaties waarbij binnen vier uur de wond nog niet gesloten is, moet een tweede dosis cefazoline worden gegeven, zoals boven vermeld. Deze dosis zou opnieuw 2 g moeten zijn, maar ook hier kan bij geanticipeerde korte resterende operatieduur gekozen worden voor 1 g.

Bij overgewicht verandert de farmacokinetiek. Bij morbide obesitas (BMI hoger dan 40 kg/m²) is de penetratie van cefazoline in het subcutane interstitium vermindert.¹² Een simulatiestudie¹² concludeert dat de kans dat de interstitiële cefazolineconcentratie vier uur na de gift nog boven de 2 mg/l is, 96 procent is bij morbide obesitas versus vrijwel 100 procent zonder obesitas. Bij een streefconcentratie van 4 mg/l zijn deze getallen 66 procent versus 95 procent. Op grond van een simulatiestudie van onze eigen hand kwamen wij tot de conclusie dat 3 g cefazoline wel zou volstaan. De herhaaldosis na vier uur zou dan weer 3 g moeten zijn, waarbij er 2 g gedoseerd zou kunnen worden bij geanticipeerde korte resterende operatieduur. Voor de andere

middelen die veel in de richtlijn voorkomen, zijn er minder data over het effect van overgewicht. De effectiviteit van metronidazol voor de behandeling van bacteriële vaginose lijkt niet negatief te worden beïnvloed door overgewicht,¹³ waardoor wij vooralsnog geen dosisaanpassing voor metronidazol aanbevelen. De effectiviteit van clindamycine voor de behandeling van cellulitis is minder wanneer patiënten een dagdosis minder dan 10 mg/kg ontvangen.¹⁴ Aangezien wij een dosis van 600 mg clindamycine hanteren, overeenkomend met een cumulatieve dosis van 1800 mg bij standaardtherapie, zou de effectiviteit van clindamycine als profylaxe kunnen afnemen vanaf een gewicht van 180 kg. In dit laatste geval adviseren wij daarom 900 mg clindamycine. Mensen met morbide obesitas hebben een hogere dosis vancomycine nodig om dezelfde serumconcentraties te bereiken, voor een belangrijk deel vanwege toename van het verdelingsvolume.¹⁵ Om deze reden raden we tot een gewicht van 100 kg een vaste dosis van 1 g aan, een dosis die in veel studies gebruikt is,¹⁶ en daarna een dosis van 10 mg/kg.

Preoperatieve decontaminatie van *S. aureus* bleek ook een controversieel punt, met name waar het ging om universele decontaminatie versus decontaminatie van dragers. Het gunstige effect op wondinfecties van decontaminatie met mupirocine-neuszalf in combinatie met chloorhexidinezeep gedurende vijf dagen is overtuigend aangetoond, vooral bij cardiochirurgie en orthopedische prothese-implantaties.^{17,18} Wij raden daarom aan, in overeenstemming met het WHO-advies⁹ en de Amerikaanse richtlijn², om bij deze operaties te screenen op dragerschap van *S. aureus* en bij dragerschap te eradiceren, mits de tijd voor operatie dit toelaat en het logistiek haalbaar is. Anderen¹⁹ bepleiten universele decontaminatie met de argumenten dat de kosten en complexe logistiek van screening behandelaars van deze screening zullen weerhouden en deze behandelaars daarmee decontaminatie volledig achterwege zullen laten. De mogelijkheid dat zich resistentie onder *S. aureus* tegen mupirocine zou kunnen ontwikkelen, vinden de auteurs van dit artikel geen sterk argument tegen universele decontaminatie op grond van een mathematisch model dat suggereert dat de resistentie voor

mupirocine onder *S. aureus* niet toeneemt met deze strategie. Zij bepleiten wel surveillance om resistentieontwikkeling vroegtijdig op het spoor te komen. Wij vinden het principe dat antibiotica alleen worden voorgeschreven indien ze nodig zijn echter zwaarder wegen en vinden het onaannemelijk dat de selectiedruk van het universeel toedienen van mupirocine niet uiteindelijk in toegenomen resistentie zou resulteren, omdat er in het algemeen een verband is tussen antibiotische druk en circulerende resistentiegenen.²⁰ Voor mupirocine lijkt dit ook te gelden.^{21,22} Het effect op resistentieontwikkeling hoeft maar klein te zijn om toch op de langere termijn een groot effect te hebben. Wij vrezen dat ontstane resistentie niet makkelijk beheersbaar is op het moment dat surveillance de resistentie oppikt. Daarnaast is het de vraag of een ziekenhuis dat screening op *S. aureus*-dragerschap voor electieve operaties achterwege laat vanwege kosten of complexe logistiek, wel zal investeren in goede surveillance van mupirocine-resistentie in zijn adherentiegebied.

Wij hopen met deze richtlijn een waardevolle bijdrage te hebben geleverd aan het rationeel gebruik van antibiotica in Nederland. Verder zijn we benieuwd of deze wijze van totstandkoming van een richtlijn, met als basis een buitenlandse richtlijn en een geleidelijk groeiend document naarmate meer partijen betrokken waren, kan bijdragen aan de vorming van een nieuw model voor richtlijnontwikkeling in een wereld van toenemende complexiteit en toenemende cumulatieve kennis.

Referenties

- van Kasteren ME, Gyssens IC, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh EE, Goris RJ. [Optimizing antibiotics policy in the Netherlands. V. SWAB guidelines for perioperative antibiotic prophylaxis. Foundation Antibiotics Policy Team]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:2049-55.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:195-283.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013.
- Mayhall CG. Surgical infections including burns. In: Wenzel RP, editor. Prevention and control of nosocomial infections Baltimore: Williams and Perkins; 1993.
- Murray PR, Jones RN, Allen SD, Erwin ME, Fuchs PC, Gerlach EH. Multilaboratory evaluation of the in vitro activity of 13 beta-lactam antibiotics against 1474 clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;16:191-203.
- 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 Eng J Med.* 1992;326:281-6.
- Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:301 e1-6.
- Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg.* 2008;247:918-26.
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Geneva 2016.
- Tamayo E, Gualis J, Florez S, Castrodeza J, Eiros Bouza JM, Alvarez FJ. Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:1522-7.
- Moine P, Fish DN. Pharmacodynamic modelling of intravenous antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:167-73.
- Brill MJ, Houwink AP, Schmidt S, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:715-23.
- Mastrobattista JM, Klebanoff MA, Carey JC, et al. The effect of body mass index on therapeutic response to bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2008;25:233-7.
- Hailovic J, Heintz BH, Brown J. Risk factors for clinical failure in patients hospitalized with cellulitis and cutaneous abscess. *J Infect.* 2012;65:128-34.
- Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:621-5.
- Crawford T, Rodvold KA, Solomkin JS. Vancomycin for surgical prophylaxis? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54:1474-9.
- Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med.* 2010;362:9-17.
- van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD006216.
- Bonten MJM, Kluytmans J. [Prevention of postoperative infections: patient safety subordinated to antibiotic stewardship]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2018;162:D2399.
- Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13.
- Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA. Mupirocin resistance. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;49:935-41.
- Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P, et al. Trends in mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and mupirocin consumption at a tertiary care hospital. *J Hosp Infect.* 2011;77:360-2.