

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tvillinger havde som ventet en højere hyppighed af medfødte misdannelser, men uden relation til infertilitet eller infertilitetsbehandlingen.

Kommentar

I dette studie blev det påvist, at børn født af infertile forældre har en øget hyppighed af visse medfødte misdannelser, og denne øgede hyppighed er ikke nødvendigvis forårsaget af infertilitetsbehandlingen. Meget tyder på, at selve sygdommen/tilstanden øger misdannelseshyppigheden, selv om det virker plausibelt, at visse infertilitetsbehandlinger, f.eks. brug af ovulationsstimulerende hormoner, kan forårsage medfødte misdannelser [5-10].

Cirka 5% af alle børn var registreret med en medfødt misdannelse, hvilket passer temmelig godt med, hvad man vil forvente, hvis man også inkluderer misdannelser, der er registreret i årene efter fødslen. Vi ved, at misdannelser registreres i alle systemer med nogen diagnostisk usikkerhed, og det gælder også for LPR. Det kan tænkes, at børn af infertile forældre undersøges mere grundigt end andre børn. Det kan måske forklare en del af den rapporterede overhyppighed, selv om vi finder de samme resultater, når vi baserer vore analyser på selvrapporterede data.

Til trods for at vi brugte den indtil videre største graviditetskohorte med detaljerede data fra graviditetsperioden og med opfølgning, der vil fortsætte i tiden fremover, har vi alligevel ikke data nok til at give præcise analyser for sjældne, specifikke misdannelser.

Resultaterne af undersøgelser viser, at det er vigtigt at vide

mere om årsagerne til ufrivillig barnløshed. Det har været et lavt prioriteret forskningsområde, fordi megen opmærksomhed var knyttet til en ukontrolleret global befolkningsvækst.

Correspondance: *Jørn Olsen*, Dept. of Epidemiology, School of Public Health, Box 951772, Los Angeles, CA 90095-1772, USA. E-mail: jo@ucla.edu

Antaget: 20. december 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the BMJ 2006; 333:679-84.

Litteratur

1. Juul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Hum Reprod* 1999;14:1250-4.
2. Wright VC, Schieve LA, Reynolds MA et al. Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2002. *MMWR Surveill Summ* 2005;54:1-24. www.bsmb.dk.
3. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish national birth cohort - its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001;29:300-7.
4. Hansen M, Bower C, Milne E et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - a systematic review. *Hum Reprod* 2005;20:328-38.
5. McDonald SD, Murphy K, Beyene J et al. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynecol Can* 2005;27:449-59.
6. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M et al. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:437-43.
7. Silver RI, Rodriguez R, Chang TS et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol* 1999;161:1954-7.
8. Källen B, Finnström O, Nygren KG et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:162-9.
9. Klemetti R, Gissler M, Sevón T et al. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril* 2005;84:1300-7.

Anvendelse af antibiotika ved kolorektal kirurgi i Danmark

1. reservelæge Søren Salomon, overlæge Thøger Gorm Jensen, professor Niels Qvist, overlæge Niels Frimodt-Møller, professor Court Pedersen & 1. reservelæge Hanne Madsen

Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og Medicinsk Afdeling C, Statens Serum Institut, Mikrobiologisk Udviklingsafdeling, og Syddansk Universitet, Afdeling for Klinisk Farmakologi

Resume

Introduktion: Vi ønskede at beskrive anvendelsen af antibiotika ved elektiv og akut kolorektal kirurgi i Danmark og på baggrund af dette og litteraturregninggang at komme med forslag til antibiotiske regimener.

Materiale og metoder: Der blev i 2004 udsendt et spørgeskema vedrørende den antibiotiske profylakse (AP) og postoperative antibiotikabehandling i forbindelse med elektiv operation for kolorektal cancer og akut kolorektal kirurgi. Spørgeskemaet blev udsendt til alle 39 kirurgiske afdelinger i Danmark, hvor der på daværende tidspunkt blev foretaget kolorektale kirurgiske indgreb.

Resultater: Svarprocenten var 97. Der blev anvendt fem forskellige slags antibiotika i 17 forskellige AP-regimener i forbindelse med elektiv kirurgi og seks forskellige slags antibiotika i 20 forskellige regimener ved fortsat antibiotisk behandling. Ved fækal forurening ville 76% fortsætte den antibiotiske behandling ved elektiv kirurgi og 100% ved akut kirurgi. Henholdsvis 17% og 14% af disse fortsættelsesregimener var uden sufficient aerob gramnegativ dækning efter operationen, da indgift af ampicillin

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

eller cefuroxim ikke blev gentaget senere på operationsdagen. Til svært overvægtige patienter gav man på 8% af afdelingerne højere doser.

Konklusion: Alle antibiotikaregimener var tilstrækkelige, om end ampicillin alene i kombination med metronidazol må anses for at være suboptimalt på grund af en høj forekomst af ampicillinresistente *Escherichia coli*. Hvis der findes indikation for at fortsætte den antibiotiske behandling efter operationen, skal ampicillin- eller cefuroximindgift gentages senere på operationsdagen. Hos svært overvægtige patienter bør dosis formentlig øges. Følgende regimener kan anbefales: cefuroxim + metronidazol eller ampicillin + gentamicin + metronidazol.

Infektiøse komplikationer i forbindelse med kirurgiske indgreb på colon er velkendte. Antibiotisk profylakse (AP) ned-sætter både antallet af sårinfektioner og reducerer mortaliteten i forbindelse med kolorektalkirurgiske operationer [1]. Regimenet skal dække både anaerobe og aerobe bakterier [1-3]. Der eksisterer talrige studier og anbefalinger vedrørende valg af antibiotika og deres administration [1]. I dette studium defineres AP som antibiotika givet før eller under operationen.

Formålet med denne undersøgelse var at beskrive anvendelsen af antibiotika ved elektiv og akut kolorektal kirurgi i Danmark og på baggrund heraf at fremsætte forslag til både AP-regimener og til postoperative antibiotiske behandlingsregimener, der tilgodeser kliniske, mikrobiologiske og farmakologiske forhold.

Materiale og metoder

Vi udsendte i april 2004 et spørgeskema vedrørende den antibiotiske behandling af voksne ikkepenicillinallergiske patienter i forbindelse med elektiv operation for kolorektal cancer og i forbindelse med akut kolorektal kirurgi. Spørgeskemaet blev udsendt til alle kirurgiske afdelinger i Danmark, hvor man på daværende tidspunkt foretog kolorektalkirurgiske indgreb [4]. Vedrørende elektive operationer for kolorektal cancer blev man bedt om at besvare følgende spørgsmål: 1) Om afdelingen anvendte identiske antibiotiske regimener ved henholdsvis højresidig og venstresidig colonresektion eller rectumresektion. 2) Hvilke antibiotika (inklusive doseringer) der blev anvendt som AP. 3) Om der blev givet yderligere antibiotika senere på operationsdagen, hvis der under operationen skønnedes at være opstået betydende fækal forurening. 4) Om der blev givet yderligere antibiotika i dagene efter operationen, hvis der under operationen skønnedes at være opstået betydende fækal forurening. 5) Om der blev givet antibiotika ud over den AP nævnt under spørgsmål 1, hvis der *ikke* skønnedes at være opstået betydende fækal forurening. 6) Om der blev anvendt højere doser af antibiotika til svært overvægtige patienter.

Vedrørende akut kolorektal kirurgi blev man bedt om at svare på spørgsmål 2, 3, 4, 5 og 6 som ovenfor nævnt. Der-

udover blev der spurgt om, hvorvidt afdelingen skiftede antibiotisk strategi, såfremt operatøren skønnede, at patienten havde svær peritonitis. Det tog ca. fem minutter at udfylde spørgeskemaet. Afdelinger, der ikke havde svaret, fik tilsendt en skriftlig rykker. Desuden blev der foretaget telefonisk opfølgning for de spørgeskemaer, der var ufuldstændigt besvaret.

Elektiv operation for kolorektal cancer blev foretaget på fire fynske, 18 jyske og 17 sjællandske afdelinger. Spørgeskemaet blev udfyldt af 97% (38 af 39 mulige). Akut kolorektal kirurgi blev udført på fire fynske, 17 jyske og 17 sjællandske afdelinger. Spørgeskemaet blev udfyldt af 97% (37 af 38).

Resultater

Elektiv operation for kolorektal cancer

Der blev anvendt 17 forskellige AP-regimener på de 38 afdelinger (Tabel 1). På alle afdelinger anvendte man samme regimen ved elektiv højresidig og venstresidig colonresektion og rectumresektion. På alle afdelinger administrerede man profylaksen peroperativt på nær på en afdeling, hvor man påbegyndte behandlingen dagen før operationen. Hvis operatøren skønnede, at der ikke var opstået betydende fækal forurening, gav man kun på to afdelinger (5%) antibiotika ud over den peroperativt administrerede profylakse. I begge tilfælde blev der givet antibiotika i yderligere tre dage. Hvis man skønnede, at der var opstået betydende fækal forurening, ville

Tabel 1. Antibiotikaprofylakse i forbindelse med elektiv kirurgi for kolorektal cancer.

Nr.	Antibiotikaregime	Antal (n = 38)
1	Penicillin 5 MIE + metronidazol 1 g + gentamicin 160 mg	1
2	Penicillin 5 MIE + metronidazol 1 g + gentamicin 240 mg	3
3	Penicillin 5 MIE + metronidazol 1,5 g + gentamicin 240 mg	2 ^a
I alt		6
4	Ampicillin 1 g + metronidazol 0,5 g	1 ^b
5	Ampicillin 2 g + metronidazol 1 g + gentamicin 240 mg	3
6	Ampicillin 2 g + metronidazol 1,5 g + gentamicin 240 mg	1
7	Ampicillin 3 g + metronidazol 1,5 g	5
8	Ampicillin 3 g + metronidazol 1,5 g + gentamicin 240 mg	1
I alt		11
9	Cefuroxim 1,5 g + metronidazol 1 g	3
10	Cefuroxim 1,5 g + metronidazol 1,5 g	1
11	Cefuroxim 2,25 g + metronidazol 1 g	1
12	Cefuroxim 3 g + metronidazol 0,5 g	1
13	Cefuroxim 3 g + metronidazol 1,5 g	7
14	Cefuroxim 3 g + metronidazol 3 g	1
I alt		14
15	Gentamicin 240 mg + metronidazol 0,5 g	1
16	Gentamicin 240 mg + metronidazol 1 g	2
17	Gentamicin 240 mg + metronidazol 1,5 g	4 ^c
I alt		7

- a) På en afdeling gav man gentamicin 160 mg, hvis patienten vejede < 70 kg.
 b) Aftenen før operation gav man ampicillin 1 g + metronidazol 0,5 g. Der blev fortsat med ampicillin 1 g × 4 + metronidazol 0,5 g × 3 i tre dage.
 c) På en afdeling fortsatte man med gentamicin 240 mg × 1 og metronidazol 0,5 g × 3 i tre dage.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Antibiotikaregimener efter henholdsvis elektiv og akut kolorektal kirurgi i dagene efter operationen, hvis der var infektion eller opstået betydende fækal forurening.

Nr.	Antibiotikaregime	Antal	
		elektiv kirurgi (n = 38)	akut kirurgi (n = 37)
1	Penicillin 2 MIE × 3 + metronidazol 0,5 g × 3 + gentamicin 240 mg × 1	3 ^a	4
2	Penicillin 2 MIE × 3 + metronidazol 1,5 g × 1 + gentamicin 240 mg × 1	2 ^b	3 ^c
3	Penicillin 5 MIE × 3 + metronidazol 0,5 g × 3 + gentamicin 240 mg × 1	1	1
I alt		6	8
4	Ampicillin 1 g × 3 + metronidazol 0,5 g × 3	4	4 ^d
5	Ampicillin 1 g × 3 + metronidazol 0,5 g × 3 + gentamicin 240 mg × 1	1	3
6	Ampicillin 1 g × 3 + metronidazol 1 g × 3 + gentamicin	1 ^e	2
7	Ampicillin 1 g × 4 + metronidazol 0,5 g × 3	2	1
8	Ampicillin 2 g × 3 + metronidazol 0,5 g × 3 + gentamicin 240 mg × 1	1	1
9	Ampicillin 2 g × 3 + metronidazol 1 g × 2 + gentamicin 240 mg × 1	0	1 ^f
I alt		9	12
10	Cefuroxim 0,75 g × 3 + metronidazol 0,5 g × 2	1	2
11	Cefuroxim 0,75 g × 3 + metronidazol 0,5 g × 3	3	1
12	Cefuroxim 0,75 g × 3 + metronidazol 1 g × 3	1 ^f	1
13	Cefuroxim 0,75 g × 3 + metronidazol 1 g × 3 + gentamicin 240 mg × 1	0	1
14	Cefuroxim 0,75 g × 3 + metronidazol 1 g × 4	1	0
15	Cefuroxim 1 g × 3 + metronidazol 0,5 g × 3	2	3
16	Cefuroxim 1,5 g × 2 + metronidazol 1 g × 1	0	1
17	Cefuroxim 1,5 g × 3 + metronidazol 0,5 g × 3	1	2
18	Cefuroxim 1,5 g × 3 + metronidazol 1 g × 1	1	0
19	Ceftriaxon 1 g × 1 + metronidazol 0,5 g × 3	0	1
I alt		10	12
20	Piperacillin/tazobactam 4 g × 3	1	2
21	Gentamicin 240 mg × 1 + metronidazol 0,5 g × 1	2	0
22	Gentamicin 240 mg × 1 + metronidazol 0,5 g × 3	0	2
23	Gentamicin 240 mg × 1 + metronidazol 0,5 g × 4	1	1
I alt		3	3
24	Ingen antibiotisk behandling	8	0
25	Måske antibiotisk behandling	1	0

a) På en afdeling angav man, at gentamicindoseringen var 120-240 mg.

b) På en afdeling doserede man gentamicin efter koncentrationsbestemmelse.

c) På en afdeling angav man dosering af gentamicin efter koncentrationsbestemmelse, og på en afdeling gav man 160 mg til patienter, der vejede < 70 kg og 240 mg til patienter, som vejede >70 kg.

d) På en afdeling gav man eventuelt gentamicin.

e) Gentamicindosis var 240 mg × 1 eller 3-5 mg pr. kg.

f) Metronidazol blev givet som suppositorier.

man på 29 (76%) afdelinger påbegynde antibiotisk behandling i dagene efter operationen. Af disse 29 afdelinger undlod man på ni (31%) at give supplerende antibiotisk behandling på selve operationsdagen. På fire af disse ni afdelinger indgik gentamicin i det antibiotiske regimen. Blev yderligere antibiotisk behandling iværksat, ændrede man på ingen af afdelingerne regimen på nær på en afdeling, hvor man skiftede fra kombinationsbehandling med cefuroxim og metronidazol til piperacillin/tazobactam.

Akut kolorektal kirurgi

Der var 20 forskellige AP-regimener, og 33 af 37 (89%) afdelinger havde identiske AP-regimener ved elektiv og akut kolorektal kirurgi. Hvis der ikke var tegn på infektion eller betydende fækal forurening gav man på otte (22%) afdelinger antibiotika i yderligere tre dage. På alle 37 afdelinger påbegyndte man antibiotisk behandling i dagene efter operationen, hvis

der var infektion eller opstået betydende fækal forurening (**Tabel 2**). På ti afdelinger (27%) undlod man at give supplerende antibiotika på selve operationsdagen. På fem af disse ti afdelinger indgik gentamicin i det antibiotiske regimen. Skønnede operatøren, at patienten havde svær peritonitis, skiftede man på ti afdelinger (27%) antibiotikaregimen. Heraf skiftede man på to afdelinger dog kun ved reoperation. På seks afdelinger skiftede man til piperacillin/tazobactam.

Overvægt

På tre afdelinger (8%) anvendte man højere dosis til svært overvægtige patienter. På to afdelinger øgede man gentamicindosis. På den ene afdeling gav man gentamicin 3-5 mg pr. kg, og på den anden afdeling gav man gentamicin op til 320 mg. På den tredje afdeling angav man, at det kunne forekomme, at man øgede dosis, men afdelingen havde ingen faste retningslinjer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Diskussion

Det er veldokumenteret, at anvendelsen af AP ved kolorektalkirurgi nedsætter hyppigheden af sårinfektioner og reducerer mortaliteten. I en systematisk gennemgang af litteraturen vedrørende AP-regimener i forbindelse med kolorektalkirurgi har *Song et al* [1] fundet 147 kliniske kontrollerede forsøg publiceret i perioden 1984-1995. Der er beskrevet flere end 70 forskellige AP-regimener hos i alt 22.927 patienter, som fik foretaget enten akut eller elektiv kolorektalkirurgi. Forekomsten af sårinfektion blev reduceret fra 40% til 11% ved anvendelsen af AP, og mortaliteten blev reduceret fra 11% til 4%.

Valg af antibiotika

Hovedparten af bakteriemængden i colon består af strikt anaerobe bakteriearter, som f.eks. *Bacteroides fragilis*. De strikt anaerobe bakteriearter er næsten uden undtagelse følsomme over for metronidazol, der samtidig er vidtgående ugiftig. Derfor indgår dette stof i de fleste danske antibiotikaregimener ved kolorektalkirurgi. Piperacillin/tazobactam og meropenem rammer også størstedelen af de strikt anaerobe bakterier. Ud over *Bacteroides fragilis* indgår ved infektioner efter kolorektal kirurgi hyppigst *Escherichia coli* [1, 5] og *Staphylococcus aureus* [1]. Dernæst følger flere andre gramnegative stave, som *Klebsiella* species, *Proteus* species og *Enterobacter* species. I Danmark er disse bakteriearter stadig følsomme in vitro for gentamicin, ciprofloxacin, meropenem og piperacillin/tazobactam, mens visse af bakteriearterne er resistente over for cefalosporinet cefuroxim.

Anvendelse af gentamicin er dog kommet i miskredit. I en nyligt publiceret metaanalyse fandt man således, at supplerende behandling med gentamicin til β -laktam-antibiotika, som f.eks. ampicillin og cefuroxim, ikke reducerede mortaliteten af gramnegativ sepsis [6]. Dette studium er dog omdiskuteret [7], og resultaterne kan ikke uden videre overføres. Doseres gentamicin en gang dagligt er nefrotoksiteten lav, $\leq 5\%$, og i øvrigt altid reversibel [7]. I vores undersøgelse indgik gentamicin i profylaksen på 18 ud af 38 afdelinger (47%).

Resultaterne af en dansk undersøgelse viste, at i 1975 og 1985 var henholdsvis 17% og 35% af *Escherichia coli* resistente over for ampicillin [8]. I 2004 var 30-50% af *Escherichia coli* i bloddyrkninger resistente over for ampicillin, men stadig oftest følsomme for cefuroxim [9], der også rammer de fleste *Klebsiella* species.

Ved infektiøse komplikationer efter kolorektal kirurgi kan der forekomme enterokokker, hvor den foretrukne behandling er ampicillin.

Song et al's gennemgang af de 70 regimener viste, at kun få regimener var utilstrækkelige. Regimenet skal dog ramme både anaerobe og aerobe bakterier [1, 2]. Der kan altså ikke findes et absolut bedste AP-regimen [1]. I en tilsvarende undersøgelse vedrørende sekundær peritonitis med gennemgang af 40 randomiserede studier inkluderende 5.094 patienter, kunne der heller ikke identificeres et bedste antibiotisk

behandlingsregimen [10]. Det er derfor ikke overraskende, at man på 38 afdelinger i denne undersøgelse anvendte 17 forskellige AP-regimener i forbindelse med elektiv kolorektal kirurgi foruden yderligere tre andre regimener ved fortsat antibiotisk behandling. Ingen regimener var utilstrækkelige i henhold til ovenstående rekommandationer.

Man kan diskutere, om det er hensigtsmæssigt med så mange forskellige antibiotikaregimener. Mange af patienterne indgår i Dansk Kolorektal Cancer Database [4], og det er uhensigtsmæssigt, at AP ikke er standardiseret, når behandlingsresultaterne skal evalueres. Ampicillin som eneste aerobe gramnegativ dækning kan ikke anbefales på grund af de mange ampicillinresistente *Escherichia coli*. Trestofsbehandling med gentamicin, metronidazol og et β -laktam-antibiotikum er vanskelig at håndtere og kan ved fortsat antibiotisk behandling øge risikoen for fejlmedicinering på grund af forskellige doseringsintervaller. Gentamicinregimener dækker bredt, men er også vanskelige at håndtere i den kliniske hverdag. Patienter med præoperativ nyrefunktionspåvirkning kan blive underdoseret af ubegrundet frygt for nefrotoksicitet (mætningsdosis er uafhængig af nyrefunktion), og findes der indikation for fortsat postoperativ antibiotikabehandling, vil denne skulle varetages ud fra vurdering af kreatinin-clearance og S-gentamicin-målinger. Disse reservationer eksisterer ikke ved anvendelse af β -laktam-antibiotika, som f.eks. cefuroxim (Tabel 3). Den kliniske dokumentation for effektiviteten af gentamicin i kombination med metronidazol er yderst sparsom, og flere studier tyder på en bedre effekt af metronidazol kombineret med cefalosporiner (for eksempel ceftriaxon) eller ciprofloxacin. Det kan skyldes, at der i disse studier er anvendt insufficiante doser af gentamicin [1]. Indtil der fore-

Tabel 3. Anbefalinger til antibiotisk profylakse og postoperativ antibiotisk behandling ved kolorektalkirurgi.

Antibiotisk profylakse

- bør gives som enkelt dosis
- bør gives 0-2 timer før incisionen
- bør omfatte antibiotika, der giver både anaerob og aerob dækning, hvilket kan være:
 - metronidazol 1,5 g \times 1 intravenøst
 - plus
 - cefuroxim 3 g \times 1 intravenøst
 - eller
 - gentamicin 5 mg/kg + ampicillin 3 g intravenøst

Postoperativ antibiotisk behandling

- bør iværksættes samme dag som operationen, hvis der i øvrigt er fundet indikation for at fortsætte den antibiotiske behandling, som kan omfatte:
 - metronidazol 0,5 g \times 3 eller 1 g \times 2 eller 1,5 g \times 1^a intravenøst
 - plus
 - cefuroxim 1,5 g \times 3
 - eller
 - gentamicin \times 1^b + ampicillin 1 g \times 4 intravenøst

- a) Er der givet metronidazol 1,5 g peroperativt, skal der først doseres igen første postoperative dag.
- b) Gentamicin gives igen første postoperative dag. Dosis beregnes efter clearance.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

ligger bedre dokumentation, har vi derfor foreslået, at gentamicin og metronidazol kombineres med ampicillin. I alle tilfælde af intraabdominal infektion bør der foretages dyrkning for at sikre sufficient antibiotisk dækning.

Doseringshyppighed

Intravenøs AP bør gives 0-2 timer før incision [11]. I Danmark gives AP oftest intravenøst ved anæstesiens indledning. *Song et al* fandt 17 undersøgelser, hvori man sammenlignede effekten af en enkelt dosis antibiotikum versus multiple doser antibiotika som profylakse. I ingen af disse undersøgelser påviste man forskel på forekomsten af infektiøse komplikationer. Der er heller ikke evidens for at gentage antibiotikaadministration selv ved protraherede operationer, der varer over tre timer [1]. Hvis der for eksempel administreres cefuroxim 1,5 g ved anæstesiens indledning, vil patienten være sufficient beskyttet mod cefuroximfølsomme bakterier i ca. fire timer. Fordobles dosis (3 g) forlænges virkningen med en halveringstid (1,5 timer) [12] til 5,5 timer. Ved stort peroperativt blodtab bør man dog formentlig gentage AP [1, 13].

En såkaldt antibiotisk døgndosis givet som bolusinjektion beskytter ikke nødvendigvis, som man måske skulle tro, patienten i et døgn. Bakteriedrab forårsaget af β -laktam-antibiotika (penicillin, ampicillin og cefuroxim) er afhængigt af, hvor lang tid antibiotikakonzentrationen er over mindste inhibitoriske koncentration (MIC), og dette bør være tilfældet for mindst 50% af intervallet mellem doserne. Aminoglykosider, ciprofloxacin og metronidazols virkning afhænger af, hvor højt antibiotikakonzentrationen når over MIC. Koncentrationer på omkring ti gange MIC-værdien anses for at være optimale. Derfor doseres β -laktam-antibiotika i hyppige doser, mens gentamicin, ciprofloxacin og metronidazol doseres i store, mindre hyppige doser [14].

Ved AP-regimener med engangsdosering af gentamicin er patienten derfor teoretisk dækket ind i et helt døgn, hvorimod man ved regimener med ampicillin og cefuroxim bør gentage indgiften senere i operationsdøgnet, såfremt der findes indikation for fortsat antibiotisk behandling efter operationen. Cefuroxim doseres tre gange i døgnet, mens ampicillin bør doseres fire gange i døgnet [12]. I denne undersøgelse undlod man på omtrent 30% af de afdelinger, som ikke anvendte gentamicin i deres AP-regimen, at iværksætte yderligere antibiotisk behandling på operationsdagen på trods af, at der i øvrigt var fundet indikation for at fortsætte antibiotikabehandlingen.

Som det fremgår af Tabel 1 og Tabel 2 blev der anvendt mange forskellige doseringsregimener for metronidazol. Denne variation går igen i litteraturen, som anbefaler både 0,5 mg \times 4 og 15 mg pr. kg \times 2 givet intravenøst [12]. Metronidazol har en lang halveringstid på 6-14 timer og burde kunne doseres 1-2 gange dagligt [15]. I et mindre, farmakologisk studie gav 1,5 g \times 1 givet intravenøst lige så god døgndækning som 0,5 g \times 3. Der blev ikke observeret bivirkninger [16]. Metronidazol kan

således doseres en, to eller tre gange dagligt og behøver derfor ikke gentages i operationsdøgnet, hvis der er givet 1,5 g intravenøst som AP.

Størrelse af dosis

Ved brug af gentamicin er det vigtigt at anvende tilstrækkelig høj dosis. En farmakodynamisk analyse af koncentrationen af gentamicin i serum ved elektiv kolorektal kirurgi viste, at lav koncentration var en af de stærkeste uafhængige risikofaktorer for infektion [17]. I et studie med kritisk syge patienter blev der i gennemsnit givet 6 mg pr. kg for at få tilstrækkelig høj koncentration. Den mediane dosis var 480 mg. Ingen patienter fik blivende nyrefunktionsnedsættelse [18]. Gentamicin bør derfor doseres efter vægt (5 mg pr. kg), og i øvrigt som anført i Medicin.dk

Ved AP kan metronidazol doseres som 1.500 mg \times 1 givet intravenøst [16]. Ved fortsat antibiotisk behandling gives metronidazol 0,5 g \times 3 intravenøst eller 1 g \times 2 intravenøst/som suppositorier (Tabel 3) [12]. Formentlig kan metronidazol også i denne situation gives som 1,5 g \times 1 intravenøst [16]. For at forenkle regimenerne kan doseringshyppigheden vælges, så det passer bedst med den øvrige antibiotikabehandling, f.eks. \times 3 med cefuroxim og \times 1 med gentamicin.

Ampicillin blev givet i doser fra 1 g til 3 g og cefuroxim fra 1,5 g til 3 g som AP. Der er ingen evidens for, at nogen af de nævnte doser er utilstrækkelige. På grund af den tiltagende mængde af overvægtige patienter anbefales det dog, at dosis ikke er mindre end 2 g for ampicillin og 1,5 g for cefuroxim ved AP [19]. Ved fortsat antibiotisk behandling postoperativt kan ampicillin gives som 1 g \times 4 til patienter med et *body mass index* (BMI) under 30. Dosis af cefuroxim er de seneste år øget fra 750 mg til 1,5 g \times 3 primært for at sikre tilstrækkelig effekt over for aerobe gramnegative bakterier.

Postoperative infektioner forekommer hyppigere hos overvægtige end hos normalvægtige. En større dosis af antibiotika hos overvægtige kan nedsætte antallet af postoperative sårinfektioner [20]. Kun på tre afdelinger gav man højere dosis til overvægtige patienter. For svært overvægtige perso-

Tabel 4. Doseringregimener for anvendelse af intravenøse antibiotika hos svært overvægtige patienter (*body mass index* > 30) med indlæggelseskrævende infektioner^a.

Antibiotikum	Dosis	Antal doser pr. døgn
Penicillin	2 MIE	4
Ampicillin	2 g	4
Cefuroxim	1,5 g	3
Gentamicin	5 mg/kg ^b	1 ^c

a) Anbefalingerne gælder for patienter med normal nyrefunktion.

b) Mg pr. kg korrigeret vægt. Korrigeret vægt = idealvægt + 0,4 \times (aktuel vægt - idealvægt).

Idealvægt^{mænd} = 50 kg + 2,3 kg pr. 2,54 cm højde over 152,5.

Idealvægt = 45,5 kg + 2,3 kg pr. 2,54 cm højde over 152,5.

c) Derudover anvendes de eksisterende rekommandationer anført i Medicin.dk

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ner med BMI større end 30 og normal nyrefunktion kan dosisøgning overvejes (**Tabel 4**). Gentamicin bør doseres efter patientens korrigerede vægt (Tabel 4). Der findes ingen studier vedrørende metronidazol og overvægt [19].

Korrespondance: *Søren Salomon*, Langelinie 59, DK-5230 Odense M.
E-mail: salomon@dadlnet.dk

Antaget: 12. juli 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis on colorectal surgery: a systemic review of randomised controlled trials. *Health Technol Assess* 1998;2:1-110.
- Mittelkötter U. Antimicrobial prophylaxis for abdominal surgery: is there a need for metronidazole? *J Chemother* 2001;13:27-34.
- Fearon KCH, Ljungqvist O, Meyenfeld von M et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24:466-77.
- Dansk Kirurgisk Selskab. Danish Colorectal Group. Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm. Årsrapport 2001-2002. Dansk Kolorektal Cancer Database www.kirurgisk-selskab.dk /juli 2006.
- Gotttrup F, Diederich P, Sørensen K et al. Prophylaxis with whole gut irrigation and antimicrobials in colorectal surgery. *Am J Surg* 1985;149:317-22.
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328:668.
- Frimodt-Møller F. Aminoglykosider til kritisk syge patienter – og andre. *Ugeskr Læger* 2004;49:4496.
- Søgaard P. The epidemiology of antibiotic resistance in three species of the enterobacteriaceae and the relation to consumption of antimicrobial agents in Odense University Hospital. *Dan Med Bull* 1989;36:65-84.
- Emborg H-D, Heuer OE, Larsen PB. DANMAP 2004. www.dfvf.dk /juli 2006.
- Wong PF, Gilliam AD, Kumar S et al. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD004539.
- Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-6.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM et al. The Sanford Guide to antimicrobial Therapy. 35. edition. Hyde Park: Antimicrobial Therapy Inc., 2005.
- Makantonis SL, Kostopanagiotou G, Panidis D et al. Effects of blood loss and fluid volume replacement on serum and tissue gentamicin concentrations during colorectal surgery. *Clin Ther* 2004;26:271-81.
- Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:333-9.
- Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics. Second edition. Pennsylvania: Lea & Fibiger, 1989:78-100.
- Sprandel KA, Schriever CA, Pendland SL et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of intravenous levofloxacin at 750 milligram and various doses of metronidazol in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4597-605.
- Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GKM et al. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations an efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3026-30.
- Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC et al. Experience with once daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:936-42.
- Madsen H, Brøsen K, Frimodt-Møller N et al. Antibiotika og overvægt. *Ugeskr Læger* 2005;67:2266-9.
- Forse RA, Karam B, MacLean LD et al. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;106:750-7.

Hepatitis E i Danmark

Læge Anja Pedersen & overlæge Erik Christensen

Bispebjerg Hospital, Intern Medicinsk Klinik I

Hepatitis E-virus (HEV)-infektion er en sjælden sygdom i Danmark. Med tiltagende rejseaktivitet til og fra endemiske områder kan vi forvente flere tilfælde af sygdommen i fremtiden. På denne baggrund ønsker vi at orientere om hepatitis E med udgangspunkt i to nyere sygehistorier.

Sygehistorier

I. En 34-årig kvinde med pakistansk baggrund blev indlagt på Kirurgisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital, på mistanke om galdesten efter en uge varende hudkløe, ikterus og konstante, trykkende smerter under højre kurvatur samt almen sygdomsfornemmelse. Patienten havde inden indlæggelsen været febril med en temperatur på op til 39 grader. To måneder tidligere havde hun været i Pakistan på besøg i tre uger,

hvor hun var syg enkelte dage med kvalme, opkastninger og diare. Der var ingen misbrugsanamnese, seksuelle kontakter eller medicinforbrug. Patienten var ved indlæggelsen upåvirket og afebril. Biokemisk var der tegn på akut parenkymatøs leverlidelse med aspartat-aminotransferase (ASAT) på 1.867 U/l, basisk fosfatase på 722 U/l, amylase på 213 U/l, bilirubin på 120 µmol/l, faktor II + VII + X: 0,64 og albumin på 35 g/l. Desuden fandtes leukocytter $10,1 \times 10^9/l$ og C-reaktivt protein (CRP) på 21 mg/l. En ultralyd (UL)-skanning af øvre abdomen viste normal leverstørrelse og normale galdeveje uden konkrementer.

Efter overflytning til Intern Medicinsk Klinik I, Bispebjerg Hospital, fik hun foretaget yderligere udredning i form af malariaudstryg, serologi for hepatitis A, B og C, serologi for cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus uden positive fund. Patienten blev udskrevet efter tre dages samlet indlæggelse med faldende leverprøvetal til ambulant opfølgning, hvor hepatitis E blev verificeret ved påvisning af immunglobulin M anti-hepatitis E-virus (HEV). Patienten fik ikke yderligere