

Profylactisch gebruik en misbruik van antibiotica bij de chirurgie van kleine huisdieren

N. Porters, H. de Rooster, F. Haesebrouck

Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren
Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

hilde.derooster@Ugent.be

SAMENVATTING

Antibiotica als profylaxis of therapie worden vaak ongepast of onjuist gebruikt bij de chirurgie van gezelschapsdieren. Dierenartsen baseren zich voor de keuze van een antibioticum en de doseringsintervallen vaak louter op een traditie, een veronderstelling of een kostprijs. Clinici beseffen te weinig dat wanneer een patiënt antibiotica krijgt, dit niet alleen die patiënt beïnvloedt maar ook zijn omgeving en andere dieren of mensen die ermee in contact komen. De selectie van een antibioticum voor profylactisch of therapeutisch gebruik moet gebaseerd zijn op een kennis van de verwachte microbiota, de bacteriële resistentiepatronen en de mogelijkheid van het antibioticum om het weefsel te bereiken in de geschikte concentratie.

INLEIDING

Antibiotica en chemotherapeutica behoren tot de meest succesvolle maar ook de meest misbruikte geneesmiddelen. In dit artikel wordt er geen onderscheid gemaakt tussen beide groepen van antimicrobiële middelen. In de wetenschappelijke literatuur wordt de term antibiotica immers veelal gebruikt om zowel antibiotica in strikte zin als chemotherapeutica aan te duiden.

In de strijd tegen ziektekiemen werden antibiotica met hun selectieve toxiciteit ooit als “magic bullets” omschreven door Paul Erlich (Giguère *et al.*, 2006). De hedendaagse antibiotica vertonen nog deels deze miraculeuze werkwijze zodat ze onmisbaar zijn in de geneeskunde. Het profylactische gebruik van antibiotica bij chirurgiepatiënten heeft gezorgd voor een daling van postoperatieve infecties die geassocieerd zijn met morbiditeit, mortaliteit en hoge behandelingskosten (Southwood, 2006). Het therapeutische gebruik bij chirurgiepatiënten heeft reeds veel levens gered. Antibiotica worden nog steeds vaak onterecht als veilig en onschadelijk beschouwd. De nadelen mogen echter niet onderschat worden. Deze middelen kunnen een verstoring veroorzaken van de normale bacteriële microbiota van het lichaam die de gastheer beschermen tegen een invasie en kolonisatie van pathogene kiemen. Sommige antibiotica zijn zelfs rechtstreeks schadelijk voor bepaalde orgaan systemen van de patiënt. Antibiotica kunnen het immuunsysteem van de gastheer nadelig beïnvloeden en interacties vertonen met andere geneesmiddelen. Door het veelvuldige gebruik, met als gevolg een selectie van resistente kiemen, is het effect van veel antibiotica ondertussen sterk aangetast. Deze selectie is niet specifiek per diersoort zodat zowel katten als honden mogelijke reservoirs zijn van antimicrobiële resistente kiemen voor de mensen (Guardabassi *et al.*, 2004). Er bestaan jammer genoeg geen bewaking- of controleprogramma's voor gezelschapsdieren ondanks de opkomende antimicrobiële resistentie (De Graef *et al.*, 2004; De Leener *et al.*, 2005; Moyaert *et al.*, 2006)

De opmars van nosocomiale infecties en postoperatieve Surgical Site Infection (SSI) is verontrustend (Eugster *et al.*, 2004). Door de gelimiteerde data over risicofactoren voor een SSI (Romatowski, 1989; Eugster *et al.*, 2004) en over het antibioticumgebruik (Southwood, 2006) in de diergeneeskunde komt de meeste informatie over deze onderwerpen uit de humane geneeskunde. Onderzoek specifiek gericht op de diergeneeskunde is vereist voor het opstellen van accurate richtlijnen voor een efficiënt en voorzichtig antibioticumgebruik bij dieren (Weese en Halling, 2006). Een antibioticum is uiteindelijk een hulpmiddel voor de beschermingsmechanismen van de gastheer om een kiem te overwinnen en heeft als doel het uitroeien van de infectie en het voorkomen van resistentie (Boothe, 2000; Boothe, 2006).

Voor een goed begrip willen de auteurs even verduidelijken dat de chirurgische ingrepen in deze tekst worden ingedeeld volgens een classificatie die zich baseert op de graad van contaminatie van het te behandelen orgaan. Schone chirurgie is chirurgie uitgevoerd in aseptische omstandigheden op aseptische weefsels. Schoongecontamineerde ingrepen hebben een minimale graad van contaminatie waarbij die contaminatie bovendien vlot te verwijderen is. Operaties waarbij het lumen van organen wordt geopend (urine-wegstelsel, ademhalingsstelsel, maag-darmstelsel) worden geklasseerd als schoongecontamineerd.

PROFYLACTISCH ANTIBIOTICUMGEBRUIK BIJ CHIRURGISCHE INGREPEN

In 1961 toonde Burke aan dat antibiotica vóór de operatie toegediend moesten worden om het aantal postoperatieve infecties te doen dalen (Burke, 1961). Een profylaxis verwijst naar de toediening van een antimicrobieel agens om een infectie tijdens de chirurgie te voorkomen, maar het mag nooit een vervangmiddel zijn voor correcte aseptische en atraumatische chirurgie (Dunning 2003; Boothe, 2006; Howe en Boothe, 2006). Een profylaxis is efficiënter dan een postoperatieve toediening van een antibioticum (Howe en Boothe, 2006; Southwood, 2006). Het doel van een antimicrobiële profylaxis is het verminderen van het aantal micro-organismen tot een niveau dat de gastheer kan overwinnen (Eugster *et al.*, 2004; Howe en Boothe, 2006) of het ondersteunen van het immuunsysteem van de gastheer tot wanneer zijn beschermingsmechanismen hersteld zijn (Giguère *et al.*, 2006).

Een antimicrobiële profylaxis blijft een controversieel onderwerp. Er is helaas niet veel recent en relevant onderzoek verricht naar het profylactische gebruik van antibiotica bij chirurgische ingrepen in de diergeneeskunde in tegenstelling tot in de humane geneeskunde. Daar is aangetoond dat een correcte antimicrobiële profylaxis effectief is voor bepaalde operaties (Fernandez *et al.*, 2001; Tourmousoglou *et al.*, 2008). Bij een juist gebruik daalt het aantal postoperatieve infecties, zeker bij patiënten met een hoog risico zowel in de humane (Fernandez *et al.*, 2001; Tourmousoglou *et al.*, 2008) als in de diergeneeskunde (Howe en Boothe, 2006). Een ongepast of onjuist gebruik resulteert in onnodige kosten, een verhoogde bacteriële resistentie, nosocomiale en superinfecties zowel in de humane (Bratzler en Houck, 2005) als in de diergeneeskunde (Howe en Boothe, 2006). Jam-

mer genoeg wordt een profylaxis in de praktijk zowel bij mensen (Fernandez *et al.*, 2001; Mangram *et al.*, 1999) als bij dieren (Howe en Boothe, 2006) vaak niet optimaal uitgevoerd.

Een chirurgische ingreep of een trauma tast zowel de specifieke als de niet-specifieke defensiemechanismen van de gastheer aan. Bijgevolg kunnen kiemen zich vestigen in de patiënt en het operatieveld contamineren (Giguère *et al.*, 2006). Kiemen die in een normaal steriel weefsel terechtkomen, zijn de belangrijkste oorzaken van postoperatieve infecties (Weed, 2003). De contaminatie is vooral afkomstig van de endogene microflora van de patiënt en minder van de exogene kiemen, onder andere afkomstig uit de lucht in de operatiekamer, van de aanwezige personen of van de instrumenten (Greene en Dearmin, 2006). Exogene kiemen veroorzaken meer problemen omdat ze vaak antimicrobiële resistentie vertonen (Green en Dearmin, 2006).

Aanbevelingen voor een profylactisch antimicrobieel gebruik in de diergeneeskunde zijn gebaseerd op het classificatiesysteem van wonden volgens de National Research Council uit de humane geneeskunde (Nicholson *et al.*, 2002; Dunning, 2003; Giguère *et al.*, 2006; Greene en Dearmin, 2006; Howe en Boothe, 2006; Fossum en Willard, 2007). Deze classificatie is gebaseerd op de waarschijnlijke graad van bacteriële contaminatie bij chirurgische ingrepen en wordt weergegeven in Tabel 1. Hoewel er een correlatie is aangetoond tussen wondcontaminatie en het ontstaan van een SSI bij mensen (Eugster *et al.*, 2004), is deze classificatie alleen onvoldoende om het risico op een SSI bij dieren te bepalen (Brown *et al.*, 1997; Nicholson *et al.*, 2002; Dunning 2003; Giguère *et al.*, 2006, Greene en Dearmin, 2006). Alle chirurgische wonden zijn in zekere mate gecontamineerd (Greene en Dearmin, 2006) maar de aard van de chirurgische ingreep beïnvloedt de contaminatie (Cockshutt, 2003).

Tabel 1. Classificatie van chirurgische wonden.

Klasse	Criteria
Schoon	Electieve chirurgie Geen inbreuk op de asepsis Atraumatisch, geen inflammatie, lage infectieratio
Schoongecontamineerd	Minimale inbreuk op de aseptische techniek Gastro-intestinale, urogenitale of respiratoire tractus geopend zonder lekkage Contact met een niet-geïnfecteerde urogenitale, respiratoire of biliaire tractus Wonde met een drain
Gecontamineerd	Grote inbreuk op de aseptische techniek Grote lekkage uit de gastro-intestinale tractus Ingreep in een geïnfecteerde urogenitale, respiratoire of bilaire tractus Traumatische, recente wonde (<4 uur na trauma)
Vuil	Acute bacteriële inflammatie aanwezig Traumatische wonde of ingrepen met purulente uitvloeiing, necrotisch weefsel, vreemde voorwerpen, fecale contaminatie of een uitgestelde behandeling (>4 uur na trauma)

De optimale profylaxis is aangewezen bij operaties met een grote kans op een infectie of bij schone ingrepen waar een incisionele of orgaan SSI een catastrofe is voor de patiënt, zoals bij neurochirurgie. Bij patiënten met een immunosuppressie is een profylaxis vereist. Een langdurige operatie van meer dan 90 minuten, een ingreep met implantaten, met een grote bacteriële contaminatie en met kans op een bacteriemie komen ook in aanmerking voor een profylaxis (Mangram *et al.*, 1999; Weed, 2003; Giguère *et al.*, 2006; Howe en Boothe, 2006; Southwood, 2006). Een implantaat kan zich gedragen als een vreemd voorwerp en kiemen vasthouden en afschermen van de afweermechanismen van de gastheer (Cockshutt, 2003). Bij electieve chirurgische routineprocedures die minder dan 90 minuten duren en uitgevoerd worden door ervaren chirurgen, zorgt een antimicrobiële profylaxis niet voor een significante wijziging in postoperatieve infecties (Vasseur *et al.*, 1988).

Bij schone chirurgie wordt er over het algemeen geen antibioticum profylactisch toegediend door de lage graad van bacteriële contaminatie (Remedios, 1999; Howe en Boothe, 2006). Het infectierisico schommelt rond de 4,7 à 4,8% in de diergeneeskunde (Heldmann *et al.*, 1999). Het verwachte voordeel weegt niet op tegen het risico op neveneffecten van het gebruik van een antibioticum (Weed, 2003). In een studie van patiënten met schone chirurgische wonden was er geen significant verschil van infectiegraad tussen dieren die perioperatief antibiotica kregen en deze die geen antibiotica kregen (2,2% versus 4,4% respectievelijk) (Brown *et al.*, 1997). Een antimicrobiële profylaxis met ampicilline resulteerde vergeleken met een placebo als profylaxis ook niet in een gedaalde infectieratio (Vasseur *et al.*, 1985). Het profylactische gebruik van antibiotica bij schone ingrepen wordt nog veel routinematig gedaan, zeker bij orthopedie, en blijft bijgevolg een controversieel onderwerp in de chirurgie. Whittm en zijn collega's toonden aan dat de incidentie van postoperatieve infecties bij electieve orthopedische chirurgie toch significant lager was bij honden die een antibioticum kregen als profylaxis dan bij de controlegroep met een profylactisch placebo (Whittm *et al.*, 1999). Bij schone ingrepen uitgevoerd door studenten, zorgde een profylaxis ook voor een duidelijk gedaalde infectieratio (Vasseur *et al.*, 1988; Fossum en Willard, 2007). Onervaren chirurgen brengen meer schade aan de weefsels toe, met bijgevolg een hoger risico op infecties. Getraumatiseerd weefsel heeft een verminderd gelokaliseerd afweersysteem en is gevoeliger voor bacteriële groei (Fossum en Willard, 2007).

Het profylactische gebruik van antibiotica bij schoongecontamineerde ingrepen is het meest controversieel. Bij deze ingrepen ligt de kans op een postoperatieve infectie tussen de 4,7 en 5,9% in de diergeneeskunde (Nicholson *et al.*, 2002; Howe en Boothe, 2006). Bij alle ingrepen waarbij de respiratoire, urogenitale of gastro-intestinale tractus geopend wordt, is er een verhoogd risico op een infectie zodat vele chi-

surgen een profylaxis nodig achten (Waguespack *et al.*, 2006). Hoewel bij een contaminatie van een grote hoeveelheid inhoud uit de dunne darm in het abdomen een antibioticumtherapie is aangewezen, blijft het overvloedig spoelen van het abdomen toch de meest efficiënte maatregel om het risico op een postoperatieve infectie te doen dalen (Remedios, 1999). De graad en bron van bacteriële contaminatie, de mogelijkheid om het aantal kiemen te minimaliseren, de duur van de anesthesie en operatie en de immuniteitsstatus van de patiënt zijn belangrijke argumenten in de diergeneeskunde voor het verantwoorde gebruik van profylactische antibiotica (Remedios, 1999; Nicholson *et al.*, 2002; Waguespack *et al.*, 2006).

Bij gecontamineerde procedures in de diergeneeskunde ligt het risico op een infectie tussen de 5,5 en 29% (Brown *et al.*, 1997; Cockshutt, 2003). Door het hoge risico op een infectie is een profylaxis aangewezen en zou de keuze van het antibioticum gebaseerd moeten zijn op de meest waarschijnlijke contaminerende kiemen, later bevestigd of gewijzigd door de resultaten van een cultuur en gevoeligheidstesten (Remedios, 1999; Giguère *et al.*, 2006; Greene en Dearmin, 2006).

Vuile chirurgische procedures in de diergeneeskunde hebben geen antimicrobiële profylaxis nodig, maar wel een therapie aangezien ze al geïnfecteerd zijn. De prognose voor deze patiënten verbetert aanzienlijk bij een vroege start van een gepaste antibioticumtherapie (Romatowski, 1989; Southwood, 2006). Na de staalname voor een bacteriologisch onderzoek wordt een empirisch antibioticum tijdens de operatie toegediend en dus niet preoperatief (Mangram *et al.*, 1999; Howe en Boothe, 2006). Na de operatie wordt zo snel mogelijk een therapie gestart met een geschikt antibioticum met een beperkt spectrum. De keuze is gebaseerd op de resultaten van de cultuur en gevoeligheidstesten (Giguère *et al.*, 2006; Howe en Boothe, 2006; Southwood, 2006). Bij elke vermoedelijke infectie is het belangrijk dat de kiem geïdentificeerd wordt zodat een antibioticum gebruikt kan worden met een beperkt spectrum en een minimale toxiciteit en kost.

Resultaten van *in vitro* studies stemmen niet altijd overeen met deze van *in vivo* studies, onder andere door het dynamische karakter van een infectie, de status van het dier, het maken van fouten bij het uitvoeren of interpreteren van antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen en verscheidene eigenschappen van het antibioticum, zoals een proteïnebinding (Boothe, 2006). Bij een gastheer met een verminderde afweer en bij ernstige infecties worden bactericide antibiotica toegediend. Ook wanneer de kiemen zich bevinden op een plaats waar de normale afweermechanismen niet efficiënt kunnen optreden (bijvoorbeeld endocarditis) wordt de voorkeur gegeven aan een bactericide middel. Bij intacte en actieve afweermechanismen kunnen ook bacteriostatische antibiotica gebruikt worden. De juiste doseringen en doseringsintervallen zijn ook belangrijk voor het slagen van de therapie. Bij con-

concentratieafhankelijke antibiotica wordt een hoge dosis met een lang doseringsinterval aangeraden. De efficiëntie stijgt door de dosis te verhogen (Boothe, 2006; Greene en Watson, 2006). Vooral bij ernstige infecties moet de hoogst mogelijke veilige dosis toegediend worden met een lang doseringsinterval. Bij tijdsafhankelijke antibiotica zijn vooral de doseringsintervallen van belang. De efficiëntie stijgt door de intervallen te verkleinen (Boothe, 2006; Greene en Watson, 2006). Bij het toedienen van subtherapeutische dosissen of het gebruik van onjuiste doseringsintervallen, zal de therapie falen en wordt de selectie van resistente kiemen gepromoot. Bij een therapeutische behandeling moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

Bijkomende risicofactoren voor postoperatieve infecties

Patiënt

In de diergeneeskunde is bekend dat een optimale fysiologische status (voeding, vocht, elektrolyten, zuurbalans) van een patiënt vóór de operatie even belangrijk is, of zelfs belangrijker is, dan een antimicrobiële profylaxis (Kirk, 1986).

De lokale en systemische afweermechanismen zijn belangrijk om een bacteriële invasie te voorkomen en een infectie te overwinnen. Bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem door een aanwezige ziekte of een therapie (levercirrose, bloedingen, corticosteroiden, enz.) stijgt het risico op een SSI (Kirk, 1986; Greene en Watson, 2006). Gezelschapsdieren jonger dan 1 jaar hebben een grotere kans op een SSI door een onvoldoende ontwikkeld immuunsysteem (Fossum en Willard, 2007). Honden en katten die ouder zijn dan 10 jaar, lopen ook een hoger risico omdat hun afweersysteem niet meer in staat is om voldoende te reageren of omdat ze vaak andere inwendige ziekten hebben (Fossum en Willard, 2007). Een epidemiologische evaluatie van postoperatieve infecties bij 239 honden en katten die een schoongecontamineerde ingreep ondergingen, toonde aan dat niet-gecastrateerde mannelijke dieren en dieren met een endocrinopathie, zoals cushing of diabetes mellitus, een hoger risico liepen op een postoperatieve wondinfectie (Nicholson *et al.*, 2002). Deze bevinding wordt veroorzaakt door het inhibitorische effect van testosteron op sommige cytokinen (Wichmann *et al.*, 1996).

Dieren met een infectie ergens anders in het lichaam dan in het operatieveld lopen een hoger risico op SSI omdat hun algemene weerstand gedaald is (Brown *et al.*, 1997) en omdat de kiemen zich kunnen verspreiden via het bloed en de lymfevaten tot in de operatiewonde (Vasseur *et al.*, 1988; Greene en Bearmin, 2006). In de humane geneeskunde wordt electieve chirurgie bij patiënten met een infectie buiten het operatieveld het beste uitgesteld tot wanneer de infectie behandeld en genezen is (Mangram *et al.*, 1999).

In de humane geneeskunde wordt een verlengd preoperatief verblijf in de hospitalisatiekamer geasso-

ciëerd met incisionele infecties omdat dit een proliferatie van endogene of ziekenhuisverworven micro-organismen promoot (Waguespack *et al.*, 2006) en omdat dit meestal erg zieke patiënten betreft (Mangram *et al.*, 1999). In de diergeneeskunde worden lange pre- en postoperatieve hospitalisatieperioden en een voorafgaande antibioticumtherapie ook geassocieerd met een hogere prevalentie van postoperatieve infecties (Eugster *et al.*, 2004).

Bij het langdurig vasten (meer dan 48 uur) vóór en na de chirurgie of door het veelvuldige manipuleren van de darmen tijdens de chirurgie kunnen bacteriën vanuit het gastro-intestinaal lumen naar de bloedbaan migreren via de mesenteriale lymfeknopen (Macintire en Belhorn, 2002). Meestal wordt *Escherichia coli* geïsoleerd uit de mesenteriale lymfeknopen en het bloed. Door deze bacteriële translocatie kan dan een sepsis of een postoperatieve infectie ergens anders in het lichaam optreden.

Andere factoren, zoals het signalement, het lichaamsgewicht en de voedingsstatus, hypotensie, hypoglycemie, hypothermie of ernstig peroperatief bloedverlies zouden een invloed kunnen hebben bij het ontstaan van SSI maar werden tot nog toe onvoldoende bestudeerd in de diergeneeskunde (Nicholson *et al.*, 2002; Cockshutt, 2003). Obesitas en ondervoeding werden beschreven als predisponerende factoren in de diergeneeskunde, hoewel er aan de meetbaarheid van dergelijke parameters getwijfeld wordt (Brown *et al.*, 1997).

Operatie en anesthesie

Na de inductie van de anesthesie wordt de tijd tussen het scheren van het operatieveld en het begin van de operatie zo kort mogelijk gehouden (Mangram *et al.*, 1999). Aangezien kiemen zich vermenigvuldigen in microlaesies die ontstaan zijn tijdens het scheren, speelt het tijdstip van het scheren een belangrijke rol in het ontwikkelen van een wondinfectie. Als het operatieveld bij dieren al geschoren werd tijdens de hospitalisatie en dus vóór de inductie van de anesthesie, verhoogt het risico op een postoperatieve wondinfectie bij een schone ingreep met factor 3 (Brown *et al.*, 1997).

De langere operatie- en anesthesieduur heeft een heel grote invloed op het risico op postoperatieve wondinfecties in de diergeneeskunde (Beal *et al.*, 2000). Vergeleken met operaties van 60 minuten is het risico op een SSI bij ingrepen van 90 minuten 2 keer zo groot. Daarna verdubbelt de kans op een postoperatieve infectie voor elk bijkomend uur chirurgie (Brown *et al.*, 1997). Het aantal bacteriën dat toegang krijgt tot de wonde, neemt toe. Het weefsel droogt uit, wordt meer gemanipuleerd en de lokale resistentie van de wonde daalt (Romatowski, 1989; Brown *et al.*, 1997; Cockshutt, 2003).

Voor elk bijkomend uur anesthesie verhoogt het risico op een postoperatieve infectie met 30% (Beal *et al.*, 2000; Eugster *et al.*, 2004). De duur van de anesthesie is logischerwijze afhankelijk van de operatie-

duur, maar het gebeurt dat een niet-chirurgische anesthesie langer duurt dan een louter chirurgische anesthesie. Een langdurige anesthesie leidt tot hypothermie, hypotensie en hypoxie met als gevolg een verminderde perfusie en oxygenatie van het weefsel rond de wonde. Hierdoor daalt de lokale afweer en regeneert het weefsel moeilijker (Eugster *et al.*, 2004). Vermoedelijk zouden de anesthesieproducten zelf het immuunsysteem beïnvloeden onder andere door een inhibitie van de secretie van cytokinen en door het onderdrukken van de functie van de alveolaire macrofagen (Beal *et al.*, 2000). Dieren met propere chirurgische wonden die in een studie propofol toegediend kregen, waren 3,8 keer gevoeliger voor het ontwikkelen van een postoperatieve wondinfectie dan dieren die geen propofol kregen (Heldmann *et al.*, 1999). Een vette emulsie, zoals propofol, is een goede voedingsbodem voor bacteriën en er treedt gemakkelijk een extrinsieke contaminatie op door het personeel (Mc Hugh en Roper, 1985). Vooral na de inductie kan de resterende propofol in de spuit gecontamineerd worden door contact met een inspuitpunt. Dit risico varieert naargelang het frequent gebruiken en vervuilen van dat inspuitpunt. Propofol moet dus strikt aseptisch gebruikt worden en de resterende propofol in de spuit mag niet meer gebruikt worden.

Voor elke bijkomende persoon in de operatiekamer wordt het risico op een SSI 1,3 keer groter voor de patiënt omdat er dan meer kiemen via de lucht verspreid kunnen worden in de operatiekamer en bijgevolg de kans op een grotere wondcontaminatie reëel is (Eugster *et al.*, 2004). Deze variabele werd jammer genoeg nog niet veel onderzocht in de diergeneeskunde.

Tijdstip van toediening

Voor een efficiënte profylaxis is het heel belangrijk dat de antibiotica op de juiste tijdstippen toegediend worden. Uit een studie met schone chirurgische ingrepen waarvan 41% van de 1146 dieren profylactische antibiotica kreeg op variabele tijdstippen, varieerde de infectieratio naargelang de timing van de antibiotica-toediening (Brown *et al.*, 1997). Indien de profylaxis bij schone ingrepen op een verkeerd tijdstip of postoperatief werd toegediend, was het risico op een infectie groter dan indien er geen antibiotica werden toegediend (6,3 en 8,2% versus 4,4% respectievelijk) (Brown *et al.*, 1997).

In de humane geneeskunde is aangetoond dat het belangrijk is dat de initiële toediening gebeurt vóór de operatie en dat bij langdurige ingrepen de toediening wordt herhaald zodat de minimale inhibitorische concentratie (MIC) op de incisieplaats, in het weefsel en in het serum gewaarborgd blijft zolang de incisie open is en de kans op een bacteriële contaminatie bestaat (Weed, 2003). Aangezien de meeste profylactische antibiotica die bij mens en dier gebruikt worden tijdsafhankelijk en bactericide zijn, moeten de bereikte concentraties de MIC overschrijden (Mangram *et al.*, 1999; Giguère *et al.*, 2006).

Een intraveneuze (IV) bolus wordt net vóór de anesthesische inductie en dus 30 tot 60 minuten vóór de chirurgie gegeven opdat er dan veilig adequate serum- en weefselconcentraties zouden bekomen worden op het moment van de incisie (Kirk, 1986; Dunning, 2003; Giguère *et al.*, 2006; Greene en Dearmin, 2006; Howe en Boothe, 2006; Southwood, 2006). Bij een perorale (PO) profylaxis wordt het antibioticum 60 minuten vóór het begin van de anesthesische inductie gegeven en een intramusculaire (IM) injectie wordt 30 minuten vóór de inductie toegediend (Greene en Bearmin, 2006). Auteurs uit de humane geneeskunde stelden voor om het antimicrobiële agens 60 minuten of zelfs 30 minuten vóór de incisie toe te dienen (Van Kasteren *et al.*, 2003; Bratzler en Houck, 2005). Een zeer recente studie uit de humane geneeskunde toonde aan dat het laagste percentage SSI werd waargenomen bij een intraveneuze toediening van het profylactisch antibioticum tussen 74 en 30 minuten vóór de chirurgie (Weber *et al.*, 2008). Een toediening van het profylactische antibioticum binnen het halfuur vóór de incisie zou niet volstaan voor een optimale preventie van een SSI (Weber *et al.*, 2008).

Het tijdstip van een tweede toediening wordt beïnvloed door veel factoren, zoals de doelkiemen, de halfwaardetijd ($T^{1/2}$) en farmacokinetische factoren van het antibioticum (Howe en Boothe, 2006). De meeste auteurs in de humane en diergeneeskundige literatuur stellen als algemene regel dat een tweede dosis toegediend wordt als de operatie langer duurt dan 2 keer de $T^{1/2}$ van het antibioticum (Dunning, 2003; Bratzler en Houck, 2005; Giguère *et al.*, 2006). Het optimale tijdstip om de profylaxis toe te dienen en de duur van een profylaxis zijn nog steeds controversiële onderwerpen in de humane geneeskunde en de diergeneeskunde (Bratzler en Houck, 2005).

In de diergeneeskunde gaat men er meestal van uit dat een extra toediening van profylactische antibiotica na een voltooide chirurgie geen waarde meer heeft bij de preventie van een infectie (Howe en Boothe, 2006; Weese en Halling, 2006). De profylaxis kan dus stopgezet worden na het sluiten van de chirurgische wonde of ten laatste binnen de 24 uur (Giguère *et al.*, 2006; Greene en Dearmin, 2006; Howe en Boothe, 2006; Southwood, 2006; Waguespack *et al.*, 2006). Het risico op een contaminatie is aanwezig tot 3 à 5 uur postoperatief of tot wanneer er een dichte fibrinelaag tussen de wondranden zit. Er kan eventueel een afsluitende dosis antibiotica gegeven worden bij het plaatsen van de laatste hechting bij gecontamineerde ingrepen of bij ingrepen die langer dan 3 uur duren. De reden is dat de antibiotica slecht penetreren in het gevormde exsudaat en dat de bloedklonters maar worden geïncorporeerd in de klonters indien ze aanwezig zijn op het moment van de klontervorming (Greene en Dearmin, 2006). Enkel indien er een inbreuk is op de aseptische chirurgische techniek, krijgt de patiënt wel antibiotica na de chirurgie (Weese en Halling, 2006).

Keuze van het antibioticum

Bactericide oudere antibiotica met een lange $T^{1/2}$ die veilig en betaalbaar zijn, worden aanbevolen voor een profylaxis zowel in de humane geneeskunde (Rosin en Uphoff, 1993; Mangram *et al.*, 1999; Weed, 2003; Bratzler en Houck, 2005) als in de diergeneeskunde (Giguère *et al.*, 2006). Vaak worden oudere cefalosporinen van de eerste generatie (bijvoorbeeld cefazoline) aangeraden wegens hun activiteit tegen Gram-positieve en -negatieve kiemen van de microbiota van de huid en gastro-intestinale tractus (Rosin en Uphoff, 1993; Howe en Boothel, 2006). Amoxicilline-clavulaanzuur en ampicilline-sulbactam zijn economische alternatieven (Watson en Sykes, 2007). Cefalosporinen van de tweede generatie (bijvoorbeeld cefoxitine) met hun activiteit tegen anaërobe en enterische Gram-negatieve kiemen worden bij chirurgie van het colon of andere ingrepen met anaëroben toegediend (Howe en Boothel, 2006). Als alternatieve antibiotica met een anaëroob spectrum kunnen clindamycine en metronidazole dienen. Nieuwere antibiotica worden eerder voorbehouden voor therapeutisch gebruik want het routinematig gebruik ervan als profylaxis zou resistentie in de hand werken (Bratzler en Houck, 2005; Southwood, 2006). Bovendien is er geen bewijs dat de nieuwere antibiotica efficiënter zouden zijn als profylaxis in de geneeskunde dan oudere antibiotica (Bratzler en Houck, 2005).

Aangezien cefalosporinen van de eerste en tweede generatie vaak profylactisch gebruikt worden, is de kennis van hun farmacokinetiek en -dynamiek belangrijk. Cefalosporinen zijn tijdsafhankelijke bactericide antibiotica. Cefazoline wordt veel gebruikt bij gezelschapsdieren. Het antibioticum penetreert na IV toediening snel in de chirurgische wonde. Vijf minuten na de injectie worden reeds hoge concentraties in het interstitiële vocht in de spieren waargenomen. Deze snelle verdeling van het antibioticum in het serum en in de wonde is te verklaren door de toegenomen capillaire permeabiliteit in het weefsel van de wonde door de acute inflammatie veroorzaakt door het trauma van de chirurgie (Rosin en Uphoff, 1993). Bij een IV dosering van 20 tot 22 mg/kg van cefazoline worden gepaste concentraties in de meeste weefsels bekomen (Howe en Boothel, 2006). De $T^{1/2}$ van cefazoline is minder dan 1 uur bij honden met een normale renale functie zodat cefazoline om de 2 uur toegediend moet worden tijdens de operatie (Giguère *et al.*, 2006).

Vaak gebeurt de keuze van het profylactische antibioticum empirisch, gebaseerd op de lokalisatie, de meest waarschijnlijke oorzakelijke kiem, de uit te voeren operatie, de klinische ervaring en publicaties (Greene en Dearminl, 2006; Southwood, 2006; Fossum en Willard, 2007; Tourmousoglou *et al.*, 2008). Het gebruikte antibioticum moet efficiënt zijn tegen 80% van de waarschijnlijke pathogene kiemen en is dus niet gericht tegen elke potentiële pathogene kiem (Weed, 2003; Howe en Boothel, 2006; Fossum en Willard, 2007). Deze reductie brengt het aantal kiemen tot een

niveau dat het immuunsysteem van de gastheer kan overwinnen. Tabel 2 kan helpen bij de keuze van een antibioticum maar mag niet als 100% correct beschouwd worden, aangezien de aanwezige kiemen en de gevoeligheidstesten individueel verschillen en beïnvloed worden door de omgeving, de geografische lokalisatie, de individuele microflora, resistente kiemen, de leeftijd en het ras van de patiënt (Kirk, 1986). Bij de keuze van het antibioticum moet men er ook rekening mee houden dat sommige bacteriële species van nature uit ongevoelig zijn voor bepaalde antibiotica. In Tabel 3 wordt een aantal voorbeelden van natuurlijke ongevoeligheid weergegeven.

RESISTENTIE EN ANTIBIOTICUMGEBRUIK

Antimicrobiële resistentie is geen recent fenomeen maar een gevolg van de verschillende genetische strategieën van bacteriën om te overleven in hun gastheer en omgeving (Clarke, 2006).

De blootstelling aan antimicrobiële agentia is niet de oorzaak van het feit dat een gevoelige stam muteert naar een resistente stam, maar het bevordert wel resistentie door het overleven van stammen die verminderd gevoelig zijn voor het antimicrobieel middel of door de inductie van de expressie van resistentiegenen (Clarke, 2006). Een directe relatie tussen het gebruik van antibiotica en resistentievorming wordt sterk vermoed maar kan nog steeds niet bewezen worden wegens een gebrek aan interpreteerbare data in de sector van de kleine huisdieren (Boothe, 2000; Normand *et al.*, 2000; Guardabassi *et al.*, 2004; Boerlin en White, 2006; Pedersen *et al.*, 2007). De frequentie en het patroon van het antibioticagebruik en -misbruik leiden tot een aanhoudende ontwikkeling en verfijning van de mechanismen om resistentie te verspreiden in een bacteriële populatie (Prescott *et al.*, 2002; Boerlin en White, 2006). In een dierenkliniek werd een daling waargenomen in de resistentie van *S. aureus* en *S. pseudintermedius* tegen penicilline en ampicilline die het verminderde gebruik van deze antibiotica in dezelfde periode weerspiegelde (Prescott *et al.*, 2002). Sinds het gebruik van fluoroquinolonen in de kleine huisdierensector vanaf midden 1990 zijn er resistente kiemen ontstaan tegen deze klasse van antibiotica (Guardabassi *et al.*, 2004; Pelaez, 2005). Er wordt nog een verdere stijging verwacht gezien het toenemende gebruik van fluoroquinolonen. De reden waarom kiemen, zoals *E. Coli*, de mogelijkheid vertonen om snel resistent te worden tegen antibiotica in tegenstelling tot kiemen, zoals *Streptococcus canis* en *Pasteurella multocida* die gevoeliger blijven voor antibiotica gedurende verscheidene jaren, is niet bekend (Prescott *et al.*, 2002).

Preventieve maatregelen

Een betere controle van antimicrobiële resistentie bij gezelschapsdieren dringt zich op aangezien de pro-

Tabel 2 . Keuze van een profylactisch antibioticum.

Chirurgische ingreep	Contaminerende kiemen aëroob, facultatief anaëroob, microaërofiel	Anaëroob	Eerste keuze antibioticum	Tweede keuze antibioticum
Huid en traumatische wonden: schoongecontamineerd gecontamineerd	Gr + (<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> , coryneformen) Gr - (<i>Escherichia coli</i> , <i>Pasteurella</i>)	diepe en bijtonden: (<i>Clostridium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i>)	Cefazoline	Gentamicine, Ampicilline
Oor: otitis externa, media, interna	Gr + (<i>Enterococcus</i> , <i>S.canis</i> , <i>S.pseudintermedius</i> , coryneformen) Gr - (<i>E.coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Soms bij otitis media		
Orofarynx:	Gr + (<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>) Gr - (<i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Pasteurella multocida</i>)	Gr + (<i>Clostridium</i>) Gr - (<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i>)	Ampicilline Amoxicilline- clavulaanzuur Cefazoline	Clindamycine
Slokdarm:	Gr + (<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>) Gr -		Ampicilline Amoxicilline- clavulaanzuur Cefazoline	
Maag: - resectie - dilatatie, volvulus	Gr + en -		Cefazoline	
Dunne darm: - strangulatie, obstructie	Gr + (<i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>) Gr - (<i>E.coli</i>)	Gr + (<i>Clostridium</i>) Gr - (<i>Bacteroides</i>)	Amoxicilline- clavulaanzuur Cefoxitine	Metronidazole
Dikke darm: - colectomie - anastomosis - strangulatie, obstructie - rectaal - perineaal - anaal	Gr + (<i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>) Gr - (<i>E.coli</i>)	Gr + (<i>Clostridium</i>) Gr - (<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i>)	Cefoxitine Cefotetan	Neomycin Metronidazole Erythromycin Amikacin Ampicillin
Lever:	Gr+ (<i>Enterococcus</i>) Gr - Enterobacteriaceae (<i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i>)	Gr + (<i>Clostridium</i>) Gr - (<i>Bacteroides</i>)	Cefoxitine Metronidazole	Ampicilline Clindamycine Geen chloramfenicol, chlortetracycline, erythromycine wegens hepatotoxiciteit !
Galgangen: - met lekkage	Gr - Enterobacteriaceae (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i>)	Gr + (<i>Clostridium</i>) Gr - (<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i>)	Cefazoline Cefoxitine Amoxicilline-clavulaanzuur	Clindamycine Enrofloxacin Amikacin (bij cholelithen: Aminoglycosiden, Fluoroquinolonen)
Urogenitaal: - renale, ureterale, blaas of urethra chirurgie	Urinewegen: normaal steriel bij infectie: <i>E.coli</i> , andere Enterobacteriaceae, <i>S.</i> <i>pseudintermedius</i> , <i>Enterococcus</i>		Cefazoline, Cephalexine, Sulphonamide- trimethoprim	
Cardiopulmonaire: - resectie van de laryngeale zakjes - plaatsen van tracheale ring - sonde of drain in de thorax - longziekte of trauma - hernia diafragmatica	Gr + (<i>Streptococcus</i> , <i>S. intermedius</i>) Gr - (<i>E. coli</i> , <i>B. bronchiseptica</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i>)		Amoxicilline-clavulaanzuur Ampicilline Cefazoline	
Hemolymfatische : - milttorsie - splenectomie			Cefazoline	

Tabel 3. Voorbeelden van natuurlijke antimicrobiële ongevoeligheid.

Micro-organisme	Natuurlijke ongevoeligheid voor
<i>Enterobacteriaceae</i> en <i>Pseudomonas</i> spp.	Penicilline, oxacilline, macroliden, lincosamiden, streptograminen, glycopeptiden, bacitracine
<i>Klebsiella</i> spp.	Ampicilline, amoxicilline
<i>Proteus mirabilis</i>	Tetracyclinen, polymyxinen, nitrofuranen
<i>Proteus vulgaris</i> en <i>P. penneri</i>	Tetracyclines, polymyxines, nitrofuranen, ampicilline, amoxicilline, cefazoline
<i>Serratia marcescens</i>	Ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, polymyxinen, cefazoline
<i>Enterobacter</i> spp.	Ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefazoline, cefoxitine
<i>Citrobacter freundii</i>	Ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefazoline, cefoxitine
<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>A. calcoaceticus</i>	Ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefazoline
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefalosporinen eerste en tweede generatie, kanamycine, neomycine, tetracycline, chlooramfenicol, trimethoprim
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Cefalosporinen, nitrofuranen, spectinomycine
Grampositieve bacteriën	Polymyxinen
<i>Streptococcus</i> spp.	Aminoglycosiden (lagegraads resistentie), fusidine zuur
<i>Enterococcus faecalis</i>	Aminoglycosiden (lagegraads resistentie), oxacilline, cefalosporinen, sulfonamiden (<i>in vivo</i>), trimethoprim (<i>in vivo</i>), lincosamiden, quinopristin-dalfopristin
<i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i>	Aminoglycosiden (lagegraads resistentie), oxacilline, cefalosporinen, sulfonamiden (<i>in vivo</i>), trimethoprim (<i>in vivo</i>), lincosamiden, quinopristin-dalfopristin, vancomycine
<i>Enterococcus faecium</i>	Aminoglycosiden (lagegraads resistentie), oxacilline, cefalosporinen,
Anaëroben (inclusies <i>Clostridium</i> spp.)	Aminoglycosiden

blemen met resistente kiemen toenemen en de antibiotica die momenteel beschikbaar zijn waarschijnlijk dezelfde blijven in de directe toekomst (Boerlin en White, 2006; Clarke, 2006).

Om het verspreiden van resistentie tegen te gaan, wordt er een verantwoord en verminderd profylactisch en therapeutisch antibioticagebruik aangeraden in combinatie met een betere hygiëne (Boothe, 2000; Clarke, 2006). Patiënten moeten gescreend worden voor multiresistente kiemen, zoals de methicillinresistente *Staphylococcus aureus*. Indien bij een patiënt een dergelijke kiem wordt geïsoleerd, moeten preventieve maatregelen genomen worden om een verspreiding naar andere dieren en de omgeving te voorkomen, zoals isolatiemaatregelen, een goede hygiëne en desinfectie van materialen en oppervlakken en het ge-

bruik van wegwerphandschoenen en -schorten door de dierenartsen en verzorgers.

Het belang van de identificatie van de kiemen op de plaats van infectie en de gevoeligheidstesten wordt nogmaals benadrukt door de grote variatie in resistentie tussen kiemen (Guardabassi *et al.*, 2004; Pedersen *et al.*, 2007). In de praktijk zouden dierenartsen data moeten verzamelen van de resultaten van cultuur en gevoeligheidstesten van probleemgevallen om zo een overzicht te krijgen van hun eigen situatie.

Vaak kiezen dierenartsen direct voor nieuwere antibiotica of antibiotica met een breed spectrum om succes te boeken in de behandeling van de infectie en in functie van de goedkopere behandelingskosten en tevredenheid van de eigenaar. Dat gebruik kan de spreiding van antimicrobiële resistentie in de hand

werken, zowel bij pathogene als commensale bacteriën, aangezien antibiotica niet alleen de pathogene doelkiemen schaden (Prescott *et al.*, 2002; Guardabassi *et al.*, 2004). In dit opzicht zijn antimicrobiële middelen met een breed spectrum, die tegenover een uitgebreid aantal soorten actief zijn, nog schadelijker voor de normale microbiota dan antimicrobiële middelen met een beperkt spectrum. Zo ontstaat ook de mogelijkheid dat de darmen of andere plaatsen in het lichaam gekoloniseerd worden door multiresistente kiemen, zoals *Acinetobacter* spp en bepaalde *Enterococcus* spp. Antibiotica met een breed spectrum zijn dus allesbehalve efficiënt in de preventie van resistentie. In tegendeel, door het overmatig gebruik is er meer resistentie en moeten er duurdere tweedelijnsantibiotica gebruikt worden zodat het behandelen van bacteriële ziekten moeilijker en duurder wordt (Clarke, 2006). De resistentie tegenover fluoroquinolonen en derde en vierde generatie cefalosporinen is voorlopig nog niet zo uitgebreid. Deze antibiotica blijven het beste gereserveerd als tweedelijnsantibiotica. Resistentievorming moet zoveel mogelijk beperkt worden door het gebruik van een geschikt antibioticum met een beperkt spectrum, het beste een eerstelijnsantibioticum. De antibiotica van de eerste, tweede en derde lijn worden opgesomd in Tabel 4.

Die voorzorgen moeten zowel de efficiëntie van deze belangrijke antibiotica in de humane als in de diergeneeskunde waarborgen wanneer hun gebruik vereist is voor de behandeling van een infectie met multiresistente stammen (Guardabassi *et al.*, 2004). Een internationale overeenkomst over het gebruik van antibiotica die heel belangrijk zijn in de humane geneeskunde, zoals amikacine en vancomycine voor de behandeling van multiresistente bacteriën of polybacteriële infecties in de diergeneeskunde, ontbreekt (Clarke, 2006).

Bij het profylactische of therapeutische gebruik van een antibioticum moeten doseringen met effectieve

plasma- en weefselconcentraties van het antibioticum gegeven worden zodat de pathogene kiem geëlimineerd wordt zonder een meer resistente microbiële subpopulatie te laten overleven (Boothe, 2000; Clarke, 2006). Een verlengd gebruik van een antibioticum moet vermeden worden. Een profylaxis mag niet doorgegeven worden postoperatief en moet ten laatste 24 uur postoperatief stopgezet worden.

SLOTBESCHOUWINGEN

Over het profylactische en therapeutische gebruik en misbruik van antibiotica bij kleine huisdieren zijn er weinig recente en relevante wetenschappelijke artikelen geschreven. Nochtans worden antibiotica heel frequent toegediend in deze sector maar er bestaan geen concrete richtlijnen of protocollen. Specifieke methoden om het gebruik van een antibioticum te evalueren zijn onbestaande.

Men mag niet vergeten dat antibiotica geen vervangmiddelen zijn voor een aseptische en atraumatische chirurgische techniek. Bij de preventie van een infectie tijdens de chirurgie is een profylactisch gebruik van een antibioticum zeer efficiënt bij schone ingrepen met een implantaat of bij ingrepen die langer dan 90 minuten duren, bij schoongecontamineerde en gecontamineerde ingrepen. Bij vuile ingrepen en bij het vermoeden van een infectie kan het beste eerst pre- of intraoperatief een staal genomen worden vooraleer het antibioticum IV toegediend wordt. Bij de meeste schone ingrepen en bij electieve chirurgische routineprocedures die minder dan 90 minuten duren en uitgevoerd worden door ervaren chirurgen, is een antimicrobiële profylaxis niet nodig. De afweermechanismen van een gezonde gastheer kunnen de contaminerende kiemen overwinnen.

De keuze van het profylactische antibioticum gebeurt empirisch, gebaseerd op de verwachte flora bij de ingreep. Deze keuze is niet 100% correct aangezien de aanwezige kiemen en de gevoeligheidstesten indivi-

Tabel 4. Indeling in eerste-, tweede- en derdelijnsantibiotica (naar J.S. Weese, 2006).

Klasse	Definitie	Voorbeelden
Eerste lijn	Initiële behandeling bij een verdachte bacteriële infectie, voorafgaand aan de resultaten van de cultuur en gevoeligheidstesten. Eerstelijnsantibiotica zijn niet noodzakelijk zwakker of minder bruikbaar dan tweede of derde lijns.	Penicillinen Eerste en tweedegeneratie cefalosporinen Trimethoprim-sulfonamide Tetracyclinen
Tweede lijn	Indien de cultuur- en gevoeligheidstesten, de infectie- en gastheerfactoren aantonen dat een eerstelijnsantibioticum onvoldoende is.	Fluoroquinolonen, Derde en vierdegeneratie cefalosporinen
Derde lijn	Gebruikt bij serieuze, levensbedreigende infecties wanneer geen eerste- of tweedelijnsantibioticum aan de resultaten van de cultuur- en gevoeligheidstesten voldoet.	Carbapenems

duel kunnen verschillen en beïnvloed kunnen worden door de omgeving, geografische lokalisatie, individuele flora, resistentie, leeftijd en het ras van de patiënt. Bactericide, oudere antibiotica met een lange $T^{1/2}$ die veilig en betaalbaar zijn, worden verkozen. Cefazoline is een typisch profylactisch antibioticum. Nieuwere en tweedelijnsantibiotica mogen niet routinematig als profylaxis gebruikt worden want dit zou resistentie in de hand werken. Zij blijven voorbehouden voor therapeutisch gebruik.

Het is heel belangrijk dat het profylactische antibioticum op de correcte tijdstippen toegediend wordt. De eerste dosis wordt 30 tot 60 minuten vóór de incisie of vlak na de inductie IV gegeven. Een tweede dosis is nodig als de operatie langer duurt dan 2 keer de $T^{1/2}$ van het antibioticum. Een IV toediening wordt verkozen voor de snelle en hoge Plasma Drug Concentration (PDC). Naast een antimicrobiële profylaxis moeten de anesthesie- en operatieduur zo kort mogelijk gehouden worden om een SSI te voorkomen. Vooral de niet-chirurgische anesthesieduur kan geminimaliseerd worden. Het operatieveld wordt pas na de inductie geschoren en nadien moet de operatie zo snel mogelijk worden gestart. Indien bij de inductie propofol gebruikt wordt, moet het strikt aseptisch bewaard en toegediend worden in een steriel spuitje. Een spuit met resterende propofol is vaak gecontamineerd door contact met de inspuitpunten en mag dus niet meer toegediend worden. Na de inductie en het scheren wordt de patiënt naar de operatiekamer gebracht. De chirurgie gebeurt strikt aseptisch en atraumatisch met behoud van de hemostase. Het personenverkeer in de operatiekamer moet tot een minimum beperkt worden. Een profylaxis wordt stopgezet na het sluiten van de chirurgische wonde of ten laatste binnen de 24 uur postoperatief. Enkel bij een grote inbreuk op de asepsis of een grote contaminatie wordt langer dan 24 uur een antibioticum peroraal, subcutaan of intramusculair doorgegeven. Antibiotica zijn ook geen vervangmiddelen voor een wondreiniging en -verzorging en mogen alleen samen met deze procedures toegediend worden. Indien een infectie aanwezig is, wordt het antibioticum logischerwijze therapeutisch aangewend.

Om het verspreiden van resistentie tegen te gaan, is het eerste grote streefdoel een verantwoord en verminderd profylactisch en therapeutisch gebruik. Dit moet samengaan met een betere hygiëne, desinfectie en steriliteit. Clinici mogen niet de neiging hebben om te grijpen naar breedspectrumantibiotica voor een profylactisch of therapeutisch gebruik zodat een adequate dekking van alle potentiële resistente micro-organismen bekomen wordt. Tweedelijnsantibiotica moeten voorbehouden blijven voor ernstige infecties omdat doeltreffende antibiotica dan noodzakelijk zijn en er geen tijd is om te wachten op het antibiogram. Door het gebruik van een antibioticum met een beperkt spectrum, het beste een eerstelijnsantibioticum, wordt de resistentievorming geminimaliseerd. De identificatie van de kiem op de infectieplaats is hiervoor belangrijk. Bovendien zijn er reeds verschillende resistentiepa-

tronen van kiemen waargenomen per isolatieplaats en bestaat er een grote variatie in resistentie tussen kiemen. Bij kiemen die reeds resistentie vertonen, moet de hoogst mogelijke veilige dosis van een antibioticum dat nog actief is, toegediend worden met het kortste doseringsinterval.

Subtherapeutische doseringen en het niet opvolgen van een doseringsschema zijn nefast voor het slagen van de therapie en kunnen de spreiding van antimicrobiële resistentie in de hand werken. De doseringen en doseringsintervallen moeten goed opgevolgd worden. Een verlengd antibioticumgebruik moet ten zeerste vermeden worden, zowel profylactisch als therapeutisch.

LITERATUUR

- Beal M.W., Brown D.C., Shofer F.S. (2000). The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Veterinary Surgery* 29, 123-127.
- Boerlin P.B., White D.G. (2006). Antimicrobial resistance and its epidemiology. In: Giguère S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. (editors). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 4th Edition, Blackwell Publishing, Oxford, p. 27-41.
- Boothe D.W. (2000). Do's and don'ts of antimicrobial therapy. In: Osborne C.A. (editor). *Current Veterinary Therapy XIII*. W.B. Saunders, Philadelphia, p. 33-40.
- Boothe D.M. (2006). Principles of antimicrobial therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36, 1003-1047.
- Bratzler D.W., Houck P.M. (2005). Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *The American Journal of Surgery* 189, 395-404.
- Brown D.C., Conzemius M.C., Shofer F., Swann H. (1997). Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210, 1302-1307.
- Burke J.F. (1961). The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 50, 161-168. Clarke C.R. (2006). Antimicrobial Resistance. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36, 987-1001.
- Cockshutt J. (2003) Principles of surgical asepsis. In: Slatter D. (editor). *Textbook of Small Animal Surgery*. 3rd Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 149-155.
- De Graef E., Decostere A., Devriese L.A., Haesebrouck F. (2004). Antibiotic resistance among fecal indicator bacteria from healthy individually owned and kennel dogs. *Microbial Drug Resistance* 10, 65-69.
- De Leener E., Decostere A., De Graef E., Moyaert H., Haesebrouck F. (2005). Presence and mechanism of antimicrobial resistance among enterococci from cats and dogs. *Microbial Drug Resistance* 11, 395-403.
- Dunning D. (2003). Surgical wound infection and the use of antimicrobials. In: Slatter D. (editor). *Textbook of Small Animal Surgery*. 3rd Edition, W.B. Saunders, Philadelphia p. 113-122.
- Eugster S., Schawalder P., Gaschen F., Boerlin B. (2004). A prospective study of postoperative surgical site infections in dogs and cats. *Veterinary Surgery* 33, 542-550.
- Fernandez A.H., Monge V., Garcinuno M.A. (2001). Surgi-

- cal antibiotic prophylaxis: effect in postoperative infections. *European Journal of Epidemiology* 17, 369-374.
- Fossum T.W., Willard M.D. (2007). Surgical infections and antibiotic selection. In: Fossum T.W. (editor). *Small Animal Surgery*. 3rd Edition, Mosby Elsevier, Boston, p. 79-89.
- Giguère S., Walker R.D., Abrams-Ogg A.C.G., Kruth S.A. (2006). Prophylactic use of antimicrobial agents. In: Giguère S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. (editors). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 4th Edition, Blackwell Publishing, Oxford, p. 339-344.
- Greene G.E., Dearmin M.G. (2006). Surgical and traumatic wound infections. In: Greene C.E. (editor). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 524-531.
- Greene G.E., Watson A.D.J. (2006). Antimicrobial chemotherapy. In: Greene C.E. (editor). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 274-301.
- Guardabassi L., Schwarz S., Lloyd D.H. (2004). Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 54, 321-332.
- Heldmann E., Brown D.C., Shofer F. (1999). The association of propofol usage and postoperative wound infection rate in clean wounds: A retrospective study. *Veterinary Surgery* 28, 256-259.
- Howe L.M., Boothe H.W. (2006). Antimicrobial use in the surgical patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36, 1046-1060.
- Kirk R.W. (1986). Prophylactic use of antimicrobial agents in surgical patients. In: Kirk R.W. (editor). *Current Veterinary Therapy IX*, Small Animal Practice, 9th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 24-26.
- Macintire D.K., Bellhorn T.L. (2002). Bacterial translocation: clinical implications and prevention. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 32, 1165-1178.
- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R. (1999). Guideline for prevention of surgical site infection. *American Journal of Infection Control* 27, 97-132.
- Mc Hugh G.J., Roper G.M. (1995). Propofol emulsion and bacterial contamination. *Canadian Journal of Anaesthesia* 42, 801-804.
- Moyaert H., De Graef E.M., Haesebrouck F., Decostere A. (2006). Acquired antimicrobial resistance in the intestinal microbiota of diverse cat populations. *Research in Veterinary Science* 81, 1-7.
- Nicholson M., Beal M., Shofer F., Brown D.C. (2002). Epidemiologic evaluation of postoperative wound infection in clean-contaminated wounds: A retrospective study of 239 dogs and cats. *Veterinary Surgery* 31, 577-581.
- Normand E.H., Gibson N.R., Carmichael S., Reid S.W.J., Taylor D.J. (2000). Trends of antimicrobial resistance in bacterial isolates from a small animal referral hospital. *The Veterinary Record* 146, 151-155.
- Pedersen K., Pedersen K., Jensen H., Finster K., Jensen V.F., Heuer O.E. (2007). Occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from diagnostic samples from dogs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60, 775-781.
- Pelaez F. (2005). The historical delivery of antibiotics from microbial natural products, can history repeat? *Biochemical Pharmacology* 71, 981-990.
- Prescott J.F., Hanna W.J.B., Reid-Smith R., Drost K. (2002). Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 43, 107-116.
- Remedios A. (1999) Complications of Wound Healing. In: Fowler D., Williams J.M. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Wound Management and Reconstruction*, Cheltenham, British small animal veterinary association, p. 141-142.
- Romatowski J. (1989). Prevention and control of surgical wound infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194, 107-114.
- Rosin E., Uphoff T.S. (1993). Cefazolin antibacterial activity and concentrations in serum and the surgical wound in dogs. *American journal of veterinary research* 54, 1317-1321.
- Southwood L.L. (2006). Principles of antimicrobial therapy: what should we be using? *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 22, 279 – 296.
- Tourmousoglou C.E., Yiannakopoulou E.C., Kalapothoki V., Bramis J., Papadopoulos J.S. (2008). Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61, 214-218.
- Van Kasteren M.E., Kullberg B.J., de Boer A.S., (2003). Adherence to local hospital guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: a multicentre audit in Dutch hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51, 1389-1396.
- Vasseur P.B., Levy J., Dowd E., Eliot J. (1988). Surgical wound infection rates in dogs and cats. Data from a teaching hospital. *Veterinary Surgery* 17, 60-64.
- Vasseur P.B., Paul H.A., Enos L.R. (1985). Infection rates in clean surgical procedures, a comparison of ampicillin prophylaxis versus a placebo. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 187, 825-827.
- Waguespack R.W., Burba D.J., Moore R.M. (2006). Surgical site infection and the use of antimicrobials. In: Auer J.A., Stick J.A. (editors). *Equine Surgery*. 3rd Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 40-87.
- Watson A.D.J., Sykes J.E. (2007). Antimicrobial drug use in dogs and cats In: Giguère S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. (editors). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 4th Edition, Blackwell Publishing, Oxford, p. 463-483.
- Weber W.P., Marti W.R., Zwahlen M., Misteli H., Rosenthal R., Reck S., Fueglistaler P., Bolli M., Trampuz A., Oertli D., Widmer A.F. (2008). The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Annals of Surgery* 247, 918-926.
- Weed H.G. (2003). Antimicrobial prophylaxis in the surgical patient, *Medical Clinics of North America* 87, 59-75.
- Weese J.S., Halling K.B. (2006). Perioperative administration of antimicrobials associated with elective surgery for cranial cruciate ligament rupture in dogs: 83 cases (2003-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229, 92-95.
- Whittem T.L., Johnson A.L., Smith C.W., Schaeffer D.J., Coolman B.R., Averill S.M., Cooper T.K., Merkin G.R. (1999). Effect of perioperative prophylactic antimicrobial treatment in dogs undergoing elective orthopaedic surgery. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215, 212-216.
- Wichmann M.W., Zellwegger R., DeMaso C.M., Ayala A., Chaudry I.H. (1996). Mechanism of immunosuppression in males following traumahemorrhage: critical role of testosterone. *Archives of Surgery* 131, 1186-1192.