

Preventief antibiotica toedienen om infecties te vermijden bij brandwonden?

Achtergrond

Infecties van brandwonden zijn een ernstige complicatie omdat de genezing van de wonde hierdoor kan vertragen en het risico van littekens toeneemt, en omdat een invasieve infectie soms fataal kan zijn. Antibioticaprofylaxie is één van de mogelijke interventies om infecties van brandwonden te voorkomen.

Samenvatting

Duiding

André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie

Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, et al. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 6.

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Wounds Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, EBSCO CINAHL (tot januari 2013)
- raadpleging van referentielijsten van relevante artikels
- geen restricties voor taal, publicatiedatum of studiecontext.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die de werkzaamheid en de veiligheid evalueren van antibioticaprofylaxie voor de preventie van infecties bij brandwonden; toediening van antibiotica: oraal of parenteraal, via respiratoire weg, intestinale decontaminatie met antibiotica, topische toepassing
- exclusiecriteria: **quasigerandomiseerde** studies, studies bij personen die reeds een geïnfecteerde wonde hadden, andere profylactische behandeling
- inclusie van 36 RCT's; toediening van topische antibiotica in 26 studies, via systemische weg in 7 studies, niet-resorbeerbare antibiotica voor darmdecontaminatie in 2 studies en via respiratoire weg in 1 studie.

Bestudeerde populatie

- 2 117 patiënten van alle leeftijden met om het even welk type brandwonde (bovenste of middenste huidlaag, onderhuids weefsel, vaten, zenuwen, pezen, beenderen).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: objectieve meting van de infectie van de brandwonde, invasieve infectie, infectiegerelateerde mortaliteit, ongewenste effecten gerelateerd aan de profylactische behandeling
- secundaire uitkomstmaten: objectieve meting van de wondgenezing, antibioticaresistentie, globale mortaliteit, hospitalisatieduur
- intention to treat analyse.

Resultaten

- topische antibiotica (N=26; n=1 329): zilverulfadiazine versus verband of huidsubstituut (N=11; n=645): meer infecties (OR 1,87; 95% BI van 1,09 tot 3,19; I² 0%) en langere hospitalisatieduur (gemiddelde verschil van 2,11 dagen met 95% BI van 1,93 tot 2,28 en I² 36%) bij patiënten in de zilverulfadiazinegroep

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van antibiotica voor de preventie van infecties bij brandwonden?

- systemische antibiotica bij patiënten zonder operatie (N=3 ; n=119):
 - ~ versus placebo of geen behandeling: geen significant verschil voor het aantal brandwondeninfecties (N=2)
 - ~ significant minder patiënten met pneumonie bij toediening van co-trimoxazol versus placebo (N=1, n=40): RR van 0,18 met 95% BI van 0,05 tot 0,72; geen verschil tussen antibiotica en controlegroepen voor sepsis (N=2)
- systemische antibiotica peri-operatief (N=4; n=390): werkzaamheid niet aangetoond
- selectieve darmdecontaminatie door lokale toediening van niet-resorbeerbare antibiotica (N=2; n=140):
 - ~ geen verschil op het vlak van werkzaamheid
 - ~ significant meer patiënten met een MRSA-infectie bij associatie van niet-resorbeerbare antibiotica met cefotaxim in vergelijking met placebo (RR van 2,22 met 95% van 1,21 tot 4,07) (N=1)
- antibiotica via inhalatie versus placebo (N=1; n=30): geen significante verschillen op het vlak van mortaliteit of sepsis
- significant meer ongewenste effecten in de antibioticagroep (1 meta-analyse met 4 studies: RR 3,12; 95% BI van 1,22 tot 7,97).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het profylactische effect van antibiotica bij patiënten met brandwonden beperkt is door het aantal en de kwaliteit van de huidige studies (vrij klein aantal studies met weinig patiënten en met een onduidelijk of hoog risico van bias voor elke vergelijking). De meeste evidentie bestaat voor zilverulfadiazine dat gepaard gaat met een verhoogd risico van infectie van brandwonden en met een langere hospitalisatieduur in vergelijking met verband of huidsubstituut, maar het risico van bias van deze bewijskracht is onduidelijk of groot. Het effect van andere vormen van antibioticaprofylaxie is momenteel niet duidelijk. In één kleine studie vermindert de incidentie van pneumonie door toediening van een specifiek systemisch antiobioticum.

Financiering van de studie Iberoamerican Cochrane Centre (Spanje), Universitat Autònoma de Barcelona (Spanje), Agence de Agència de Calidad del Sistema Nacional de Salud (Spanje), Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Mexico), NIHR/Department of Health (Engeland).

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten bekend.

Methodologische beschouwingen

Dit systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration is zeer minutieus weergegeven. Ook al staat de informatie soms in verspreide volgorde, toch zou men deze studie, die beantwoordt aan alle items van de PRISMA-criteria, stap voor stap kunnen reproduceren. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en bij discordantie kwam een derde auteur tussen. Bij de gegevensextratie contacteerden ze de auteurs van de oorspronkelijke studies wanneer bepaalde informatie niet duidelijk was of ontbrak. Alle vormen van bias zijn systematisch en grondig onderzocht volgens de criteria van de Cochrane Collaboration. De auteurs analyseerden de resultaten volgens het intention to treat principe. Ze evalueerden de heterogeniteit op basis van de I^2 -test en **publicatiebias** aan de hand van een funnel plot.

Door de uitgebreidheid van de studie zijn er ook veel indicatoren, met alle moeilijkheden vandien. Alle studies zijn ondergebracht in 6 vergelijkingen en elk van deze vergelijkingen telt een 10-tal uitkomstmaten.

De auteurs zochten naar studies in de periode van 1968 tot 2010. Heel wat elementen bemoeilijkten hun werk: variabele studiekeurmerken (oorzaken, grootte en graad van de brandwonde, plaats van interventie (ambulant, operatiekwartier ...)), verschillen in de eenheden van toewijzing (patiënt of wonde), verschillen in definities van infecties en in diagnostische procedures (klinisch, microbiologisch). Soms was een meta-analyse niet mogelijk en beperkten de auteurs zich tot een narratieve review.

De studies waren dikwijls klein en heteroog op het vlak van uitkomstmaten en van duur van de follow-up. Volgens de auteurs was er in 28 studies een hoog risico van bias en in 8 andere studies was het risico van bias niet duidelijk. De meeste studies volgden de CONSORT-aanbevelingen¹ niet op.

Resultaten in perspectief

Bij ernstige brandwonden zijn infecties de belangrijkste doodsoorzaak². In de hier besproken systematische review is het profylactische nut van zilverulfadiazine of van een ander lokaal, systemisch of via inhalatie toegediend antibioticum niet aangetoond voor de preventie van infecties. Het enige gunstige effect dat men kon vaststellen is de preventie van pneumonie door de toediening van co-trimoxazol aan patiënten zonder operatie, maar

het 95% betrouwbaarheidsinterval (0,05 tot 0,72) van dit resultaat is zeer ruim.

Een Australische richtlijn over de aanpak van ernstige brandwonden wijst erop dat necrotiserend weefsel een gunstige voedingsbodem is voor het woekeren van micro-organismen en dat de preventie van infecties prioritair is³. Deze aanbeveling geeft weinig gedetailleerde informatie. De auteurs bevelen omgevingsmaatregelen aan, een nauwkeurige opvolging, regelmatige kweekafnames, en systemische antibiotica met een specifieke indicatie en in overleg met een infectioloog.

Een richtlijn uit Nieuw-Zeeland beveelt tetanusprofylaxe aan (graad van aanbeveling C, gebaseerd op internationaal expertenadvies) en toepassing van zilverulfadiazine binnen de 72 uur⁴. De auteurs wijzen echter op de beperkte bewijskracht en melden dat het langdurige gebruik van zilverulfadiazine (langer dan 7 dagen) de genezing kan vertragen (graad van aanbeveling B, gebaseerd op relatief goede evidentie).

De BMJ publiceerde in 2010 een meta-analyse over profylactische behandelingen bij patiënten met brandwonden⁵. De auteurs stellen heel wat vroegere aanbevelingen sterk in vraag. Topische antibiotica hebben in deze meta-analyse geen gunstig effect. De auteurs besluiten dat systemische antibiotica wel een gunstig effect hebben bij patiënten met brandwonden, maar dat de methodologische kwaliteit van de gegevens gering is. Verder wijzen ze erop dat systemische antibiotica momenteel niet aanbevolen zijn, behalve peri-operatief en dat verder onderzoek nodig is om deze aanpak te evalueren.

De auteurs van een Cochrane review (2013) besluiten dat er veel soorten wondbedekkers beschikbaar zijn voor de behandeling van brandwonden, maar dat er voor geen enkele sterk bewijs van werkzaamheid bestaat. Verder besluiten ze dat er geen bewijs is voor de toepassing van zilverulfadiazine⁶. In een Cochrane review van 2010 besloten de auteurs reeds dat zilverhoudende wondbedekkers niet effectief zijn voor de preventie van infecties⁷.

In verband met de indicaties voor de toelating op de markt van zilverulfadiazine stelt de Transparantiecmissie in Frankrijk dat het werkelijke voordeel ('le Service Médical Rendu') beperkt is (advies van 18 september 2013)⁸.

Referenties

1. Consolidated Standards of Reporting Trials. <http://www.consort-statement.org/>
2. Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J Trauma* 2003;54:959-66.
3. NSW Department of Health. NSW Severe Burn Injury Service. Model of Care. 2004.
4. New Zealand Guidelines Group. Management of burns and scalds in primary care. The Accident Compensation Corporation, June 2007.
5. Avni T, Levcovich A, Ad-El DD, et al. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c241.
6. Wasiak J, Cleland H, Campbell F. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 3.
7. Storm-Versloot MN, Vos CC, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 3.
8. Commission de la Transparence. Haute Autorité de Santé. Avis 18 septembre 2013.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van studies met merendeels een hoog risico van bias, brengt geen bewijs aan dat antibiotica nuttig zijn voor de preventie van infecties bij brandwonden en toont aan dat zilverulfadiazine het risico van infecties zelfs kan verhogen.

Voor de praktijk

We beschikken niet over kwaliteitsvolle richtlijnen om met voldoende bewijskracht een profylactische behandeling met antibiotica te kunnen aanbevelen voor de preventie van infecties bij patiënten met brandwonden. Dit systematisch overzicht van goede methodologische kwaliteit, maar gebaseerd op studies van beperkte kwaliteit, toont aan dat de bewijskracht van een profylactische behandeling met antibiotica momenteel beperkt is en dat zilverulfadiazine in topische vorm mogelijk het risico van infectie doet toenemen.