

Pre- and intraoperative gut irrigation and antibiotics in colorectal surgery : a clinical and experimental study

Citation for published version (APA):

Mahabier, C. (1989). *Pre- and intraoperative gut irrigation and antibiotics in colorectal surgery : a clinical and experimental study*. Rijksuniversiteit Limburg.

Document status and date:

Published: 01/01/1989

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary and conclusions

Chapter 1

The aims of the studies presented in this thesis are reported briefly in this chapter.

Chapter 2

The sense or nonsense of bowel preparation is discussed especially in view of the opinions of some workers that bowel preparation is probably unnecessary. Several methods of preoperative bowel preparation are discussed with their pros and cons.

Conclusions

- Until data from adequate controlled clinical trials prove the contrary, large bowel preparation should be considered essential before colorectal surgery .
- Whole gut irrigation with balanced electrolyte solution or with polyethylene glycol until the rectal effluent is clear, is rapid, economical and well tolerated by patients. This method of bowel preparation is the best for its capacity to clean the colon.
- No reduction of bacterial colonic flora or decrease in postoperative septic complications is to be expected from bowel preparation alone.

Chapter 3

A historical review is given of attempts to clean the colon during operation in order to perform a primary resection and anastomosis. It resulted at last in the method as described by Dudley, nowadays used as the method of intraoperative colon irrigation. As indications for this procedure are mentioned: obstructing carcinomata, diverticulitis, perforations, major colonic haemorrhage, fistulae, closure of a colostomy and sometimes volvulus.

Contraindications to this procedure concern the suitability of the patient and local factors such as abscess or bowel ischaemia after resection.

The results reported in the literature up to December 1988 are shown in tables 1 and 2.

Chapter 4

The results of three prophylactic antimicrobial regimens combined with whole gut irrigation (WGI) were evaluated in 212 patients undergoing elective colorectal surgery.

Three groups were formed at random. The first group (72 patients) were given intramuscular oxytetracycline just before surgery; the second group (70 patients) received oral metronidazole and intravenous tobramycin. The third group (70 patients) received only metronidazole and neomycin in the irrigation fluid. All patients were prepared by WGI on the day before surgery, and the procedure was well tolerated in 95% of them. In 5% the irrigation had to be stopped and the patients were excluded from this study.

Abdominal wound infection occurred in 19.4% (14/72) in group 1, in 18.6% (13/70) in group 2 and in 2.9% (2/70) in the group 3 patients. The occurrence of septicaemia (group 1: 11% (8/72); group 2: 9% (6/70); group 3: 0%) and the overall frequency of anastomotic leakage (group 1: 22% (14/72); group 2: 17% (10/70); group 3: 3% (3/70) were both significantly reduced in group 3 compared with groups 1 and 2.

Anastomotic leakage in all patients (N=74) undergoing anterior resection was investigated radiographically on the 10th day. A highly significant reduction in the total anastomotic leakage rate was achieved in group 3. This rate was 7.7% (2/26), compared with 36% (9/25) in group 1 and 26% (6/23) in group 2.

After this trial had been finished, all patients admitted for elective colorectal surgery underwent WGI with metronidazole and neomycin in the irrigation fluid. The results in 215 patients studied prospectively with this regimen once again confirmed the data from group 3. It is **concluded** that very short term antimicrobial prophylaxis with neomycin and metronidazole in the irrigation fluid alone appears to be very effective in reducing wound infections and septicaemia, and -most important of all- yields a dramatic reduction in anastomotic leakage.

Chapter 5

In this chapter the experience and the results with the intraoperative colon irrigation are reported. Forty-one patients with a mean age of 66 years underwent intraoperative colon irrigations for various reasons, followed by resection and primary anastomosis of the left colon. A protective diverting colostomy was used in only two patients with technically imperfect low anterior anastomoses. Uneventful anastomotic healing occurred in all patients, except in two with peritonitis carcinomatosa who developed clinical leakages. In total, four patients died, three from cardiopulmonary complications and one due to the complications of widespread carcinoma together with anastomotic leakage.

Conclusions

- The intraoperative colon irrigation procedure enables us to create an elective environment at "non elective" times in colorectal surgery, permitting a safe one-stage operation in most patients with obstructions of the left colon.
- If certain criteria are fulfilled, this procedure enables primary resection and anastomosis to be performed with a low mortality and complication rate. It offers the patients:
 - no stomal problems
 - one-stage procedure with single hospitalisation
 - shorter hospital stay with financial savings to the community
 - better quality of life.

Chapter 6

Some new instruments were developed in order to increase the safety and ease of the procedure. With these instruments the intraoperative colon irrigation procedure could be performed without any spillage at all, as discussed in this chapter and shown in a video film.

Chapter 7

The aim of this study was to evaluate the antibiotics used in the clinical trial (chapter 4) in a similar way in an experimental septic model. The question posed was: Can a useful selection or rejection of antibiotic prophylaxis in colorectal surgery be done with this model prior to its application in longlasting clinical trials? The intra-abdominal septic model described by Lahnborg et al. was used for this purpose. Some new antibiotics whose effectiveness in colorectal surgery have been claimed were also tested. Rats, given beef food to change their intestinal flora (which then became comparable with that of humans), were used. Six groups, each containing 12 animals, were formed non selectively and each antibiotic was tested in a separate group. The following parameters for the evaluation of the efficacy of antibiotics were used: time of death, number of abscesses, presence of adhesions, peritonitis. All surviving animals were sacrificed on the 14th day and intra-abdominal assessment of the parameter was done.

The ineffectiveness of oxytetracycline for controlling aerobic and anaerobic septic complications was demonstrated in this model (which was also the case in the clinical study). Neomycin/metronidazole, Augmentin^R, Timentin^R and imipenem were shown to be highly effective for use as prophylaxis.

Conclusions

- The model of Lahnborg et al. simulating intra-abdominal sepsis has been suggested for predicting the effectiveness of any antibiotic to be used in colorectal surgery. Exclusion or selection of antibiotics seems possible using this model.
- The mortality in this experimental model could not be explained by the increased count of colonic bacteria in animals given beef food. The unbalanced diet, resulting in a decreased general resistance, is probably the most important factor causing the deaths in this septic model.
- Oral administration of neomycin and metronidazole appeared to be very effective in preventing mortality and adhesion formation. The same results were accomplished using parenteral Augmentin^R, Timentin^R or imipenem.
- Antibiotics effective against the major colonic bacteria seemed to decrease the extent of intra-abdominal adhesion formation.

Chapter 8

The main question posed in this study was: could antibiotics prevent the impaired healing of an anastomosis in the presence of infection?

Five groups containing 24 rats each were formed at random. Group 1 received no bowel preparation and no antibiotics. In group 2 whole gut irrigation (WGI) was used as bowel preparation but no antibiotics were given. All rats in group 3 underwent WGI and received antibiotics. In group 4 intraoperative colon irrigation (ICI) was performed as bowel preparation. Previously infected Vicryl^R was used to perform the anastomoses. No antibiotics were given. In group 5 infected Vicryl^R and antibiotics were used.

Bursting pressure (BP) measurement was chosen as a parameter of anastomotic healing.

No intergroup statistical differences in BP were noted and one might conclude that antibiotics did not influence the anastomotic healing. It is shown that this conclusion is not correct due to the influence of adhesion formation on the BP.

Conclusions

- The bursting pressure is unreliable as a parameter for the study of anastomotic healing in fully comparable groups of rats using an infection model, unless the (infected) anastomosis can be studied in complete isolation from adhesion formation.
- ICI as a procedure for obtaining a totally clean colon is safe, rapid and easier to perform than WGI in animal experiments.
- Antibiotics inhibit adhesion formation ($p < 0.05$).

Chapter 9

Even high level of appropriate antibiotics do not prevent wound infections in colorectal surgery when there is massive bacterial contamination from the unprepared intestine.

In this experimental study, methods for decontaminating the colon during the intraoperative colon irrigation procedure were investigated *in-vitro* and *in-vivo*.

Polyvinyl pyrrolidone iodine (PVP-I) has been shown to be a safe and effective broad spectrum antibacterial agent and is known to exert its action rapidly. Therefore this agent was tested for its capacity to decontaminate the colon. Secondly, the influence of oxygen on the anaerobic colonic flora was investigated.

In-vitro studies: Faeces obtained from four healthy volunteers and from four rats were exposed to PVP-I and neomycin/metronidazole.

In-vivo studies: Three groups of rats, each containing of 9 animals, were separated at random. All rats underwent intraoperative colon irrigation with saline. In the control group only intraoperative colon irrigation was performed; in the PVP-I group after saline irrigation, the colon was irrigated with 60 ml of 1% PVP-I. In the oxygen group after irrigation, the colon was blown through with 100% oxygen for 5 minutes. Twenty minutes after the procedure a 3 cm segment of the descending colon was excised and prepared for aerobic and anaerobic cultures.

In-vitro studies: Treatment with 1% PVP-I resulted within 10 minutes in elimination of nearly all aerobic and anaerobic microorganisms ($p < 0.002$). Treatment with metronidazole and neomycin showed a slow reduction in the anaerobes, but no effect at all on the aerobic flora within 60 minutes.

In-vivo studies: Significant rapid reduction ($p < 0.0001$) of the total colonic flora occurred after irrigation with 1% PVP-I. In the group treated with oxygen, no reduction in the colon flora was noticed.

Conclusion

PVP-I (1%) in combination with the intraoperative colon irrigation, did appear to be highly effective for acute colon decontamination.

Chapter 10

The lessons learned from clinical and experimental studies reported in this thesis and which are important for the clinical practice of colorectal surgery are summarised in the algorithm in this chapter.

Samenvatting en conclusies

In **hoofdstuk 1** worden de doelstellingen van dit proefschrift ('Pré- en intra-operatieve darmlavage en antibiotica in de colorectale chirurgie: een klinisch en experimenteel onderzoek') in het kort besproken.

Op basis van literatuurstudie wordt in **hoofdstuk 2** de zin van pré-operatieve darmvoorbereiding besproken. De mening van sommige onderzoekers, dat darmvoorbereiding niet nodig is, wordt kritisch getoetst. Verschillende methoden voor pré-operatieve darmvoorbereiding worden inclusief hun pro's en contra's besproken.

De **conclusies** hieruit getrokken luiden als volgt:

- Totdat het tegendeel bewezen is door gecontroleerde, klinische, prospectieve studies moet pré-operatieve darmvoorbereiding in de colorectale chirurgie essentieel geacht worden.
- Totale darmlavage met een uitgebalanceerde electrolyt-oplossing of met polyethyleenglycol totdat het effluent helder is, is snel, economisch en wordt goed verdragen door de patiënt. Deze methode van darmvoorbereiding geniet de voorkeur, gezien haar vermogen om het colon te reinigen.
- Vermindering van de bacteriële darmflora en van post-operatieve infecties ten gevolge van darmvoorbereiding alleen, is niet te verwachten.

In **hoofdstuk 3** wordt een historisch overzicht gegeven van de pogingen om het colon te reinigen tijdens de operatie ten einde een primaire resectie en anastomose uit te voeren. Deze resulteerde tenslotte in de methode zoals die door Dudley beschreven is en die tegenwoordig in gebruik is als dé methode voor intra-operatieve colonlavage. Als indicaties voor deze procedure worden genoemd: obstruerende carcinomen, diverticulitis, perforaties, massaal bloedverlies uit het colon, fistels, sluiten van een colostomie en soms volvulus.

Contra-indicaties bij deze procedure hebben betrekking op de algehele klinische toestand van de patiënt en op lokale factoren zoals een abcessen of slechte vascularisatie van het colon na resectie.

In de tabellen 1 en 2 (p. 32-33) wordt een overzicht gegeven van de resultaten met deze methode in de literatuur tot 1 januari 1989.

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van drie profylactische antimicrobiële methodes, gecombineerd met totale darmlavage, prospectief geëvalueerd bij 212 patiënten, die electieve colorectale chirurgie ondergingen. Drie gerandomiseerde groepen werden gevormd. De eerste groep (72 pat.) kreeg vlak voor de operatie intramusculair oxytetracycline. De tweede groep (70 pat.) kreeg oraal metronidazole en intraveneus tobramycine. De derde groep (70 pat.) kreeg alleen metronidazole en neomycine in de spoelvoelstof.

Alle patiënten ondergingen pré-operatief een totale darmlavage. Deze werd door 95% goed verdragen. Bij 5% moest het spoelen om diverse redenen worden gestopt, waarna deze patiënten werden uitgesloten van dit onderzoek.

Abdominale wondinfectie kwam voor bij 19,4% (14/72) van de patiënten in groep 1, bij 18,6% (13/70) ervan in groep 2 en bij 2,9% (2/70) ervan in groep 3. Sepsis (groep 1: 11% (8/72); groep 2: 9% (6/70); groep 3: 0%) en het optreden van naadlekkage (groep 1: 22% (14/72); groep 2: 17% (10/70); groep 3: 3% (3/70)) waren beide significant verminderd in groep 3 vergeleken met de groepen 1 en 2.

De anastomosen bij alle patiënten (N=74) die een anterieure resectie ondergingen, werd op de 10e dag röntgenologisch onderzocht. In groep 3 werd een hoog significante vermindering van het totaal aantal naadlekkages bereikt namelijk 7.7% (2/26), vergeleken met 36% (9/25) in groep 1 en 26%(6/23) in groep 2.

Na het beëindigen van dit onderzoek, ondergingen alle patiënten, die voor electieve colorectale chirurgie opgenomen werden, een totale darmlavage met metronidazole en neomycine in de spoelvlloeistof. De resultaten bij 215 patiënten, die prospectief bestudeerd werden met deze methode, bevestigden nog eens de resultaten van groep 3.

Geconcludeerd wordt, dat antimicrobiele profylaxe met neomycine en metronidazole in de spoelvlloeistof heel doeltreffend blijkt te zijn voor het verminderen van wondinfectie, sepsis en -het allerbelangrijkste- een aanzienlijke vermindering oplevert van het aantal naadlekkages.

Hoofdstuk 5 bevat de ervaringen met en resultaten van intra-operatieve colonlavage. Eenenvertig patiënten met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar ondergingen om diverse redenen intra-operatieve lavage, gevolgd door resectie en primaire anastomose van het linker colon. Slechts bij twee patiënten met een technisch onvolkomen lage anterieure anastomose werd een "beschermende" anus praeternaturalis aangelegd.

Bij alle patiënten vond een normale genezing van de naad plaats, behalve bij twee met peritonitis carcinomatosa. Zij kregen een klinische lekkage. In totaal overleden vier patiënten, drie door cardiopulmonaire complicaties; een patiënt aan de gevolgen van uitgebreide tumormetastasen en tevens naadlekkage.

Conclusies:

- Met behulp van de intra-operatieve colonlavage hoeven de meeste patiënten met een obstructie van het linker colon maar één keer geopereerd te worden.
- Als aan bepaalde criteria voldaan is, kan primaire resectie en anastomose worden uitgevoerd met een laag mortaliteits- en complicatiepercentage.

De voordelen voor de patiënt zijn:

- geen complicaties van een stoma;
- eenmalige operatie en ziekenhuisopname;
- korter verblijf in het ziekenhuis, wat een financiële besparing voor de gemeenschap betekent;
- een kwalitatief beter leven.

In **hoofdstuk 6** wordt een drietal nieuwe instrumenten besproken die ontwikkeld zijn ten einde de veiligheid en het gemak van de procedure te verbeteren. Met deze instrumenten kon de intra-operatieve colonlavage uitgevoerd worden zonder enige 'spilling', zoals in dit hoofdstuk is besproken. In een videofilm wordt de techniek van de intra-operatieve colonlavage met behulp van deze instrumenten gedemonstreerd.

Hoofdstuk 7 omvat de beschrijving en de resultaten van een onderzoek dat tot doel had de antibiotica, die in het klinische onderzoek werden gebruikt, op gelijke wijze in een experimenteel infectiemodel te evalueren. De vraagstelling luidde: is met dit model selectie of uitsluiting van antibiotica mogelijk, voordat deze in langdurige klinische studies als profylaxe worden toegepast? Voor dit doel werd gebruik gemaakt van het intra-abdominale infectiemodel, zoals beschreven door Lahnborg et al. Ook werden enkele nieuwe antibiotica getest, waarvan in de colorectale chirurgie beweerd wordt dat zij doeltreffend zijn. Er werd gebruik gemaakt van ratten, die 'beef food' kregen om hun darmflora te veranderen, zodat deze vergelijkbaar werd met die van mensen. Er werden a-select zes groepen gevormd, elk bestaande uit 12 dieren. Elk antibioticum werd in een afzonderlijke groep onderzocht.

De volgende parameters voor de evaluatie van de effectiviteit van de antibiotica werden gebruikt: tijdstip van overlijden, aantal abscessen, aanwezigheid van verklevingen en/of peritonitis. De overlevende dieren werden op de veertiende dag intra-abdominaal geëvalueerd op de aanwezigheid van abscessen, adhesies of peritonitis. In dit model werd de ineffectiviteit van oxytetracycline aangetoond, voor wat betreft het onder controle krijgen van aerobe en anaerobe infectieuze complicaties. Hetzelfde was het geval in het klinische onderzoek. Neomycine/metronidazole, Augmentin^R, Timentin^R en imipenem bleken bijzonder doeltreffend als profylaxe.

Conclusies

- Met het model van Lahnborg et al. bleek het mogelijk te zijn de effectiviteit van antibiotica te voorspellen, die als profylaxe in de colorectale chirurgie gebruikt zouden kunnen worden.
- De mortaliteit in dit experimentele model kan niet verklaard worden door het toegenomen aantal darmbacteriën. Het onevenwichtige dieet, waarvan een verminderde algemene weerstand het gevolg is, is waarschijnlijk de belangrijkste factor waardoor de sterfgevallen in dit infectieus model veroorzaakt werden.
- Orale toediening van neomycine en metronidazole bleek bijzonder effectief te zijn, wat betreft het verminderen van mortaliteit en adhesies. Dezelfde resultaten werden bereikt met het gebruik van Augmentin^R, Timentin^R of imipenem.
- De mate van intra-abdominale adhesievorming bleek verminderd te worden door antibiotica die ook effectief waren tegen een groot deel van de darmbacteriën.

In **hoofdstuk 8** is een onderzoek beschreven, waarvan de belangrijkste vraagstelling was: kunnen antibiotica een ongehinderde genezing van de anastomose bewerkstelligen in geval van een lokale infectie?

Vijf groepen, elk bestaande uit 24 ratten, werden 'at random' gevormd. Groep 1 kreeg noch darmvoorbereiding, noch antibiotica. In groep 2 werd totale darmlavage gebruikt als darmvoorbereiding, maar er werd geen antibiotica toegediend. Alle ratten in groep 3 ondergingen totale darmlavage en kregen antibiotica. In groep 4 werd intra-operatieve colon lavage toegepast als darmvoorbereiding. Geïnfecteerd Vicryl^R werd gebruikt voor het maken van de anastomosen. Er werd geen antibiotica gegeven. In groep 5 werd én geïnfecteerd Vicryl^R én antibiotica gebruikt. Het meten van de 'bursting pressure' (BP) werd gekozen als parameter voor het genezen van de anastomose. Er werden geen statistische verschillen in de BP tussen de groepen genoteerd en men zou geneigd zijn te concluderen, dat antibiotica geen invloed hebben op genezing van de anastomose. Aangetoond wordt, dat deze conclusie niet juist is door de invloed van adhesievorming op BP.

Conclusies

- De 'bursting pressure' is onbetrouwbaar als parameter voor het bestuderen van de genezing van een anastomose in volledig vergelijkbare groepen ratten, bij het gebruik van een infectie-model, tenzij de (geïnfecteerde) anastomose geheel afgezonderd van adhesievorming bestudeerd kan worden.
- In dierexperimenten is de intra-operatieve colon lavage als methode voor het verkrijgen van een totaal schoon colon veilig, snel en bovendien eenvoudiger uit te voeren dan de totale darmlavage.
- Antibiotica verhinderen adhesievorming ($p < 0,05$).

In de colorectale chirurgie biedt zelfs een hoge antibioticaspiegel geen adequate preventie tegen wondinfecties, indien er bacteriële contaminatie plaatsvindt vanuit de onvoorbereide darmen. In deze experimentele studie werden *in-vitro*- en *in-vivo*-methoden onderzocht om het colon te decontamineren tijdens de operatie. Het is bekend, dat polyvinylpyrrolidone-jodium (PVP-J) een veilig en doeltreffend breed spectrum bactericide middel is en dat het snel werkt. In **hoofdstuk 9** werd PVP-J onderzocht op zijn vermogen het colon te decontamineren. Bovendien werd de invloed van zuurstof op de anaerobe darmflora nagegaan.

In-vitro onderzoek: faeces, verkregen van vier gezonde vrijwilligers en van vier ratten, werd blootgesteld aan PVP-J en neomycine/metronidazole.

In-vivo onderzoek: drie groepen ratten, elk bestaande uit 9 dieren, werden "at random" samengesteld. Alle ratten ondergingen intra-operatieve colonlavage met fysiologisch zout. In de controlegroep werd alleen intra-operatieve colonlavage uitgevoerd. In de PVP-J groep werd, na het spoelen met fysiologisch zout, het colon nagespoeld met 60 ml 1% PVP-J. In de zuurstofgroep werd het colon, na spoeling, gedurende 5 minuten doorgeblazen met 100% zuurstof. Twintig minuten na deze handeling werd een 3 cm lang segment van het colon descendens geëxideerd en geprepareerd voor een aerobe en een anaerobe kweek.

In-vitro onderzoek: Behandeling met 1% PVP-J resulteerde binnen 10 minuten in de eliminatie van nagenoeg alle aerobe en anaerobe micro-organismen ($p < 0,002$). Behandeling met metronidazole en neomycine liet na 60 minuten een langzame afname van de anaeroben zien, doch had geen enkel effect op de aerobe flora.

In-vivo onderzoek: er deed zich na spoelen met 1% PVP-J, een significante en snelle vermindering voor ($p < 0,0001$) van de totale darmflora. In de groep die behandeld werd met zuurstof werd geen reductie van de darmflora bemerkt.

Conclusie

1% PVP-J bleek, in combinatie met intra-operatieve colonlavage, een bijzonder effectief middel te zijn voor wat betreft acute decontaminatie van het colon.

In **hoofdstuk 10** is het algoritme voor de chirurgische behandeling van colonaandoeningen opgenomen. Dit protocol is gebaseerd op de lessen geleerd uit de klinische en experimentele studies die in dit proefschrift beschreven worden en die van belang zijn voor de colonchirurgie.