

·临床研究·

磷霉素联合阿米卡星预防经直肠前列腺穿刺活检术后感染的临床应用

袁渊, 罗兵锋, 程小宝, 邢亚平, 廖苏才, 易翔, 罗光彦, 卢振权*
(香港大学深圳医院 泌尿外科, 广东 深圳 518053)

摘要: **目的** 回顾性观察磷霉素联合阿米卡星预防经直肠前列腺穿刺活检术后感染的有效性和安全性。**方法** 选择2016年1月至2020年12月在香港大学深圳医院接受经直肠前列腺穿刺活检的221例患者进行回顾性研究分析。对照组(95例)采用环丙沙星联合阿米卡星的经验性预防性抗菌方案, 观察组(126例)接受磷霉素联合阿米卡星预防性抗菌治疗。回顾两组患者的基线特征及经直肠前列腺穿刺活检术后2周内无症状菌尿和尿路感染的发生情况。**结果** 两组患者在平均年龄、前列腺体积和前列腺特异抗原(prostate-specific antigen, PSA)的差异均无统计学意义($P>0.05$)。共出现无症状菌尿11例, 其中观察组2例(1.59%), 对照组9例(9.47%), 差异有统计学意义($P=0.02$); 共有15例患者出现了症状性尿路感染, 其中观察组2例(1.59%), 明显少于对照组的13例(13.68%), 差异有统计学意义($P<0.01$)。两组患者均未发现抗生素药物不良反应。**结论** 磷霉素联合阿米卡星是一种安全有效的经直肠前列腺活检术后感染预防方案。

关键词: 磷霉素; 经直肠前列腺穿刺活检; 预防; 感染; 并发症

中图分类号: R691.3

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)03-052-04

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.03.12

Clinical application of fosfomycin combined with amikacin in preventing infection after transrectal prostate biopsy

Yuan Yuan, Luo Binfeng, Cheng Xiaobao, Xing Yaping, Liao Sucui, Yi Xiang, Luo Guangyan, Lu Zhenquan
Department of Urology, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518053, China
Corresponding author: Lu Zhenquan, E-mail: 36137980@qq.com

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of fosfomycin combined with amikacin in prevention of postoperative infection after transrectal prostate biopsy. **Methods** Between January 2016 and December 2020, a total of 221 patients who underwent transrectal prostate biopsy were retrospectively included. The control group (95 patients) received an empirical prophylactic antimicrobial regimen of ciprofloxacin combined with amikacin. The observation group (126 patients) received a prophylactic antimicrobial regimen of fosfomycin combined with amikacin. The baseline characteristics of the patients of two groups, the occurrence of asymptomatic bacteriuria, and urinary tract infection within 2 weeks after transrectal prostate biopsy were reviewed. **Results** No significant differences were detected regarding mean patient age, prostate volume, and prostate-specific antigen (PSA) levels between the two groups. A total of 11 cases of asymptomatic bacteriuria were detected, including 2 cases in the observation group (1.59%) and 9 cases in the control group (9.47%). Statistical difference was found between the two groups ($P=0.02$). A total of 15 patients developed symptomatic urinary tract infection, of which 2 cases (1.59%) in the observation group were significantly less than 13 cases (13.68%) in the control group ($P<0.01$). There were no side effects due to the antibiotic regimen in either group. **Conclusions** Fosfomycin combined with amikacin is a safe and effective protocol to prevent infectious complications follow transrectal prostate biopsy.

Keywords: Fosfomycin; Transrectal prostate biopsy; Prophylaxis; Infection; Complications

经直肠前列腺穿刺活检目前依然是确诊前列腺癌最常用的方法之一,但其术后感染并发症的发生率不容忽视,甚至有逐年升高的趋势^[1]。预防性抗菌药物能够在一定程度降低经直肠前列腺穿刺活检术后感染性并发症的发生,但在给药途径、用药疗程和最佳的药物选择上尚未达成共识^[2-3]。氟喹诺酮类药物是传统上标准的预防性药物,但由于其在直肠菌群中的耐药问题,预防效果受到质疑。本研究获得香港大学深圳医院伦理委员会批准,批准文件编号:伦[2022]196。回顾性分析了2016年1月至2020年12月期间在香港大学深圳医院接受经直肠前列腺穿刺活检221例患者的临床资料,观察磷霉素联合阿米卡星预防经直肠前列腺穿刺活检术后感染的疗效,并与环丙沙星联合阿米卡星方案做对比,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 共221例经直肠前列腺穿刺活检的患者纳入本研究,年龄54~84岁,术前血清总前列腺特异抗原(total prostate-specific antigen, tPSA) 3~210 ng/ml,前列腺体积33~87 ml。入组所有患者均符合前列腺穿刺指征,即至少满足以下其中一条:①直肠指诊触及前列腺结节。②影像学检查发现前列腺异常影像。③血tPSA大于10 ng/ml。④血tPSA 4~10 ng/ml,游离PSA与总PSA比值(f/tPSA)异常或前列腺特异性抗原密度(PSAD)异常。入组患者排除标准:①术前发热或尿培养阳性。②严重的心肺功能不全或凝血障碍。③穿刺前1周内应用抗生素治疗情况。④既往有拟应用抗生素药物过敏史的情况。

1.2 分组及用药 根据预防性用药方案将上述病例分为两组:环丙沙星联合阿米卡星组(对照组)95例,为2016年1月至2018年2月常规使用的预防性抗生素方案,具体为:环丙沙星0.2 g联合阿米卡星0.4 g静脉点滴,首剂自术前30 min开始,每12 h一次,连续3 d;磷霉素联合阿米卡星组(观察组)126例,为2018年3月至2020年12月使用的预防性抗生素方案,具体为:术前30 min应用磷霉素3 g口服联合阿米卡星0.4 g静脉点滴,术后24 h再次口服磷霉素3 g。

1.3 穿刺前评估及准备 穿刺前评估包括完整病史询问(包括高血压、糖尿病等基础疾病病史)、体格检查、尿常规和尿培养及血PSA等生化检查、以及盆腔核磁检查,穿刺活检前一周暂停抗凝药物治

疗,必要时以低分子肝素桥接。穿刺当日清晨予以磷酸钠盐灌肠一次,术前完善知情同意告知。

1.4 穿刺方法 两组的穿刺方法相同:患者取屈髋屈膝左侧卧位,5%碘伏常规消毒会阴部皮肤及直肠黏膜,应用咪达唑仑(或地西洋)联合曲马多静脉镇静镇痛。使用BK公司Flex focus 400实时双平面超声1808探头进行经直肠超声检查,Bard 18G一次性自动活检枪配合直肠穿刺探头,所有患者常规采用“12+X”的系统穿刺法穿刺。穿刺术毕予以碘伏纱布直肠内填塞压迫止血,24 h内取出。

1.5 观察指标及方法 回顾性比较两组患者的平均年龄、PSA水平、前列腺体积及糖尿病病史等指标,所有患者都被要求在穿刺后2周内进行随访,观察并记录术后无症状菌尿和有症状的尿路感染(包括无发热性尿路感染和发热性尿路感染)的发生、药物不良反应等。无症状菌尿的定义为:患者穿刺后第一天晨中段尿培养阳性但无任何临床症状。无发热性尿路感染定义为:发热体温 $<38^{\circ}\text{C}$,排尿困难伴有脓尿,而脓尿的定义为:中段尿白细胞计数(WBC)大于 10 个/ mm^3 。发热性尿路感染定义为:体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 伴有任一下尿路症状(如尿频、尿急、耻骨上压痛或排尿困难),尿培养阳性或者阴性。

1.6 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析,非正态分布的剂量采用中位数(四分间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,两组间比较采用Mann-Whitney秩和检验;计数资料用例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组患者在平均年龄、血PSA水平、前列腺体积,糖尿病病史方面差异无统计学意义。见表1。

2.2 术后感染情况比较 活检后2周内,两组共有无症状菌尿11例,其中观察组2例(1.59%),对照9例(9.47%),差异有统计学意义($P=0.02$)。两组共有症状性尿路感染15例,其中观察组2例(1.59%),对照组13例(13.68%),差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。无发热性尿路感染观察组和对照组分别为1例(0.79%)和7例(7.37%),根据细菌培养结果给予口服抗生素治疗无需延长住院时间;其余有症状性尿路感染患者延长住院时间接受静脉注射抗生素治疗,出院时改为口服抗生素。两组均未发现明确的预防抗生素药物不良反应。

表1 两组一般资料比较[M(Q1, Q3)]

组别	例数	年龄(岁)	血PSA(ng/ml)	前列腺体积(ml)	糖尿病病史[例(%)]
观察组	126	70.00(65.00,75.00)	13.00(9.00,18.00)	45.50(41.75,51.25)	11(8.70)
对照组	95	71.00(65.00,75.00)	13.00(8.00,17.00)	44.00(39.00,51.00)	8(8.40)
Z/ χ^2 值		-0.29	-0.63	-1.63	0.01
P值		0.77	0.53	0.10	0.94

表2 两组穿刺后尿路感染有关指标比较[例(%)]

组别	例数	无症状菌尿	无发热尿路感染		
			感染	感染	感染
观察组	126	2(1.59)	1(0.79)	1(0.79)	2(1.59)
对照组	95	9(9.47)	7(7.37)	6(6.32)	13(13.68)
χ^2 值		5.55	4.96	3.74	12.528
P值		0.02*	0.03*	0.05*	<0.01

注: *表示采用校正卡方。

3 讨论

随着我国人口老龄化进程加快、高丝氨酸和蛋氨酸的饮食结构变化以及医疗诊断水平的提高,前列腺癌发病率呈明显上升趋势^[4]。在医疗领域,通过经直肠前列腺穿刺活检是目前诊断前列腺癌的标准方法之一,全世界每年约数百万人次接受此项操作^[1]。但经直肠前列腺穿刺活检术后的感染问题逐渐成为了该医疗手段最严重的并发症之一,根据Loeb等^[5]的相关研究表明其术后感染并发症的发生率可高达5%。

针对经直肠前列腺穿刺活检术后的感染并发症目前常用的方法是使用抗生素预防手段,这是因为如果活检过程中前列腺内存在足够浓度的抗生素,自活检针植入的细菌的存活将受到限制,从而减少导致临床感染的机会^[6]。Yang等^[7]通过9项临床试验对比了使用抗生素预防与不预防在术后菌尿、菌血症、发热、泌尿系感染和住院方面的差异性。Carignan等^[8]回顾性研究分析了5 798例接受经直肠前列腺穿刺活检的患者的数据,研究显示经直肠前列腺穿刺后脓毒症的发生率从2002年至2009年的0.52%到2010年至2011年的2.15%不等。而目前所有的抗菌药预防中主要以氟喹诺酮主^[1], Wagenlehner^[9]在全球范围统计发现有92.5%的患者在前列腺穿刺活检术前使用了氟喹诺酮类药物。以我国为例,根据全国细菌耐药监测网发布的《2018年全国细菌耐药监测报告》发现,大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药率平均达到了50.8%^[10],这一结果也引发了人们对于氟喹诺酮耐药菌和脓毒症风险的关注。针对这些问题,目

前医疗领域也提出了一些应对措施,例如Batura等^[11]报道,在氟喹诺酮类药物预防中加入阿米卡星对预防经直肠超声(transrectal ultrasound, TRUS)引导下活检后感染有显著益处,这是通过抗生素药物的组合来控制尿路感染的发生率。另外Yang等^[12]在2016年的一项荟萃分析中以3项随机对照试验(659例患者)和5项病例对照研究(3 404例患者)评估了菌尿、菌血症、发热、泌尿系感染、住院以及尿液和血液中分离的抗药性细菌,结果发现明显有利于扩大抗生素的使用,这也就是说如果在基本的抗生素预防措施中加入其他抗生素,能够减少严重感染和耐药性,尤其对于高危患者可能更加受益。因此我们在研究的初期阶段也使用了环丙沙星联合阿米卡星的抗生素预防方案,对比本研究的对照组结果来看,本次研究中的环丙沙星联合阿米卡星组的症状性尿路感染患者达13例,占比13.68%,与目前文献报道的以氟喹诺酮为主体的预防方案相比并无明显优势^[13]。因此,还需要对这一预防方案进行改善。而磷霉素是一种丙酮酰转移酶抑制剂,通过抑制肽聚糖从而抑制细菌壁的生物合成^[14]来发挥抗菌活性,其细菌耐药率低(3%),很少与氟喹诺酮类药物交叉耐药^[15],所以它对革兰氏阳性球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、肠球菌、革兰氏阴性菌和多重耐药菌株(90%)^[16]都有很好的杀菌活性。基于磷霉素的特性,本次研究选择使用磷霉素(替换环丙沙星)联合阿米卡星作为经直肠前列腺穿刺新的预防方案,在126例观察组患者中,仅2例出现症状性尿路感染,其中无热性和发热性尿路感染各1例,而对照组患者中有13例出现症状性尿路感染相比,两组差异有统计学意义,也并没有发现因磷霉素所致的药物不良反应,这与现有的相关研究结果相似^[17-18],因此磷霉素可以看做是以喹诺酮为基础的经直肠前列腺活检预防方案的一种良好的替代方案,此外本次研究发现术后发生的无症状菌尿、无热性尿路感染以及发热性尿路感染的例数,观察组均少于对照组。

关于经直肠前列腺穿刺活检的抗生素预防方

案,应该选择单一药物还是联合用药,目前尚无统一意见,笔者更倾向于后者。虽然对单个患者来说,联合用药意味着更高的成本,但联合预防对于整个患者队列来说可以减少感染并发症的发生率。此外抗菌覆盖面的增宽使得抗药性的细菌减少,减低了医院感染的风险。Yang等^[12]所做的一项系统回顾和meta分析也表明强化预防,即在基本抗生素预防方案的基础上再增加一种抗生素可能有助于减少严重感染和耐药性,特别是在高危患者。在本研究中,观察组和对照组均采用了强化抗生素预防的方式。

受限于多方面因素,本次研究中也存在一定的局限性。首先,这是一项回顾性研究,两组患者在研究时间上存在先后,术后症状性尿路感染的判断存在一定的主观性,可能存在选择性偏倚。其次,纳入研究的病例数相对不足,前列腺穿刺活检术后尿路感染发生率普遍较低,更多的样本量更能显示统计上的显著差异。

综上所述,本研究认为应用磷霉素联合阿米卡星可以降低经直肠前列腺活检术后症状性尿路感染的发生率,磷霉素口服给药途径相对简单,不良反应低且耐受性良好,是一种安全有效的预防方案。

参考文献:

- [1] Klemann N, Helgstrand JT, Brasso K, et al. Antibiotic prophylaxis and complications following prostate biopsies – a systematic review [J]. *Dan Med J*, 2017, 64(1): A5323.
- [2] 李鸣,张思维,马建辉,等.中国部分市县前列腺癌发病趋势比较研究[J].*中华泌尿外科杂志*, 2019, 30:368–370.
- [3] Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy [J]. *Eur Urol Focus*, 2019, 5(1): 20–28.
- [4] 索杰,王晨青,黄晓东,等.奥布卡因表面麻醉联合利多卡因前列腺尖部神经阻滞麻醉对经直肠前列腺穿刺活检的临床研究[J].*贵州医药*, 2022, 46(8): 1184–1186.
- [5] Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial [J]. *Eur Urol*. 2012; 61(6): 1110–1114.
- [6] 单兴利,胡林军,王栋,等.无预防性抗生素经会阴前列腺穿刺活检术后发生感染及并发症的对照研究[J].*中国性科学*, 2022, 31(5): 20–24.
- [7] Yang L, Gao L, Chen Y, et al. Prophylactic Antibiotics in Prostate Biopsy: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2015; 16(6): 733–747.
- [8] Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, et al. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis [J]. *Eur Urol*, 2012, 62(3): 453–459.
- [9] Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study [J]. *Eur Urol*, 2013, 63(3): 521–527.
- [10] 国家卫生健康委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网.2018年全国细菌耐药监测报告[J].*中国合理用药探索*, 2020, 17(1): 1–10.
- [11] Batura D, Rao GG, Bo Nielsen P, et al. Adding amikacin to fluoroquinolone-based antimicrobial prophylaxis reduces prostate biopsy infection rates [J]. *BJU Int*, 2011, 107(5): 760–764.
- [12] Yang L, Tang Z, Gao L, et al. The augmented prophylactic antibiotic could be more efficacious in patients undergoing transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(8): 1197–1207.
- [13] Noreikaite J, Jones P, Fitzpatrick J, et al. Fosfomycin vs. quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21(2): 153–160.
- [14] Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, et al. Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2017, 6(4): 24.
- [15] Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(1): 45–51.
- [16] Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(1): 43–50.
- [17] Roberts MJ, Scott S, Harris PN, et al. Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis: an individual patient-data meta-analysis [J]. *World J Urol*, 2018, 36(3): 323–330.
- [18] Cai T, Gallelli L, Cocci A, et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: fosfomycin trometamol, an attractive alternative [J]. *World J Urol*, 2017, 35(2):221–228.