Rizika nechinolonové profylaxe u biopsie prostaty

MUDr. Michal Balík[1], MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.[1], doc. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.[1], doc. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.[2]
[1]Urologická klinika FN Hradec Králové
[2]Ústav klinické mikrobiologie FN Hradec Králové

Celosvětově stoupající rezistence vůči běžně používaným antibiotikům a nárůst počtu a závažnosti infekčních komplikací po biopsii prostaty nás nutí hledat nová schémata antibiotické profylaxe. Změna antibiotické profylaxe se striktním zákazem užívání fluorochinolonů na našem pracovišti vedla k nárůstu počtu a závažnosti infekčních komplikací. Po návratu fluorochinolonů do antibiotické profylaxe před biopsií prostaty došlo k opětovnému poklesu infekčních komplikací.

Klíčová slova: transrektální biopsie prostaty, antibiotická profylaxe.

Risks of non-quinolone prophylaxis for transrectal ultrasoud guiled prostate biopsy

Overall increased resistance to common antibiotics and increased incidence and severity of infectious complications after transrectal prostate biopsy force us to search for new antibiotic prophylaxis regimens. The change of antibiotic prophylaxis before transrectal prostate biopsy (with complete restriction of fluoroquinolones) in our department led to significant increase in incidence and severity of infectious complications in 2016. Recurrence of fluoroquinolones reduced incidence and severity of infectious complications in 2017 to previous levels.

Key words: transrectal prostate biopsy, non-quinolone prophylaxis.

Úvod

Biopsie prostaty (TRUSB) je standardně prováděná pod ultrazvukovou kontrolou transrektálně v periprostatickém bloku (LE1b) (2). Patří mezi výkony s vysokým rizikem infekční komplikace (3). Většina pracovišť celosvětově provádí výkon v cloně antibiotik. Řada prací neprokázala benefit podávání antibiotik delšího než 24 hodin (4, 6–11). Klyzmata snižují riziko bakteriemie, nicméně nemají vliv na incidenci infekčních komplikací (12, 13). Celosvětově stoupající rezistence vůči běžně používaným antibiotikům (11) a nárůst počtu a závažnosti infekčních komplikací po biopsii prostaty nás nutí hledat nová schémata antibiotické profylaxe.

V listopadu 2015 byla zveřejněna zpráva antibiotického střediska našeho pracoviště o epidemiologické situaci a výskytu rezistencí na antibiotika. Byla pozorována narůstající rezistence patogenů urogenitálního traktu vůči fluorochinolonům. Na základě tohoto faktu byla antibiotickým střediskem doporučena změna profylaxe biopsie prostaty dle platných doporučení Evropské urologické společnosti na cotrimoxazol, potencovaný aminopenicilin či cefuroxim. Užívání fluorochinolonů bylo proto od ledna 2016 striktně vázáno na souhlas antibiotického střediska. Obecně jsou pro antibiotickou profylaxi volena antibiotika s baktericidní účinností na hlavní vyvolavatele infekčních komplikací v místě infekce, která lze podat nitrožilně. Jelikož je ovšem naprostá většina výkonů tohoto typu na našem pracovišti prováděna ambulantně, antibiotická profylaxe byla prováděna perorálními přípravky, tj. cefuroximem (500 mg), cotrimoxazolem (960 mg) a amoxicilin/klavulanátem (1 g).

Na základě zvýšeného výskytu infekčních komplikací po transrektální biopsii prostaty jsme provedli komparativní retrospektivní analýzu srovnatelných období od začátku ledna do konce února roku 2015 a 2016. Nárůst počtu infekčních komplikací vedl k úpravě antibiotické profylaxe před transrektální biopsií prostaty. Od ledna 2017 je na našem pracovišti všem pacientům 120 minut před výkonem podáno 500 mg ciprofloxacinu a 500 mg metronidazolu perorálně. U pacientů s prokázanou alergií na fluorochinolony je podáván amoxicilin/klavulanát 2 g (rovněž v kombinaci s metronidazolem). Hodnotili jsme i období od začátku ledna do konce února roku 2017.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Michal Balík, michal.balik@fnhk.cz
Urologická klinika FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(1): 20–22
Článek přijat redakcí: 22. 5. 2017
Článek přijat k publikaci: 11. 10. 2017

Tab. 1. *Infekce po TRUSB*

	2015	2016	2017
Počet pacientů	49	57	57
Věk			
průměr	66,9	66,3	68,2
rozmezí	55–86	52–89	54,2–87
medián	68	67	67,4
s. odchylka	6,73	7,15	7,24
PSA (ng/ml)			
průměr	18,34	10,86	21,51
medián	8,95	7,6	6,81
s. odchylka	32,14	2,75	86,98
Velikost prostaty (ml)			
průměr	45,51	56,69	48,48
medián	40	50	40
s. odchylka	21,98	33,16	23,36
Pozitivní histologie			
počet	15	19	15
procento	30,6	33,3	26,3
Infekční komplikace			
počet	1	8	2
procento	2,04	14,03	3,51

Tab. 2. *Infekce po TRUSB*

	2013	2014	2015
Escherichia coli			
Ampicilin	49,5	49,8	51,9
Potencovaný aminopenicilin	20,4	21,8	24,3
Fluorochinolony	18,4	19	19
Cotrimoxazol	25,4	28	29,5
Klebsiella pneumoniae			
Ampicilin	100	100	100
Potencovaný aminopenicilin	52,1	58,3	65,1
Cefuroxim	43,1	52,5	56,3
Cotrimoxazol	51	55,7	65,5
Fluorochinolony	42,8	51,3	58,9
Pseudomonas aeruginosa			
Fluorochinolony	32,3	32,6	30,2
Enterobacter cloacae			
Ampicilin	100	100	100
Potencovaný aminopenicilin	100	100	100
Cefuroxim	100	100	100
Fluorochinolony	15,3	15,6	12,7
Cotrimoxazol	20,4	18,7	17,7

Metody

Byly hodnoceny tři skupiny pacientů, kterým byla ve srovnatelném období (první dva měsíce v roce) provedena transrektální biopsie prostaty v letech 2015, 2016 a 2017.

Provedení výkonu se ve všech obdobích nelišilo. Výkon byl proveden v periprostatickém bloku 10 ml 1% Mesocainu k oběma lalokům prostaty. Standardně bylo odebráno 5 vzorků z každého laloku a 2 z apexu prostaty. V žádném ze sledovaných období nebyla provedena saturační biopsie prostaty s odběrem většího počtu vzorků.

V letech 2015 a 2016 byl večer před výkonem podán glycerinový čípek a byla zahájena antibiotická profylaxe, ráno před výkonem byla podána druhá dávka antibiotik a poslední dávka pak večer po výkonu. Od roku 2017 je večer před výkonem aplikován glycerinový čípek a antibiotikum se podává jednorázově 120 minut před výkonem.

Antibiotická profylaxe se ve sledovaných obdobích lišila (viz níže).

Výsledky

Všechny skupiny sledovaných pacientů nevykazovaly výrazné rozdíly v počtu pacientů, jejich věku, hladiny PSA, velikosti prostaty či incidenci karcinomu prostaty (tabulka 1).

Zastoupení jednotlivých patogenů v moči se ve sledovaných letech mnoho nemění (*Escherichia coli* 52,7 %, *Enterococcus sp.* 19 %, *Klebsiella pneumoniae* 16 %, *Pseudomonas aeruginosa* 7,1 %, *Enterobacter cloacae* 5,3 %). Rezistence k antibiotikům vykultivovaných patogenů se dlouhodobě příliš neodlišuje od celorepublikového průměru zaznamenaného v rámci surveillance antibiotické rezistence The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (14). Vývoj rezistence jednotlivých patogenů vůči antibiotikům v procentech zachycuje tabulka 2.

Ve sledovaném období roku 2015 byla standardně užívána profylaxe fluorochinolonem (ciprofloxacin 500 mg nebo ofloxacin 400 mg) u všech 49 biopsií a byla pozorována pouze jedna mírná infekční komplikace v podobě akutní prostatitidy zvládnuté ambulantní antibiotickou léčbou (2,04 %).

Ve sledovaném období roku 2016 byl u 57 pacientů užit jako profylaxe 30× cefuroxim (1,5 g), 14× potencovaný aminopenicilin (1 g), 10× cotrimoxazol (960 mg), 2× fluorochinolon (ofloxacin 200 mg) a 1x doxycyklin (100 mg). U 8 pacientů (14,04 %) došlo ke vzniku infekčních komplikací typu epididymitidy (n = 3) a sepse (n = 5), která skončila u jednoho pacienta úmrtím (pacient zemřel v domácím prostředí v remisi chronické lymfocytární leukemie). Nejvíce selhání se projevilo při profylaktickém použití cefuroximu (n = 5; 16,7 %), jedenkrát došlo ke komplikacím při použití cotrimoxazolu nebo potencovaného amoxicilinu. U 5 pacientů byl proveden odběr vzorků pro mikrobiologické vyšetření, u 3 pacientů (u všech profylakticky podáván cefuroxim) byl kultivačně prokázán původce infekce: *Escherichia coli* (n = 2) citlivá ke všem testovaným antibiotikům (betalaktamy, aminoglykosidy, cotrimoxazol, nitrofurantoin, chinolony) a *Enterobacter cloacae* rezistentní k amoxicilinu, amoxicilin/klavulanátu, ampicilinu, ampicilin/sulbaktamu a cefuroximu. Ve sledovaném období roku 2017 byla u 55 pacientů podána 120 minut před výkonem kombinace 500 mg ciprofloxacinu a 500 mg metronidazolu perorálně. U zbylých dvou pacientů s alergií na fluorochinolony byla podána kombinace amoxicilin/klavulanátu 2 g a 500 mg metronidazolu perorálně. V tomto období došlo k významnému poklesu četnosti a závažnosti infekčních komplikací na 3,51 %. U jednoho pacienta byla ambulantně přeléčena lehká infekce močových cest perorálním betalaktamovým antibiotikem. Jeden pacient byl v tomto období hospitalizován pro sepsi při prostatitidě, která byla zvládnuta intravenózní kombinací 3 x 1,2 g amoxicilin/klavulanátu s 240 mg gentamicinu jednou denně.

Závěr

Změna antibiotické profylaxe transrektální biopsie prostaty na našem pracovišti v roce 2016 způsobila nárůst počtu a závažnosti infekčních komplikací. Ačkoliv změna antibiotik se nabízí jako nejpravděpodobnější vysvětlení zvýšeného počtu komplikací, je třeba vzít v potaz ještě další faktory, které mohly přispět

ke snížení účinnosti profylaxe betalaktamovými antibiotiky. Antibiotická profylaxe je závislá nejen na správné volbě antibiotika, ale také na jeho dávkování, načasování a způsobu jeho podání. Všechna antibiotika, která byla použita pro profylaxi v roce 2016 jsou určena i pro perorální podání. Lze se však domnívat, že jejich biologická dostupnost a tedy i faktická tkáňová koncentrace během operačního výkonu byla horší než při parenterální aplikaci. Dalším důležitým faktorem mohla být i velikost dávky. Ačkoliv některá doporučení (např. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antibiotic prophylaxis in surgery. Edinburgh: SIGN; 2008) uvádí, že dávkování antibiotik potřebných pro profylaxi je shodné jako terapeutické, z našich výsledků vyplývá, že u výkonů, kde je obecná dostupnost antibiotik horší (prostatická tkáň), je třeba zvolit vyšší úroveň dávkování. Pro toto vysvětlení svědčí i fakt, že u dvou pacientů byla infekční komplikace způsobena bakteriemi, které byly k profylakticky podávanému antibiotiku citlivé. Jelikož nebylo možno organizačně zabezpečit změnu cesty podání antibiotické profylaxe, byla ve spolupráci s antibiotickým střediskem navržena změna antibiotik, včetně optimálního načasování jejich podání s ohledem na jejich farmakokinetické vlastnosti. Důvodem pro opětovné zařazení ciprofloxacinu byl jeho velmi dobrý průnik do prostaty při podání běžné perorální dávky. Při alternativním použití betalaktamových antibiotik u pacientů s alergií na fluorochinolony byl zvolen amoxicilin/klavulanát, ale ve vyšším dávkování (2 g), aby byla zajištěna dostatečná koncentrace antibiotika v tkáni. Změna antibiotické profylaxe přinesla snížení počtu infekčních komplikací, navíc se nepodařilo prokázat, že infekční komplikace u dvou pacientů v roce 2017 byly způsobeny bakteriemi rezistentními k chinolonům. Ačkoliv cílená antibiotická profylaxe může přispět k redukci infekčních komplikací, její organizační zabezpečení (odběr rektálního výtěru pro mikrobiologickou kultivaci 24–48 h před výkonem) spolu se zvýšenými náklady na vyžádanou péči omezují její praktické využití (15). Vzhledem k tomu, že při porovnání incidence septických komplikací u pacientů s jednorázovou, vícedávkovou nebo 3denní antibiotickou profylaxí nebyl prokázán vliv delšího podávání antibiotik na její snížení (15), byla i na našem pracovišti zavedena v porovnání s rokem 2015 jednodávková aplikace před výkonem. Vytrvale rostoucí rezistence k antibiotikům nás nutí hledat nová schémata, nicméně podle našich zkušeností v antibiotické profylaxi transrektální biopsie prostaty mají fluorochinolony velmi významnou roli.

Podpořeno projektem PROGRES Q40/04

LITERATURA

1. Zámečník L, Novák K, Šafařík L, Stolz J. Antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty. Urolog Praxi 2003; 2: 46–48.
2. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. Eur Urol 2002; 41: 508–514.
3. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol 2013; 64: 876–892.
4. Smyth LG, Mulvin DW. Antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound biopsy of the prostate in Ireland. Ir J Med Sci 2012; 181: 33–35.
5. Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Can J Urol 2004; 11: 2216–2219.
6. Tobias-Machado M, Correa TD, De Barros EL, Wroclawski ER. Antibiotic prophylaxis in prostate biopsy. A comparative randomized clinical assay between ciprofloxacin, norfloxacin and chloramphenicol. Int Braz J Urol 2003; 29: 313–319.
7. Petteffi L, Toniazzo GP, Sander GB, Stein AC, Koff WJ. Efficiency of short and long term antimicrobial therapy in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. Int Braz J Urol 2002; 28: 526–532.
8. Shigemura K, Tanaka K, Yasuda M, et al. Efficacy of 1-day prophylaxis medication with fluoroquinolone for prostate biopsy. World J Urol 2005; 23: 356–360.
9. Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, et al. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. BJU Int 2007; 100: 51–57.
10. Briffaux R, Coloby P, Bruyere B, et al. One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. BJU Int 2009; 103: 1069–1073.
11. Lindstedt S, Lindstrom U, Ljunggren E, Wullt B, Grabe M. Single-dose antibiotic prophylaxis in core prostate biopsy: impact of timing and identification of risk factors. Eur Urol 2006; 50: 832–837.
12. Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? J Urol 2001; 166: 82–85.
13. Terris MK. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? J Urol 2002; 167: 2145–2146.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
15. Toner L, Bolton DM, Lawrentschuk L. Prevention of sepsis prior to prostate biopsy. Investig Clin Urol 2016; 57: 94–99.
16. Yaghi MD, Kehinde EO. Oral antibiotics in trans-rectal prostate biopsy and its efficacy to reduce infectious complications: Systematic review. Urol Ann 2015; 7: 417–427.

Gratulujeme k životnímu jubileu doc. MUDr. Miloši Broďákovi, Ph.D.

Dne 7. ledna oslavil významné životní jubileum, 50. narozeniny, pan doc. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D., dlouhodobý člen redakční rady časopisu Urologie pro praxi.

Touto cestou si dovolujeme popřát do dalších let pevné zdraví a mnoho úspěchů v pracovním i osobním životě.

Redakce