

抗菌药物管理项目实施对经尿道膀胱肿瘤切除术患者的效果评价

杨阳¹, 杨晨², 佘玲玲³, 刘芳⁴, 刘尚伟⁵, 左玮¹, 范洪伟⁶, 周宝桐⁶, 张波¹, 葛瑛^{6*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 6. 感染内科, 北京 100730; 2. 北京市隆福医院 药剂科, 北京 100010; 3. 濮阳市妇幼保健院 药剂科, 河南 濮阳 457000; 4. 首都医科大学附属北京潞河医院 药剂科, 北京 100069; 5. 北京市普仁医院 药剂科, 北京 100062

【摘要】目的 探讨抗菌药物管理项目(ASP)实施对经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)患者的效果。**方法** 开展回顾性队列研究,将2014年7月至2015年12月(ASP干预前)和2018年7月至2019年12月(ASP干预后)北京协和医院泌尿外科TURBT的住院患者分别设为对照组和研究组。比较两组患者在术后住院期间泌尿系感染发生率、30 d因泌尿系感染门急诊就诊率以及手术预防用抗菌药物选择及使用时间的合理率。**结果** 共纳入患者708例,对照组264例,研究组444例。对照组和研究组的手术预防用抗菌药物选择的合理率分别为72.35%和92.34%,差异有统计学意义($P<0.001$)。对照组和研究组患者手术用抗菌药物使用时间合理率分别为65.53%和59.23%($P=0.096$),住院期间术后泌尿系感染发生率分别为0.76%和0.23%($P=0.648$),术后30 d内患者因泌尿系感染的门急诊就诊率分别为7.98%和7.23%($P=0.767$),差异均无统计学意义。**结论** 实施ASP可提高TURBT患者手术预防用抗菌药物选择的合理率,且不增加术后院内泌尿系感染发生。

【关键词】 抗菌药物管理项目;经尿道膀胱肿瘤切除术;效果评价

【中图分类号】 R983;R737.14

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)04-0016-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.004

Evaluation of the effect of antimicrobial stewardship program in patients undergoing transurethral resection of bladder tumor

YANG Yang¹, YANG Chen², SI Ling-ling³, LIU Fang⁴, LIU Shang-wei⁵, ZUO Wei¹, FAN Hong-wei, ZHOU Bao-tong, ZHANG Bo¹, GE Ying^{6*}

1. Department of Pharmacy, 6. Department of Infectious Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Longfu Hospital, Beijing 100010, China; 3. Department of Pharmacy, Puyang Maternal and Child Health Hospital, Henan Puyang 457000, China; 4. Department of Pharmacy, Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China; 5. Department of Pharmacy, Beijing Puren Hospital, Beijing 100062, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of antimicrobial stewardship program (ASP) in patients undergoing transurethral resection of bladder tumor (TURBT). **Methods** A retrospective cohort study was carried out. The inpatients who underwent TURBT in the Department of Urology Peking Union Medical College Hospital from July 2014 to December 2015 (before ASP intervention) and from July 2018 to December 2019 (after ASP intervention) were divided into control group and study group respectively. The incidence rate of urinary tract infection during postoperative hospitalization, the outpatient/emergency rate within 30 days due to urinary tract infection, and the rational rate of antibiotic selection for surgical prophylaxis were compared between the two groups. **Results** A total of 708 patients were included, 264 cases in the control group and 444 in the study group. The rational selection rate of antibiotics for surgical prophylaxis in the control group and the study group was 72.35% and 92.34% respectively, with statistically significant difference ($P<0.001$). The reasonable rate of duration of surgical antibacterial drugs was 65.53% and 59.23% in the two groups respectively ($P=0.096$). The incidence of postoperative uri-

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研课题(320.6750.19090-5)

*通信作者:葛瑛,硕士,副主任医师,研究方向:抗菌药物应用,疑难重症感染诊治,发热待查诊治。E-mail: geyingpumch@126.com

nary tract infection in the control group and the study group during hospitalization was 0.76% and 0.23% respectively ($P=0.648$). The outpatient/emergency rates of patients with urinary tract infection within 30 days after surgery were 7.98% and 7.23% respectively ($P=0.767$), with no statistically significant difference. **Conclusion** ASP can improve the reasonable selection rate of prophylactic antibiotics in TURBT without affecting the postoperative urinary tract infection rate in hospital.

【Key words】 antimicrobial stewardship program; transurethral resection of bladder tumor; effect evaluation

2018年,国家卫生健康委员会提出抗菌药物临床应用管理需从以行政部门干预为主转变为以多学科专业协作管理为主,并且明确指出需加强Ⅱ类切口围手术期预防使用抗菌药物管理^[1]。自2016年,北京协和医院参考国际上广泛开展的多学科协作式的抗菌药物管理项目(antimicrobial stewardship program, ASP)加强抗菌药物管理,旨在规范抗菌药物使用,提高抗感染治疗效果,减少细菌耐药和抗菌药物相关的不良事件发生^[2-4]。经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是治疗膀胱肿瘤常用的手术之一。因该手术的预防用抗菌药物选择在该院存在广谱抗菌药物使用比例较大的问题。研究以此手术为例,探讨ASP实施对TURBT患者临床效果及抗菌药物使用规范性的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2014年7月至2015年12月(ASP干预前)及2018年7月至2019年12月(ASP干预后)于北京协和医院泌尿外科行TURBT(含活检,目标手术)且年龄 ≥ 18 岁患者。排除标准:①患者住院期间合并其他手术或行2次TURBT;②患者存在转科(转入或转出ICU除外);③术前患者使用抗菌药物(手术预防用药除外);④术前患者未进行尿培养及尿常规或病例资料不完整;⑤患者术前尿常规或尿培养异常,包括亚硝酸盐阳性及术前尿培养阳性且非常见定植菌,同时满足若为女性或留置尿路导管患者尿培养菌落计数 $\geq 10^5$ CFU/mL,若为男性患者尿培养菌落计数 $\geq 10^3$ CFU/mL^[5]。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 本研究采用回顾性队列研究方法,将2014年7月至2015年12月(ASP干预前)及2018年7月至2019年12月(ASP干预后)于泌尿外科行TURBT的住院患者分别设为对照组和研究组。

1.2.2 干预方法 北京协和医院于2016年1月在

泌尿外科开展ASP,日常工作由抗感染专业临床药师和感染内科医师共同完成。抗感染临床药师每日调取长期医嘱中包含以下目标药物,即美罗培南、亚胺培南/西司他丁、厄他培南、左氧氟沙星注射液、莫西沙星注射液、环丙沙星注射液的病例,初步判断合理性,并将明确及怀疑存在不合理用药的病例与感染内科医师共同讨论。最终,由感染内科医师对确定存在不合理使用抗菌药物病例的主管医师发出用药方案调整的书面意见。临床药师在书面意见发出后的48 h内进行病例用药及临床情况随访跟进,记录建议采纳情况。

1.2.3 观察指标 收集患者年龄、性别、术前导尿情况、术后留置尿管时间、膀胱冲洗时间、手术预防用药种类、术后住院期间泌尿系感染率、术后30 d内因泌尿系感染门急诊就诊情况和抗菌药物使用时间。选择手术预防用抗菌药物选择的合理率、术后住院期间泌尿系感染发生率作为主要结局指标;选择手术预防用抗菌药物使用时间的合理率、术后30 d内因泌尿系感染门急诊就诊率作为次要结局指标^[6]。

1.2.4 判定标准 手术预防用抗菌药物选择及使用时间的合理性判断:基于《抗菌药物临床应用指导原则:2015年版》^[7],TURBT(含活检)为Ⅱ类切口手术,手术预防用抗菌药物需覆盖革兰阴性杆菌,推荐选第一代和第二代头孢菌素或氟喹诺酮类(左氧氟沙星、环丙沙星)。大肠埃希菌是尿路感染的主要病原菌,但我国大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物的耐药率高,因此不推荐首选氟喹诺酮类药物用于手术预防。此外,大肠埃希菌中产超广谱 β -内酰胺酶的比例已高于50%^[8],因此部分患者的手术预防用药选择也需要兼顾产超广谱 β -内酰胺酶菌株。头孢美唑是一种头霉素类药物,对产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌科细菌有效^[9],因此也被ASP小组列为目标手术的推荐预防用药之一。手术预防用药时间应 ≤ 24 h,预防用药时间过长不会降低手术感染发生率,反而会增加耐药风险。

本研究中泌尿系感染的判断主要参考患者的入院诊断、出院诊断以及门急诊就诊时的临床诊断及患者住院期间的病程。手术预防用抗菌药物选择的合理率=手术预防用抗菌药物选择的合理例数/手术例数×100%;手术预防用抗菌药物使用时间的合理率=手术预防用抗菌药物使用时间的合理例数/手术例数×100%;术后住院期间泌尿系感染率=术后住院期间泌尿系感染例数/手术例数×100%;术后30 d内因泌尿系感染门急诊就诊率=术后30 d内因泌尿系感染门急诊就诊例数/术后30 d内门急诊就诊例数×100%。门急诊就诊均指在该院门急诊就诊,对于自行在外院就诊的情况不予统计在内。

1.2.5 统计分析 采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。本研究的结局指标均为计数资料,以频数和百分率(%)表示,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

TURBT患者共987例,年龄<18岁1例;合并其他手术或行2次TURBT 84例;转科5例;术前患者使用抗菌药物(手术预防用药除外)30例;术前未进行尿常规及尿培养等信息不全80例;术前导尿5例;患者术前尿常规或尿培养异常(尿常规亚硝酸盐阳性或尿培养为非常见定植菌且满足一定菌落计数)74例。最终纳入患者708例,其中对照组264例,研究组444例。

两组患者性别、年龄≥75岁、膀胱冲洗≥2 d和糖尿病史比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);研究组术后导尿管留置时间≥7d的比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者人口学资料及临床特征比较[n(%)]

项目	对照组 (n=264)	研究组 (n=444)	P值
男性	192(72.73)	327(73.65)	0.789
年龄≥75岁	122(46.21)	205(46.17)	0.144
术后留置导尿管时间 ≥7 d	34(12.88)	130(29.28)	<0.001
膀胱冲洗时间≥2 d	16(6.06)	27(6.08)	0.991
糖尿病史	39(14.77)	90(20.27)	0.067

2.2 两组患者围手术期预防用抗菌药物使用情况比较

对照组和研究组患者围手术期预防用药选择的合理率分别为72.35%(191/264)和92.34%(410/444),差异有统计学意义($P<0.001$);对照组和研究组的围术期预防使用氟喹诺酮类药物比例分别为22.35%(59/264)和4.28%(19/444),差异有统计学意义($P<0.001$),见表2。对照组和研究组围手术期抗菌药物使用时间的合理率分别为65.53%(173/264)和59.23%(263/444),差异无统计学意义($P=0.096$)。

表2 两组患者围手术期抗菌药物使用情况比较[n(%)]

抗菌药物	对照组(n=264)	研究组(n=444)	P值
头孢菌素类			
头孢呋辛	189(71.59)	227(51.13)	<0.001
头霉素类			
头孢美唑	2(0.76)	183(41.22)	<0.001
喹诺酮类			
莫西沙星	10(3.79)	2(0.45)	0.002
左氧氟沙星	23(8.71)	15(3.38)	0.002
环丙沙星	26(9.85)	2(0.45)	<0.001
其他	14(5.30)	15(3.38)	0.211

2.3 两组患者的临床效果比较

对照组与研究组患者住院期间术后尿路感染发生率分别为0.76%(2/264)、0.23%(1/444),差异无统计学意义($P=0.648$)。对照组与研究组患者术后30 d内门急诊就诊例数分别为163例与332例,其中因泌尿系感染的门急诊就诊率分别为7.98%(13/163)与7.23%(24/332),研究组就诊率略低于对照组,但差异无统计学意义($P=0.767$)。

3 讨论

3.1 实施抗菌药物管理项目对手术预防用抗菌药物的影响

我国TURBT术后尿路感染的病原学中以大肠埃希菌最为多见,其次为肺炎克雷伯菌^[10]。由于目前我国大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物耐药率高于50%^[8],因此无论是感染的治疗和手术预防,均不推荐经验性应用氟喹诺酮类药物。ASP小组在反馈建议时,基于

抗菌药物临床应用指导原则和指南,并结合检验科微生物室提供的该院尿路感染病原菌流行特点,对合理的用药选择和使用时间进行了具体说明,对预防用药明确推荐选择头孢呋辛或头孢美唑,可操作性强,便于临床医师接受和执行,提高了ASP的效果。而手术预防用药时间的合理率有一定降低,考虑一方面是由于研究组患者术后泌尿系感染风险有所增加,因此主管医师考虑延长术后给药时间。另一方面,由于ASP小组干预的医嘱为目标药物的长期医嘱,而作为手术预防用药的临时医嘱已在长期医嘱前使用过1剂,因此进行干预反馈时已使用2剂,采纳建议时预防用药时间基本已达48 h。因此,围手术期抗菌药物使用时间的管理还需多种管理手段同时进行。

3.2 实施抗菌药物管理项目对术后感染率的影响

术后感染率是评价ASP干预效果的重要临床指标^[11]。本研究中,ASP小组的干预建议多为停药,同时还包含使用头孢呋辛或头孢美唑作为手术预防用药的推荐,以此规范手术预防用药的选择和时间。停药后是否会引发泌尿系感染,手术预防用药调整为头孢呋辛或头孢美唑是否会增加泌尿系感染发生率则是需要临床密切关注的指标。本研究发现,虽然基线数据提示研究组患者术后泌尿系感染风险较高,但两组患者的术后住院期间泌尿系感染发生率及术后30 d内因泌尿系感染的门急诊就诊率差异无统计学意义。同时,采纳停药及换药建议的患者后续住院期间均未发生泌尿系感染。因此,初步判断ASP的干预对目标患者相对安全。但由于本研究为回顾性研究,追溯患者术后30 d内因泌尿系感染去外院就诊情况存在难度,因此仅根据该院复诊情况得出初步结论。该指标可在今后的前瞻性研究中进行更为充分的评价。一项德国医疗机构针对泌尿外科围手术期的ASP研究显示,实行ASP不仅可以降低抗菌药物总使用量和大肠埃希菌对喹诺酮等药物的耐药率,而且患者因感染再入院率及感染并发症也没有显著增加^[12]。我国一项对于清洁手术的ASP研究表明,ASP不仅可以提高围手术期抗菌药物的选择及使用时间的合理率,还可显著降低手术部位的感染率^[13]。因此,开展ASP是一项对患者安全且可规范抗菌药物使用的有效措施。

综上所述,实施ASP可以规范TURBT患者预防

用抗菌药物品种的选择,且对该类患者术后住院期间泌尿系感染发生率无显著影响,但对患者手术预防用药时间及术后30 d内因泌尿系感染门急诊就诊率的影响仍需开展前瞻性研究进一步印证。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委员会. 关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知[J/OL]. (2018-05-12)[2023-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201805/c79c998bdf8f4744858051cdfd1e6818.shtml>.
- [2] Chrysou K, Zarkotou O, Kalofolia S, et al. Impact of a 4-year antimicrobial stewardship program implemented in a Greek tertiary hospital[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2022, 41(1):127-132.
- [3] Suh Y, Ah YM, Chun HJ, et al. Potential impact of the involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs on the incidence of antimicrobial-related adverse events in hospitalized patients: a multicenter retrospective study[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(7):853.
- [4] Pallares C, Hernández-Gómez C, Appel TM, et al. Impact of antimicrobial stewardship programs on antibiotic consumption and antimicrobial resistance in four colombian healthcare institutions[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):420.
- [5] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(4): 245-248.
- [6] Bennett N, Schulz L, Boyd S, et al. Understanding inpatient antimicrobial stewardship metrics[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(4):230-238.
- [7] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则: 2015年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:3-5.
- [8] Hu F, Guo Y, Yang Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(12):2275-2281.
- [9] Hamada Y, Matsumura Y, Nagashima M, et al. Retrospective evaluation of appropriate dosing of cefmetazole for invasive urinary tract infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* [J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(11):1602-1606.
- [10] 范伟, 杜军, 於裕福. 膀胱肿瘤经尿道电切术后尿路感染病原菌分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(11):2773-2775.
- [11] 程晟, 罗晓, 何超然, 等. 结直肠围术期抗菌药物管理项目的效果分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(11):49-52.
- [12] Joen O, Tahedl D, Flintrop M, et al. Clinical and microbiological effects of an antimicrobial stewardship program in urology—a single center before-after study[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(3):372.
- [13] Liu J, Li N, Hao J, et al. Impact of the antibiotic stewardship program on prevention and control of surgical site infection during peri-operative clean surgery[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2018, 19(3):326-333.

收稿日期:2023-02-15

本文编辑:杨昕