

## **EVIDENZE SCIENTIFICHE SIU PER LA PROFILASSI ANTIBIOTICA DELLA BIOPSIA PROSTATICA**

**Nuove evidenze per la pratica clinica quotidiana**



### **Tommaso Cai**

Department of Urology, Santa Chiara Regional Hospital, Trento, Italy.

### **Andrea Novelli**

Department of Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy.

### **Carlo Tascini**

Department of Infectious Diseases, University of Udine, Udine, Italy.

**on behalf of the Italian Society of Urology (SIU)**

# INDICE

## **1. INTRODUZIONE E BACKGROUND**

---

## **2. INDICAZIONE ALLA BIOPSIA PROSTATICA**

---

## **3. VIA DI ACCESSO ALLA PROSTATA**

---

## **4. PREPARAZIONE (NON ANTIBIOTICA) ALLA BIOPSIA**

**15**

4.1 Approccio transperineale

4.2 Approccio transrettale

## **5. PROFILASSI ANTIBIOTICA PRIMA DELLA BIOPSIA**

**19**

## **6. SCELTA DELLA TIPOLOGIA DI ANTIBIOTICO DA UTILIZZARE: FATTORI DA CONSIDERARE**

---

6.1 I fluorochinoloni

6.2 Epidemiologia

6.3 Fattori di rischio

6.4 I parametri

6.5 Trial clinici pubblicati

## **7. SCELTA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA: RUOLO DI FOSFOMICINA TROMETAMOLO**

---

## **8. SCELTA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA: SCHEMI RACCOMANDATI DELLA PROFILASSI CON FOSFOMICINA TROMETAMOLO**

---

## **9. RACCOMANDAZIONI PER LA PRATICA CLINICA: KEY POINTS**

---

# 1. INTRODUZIONE

La biopsia prostatica rappresenta ad oggi una procedura clinica diagnostica che viene eseguita quotidianamente nelle cliniche urologiche, in quanto rappresenta una fase necessaria per il percorso diagnostico del tumore prostatico. Tale procedura, pur presentando una bassa invasività per il paziente, è correlata con un rischio elevato di complicanze infettive dopo la procedura stessa. Studi epidemiologici recenti hanno dimostrato come tale rischio è computabile in circa il 5-10% dei pazienti [1]. Seppur apparentemente piccolo, tale numero deve essere commisurato al numero delle procedure eseguite ogni anno. Infatti si calcola che ogni anno vengano eseguite negli USA oltre 1,300,000 biopsie prostatiche. Il 5-10% di questo numero è circa 65,000-130,000. Quindi, ogni anno possono presentarsi fino a 130,000 complicanze infettive dopo biopsia prostatica. Negli anni è stato dimostrato come la profilassi antibiotica sia essenziale per ridurre il tasso di complicanze infettive. Molti studi, infatti, hanno dimostrato la superiorità della profilassi antibiotica, rispetto al placebo, nella prevenzione di infezioni gravi come la sepsi, dopo la biopsia prostatica [2-3]. Seppur questa pratica sia consolidata in ambito urologico, negli ultimi anni abbiamo assistito ad un aumento importante del numero delle complicanze dopo biopsia prostatica correlato con l'aumento delle resistenze batteriche, in particolare verso i fluorochinoloni. Questi antibiotici hanno rappresentato per anni la prima scelta nella profilassi antibiotica in questa procedura, riportando anche buoni risultati. Recentemente, però, i tassi elevati di resistenze (quasi il 50% dei ceppi di *Escherichia coli* sono resistenti a questa classe di antibiotici) e gli alert dell'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) in relazione all'elevato numero di eventi avversi, hanno portato ad una radicale revisione della profilassi antibiotica nella biopsia prostatica [4]. Da tutte queste premesse nasce all'interno della Società Italiana di Urologia, la necessità di valutare le conoscenze degli urologici sulle nuove raccomandazioni e linee guida internazionali, al fine di redigere un documento societario sulle raccomandazioni per la profilassi antibiotica della biopsia prostatica. Il progetto dal titolo: "Progetto Evidenze scientifiche SIU sulla Profilassi antibiotica della Biopsia Prostatica" ha reso possibile la raccolta di 221 questionari raccolti da urologi distribuiti sul territorio nazionale. L'analisi di questi dati ha permesso di identificare sia le conoscenze attuali ormai acquisite e messe in pratica sul territorio nazionale, sia le necessità di approfondimento delle nuove acquisizioni in materia di biopsia prostatica che vengono di seguito trattate.

## 2. INDICAZIONE ALLA BIOPSIA PROSTATICA

La biopsia prostatica è una procedura invasiva che, pur essendo essenziale per la diagnosi del tumore della prostata è gravata da un tasso di complicanze post-procedura non trascurabili. Tra queste, le complicanze infettive rappresentano la parte principale e più rilevanti dal punto di vista clinico. Studi recenti, infatti, hanno dimostrato che la frequenza di complicanze infettive è aumentata negli ultimi anni attestandosi ad un totale di circa il 10% di tutte le procedure effettuate [1]. Inoltre, le recenti normative internazionali hanno limitato l'uso dei fluorochinoloni e ristretto l'armamentario della profilassi antibiotica [4]. Dati recenti hanno, inoltre, dimostrato come c'è un numero crescente di batteri multi-resistenti responsabili delle infezioni dopo la biopsia prostatica [5]. Da queste considerazioni nasce la prima raccomandazione per la pratica clinica: indicazione certa e ben ponderata alla biopsia prostatica. A tal fine l'utilizzo esponenziale della risonanza magnetica multi-parametrica (mpRM) con mezzo di contrasto della prostata ha permesso di selezionare il numero complessivo di biopsie prostatiche. La mpRM ha infatti dimostrato di poter ridurre il numero di biopsie, riducendo il rilevamento di tumori di prostata di basso grado mantenendo (o addirittura migliorando) il rilevamento di tumori clinicamente significativi.

### **3. VIA DI ACCESSO ALLA PROSTATA**

Le linee guida internazionali, analizzando i report di studi comparativi tra accesso transrettale e transperineale, hanno chiaramente indicato come la via transperineale sia quella correlata ad un minor numero di infezioni post-procedura, re-ammissioni ospedaliere e sepsi [6-7]. Per tale motivo la via di accesso transperineale deve essere considerata la prima scelta nell'approccio alla biopsia prostatica, quando le condizioni organizzative della struttura lo consentono. Da queste considerazioni nasce la seconda raccomandazione per la pratica clinica: utilizzare l'approccio transperineale alla biopsia prostatica.

## 4. PREPARAZIONE (NON ANTIBIOTICA) ALLA BIOPSIA

Le procedure di preparazione alla biopsia prostatica sono dette profilassi non-antibiotica. Tali procedure rappresentano aspetti altrettanto importanti alla biopsia prostatica. Queste procedure sono state oggetto di valutazioni cliniche e sperimentali e vengono riportate nelle linee guida internazionali. Tali procedure sono diverse nel caso di biopsia prostatica eseguita con approccio transperineale o transrettale.

### 4.1 – Approccio transperineale

Nel caso di approccio transperineale è necessario eseguire una disinfezione locale del perineo prima della biopsia. Su questo aspetto non ci sono studi disponibili di confronto tra i vari antisettici locali ma la necessità di utilizzare prodotti a base di iodopovidone (al 10% di iodio) o clorexidina (al 2% in alcool) la possiamo desumere dai trials clinici eseguiti per gli interventi chirurgici che utilizzano la via perineale.

### 4.2 – Approccio transrettale

Per quanto riguarda l'accesso transrettale, laddove l'approccio transperineale non può essere eseguito, è necessario eseguire un clistere di pulizia con iodopovidone. Questa raccomandazione è basata su una recente metanalisi di 8 RCT che hanno analizzato 1,786 pazienti sottoposti a biopsia prostatica transrettale. I pazienti sottoposti a clistere pre-biopsia con iodopovidone hanno dimostrato un tasso decisamente ridotto di complicanze infettivologiche dopo la biopsia [8].

La terza raccomandazione per la pratica clinica: utilizzare un clistere con iodopovidone prima della biopsia prostatica con approccio transrettale ed una disinfezione cutanea del perineo con iodopovidone o clorexidina prima della biopsia prostatica con approccio transperineale.

## **5. PROFILASSI ANTIBIOTICA PRIMA DELLA BIOPSIA**

L'utilizzo della profilassi antibiotica prima della biopsia prostatica sia nell'approccio transrettale che transperineale è sempre indicato. La quarta raccomandazione per la pratica clinica: utilizzare sempre la profilassi antibiotica prima della biopsia prostatica.

## 6. SCELTA DELLA TIPOLOGIA DI ANTIBIOTICO DA UTILIZZARE: FATTORI DA CONSIDERARE

La scelta della tipologia di antibiotico da utilizzare nella profilassi della biopsia prostatica deve essere ben ponderata sia sul paziente sia in base all'epidemiologia locale delle resistenze batteriche. Pertanto prima di prescrivere la profilassi antibiotica dobbiamo tener presenti i seguenti fattori:

### 6.1 - I fluorochinoloni

Devono essere evitati nell'uso della profilassi antibiotica in base agli alert dell'EMA ed AIFA. Tali avvertimenti hanno ridotto, pertanto, l'armamentario per la profilassi antibiotica.

### 6.2 - Epidemiologia

Ogni zona d'Italia ha un'epidemiologia diversa per quanto riguarda le resistenze batteriche. Per tale motivo prima della prescrizione antibiotica in profilassi è necessario acquisire i dati locali della propria area, al fine di evitare la prescrizione di antibiotici con alti livelli di resistenze. Per fare alcuni esempi utili nella maggior parte del territorio nazionali, possiamo dire che la prevalenza media di *Escherichia coli* resistenti alle cefalosporine di terza generazione in Italia è 26.4%, all'ampicillina è del 64.5%, ai fluorochinoloni oltre il 37% e agli aminoglicosidi del 15.2% [9]. Inoltre, è stata riportata una percentuale di resistenza combinata, misurata come resistenza a cefalosporine di terza generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni del 10% nel 2020 [9]. D'altra parte, fosfomicina ha dimostrato tassi stabili ed inferiori al 3% negli anni [10].

### 6.3 - Fattori di rischio

Prima della prescrizione devono essere considerati i fattori di rischio per lo sviluppo di resistenze batteriche acquisite. Infatti, molti studi hanno dimostrato come l'assunzione di una classe di antibiotici, per qualsiasi indicazione clinica, nei 3 mesi precedenti rappresenta un fattore di rischio importante per la presenza di resistenze batteriche. Pertanto, prima della prescrizione antibiotica devono essere valutate le pregresse esposizioni antibiotiche.

### 6.4 - I parametri

Prima della prescrizione devono essere tenuti ben presenti i parametri dinamico-cinetici di riferimento per lo specifico antibiotico in uso, in modo da selezionare la modalità di somministrazione più appropriata, tenendo conto che le soglie standard di chemiosensibilità possono non essere sempre adeguate e applicabili in ambito

clinico. Infatti, prima di prescrivere un determinato antibiotico per la profilassi della biopsia prostatica dobbiamo chiederci se quello specifico antibiotico è in grado di penetrare nel tessuto prostatico, in concentrazioni tali da superare la MIC dei patogeni coinvolti nello sviluppo delle complicanze infettive della biopsia prostatica. Recentemente Mazzei T et al. hanno dimostrato come, in base alle caratteristiche farmacocinetiche dei vari antibiotici analizzati, le seguenti classi hanno un potenziale di utilizzo nella profilassi antibiotica della chirurgia sulla prostata e della biopsia prostatica: beta-lattamici, cotrimossazolo, fluorochinoloni e fosfomicina trometamolo [11]. Queste classi di antibiotici sono state selezionate per le loro caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dopo somministrazione orale e per gli elevati tassi di sicurezza e tollerabilità, con particolare riferimento alle betalattamine e alla fosfomicina. Tra le classi indentificate, dobbiamo tuttavia escludere il cotrimossazolo ed i fluorochinoloni sia per i tassi elevati di resistenze che sulla base delle recenti normative EMA/AIFA. Per lo stesso motivo le cefalosporine di seconda e terza generazione devono essere escluse per la scarsa penetrabilità nel tessuto prostatico e per le elevate resistenze specialmente nei confronti dei Gram negativi, maggiormente coinvolti nello sviluppo delle infezioni post-biopsia prostatica. Le associazioni betalattamiche con inibitori delle betalattamasi, come ad esempio il co-amoxiclav (amoxicillina/a. clavulanico), sembrano appropriate per gli aspetti farmacodinamici, ma dal punto di vista farmacocinetico, i dati di penetrazione nel tessuto prostatico non sono convincenti, anche in funzione della elevata idrofilia delle molecole. Resta, infine, la fosfomicina trometamolo che ha dimostrato un'ottima penetrabilità tissutale prostatica, un'elevata concentrazione prostatica superiore alle MIC dei più comuni patogeni e una percentuale di resistenze batteriche bassa e stabile nel tempo, in particolare negli uropatogeni [12-13].

## 6.5 – Trial clinici pubblicati.

Infine, è importante tenere ben presenti gli studi clinici pubblicati sugli specifici antibiotici nella prevenzione delle infezioni dopo biopsia prostatica. Le linee guida EAU sottolineano come ad oggi abbiamo trial clinici pubblicati sulla prevenzione delle infezioni dopo biopsia solo per queste classi di antibiotici, considerando che i fluorochinoloni non sono autorizzati: fosfomicina trometamolo (3 RCT), cefalosporine (2 RCT) ed aminoglicosidi (2 RCT) [14].

## 7. SCELTA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA: RUOLO DI FOSFOMICINA TROMETAMOLO

Tenendo presenti le considerazioni precedentemente esposte, fosfomicina trometamolo sembra, sulla base delle evidenze attuali, l'antibiotico di scelta nella profilassi antibiotica della biopsia prostatica. Tale indicazione nasce da:

- bassi incidenza di resistenze batteriche (< 3% di *Escherichia coli*) (10)
- buona penetrazione tissutale prostatica con raggiungimento di concentrazioni oltre le MIC dei patogeni coinvolti [12-14]
- sicurezza ed efficacia dimostrata dai trial clinici randomizzati e controllati

## **8. SCELTA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA: SCHEMI RACCOMANDATI DELLA PROFILASSI CON FOSFOMICINA TROMETAMOLO**

Gli studi clinici analizzati dalle linee guida EAU riportano profili di sicurezza ed efficacia clinicamente rilevanti con il seguente schema terapeutico:

Fosfomicina trometamolo 3 grammi (1 bustina) 3 ore prima della procedura e 3 grammi (1 bustina) 24 ore dopo la procedura.

Questo schema terapeutico, inoltre, si dimostra efficace anche nella prevenzione di possibili resistenze batteriche alla stessa fosfomicina poiché l'utilizzo di sole due dosi non è associato ad un rischio superiore di sviluppo di resistenze, come dimostrato da Novelli et al [15].

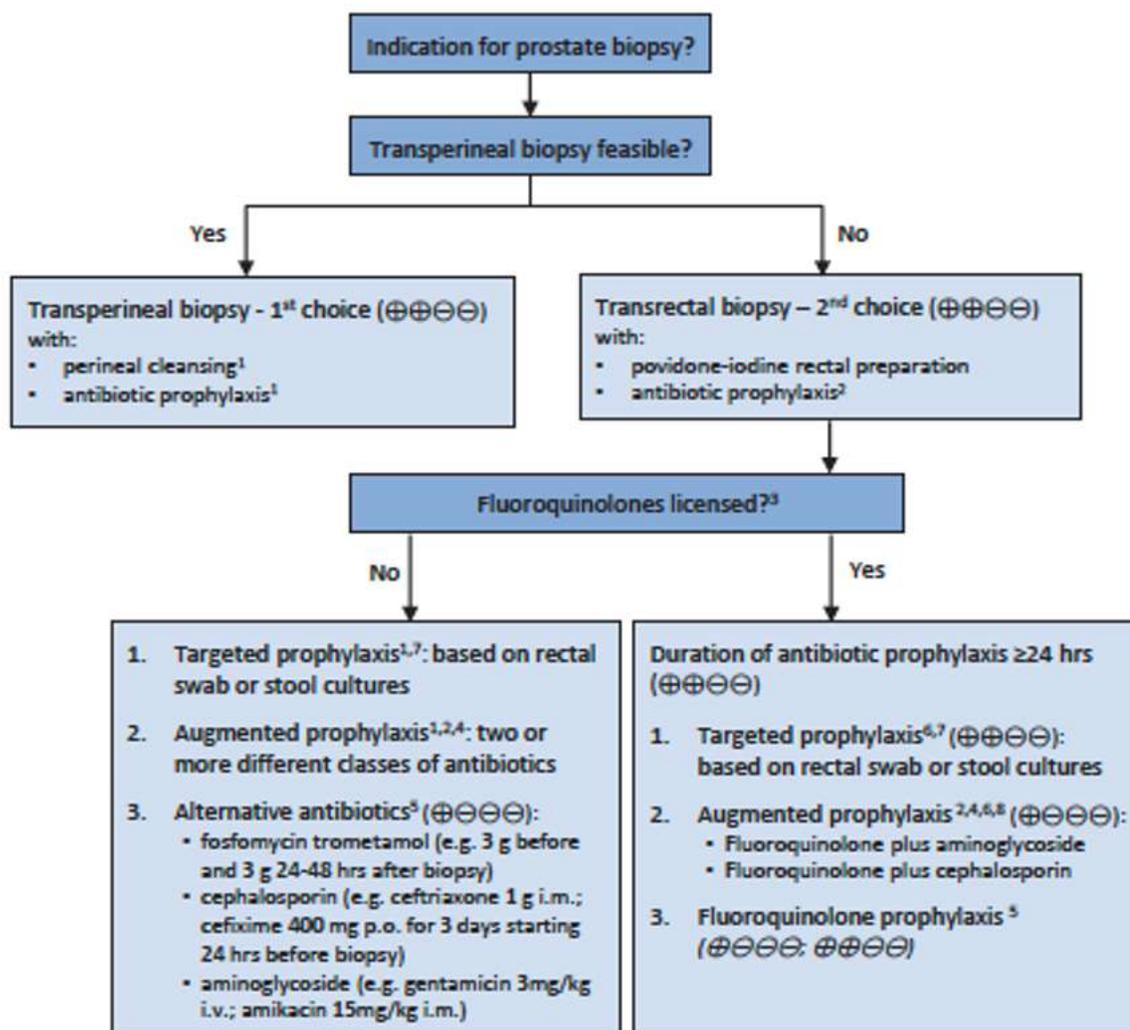
## 9. RACCOMANDAZIONI PER LA PRATICA CLINICA: KEY POINTS

In conclusione, la Società Italiana di Urologia, sulla base delle evidenze della letteratura scientifica attuale e delle più recenti linee guida della Società Europea di Urologia (EAU), raccomanda:

- la biopsia prostatica è una procedura invasiva che deve essere prescritta con attenzione e tenendo ben presenti le possibili complicanze, spesso gravi.
- la preparazione con clistere a base di iodopovidone prima della biopsia è in grado di ridurre in modo significativo l'incidenza di complicanze infettive.
- l'approccio transperineale dovrebbe essere preferito a quello transrettale poiché è gravato da un rischio notevolmente ridotto di complicanze infettive.
- i fluorochinoloni non devono essere utilizzati per la profilassi antibiotica della biopsia prostatica (in linea con le indicazioni dell'EMA/AIFA).
- l'utilizzo del tampone rettale pre-biopsia al fine di valutare la presenza di E. coli multiresistenti o produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL) può essere utile anche se ancora non ci sono evidenze importanti e la sua fruibilità potrebbe non essere così scontata nella pratica clinica.
- sebbene le linee guida EAU suggeriscano l'uso di cefalosporine, fosfomicina o aminoglicosidi nella profilassi antibiotica, dobbiamo tener presenti le limitazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, con particolare riferimento all'elevato grado di resistenza batterica che presentano le cefalosporine e gli aminoglicosidi
- fosfomicina trometamolo deve essere considerata la prima scelta nella profilassi antibiotica della biopsia prostatica sia per le caratteristiche farmacocinetiche che per i dati epidemiologici e clinici di efficacia e tollerabilità allo schema posologico di 3 grammi 3 ore prima della procedura e 3 grammi 24 ore dopo la procedura.

La figura sottostante presa dalle linee guida EAU riassume graficamente tutte le evidenze e raccomandazioni disponibili. L'utilità delle indicazioni EAU devono essere adattate alla realtà italiana tenendo in considerazione le limitazioni dell'uso delle cefalosporine e degli aminoglicosidi.

**Figure 4: Prostate biopsy workflow to reduce infectious complications**



*Suggested workflow on how to reduce post biopsy infections.*

1. No RCTs available, but reasonable intervention.
2. Be informed about local antimicrobial resistance.
3. Banned by European Commission due to side effects.
4. Contradicts principles of Antimicrobial Stewardship.
5. Fosfomicin trometamol (3 RCTs), cephalosporins (2 RCTs), aminoglycosides (2 RCTs).
6. Only one RCT comparing targeted and augmented prophylaxis.
7. Originally introduced to use alternative antibiotics in case of fluoroquinolone resistance.
8. Various schemes: fluoroquinolone plus aminoglycoside (3 RCTs); and fluoroquinolone plus cephalosporin (1 RCT).
9. Significantly inferior to targeted and augmented prophylaxis.

# BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Alidjanov J.F., Cai T., Bartoletti R., et al. The negative aftermath of prostate biopsy: prophylaxis, complications and antimicrobial stewardship: results of the global prevalence study of infections in urology 2010–2019. *World J Urol.* 2021; 39: 3423-3432
2. Pilatz A., Veeratterapillay R., Dimitropoulos K., et al. European Association of Urology position paper on the prevention of infectious complications following prostate biopsy. *Eur Urol.* 2021; 79: 11-15
3. Liss M.A., Ehdaie B., Loeb S., et al. An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. *J Urol.* 2017; 198: 329-334
4. European Medicines Agency. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>.
5. Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, Sidjabat H, Silvey A, Masters J, Rice M, Freeman JT. Escherichia coli bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. *Clin Infect Dis.* 2012 May;54(10):1406-12.
6. Berry, B., et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int.* 2020. 126: 97.
7. Bennett, H.Y., et al. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect.* 2016. 144: 1784.
8. Taher, Y., et al. MP48-11. Prospective randomized controlled study to assess the effect of perineal region cleansing with povidone iodine before transrectal needle biopsy of the prostate on infectious complications. *Urology* 84, S306.
9. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto-escherichia-coli>
10. Milano, Sulejmani A, Intra J, Sala MR, Leoni V, Carcione D. Antimicrobial Resistance Trends of Escherichia coli Isolates from Outpatient and Inpatient Urinary Infections over a 20-Year Period. *Microb Drug Resist.* 2021 Sep 14.
11. Mazzei T., Diacciati S. Pharmacological aspects of the antibiotics used for urological diagnostic procedures. *J Chemother.* 2014;26 Suppl 1:S24-34.
12. Bjerklund Johansen TE, et al. Fosfomicin Trometamol for the Prevention of Infectious Complications After Prostate Biopsy: A Consensus Statement by an International Multidisciplinary Group. *Eur Urol Focus.* 2021;S2405-4569(21)00308-4.
13. Cai T, Gallelli L, Cocci A, Tiscione D, Verze P, Lanciotti M, Vanacore D, Rizzo M, Gacci M, Saleh O, Malossini G, Liguori G, Trombetta C, Rocco D, Palmieri A, Bartoletti R, Carini M, Wagenlehner FM, Naber K, Mirone V, Bjerklund Johansen TE. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: fosfomicin trometamol, an attractive alternative. *World J Urol.* 2017;35(2):221-228.
14. EAU line guida su infezioni urinarie. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
15. Novelli A, Rosi E. Pharmacological properties of oral antibiotics for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *J Chemother.* 2017;29(sup1):10-18.

*CON IL SUPPORTO NON CONDIZIONANTE DI*

