

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.12.004

· 论 著 ·

ASP 对胸外科围手术期抗菌药物选择和感染发病率的影响

杨 阳¹, 葛 瑛¹, 周宝桐¹, 荣 晨², 梁 良³, 孙 超⁴, 张国杰¹, 张占杰¹, 张 波¹, 李单青¹, 范洪伟¹

(1 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院, 北京 100730; 2 北京中医药大学东直门医院东区药学部, 北京 101121; 3 北京医院药学部, 北京 100730; 4 山东大学第二医院药学部, 山东 济南 250033)

[摘要] 目的 评价抗菌药物管理项目(ASP)对胸外科围手术期抗菌药物选择和患者术后感染发病率的影响。

方法 选取 2015—2016 年于某院胸外科进行肺或食管手术且术前无感染的患者。2015 年的患者设为对照组(干预前), 2016 年的患者设为试验组(干预后)。2016 年开展 ASP, 临床药师、感染科医生对使用碳青霉烯类药物和氟喹诺酮类药物的医嘱实时干预, 规范抗菌药物的使用。比较实施 ASP 前后胸外科围手术期抗菌药物选择的规范程度和手术部位感染发生情况。**结果** 干预前(2015 年)纳入患者 953 例; 干预后(2016 年)纳入患者 1 061 例。食管或肺部手术患者手术部位感染发病率干预前、干预后分别为 1.57%、1.70%, 两者比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.047, P = 0.829$)。使用推荐抗菌药物(头孢呋辛或头孢美唑)预防手术部位感染的比率从干预前的 37.15% (354/953) 上升至干预后的 69.75% (740/1 061), 干预前后比较差异有统计学意义($\chi^2 = 215.025, P = 0.000$)。干预前、干预后胸外科抗菌药物 AUD 情况比较, 厄他培南的 AUD 下降 52.46% (8.12 VS 3.86); 头孢呋辛 (7.49 VS 14.83) 和头孢美唑 (4.98 VS 9.72) 的 AUD 分别增加 98.00%、95.18%; 头孢曲松的使用强度下降 85.29% (12.03 VS 1.77)。**结论** 实施 ASP, 降低了胸外科厄他培南和头孢曲松的使用量, 规范了胸外科手术预防用药, 且不会引起肺和食管手术手术部位感染发病率的变化。

[关键词] 抗菌药物管理项目; 手术部位感染; 抗菌药物; 胸外科; 围手术期; ASP

[中图分类号] R619⁺.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)12-1050-05

Effect of antimicrobial stewardship program on peri-operative antimicrobial selection and incidence of infection of thoracic surgery

YANG Yang¹, GE Ying¹, ZHOU Bao-tong¹, RONG Chen², LIANG Liang³, SUN Chao⁴, ZHANG Guo-jie¹, ZHANG Zhan-jie¹, ZHANG Bo¹, LI Shan-qing¹, FAN Hong-wei¹ (1 Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2 Department of Pharmacy, Dongzhimen Hospital Eastern Affiliated to Beijing University of China Medicine, Beijing 101121, China; 3 Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 4 Department of Pharmacy, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of antimicrobial stewardship program (ASP) on peri-operative antimicrobial selection and incidence of postoperative infection in patients undergoing thoracic surgery. **Methods** From 2015 to 2016, patients who underwent lung or esophageal surgery in the department of thoracic surgery of a hospital and without infection before operation were selected. Patients in 2015 were in control group (before intervention), and patients in 2016 were in trial group (after intervention). ASP was performed in 2016, clinical pharmacists and doctors in infectious department standardized antimicrobial use through conducting real-time intervention in doctors' orders for the use of carbapenems and fluoroquinolones. Standardized antimicrobial use and occurrence of surgical

[收稿日期] 2018-01-05

[基金项目] 北京药学会临床药学研究项目

[作者简介] 杨阳(1988-), 男(汉族), 贵州省毕节市人, 药师, 主要从事抗菌药物管理及高危药品管理研究。

[通信作者] 范洪伟 E-mail: homewayfun@hotmail.com

site infection (SSI) before and after the implementation of ASP were compared. **Results** Before and after intervention, 953 and 1 061 patients were enrolled respectively. Incidence of SSI in patients undergoing esophageal and lung surgery before and after intervention were 1.57% and 1.70% respectively, with no significant difference ($\chi^2 = 0.047, P = 0.829$). The rate of recommended use of antimicrobial agents (cefuroxime or cefmetazole) for preventing SSI rose from 37.15% (354/953) before intervention to 69.75% (740/1 061) after intervention, with a statistically significant difference before and after intervention ($\chi^2 = 215.025, P = 0.000$). Comparison in AUD of antimicrobial agents in thoracic surgery before and after intervention showed that AUD of ertapenem decreased by 52.46% (8.12 VS 3.86), cefuroxime and cefmetazole increased by 98.00% (7.49 VS 14.83) and 95.18% (4.98 VS 9.72) respectively; ceftriaxone decreased by 85.29% (12.03 VS 1.77). **Conclusion** The implementation of ASP reduced the usage of ertapenem and ceftriaxone, standardized preventive medication in thoracic surgery, and didn't cause changes in the incidence of SSI in lung and esophageal surgery.

[**Key words**] antimicrobial stewardship program; surgical site infection; antimicrobial agent; thoracic surgery; peri-operative period; ASP

[Chin J Infect Control, 2018, 17(12): 1050 - 1054]

细菌耐药的日益加剧导致抗感染治疗难度增加,患者医疗负担增加等诸多问题。2005—2015 年 CHINET 细菌耐药监测结果^[1-2]显示,产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 的大肠埃希菌检出率为 51.5%~55.8%。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的检出率由 2.4% 上升至 14.9%。鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类的耐药率由 31.0% 上升至 70.5%。而抗菌药物的暴露是诱导细菌耐药产生的原因之一,例如氟喹诺酮类抗生素的使用可诱导耐甲氧西林金黄色葡萄球菌^[3]及耐氟喹诺酮类大肠埃希菌^[4]的产生。碳青霉烯类药物的暴露可诱导耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的产生^[5]。

目前,针对细菌耐药日益严重的问题,国外通过开展抗菌药物管理项目 (antimicrobial stewardship program, ASP) 来加强抗菌药物管理,促进抗菌药物合理使用。此项目是由感染科医生、临床药师、临床微生物人员、信息技术人员、行政管理人员等多部门的工作人员共同完成。美国感染性疾病协会 (The Infectious Disease Society of America)、美国医疗保健流行病学协会 (The Society of Healthcare Epidemiology of America) 于 2016 年共同发布了开展抗菌药物管理项目的指南^[6]。其明确了 ASP 小组可通过干预抗菌药物的种类选择、剂量、疗程、给药途径来优化抗菌药物方案,从而提高抗感染疗效、减少细菌耐药、降低患者医疗费用。

某院自 2016 年 1 月在胸外科病房开展 ASP,管理的目标药物为碳青霉烯类和氟喹诺酮类药物。笔者对开展 ASP 前后,胸外科手术预防使用抗菌药物的合理性及手术部位感染发病率进行对比分析,以评价 ASP 的效果。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2015—2016 年于该院胸外科进行肺或食管手术的患者,排除术前已有感染的患者。2015 年的患者设为对照组 (干预前),2016 年的患者设为试验组 (干预后)。

1.2 研究方法 参考文献^[7],采用回顾性研究方法收集患者病例资料,包括年龄、性别、基础疾病、手术预防用药、手术部位感染发生情况等。手术部位感染诊断标准依据卫生部 2001 年颁布的《医院感染诊断标准 (试行)》^[8]。

1.3 评价指标

1.3.1 抗菌药物使用强度 (antimicrobial use density, AUD) 抗菌药物使用情况通过 WHO 推荐的限定日剂量 (DDD) 方法进行评价,具体评价指标为 AUD。AUD = DDDs/同期收治患者人天数 \times 100; DDDs = 某药的年消耗量 / DDD 值; 同期收治患者人天数 = 同期出院患者人数 \times 同期住院患者平均住院天数。

1.3.2 抗菌药物预防使用合理性 围手术期抗菌药物预防使用合理性判断参考 2015 年版《抗菌药物临床应用指导原则》^[9]。对于胸外科手术 (食管、肺) 的预防用药推荐选用第一、二代头孢菌素。头孢美唑是头霉素的一种,其抗菌活性类似于第二代头孢菌素。因此,也被纳入可用于胸外科手术预防用药选择之一。围手术期抗菌药物预防使用合理比率 = 手术预防用药合理的患者例数 / 当年手术病例数 \times 100%。

1.3.3 手术部位感染发病率 手术部位感染发病率 = 手术部位感染例数/手术患者总例数 × 100%。

1.4 干预措施 该院采取实时的 ASP 干预模式开展抗菌药物管理。每日由临床药师抽查胸外科使用碳青霉烯类或氟喹诺酮类药物的病例。通过抽查病例,临床药师对其使用合理性做出初步判断,将使用不合理的病例,汇报给感染科医生。感染科医生通过复核,最终对使用不合理的病例给出处方医生专业建议,并当日书面反馈给处方医生。

1.5 医院感染监测 该院已建立医院感染监测系统,医院感染管理科专职人员每日对系统提示的疑似医院感染病例进行筛查,通过逐一审核,初步确认,再与临床主管医生沟通,确认医院感染病例,进行上报。笔者根据医院感染上报数据,判断是否为手术部位感染,进行数据汇总。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析,患者的人口学资料采用 *t* 检验或 χ^2 检验。围手术期抗菌药物预防使用的合理比例、ASP 干预前后手术部位感染发病率的比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 干预前(2015 年)胸外科共有手术患者 1 151 例,其中食管或肺部手术患者 964 例,排除术前已存在感染的 11 例,最终纳入 953 例;干预后(2016 年)胸外科共有手术患者 1 297 例,其中食管或肺部手术患者 1 075 例,排除术前已存在感染的 14 例,最终纳入 1 061 例。患者的平均年龄干预前组为(57.05 ± 12.37)岁,干预后组为(57.77 ± 11.62)岁。干预前后两组患者基本资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),资料具有可比性。见表 1。

2.2 手术部位感染发病率 干预前、干预后食管或肺部手术患者中分别发生手术部位感染 15、18 例,手术部位感染发病率分别为 1.57%、1.70%。开展 ASP 前后手术部位感染发病率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.047, P = 0.829$)。

2.3 围手术期预防使用抗菌药物情况 通过 ASP,使用推荐抗菌药物(头孢呋辛或头孢美唑)预防手术部位感染的比率从干预前的 37.15%(354/953)上升至干预后的 69.75%(740/1 061),干预前后比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 215.025, P = 0.000$)。

表 1 ASP 干预前后两组患者基本资料[例(%)]

Table 1 Basic data of two groups of patients before and after ASP intervention (No. of case [%])

基本信息	干预前 (n = 953)	干预后 (n = 1 061)	χ^2	P
年龄(岁)			0.358	0.549
≥65	281(29.49)	300(28.28)		
<65	672(70.51)	761(71.72)		
性别			0.088	0.766
男	512(53.73)	563(53.06)		
女	441(46.27)	498(49.94)		
合并症				
糖尿病	97(10.18)	123(11.59)	1.032	0.310
结构性肺病	47(4.93)	45(4.24)	0.549	0.459
免疫病	10(1.05)	9(0.85)	0.217	0.641

注:若有多种合并症患者未统计在内

2.4 AUD 情况 该院干预前、干预后胸外科抗菌药物 AUD 情况见图 1。厄他培南的 AUD 下降 52.46%(8.12 VS 3.86);美罗培南(0.21 VS 0.92)、亚胺培南/西司他丁(0.61 VS 0.65)、环丙沙星(0.00 VS 0.21)的 AUD 低且变化不明显。头孢呋辛(7.49 VS 14.83)和头孢美唑(4.98 VS 9.72)的 AUD 分别增加 98.00%、95.18%;头孢曲松的使用强度下降 85.29%(12.03 VS 1.77);莫西沙星(2.42 VS 1.54)和左氧氟沙星(3.17 VS 2.07)的 AUD 低,有下降趋势。

3 讨论

ASP 是一项多学科合作的项目,目前已有许多国家将其作为抗菌药物管理的手段之一。开展 ASP 有两项核心策略:一项为干预与反馈结合的前瞻性审核;另一项为处方集限制与预授权。2007 年美国医疗保健流行病学协会/美国感染性疾病协会(SHEA/IDSA)发布的 ASP 指南表明,前瞻性的审核可减少抗菌药物的不合理使用,证据等级为 IA 级^[10]。处方集限制与预授权可以迅速且明显降低抗菌药物的使用量及花费,证据等级为 IIA 级。除此之外,还有一些辅助策略,如降阶梯、剂量优化、序贯治疗等。该院开展的 ASP 工作是干预与反馈结合的前瞻性审核,主要是通过通过对使用目标药物的病例实时点评,通过降阶梯、剂量优化、序贯治疗等方式,提高患者的治疗效果及降低患者治疗费用。该院通过开展 ASP 项目使胸外科病房碳青霉烯类药物的使用量有所降低,围手术期预防使用抗菌药物

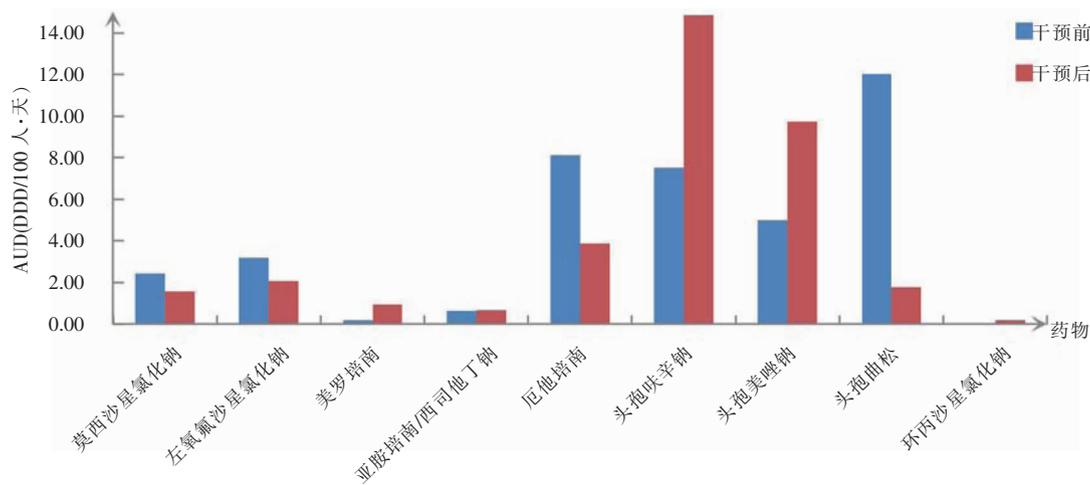


图 1 ASP 干预前后胸外科 AUD 比较

Figure 1 Comparison in AUD in department of thoracic surgery before and after ASP intervention

的合理比率有明显升高。同时,患者手术部位感染发病率比较,差异无统计学意义,提示 ASP 是一种安全的抗菌药物管理模式。

除此之外,头孢曲松的使用量也有所降低。虽然头孢曲松不属于该院管理的目标药物,但是由于在反馈处方建议时,该院 ASP 小组会对食管与肺部手术的感染预防与治疗给出较为详细的补充建议。例如,鉴于国内产 ESBLs 肠杆菌科细菌对第三代头孢菌素耐药率较高,当考虑病原菌为大肠埃希菌等革兰阴性杆菌时,经验性治疗不推荐选用第三代头孢菌素,建议选用头霉素或 β -内酰胺类复合制剂。因此头孢曲松使用量的降低可能与其反馈建议有关。

参考 2015 年版《抗菌药物临床应用指导原则》,胸外科手术(食管、肺)的预防用药推荐选用第一、二代头孢菌素。需要覆盖金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎链球菌及革兰阴性杆菌。美国医院药师协会(American Society of Health-System Pharmacists, ASHP)和 IDSA 等协会共同发布的围手术期预防使用抗菌药物临床实践指南中,对于胸外科手术推荐选用头孢唑林或氨苄西林/舒巴坦^[11]。对于胸外科选择何种抗菌药物进行手术预防的临床研究较少。一项随机对照的临床试验发现,选用头孢呋辛和头孢吡肟的开胸手术患者,其手术部位感染、肺炎、脓胸的发生率比较,差异无统计学意义^[12]。蒋倩等^[13]研究发现食管癌患者围手术期抗菌药物的选用对术后肺部感染的发生无影响,因此应按照指南推荐用药。

该院碳青霉烯类药物包括亚胺培南/西司他丁、美罗培南及厄他培南。通过查询三种药物的说明书,发现三种药物均主要用于治疗相应敏感菌引起的感染。而在预防用药方面,厄他培南仅可用于成人患者择期结直肠术后手术部位感染的预防;亚胺培南/西司他丁可用于已经污染或有潜在污染性的外科手术患者,或术后感染一旦发生将会特别严重的操作;美罗培南无用于术前预防感染的适应证。由于碳青霉烯类耐药情况的日益加重,特别是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率不断攀升,且碳青霉烯类药物的过度暴露是诱导肺炎克雷伯菌耐碳青霉烯类的危险因素之一,因此,减少不必要的碳青霉烯类药物的使用十分必要。

氟喹诺酮类药物是经验性治疗肺部感染的有效药物之一,特别是左氧氟沙星和莫西沙星还有“呼吸喹诺酮”的美称。由于左氧氟沙星和莫西沙星给药方便,每日仅需给药一次,不用做皮试,且过敏反应相对青霉素类和头孢菌素类少,因此,临床应用更为广泛。该院氟喹诺酮类药物包括左氧氟沙星、莫西沙星、环丙沙星。三种药物说明书中均无手术预防给药的适应证。2015 年版《抗菌药物临床应用指导原则》中也明确指出应严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围手术期预防用药。因此作为手术预防用药有欠妥当。除此之外,即使是应用氟喹诺酮进行临床治疗,如果有替代药物可以选择,也应尽可能避免使用氟喹诺酮类药物。一方面,氟喹诺酮类药物的不良反应非常严重。国家食品药品监督管理局于 2013 年 11 月 21 日发布了药品不良反应信息通

报——关注氟喹诺酮类药品的严重不良反应^[14]。其中报道了重症肌无力加重、可能不可逆转的周围神经病变等。美国食品药品监督管理局(FDA)于 2016 年 7 月 26 日发布关于氟喹诺酮类药物的药物警戒信息^[15], 鉴于存在潜在永久致残的风险, 限制其在非严重细菌感染中的应用。另一方面, 氟喹诺酮类药物的暴露也是诱导细菌耐药的危险因素之一, 例如诱导耐氟喹诺酮类肠球菌^[16]、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐氟喹诺酮类大肠埃希菌等。2015 年 CHINET 研究结果表明, 大肠埃希菌对环丙沙星的耐药率为 57.8%。以上情况均给患者的后续治疗加大了难度, 因此, 减少不必要的氟喹诺酮类药物的使用非常关键, 特别应限制氟喹诺酮类药物在手术预防给药时的应用。

手术部位感染防控是一项应联合多学科进行的工作。不仅应考虑术前预防使用抗菌药物的种类, 还应评价具体预防给药时间是否符合标准要求, 术后护理工作是否完善, 例如患者是否掌握正确排痰方法, 术后病情好转、疼痛控制后是否可以及早活动, 上述情况均对患者术后是否发生感染产生影响^[17]。因此, 目标患者的围手术期管理需多部门联合。

本次研究表明, 该院在胸外科开展的实时 ASP 项目, 降低了胸外科厄他培南和头孢曲松的使用量, 使围手术期预防性抗菌药物的应用更趋规范, 但手术部位感染发病率比较, 差异无统计学意义, 证明 ASP 对规范抗菌药物的应用发挥积极作用。

[参 考 文 献]

- [1] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6):685-694.
- [2] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl 1): S9-S14.
- [3] Couderc C, Jolivet S, Thiébaud AC, et al. Fluoroquinolone use is a risk factor for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition in long-term care facilities: a nested case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2): 206-215.
- [4] Cohen AE, Lautenbach E, Morales KH, et al. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in the long-term care setting[J]. Am J Med, 2006, 119(11): 958-963.
- [5] 马红映, 汪丽, 虞亦鸣, 等. 院内获得耐碳青霉烯类抗菌药物肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7):1456-1458.
- [6] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(10): e51-e77.
- [7] 李鹏, 毛永彬, 刘成涛. 肺叶切除术患者手术部位感染的影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(21):5198-5202.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[S]. 北京, 2001.
- [9] 《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]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016:23.
- [10] Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(2): 159-177.
- [11] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery[J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(3): 195-283.
- [12] Turna A, Kutlu CA, Ozalp T, et al. Antibiotic prophylaxis in elective thoracic surgery: cefuroxime versus cefepime [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 51(2): 84-88.
- [13] 蒋倩, 蒋刚, 马雪, 等. 食管癌患者围手术期抗菌药物选用与术后肺部感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(11):2459-2464.
- [14] 国家食品药品监督管理总局. 关注氟喹诺酮类药品的严重不良反应[EB/OL]. (2013-11-21)[2017-11-21]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/94324.html>.
- [15] FDA. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics [EB/OL]. (2016-07-26)[2017-11-21]. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm513183.htm>.
- [16] Banerjee T, Anupurba S. Risk factors associated with fluoroquinolone-resistant enterococcal urinary tract infections in a tertiary care university hospital in north India[J]. Indian J Med Res, 2016, 144(4): 604-610.
- [17] 韩晓霞, 韩萍, 杨玉伦. 食管癌根治术患者围手术期感染预防性措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12):3006-3010.

(本文编辑:陈玉华)