

ANTIBIOTICOTERAPIA COMO ALTERNATIVA EN EL MANEJO DE PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON APE ENTRE 4 Y 10 NG/ML Y TACTO RECTAL NORMAL

FABIÁN DANILO ROSERO, M.D.¹, HERNEY ANDRÉS GARCÍA PERDOMO, M.D.²

RESUMEN

La medición del Antígeno Prostático Específico (APE) es una herramienta importante para el diagnóstico del cáncer de próstata, sin embargo aún no existe evidencia concluyente de su utilidad en la indicación de biopsia de próstata cuando su valor está entre 4 y 10 ng/ml. Para estos casos se ha planteado la antibioticoterapia como alternativa para buscar disminuir el APE orientada hacia el tratamiento de Prostatitis subclínica (asintomática), cuya relación está bien documentada. Dada la evidencia actual, no recomendamos el uso del tratamiento antibiótico en pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml, con tacto rectal normal y asintomáticos. Estudios futuros y mejor diseñados son necesarios para determinar la verdadera utilidad de la antibioticoterapia.

Palabras claves: Antígeno prostático específico, Antibioticoterapia, Tacto rectal

INTRODUCCIÓN

El Antígeno Prostático Específico (APE) es un marcador serológico específico de la próstata que se ha usado desde los años 90's como un indicador a la hora de tomar la decisión de realizar una biopsia prostática para descartar enfermedad maligna, sin embargo los niveles de APE fluctúan constantemente por muchos factores que aún continúan en investigación, y en ciertos contextos el urólogo tiende a perder la confianza en su medición como único marcador para el diagnóstico de Cáncer de Próstata.

Uno de los diagnósticos diferenciales de éste APE elevado es la Prostatitis Subclínica, correspondiente a la Categoría IV de la clasificación del Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) que se caracteriza por ser asintomática pero capaz de elevar los niveles de APE¹. Esta forma de prostatitis es usualmente identificada de forma retrospectiva en hombres asintomáticos con evidencia de inflamación demostrada

SUMMARY

Prostate specific antigen (PSA) is an important tool for early detection, however there is still no conclusive evidence of its usefulness in prostate biopsy indication when its value is between 4 and 10 ng/ml. For these cases, antibiotic therapy has been suggested as an alternative to decrease PSA and treat subclinical Prostatitis (asymptomatic) whose relationship is well documented. Given the current evidence, we do not recommend the use of antibiotic treatment in asymptomatic patients with PSA between 4 and 10 ng/ml, with normal digital rectal examination. Future and better designed studies are needed to determine the true usefulness of antibiotic therapy.

Keywords: Prostate specific antigen, Antibiotic therapy, Digital rectal

histológicamente. El elevado número de biopsias negativas para malignidad hacen pensar que la búsqueda de Prostatitis categoría IV en pacientes con APE elevado, podría aumentar la especificidad del mismo como marcador tumoral y así mismo reducir el número de biopsias innecesarias, así como la ansiedad y la expectativa en el paciente que recibe la carga emocional que conlleva cursar posiblemente con Cáncer.

El objetivo de la presente es generar una revisión actualizada de la literatura concerniente al manejo antibiótico de los pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml y tacto rectal normal.

ELEVACIÓN DEL APE E INFLAMACIÓN CRÓNICA

La relación entre inflamación del tejido glandular prostático y la elevación del APE ha sido bien documentada; un estudio retrospectivo publicado en 2004 con 51 pacientes, cuyo objetivo fue determinar la influencia de procesos inflamatorios de la próstata en niveles séricos de APE concluyó que la extensión del proceso inflamatorio prostático evaluado a través del número de muestras de biopsia comprometidas, se relaciona directamente con el aumento en los niveles de APE en pacientes asintomático². Consecuentemente, a partir de éste, los estudios han evidenciado que el tratamiento de la Prostatitis disminuye los niveles

¹MD. Médico. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

²MD MSc. Profesor Universidad del Valle. Cali, Colombia

séricos de APE, como lo demuestra un estudio retrospectivo publicado en 2002, que evalúa 95 pacientes con APE elevado y prostatitis crónica diagnosticada, dentro de los cuales en 44 (46.3%) después del tratamiento, el APE disminuyó a menos de 4 ng/ml perdiendo la indicación para biopsia. Llama la atención que en el grupo restante se encontró mayormente inflamación en la biopsia (72.5%) y cáncer en 13 casos (25.5%); además se encontró un incremento mínimo del APE en los pacientes que respondieron al tratamiento (2.35 a 2.46 ng/ml) en el siguiente año³.

EVIDENCIA A FAVOR DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA

La pregunta que debemos plantear ahora es: ¿Identificar Prostatitis en pacientes asintomáticos con APE elevado tiene utilidad clínica? Un estudio publicado en el año 2000 que buscó una identificación prospectiva de Prostatitis Categoría IV en hombres con APE elevado (> 4 ng/ml) evaluó 122 pacientes asintomáticos, de los cuales 51 presentaron signos positivos de prostatitis en el laboratorio, a quienes se les ofreció tratamiento antibiótico por 4 semanas. Posterior al tratamiento, el APE fue normal en 22 casos y permaneció elevado en 29, incluyendo 9 en los cuales se evidenció cáncer en la biopsia. Se observó que la disminución en el APE es significativamente mayor en hombres con histología benigna que en aquellos con CaP. (-21.32% vs. -1.33% p= 0.001). El resto de pacientes sin signos de prostatitis en el laboratorio fueron llevados a Biopsia de forma pronta. Así pues, el tamizaje de prostatitis disminuyó el número de biopsias en 18% (22 de 122 casos). De esta forma el Valor Predictivo Positivo del APE para Cáncer de Próstata mejoró del 37% al 51%. Además los resultados a largo plazo evidenciaron que la cohorte con Prostatitis Categoría IV permanecieron con APE normal o estable⁴.

Algunos estudios, a pesar de su naturaleza observacional sugieren la conducta del tamizaje para prostatitis y posterior tratamiento en pacientes asintomáticos con APE elevado.

De acuerdo a este planteamiento: ¿Qué antibióticos se requieren? Un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, publicado en 2005 realizado en 377 pacientes, aunque sólo observó un aumento significativo del APE en cerca del 20%, demostró una reducción del APE de 8.33 (+/- 4.46) ng/ml a 5.36 (+/-

3.82) ng/ml posterior a la terapia con Ciprofloxacina y Levofloxacina, sin diferencias significativas entre un medicamento y otro⁵. Un reciente estudio prospectivo aleatorizado realizado en Turquía compara el uso de Ciprofloxacina vs. Levofloxacina en 43 pacientes con APE elevado con el objetivo de evitar la realización de biopsia, 76.7% de los pacientes mostraron una reducción del APE y 32.6% lo normalizaron. Un ligero aumento en la reducción de los niveles de APE en el grupo de Ciprofloxacina con respecto al de Levofloxacina sugeriría que la primera es más efectiva que la segunda en hombres con APE elevado, llevando a una reducción en la tasa de biopsias innecesarias. Se realizó biopsia a todos los pacientes con persistencia de APE elevado, encontrando Cáncer de Próstata en 4 (13.8%) de 29 pacientes a pesar del tratamiento. No obstante los autores toman como valor límite del APE total 3.5 ng/ml, lo cual podría sustancialmente aumentar la sensibilidad en esta cohorte⁶. Incluso algunos autores han propuesto el uso de Ciprofloxacina como un agente profiláctico contra el cáncer de Próstata, considerando la evidencia que se ha arrojado en cuanto a la inflamación prostática como causa de Cáncer, se cree que éste antibiótico puede actuar contra células cancerígenas inhibiendo la topoisomerasa II, reduciendo el desarrollo de Cáncer de Próstata a través de 2 mecanismos: tratando la prostatitis aguda y crónica como causa de Cáncer a largo plazo y potencialmente eliminando las células cancerígenas en un estadio temprano, además su propiedad de acumularse en el tejido prostático posterior a la ingesta oral del medicamento, lo convierte en un candidato perfecto para ser un agente profiláctico⁷. Estudios experimentales y clínicos deben llevarse a cabo para considerar la verificación de ésta hipótesis de forma seria.

A medida que esta alternativa terapéutica se ha venido haciendo más atractiva se han publicado estudios mejor diseñados cuyos resultados aumentan la evidencia a favor del uso de antibióticos e incluyen fuertes aseveraciones que benefician ésta conducta. Uno de ellos publicado en 2008 plantea que la biopsia puede ser postpuesta con un bajo riesgo de perder casos de Cáncer de Próstata si el APE disminuye a menos de 4 ng/ml o > 70%. Dentro de su cohorte de 99 pacientes, posterior a la administración de Ciprofloxacina por 3 semanas, entre los cuales 59 evidenciaron reducción en los niveles de APE, se encontraron focos de Prostatitis en 65% de los casos, llama la atención que en 20.3% de los pacientes con disminución del APE se encontró

Carcinoma, sin embargo ningún caso fue detectado con APE disminuido en más del 70% o a menos de 4 ng/ml⁸. Un estudio publicado ese mismo año con 65 pacientes asintomáticos con APE elevado en quienes se diagnosticó prostatitis Categoría IV de NIH, se encontró que en 30% hubo una disminución > 20% del APE y una significativa variación del APE libre, concluyendo que la prostatitis subclínica podría explicar la elevación del APE en pacientes con sospecha de cáncer, sin embargo recomiendan una cuidadosa observación y seguimiento en aquellos pacientes con una significativa reducción del APE posterior al tratamiento quienes se benefician de diferir la biopsia⁹. Dos años antes se publicó un estudio que evaluó los efectos de la antibioticoterapia en los niveles de APE y el porcentaje de APE libre –que es una herramienta para el diagnóstico de Cáncer de Próstata con APE en zona gris, en 48 pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml, posterior al tratamiento el APE resultó por debajo de 4 ng/ml en 18 pacientes, se alcanzó un aumento del porcentaje de APE libre de 19.54 +/- 7.4 a 22.2 +/- 10.4 (p=0.004); cáncer fue encontrado en 10.8% de los pacientes con APE en zona gris y en ninguno de los pacientes con APE < 4 ng/ml, sugiriendo realizar antibioticoterapia en pacientes con APE en zona gris con tacto rectal normal para tomar la decisión de realizar biopsia¹⁰.

EVIDENCIA EN CONTRA DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA

A continuación se describirán estudios que han demostrado una evidencia opuesta a lo anteriormente descrito: Un estudio publicado en 2011 en el cual se evalúan 55 pacientes asintomáticos con APE entre 4 – 10 ng/ml encontrando una disminución del APE en 25 pacientes posterior al tratamiento con Levofloxacina por 4 semanas, entre los cuales 20 resultaron con APE < 4 ng/ml o una reducción > 25%, sin embargo la diferencia en los cambios del APE entre pacientes con cáncer de próstata y sin evidencia de cáncer en las biopsias realizadas a toda la cohorte no fue estadísticamente significativa (p=0.104). Además el cáncer fue detectado en 20% de los pacientes con evidencia de disminución significativa del APE¹¹. Hacia el 2009 se publicó un estudio clínico que evaluó el efecto de la antibioticoterapia sobre el APE total, el APE libre, el porcentaje de APE libre y la densidad del APE en 100 hombres con APE entre 4 y 10 ng/ml y TR normal, realizando biopsia en todos los pacientes

posterior al tratamiento se evidenció que en 23 casos (23%) había hallazgo histológico de Carcinoma, los parámetros del APE evaluados (excepto por el porcentaje APE libre) disminuyeron después del tratamiento con Ofloxacina por 20 días en todos los pacientes, aunque sin significancia estadística comparando pacientes con cáncer y sin cancer. Solamente los valores de variación del porcentaje APE libre evidenciaron una diferencia significativa entre pacientes con y sin cáncer (p=0.015). Llama la atención que de 17 pacientes con APE por debajo de 4 ng/ml posterior al tratamiento, 5 (29.4%) presentaron Carcinoma en la biopsia, lo cual no es una cifra despreciable considerando las implicaciones de un diagnóstico errado, por lo tanto, los autores concluyen que la antibioticoterapia no es una conducta apropiada en pacientes con APE en zona gris¹².

Una de las cohortes más grandes, cuyos resultados se publicaron recientemente y que se destaca por incluir un grupo de comparación, corresponde a un estudio que engloba 145 pacientes bajo tratamiento antibiótico (levofloxacina por 30 días) y 57 controles en observación clínica. Se midieron niveles de APE total y APE libre 45 días después de la primera medición y completado el tratamiento, se realizó biopsia 6 semanas después de la primera visita. Se alcanzó una reducción significativa de los niveles de APE en ambos grupos (p=0.009), sin embargo llama la atención el hecho de que se encontró un porcentaje de reducción del APE similar en ambos grupos. La tasa global de detección de cáncer fue de 15.8% y no difiere entre los grupos (p=0.203). Además se encontró que una reducción del 20% en los niveles de APE no predicen una biopsia negativa (p=0.41). Los autores concluyen que con o sin tratamiento antibiótico, los niveles de APE tienden a descender al repetir la medición en 45 días (Regresión a la media – Término estadístico), así mismo creen que ningún umbral en el valor de APE tiene propiedades suficientes para descartar malignidad y por tanto no recomiendan el uso de antibióticos como terapia alternativa en éstos casos¹³.

Un estudio que ofrece similares resultados en contra de la conducta de antibioticoterapia aunque con menos significancia estadística debido a sesgo de selección (ausencia de biopsia en pacientes con APE disminuido), fue realizado en Israel con 133 pacientes, publicado en 2009, en éste se evalúan retrospectivamente la antibioticoterapia comparando

con la biopsia en pacientes con APE 4 -10 ng/ml, la biopsia fue realizada en pacientes con una disminución menor al 10% en la segunda medición del APE. En el grupo 1 (tratamiento) se evidenció una reducción de los niveles de APE en 39 casos (60%), de los cuales 16 se llevaron a biopsia, dentro de los cuales se encontró 4 pacientes con cáncer (25%). El grupo 2 (control) con 70 pacientes evidenció niveles de disminución del APE en 60% de los casos (42), de los cuales 13 se llevaron a biopsia encontrando cáncer en 4 pacientes (31%). Los autores concluyeron que la administración de antibióticos en pacientes con APE en zona gris no es favorable sin evidencia de proceso inflamatorio¹⁴.

Más recientemente un estudio prospectivo español que evalúa si la antibioticoterapia evita las biopsias de próstata en pacientes con elevados valores de APE, 108 pacientes con LUTS y APE > 2.5 ng/ml a quienes se trató durante 3 semanas y se les realizó biopsia posteriormente reproduce previos resultados, en cuanto a que la antibioticoterapia no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p = >0.05$) en las variaciones del APE (total, libre, %APE libre). Llama la atención que en esta cohorte de pacientes sintomáticos la administración de antibioticoterapia no produjo un cambio significativo en la decisión de tomar biopsias de próstata, pero sí evidencia una reducción en las molestias urinarias del paciente previo a la biopsia. Los autores recomiendan biopsiar a todo paciente sin evidencia de prostatitis y APE elevado¹⁵.

Para terminar esta serie de estudios cuyos resultados desalientan el uso de los antibióticos, se describe el primer estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego publicado en el 2010 que evalúa el uso de antibioticoterapia comparado con placebo en 98 pacientes con un diagnóstico de Prostatitis tipo IV de la NIH y APE elevado (2.5 – 10 ng/ml). En el grupo 1 (placebo) 29 pacientes (59%) presentaron disminución en los niveles de APE y 9 (31%) presentaron Cáncer. En el grupo 2 (ciprofloxacina 500 mg 2 veces al día por 4 semanas), 26 pacientes (53%) evidenciaron una disminución del APE y 7 (26.9%) Carcinoma. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la disminución del APE entre ambos grupos, así como en el hallazgo de cáncer (31% vs 26.9%), lo cual demuestra que la antibioticoterapia no es más efectiva que el placebo en la reducción del APE y que la proporción de cáncer es similar en ambos grupos¹⁶.

Así mismo, se ha encontrado en muestras al azar niveles superiores 4 ng/ml en cerca del 10 a 15% de los hombres evaluados. Si se realizan múltiples mediciones, al menos 21 a 37% de los hombres sin cáncer podrían tener al menos un resultado anormal, sin embargo se ha encontrado que los niveles pueden normalizarse en las siguientes pruebas en 26 a 37% de los casos y seguirán estables dentro de la normalidad en subsecuentes pruebas en un 40 a 50%. Una vez normalizados, 65 a 83% de los pacientes tendrían niveles de APE dentro de parámetros normales por muchos años sin ninguna terapia¹⁷, lo cual aplaca los argumentos para el uso de antibióticos de forma regular.

Ahora bien, la terapia antimicrobiana va dirigida al control de la infección bacteriana, sin embargo, se ha encontrado que hasta el 90% de las prostatitis sintomáticas y casi todas las prostatitis asintomáticas (categoría IV de la NIH) no son causadas por bacterias, posiblemente esa sea la explicación para que en la mayoría de los estudios aquí mencionados, la reducción del APE posterior a antibioticoterapia sea cercana al 50% o incluso menos¹⁸.

EVENTOS ADVERSOS

Los efectos adversos del uso indiscriminado de los antibióticos de amplio espectro, como el desarrollo de microorganismos resistentes, exponen al paciente a un aumento en el riesgo de sepsis como complicación de una eventual biopsia con aguja guiada por ultrasonografía. Así lo evidencia un estudio publicado recientemente en el que se compararon pacientes tratados previamente durante 3 semanas con fluoroquinolonas versus pacientes que no recibieron tratamiento, encontrándose en los pacientes que desarrollaron sepsis mayor número de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas y BLEE aisladas en los cultivos, además la colonización intestinal con flora resistente aumenta el riesgo global de sepsis posterior a la biopsia prostática. Por tanto, los autores no recomiendan el uso de antibióticos como medida para descender los niveles de APE y lo admiten durante periodos cortos como profilaxis para el procedimiento, además recomiendan el uso de carbapenémicos o cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento de pacientes con sepsis posterior a biopsia de Próstata quienes han recibido tratamiento con fluoroquinolonas previamente¹⁹.

DISCUSIÓN

El uso de antibioticoterapia como alternativa en pacientes asintomáticos y con TR normal que tienen niveles de APE entre 4.0 y 10.0 ng/ml es una conducta que permanece en debate. Pero ¿qué hay a favor de ésta conducta? 1) La prostatitis en cualquiera de sus categorías, incluso cuando es asintomática ha mostrado una asociación con el aumento significativo de los niveles de APE. 2) El uso de antibioticoterapia se ha asociado a una disminución significativa de los niveles de APE total, APE libre y porcentaje de APE libre. 3) El uso de Fluoroquinolonas, especialmente Ciprofloxacina en dosis de 500 mg vía oral cada 12 hr por 4 semanas sería la terapia de elección. 4) Realizar tamizaje para Prostatitis Categoría IV de NIH reduciría las tasas de biopsias innecesarias. 5) El tratamiento antibiótico mejoraría la especificidad y el VPP del APE como marcador de Cáncer de Próstata. 6) Cuando se logra una reducción > 70% y/o por debajo de 4 ng/ml en el APE el riesgo de pasar por alto casos de Carcinoma es muy bajo. Sin embargo la evidencia que apoya estos argumentos esta basada en estudios en su mayoría retrospectivos, con una inapropiada selección de los pacientes y con n < 100, además en los mismos estudios se ha encontrado tasas de biopsias positivas para Carcinoma hasta en un 25% de los pacientes con disminución del APE posterior a la antibioticoterapia, lo cual hace dudar de la verdadera utilidad clínica de postergar la biopsia en pacientes con APE en zona gris. Todo esto, pensado con el fin de evitar un procedimiento invasivo, costoso, y que puede llevar a serias complicaciones, cómo es la biopsia prostática con aguja guiada por ecografía. Así pues, por ahora éstos resultados deben ser cuidadosamente interpretados.

Puntos en contra de la conducta: 1) Un mayor número de estudios observacionales apuntan a que la terapia antibiótica no provee seguridad frente a la exclusión de Cáncer e incluso se han encontrado tasas hasta del 29% de Carcinoma en pacientes con APE < 4.0 ng/ml. 2) Los estudios con mayor fuerza estadística, incluyendo estudios con grupos control (antibiótico vs. Placebo) y el único estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego llevado a cabo en éste tópic dirigen sus resultados hacia una similar proporción de disminución del APE con o sin antibiótico y una similar proporción de cáncer en grupos de tratamiento y control. 3) La fluctuación del APE en mediciones seriadas sin tratamiento alguno ha demostrado una alta variabilidad, lo que podría explicar las disminuciones en los niveles séricos de APE posteriores al tratamiento antibiótico (3-4 semanas), sin

que haya evidencia clínica de Prostatitis. El APE a menudo desciende en la siguiente medición con o sin antibióticos, si el APE no desciende, la probabilidad de Cáncer es, de hecho, más alta que si los niveles disminuyen. 4) El uso de fluoroquinolonas previo a la realización de una eventual biopsia prostática con aguja guiada por ultrasonografía aumenta el riesgo de sepsis por microorganismos resistentes.

CONCLUSIÓN

No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de antibióticos en pacientes con APE de 4-10 ng/ml, a menos que se encuentre con signos clínicos de infección bacteriana prostática. Futuros estudios con mejores diseños, muestras más representativas y aleatorización deben ser desarrollados para resolver esta pregunta de investigación clínica.

REFERENCIAS

1. Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282: 236-237
2. Simardi LH, Tobias-Machado M, Kappaz GT, Taschner Goldenstein P, Potts JM, Wroclawski ER. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: A prospective study. *Urology* 2004; 64: 1098-1101
3. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002; 167: 1723-1726
4. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000; 164: 1550-1553
5. Schaeffer AJ, Wu SC, Tennenberg AM, Kahn JB. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005; 174: 161-164
6. Ünal D, Koç A, Karataş ÖF, Çimentepe E. Ciprofloxacin versus levofloxacin in avoidance of prostate biopsy in patients with isolated PSA elevation: a prospective randomized study. *Turk J Med Sci* 2012; 42: 778-786
7. Kloskowski T, Gurtowska N, Bajek A, Drewa T. Ciprofloxacin as a prophylactic agent against prostate cancer: a "two hit" hypothesis. *Med Hypotheses* 2012; 78: 235-238
8. Serretta V, Catanese A, Daricello G, Liotta R, Allegro R, Martorana A, Aragona F, Melloni D. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or postpone prostate biopsy in selected patients. *Prostate Cancer and Prostatic Dis* 2008; 11: 148-152
9. Kobayashi M, Nukui A, Morita T. Serum PSA and percent free PSA value changes after antibiotic treatment. A diagnostic method in prostate cancer suspects with asymptomatic prostatitis. *Urol Int* 2008; 80: 186-192
10. Kaygisiz O, Uğurlu O, Koşan M, Inal G, Oztürk B, Cetinkaya M. Effects of antibacterial therapy on PSA change in the presence and absence of prostatic inflammation in patients with PSA levels between 4 and 10 ng/mL. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 235-238

11. Torky M, Mosharafa A, Emran A, Kamal A. Antimicrobial therapy for asymptomatic patients with elevated prostate-specific antigen: can the change in prostate-specific antigen reliably guide prostate biopsy decisions? *Urol Int* 2011; 87: 416–419
12. Baltaci S, Süer E, Haliloğlu AH, Gokce MI, Elhan AH, Bedük Y. Effectiveness of antibiotics given to asymptomatic men for an increased prostate specific antigen. *J Urol* 2009; 181: 128-132
13. Heldwein FL, Teloken PE, Hartmann AA, Rhoden EL, Teloken C. Antibiotics and observation have a similar impact on asymptomatic patients with a raised PSA. *BJU Int* 2011; 107: 1576–1581
14. Shtricker A, Shefi S, Ringel A, Gillon G. PSA Levels of 4.0 – 10 ng/ml and Negative Digital Rectal Examination. Antibiotic Therapy versus Immediate Prostate Biopsy. *Int Braz J Urol* 2009; 35: 551-558
15. Faydaci G, Eryildirim B, Tarhan F, Goktas C, Tosun C, Kuyumcuoglu U. Does antibiotherapy prevent unnecessary prostate biopsies in patients with high PSA values? *Actas Urol Esp* 2012; 36: 234-238
16. Stopiglia RM, Ferreira U, Silva MM Jr, Matheus WE, Denardi F, Reis LO. Prostate Specific Antigen Decrease and Prostate Cancer Diagnosis: Antibiotic Versus Placebo Prospective Randomized Clinical Trial. *J Urol* 2010; 183: 940-945
17. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, ET AL. Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003; 289: 2695–2700
18. Habermacher GM, Chason JT, Schaeffer AJ. Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Annu Rev Med* 2006; 57: 195-206
19. Akduman B, Akduman D, Erol B, Türker T, Ayoğlu F, Mungan NA. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis