

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Novembre 2004

numero 10

IL PUNTO SU

Le infezioni delle vie urinarie nel bambino

M. Lazzerini, M. Pennesi, F. Marchetti

*Clinica Pediatrica, IRCCS, Burlo Garofolo, Trieste***Indirizzo per corrispondenza:** marzia_lazzerini@libero.it

La rubrica riporta i risultati delle maggiori metanalisi, facendo riferimento in particolare alla banche dati della Cochrane, Clinica Evidence ed altri siti dedicati. Ma anche singoli studi clinici randomizzati possono essere oggetto di interesse e di citazione.

Le evidenze sono riportate in modo fedele rispetto ai risultati delle revisioni. Alcune volte sono di grande aiuto per la pratica clinica, altre volte, in assenza di informazioni, no.

Ma il medico, di fronte ad un quesito clinico, dovrebbe sempre tenere conto delle conoscenze disponibili che si ricavano dai livelli di evidenza prodotti in letteratura. Le variabili di esperienza, contesto, di scelta del paziente fanno, alla fine, l'atto medico.

DIAGNOSI D'INFEZIONE URINARIA: STICK E URINE AL MICROSCOPIO

Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. Pediatrics. 1999 Nov;104(5):e54.

Obiettivo: valutare la performance di diversi test diagnostici di infezione delle vie urinarie nel bambino (golden standard: cultura delle urine)

Risultati: sono stati selezionati 26 articoli

- Esame delle urine al microscopio con identificazione di batteri (colorazione GRAM): ha la migliore combinazione di sensibilità (0.93) e valore predittivo negativo (0.05).
- Stick urine con positività nitriti (od esterasi leucocitaria): sensibilità 0.88, valore predittivo negativo 0.04.
- Esame delle urine per leucociti: cut off di 10 cell/mm³ valore predittivo positivo 0.77, valore predittivo negativo 0.11.

Commento: Il lavoro di audit presentato dai pediatri di famiglia di Roma su questo numero delle pagine elettroniche di Medico e Bambino, ci conferma che la diagnosi di infezione delle vie urinarie (IVU) continua ad essere uno degli argomenti critici e più discussi anche nella letteratura internazionale. Il lavoro di Gorelick evidenzia che il semplice stick delle urine ha una buona sensibilità e specificità. L'ideale sarebbe, in presenza di una clinica suggestiva per IVU e di uno

stick positivo, di avere una conferma della batteriuria con la visione al microscopio ottico. L'urinocoltura viene ritenuta da molti Autori il gold standard diagnostico per l'IVU. Tuttavia la ricaduta pratica di questa raccomandazione non è esente da rischi e questo per diverse ragioni:

- è noto che una urinocoltura positiva senza il riscontro di una leucocituria deve far pensare più ad una contaminazione che ad una vera IVU. Sappiamo che la conta "significativa" dei batteri all'urinocoltura dovrebbe essere un criterio affidabile, ma nella pratica ambulatoriale succede spesso il contrario: molte urinocolture debolmente positive (o con carica dubbia) o anche urinocolture francamente positive si rilevano alla fine dei falsi positivi e questo per diverse ragioni (laboratorio non affidabile, contaminazioni etc). Sappiamo bene che spesso "i danni" di una coltura falsamente positiva sono molto maggiori delle rare IVU che possono sfuggire ad un esame urine negativo (ma sappiamo anche che l'esame urine, nei casi dubbi, può e deve essere ripetuto, anche a letto del bambino in ambito domiciliare);
- sappiamo che una diagnosi di IVU (quelle che devono essere diagnosticate rapidamente, vale a dire le pielonefriti) non può "attendere" il risultato dell'urinocoltura, che semmai rappresenta una conferma diagnostica nei casi in cui vi è un dubbio interpretativo (leucocituria non importante, batteriuria non documentabile con esame al microscopio). Anche nei casi dubbi di IVU alta (in attesa del risultato dell'urinocoltura) avviare una terapia antibiotica è più ragionevole che attendere.
- L'urinocoltura trova una specifica indicazione quando un bambino è stato precedentemente affetto da IVU e/o quando è stato sottoposto a terapia antibiotica nei casi di mancata risposta clinica (antibiogramma).

TERAPIA DELLE INFEZIONI URINARIE BASSE: TRE METANALISI A SOSTEGNO DELLA ANTIBIOTICO PER 2-4 GIORNI

Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004.

Background: la durata ottimale della terapia antibiotica nelle IVU non è stabilita. Una terapia di breve durata nelle infezioni delle basse vie urinarie è suggerita da molti, in base al risultato di diversi studi ed alla necessità di ottimizzare i costi, la compliance, e impedire la selezione di germi resistenti. D'altro lato alcuni studi suggeriscono un maggior rischio di ricadute d'infezione in seguito ad un corso di terapia breve.

Obiettivo: confrontare l'efficacia di una terapia antibiotica di breve durata (2-4 gg) vs una terapia di lunga durata (7-10 gg).

Risultati: sono stati individuati 10 studi per un totale di 652 bambini, tutti inerenti le infezioni delle basse vie urinarie. Gli antibiotici valutati sono il cotrimossazolo, la nitrofurantoina, l'amoxicillina e l'amoxi/clavulanico. Uno singolo studio valuta l'acido nalidixico ed uno studio il cefuroxime.

Efficacia

Nessuna differenza d'efficacia tra terapia breve vs terapia lunga per:

- Guarigione: Numero di culture positive (8 studi, RR 1.06, CI 0.6 -1.7).
- Ricadute a breve e lungo termine: Numero di IVU nei 10 giorni dal termine del trattamento (8 studi RR 1.06 IC 0.6-1.7) e a 1-15 mesi dal termine del trattamento (10 studi, RR0.95 IC 0.7- 1.29).

Sviluppo batteri resistenti

Nessuna differenza per il numero di batteri resistenti al termine del trattamento (1 studio RR 0.57 IC 0.32- 1.01) e negli episodi di UTI ricorrente (3 studi RR 0.39 IC 0.12-1.29).

Altri outcome

Nessun studio ha valutato l'efficacia della terapia sui sintomi clinici ed il costo della terapia. La compliance non è stata valutata adeguatamente in tutti gli studi.

Conclusioni della metanalisi

Nelle infezioni delle vie urinarie basse un corso di terapia di 2-4 giorni rappresenta un'opzione ragionevole.

Precedenti review

Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. J Pediatr. 2001 Jul;139(1):93-9.

Inclusi 22 trial (9 inclusi nella review Cochrane). Si conclude per uguale efficacia tra trattamento di breve termine (3 giorni) e lungo termine (Tasso di guarigione espresso come Negatività dell'Urinocoltura, 13 trials RR 4.26 CI -0.95 to 9.48). La terapia in singola dose è meno efficace dei regimi a 3-5 giorni (RR per fallimento terapeutico 2.73 CI 1.38-5.40), eccetto per il cotrimossazolo, i cui studi analizzati come sottogruppo (6 studi) dimostrano un tasso di guarigione simile per i regimi 1-3-5 o più giorni (RD 6.24; 95% CI -3.74 to 16.2). L'intervallo di confidenza molto ampio tuttavia indica incertezza nei risultati.

Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infection in children. Pediatrics 2002;109(5):E70

Inclusi 17 trial (solo 4 inclusi nella review Cochrane). Si conclude per insufficienti evidenze a supporto della terapia antibiotica di breve durata nelle IVU basse del bambino (piccolo numero di studi e ampi intervalli di confidenza). Tuttavia non è stato rilevata differenza d'insuccesso terapeutico (persistenza d'infezione o ricaduta entro 2 settimane, 5 studi RR 1.36; 95% CI 0.68- 2.72) o nelle ricadute a distanza (4 studi RR 0.99; 95% CI 0.46 to 2.13).

TERAPIA DELLA PIELONEFRITE ACUTA

Terapia orale o breve corso di terapia EV (2-4 gg) seguito da terapia per os efficace come la terapia EV

Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004.

Background: l'IVU è una delle più comuni infezioni batteriche nel bambino. La forma più severa di IVU è la pielonefrite, che può essere gravata da complicanze (rischio d'evoluzione in setticemia, in particolare nei lattanti), e può esitare in danno renale permanente (dimostate con DMSA cicatrici renali nel 20-90% dei bambini (Garin 1998) di queste il 40% rimangono permanenti (Jakobsson 1994; Stokland 1996)).

Un grande varietà di antibiotici è stata utilizzata come terapia della pielonefrite del bambino. Diverse linee guida suggeriscono d'iniziare con antibiotici EV, seguiti da terapia orale, per un totale di 7-14 giorni (AAP 1999), tuttavia non c'è consenso su quale sia l'antibiotico migliore e quale la durata ottimale della terapia.

Obiettivi: determinare i benefici ed i rischi di diversi schemi terapeutici per il trattamento della pielonefrite acuta.

Risultati: sono stati selezionati 16 trial per un totale di 1872 bambini. Sono stati inclusi bambini tra 0-15 anni di vita.

Terapia orale vs terapia endovena

Nessuna differenza tra cefixime per os (14 giorni) vs terapia EV (ceftriaxone, 3 giorni) seguita da terapia per os (cefixime, altri 10 giorni) per:

- Durata della febbre (differenza di media pesata* 0.8 CI -4.4 a -6.0)
- Incidenza di danno renale a 6 mesi (1 trial 306 bambini, RR 1.45 CI 0.69- 3.03)
- (Hoberman 1999)

NOTA - L'analisi per sottogruppi non identifica alcuna differenza di efficacia tra bambini con o senza reflusso reflusso vescico ureterale (RVU); tuttavia un'analisi su un piccolo gruppo di bambini suggerirebbe che i bambini con RVU di grado III-IV trattati per via orale abbiano un maggior rischio di sviluppare una scar a 6 mesi dall'IVU rispetto a quelli trattati EV e poi per os.

Unica dose di terapia EV in aggiunta alla terapia orale

Nessuna differenza (1 unico studio su 69 bambini, una dose di ceftriaxone IM verso il bactrim)

- Batteriuria a 48 ore (RR 0.77, 95% CI 0.19 to 3.20),
- Sintomi clinici (RR 0.82, 95% CI 0.24 to 2.81)
- (Baker 2001)

Terapia EV di breve durata vs lunga durata

Nessuna differenza tra terapia EV (3 giorni) seguita da terapia per os (altri 10 giorni) vs terapia EV per 7-14 giorni per:

- Outcome clinici o batteriologici

- Incidenza di danno renale a 6 mesi (3 trial, 315 bambini, RR 0.99 CI 0.72- 1.37), anche nell'analisi per sottogruppi in bambini con/senza VUR e sopra/sotto 1 anno d'età.

Sono stati confrontati il ceftriaxone EV con il cefixime e cef-tibuten per os, il cefotaxime EV con l'amoxi/clavulanico e la tamocillina EV con l'Amoxi/clavulanico. (Francois 1997; Benador 2001; Levchenko 2001; Vilaichone 2001)

Durata ottimale del trattamento

Diverse linee guida suggeriscono di somministrare l'antibiotico per 7-14 giorni.

Non esistono RCT che confrontino regimi antibiotici di diversa durata nella pielonefrite.

Aminoglicosidi in monosomministrazione/die

Nessuna differenza tra aminoglicosidi in monosomministrazione giornaliera vs intervalli di 8 ore per:

- Nessun bambino con batteriuria 48h dopo l'inizio dell'antibiotico (2 trial, 323b.)
- Tempo medio di sfebbramento (27 ore vs 33 ore)
- Persistenza di sintomi a 3 giorni (RR 1.98 CI 0.37- 10.3)
- (Vigano 1992; Carapetis 2001)

Efficacia di differenti antibiotici

I 5 studi (Fischbach 1989; Toporovski 1992; Bakaloglu 1996; Schaad 1998; Kafetzis 2000) che confrontano differenti antibiotici non dimostrano alcun vantaggio di un agente rispetto ad un altro. Gli studi confrontano soprattutto cefalosporine iniettive con cefalosporine orali di terza generazione. Due soli studi confrontano il cefotaxime EV (Fischbach 1989) ed il cefetamet orale (Toporovski 1992) con amoxicillina/clavulanico.

Nessun studio confronta antibiotici di uso comune (amoxi/clavulanico, cotrimossazolo, cefalexina). Similmente non si trovano studi che confrontino le cefalosporine di terza generazione EV comunemente usate (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) vs l'aminoglicoside.

Trattamento con una singola dose di antibiotico

Non esistono studi per rispondere a questo quesito nella pielonefrite acuta.

Esistono 2 studi (Repetto 1984; Grimwood 1988) relativi a bambini con batteriuria persistente o IVU ricorrente, che dimostrano che non vi è differenza tra una singola dose di antibiotico e la terapia di 7-10 giorni. Si tratta però di una popolazione con caratteristiche particolari, gli studi sono piccoli e i larghi intervalli di confidenza indicano l'imprecisione dei risultati.

Effetti collaterali

- Riportati in 10 studi. In generale gli effetti collaterali non sono comuni e non determinano la sospensione del trattamento.

Altri outcome

- Sono esclusi dalla maggior parte degli studi pazienti particolari (uropatologie, valvole ureterali posteriori, vescica neurologica).

- La maggior parte degli studi non stratifica per presenza di RVU (grado III, IV).
- Solo uno studio valuta tra gli outcome la durata dell'ospedalizzazione (Vilaichone 2001)
- Le sequele a lungo termine sono sempre riferite come danno parenchimale al DMSA.
- Il costo del trattamento viene valutato solo in due lavori (Francois 1997; Hoberman 1999).

Conclusioni della metanalisi

1. I bambini con pielonefrite possono essere trattati efficacemente con cefixime orale, o con un breve corso di antibiotici EV (2-4 gg) seguiti da terapia per os (cefixime, amoxi-clavulanico).

2. Se viene scelta la terapia EV gli aminoglicosidi in monosomministrazione sono efficaci e sicuri.

3. Non ci sono dati riguardo altri antibiotici in luogo del cefixime utilizzati da subito per os rispetto la terapia EV. La durata ottimale della terapia antibiotica è sconosciuta. Non ci sono studi che confrontino aminoglicosidi con altri agenti, incluso le cefalosporine di terza generazione, come terapia parenterale della pielonefrite acuta.

Implicazioni per la ricerca

Sarebbero necessari nuovi studi per valutare:

- Durata ottimale del trattamento antibiotico (es. 7 gg verso 10 giorni)
- L'efficacia degli antibiotici comunemente usati per os (ad es. amoxi-clavulanico) verso la terapia EV.
- L'efficacia del trattamento per os rispetto al trattamento EV nei bambini con RVU.
- Per la terapia EV, l'efficacia degli aminoglicosidi rispetto ad altri antibiotici, tra cui le cefalosporine di terza generazione (nei casi in cui si renda necessaria una terapia parenterale)

AMINOGLICOSIDICI IN MONOSOMMINISTRAZIONE: EFFICACI E SICURI

Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics. 2004 Jul;114:e111-8

Background: C'è un dibattito di lunga durata riguardo al fatto se gli aminoglicosidi debbano essere usati in multiple dosi giornaliere (MDD) od in monosomministrazione (ODD). Diverse caratteristiche degli aminoglicosidi fanno pensare all'ODD come una possibilità attrattiva e possibilmente superiore all'MDD. Queste caratteristiche includono l'attività battericida dose-dipendente, l'effetto post-antibiotico, il minor rischio di resistenze adattive, ed il minor accumolo nei tubuli reanli e a livello dell'orecchio interno.

Risultati: Sono stati identificati 24 studi eleggibili. Gli aminoglicosidi sono stati utilizzati in diverse situazioni cliniche (terapia intensiva neonatale: 6 studi, fibrosi cistica: 3 studi,

oncologia: 3 studi, IVU: 4 studi, diverse situazioni infettive: 5 studi, terapia intensiva pediatrica: 5 studi). Gli antibiotici studiati sono amikacina (9 studi), gentamicina (11 studi), tobramicina (2 studi), netilmicina (2 studi), tobramicina o netilmicina (1 studio).

Efficacia:

- Non differenze significative tra ODD e MDD nel tasso di fallimento clinico e/o microbiologico, ma il trend favorisce consistentemente l'ODD. I risultati sono omogenei nei trial. (tasso combinato di fallimento clinico e microbiologico del 4.6% nell'ODD vs il 6.9% nel MDD.)
- La monosomministrazione è più efficace della MDD negli studi sull'amikacina (tasso di fallimento combinato del 6.7% nell'ODD verso il 10.4% nel MDD.) 8).

Nefrotossicità:

Non differenza significativa tra ODD e MDD per gli outcome primari, vantaggio dell'ODD per gli outcome secondari (tasso di nefrotossicità primario 1.6% nell'ODD vs 1.6% nell'MDD, nefrotossicità minore 4.4% ODD vs 15.9% MDD).

Ototossicità:

Non c'è differenza significativa tra ODD e MDD (tasso di ototossicità 2.3% ODD vs 2.0% MDD). Gli studi che valutano la tossicità vestibolare indicano nessun caso in entrambi i bracci (200 vs 206 pz).

Analisi per sottogruppi:

Non si rileva alcuna differenza tra i diversi sottogruppi (terapia intensiva neonatale, fibrosi cistica, oncologia etc)

Conclusioni della metanalisi

I risultati dei RCT supportano l'utilizzo degli aminoglicosidi in monosomministrazione in età pediatrica. Quest'approccio è efficace, sicuro e riduce i costi.

Commento: le due metanalisi riportate (sulla durata del trattamento nelle IVU delle basse vie, e sulla via di somministrazione, orale o parenterale nei casi di pielonefrite) sono di "alto livello di evidenza" (grado A) e pertanto possono essere indicate, nella ricaduta pratica, come fortemente raccomandate.

In pratica rispondono a due quesiti clinici importanti:

- nei casi di cistite per quanto tempo deve essere dato l'antibiotico? La risposta è per un periodo breve, vale a dire per 2-4 gg
- nei casi di pielonefrite la somministrazione orale dell'antibiotico è ugualmente efficace rispetto a quella parenterale? La risposta è SI, con alcune precisazioni.

Ci sono tuttavia ulteriori domande che ci poniamo nella terapia delle IVU e che non hanno un grado di evidenza così sicuro. Vediamole.

- La terapia della pielonefrite nel neonato (<1 mese di vita) deve prevedere l'uso di un antibiotico per via parenterale per la possibile concomitanza di una batteriemia (circa il 10% dei casi). Pur non essendo disponibili RCT nei neonati con pielonefrite, alcune esperienze cliniche prospettiche

osservazionali dimostrano che nei neonati con batteriemia o sospetta sepsi il ceftriaxone o gli aminoglicosidici da soli e in monosomministrazione sono efficaci quanto la terapia combinata.

- Al di sopra del mese di vita sempre la terapia orale nei casi di pielonefrite? La risposta è SI, nella stragrande maggioranza dei casi. Alcuni autori consigliano l'utilizzo della via orale al di sopra dei 3 mesi di vita, ma non vi sono motivi per ritenere che questa raccomandazione abbia un razionale basato su una valutazione di efficacia in termini di fallimenti terapeutici o di maggiori esiti a distanza (della terapia orale vs parenterale).
- Il trattamento endovenoso deve essere riservato a quei rari casi di stato settico e/o di presenza di vomito persistente o in caso di fallimento della terapia orale.
- Il punto critico riguarda la scelta dell'antibiotico. A questa domanda non risponde in modo esaustivo la metanalisi di Bloomfield P. L'E. Coli è il germe di cui occuparsi in quanto è responsabile di oltre l'80% dei casi di pielonefrite acuta e di cistite ed è produttore di beta-lattamasi in circa il 50% dei casi. Recenti sorveglianze condotte in Israele, in Inghilterra ed in Italia a Torino (vedi articolo di Brondello C, et al, sul numero della pagine elettroniche di maggio 2004) riportano sulla sensibilità dei germi agli antibiotici in parte contrastanti ma con alcuni punti in comune. Si conferma l'alta resistenza dell'E. Coli nei confronti dell'amoxicillina (40-70% dei casi), l'incremento della resistenza nei confronti del cotrimossazolo (intorno al 20-30%) e della cefalexina (25-35%). La resistenza nei confronti dell'amoxicillina+acido clavulanico è risultata essere molto variabile 820% a Torino, 5% in Inghilterra). Buona è risultata essere la sensibilità nei confronti delle cefalosporine di II e III generazione, ma con una variabilità tra il cefaclor (80% di sensibilità) e la cefixima, ceftibuten, cefuroxima axetil, cefpodoxima proxetile (95-100% di sensibilità).
- Alla luce di questi risultati le linee guida prodotte nel 1999 dall'AAP andrebbero profondamente riviste: l'amoxicillina ed il cotrimossazolo in particolare non andrebbero più utilizzati.
- Rispetto alla durata della terapia quella comunemente consigliata è di 7-10 gg
- La forza delle raccomandazioni e la pratica clinica. Come riportato dai pediatri di famiglia come conclusione del loro lavoro di audit, sarebbe auspicabile che in ogni realtà si potesse arrivare alla stesura di linee guida che tengano conto delle evidenze riportate e dei contesti organizzativi assistenziali locali (possibilità di uso del microscopio elettronico, sorveglianza delle resistenze locali dei germi delle IVU, comunicazione di intenti tra pediatra di famiglia ed ospedaliero).
- Una sorveglianza condotta in Italia nel 1997 su 250 casi di pielonefrite in 81 reparti di pediatria evidenziò delle pratiche disomogenee. L'antibiotico per via orale veniva utilizzato solo nel 35% dei casi; nel 46% la via di somministrazione era i.m. e nel 19% e.v. tale scelta non era influenzata dalla presenza di sintomi che di per sé potevano una terapia parenterale. Inoltre una durata media della degenza di 7 gg risultava essere eccessiva, in quanto la stragrande maggioranza dei casi di pielonefrite può essere gestita a domici-

lio o prevedere (in situazioni cliniche particolari) un breve ricovero, con rapida dimissione con assistenza domiciliare.

Il Punto su... il Reflusso Vescico Ureterale (di fondamentale integrazione), sarà pubblicato sul numero di gennaio delle pagine elettroniche