

UROLOGIA

TMP-SMX w zapobieganiu nawrotom zakażenia układu moczowego

Źródło: Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med. 2009; 361 (18): 1748-1759; doi: 10.1056/NEJMMoa092295.

PICO

Pytanie: Czy codzienne profilaktyczne podawanie antybiotyku w małej dawce pozwoli zapobiec nawrotom zakażenia u dzieci po przebytych zakażeniach dróg moczowych?

Rodzaj zagadnienia: Interwencja

Projekt badania: Prospektywne randomizowane kontrolowane z podwójnie ślepej próbą, wieloośrodkowe

Autorzy z Australii starali się ustalić, czy długotrwałe podawanie antybiotyku w małej dawce zdoła zapobiec nawrotom zakażenia układu moczowego (ZUM). W czterech ośrodkach włączono do badania dzieci w wieku do 18 lat, które przebyły co najmniej raz objawowe ZUM. Dzieci randomizowano do grupy otrzymującej placebo lub przyjmującej trymetoprym z sulfametoksazolem (TMP-SMX, dawka TMP wynosiła 2 mg/kg/24 h). Badanie prowadzono w latach 1998-2007. Za ZUM uznawano występowanie objawów typowych dla tego zakażenia w połączeniu z dodatnim wynikiem posiewu moczu, pobranego drogą nakłucia nadłonowego, cewnikowania pęcherza lub ze środkowego strumienia moczu zebranego podczas mikcji.

Dopuszczano uczestnictwo w badaniu dzieci ze wstecznym odpływem pęcherzowo-moczowodowym (VUR) każdego stopnia, nie wymagano jednak u nich wykonania badań

obrazowych układu moczowego. Badania obrazowe przeprowadzono zgodnie z protokołem przyjętym w każdym z ośrodków, a wyniki 89% z nich przeanalizowano w ośrodku centralnym. Stopień VUR określano zgodnie z klasyfikacją International Reflux Study. Przestrzeganie zasad udziału w badaniu oceniano, porównując obserwowane objętości pozostałych kolonii bakteryjnych ze spodziewanymi, występujące w posiewach moczu wykonywanych co trzy miesiące, a także bezpośrednio pytając o to podczas kolejnych wizyt kontrolnych. Głównym punktem końcowym było wystąpienie w ciągu roku objawowego ZUM potwierdzonego wynikiem badania bakteriologicznego.

Oceniono 9482 chorych, z których 2960 uznano za spełniających warunki badania, a zgodę rodziców uzyskano u 645. Wśród nich randomizowano 576 (89%). Mediana wieku uczestników w chwili przystąpienia do badania wyniosła 14 miesięcy, 64% z nich stanowiły dziewczynki, u 42% rozpoznano wcześniej VUR (w tym co najmniej III stopnia u 53%), a 71% włączono po ustaleniu rozpoznania ZUM po raz pierwszy. Nieprzestrzeganie zasad przyjętych w protokole badania w obu grupach było identyczne. Zakażenie układu moczowego rozpoznano u 13% chorych w grupie interwencji i u 19% w grupie placebo (iloraz zagrożeń 0,61, 95% PU 0,4-0,93, $p=0,02$). Większość nawrotów (75%) wystąpiła w ciągu pierwszego półrocza po randomizacji.

Wpływ postępowania profilaktycznego nie różnił się znacząco po uwzględnieniu innych zmiennych stratyfikacyjnych (takich

jak wiek, płeć, stan VUR oraz przebycie ZUM więcej niż raz, a także wrażliwość na TMP-SMX podczas pierwszego zakażenia). Bezwzględna różnica ryzyka wyniosła 6%, a liczba kursów leczenia koniecznych do uchronienia przed objawowym zakażeniem wyniosła 14. U dzieci z grupy TMP-SMX nie obserwowano częstszego występowania działań niepożądanych. Zdaniem autorów codzienne podawanie małej dawki TMP-SMX nieznacznie zmniejsza liczbę kolejnych ZUM u predysponowanych dzieci.

Komentarz

Hrair-George O. Mesrobian, MD, MSc, FAAP, Pediatric Urology, Medical College and Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI

Dr Mesrobian deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Przesłaniem tego dużego badania przeprowadzonego według rygorystycznej metodologii jest korzyść, choć niewielka, odnoszona dzięki profilaktycznemu stosowaniu antybiotyku u dzieci po przebytych co najmniej jednym ZUM, mającemu na celu zapobieganie nawrotom zakażenia. Korzyść ta wydaje się największa w pierwszym półroczu po ZUM. Zaskakującym spostrzeżeniem w trakcie tego badania była mniejsza niż oczekiwano częstość występowania nawrotów zakażenia w grupie placebo (19%). Przytaczana w piśmiennictwie częstość nawrotów była większa, zwłaszcza

wśród dzieci, które pierwsze zakażenie przeżyły przed ukończeniem 1 r.ż. (do 75%).¹

Uzyskano 30%³ fałszywie ujemnych wyników badań obrazowych wykonywanych z powodu podejrzenia odpływu wstecznego, dlatego po cystouretrografii mikcyjnej (CUM) nie rozpoznano go u wielu dzieci z VUR i ryzykiem wystąpienia ZUM z gorączką. Ponadto u dzieci z ZUM z gorączką i prawidłowymi wynikami badań obrazowych VUR może przebiegać skrycie i jest wykrywany na podstawie prowokacyjnej cystografii ze zmianą pozycji ciała po podaniu środka cieniującego do pęcherza.² Częstość występowania utajonych VUR u starannie dobranych dzieci z udokumentowanym ZUM przebiegającym z gorączką sięga 85%. Leczenie z powodu takich przypadków VUR zmniejsza częstość występowania ZUM z gorączką. Autorzy nie komentują wprawdzie występowania utajonych VUR, trzeba jednak brać je pod uwagę, i chociaż u 58% dzieci badania obrazowe go nie uwidaczniają, to u 73% wynik scyntygrafii nerek jest nieprawidłowy. Należy uświadomić sobie, że małe dawki podawanego profilaktycznie antybiotyku jednakowo wpływają na zmniejszenie częstości występowania nawrotów ZUM u dzieci z VUR przebiegającym skrycie.

Wnioski płynące z tego badania różnią się od opisywanych w innych opublikowanych niedawno doniesieniach sugerujących, że profilaktyka antybiotykowa przynosi niewielką korzyść dzieciom z ZUM. O oczekiwanych wynikach z prowadzonego obecnie w Stanach Zjednoczonych wieloośrodkowego badania kontrolowanego, podczas którego dzieci z odpływem wstecznym różnego stopnia otrzymują profilaktycznie TMP-SMX, wspomniano w załączonym komentarzu redakcyjnym⁴ oraz w artykule opublikowanym wcześniej (AAP Grand Rounds, May 2008; 19: 49-50, *Pediatrics* po Dyplomie, luty 2009; 13 (1): 103-104).

Komentarz redakcji wydania amerykańskiego

W komentarzu redakcyjnym Hoberman i Kereh⁴ wyjaśniają, dlaczego w tym badaniu wykazano korzystny wpływ profilaktyki antybiotykowej, podczas gdy w innych go nie stwierdzono, powołując się na wpływ takich czynników, jak sposób pobierania próbki moczu, jej objętość, niewiedza rodziców i lekarza prowadzącego badanie o tym, czy dziecko otrzymuje lek, czy placebo, a także przyjęcie bardziej surowej definicji ZUM. Autorzy zauważyli, że badanie nie miało wystarczającej

mocy, aby wykryć mające kliniczne znaczenie różnice między podgrupami, ale najwyraźniejsze zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia objawowego ZUM, wynoszące 6,8%, wystąpiło u dzieci z odpływem wstecznym III-V stopnia. Uznali zatem, że stosowanie tego samego postępowania wobec wszystkich jest niewłaściwe.

Słowa kluczowe: profilaktyka, zakażenie układu moczowego, wsteczny odpływ pęcherzowo-moczowodowy
Piśmiennictwo

1. Bell LE i wsp. *Seminars in Nephrology*. 2009;29:349.
2. Hagerty J i wsp. *Urology*. 2008;72:72.
3. Sparr KE i wsp. *J Urol*. 1998;160:1023.
4. Hoberman A i wsp. *N Engl J Med*. 2009;361:1804-1806.

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds, Vol. 23, No. 1, January 2010, p. 7: TMP-SMX for Prevention of Recurrent UTIs, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.