

CHOROBY ZAKAŻNE

Profilaktyka po pierwszym ZUM może nie być konieczna

Źródło: Montini G, Rigon L, Zucchetto P, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008; 122 (5):1064-1071; doi. 10.1542/pods.207-3770

PICO

Pytanie: Czy profilaktyczne stosowanie antybiotyków u dzieci, które przebyły pierwszy epizod ZUM przebiegający z gorączką, zapobiega nawrotowi zakażenia w ciągu następnego roku?

Rodzaj zagadnienia: Sposób leczenia

Projekt badania: Wieloośrodkowe randomizowane prospektywne badanie z grupą kontrolną przyjmującą placebo

We Włoszech przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kontrolowane placebo, którego celem było wyjaśnienie, czy profilaktyczne podawanie antybiotyków pomaga zapobiegać nawrotom zakażenia układu moczowego (ZUM) i bliznowaceni nerek w ciągu 12 miesięcy po pierwszym epizodzie ZUM przebiegającym z gorączką. Od lipca 2000 r. do września 2005 r. do badania włączano dzieci w wieku od 2 miesięcy do 7 lat.

Kryteriami włączenia były: prawidłowa czynność nerek, niewystępowanie wstecznego odpływu pęcherzowo-moczowodowego (VUR) lub odpływ I-III stopnia, stwierdzenie ropomoczu w dwóch kolejnych badaniach moczu, zwiększenie stężenia czynników ostrej fazy i liczby krwinek białych we krwi obwodowej oraz wyhodowanie odpowiadającego za zakażenie moczu drobnoustroju $\geq 100\ 000$ komórek tworzących kolonie (CFU)/ml. Wykluczano dzieci ze złożonymi wadami układu moczowo-płciowego lub nieprawidłową czynnością co najmniej jednej nerki.

Pierwszy epizod ZUM leczono łącznie przez 10 dni, kojarząc podawany dożylnie ceftriakson (trzy dni) z doustną amoksylicyną z kwasem klawulanowym (siedem dni) lub

przez 10 dni połączenie amoksylicyny z kwasem klawulanowym. Po zakończeniu leczenia ZUM u wszystkich dzieci zastosowano profilaktycznie antybiotyki do czasu wykonania cystourethrografii mikcyjnej (VCUG). W ciągu 10 dni od rozpoczęcia podawania antybiotyków z powodu ZUM wszystkie dzieci przebyły też badanie ultrasonograficzne i scyntyografię dynamiczną nerek z użyciem kwasu dimerkaptobursztynowego (DMSA).

Po uzyskaniu wyników VCUG uczestniczące w badaniu dzieci przydzielono losowo do grupy, w której nie stosowano profilaktyki lub do grupy profilaktycznie otrzymującej amoksylicynę z kwasem klawulanowym lub trimetoprim z sulfametoksazolem. Badanie scyntygraficzne nerek z użyciem DMSA powtarzano po roku od randomizacji lub wówczas, gdy w ciągu 6 miesięcy od pierwotnego ZUM wystąpiło ono ponownie.

Średnia wieku 338 dzieci włączonych do badania wyniosła około 10 miesięcy, a 70% stanowiły dziewczynki. W grupie bez profilaktyki znalazło się łącznie 127 dzieci, zaś w grupie profilaktyki 211. U około 62% całej populacji nie występował wsteczny odpływ pęcherzowo-moczowodowy, a odpływ I, II lub III stopnia stwierdzono odpowiednio u 9, 17 i 12% dzieci. Zgodność z protokołem badania wahała się od 71 do 86%.

Częstość występowania nawrotów ZUM przebiegających z gorączką nie różniła się istotnie między grupami, obserwowano je bowiem u 12 (9,45%) dzieci z grupy bez profilaktyki i u 15 (7,11%) z grupy profilaktyki. Te wyniki nie zmieniły się po przeprowadzeniu analizy w podgrupach wyodrębnionych na podstawie stopnia VUR. W analizie dwuczynnikowej młodszy wiek (7,1 vs 14,6 miesiąca, $p=0,02$) i większy stopień VUR (zwiększający się od niewystępowania do VUR od I do III stopnia, $p<0,01$) okazały się niezależnie związane z nawrotem ZUM przebiegającym z gorączką. Podczas badania wykazano, że aby zapobiec pojedynczemu nawrotowi

ZUM z gorączką należałoby stosować profilaktycznie antybiotyki przez rok u 41,7 dzieci.

Po roku powtórzono scyntyografię nerek z użyciem DMSA ogółem u 295 (87%) dzieci. Pojawienie się nowych blizn w mięszu nerki stwierdzono u dwojga (1,9%) spośród 108 dzieci z grupy bez profilaktyki oraz u dwojga (1,1%) spośród 187 dzieci z grupy profilaktyki (różnica ryzyka 0,8%, 95% PU -2,1 do 3,7%). U 25 (7,3%) dzieci, z których wszystkie należały do grupy profilaktyki, w ciągu 12 miesięcy obserwacji występowały niewielkie działania niepożądane (głównie ze strony układu pokarmowego).

Autorzy uznali, że u dzieci, u których nie występuje VUR lub jest niewielkiego bądź umiarkowanego stopnia (I-III), profilaktyczne zastosowanie antybiotyków nie zmniejsza częstości nawrotów ZUM przebiegających z gorączką po pierwszym epizodzie zakażenia.

Komentarz
Mobeen H. Rathore, MD, CPE, FAAP
University of Florida, Jacksonville, FL

Dr Rathore 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.

Dane, które zgromadzili Montini i wsp., dostarczają silnych argumentów przeciw profilaktycznemu stosowaniu antybiotyków u dzieci, które przebyły pierwszy epizod ZUM, jeśli nie występują u nich sprzyjające zakażeniom wady wrodzone układu moczowo-płciowego, nieprawidłowa czynność nerek ani VUR >III stopnia.

Podczas badania stwierdzono również, że niezastosowanie profilaktyki antybiotykowej nie zwiększa ryzyka wystąpienia nawrotu ZUM ani uszkodzenia nerek. Od 2000 r. na łamach niniejszego pisma zagadnienie profilaktyki antybiotykowej omawiano co najmniej sześć razy,

ostatnio na podstawie retrospektywnego badania kwestionującego słuszność tego postępowania (patrz *AAP Grand Rounds*, wrzesień 2007; 18: 25-26; *Pediatrics po Dyplomie*, 2008; 12 (2): 97).

Montini i wsp. wykonywali VCUG po średnio 40 dniach (zakres 33-50) od włączenia profilaktyki antybiotykowej. Zarówno konieczność przeprowadzania tego badania, jak i czas jego wykonania wymagają omówienia. VCUG powinno się przeprowadzić już po tygodniu od rozpoznania ZUM,²⁻⁵ ponieważ jej wynik pozwala znacząco skrócić czas profilaktycznego podawania antybiotyków. Ograniczenie ich stosowania i rozważne wykorzystywanie ma na celu zapobieganie rozwojowi opornych na nie drobnoustrojów. Aktualne badania potwierdzają, że populacja chorych omawianych w tym badaniu nie wymaga podejmowania działań profilaktycznych.

Komentarz redakcji wydania amerykańskiego

Głównym argumentem za profilaktycznym stosowaniem antybiotyków u dzieci z VUR jest zapobieganie uszkodzeniu czynności nerek przez kolejne ZUM. Taki pogląd przyjęto na podstawie wyników badań przeprowadzonych w latach 70. ubiegłego stulecia przez Smelie.⁶ Ostatnie spostrzeżenia nasuwają jednak wiele pytań o słuszność takiego zalecenia. Po pierwsze, dzięki rozpowszechnieniu prenatalnego ba-

dania ultrasonograficznego wykazano, że uszkodzenie nerek obserwowane u wielu dzieci z VUR jest częścią wrodzonej dysplazji nerek.⁷ Po drugie, w badaniach epidemiologicznych w ciągu ostatnich 30 lat nie udowodniono zmniejszenia częstości występowania przewlekłej niewydolności nerek z powodu nefropatii refluksowej.⁸ Po trzecie, podczas niektórych badań stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń drobnoustrojami opornymi na antybiotyki wśród dzieci poddawanych profilaktyce antybiotykowej.¹ Po czwarte, przeprowadzone ostatnio randomizowane badania, w tym omawiane badanie Montiniego, nie wykazały, aby profilaktyczna antybiotykoterapia zapobiegała ZUM lub bliznowaceniu mięszu nerek u dzieci z VUR.⁹⁻¹⁰

Wyniki badania Montiniego i wsp. należy traktować z pewną rezerwą, ponieważ u większości dzieci VUR nie występuje, co znacznie ogranicza zdolność wykrywania różnic w podgrupach chorych na VUR. Grupa z VUR III stopnia liczyła zaledwie 40 dzieci (12%), a częstość występowania nawrotów ZUM przebiegających z gorączką była wśród nich największa. Wreszcie podczas omawianego badania w celu wykluczenia dzieci z najcięższymi postaciami odpływu wstecznego, złożonymi wadami układu moczowo-płciowego lub znacznym upośledzeniem czynności nerek wykorzystywano wyniki VUR, badania ultrasonograficznego i scyntygrafii nerek z użyciem DMSA.

Staranna obserwacja i indywidualizacja leczenia zdają się mieć zasadnicze znaczenie w optymalnym postępowaniu z chorymi na ZUM, ponieważ wydaje się, że zamiast uniwersalnego profilaktycznego stosowania antybiotyków u dzieci z VUR trzeba będzie wykorzystywać bardziej wybiórcze strategie.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *AAP Grand Rounds*, Vol. 21, No. 3, March 2009, p. 26: *Prophylaxis After First UTI May Not Be Necessary*, 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 ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Conway PH, et al. *JAMA*. 2007; 298: 179-186.
2. McDonald A, et al. *Pediatrics*. 2000; 105: e50.
3. Marant S, et al. *J Pediatr*. 2001. 2001; 139: 568-571.
4. Kassis I, et al. *IMAJ*. 2008; 10: 453-456.
5. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics*. 1999; 103: 843-852.
6. Edwards D, et al. *BMJ*. 1977; 2: 285-288.
7. Ylinen E, et al. *Urology*. 2003; 61: 1238-1242.
8. Craig JC, et al. *Pediatrics*. 2000; 105: 1236-1241.
9. Travan L, et al. *Pediatrics*. 2008; 121: e1489-e1494.
10. Roussey-Kesler G, et al. *J Urol*. 2008; 179: 674-679.

Słowa kluczowe: zakażenie dróg moczowych, profilaktyka antybiotykowa, bliznowacenie nerek