

# Profylactische antibioticumbehandeling bij kinderen met vesico-ureterale reflux?

- **Klinische vraag** Is een profylactische antibioticumbehandeling effectief als preventie van recidieven van pyelonefritis en nieuwe littekens van het nierparenchym bij kinderen jonger dan 30 maanden met vesico-ureterale reflux graad II, III of IV?
- **Achtergrond** De werkzaamheid van een continue antibiotische profylaxe om bij kinderen met vesico-ureterale reflux (VUR) of een eerste urineweginfectie, nieuwe urineweginfecties en littekens van het nierparenchym te voorkomen, wordt sterk in vraag gesteld. Men steunt hiervoor op niet-recente studies van zwakke methodologische kwaliteit met heterogene populaties. Bovendien verhoogt een continue en systematische profylaxe het risico van bacteriële resistentie.

## Analyse

N. Godefroid

## Referentie

Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:489-94.

## Bestudeerde populatie

- 100 kinderen; leeftijd tussen één dag en dertig maanden; **vesico-ureterale reflux (VUR)** graad II tot IV; na een eerste episode van acute pyelonefritis
- in zeven kinderafdelingen van ziekenhuizen in Noord-Italië
- exclusie: VUR graad I en V, kinderen met één of meer episodes van acute pyelonefritis in de voorgeschiedenis.

## Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, **open-label**, gecontroleerde, multicenter studie
- acute pyelonefritis gedefinieerd als: koorts >38,5°C, positief urinesediment (leucocyten en bacteriën aanwezig bij lichtmicroscopie, cultuur >100000 cfu/ml op twee verschillende staaltjes)
- interventie: antibioticumprofylaxe met sulfamethazol 5 tot 10 mg/kg + trimethoprim 1 tot 2 mg/kg (n=50)
- controle: geen profylaxe (n=50)
- stopzetting van de profylaxe na twee jaar; opvolging gedurende de twee daarop volgende jaren
- onderzoeken bij opvolging: echografie van de nier, cystografie twee maanden na de acute episode; 99mTc-DMSA-scintigrafie zes maanden na de acute episode; echografie en cystografie na twee jaar; opnieuw 99mTc-DMSA-scintigrafie na twee jaar indien de eerste test abnormaal was.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidiverende pyelonefritis
- secundaire uitkomstmaat: nieuwe littekens van het nierparenchym
- **intention to treat analyse**
- power van 80% voor de berekening van de steekproefgrootte.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 33% van de kinderen had minstens één recidiverende pyelonefritis tijdens de twee eerste jaren van de opvolging; 36% in de interventiegroep en 33% in de controlegroep (zie tabel), geen significant verschil tussen beide groepen
- secundaire uitkomstmaat: zie tabel
- aantal kinderen met persisterende VUR: zie tabel
- bij de kinderen onder profylaxe waren de oorzakelijke kiemen van de urineweginfecties gevarieerder en resistenter, terwijl bij de kinderen zonder profylaxe alle infecties werden veroorzaakt door *E. coli*, gevoelig voor alle in het antibiogram geteste antibiotica.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat continue antibiotische profylaxe niet effectief is om het risico van recidiverende acute pyelonefritis en van nierschade te verminderen bij kinderen jonger dan 30 maanden met VUR graad II tot IV.

**Financiering:** Ministerie van Gezondheid in Italië, dat in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen.

**Belangenvermenging:** de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Tabel. Aantal en percentage kinderen met primaire en secundaire uitkomstmaat, en met persisterende VUR (**p-waarde** voor het verschil tussen al of niet antibioticumprofylaxe).

Uitkomstmaat	Antibioticumprofylaxe N=50	Geen profylaxe N=50	p-waarde voor het verschil
Aantal kinderen met minstens één recidiverende acute pyelonefritis (%)	18 (36)	15 (30)	0,50
Aantal kinderen met nieuwe littekens van het nierparenchym (%)	22 (40)	18 (36)	0,4
Aantal kinderen met persisterende VUR na twee jaar (%)	31 (62)	40 (80)	0,05
Aantal kinderen met persisterende VUR na vier jaar (%)	26 (52)	25 (50)	0,8

## Vesico-urethrale reflux en nierschade

Het idee dat VUR een urineweginfectie uitlokt die leidt tot nierschade en vervolgens tot chronisch nierfalen, wordt sterk in vraag gesteld. In werkelijkheid is het aantal gevallen van chronische nierinsufficiëntie als gevolg van refluxnephropathie kleiner dan oorspronkelijk gedacht. Refluxnephropathie is ook niet alleen het gevolg van urineweginfecties in de kindertijd, maar vooral gerelateerd aan de graad van renale dysplasie door reflux tijdens de morfogenese. VUR gaat bovendien niet altijd gepaard met verlittekening.

## Methodologische beschouwingen

De randomisatieprocedure is goed uitgevoerd en de kenmerken van de kinderen in beide groepen zijn gelijk verdeeld op het vlak van leeftijd, geslacht en graad van VUR. Toch zijn er enkele beperkingen:

- De steekproef is klein. Rekening houdende met dit kleine aantal en met 30% recidieven van pyelonefritis in de niet-behandelde groep, moest het percentage herval in de behandelde groep lager zijn dan 6,6% om met een power van 80% een statistisch significant verschil te kunnen aantonen.
- Om de resultaten van de studie te kunnen valideren hadden men alle urinekweken via suprapubische punctie of via blaas-catheterisatie moeten nemen.
- De studie is niet dubbelblind uitgevoerd en er is geen placebogroep. Het feit dat de ouders en de artsen wisten dat bepaalde kinderen geen behandeling kregen, kan hun gedrag beïnvloed hebben, zoals sneller op consultatie komen bij symptomen, sneller een urineweginfectie opsporen en onmiddellijk behandelen. Dit kan tot bias geleid hebben met een verhoging van het aantal infecties in de groep zonder profylaxe en het meer ontdekken van littekens in de profylaxegroep.

Het is merkwaardig dat de auteurs bevestigen dat hun gegevens de hypothese dat VUR leidt tot acute pyelonefritis niet ondersteunt, terwijl hun studie geen controlegroep zonder VUR includeert.

## Resultaten in perspectief

Een andere gelijkaardige, Italiaanse, multicenter studie includeerde 338 kinderen van twee maanden tot zeven jaar oud na een eerste episode van acute pyelonefritis, met of zonder VUR (graad I tot III)<sup>1</sup>. De kinderen waren gerandomiseerd over een groep met en een groep zonder profylaxe. Er was geen placebogroep. Het aantal recidieven van acute

pyelonefritis was laag (de opvolging was echter beperkt tot twaalf maanden) en vergelijkbaar tussen beide groepen: 9,5% zonder profylaxe en 7,1% met profylaxe. Bij analyse van de kinderen met VUR (weliswaar met een lage graad), bedroeg het aantal recidieven van acute pyelonefritis 19,6% in de groep zonder profylaxe tegenover 12,1% in de groep met profylaxe. Ook hier was het verschil niet significant. Bij kinderen zonder VUR bedroeg het aantal recidieven 4% tegenover 30% bij kinderen met VUR graad III. Het relatieve risico van recidief bij kinderen met VUR graad III versus geen VUR was 7,6 (95% BI van 3 tot 19). Het geringe aantal nieuwe gevallen van nierbeschadiging tijdens de opvolging (dus niet vastgesteld bij een eerste DMSA) deed de auteurs besluiten dat het niet verantwoord is systematisch profylactisch te behandelen. Bij de subgroep van kinderen met VUR graad III vermeldde de auteurs echter geen gedetailleerde gegevens over het risico van nierbeschadiging.

Een andere multicenter studie includeerde 218 kinderen van drie maanden tot achttien jaar oud, een zeer homogene cohort dus<sup>2</sup>. Het aantal kinderen met recidief van pyelonefritis was groter (dubbel zoveel) bij de groep met VUR dan bij de groep zonder VUR (8 versus 4). Het aantal kinderen in de subgroepen was echter opnieuw te klein om besluiten te kunnen trekken. Het globale aantal recidieven van urineweginfecties was 20% maar de auteurs voegden hier pyelonefritis en cystitis samen. Het aantal gevallen van nierschade was laag, nl. 6% en verschilde niet tussen de twee groepen. Bij de kinderen met VUR graad III was er echter 13% nierschade. Hoberman et al. zetten in de V.S. een grote studie op die ons in de toekomst duidelijker informatie zal moeten geven<sup>3</sup>.

## Voor de praktijk

Systematische antibiotische profylaxe bij kinderen na een eerste episode van pyelonefritis moet in vraag gesteld worden. Deze aanpak is niet onderbouwd door goed uitgevoerde studies en verhoogt het risico van bacteriële resistentie. Continue antibioticumprofylaxe is absoluut niet verantwoord bij kinderen zonder VUR of met VUR graad I en II. De gegevens voor kinderen met graad III of meer zijn echter meer voor discussie vatbaar. Bij kinderen met graad III en zeker met graad IV zou antibiotische profylaxe wel nuttig kunnen zijn. Er is echter dringend nood aan studies met een groot aantal kinderen en met vergelijking van verschillende subgroepen om dit te onderbouwen.

## ● Besluit Minerva

Net zoals andere studies toont deze kleine studie aan dat het niet zinvol is continue antibiotische profylaxe te starten bij kinderen van 1 dag tot 30 maanden oud met VUR graad II tot IV en één episode van pyelonefritis. Het risico van nierschade is kleiner dan aanvankelijk gedacht. Meer onderzoek is echter noodzakelijk om conclusies te kunnen trekken, vooral in het geval van VUR graad III of meer.

## Referenties

1. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, et al; IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064-71.
2. Carin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
3. Keren R, Carpenter M, Greenfield S, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. [Letter] *Pediatrics* 2008;122:1409-10.