

In un bambino con IVU si può ridurre la durata della terapia?

Sandro Bianchi

Pediatra di libera scelta, Perugia, ACP Umbria

Abstract

Can the number of days of therapy in a child with urinary tract infections be reduced? In this scenario the parents of a child with urinary tract infections ask whether a reduction in the number of days of antibiotic therapy is possible. A research through Clinical Evidence 2 doesn't give an answer. Through Pub Med (using the Clinical Queries mask) a Cochrane Database of Systematic Reviews meta-analysis is found. Nevertheless, a definite answer to the question asked is not found. The considerable number of bias present in the studies reviewed by the meta-analysis and acknowledged by the same authors induce to a reasonable mistrust in the transfer of data to daily practice.

Quaderni acp 2004; 11(2): 84-85

Key words Urinary tract infection. IVU short therap. Antibiotic resistance

Il problema analizzato in questo scenario riguarda il caso di un bambino, i cui genitori chiedono se è possibile utilizzare l'antibiotico per pochi giorni per una infezione delle vie urinarie, anziché effettuare il classico ciclo di 7-10 giorni. Viene effettuata una ricerca su Clinical Evidence 2 che non aiuta a dare una risposta. La ricerca su PubMed (utilizzando la maschera delle Clinical Queries) permette di reperire una metanalisi della Cochrane Database of Systematic Reviews. Tuttavia, non è possibile trovare una risposta certa al quesito posto dai genitori. La qualità degli studi, presi in considerazione da questa metanalisi, contiene una notevole quantità di bias, riconosciuti dagli stessi autori della metanalisi e può indurre ragionevoli diffidenze nel trasporto dei dati nella pratica clinica.

Parole chiave Infezione urinaria. Terapia breve. Antibioticoresistenza

Scenario clinico

Una bambina di 3 anni in ambulatorio presenta una probabile infezione delle vie urinarie (IVU), caratterizzata da stranguria e febbriola. Uno stick urinario mostra presenza di leucocituria, nitriti e sangue. Decido di iniziare terapia antibiotica orale subito dopo la raccolta di urine da consegnare al laboratorio per un esame microscopico e culturale. La bambina ha eseguito recentemente terapia antibiotica e i genitori mi chiedono se anche un ciclo di terapia antibiotica orale piuttosto breve, rispetto a quello di 7-10 giorni che propongo, possa portare a guarigione. Non sono pronto per una risposta affidabile e decido di consultare la letteratura.

Background

Le IVU sono considerate tra le più comuni infezioni batteriche nell'infanzia e il tasso di incidenza di un primo episodio di infezione è pari a 1,38 casi/anno ogni

1000 bambini di età inferiore a 15 anni. Il trattamento convenzionale per l'IVU è di 7-14 giorni, ma la durata ottimale della terapia non è chiarita in modo definitivo. I potenziali vantaggi di un trattamento antibiotico breve sono sicuramente attraenti sia ai fini individuali che comunitari: minore selezione di organismi resistenti, riduzione degli effetti indesiderati causati da antibiotici, riduzione della spesa farmaceutica e maggiore compliance del paziente. Nel recente "Clinical Evidence n° 2" dell'anno 2003 del Ministero della Salute, si legge che: "un breve ciclo di terapia antibiotica non è molto efficace, per la eradicazione del microrganismo responsabile, nel trattamento delle IVU nei bambini". Una revisione sistematica (14 studi randomizzati) ha confrontato due schemi:

- trattamenti brevi (singola dose per meno di 4 giorni)
- trattamenti prolungati (7-10 giorni) con una serie di antibiotici (1).

Sono stati identificati 2 studi randomizzati, del 1981 e del 1983, di dimensione adeguata a trovare un effetto (2,3). Entrambi gli studi hanno trovato:

1. che i trattamenti prolungati, in un follow up a 4 giorni, sono più efficaci per la eradicazione dell'agente eziologico nelle colture;
2. dallo studio di qualità più alta (3) emerge che il rischio di insuccesso terapeutico con il trattamento breve (14/38, 37%) è superiore a quello con il trattamento lungo (2/27, 8%) (aumento del rischio assoluto con il trattamento breve vs lungo 29%; rischio relativo 4,6; limiti di confidenza al 95% non riportati; $p < 0,01$).

Gli altri 12 studi non hanno trovato differenze significative fra cicli terapeutici brevi e prolungati, ma erano troppo piccoli per poter escludere una differenza clinicamente rilevante.

Altre due recenti revisioni sistematiche (4,5) hanno dimostrato che la terapia con dose singola è meno efficace della terapia a durata standard, ma, per quanto riguarda il confronto tra la terapia breve e quella standard, gli autori non hanno trovato una differenza significativa.

I dati che ho rilevato risalgono a 20 anni fa; non sono certo che mi permettano di dare una risposta sicura e affidabile ai genitori, per cui decido di effettuare una ricerca su PubMed.

La domanda in tre parti

In un bambino con IVU

[POPOLAZIONE]

un ciclo di antibiotico breve

(2-4 giorni) [INTERVENTO]

è efficace [OUTCOME]

quanto un ciclo standard (7-14 giorni)?

[INTERVENTO DI CONFRONTO]

Strategia di ricerca

Inserisco i seguenti termini su *Clinical Queries Using Research Methodology*

Per corrispondenza:

Sandro Bianchi

e-mail: bianchisandro@hotmail.it

leggere e fare

TABELLA 1: DURATA BREVE VERSUS DURATA STANDARD (RISULTATI)

Outcome	Numero studi	Numero pazienti	RR	IC 95%
IVU alla fine del trattamento	8	423	1,06	0,64 - 1,76
IVU da 1 a 3 mesi dopo il trattamento	6	269	0,83	0,46 - 1,47
IVU da 3 a 15 mesi dopo il trattamento	4	238	1,05	0,73 - 1,52
IVU da 1 a 15 mesi dopo il trattamento	10	507	0,95	0,70 - 1,29
IVU ricorrente: resistenza all'antibiotico	3	46	0,39	0,12 - 1,29

Filters di PubMed: "Urinary Tract Infections" AND "Short Antibiotics" AND "Children" AND "Prognosis" e seleziono Systematic Reviews (che ricerca soltanto revisioni sistematiche e studi di metanalisi).

Trovo tre articoli, di cui uno della Cochrane Database of Systematic Reviews.

Articolo selezionato

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 Database Syst Rev.* 2003(1): CD003966.

Caratteristiche principali dello studio

Data di pubblicazione: 2003 (data della più recente correzione: 13 novembre 2002)

Nazione: Australia, The Centre for Kidney Research e The Children's Hospital at Westmead, NSW Australia

Tipo di studio: meta-analisi

Obiettivi: stabilire i benefici e gli eventuali effetti collaterali di un trattamento antibiotico orale breve (2-4 giorni) nei bambini con IVU in confronto alla durata standard (7-14 giorni)

Pazienti e interventi confrontati

Sono stati valutati 10 studi randomizzati che valutavano la terapia antibiotica orale a breve termine in confronto alla terapia orale standard in bambini di età compresa tra 3 mesi e 18 anni con IVU. Sono stati accettati nella meta-analisi soltanto lavori:

1. con lo stesso antibiotico sia nel gruppo di durata breve sia in quello con durata standard del trattamento
2. con i seguenti outcome primari sfavorevoli:

a) persistenza dei sintomi clinici alla fine del trattamento

b) batteriuria superiore a 10.000 colonie per ml di urina al completamento della terapia (da 0 a 10 giorni dopo il completamento della terapia)

c) ricorrenza dell'IVU dopo un mese dal completamento della terapia

3. con i seguenti outcome secondari:

a) compliance al trattamento

b) sviluppo di resistenza

c) costi

d) effetti collaterali della terapia

Sono entrati nella valutazione 910 bambini, ma ne sono stati valutati solo 652. 168 sono stati esclusi per mancanza di follow-up, per deviazioni dal protocollo, per scarsa compliance e altre ragioni; 90 bambini hanno ricevuto pivmecillinam per 3 giorni e sono stati esclusi dalla meta-analisi per la mancanza del gruppo di confronto con trattamento a lunga durata.

Risultati (tabella 1)

Questi i risultati relativamente agli outcome primari:

1. nessuna differenza significativa nella frequenza di colture urinarie patologiche tra durata breve e durata standard nei bambini dopo un periodo eguale o inferiore a 10 giorni dalla fine del trattamento (8 studi: RR 1,06; IC 95% 0,64-1,76).

2. stesso risultato dopo 1 mese e fino a 15 mesi dalla fine del trattamento (10 studi: RR 0,95; IC 95% 0,70-1,29).

Si può notare che gli intervalli di confidenza (IC) attraversano l'unità (cioè sono al di sotto e al di sopra), indicando che non è stata ritrovata alcuna differenza tra i trattamenti. In sostanza nessuna

differenza sembra esistere relativamente alla capacità di eradicare l'infezione valutata in vitro fra le due modalità terapeutiche. I limiti però della revisione sistematica che abbiamo utilizzato (dichiarati dagli stessi autori) sono consistenti e in relazione alla qualità degli studi: lo scarso numero di pazienti inclusi nello studio; le ampie differenze di età dei bambini; nessun lavoro menzionava il tempo di risoluzione di uno specifico sintomo dopo l'inizio degli antibiotici; nessun autore riferiva se la ricorrenza di IVU fosse associata a sintomi clinici. Il quesito proposto è difficile da risolvere. Secondo JC. Craig (6) e J. Winberg (7) dall'1% al 3% dei bambini, trattati per una prima IVU sintomatica o per una recidiva, dopo 7-14 giorni di trattamento antibiotico presenta ancora batteriuria. Questi autori calcolano che, per valutare con fiducia il passaggio da una persistenza di batteriuria dall'1% a una percentuale dello 0,5% o dal 3% al 2% dei bambini trattati con un determinato schema terapeutico, occorrerebbe fare una sperimentazione arruolando rispettivamente 10.000 e 8.000 bambini.

Per gli outcome secondari:

3. nessuna differenza significativa nello sviluppo di organismi resistenti alla fine del trattamento tra durata breve, durata standard (1 studio: RR 0,57; IC 95% 0,32-1,01). Lo studio però è uno solo e difficilmente può permetterci conclusioni definitive.

4. nessuna differenza nella ricorrenza degli episodi (3 studi: RR 0,39; IC 95% 0,12-1,29).

5. non è stato possibile determinare se la terapia breve abbia offerto una riduzione

continua a pag. 95