

Infezione urinaria febbrile: meno cicatrici renali se il trattamento è precoce. Uno studio di coorte retrospettivo

N. Shaikh, T. K. Mattoo, R. Keren, et al.

Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring

JAMA Pediatr. 2016;170(9):848-854

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Verificare se un ritardo nell'inizio della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie urinarie (IVU) febbrili è associato all'insorgenza e alla severità di cicatrici renali. Studio di coorte retrospettivo che combina i dati di 2 precedenti studi longitudinali (RIVUR e CUTIE).

Popolazione

802 bambini di età compresa fra 2 e 72 mesi che si sono presentati in ambulatori di cure primarie o in setting specialistico in 19 centri degli USA, dopo un primo o secondo episodio di IVU, arruolati in due precedenti studi longitudinali (il RIVUR, se presente reflusso vescico-ureterale, e il CUTIE, se assente reflusso vescico-ureterale). All'arruolamento i bambini erano sottoposti a scintigrafia DMSA, che era ripetuta alla visita di follow-up dopo 2 anni (o 3-4 mesi dopo essersi ritirati dallo studio a causa della ricorrenza delle IVU, criterio predeterminato di fallimento terapeutico). 482 bambini (90% femmine, 78% bianchi, 78% con reflusso vescico-ureterale) sono stati valutati in questo studio. 320 bambini sono stati esclusi per: assenza di febbre all'esordio di IVU (132 bambini), mancanza di informazioni sul ritardo nell'inizio della terapia antibiotica (12 bambini), mancata esecuzione di DMSA di controllo (176 bambini).

Esposizione

Ritardo nell'inizio della terapia antibiotica della IVU riportato dai genitori e definito come durata della febbre prima dell'inizio della terapia antibiotica.

Outcome/Esiti

Outcome primario: sviluppo di nuove cicatrici renali, definite come aree di ipocaptazione e modifica del contorno corticale alla scintigrafia con DMSA effettuata a fine studio rispetto a quella basale.

Outcome secondari: severità delle nuove cicatrici renali, definita come numero di segmenti renali coinvolti alla scintigrafia con DMSA di controllo.

Tempo

Lo studio RIVUR e lo studio CUTIE hanno arruolato i casi tra il 2007 e il 2011. Follow-up della durata di 24 mesi.

Risultati principali

Complessivamente 35 bambini (pari al 7.2% della popolazione studiata) hanno mostrato nuove cicatrici renali. Si è osservata un'associazione tra il ritardo nell'inizio della terapia antibiotica della IVU e lo sviluppo di nuove cicatrici renali: la mediana (25°, 75° percentile) della durata della febbre nei bambini con nuove cicatrici renali era di 72 ore (30, 120), rispetto a 48 ore (24, 72) nei bambini che non avevano sviluppato nuove cicatrici renali ($p=0.003$). La proporzione di bambini con nuove cicatrici renali aumentava all'aumentare del ritardo nell'inizio della terapia antibiotica: 4% se iniziata entro 24 ore dall'esordio della febbre, 5% fra 24 e 48 ore, 8% fra 48 e 72 ore, 14% oltre le 72 ore. Nell'analisi univariata, l'inizio precoce della terapia antibiotica è risultata associata ad un minor rischio di cicatrici renali se iniziata entro 24 ore dall'esordio della febbre (OR 0.26, IC 95% 0.11-0.63) e fra 24 e 48 ore (OR 0.34, IC 95% 0.13 - 0.90), mentre l'inizio fra 48 e 72 ore non è risultato un fattore protettivo statisticamente significativo (OR 0.52, IC 95% 0.19 - 1.42). Delle altre variabili o confounders analizzate sono risultate associate ad un maggior rischio di nuove cicatrici renali: l'età più elevata (OR 1.03; IC 95% 1.01-1.05), l'etnia ispanica (OR 5.24, IC 95% 2.15 - 12.77), le IVU ricorrenti (OR 0.97, IC 95% 0.27 - 3.45) e le disfunzioni vescicali o intestinali (OR 6.44, IC 95% 2.89 - 14.38). Il ritardo nell'inizio della terapia antibiotica rimane positivamente associato ad aumentato rischio di nuove cicatrici renali anche dopo aver corretto l'analisi statistica per queste variabili confondenti, mediante analisi multivariata: adjusted OR 1.008 (IC 95% 1.002 - 1.015) per ogni ora di ritardo nell'inizio della terapia antibiotica ($p=0.009$). Per quanto riguarda l'outcome secondario, l'associazione fra ritardo nell'inizio della terapia antibiotica e severità delle nuove cicatrici renali risulta non significativa dopo aver corretto l'analisi per le variabili confondenti.

Conclusioni

È presente una associazione tra il ritardo nel trattamento delle IVU febbrili e le cicatrici renali permanenti. Nei bambini febbrili la diagnostica per IVU deve essere tempestiva.

Altri studi sull'argomento

Nell'articolo in esame sono citati sei altri lavori che hanno indagato l'associazione fra ritardo nell'inizio della terapia antibiotica delle IVU e l'insorgenza di cicatrici renali, con risultati discordanti: in tre di questi [1-4] tale associazione è stata riconosciuta, in accordo con i risultati del lavoro in esame; in due di questi [5-6], tale associazione non è stata confermata. Come discusso nell'articolo, questi ultimi due studi hanno considerato però una popolazione diversa, restringendo l'analisi ai soli casi di IVU con

sicuro coinvolgimento renale, confermato dalla scintigrafia basale. Abbiamo trovato in letteratura un unico altro lavoro sull'argomento [7]: vi si riportano i risultati di uno studio osservazionale condotto su 148 bambini con primo episodio di IVU febbrile, in 76 dei quali era dimostrato un coinvolgimento renale alla scintigrafia basale. Anche in questo studio, un ritardo nell'inizio della terapia antibiotica oltre le 72 ore dall'esordio della febbre è risultato essere un fattore predittivo di cicatrici renali.

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio conferma l'importanza della terapia antibiotica precoce per la prognosi a distanza delle IVU in età pediatrica, in accordo con altri studi in letteratura e con le conoscenze della fisiopatologia. Non viene individuato tuttavia un "tempo soglia" al di sotto del quale un inizio della terapia antibiotica permetta sempre di prevenire la formazione di cicatrici renali: il 4% dei bambini con IVU che ricevono un trattamento antibiotico entro la prima giornata di febbre sviluppa comunque cicatrici renali. Ciò dipende evidentemente da una genesi multifattoriale delle stesse, in cui oltre al fattore tempo sono coinvolte altre variabili (agente eziologico, età, presenza o meno di RVU), per altro analizzate anche in questo stesso studio. Un elemento di novità è il riscontro di un maggior rischio di cicatrici renali per le IVU dei bambini più grandi rispetto a quelle del primo anno di vita, fatto che andrebbe indagato nelle sue cause da futuri studi.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: sono stati utilizzati i dati di 2 studi longitudinali policentrici relativi a bambini con recente IVU: un RCT (RIVUR) che ha randomizzato i soggetti con RVU a ricevere o meno profilassi antibatterica, e un più piccolo studio parallelo (CUTIE) eseguito in soli 3 centri che ha arruolato i soggetti esclusi per assenza di RVU. Questa modalità costituisce un primo bias di selezione, particolarmente per i soggetti senza RVU, cui veniva proposto un iter di follow-up invasivo; gli autori non riportano quanti abbiano rifiutato l'arruolamento nello studio CUTIE. Peraltro nello studio in oggetto la prima causa di esclusione (176/802) è rappresentata dalla mancanza della scintigrafia finale, andando a costituire un ulteriore bias di selezione. I bambini inclusi nello studio differiscono da quelli esclusi per variabili che possono influenzare l'outcome (più piccoli, in alta percentuale con reflusso vescico-ureterale e più spesso al primo episodio di IVU quelli inclusi rispetto agli esclusi). Gli Autori lo dichiarano come limite del lavoro e, benché la variabile in esame (ritardo nell'inizio della terapia antibiotica) non differisca significativamente fra bambini inclusi ed esclusi, tale bias di selezione, pur non inficiando la validità interna, limita la trasferibilità dei risultati alla popolazione generale. Gli autori nella discussione sottolineano l'importanza del recall bias per l'esito principale: il dato temporale del ritardo in ore dell'inizio della terapia antibiotica si basa su quanto i genitori ricordano di un fatto avvenuto mediamente 58 giorni prima. I fattori confondenti noti sono stati considerati e adeguatamente valutati mediante analisi multivariata. Sono presenti dati discordanti fra testo, tabelle e abstract: nel testo e in tabella 3 sarebbe significativa l'associazione con "IVU intercorrenti", ma con valore di OR diverso da quello riportato nell'abstract (rispettivamente 6.44, IC 95% 2.89 - 14.38 e

0.97, IC 95% 0.27 - 3.45). Nell'abstract viene segnalata l'associazione fra nuove cicatrici renali e IVU ricorrenti, riportando un OR di 0.97, IC 95% 0.27 - 3.4, risultato tuttavia statisticamente non significativo; inoltre il valore di OR relativo alla disfunzione vescicale o intestinale (OR 6.44; IC 95% 2.89-14.38) non viene riportato e discusso nel testo.

Esiti: l'esito considerato è sicuramente rilevante, tuttavia la definizione è approssimativa.

Conflitto di interesse: non sono stati dichiarati conflitti di interesse. Lo studio è stato finanziato da istituzioni pubbliche.

Trasferibilità

Popolazione studiata: i bias di selezione prima descritti limitano la trasferibilità dei risultati, che sono probabilmente validi per bambini piccoli (l'età mediana degli inclusi è di 11 mesi) e con alta prevalenza di reflusso vescico-ureterale (presente nel 78% degli inclusi, una percentuale sicuramente molto più alta rispetto alla popolazione con primo o secondo episodio di IVU che si presenta nei nostri ambulatori). Anche la percentuale di femmine arruolate è molto alta (90%), ma questo è in linea con la maggior incidenza di IVU nel sesso femminile in età pediatrica.

Tipo di intervento: il protocollo diagnostico impiegato che prevedeva in tutti i casi (indipendentemente dall'età, sesso, prima o seconda infezione febbrile, grado e presenza o assenza di RVU) l'esecuzione di scintigrafia basale e a 2 anni di distanza, oggi non sarebbe più eticamente proponibile per l'elevato carico di radiazioni ionizzanti. Lo studio RIVUR ha contribuito a dimostrare che la profilassi antibiotica nei soggetti con RVU non riduce la comparsa di scar renali; i dati estrapolati per evidenziare l'associazione con la tempestività del trattamento antibiotico non sono altrettanto puliti, ma confermano l'importanza della rapidità di diagnosi e trattamento come uno dei fattori decisivi nella prognosi a distanza delle infezioni urinarie febbrili.

1. Oh MM, Kim JW, Park MG, et al. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr.* 2012;171(3):565-570.
2. Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, et al. Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits. *Arch Dis Child.* 2014;99(4):342-347.
3. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ.* 1994;308(6938):1193-1196.
4. Falakolafaki B, Jamshidi MR. Risk factors for renal scarring in children with first pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(8):1379.
5. Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics.* 2008;122(3):486-490.
6. Doganis D, Sifas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007;120(4):e922-e928.
7. Karavanaki KA, Soldatou A, Koufadaki AM, et al. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr.* 2017;106 (1):149-154.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Forlì-Cesena:

Antonella Stazzoni, Annalena Saletti, Annamaria Baldoni, Franco Mazzini, Enrico Valletta, Francesca Vaienti, Giancarlo Cerasoli, Ilaria Ponton, Isabella Penazzi, Laura Gaspari, Manuela Pasini, Martina Fornaro, Mauro Baldini, Micaela Bucci, Mila Degli Angeli, Roberta Ciambra, Tonino Di Biase, Valentina Venturi.