

Terapia orale breve per le infezioni delle vie urinarie nel bambino: un RCT che non fa chiarezza

Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, et al.

Short-Course Therapy for Urinary Tract Infections in Children: The SCOUT Randomized Clinical Trial.

JAMA Pediatr. 2023;177(8):782-789. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.1979

La durata ottimale della terapia antibiotica nelle infezioni urinarie (IVU) in età pediatrica non è ancora standardizzata, come dimostrato dalle differenti raccomandazioni delle linee guida internazionali. Questo studio randomizzato in doppio cieco di non-inferiorità in bambini sani e senza anomalie congenite o acquisite delle vie urinarie maggiori di età 2 mesi – 10 anni con IVU non complicate, migliorati entro il quinto giorno di terapia, si è posto l'obiettivo di confrontare l'efficacia della terapia antibiotica orale di durata standard (10 giorni) e breve (5 giorni). Come outcome primario è stato scelto il fallimento terapeutico, definito come infezione urinaria sintomatica entro la prima visita di follow-up a 11 – 14 giorni. L'analisi ha incluso 664 bambini (639 femmine [96%]; età media 4 anni). È stato documentato un fallimento terapeutico in 2 dei 328 bambini randomizzati nel gruppo terapia standard (0.6%) e in 14 dei 336 bambini nel gruppo terapia breve (4.2%). Gli autori concludono che i bambini assegnati alla terapia standard hanno presentato tassi più bassi di fallimento terapeutico rispetto ai bambini del gruppo terapia breve, tuttavia la forza e la trasferibilità di questi dati sono limitate da numerosi fattori, tra cui l'inclusione di bambini senza febbre, il momento di valutazione dell'outcome primario (a ridosso dal termine dell'antibiotico nel gruppo terapia standard), il tipo di analisi rispetto al disegno di non inferiorità e le modalità di report dei risultati. A fronte di un lavoro ben condotto in termini di randomizzazione e cecità e con un campione numeroso, le evidenze sulla durata ottimale della terapia antibiotica nelle IVU in età pediatrica non crescono.

Brief oral therapy for urinary tract infections in children: an RCT that does not provide clarity

The optimal duration of antibiotic therapy in pediatric urinary infections (UTIs) is not yet standardized, as evidenced by differing recommendations in international guidelines. This randomized double-blind non-inferiority study in healthy children without congenital or acquired major urinary tract abnormalities aged 2 months to 10 years with uncomplicated UTI improved by day 5 of therapy was aimed to compare the efficacy of oral standard 10 days antibiotic and short oral therapy of 5 days. Therapeutic failure, defined as symptomatic urinary infection by the first follow-up visit at 11 to 14 days, was chosen as the primary outcome. The analysis included 664 children (639 females [96%]; mean age 4 years). Therapeutic failure was documented in 2 of 328 children randomized to the standard therapy group (0.6%) and in 14 of 336 children in the short therapy group (4.2%). The authors conclude that children

assigned to standard therapy had lower rates of therapeutic failure than children in the short therapy group; however, the strength and transferability of these data are limited by several factors, including the inclusion of children without fever, the timing of primary outcome assessment (close to the end of the antibiotic in the standard therapy group), the type of analysis versus noninferiority design, and the manner in which the results have been reported. Despite a well-conducted study in terms of randomization and blinding and with a large sample size, evidence on the optimal duration of antibiotic therapy for UTI in pediatric patients remains inconclusive.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Confrontare l'efficacia della terapia antibiotica orale di durata standard (10 giorni) e breve (5 giorni) in bambini con infezioni delle vie urinarie tramite un trial clinico multicentrico randomizzato (RCT) in doppio cieco di fase II, con ipotesi di non inferiorità.

Popolazione

Bambini di età compresa tra i 2 mesi e i 10 anni con diagnosi di IVU (**Box**) a cui è stata prescritta una terapia antibiotica orale (a discrezione del pediatra) e che hanno mostrato miglioramento clinico entro il quinto giorno di terapia. I bambini sono stati reclutati negli ambulatori di cure primarie, in pronto soccorso e in reparto di degenza da parte di un pediatra associato a uno dei due Centri statunitensi coinvolti nello studio (Children's Hospital of Philadelphia e UPMC Children's Hospital of Pittsburgh).

Criteri di inclusione: miglioramento clinico (apiressia e assenza di sintomi ascrivibili a IVU) dopo 5 giorni di terapia antibiotica. **Criteri di esclusione:** riscontro di un secondo microrganismo patogeno all'urinocoltura al momento della diagnosi, ricovero per batteriemia, ricovero in terapia intensiva, riscontro di un microrganismo resistente alla terapia antibiotica prescritta, IVU associata a catetere, storia di IVU negli ultimi 30 giorni, fenilchetonuria, anomalie congenite o acquisite delle vie urinarie (esclusi il reflusso vescico-ureterale di grado I e II, la duplicazione degli ureteri e l'idronefrosi), precedente chirurgia del tratto genito-urinario (esclusa la circoncisione), incapacità di tollerare la terapia

orale, immunocompromissione, reazione anafilattica o di ipersensibilità di tipo I ai farmaci in studio, precedente arruolamento nello studio o in altro studio farmacologico, età gestazionale < 36 settimane (per bambini di età inferiore ai 2 anni al momento dell'arruolamento), non disponibilità alle visite di follow-up.

Intervento

336 pazienti, randomizzati nel gruppo di durata breve della terapia antibiotica, hanno ricevuto placebo dal giorno 6 al giorno 10. La formulazione, l'aspetto, il sapore e il volume del placebo sono stati resi simili a quelli dei corrispondenti antibiotici.

Controllo

328 bambini sono stati randomizzati a proseguire la terapia antibiotica già in corso per altri 5 giorni dal giorno 6. Gli antibiotici utilizzati sono stati: amoxicillina-acido clavulanico 80-100 mg/kg/die in 2 dosi (dosato su amoxicillina), trimethoprim-sulfamethoxazolo 8 mg/kg/die in 2 dosi (dosato su trimethoprim), cefalexina 50 mg/kg/die in 3 dosi, cefixima 8 mg/kg/die in singola dose, sia per chi aveva già in corso cefixima sia al posto di cefdinir (di cui non viene specificato il dosaggio).

Outcome/Esiti

Esito primario: fallimento della terapia antibiotica definito come IVU sintomatica tra il giorno 6 e la prima visita di follow-up eseguita tra i giorni 11 e 14.

Esiti secondari: IVU dopo la prima visita di follow-up, batteriuria asintomatica, urinocoltura positiva (**Box**) e colonizzazione gastro-intestinale da parte di microrganismi resistenti.

Per verificare il miglioramento clinico iniziale e per valutare gli esiti sono stati utilizzati un questionario dei sintomi, la rilevazione della temperatura, l'esame obiettivo addominale, la raccolta di un campione di feci per lo studio della colonizzazione intestinale (se possibile) e la raccolta di un campione di urine, quest'ultima solo al primo follow-up mentre al secondo solo se in presenza di sintomi di IVU o in caso di fallimento della prima raccolta.

Tempo

L'arruolamento è avvenuto tra maggio 2012 e agosto 2019; i dati sono stati analizzati da gennaio 2020 a febbraio 2023. I pazienti sono stati valutati all'arruolamento tra il giorno 2 e 5 dall'inizio della terapia antibiotica, tra i giorni 11 e 14 (primo follow-up) e tra i giorni 24 e 30 (secondo follow-up). Le famiglie sono state inoltre contattate telefonicamente tra il giorno 38 e 44 per determinare l'eventuale insorgenza di IVU o eventi avversi.

Risultati principali

Caratteristiche della popolazione: sono stati randomizzati 693 bambini, in prevalenza femmine (96%) di età mediana 4 anni al momento dell'arruolamento (il 19% di età compresa tra 2 e 23 mesi), di etnia caucasica (64%), non ispanici (91%) e apiretici al momento della diagnosi iniziale (62%).

Esito primario: per l'analisi dell'esito primario sono stati utilizzati i dati relativi a 664 bambini, poiché 16 non hanno ricevuto l'antibiotico prescritto e di altri 13 non sono stati forniti dati. Al follow-up di 11-14 giorni è stata osservata una IVU sintomatica in 2 pazienti su 328 (0.6%) nel gruppo di durata standard della

Box. Definizioni

IVU: presenza di tutti e 3 i seguenti criteri:

- 1) almeno uno tra: febbre (TC >38°C), dolore sovrapubico/addominale/fianco, urgenza urinaria, aumento della frequenza urinaria o esitazione, ipoalimentazione/vomito in bambini <2 aa;
- 2) piuria definita come >10 GB/mmc (campione non centrifugato), >5 GB/HPF (campione centrifugato), GB > tracce allo stick urine;
- 3) urinocoltura positiva per singolo uropatogeno definita come >5x10⁴ CFU/ml (cateterismo o puntura sovrapubica), >10⁵ CFU/ml (mitto intermedio).

Batteriuria asintomatica: urinocoltura positiva per singolo uropatogeno, definita utilizzando gli stessi cut-off sopracitati, indipendentemente dalla presenza di piuria, in assenza di sintomi di IVU.

Urinocoltura positiva: urinocoltura positiva per singolo uropatogeno, definita utilizzando gli stessi cut-off sopracitati, in un bambino che non rispetta i criteri per IVU o per assenza di sintomi o di piuria.

Fallimento terapeutico: IVU sintomatica tra il giorno 6 e il primo follow-up (11-14 giorni).

terapia e 14 pazienti su 336 (4.2%) nel gruppo di durata breve ($p < 0.01$). Il limite superiore dell'intervallo di confidenza della differenza assoluta tra i due gruppi (5.5%) ha superato il margine prestabilito di non inferiorità pari al 5%. Non è stata osservata correlazione tra il fallimento terapeutico e il tipo di antibiotico prescritto, l'età, la presenza di febbre o il Centro di studio.

Esiti secondari: i bambini nel gruppo di terapia antibiotica di durata breve avevano maggiore probabilità di avere una batteriuria asintomatica (differenza di rischio assoluto 5.3%; IC 95% 1.7-8.9%) o un'urinocoltura positiva (differenza di rischio assoluto 10.4%; IC 95% 6.6-14.2%) entro il follow-up di 11-14 giorni. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nei due gruppi per quanto riguarda il tasso di IVU al secondo follow-up (24-30 giorni), l'incidenza di eventi avversi o di colonizzazione gastro-intestinale da parte di microrganismi resistenti.

Conclusioni

La durata standard della terapia antibiotica nelle IVU (10 giorni) è associata ad una minore incidenza di fallimento terapeutico rispetto a un trattamento antibiotico breve (5 giorni); tuttavia il basso tasso di recidiva di IVU a breve termine in caso di terapia antibiotica breve suggerisce che quest'ultima possa essere considerata un'opzione ragionevole nei bambini con IVU che mostrano un miglioramento clinico dopo 5 giorni di terapia antibiotica.

Altri studi sull'argomento

Nonostante nei pazienti adulti con IVU la terapia antibiotica breve (3 - 7 giorni) sia diventata ormai lo standard terapeutico, i dati relativi alla popolazione pediatrica sono pochi e contraddittori. Una revisione Cochrane sul trattamento delle IVU basse che ha incluso 16 RCT (1.116 bambini) ha evidenziato che il trattamento convenzionale di 10 giorni aumenta significativamente il numero di bambini senza batteriuria persistente rispetto alla terapia in dose singola (6 studi, 228 bambini: RR 2.01, 95% CI 1.06 - 3.80). Alla fine del trattamento è stata riportata batteriuria persistente nel 24% dei bambini che avevano ricevuto la terapia in dose sin-

gola rispetto al 10% dei bambini randomizzati alla terapia di 10 giorni. Non c'erano differenze significative tra i gruppi rispetto a sintomi persistenti, ricorrenza dopo il trattamento, o reinfezione dopo il trattamento. Non c'erano dati sufficienti per analizzare l'effetto degli antibiotici sul danno parenchimale renale, la compliance, lo sviluppo di microrganismi resistenti o eventi avversi. Nonostante l'inclusione di 16 RCT, la debolezza metodologica e le piccole dimensioni del campione non hanno consentito di concludere se uno degli antibiotici o regimi inclusi fosse superiore a un altro [1]. Per quanto riguarda il trattamento della pielonefrite acuta nei bambini, invece, un aggiornamento Cochrane del 2014 comprendente 27 studi (4.452 bambini) ha stabilito con evidenza solida che l'efficacia della sola terapia antibiotica orale equivale ad un breve ciclo (3-4 giorni) di terapia endovena seguito da terapia orale per una durata totale di trattamento di 10 - 14 giorni. In caso di terapia endovena con aminoglicosidi, una dose singola giornaliera è sicura ed efficace. Gli autori concludono che sono necessari ulteriori studi per determinare la durata ottimale della terapia antibiotica per la pielonefrite acuta in età pediatrica [2]. Ad oggi anche le linee guida internazionali non concordano per quanto riguarda la durata della terapia antibiotica delle IVU. Le linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) per i bambini di età 2 - 24 mesi con IVU febbrile, raccomandano 7-14 giorni di terapia; il comitato ha tentato di identificare una durata singola, preferenziale, evidence-based, piuttosto che un range, tuttavia non sono stati trovati dati sul confronto diretto 7, 10, e 14 giorni. C'è evidenza che un trattamento di 1-3 giorni per le IVU febbrili sia inferiore ai trattamenti di durata 7-14 giorni, quindi sono stati selezionati i 7 giorni come durata minima [3]. Le linee guida italiane, aggiornate nel 2019 sulla base di una revisione della letteratura pubblicata dal 2012 a ottobre 2018, raccomandano nei bambini di età 2 mesi-3 anni una terapia antibiotica orale di 10 giorni per le IVU febbrili non complicate, e di 14 giorni, da iniziare per via parenterale, nei casi di urosepsi [5]. Le linee guida europee di urologia pediatrica, invece, revisionate nel 2021, sembrano andare verso un accorciamento della terapia antibiotica, infatti raccomandano di trattare le IVU febbrili non complicate con terapia antibiotica orale di durata 4-7 giorni e sottolineano che semplici cistiti possono essere trattate con 3-5 giorni di antibiotico [6]. Nel 2022 è stato pubblicato un documento di consenso secondo il metodo Delphi, da parte di un pannello di esperti coordinati da un comitato scientifico di pediatri e chirurghi pediatri in Emilia-Romagna, con l'obiettivo di valutare se le linee guida italiane sulla gestione delle IVU debbano essere cambiate e fornire un contributo anche a livello internazionale. In relazione alla durata del trattamento, la dichiarazione finale riporta che la terapia antibiotica dovrebbe essere continuata per almeno 7-10 giorni nei bambini con IVU febbrile non complicata e 10-14 giorni nei bambini con IVU complicata. La durata della terapia antibiotica può essere ridotta a 5 giorni in caso di infezione limitata alle basse vie urinarie nei bambini di età >3 mesi [6].

Successivamente alla stesura della scheda è stato pubblicato uno studio italiano multicentrico randomizzato controllato per determinare la non inferiorità (soglia 5%) di 5 giorni di terapia con amoxicillina-acido clavulanico (50 + 7.12 mg/kg/die in 3 dosi) rispetto a un regime di 10 giorni in bambini di età 3 mesi - 5 anni con UTI febbrile [6]. L'outcome primario era la ricorrenza di UTI entro 30 giorni dopo il termine della terapia. Sono stati randomizzati 142 bambini da maggio 2020 a settembre 2022. Il

tasso di ricorrenza entro 30 giorni dal termine della terapia era 2.8% (2/72) nel gruppo terapia breve e 14.3% (10/70) nel gruppo terapia standard. La differenza tra i 2 gruppi era -11.51% (95% CI, da -20.54 a -2.47). Il tasso di ricorrenza di UTI febbrile entro 30 giorni dal termine della terapia era 1.4% (1/72) nel gruppo terapia breve e 5.7% (4/70) nel gruppo terapia standard (95% CI, da -10.4 a 1.75).

Questo studio, con una popolazione omogenea per età, patologia, e antibiotico utilizzato, dimostra che un ciclo di 5 giorni di terapia orale con amoxicillina - acido clavulanico è non inferiore a un ciclo di 10 giorni.

Che cosa aggiunge questo studio

I risultati potrebbero essere potenzialmente interessanti perché, sebbene la probabilità di fallimento terapeutico precoce sia maggiore nei bambini trattati con cicli brevi di terapia antibiotica, l'incidenza delle ricadute è stata bassa nei pazienti trattati con terapia breve (4.2%). Inoltre, l'elevato numero di pazienti da trattare (67) con terapia standard per prevenire una IVU febbrile, suggerisce che una terapia antibiotica orale breve possa essere un'opzione ragionevole per i bambini che migliorano dopo 5 giorni di terapia. Tuttavia, l'eterogeneità della popolazione in studio, che comprende pazienti febbrili e non, non consente di fornire indicazioni terapeutiche utili ai fini della pratica clinica. Sono necessari RCT che confermino questi risultati su popolazioni ben definite anche per fasce di età.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la randomizzazione e la cecità dello studio sono ben gestite. All'arruolamento i partecipanti sono stati stratificati in 8 sottogruppi in base alla presenza di febbre alla diagnosi e al tipo di antibiotico prescritto. Il periodo di reclutamento, dal 2012 al 2019, è stato relativamente lungo. La percentuale di persi al follow-up è stata minima, ma superiore nel gruppo trattamento 20/328 (6.1%) rispetto al gruppo placebo 9/336 (2.7%). È stato arruolato un numero di pazienti adeguato ad ottenere la potenza statistica desiderata per il disegno di non inferiorità: differenza >5% nei tassi assoluti di fallimento terapeutico (margine di non-inferiorità), 326 partecipanti valutabili per gruppo di trattamento per una potenza 90% con livello significativo di 0.05. L'analisi primaria è stata effettuata per intention-to-treat, includendo tutti i bambini che avevano ricevuto almeno una dose di prodotto. I risultati dell'analisi per-protocol, necessaria per questo disegno di studio, che include solo i partecipanti aderenti al gruppo di trattamento, sono stati riportati solo nei supplementi. Si segnala che il numero di bambini febbrili era inferiore a quello necessario secondo il calcolo per la potenza statistica. L'assenza di febbre come requisito per la diagnosi di IVU rende la popolazione in studio molto eterogenea, comprendendo sia IVU alte che basse. Questo rappresenta un limite dello studio e inficia la potenza e la trasferibilità del risultato, non riuscendo a mostrare se i fallimenti terapeutici si siano verificati prevalentemente nei partecipanti con febbre alla diagnosi, probabili pielonefriti, o anche in quelli con cistite. Inoltre, non viene valutato se c'è una maggior probabilità di fallimento del ciclo breve in chi presenta una storia di IVU ricorrenti (manifestate non nell'ultimo

mese dall'arruolamento), un possibile dato che permetterebbe di caratterizzare meglio a quale paziente proporre un ciclo breve o lungo, così come non vengono valutati possibili moderatori come l'uso del pannolino o la presenza di stipsi.

Esiti: l'esito primario è ben definito, tuttavia la rilevanza clinica è limitata dal differente intervallo di tempo nei due gruppi tra sospensione della terapia antibiotica ed esecuzione dell'urinocoltura tra i giorni 6 e 11-14; i bambini del gruppo trattamento sono stati valutati dopo soli 1-4 giorni dalla sospensione dell'antibiotico, mentre quelli del gruppo placebo dopo 6 – 9 giorni. Gli autori hanno voluto rimediare a questo bias confrontando le infezioni entro 9 giorni dallo stop terapia in entrambi i gruppi con un'analisi post-hoc. In questo caso la differenza tra i due gruppi, pari a 1.4% con limite superiore dell'IC 95% di 4.2% è risultata entro il limite del 5% per l'accettazione dell'ipotesi di non inferiorità della terapia breve rispetto a quella standard; tuttavia, questa analisi non pre-specificata dell'outcome può di per sé comportare bias.

Trasferibilità

Popolazione studiata: può essere sovrapponibile a quella afferente ai nostri ambulatori, limitatamente alle femmine, che rappresentano la maggioranza (96%), con infezioni delle vie urinarie non complicate da E. Coli (90% delle urinocolture positive), eventuali anomalie anatomiche di grado lieve, e miglioramento clinico entro il quinto giorno di terapia.

Tipo di intervento: riproducibile, sebbene gli antibiotici più utilizzati nella popolazione studiata non siano i più prescritti nella nostra realtà (al 55% dei bambini è stato prescritto cefdinir, mentre solo all'1% amoxicillina-acido clavulanico).

Conflitti di interessi: studio finanziato dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

1. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, et al. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(8):CD006857.
2. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):CD003772.
3. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* 2011, 128, 595–610.
4. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr.* 2020;109(2):236-247.
5. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol.* 2021;17(2):200-207.
6. Autore G, Bernardi L, La Scola C, et al. The Uti-Ped-Er Study Group. Management of Pediatric Urinary Tract Infections: A Delphi Study. *Antibiotics (Basel).* 2022 Aug 18;11(8):1122. doi: 10.3390/antibiotics11081122.
7. Montini G, Tessitore A, Console K, et al; STOP Trial Group. Short Oral Antibiotic Therapy for Pediatric Febrile Urinary Tract Infections: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2024 Jan 1;153(1):e2023062598. doi: 10.1542/peds.2023-062598.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Elena Arosio, Claudia Brusadelli, Riccardo Cazzaniga, Elena Groppali, Lucia Di Maio, Ines L'Erario, Laura Martelli, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.