

La profilassi antibiotica nei lattanti con reflusso vescicoureterale di grado elevato: più svantaggi che vantaggi

Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, et al.

Antibiotic Prophylaxis in Infants with Grade III, IV, or V Vesicoureteral Reflux

N Engl J Med 2023;389:987-97. DOI: 10.1056/NEJMoa2300161

L'efficacia della profilassi antibiotica continuativa nei reflussi di alto grado (III-V) è molto dibattuta. Questo studio multicentrico prospettico randomizzato in aperto di fase 3 evidenzia come nei lattanti con RVU di alto grado senza precedenti IVU, la profilassi antibiotica continua garantisce un piccolo ma significativo beneficio in termini di prevenzione di una prima IVU rispetto al placebo (21.2% vs 35.6%, 95% CI 0.35-0.86, $p=0.008$), a discapito di un'augmentata incidenza di infezioni da germi non-coli e di un'augmentata antibiotico resistenza. Inoltre, non viene evidenziata nessuna differenza tra i due gruppi in termini di cicatrici renali a lungo termine e di funzionalità renale a due anni dall'arruolamento. L'uso della profilassi antibiotica continuativa in bambini che non hanno mai avuto precedenti episodi di IVU deve essere quindi valutato con giudizio a seconda del sesso del paziente, della severità del reflusso vescicoureterale, della presenza o meno di disfunzione vescicale.

Antibiotic prophylaxis in infants with high-grade vesicoureteral reflux: more disadvantages than advantages

The effectiveness of continuous antibiotic prophylaxis in high-grade reflux (III-V) is controversial. This prospective multicenter randomized open-label phase 3 study highlights how in infants with high-grade reflux without previous UTI, continuous antibiotic prophylaxis guarantees a small but significant benefit in terms of prevention of a first UTI compared to placebo (21.2% vs 35.6%, 95% CI 0.35-0.86, $p=0.008$), despite an increased incidence of infections from non-coli germs and increased antibiotic resistance. Furthermore, no difference was highlighted between the two groups in terms of long-term renal scarring and renal function two years after enrollment. The use of continuous antibiotic prophylaxis, in patients without previous history of urinary tract infection must therefore be evaluated judiciously depending on the patient's sex, the severity of vesicoureteral reflux, the presence of bladder dysfunction.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare l'efficacia della profilassi antibiotica nel prevenire le infezioni delle vie urinarie nei lattanti con reflusso vescicoureterale di alto grado, tramite uno studio multicentrico prospettico randomizzato in aperto di fase 3.

Popolazione

Lattanti di età compresa tra 1 e 5 mesi affetti da reflusso vescico-ureterale (RVU) di III-IV e V grado, che non hanno mai presentato infezioni delle vie urinarie (IVU) prima dell'arruolamento e provenienti da 39 ospedali europei. Tutti i bambini all'arruolamento sono stati valutati mediante ecografia dell'apparato urinario, cistouretrografia minzionale o cistosonografia, scintigrafia statica con DMSA, dosaggio della creatinina plasmatica ed esame urine.

Criteri di inclusione: età alla nascita > 35 settimane di gestazione, glomerular filtration rate (GFR) stimato > 15 ml/min/1.73m².

Criteri di esclusione: precedenti IVU in anamnesi, valvole dell'uretra posteriore, vescica neurologica, ostruzione del giunto pielo-ureterale o uretero-vescicale.

Intervento

146 bambini sono stati randomizzati a ricevere profilassi antibiotica continua in monodose giornaliera per 2 anni. La scelta dell'antibiotico è stata effettuata da ogni investigatore sulla base delle resistenze locali (nitrofurantoina 1.5 mg/Kg/die, amoxicilina-clavulanato 15 mg/Kg/die, cefixime 2 mg/Kg/die, trimetoprim-sulfametozolo 2.5 mg/Kg/die, quest'ultimo preferibilmente in lattanti di età superiore a 3 mesi). Dopo un'eventuale prima IVU, la profilassi antibiotica veniva modificata in base all'antibiogramma con una delle 4 alternative possibili. L'aderenza alla terapia è stata valutata tramite diario compilato dai genitori/tutori.

Controllo

146 bambini non hanno ricevuto alcun trattamento profilattico.

Outcome/Esiti

Esito primario: diagnosi di una prima infezione delle vie urinarie sintomatica nel corso del periodo di studio (definita dalla presenza di sintomi quali febbre, malessere, irritabilità o riduzione dell'appetito associata a leucocituria o nitrituria e a un'urinocoltura positiva; non erano ammesse urinocolture da sacchetto ma solo da puntura sovrapubica, cateterismo vescicale o mitto intermedio).

Esiti secondari: Numero totale di IVU nei 2 anni di studio, riscontro di nuove cicatrici renali, stima del GFR a 24 mesi, tipo di germi patogeni di IVU e loro antibiotico-resistenza, sviluppo di effetti collaterali gravi.

Tempo

L'arruolamento è avvenuto da Ottobre 2013 a Gennaio 2020.

I pazienti sono stati valutati tramite visita all'arruolamento, a 4-8-12-18 e 24 mesi. Visite aggiuntive sono state effettuate in caso di IVU intercorrenti o comparsa di effetti collaterali. A 24 mesi sono stati ripetuti ecografia, cistografia, scintigrafia e studio della funzione renale.

Risultati principali

Sono stati randomizzati 292 bambini in totale, di cui il 78% maschi (2.2% circoncisi per motivi religiosi) con un'età media all'arruolamento di 3.4 mesi; 235 pazienti arruolati (80.5%) avevano un reflusso vescico-ureterale di IV o V grado (nel 48% dei casi bilaterale). Il 28% dei partecipanti aveva difetti focali di captazione alla scintigrafia basale. Dieci pazienti avevano un monorene congenito, il 48% aveva dilatazione ureterale all'ecografia e il 71% calico-pielectasia; il GFR stimato al baseline era in media 112 ml/min/1.73 nel gruppo in profilassi e 110 nei non trattati. Nel 51% dei casi era stata utilizzata terapia antibiotica profilattica prima dell'arruolamento. Nell'analisi per intention-to-treat, una prima infezione delle vie urinarie (IVU) è avvenuta in 31 partecipanti del gruppo in profilassi e in 52 del gruppo di controllo (21.2% vs 35.6%, 95% CI 0.35-0.86, $p=0.008$), con una percentuale di IVU febbrili simile nei due gruppi (81% delle IVU nel gruppo in profilassi vs 79% delle IVU nel gruppo di controllo), senza aumentato rischio di infezione nei bambini con anomalie strutturali dei reni. Bisogna trattare 7 bambini per due anni per prevenire una IVU (NNT 7). Per quanto riguarda il numero totale di IVU sintomatiche, ne sono state registrate 139 nell'arco dei due anni di studio (60 nel gruppo in profilassi e 79 nel gruppo senza profilassi) con un numero sovrapponibile di IVU che hanno necessitato di ospedalizzazione nei due gruppi (27% vs 30%, rate ratio 0.88; 95% CI, 0.51-1.50). La maggior parte delle prime IVU sintomatiche sono state trattate con terapia antibiotica per via orale (61%); il trattamento endovenoso è risultato simile nei due gruppi (43% nel gruppo in profilassi e 37% nel gruppo senza profilassi; rate ratio 1.19; 95% CI, 0.69-2.04). L'incidenza di nuove cicatrici renali (dato disponibile in 201 pz) e la stima del GFR a 24 mesi non è sostanzialmente risultata differente nei due gruppi (aumento delle cicatrici renali nel 14% dei profilassati vs 12% dei non profilassati), senza correlazione tra l'incidenza di episodi infettivi e lo sviluppo di nuove cicatrici renali. Invece, nel gruppo dei trattati le IVU sono state più comunemente determinate da microrganismi non-Escherichia coli (tra cui Pseudomonas) rispetto al gruppo dei controlli, e più spesso ci sono stati casi di antibiotico-resistenza (resistenza ad almeno 2 antibiotici di prima linea è stata riscontrata nel 52% dei bambini del gruppo in profilassi e nel 17% del gruppo non trattato, rate ratio (rapporto di rischio) 2.98, 95% CI, 1.50-5.92). Effetti collaterali avversi gravi si sono riscontrati in modo simile nei due gruppi (6.2% nei profilassati vs 4.1% nei non profilassati, $p=0.43$).

Conclusioni

Nei lattanti con RVU di alto grado senza precedenti IVU, la profilassi antibiotica continua garantisce un piccolo ma significativo beneficio in termini di prevenzione di una prima IVU, a discapito di un'aumentata incidenza di infezioni da germi non-coli e di

un'aumentata antibiotico resistenza. Nessuna differenza tra i due gruppi in termini di cicatrici renali a lungo termine e di funzionalità renale a due anni dall'arruolamento.

Altri studi sull'argomento

La terapia profilattica nelle IVU ricorrenti in soggetti con RVU di alto grado è argomento molto dibattuto in letteratura. Studi precedenti hanno ampiamente dimostrato l'inutilità della profilassi antibiotica nel prevenire cicatrici renali in particolare nei casi di RVU di basso grado, con invece un minimo vantaggio nel ridurre l'evenienza di reinfezione. Lo studio di Craig et al. (studio randomizzato controllato su 576 bambini sotto i 18 anni sottoposti a profilassi con cotrimossazolo o placebo per un periodo di 12 mesi) già nel 2009 evidenziava, seppur su una popolazione molto eterogenea, come la profilassi darebbe un minimo vantaggio nel ridurre le ricadute infettive (NNT 14), favorendo però in breve periodo di tempo lo sviluppo di ceppi batterici resistenti e senza modificare l'entità del danno renale [1]. Lo studio del gruppo RIVUR Trial Investigators (RCT multicentrico condotto su una popolazione di 607 bambini con diagnosi di RVU secondaria a prima o seconda IVU di età compresa tra 2 e 72 mesi, 92% di sesso femminile e 92% di RVU di grado \leq III), pur evidenziando una riduzione di ulteriori IVU nel gruppo trattato con profilassi antibiotica, non ha invece messo in luce una differenza significativa riguardo lo sviluppo di ulteriori cicatrici renali [2]. La Cochrane su questo tema raggruppa 16 studi di diversa metodologia: gli Autori suggeriscono che l'uso della profilassi antibiotica potrebbe ridurre il rischio di reinfezione in chi ha avuto pregresse IVU, ma tale vantaggio andrebbe sempre comparato all'aumentato rischio di creare ceppi resistenti agli antibiotici routinariamente utilizzati [3]. Una revisione sistematica della letteratura operata dal gruppo di studio della IVU pediatriche in Emilia Romagna (Emilia Romagna Pediatric URINARY Tract Infections UTI-Ped-ER) che ha portato alla stesura di linee guida regionali, ha evidenziato come non vi sia evidenza di riduzione di cicatrici renali nei bambini che hanno ricevuto profilassi con qualunque grado di RVU, evidenziando invece come la profilassi antibiotica indiscriminata aumenti il rischio di infezioni da uropatogeni resistenti [4]. Le linee guida della Società di Urologia Pediatrica suggeriscono l'uso della profilassi antibiotica nella maggior parte dei casi, riservando al clinico la possibilità di una decisione basata, caso per caso, sulla base della presenza di fattori di rischio per IVU quali l'età, la presenza di RVU di alto grado, di incontinenza/presenza di disfunzione delle basse vie urinarie, il sesso femminile, l'eventuale circoncisione [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo articolo mostra che la profilassi antibiotica continuativa nei reflussi di alto grado senza precedente storia di IVU è in grado di ridurre il numero di eventi infettivi a carico delle vie urinarie, senza differenze nella riduzione di eventi infettivi maggiori (cioè quelli necessitanti il ricovero e/o la terapia parenterale), rispetto a chi non riceve la profilassi; per contro l'utilizzo della profilassi antibiotica determina l'insorgenza di infezioni da germi multi-resistenti e/o non-Escherichia coli. Nel gruppo dei non trattati 2/3 dei pazienti (il 64%) non ha sviluppato IVU nei 2 anni di studio. La forza maggiore dello studio sta nell'aver arruolato pazienti ad

alto rischio di nefropatia cronica (bambini maschi, piccoli, con grado di reflusso elevato) e nell'aver dimostrato (seppur come esito secondario) la mancata correlazione tra eventi infettivi e insorgenza di cicatrici renali (che sono evidentemente più il segno di un danno renale congenito che l'effetto delle infezioni stesse).

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: I gruppi sono ben bilanciati e con simili caratteristiche. Le immagini degli studi radiologici sono state caricate su un unico database e le scintigrafie sono state rivalutate in cieco da 3 degli Autori (medici nucleari di diverse istituzioni); in caso di disaccordo sul numero e posizione di eventuali difetti focali, globale riduzione dell'assorbimento di isotopi e possibile asimmetria renale, le immagini sono state ridiscusse ed è stata concordata una decisione univoca. La definizione di IVU sintomatica è piuttosto ampia, non essendo mandatoria tra i criteri la presenza di febbre (erano sufficienti sintomi meno specifici quali la presenza di malessere generale, inappetenza o irritabilità), per quanto riguarda lo stick urine non era necessaria la presenza di leucocituria, ma era sufficiente la presenza di sola nitrituria per quanto poco specifica. Il metodo di raccolta delle urine riduce comunque al minimo la presenza di falsi positivi essendo accettati solo metodi a minor rischio di contaminazione quali cateterismo e mitto intermedio (pur essendo ammessa, la puntura sovra-pubica non è stata utilizzata per nessuno dei partecipanti allo studio). Come sottolineato dagli stessi Autori, data la definizione di IVU sintomatica, l'assenza di cecità rispetto al trattamento potrebbe aver influito sui ricercatori e/o genitori. Il numero di persi al follow-up non è elevato: 16.8% degli arruolati, di cui 29 nel gruppo in profilassi e 20 nel gruppo di controllo. Nel 27% di questi pazienti è stato comunque possibile registrare l'esito primario prima della fuoriuscita dallo studio (5 bambini nel gruppo dei trattati e 8 nei controlli). Il risultato dell'analisi di sensibilità è rimasto sovrapponibile all'analisi per intention-to-treat nei pazienti con e senza danno renale. I dati della scintigrafia a 24 mesi sono disponibili solo per l'84% dei partecipanti che hanno completato il follow-up (201 pazienti su 292 pazienti, pari al 69% degli arruolati).

Esiti: clinicamente rilevanti e ben definiti. Pur essendo solo un esito secondario, la conclusione sulla mancata perdita di GFR è poco significativa alla luce del breve follow-up.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile a quella che viene valutata nei nostri ambulatori: il 42% dei bambini è stato arruolato proprio in Italia, il 72% delle IVU ha ricevuto un trattamento domiciliare. Gli Autori stessi concludono che i risultati potrebbero non essere immediatamente trasferibili a popolazioni differenti da quella arruolata che era composta da bambini con RVU di alto grado e senza storia di IVU, proponendo, alla luce dei risultati ottenuti, che la profilassi possa essere ancora considerata utile nelle femmine con RVU di grado IV e V o per prevenire reinfezioni dopo un primo episodio di IVU.

Tipo di intervento: riproducibile.

Conflitto di interesse: studio finanziato dal Ministero Italiano della Salute e da ONLUS italiane (Il Sogno di Stefano e Associazione per il bambino nefropatico).

1. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009; 361:1748-59
2. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014; 370: 2367-76
3. Williams G, Crai JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4:CD0015334
4. Autore G, et AL. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Urinary Tract Infections in Children: Guideline and Recommendations from the Emilia-Romagna Pediatric Urinary Tract Infections (UTI-Ped-ER) Study Group, *Antibiotics* 2023
5. Radmair C, Bogaert B, Burgu B et al. EAU Guidelines on Pediatric Urology 2022

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.