

Co-trimoxazol voor de preventie van urineweginfecties bij voorbeschikte kinderen

- **Klinische vraag** Voorkomt langdurige toediening van een lage dosis co-trimoxazol het optreden van urineweginfecties bij voorbeschikte kinderen?
- **Achtergrond** Urineweginfecties (UWI) komen regelmatig voor bij kinderen en kunnen bij ongeveer 5% parenchymbeschadiging veroorzaken. De vaststelling dat urineweginfecties kunnen gepaard gaan met vesico-ureterale reflux (VUR) en met parenchymbeschadiging, heeft klinici ertoe aangezet om bij kinderen met een eerste episode van UWI systematisch een cystografie uit te voeren en gedurende verschillende jaren preventief een lage dosis antibiotica toe te dienen. Vandaag stelt men deze praktijk ernstig in vraag.

Duiding
N. Godefroid

Referentie
Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al; Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361:1748-59.

Bestudeerde populatie

- 576 kinderen tussen nul en achttien jaar (gemiddelde leeftijd veertien maanden) met een episode van symptomatische UWI, gerekruteerd in vier Australische centra, 42% van de kinderen had VUR waaronder 53% graad III of meer, bij 71% van de kinderen ging het om een eerste episode
- exclusiecriteria: gekende urologische, skeletale of neurologische voorbeschikkende factoren, allergie voor co-trimoxazol.

Onderzoekopzet

- multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie
- vóór de randomisatie: sulfamethoxazol + trimethoprim (co-trimoxazol) gedurende twee weken aan alle kinderen
- na de randomisatie: profylactische behandeling met co-trimoxazol aan een dosis van 2 mg/kg/dag trimethoprim en 10 mg/kg/dag sulfamethoxazol (n=288) versus placebo (n=288)
- stopzetting van de studie bij het optreden van een nieuwe UWI
- definitie UWI: combinatie van symptomen van UWI en positieve kweek (minstens één pathogene kiem bij urinestaal verkregen via blaaspunctie; minstens 10 000 kiemen van dezelfde soort via katheterisatie en minstens 100 000 kiemen van dezelfde soort via midstream)
- initiële stratificatie in subgroepen volgens leeftijd, geslacht, al of niet aanwezigheid van VUR en de graad ervan, antecedenten van één of meerdere UWI en de gevoeligheid van de indexinfectie voor co-trimoxazol
- twaalf maanden follow-up, bezoek aan de pediater om de drie maanden
- **intention to treat analyse.**

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: optreden van een nieuwe symptomatische urineweginfectie (dezelfde definitie als bij inclusie) binnen de twaalf maanden
- secundaire uitkomstmaten: UWI met koorts, noodzaak van hospitalisatie omwille van UWI of omwille van een andere oorzaak, toediening van antibiotica voor concomittante aan-

doening, optreden van een UWI veroorzaakt door een kiem resistent aan co-trimoxazol, en verslechtering van de scintigrafie van de cortex van de nier op twaalf maanden.

Resultaten

Primaire uitkomstmaat

- 13% van de kinderen in de co-trimoxazolgroep had een UWI versus 19% in de placebogroep: **HR** 0,61; 95% BI van 0,40 tot 0,93; **p**=0,02; **NNT** 14 (95% BI van 9 tot 86) over twaalf maanden

- resultaten identiek voor alle subgroepen, behalve voor de subgroep van kinderen waarbij de kiem die de indexinfectie veroorzaakte resistent was aan co-trimoxazol
- 75% van de nieuwe UWI's in de placebogroep traden op binnen de zes maanden na de randomisatie

Secundaire uitkomstmaten

- UWI met koorts: 7% in de co-trimoxazolgroep en 13% in de placebogroep (HR 0,49; 95% BI van 0,28 tot 0,86)
- het aantal UWI's veroorzaakt door kiemen resistent aan co-trimoxazol was groter in de co-trimoxazolgroep
- een verslechtering van het scintigrafische beeld vanaf de aanvang van de studie tot twaalf maanden erna was zeldzaam, zonder significant verschil tussen de twee groepen
- minder hospitalisaties en minder antibioticumbehandelingen in de co-trimoxazolgroep, maar het verschil was statistisch niet significant.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat langdurige toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol het aantal urineweginfecties vermindert bij voorbeschikte kinderen. Het effect van deze behandeling was consistent maar matig voor de verschillende subgroepen.

Financiering: National Health and Medical Research Council of Australia en Financial Markets Foundation for Children of Australia

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux in children: where next? [Comment] *Lancet* 2005;365:570-1.
2. Hoberman A, Keren R. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in children. [Editorial] *N Engl J Med* 2009;361:1804-6.
3. Carin EH, Olavarria F, Nieto VC, 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.

4. 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:e1489-94.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze dubbelblinde studie is correct uitgewerkt. De randomisatie gebeurde telefonisch door een onafhankelijk centrum. De auteurs geven een correcte definitie van urineweginfectie met afname van urinestaal via katheterisatie. De beperking van deze studie ligt in de kleine steekproefgrootte. Als we uitgaan van 20% recidieven van UWI in de placebogroep, was een rekrutering van 600 kinderen nodig om een vermindering van 10% in het absolute risico van recidief te kunnen vaststellen. Deze studie had onvoldoende power om het effect te evalueren van de profylactische behandeling op de progressie van parenchymbeschadiging, noch om een significant verschil in klinisch effect aan te tonen tussen de subgroepen.

Resultaten van andere studies

Decennia lang werd aanbevolen om langdurig profylactisch antibiotica toe te dienen aan kinderen met een UWI en/of VUR. Deze aanbeveling was gebaseerd op studies van onvoldoende methodologische kwaliteit en met een klein aantal patiënten. Volgens recente gegevens¹ is bij de algemene bevolking na één enkele episode van acute pyelonefritis het risico voor parenchymbeschadiging die zou kunnen leiden tot chronisch nierfalen, minder dan 1/1.10⁶. Bij kinderen met bewezen VUR-graad III tot IV, is het risico van nierbeschadiging vier tot zes maal groter dan bij kinderen met VUR-graad I en II en acht tot tien maal groter dan bij kinderen zonder VUR². Sedert 1997 zijn er vier gerandomiseerde, gecontroleerde studies verschenen over het nut van profylaxe bij kinderen met UWI en/of VUR. Carin et al. includeerden 218 kinderen van drie maanden tot achttien jaar. Ze besloten dat een lage tot matige graad van VUR het risico van een recidiverende UWI of van parenchymbeschadiging na een eerste episode van acute pyelonefritis niet verhoogde³. Pennesi et al. konden geen profylactisch effect aantonen van co-trimoxazol om het optreden van nieuwe urineweginfecties of parenchymbeschadiging te vermijden bij 100 kinderen jonger dan 30 maanden, na een eerste episode van acute pyelonefritis⁴. Ook in de studie van Conway en al. was er geen winst aangetoond van antibioticumprofylaxe op recidieven van UWI bij 64 kinderen van zes jaar of jonger, na een eerste urineweginfectie. In deze studie verhoogde profylaxe de kans om een infectie te ontwikkelen met een resistente kiem⁵. En ten slotte toonden Roussey-Kesler et al. aan dat profylaxe het risico van een recidiverende UWI niet reduceerde, behalve bij jongens met VUR-graad III⁶.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat een profylactische behandeling met trimethoprim/sulfametoxazol gedurende twaalf maanden, een (bescheiden) voordeel biedt voor de preventie van recidieven bij kinderen met een symptomatische urineweginfectie. Omwille van het tekort aan power kon geen effect aangetoond worden op de progressie van parenchymbeschadiging en evenmin een significant verschil in klinisch effect tussen de subgroepen van de studie.

Meerwaarde van deze studie

De hier besproken studie van Craig et al. is dus de vijfde gerandomiseerde, gecontroleerde studie over dit onderwerp. Deze studie heeft de meeste power, is het best opgezet en is de enige die aantoonde dat profylaxe leidt tot een matige maar significante reductie (NNT van 14 over 12 maanden) van het aantal recidieven. De reductie van het risico van recidiverende UWI's was groter bij kinderen met VUR-graad III tot IV (6,8%) dan bij kinderen met VUR-graad I tot II (5,4%) en bij kinderen zonder VUR (1,8%), maar dit verschil was niet significant. Craig et al. toonden ook aan dat antibioticumprofylaxe het risico van een symptomatische UWI door een resistente kiem verhoogde en dat kinderen bij wie de aanvankelijke UWI veroorzaakt werd door een kiem resistent voor co-trimoxazol, geen enkel voordeel hadden bij een profylactische behandeling.

Er zijn meerdere factoren die de verschillen in conclusies van de bovenvermelde studies kunnen verklaren: te weinig power om klinisch relevante verschillen op te sporen, geen dubbelblindering, minder strikte definitie van een UWI en vooral inadequate staaflafnames (plaszakjes, 80% van de resultaten mogelijk fout-positief) en gebruik van inclusiecriteria die niet representatief zijn voor alle voorbeschikte kinderen (sommige studies beperkten de rekrutering tot een specifieke populatie van risicokinderen zoals kinderen met VUR-graad I tot III, waardoor we de besluiten niet kunnen veralgemenen).

We wachten op de resultaten van twee lopende studies in Zweden en in de V.S. Deze studies zullen toelaten om het profylactische effect te evalueren bij verschillende subgroepen van kinderen, vooral naargelang de verschillende graad van VUR.

Voor de praktijk

Er zijn geen recente studies die het profylactische effect van een behandeling kunnen aantonen en het risico van ernstige renale parenchymbeschadiging na één enkele episode van pyelonefritis is quasi onbestaande. Als gevolg hiervan is het niet nodig om kinderen zonder een specifiek risico (VUR-graad I tot II), langdurig profylactisch met antibiotica te behandelen na één enkele episode van pyelonefritis. Volgens de hier besproken studie kan men een profylactische behandeling overwegen bij kinderen met VUR-graad III en meer en/of bij kinderen met recidiverende of gecompliceerde UWI. De profylaxe kan gedurende zes maanden, de meest risicovolle periode, toegediend worden.

5. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:179-86.

6. Roussey-Kesler C, Cadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674-9.