

Achtergrond

Tot 7% van de kinderen vóór de leeftijd van 19 jaar kan last hebben van acute pyelonefritis. Na de leeftijd van 6 maanden zijn meisjes veel gevoeliger voor urineweginfecties (UWI) dan jongens (11% versus 4%), en pyelonefritis is daarbij de meest ernstige aandoening. Complicaties zijn shock en sepsis op korte termijn en nierletsel op langere termijn¹, waarvan de klinische gevolgen nog ter discussie staan². Pyelonefritis vereist behandeling met antibiotica. Richtlijnen stellen voor om te kiezen voor orale antibiotica gedurende 7 tot 10 dagen^{3,4}. De hier besproken studie is een welkome update van een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration uit 2007⁵.

Samenvatting

Duiding

François Jouret, Service de Néphrologie, CHU Liège

Referentie

Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 7.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- elektronische databanken: CENTRAL, MEDLINE OvidSP, EMBASE, International Clinical Trials Register, ClinicalTrials.gov, conferenties en tijdschriften in het domein van nefrologie
- referentielijsten van relevante reviews, artikels en richtlijnen
- niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- RCT's en quasi-RCT's over het effect van verschillende antibiotica, toedieningswijzen en behandelingsduur bij kinderen met acute pyelonefritis in en buiten het ziekenhuis
- aan de versie van 2007 zijn er 8 nieuwe studies toegevoegd
- finale selectie van 27 studies: 7 in ziekenhuismilieu, 4 buiten het ziekenhuis en 16 bij zowel gehospitaliseerde als bij ambulante behandelde kinderen.

Bestudeerde populatie

- 4452 kinderen van 2 tot 16 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: duur van de koorts, persisterende symptomen van UWI na 72 u, letsels van het nierparenchym (op DMSA), hospitalisatieduur, persisterende bacteriurie na antibiotica-behandeling, recidiverende UWI, ongewenste effecten, kostprijs
- secundaire uitkomstmaten (op lange termijn): persistent nierletsel, hypertensie, chronisch nierlijden.

Resultaten

Primaire uitkomstmaten:

- antibiotica oraal (10-14 dagen) versus intraveneus gevolgd door oraal (N=4; n=1131): geen verschil op het vlak van genezing en nierletsel; orale antibiotica geven meer gastro-intestinale ongewenste effecten en kosten de helft minder dan de intraveneuze toediening
- antibiotica intraveneus (3-4 dagen) gevolgd door oraal versus intraveneus (7-14 dagen) (N=6; n=917): geen verschil op het vlak van persisterende bacteriurie, recidief na 6 maanden, nierletsel of ongewenste effecten; orale behandeling is 7 maal goedkoper dan de gemiddelde intraveneuze behandeling
- oraal co-trimoxazol versus oraal co-trimoxazol + 1 dosis i.m. ceftriaxon (N=1; n=69): geen verschil

Welke is de meest optimale antibioticabehandeling voor acute pyelonefritis bij kinderen?

len voor persisterende symptomen of bacteriurie na 48 u en voor ongewenste effecten

- aminoglycosiden met variabele frequenties van toediening (N=3; n=495): geen verschil tussen toediening van 1 maal en 3 maal per dag op het vlak van symptomen of bacteriurie na 3 of 7 dagen en op het vlak van auditieve of renale problemen
- onderlinge vergelijking van verschillende antibiotica (N=7; n=906): geen significante verschillen tussen cefalosporines van de 3^{de} groep en amoxiclavulaanzuur of cefalosporines van de 4^{de} groep op het vlak van werkzaamheid of veiligheid; meer persisterende, klinische symptomen na 4 tot 10 dagen met co-trimoxazol dan met cefalosporines van de 3^{de} groep; geen verschil tussen leden van eenzelfde gezin
- duur toediening (N=3; n=283): 10 versus 42 dagen oraal sulfafurazol (N=1): groter risico van recidiverende UWI binnen 1 maand bij de korte behandeling, maar evenveel kinderen met recidiverende UWI binnen 12 maanden na de behandeling; geen significante verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen 2 versus 3 weken antibiotica (keuze volgens antibiogram) (N=1)
- eenmalige intraveneuze toediening versus 7 tot 10 dagen orale antibiotica (N=2; n=61): geen significant verschil voor persisterende bacteriurie na behandeling of voor recidiverende UWI binnen de 6 weken
- ampicilline suppo's versus oraal (N=1; n=105): suppo's zijn even werkzaam als de orale vorm.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat orale toediening van antibiotica even effectief is als 3 tot 4 dagen intraveneuze toediening gevolgd door orale antibiotica, met een totale behandelingsduur van 10 tot 14 dagen voor kinderen met acute pyelonefritis. Zeven tot tien dagen intraveneus behandelen is niet effectiever dan drie dagen intraveneus behandelen gevolgd door orale antibiotica. Bij een intraveneuze behandeling met aminoglycosiden is een eenmalige dosis per dag werkzaam en veilig. Er zijn onvoldoende gegevens om deze resultaten te extrapoleren naar kinderen jonger dan 1 maand of naar kinderen met ernstige vesico-ureterale reflux. Verdere studies zijn nodig om de optimale behandelingsduur van acute pyelonefritis bij kinderen te bepalen.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Dit systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse is een update van een vroegere review van de Cochrane Renal Group, verschenen in 2007⁵. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur en 4 onder hen evalueerden onafhankelijk van elkaar systematisch de gevonden artikels. Als dezelfde studie meerdere malen gepubliceerd werd, selecteerden de auteurs de publicatie met de meest complete gegevens. De diagnose van pyelonefritis was gebaseerd op een positieve urinecultuur en minstens 1 teken of symptoom van infectie. Kinderen met vesico-ureterale reflux waren niet uitgesloten. De studiepopulaties waren zeer heterogeen op het vlak van leeftijd, antecedenten van UWI, al dan niet behandeling in het ziekenhuis en eerder gebruik van antibiotica. In het geval van statistische heterogeniteit tussen de studieresultaten pasten de auteurs het random effects model toe. De geplande subgroepanalyses en sensitiviteitsanalyses om de bronnen van heterogeniteit op te sporen waren niet mogelijk door het te kleine aantal patiënten. De methodologische kwaliteit van de studies was zeer variabel. Geen enkele studie was blind uitgevoerd. De bacteriologische en/of radiologische resultaten waren wel blind geëvalueerd in 17 studies, waardoor detectiebias beperkt was tot 30% van de studies. De auteurs beoordeelden de risico's van bias in iedere studie en vermeldden in hun publicatie de percentages voor alle studies samen: selectiebias (10%), **performance bias** (100%), attrition bias (25%), **selectieve rapporteringsbias** (50%) en andere vormen van bias (40%). Elf studies (40%) waren gefinancierd door de farmaceutische industrie. De auteurs beoordeelden de kwaliteit van de evidentie als laag tot matig.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse is goed uitgevoerd maar includeert zeer heterogene studies met veel risico's van bias en toont geen belangrijke verschillen aan in werkzaamheid en veiligheid tussen de antibiotica onderling, verschillende toedieningsvormen en doses en duur voor de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen. Orale antibiotica zijn gebruiksvriendelijker en goedkoper. In overeenstemming met de aanbevelingen voor goede praktijkvoering verdient een orale antibioticakuur van 7 tot 14 dagen de voorkeur voor de behandeling van ongecompliceerde, acute pyelonefritis bij kinderen ouder dan 1 maand. Extrapolatie van deze resultaten naar jongere kinderen of naar kinderen met ernstige vesico-ureterale reflux is niet mogelijk.

Voor de praktijk

De doelstelling van de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen is acute complicaties zoals sepsis en shock te voorkomen en nierletsel te beperken. De NICE-richtlijnen en de antibioticagids van BAPCOC raden doorverwijzing en over het algemeen hospitalisatie aan bij kinderen met pyelonefritis^{8,9}. Ongecompliceerde acute pyelonefritis bij kinderen ouder dan 1 jaar vraagt bij voorkeur een empirische, orale antibioticakuur³. In het geval van gastro-intestinale intolerantie en/of ernstige sepsis, kan men tijdelijk intraveneus toedienen (cefotaxime of ceftriaxon gedurende 2 tot 4 dagen volgens de NICE-richtlijn) en zodra mogelijk overschakelen op een orale behandeling met een totale behandelingsduur van minstens 10 dagen. Op het vlak van werkzaamheid en veiligheid verschillen de cefalosporines van de 3^{de} en de 4^{de} groep en amoxiclavulaanzuur niet van elkaar. Co-trimoxazol vertraagt de genezing. Het is ook belangrijk om de antibioticabehandeling aan te passen aan het antibiogram zodra dit beschikbaar is.

De inclusiecriteria in de oorspronkelijke studies waren zeer ruim en varieerden sterk. De auteurs groepeerden de uitkomstmaten in 8 categorieën voor meta-analytische doeleinden.

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse bevestigt de resultaten van een vroegere systematische review (2008) die het nut aantoonde van 1 dag intraveneuze antibiotica gevolgd door een orale behandeling bij gehospitaliseerde volwassenen en kinderen met acute pyelonefritis⁶ en van de recente internationale aanbevelingen^{3,4}. Uit de hier besproken studie blijkt dat deze behandeling ook toepasselijk is voor kinderen vanaf 1 maand. De aanbevolen behandelingsduur is minimaal 7 dagen, vermits er nog geen gunstig effect is aangetoond van een kortere kuur. In geen enkele van de 16 studies die ongewenste effecten vermelden, waren deze aanleiding om de behandeling te wijzigen. De ongewenste effecten, vooral gastro-intestinale, traden frequenter op bij een orale behandeling dan bij een intraveneuze behandeling, maar de kostprijs van de orale behandeling is beduidend lager.

De resultaten van deze meta-analyse hebben belangrijke klinische implicaties voor de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen: orale antibiotica (cefalosporines van de 3^{de} en de 4^{de} groep, amoxiclavulaanzuur) in monotherapie gedurende 10 tot 14 dagen zijn even werkzaam als intraveneus toegediende antibiotica gedurende 3 dagen, gevolgd door een orale behandeling met een totale duur van 10 tot 14 dagen. Indien men initieel kiest voor een intraveneuze behandeling, kan men die na 3 dagen vervangen door orale antibiotica met een totale behandelingsduur van 10 tot 21 dagen, eerder dan 7 tot 10 dagen intraveneus te behandelen. We kunnen deze resultaten niet extrapoleren naar kinderen jonger dan 1 maand en/of met ernstige symptomen of naar kinderen met vesico-ureterale reflux graad III-IV⁷ en het lijkt evenmin mogelijk om de optimale duur van de antibioticabehandeling te bepalen.

De werkzaamheid en de veiligheid van verschillende antibiotica voor de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen moeten nog verder onderzocht worden in RCT's van zeer goede methodologische kwaliteit. Het zou vooral nuttig zijn om een kortere (<7 dagen) behandelingsduur te vergelijken met een langere (10 tot 14 dagen), om het effect te onderzoeken van alleen orale antibiotica bij kinderen met ernstige vesico-ureterale reflux, om aminoglycosiden in monotherapie of in combinatie te vergelijken met cefalosporines van de 3^{de} groep en ten slotte om minder dure en meer beschikbare antibiotica te evalueren zoals cefalosporines van de 1^{ste} en de 2^{de} groep.

Referenties zie website