

Peroral versus intravenøs antibiotisk behandling af børn med pyelonefritis – en gennemgang af et Cochrane-review

1. reservelæge Kathrin W. Dahl & ph.d. Bodil Als-Nielsen

RESUME

Akut pyelonefritis hos børn behandles vanligvis med intravenøs ampicillin og gentamycin i mindst tre dage og herefter perorale antibiotika. I denne artikel gennemgås på baggrund af en systematisk litteratursøgning evidensen for at behandle pyelonefritis peroralt. Dette synes at være et effektivt alternativ. Der foreligger dog ikke danske mikrobiologiske studier over anvendelige præparater til dette formål.

Urinvejsinfektion er en af de hyppigste bakterielle infektioner i barnealderen. Akut pyelonefritis er en øvre urinvejsinfektion, som diagnosticeres klinisk ved feber, forhøjede infektionstal og positivt udslag på urinstiksen for leukocytter samt efterfølgende ved positiv urindyrkning. Akut pyelonefritis kan forårsage blivende skader af nyreparenkymet i form af ardanelse, nedsat nyrevækst og/eller hypertension. Det er især de mindre børn med et stort vækstpotentiale, der er sårbare over for infektioner.

Den etablerede initiale behandling er intravenøs antibiotika i tre dage med ampicillin og gentamycin. Under forudsætning af klinisk bedring (feberfrihed, faldende infektionstal) skiftes herefter til et peroralt præparat afhængig af urindyrkningsvaret og resistensmønstret. Behandlingsvarigheden er typisk ti dage i alt.

Den initiale intravenøse behandling foregår under indlæggelse med alle de ulemper, dette medfører for patienten og dennes familie (vanskeligheder ved anlæggelse og vedligeholdelse af intravenøs adgang, adskillelse fra familien, risiko for nosokomielle infektioner) samt for samfundet (økonomi). Det er derfor væsentligt at vide, om der er en betydende fordel ved at starte med intravenøs behandling ved pyelonefritis, eller om peroral behandling er et effektivt alternativ. Orale antibiotika har været et effektivt alternativ til den mere traditionelle intravenøse strategi hos børn med andre infektionssygdomme [1, 2]. I denne artikel gennemgås på baggrund af en systematisk litteratursøgning evidensen for peroral versus intravenøs + peroral antibiotisk behandling til børn med pyelonefritis.

COCHRANE-REVIEWET

Vi fandt et systematisk *review* [3], der var publiceret

i 2008 (sidste søgning blev gennemført i februar 2007). I dette havde man identificeret tre randomiserede forsøg, der sammenlignede peroral antibiotisk med initial intravenøs antibiotisk behandling af børn med pyelonefritis [4-6]. Et af forsøgene [6] indgik kun som abstrakt, men indeholdt fuldt datamateriale, hvorfor den efterfølgende publicering af forsøget ikke ændrer ved *reviewets* analyser og konklusion.

Reviewet inkluderede alle randomiserede forsøg, der sammenligner perorale antibiotika med initial intravenøse efterfulgt af perorale antibiotika i behandlingen af børn (fra en måned til 18 år) med akut pyelonefritis (defineret ved feber, forhøjede infektionstal og positiv urindyrkning forudgået af positiv urinstiks). De primære effektmål var tid til feberfrihed, faldende infektionstal og steril urin, og langtids-effektmålene var nyrebeskadigelse, hypertension og kronisk nyreinsufficiens.

Kvaliteten af Cochrane-*reviewet* er god, idet søgestrategien og udvælgelsen af studier er nøje beskrevet, og det forekommer sandsynligt, at alle relevante studier er medtaget. Der er angivet begrundelser for at ekskludere studier, f.eks. hvis børnepopulationen ikke klart adskilte sig fra voksenpopulationen, eller der ikke klart blev skelnet mellem øvre og nedre urinvejsinfektion. Studier i alle sprog er medtaget. Dataekstraktionen blev udført af tre forfattere uafhængigt af hinanden ved hjælp af standardiserede skemaer. Kvaliteten og dermed den interne validitet af de inkluderede forsøg blev vurderet i *reviewet* ud fra fire relevante centrale kvalitetskomponenter (skjult allokering, blinding, *intention to treat*-analyser, opfølgning/dropouts) og inkluderet i den samlede vurde-

EVIDENSBASERET MEDICIN

Glostup Hospital,
Børneafdelingen, og
Rigshospitalet,
Juliane Marie Centret,
De Pædiatriske Klinikker



FAKTABOKS

Akut pyelonefritis er en hyppig bakteriel infektion hos børn. Den behandles vanligvis med intravenøs ampicillin og gentamycin i mindst tre dage og herefter med peroralt antibiotikum.

Perorale antibiotika er et effektivt alternativ til initial intravenøs behandling af børn med førstegangs-pyelonefritis.

Der foreligger ikke danske mikrobiologiske studier over tilgængelige bredspektrede perorale antibiotika til børn med pyelonefritis. Dette vanskeliggør ekstrapoleringen af resultaterne til dansk praksis.

TABEL 1

Karakteristika for de randomiserede forsøg, der indgik i Cochrane-reviewet.

	Antal patienter, alder	Inklusionskriterier urinopsamling, CFU/ml	feber, °C	infektionstal	nyresygdom	Behandling peroralt/ intravenøst	Kvalitet
Hoberman et al, 1999 [4]	306 1 md.-24 mdr.	Kateter, 1 × ≥ 50.000	> 38,3	/	1.-gangs UVI	Cefixim/cefotaxim	Middel
Montini et al, 2007 [5]	502 1 md.-7 år	Steril pose, 2 × ≥ 100.000	> 38	SR↑ CRP↑ Neutrofile↑	1.-gangs UVI, Prænatal UL normal	Amoxicillin-clavulansyre/ ceftriaxon	Middel
Neuhaus et al, 2008 [6]	152 6 mdr.-16 år	Kateter, 1 × ≥ 10.000	> 38 rektalt eller > 38,5 aksil	CRP↑	VUR, megareter, dobbeltanlæg accepteret	Ceftibuten/ceftriaxon	Middel

CFU = colony forming units; CRP = C-reaktivt protein; SR = sænkingsreaktion; UL = ultralyd; UVI = urinvejsinfektion; VUR = vesikouretral refluks.

ring af styrken af evidensen. Der er redegjort for den statistiske behandling af forsøgene, herunder undergruppeanalyser.

RESULTATER

De tre randomiserede forsøg [4-6] inddrager 960 børn i alderen fra en måned til 16 år. Alle børn havde temperatur over 38 grader celsius og positiv urindyrkning (*colony forming units/ml* ≥ 10⁴-10⁵) opsamlet ved katerisering [4, 6] eller steril pose [5]. I to af forsøgene havde børnene ikke tidligere kendt urinvejs sygdom [4, 5]. I to af forsøgene [4, 6] krævede man endvidere forhøjelse af infektionsparametre for at stille diagnosen pyelonefritis (se Tabel 1). Børnene blev behandlet i 10-14 dage peroralt (cefixim eller amoxicillin/clavulansyre) eller intravenøst med cefotaxim [4] eller ceftriaxon [5, 6] i tre dage eller til de blev afebrile, hvorefter der blev behandlet peroralt.

Forholdet af parenkymale defekter konstateret ved *dimercaptosuccinic acid* (DMSA)-skintigrafi efter 6-12 måneder viste ingen signifikante forskelle mellem de to grupper (Figur 1), hverken af det totale antal af børn med pyelonefritis (parenkymdefekt: 63/409 med orale antibiotika versus 80/415 med initial intravenøs behandling, relativ risiko (RR) 0,80; 95% konfidensinterval (KI) 0,50 til 1,26) eller af den gruppe, der havde defekter på den initiale DMSA-skintigrafi (62/276 med orale antibiotika versus 77/259 med initial intravenøs behandling, RR 0,77; 95% KI 0,53 til 1,11). Der var heller ikke forskel på størrelsen af de persisterende renale parenkymdefekter vist ved DMSA-skintigrafi (*weighted mean difference* (WMD) -0,70; 95% KI -1,74 til 0,34). I en post-hoc-subgruppeanalyse med få børn fandt man, at børn med dilaterende vesikouretral refluks (VUR) af grad III-V havde større sandsynlighed for parenkymdefekt på DMSA-skintigrafi efter seks måneder, hvis de havde fået oral antibiotika sammenlignet med

intravenøs + oral antibiotika (8/24 med oral antibiotika versus 1/22, RR 7,33; 95% KI 1,00 til 54,01).

De to grupper adskilte sig ikke signifikant med henblik på normalisering af temperaturen (WMD 2,05 timer, 95% KI -0,84 til 4,94 timer) forekomst af bakteriuri efter 72 timer (1/186 med oral antibiotika versus 1/204 med initial intravenøs behandling, RR 1,10; 95% KI 0,07 til 17,41) eller fald i infektionsparametre. Der var ingen signifikant forskel med henblik på tilbagevendende bakteriuri (8/140 med oral antibiotika versus 13/147 med initial intravenøs behandling, RR 0,65; 95% KI 0,28 til 1,51) eller symptomgivende urinvejsinfektion i løbet af det første halve år (7/140 med oral antibiotika versus 11/147 med initial intravenøs behandling, RR 0,67; 95% KI 0,27 til 1,67).

Neuhaus et al [6] beskrev, at der ikke forekom bivirkninger til behandlingen, mens dette ikke er nævnt hos Hobermann et al [4]. Bivirkninger er velbeskrevne i Montini et al [5], hvor der beskrives ikke-alvorlige bivirkninger hos 15 børn i oralgruppen, hvoraf ti måtte skifte behandling som følge heraf. Tre børn i den intravenøst behandlede gruppe fik ikke-alvorlige bivirkninger.

DISKUSSION

Den bedst tilgængelige evidens indikerer, at oral behandling med antibiotika af børn i alderen fra en måned til 16 år med førstegangspyelonefritis synes at være et effektivt alternativ til initial intravenøs behandling. Antallet af børn med ar i nyrevævet seks til 12 måneder efter pyelonefritis adskiller sig ikke væsentligt i de to grupper. Dog indikerer analysen, at der er nogen heterogenitet, og de generelt brede konfidensintervaller giver indtryk af en væsentlig unøjagtighed.

Kvaliteten af både reviewet og de inkluderede forsøg er generelt god. Forsøgene er dog for få og små til

med sikkerhed at kunne udelukke en klinisk relevant forskel mellem de to behandlingsmetoder. I ingen af forsøgene har man gennemført dobbeltblindet, hvorfor deres kvalitet gradueres til middel. Samlet set er styrken af evidensen rimelig, men konklusionen ville kunne ændres ved nye forsøg.

En posthoc-undergruppeanalyse peger på hypotesen, at behandlingsresponsen kan være forskelligt i børn med dilaterende VUR sammenlignet med børn uden eller med ikkedilaterende VUR. Talmaterialet er dog meget sparsomt og bør derfor ikke tillægges megen vægt. Dette må undersøges i fremtidige studier.

Ar i nyrevævet påvist ved DMSA-skintigrafi er et surrogateffekt mål. Arrene kan hele, selv år efter de er opstået, og den kliniske betydning heraf er endnu ikke velundersøgt [7]. Der er et misforhold mellem ar i nyren efter pyelonefritis og klinisk betydende nyresygdom [8].

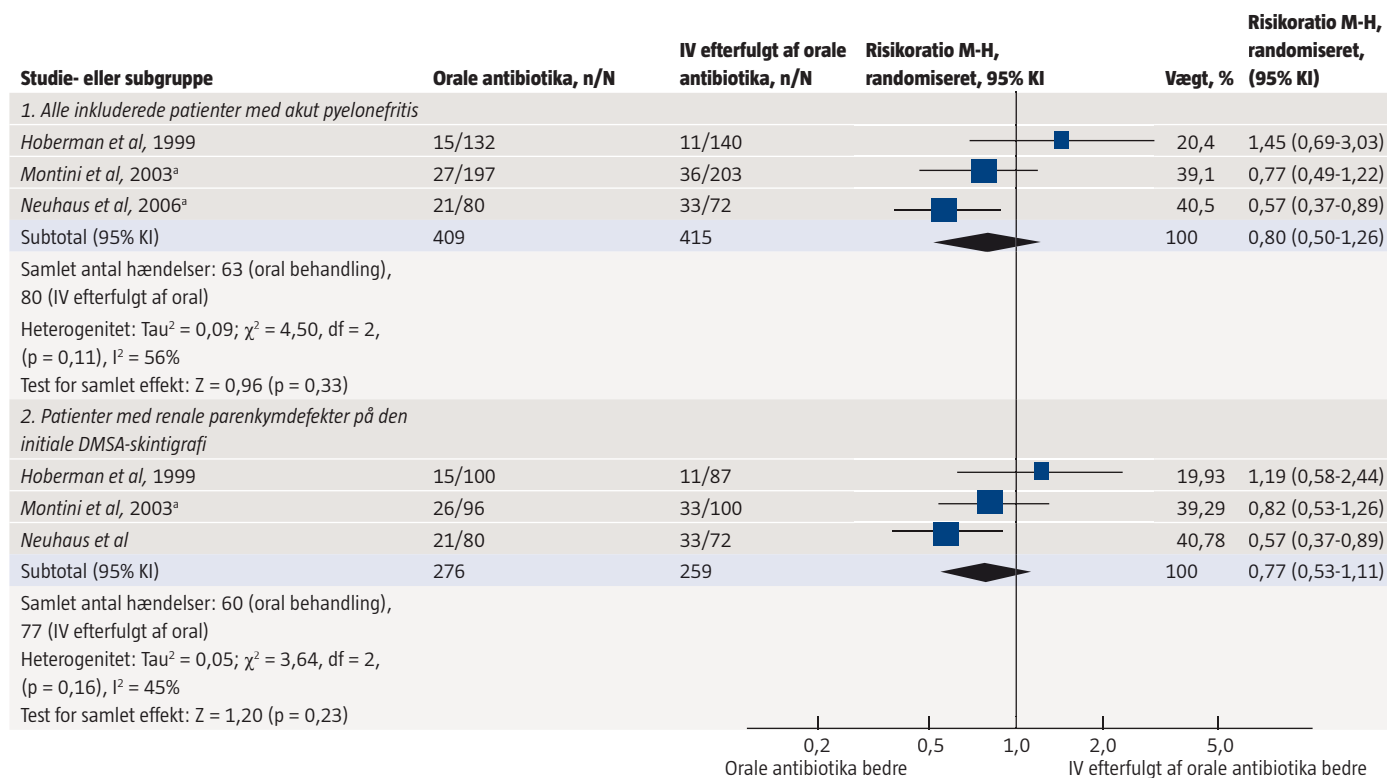
Kravene for at stille diagnosen pyelonefritis adskilte sig ikke væsentligt i de forskellige forsøg. Dog adskilte urinopsamlingsmetoderne sig fra hinanden, idet to forsøg [4, 6] brugte kateteropsamling, mens

Montini-studiet [5] er baseret på urinopsamling i urinposer. Selv om der i Montini-studiet krævedes en relativ stor vækst af bakterier i to monokulturer, er der en risiko for at inkludere patienter med en falsk positiv diagnose pga. forurening. Denne risiko ville kunne mindskes ved en mere sikker opsamlingsmetode såsom midtstråleurin, suprapubisk blærepunktur eller kateterisering. De patienter, som måtte ekskluderes fra undersøgelsen, fordi de ikke opfyldte diagnosekriterierne, er dog omtrent lige store i begge grupper og skævrider derfor ikke undersøgelsen.

I Danmark er ca. 40% af de urinvejspatogene *Escherichia coli*-stammer ampicillinresistente. En del af disse kan uden tvivl behandles med amoxicillin/clavulansyre, men resistensproblematikken er kompleks, og resultaterne fra flere studier har vist stigende forekomst af resistens i de populationer, hvor stoffet bruges meget [10]. Cefalosporinerne cefixim og ceftibuten, som er brugt i to af studierne, er aktuelt ikke tilgængelige i Danmark. Der foreligger ingen fyldestgørende danske mikrobiologiske undersøgelser over resistensforholdene af bredspektret peroral

FIGUR 1

Forekomsten af parenkymale defekter 6-12 måneder efter behandling.



a) Referencerne anfører årstallene for publicering af de præliminære data. Kilde: Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD003772.

df = degrees of freedom, frihedsgrader; DMSA = dimercaptosuccinic acid; I² = test for heterogenitet; IV = intravenøst administreret; KI = konfidensinterval; Tau² = test for heterogenitet; Z = z-score.



ABSTRACT

Antibiotics for acute pyelonephritis in children

Hodson EM, Willis NS, Craig JC

*Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2009**(Status in this issue: Unchanged)*

Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD003772.pub3

*This version first published online: 17 October 2007 in Issue 4, 2007. Last assessed as up-to-date: 4 October 2007. (Help document – Dates and Statuses explained).**This record should be cited as: Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003772. DOI: 10.1002/14651858.CD003772.pub3.***BACKGROUND**

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infection in infants. The most severe form of UTI is acute pyelonephritis, which results in significant acute morbidity and may cause permanent kidney damage. Published guidelines recommend treatment of acute pyelonephritis initially with intravenous (IV) therapy followed by oral therapy for seven to 14 days though there is no consensus on the duration of either IV or oral therapy.

OBJECTIVES

To determine the benefits and harms of different antibiotic regimens for the treatment of acute pyelonephritis in children.

SEARCH STRATEGY

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, reference lists of articles and conference proceedings without language restriction. Date of most recent search: December 2006.

SELECTION CRITERIA

Randomised and quasi-randomised controlled trials comparing different antibiotic agents, routes, frequencies or durations of therapy in children aged 0 to 18 years with proven UTI and acute pyelonephritis were selected.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two authors independently assessed study quality and extracted data. Statistical analyses were performed using the random effects model and the results expressed as risk ratio (RR) for dichotomous outcomes or mean difference (MD) for continuous data with 95% confidence intervals (CI).

MAIN RESULTS

Twenty three studies (3407 children) were eligible for inclusion. No significant differences were found in persistent kidney damage at six to 12 months (824 children: RR 0.80, 95% CI 0.50 to 1.26) or in duration of fever (808 children: MD 2.05, 95% CI -0.84 to 4.94) between oral antibiotic therapy (ten to 14 days) and IV therapy (three days) followed by oral therapy (ten days). Similarly no significant differences in persistent kidney damage (three studies, 341 children: RR 1.13, 95% CI 0.86 to 1.49) were found between IV therapy (three to four days) followed by oral therapy and IV therapy for seven to 14 days. No significant differences in efficacy were found between daily and thrice daily administration of aminoglycosides (179 children, persistent symptoms at three days: RR 1.98, 95% CI 0.37 to 10.53).

AUTHORS' CONCLUSIONS

These results suggest that children with acute pyelonephritis can be treated effectively with oral antibiotics (cefixime, cefibuten and amoxicillin/clavulanic acid) or with short courses (two to four days) of IV therapy followed by oral therapy. If IV therapy is chosen, single daily dosing with aminoglycosides is safe and effective. Studies are required to determine the optimal total duration of therapy.

behandling til pyelonefritis. Dette vanskeliggør ekstrapoleringen af resultaterne til dansk praksis.

KONKLUSION

Samlet set synes det hensigtsmæssigt at være mindre aggressiv med intravenøs behandling hos børn med førstegangspyelonefritis uden kendt nyresygdom. Der mangler imidlertid danske mikrobiologiske studier over resistensforholdene for de tilgængelige bredspektrede perorale antibiotika til børn med pyelonefritis. Dette vanskeliggør valget af egnet peroral behandling. Mecillinam synes at være et godt førstevalgspreparat [9], men det findes ikke som mikstur og er derfor kun egnet til de større børn, som er i stand til at indtage tabletter. Peroral behandling af børnene ville kunne foregå i hjemmet under forudsætning af en opfølgende klinisk kontrol efter to dages behandling, hvor urindyrkningssvaret bør forventes at foreligge, og hvor infektionstillene evt. samtidig kunne gentages. Ud over at være en samfundsøkonomisk gevinst ville det for det enkelte barn være en stor fordel at undgå hospitalisering og dermed forbundne ulemper så som vanskeligheder med anlæggelse og vedligeholdelse af intravenøs

adgang, adskillelse fra familien og risiko for nosokomielle infektioner.

KORRESPONDANCE: Kathrin W. Dahl, Børneafdelingen, Glostrup Hospital, 2600 Glostrup. E-mail: kwd@dadlnet.dk

ANTAGET: 2. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 5. juli 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Rojas MX, Granados C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004979.
2. Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax* 2007;62:1102-6.
3. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003772.
4. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104:79-86.
5. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007;335:386-93.
6. Neuhaus TJ, Berger C, Buechner K et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *Eur J Pediatr* 2008;167:1037-47.
7. Stokland E, Hellström M, Jacobsson B et al. Evaluation of DMSA scintigraphy and urography in assessing both acute and permanent renal damage in children. *Acta Radiol* 1998;39:447-52.
8. Craig JC, Irwig LM, Knight JF et al. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy. *Pediatrics* 2000;105:1236-41.
9. Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C. Etiological profile of urinary tract infections and antimicrobial susceptibility of urinary pathogens. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:461-8.