

# Antibiotická profylaxe u kojenců s vezikoureterálním refluxem III., IV. a V. stupně

Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, et al; PREDICT Study Group. Antibiotic Prophylaxis in Infants with Grade III, IV, or V Vesicoureteral Reflux.

*N Engl J Med* 2023;389:987–997.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** antibiotická profylaxe – děti – infekce močových cest – jizvení ledvin – rekurence – vezikoureterální reflux

Antibiotická profylaxe představuje jednu z hlavních léčebných metod užívaných v rámci prevence recidivy infekce močových cest (IMC) u dětí s vyšším stupněm vezikoureterálního refluxu (VUR). Současně se předpokládá, že podávání antibiotik by mělo bránit vzniku jizvení ledvin, které se diagnostikuje u části pacientů následkem febrilní IMC. Tato problematika byla v minulosti již předmětem řady studií. Poslední velká randomizovaná studie RIVUR, v níž byly děti randomizovány až po prodělání jedné nebo dvou IMC, prokázala příznivý vliv antibiotické profylaxe na snížení rizika rekurence IMC, nikoliv však na snížení rizika vzniku jizvení ledvin. Studie se účastnily ale převážně dívky. Role antibiotické profylaxe tedy zůstávala nejasná.

Cílem studie PREDICT bylo posoudit, zda je antibiotická profylaxe účinnou prevencí recidivujících IMC a jizvení ledvin u dětí bez předchozí ataky IMC. Jednalo se o prospektivní, randomizovanou, nezaslepenou studii, do které se zapojilo 39 evropských pediatrických center. Zařazeny byly děti ve věku 1–5 měsíců s VUR III., IV. a V. stupně na základě vyšetření mikční cystourethrografií či mikční sonografií. Gestační věk dětí byl > 35 měsíců a glomerulární filtrace (GFR) > 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Překážky k zařazení do studie zahrnovaly předchozí IMC, chlopečí zadní uretry, neurogenní močový měchýř a obstrukční uropatii. Na počátku byli všichni pacienti vyšetřeni sonograficky, byla jim provedena statická scintigrafie ledvin, odebrána krev k posouzení GFR a moč k chemickému vyšetření. Děti byly randomizovány v poměru 1 : 1 – antibiotická profylaxe : sledování bez léčby po dobu dvou let. Volba antibiotika k profylaxi byla ponechána na ošetřujícím lékaři dle citlivosti bakteriálního kmene. Léčebné možnosti zahrnovaly nitrofurantoin, amoxicilin-klavulanát,

cefixim a kotrimoxazol v jedné denní dávce. Antibiotická léčba mohla být změněna v průběhu studie při výskytu nežádoucích příhod, případně dle citlivosti patogenu. Účastníci byli monitorováni na počátku a poté po 4, 8, 12, 18 a 24 měsících. V případě vzniku IMC či při výskytu nežádoucích příhod probíhaly návštěvy u lékaře častěji. Zobrazovací vyšetření byla provedena pouze na počátku a poté po dvou letech. Výsledky statické scintigrafie ledvin vyhodnotili tři na sobě nezávislí radiologové. Primárním cílem studie bylo zhodnotit výskyt symptomatické IMC, mezi další cíle patřilo posouzení výskytu nového renálního jizvení, vyšetření GFR, kultivace bakterií zodpovědných za IMC, stanovení jejich citlivosti k antibiotikům a sledování výskytu nežádoucích příhod. Za symptomatickou IMC byla považována infekce spojená se symptomy – horečka, schvácenost, podrážděnost, nechutenství – spolu s nálezem pozitivní kultivace moči a leukocytů nebo nitritů v rámci chemického vyšetření moči. Odběr moči do sběrného sáčku k mikrobiologickému vyšetření nebyl povolen.

Celkem 292 (227 chlapců, 77,7 %) pacientů bylo randomizováno, 146 do skupiny dětí užívajících antibiotickou profylaxi a 146 do skupiny dětí bez léčby. Medián věku představoval 3,4 měsíce, 80,5 % dětí mělo VUR IV. nebo V. stupně, u 48,3 % pacientů byl zjištěn oboustranný VUR. U 83 (28,4 %) účastníků byly statickou scintografií na počátku identifikovány vrozené fokální defekty. Celkově byly abnormality (asymetrická stranová funkce ledvin, difúzní výpadek vychytávání izotopu) při scintigrafii zjištěny u 154 pacientů (52,7 %). IMC se objevila během sledování u 31 (21,2 %) pacientů užívajících antibiotickou profylaxi a u 52 (35,6 %) pacientů bez léčby. Počet pacientů s febrilní IMC byl ale v obou skupinách srovnatel-

ný – v poměru 81 % vs. 79 %. Doba k první IMC byla 6,4 měsíce ve skupině s profylaxí, 5,2 měsíce ve skupině bez léčby. Na základě výsledků studie muselo být sedm dětí léčeno antibiotickou profylaxí, aby se zabránilo vzniku jedné IMC během dvou let sledování. Během dvou let IMC neprodělalo 64,4 % dětí ve skupině bez léčby. U 21 pacientů ve skupině s profylaxí a u 17 dětí bez léčby prokázalo vyšetření statickou scintigrafií nové jizvy na ledvinách. Rozdíl nebyl statisticky významný. Stejně tak odhadovaná

glomerulární filtrace byla srovnatelná v obou sledovaných skupinách na počátku i na konci studie. Zatímco *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. a *Proteus* spp. byly nejčastějšími vyvolávajícími agens u dětí bez léčby, u pacientů s profylaxí autoři pozorovali vyšší výskyt bakterií non-*Escherichia coli* a *Pseudomonas* spp., v této skupině zaznamenali zároveň významně vyšší výskyt rezistence na alespoň dvě antibiotika první volby. Nebyl zjištěn rozdílný výskyt závažných nežádoucích příhod v obou skupinách.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

*Antibiotická profylaxe u dětí s VUR i bez nálezu VUR se ke snížení rizika opětovného vzniku IMC užívá již několik desítek let, a to navzdory tomu, že důkazy o její efektivitě jsou sporné.*

Garin a spol. provedli v roce 2006 studii, do níž bylo zařazeno 236 dětí (218 pacientů se účastnilo studie po celou dobu jejího trvání), které prodělaly ataku akutní pyelonefritidy ve věku tři měsíce až 18 let.<sup>1</sup> První skupina užívala profylaktická antibiotika, druhá skupina byla bez profylaxe. VUR byl zjištěn u 52 % dětí, VUR III. stupně byl nejzávažnější a byl diagnostikován pouze u 37 dětí. Po dobu sledování 12 měsíců nebyl v obou skupinách zjištěn rozdíl ve výskytu IMC ani ve výskytu nového jizvení ledvin.

V roce 2018 byly provedeny dvě italské studie,<sup>2,3</sup> které rovněž neprokázaly příznivý účinek podávání antibiotické profylaxe při prevenci rekurence IMC či na vznik nového renálního jizvení. Montini a spol. zařadili do studie 338 dětí ve věku dva měsíce až sedm let po první atace akutní pyelonefritidy s VUR I. a II. stupně, Pennesi a spol. vyšetřovali 100 dětí ve věku 1–30 měsíců také po první atace akutní pyelonefritidy. Studie byly limitovány značnými metodologickými nedostatky – např. odběrem moči do sběrného sáčku.

Pozitivní vliv profylaxe byl prokázán až ve studii uskutečněné roku 2009 australskou skupinou.<sup>4</sup> Bylo do ní zařazeno 576 dětí, které prodělaly jednu nebo více IMC. Jedna skupina užívala profylaxi kotrimoxazolem, děti ve druhé skupině dostávaly placebo, doba sledování činila 12 měsíců. U 42 % dětí byl diagnostikován VUR, z toho u více než poloviny VUR III. a vyššího stupně. Rekurenci symptomatické IMC mělo 13 % dětí užívajících profylaxi, zatímco ve skupině s placebem byla diagnostikována IMC u 19 % dětí. Na základě těchto výsledků by však 14 dětí muselo užívat profylaxi po dobu jednoho roku, abychom zabránili jedné rekurenci IMC.

Následně byly v roce 2011 publikovány výsledky švédské refluxové studie, která srovnávala podávání antibiotické profylaxe, endoskopické léčby VUR s prostým sledováním pacientů.<sup>5</sup> Zařazeno bylo 203 pacientů (123 dívek) ve věku 1 až < 2 roky s VUR III. a IV. stupně. V této studii podávání antibiotické profylaxe u dívek významně snížilo počet rekurencí IMC

i vznik nového jizvení ledvin. Chlapci z podávání profylaxe neprofitovali.

Velká očekávání provázela americkou studii RIVUR, publikovanou v roce 2014, kam bylo zařazeno 607 dětí (558 dívek) s VUR I.–IV. stupně, 80 % mělo VUR II. a III. stupně.<sup>6</sup> Dvě skupiny pacientů – děti užívající profylaxi a děti bez léčby – byly sledovány po dobu dvou let. Podávání profylaxe sice snížilo riziko rekurence symptomatické či febrilní IMC (snížení o 50 %), nikoliv však riziko vzniku nového jizvení ledvin.

Studie PREDICT prokázala, že incidence první symptomatické IMC byla významně nižší ve skupině dětí užívajících po dobu 24 měsíců antibiotickou profylaxi ve srovnání s dětmi bez léčby. Nicméně dvě třetiny dětí, jež neužívaly antibiotika, neprodělaly během doby sledování symptomatickou IMC. Navíc výskyt febrilní IMC byl v obou skupinách srovnatelný. Dle výsledků studie muselo být sedm pacientů léčeno 24 měsíců antibiotiky, aby se zabránilo vzniku jedné symptomatické IMC. Pozitivní vliv profylaxe byl zaznamenán hlavně v podskupině dívek, obecně u chlapců byl efekt profylaxe hraničně významný, v podskupině chlapců s VUR V. stupně efekt profylaxe prokázán nebyl. Antibiotická léčba nebyla spojena s výskytem nových jizev ledvin či s poklesem GFR, nicméně u dětí léčených antibiotiky byl zaznamenán vyšší výskyt bakterií jiných než *Escherichia coli* i větší míra rezistence na antibiotika. Na rozdíl od předchozích studií, do nichž byli zařazeni pacienti po prodělání IMC, se této studii účastnili jedinci bez IMC v anamnéze, jednalo se o děti s vrozenými anomáliemi uropoetického traktu. Ve studii PREDICT nebyl prokázán vliv podávání antibiotické profylaxe na vznik nového jizvení, což je v souladu se závěry většiny doposud provedených studií. Užívání antibiotické profylaxe signifikantně snížilo vznik rekurence IMC, bylo ale spojeno s vyšším rizikem antibiotiky způsobené rezistence bakteriálních kmenů. Na základě výsledků studie PREDICT tedy není indikována antibiotická profylaxe plošně u dětí s vyšším stupněm VUR vzhledem k omezenému vlivu na rekurenci IMC i absenci vlivu na vznik nového renálního jizvení, které považujeme za zásadní nálezy asociované s chronickým poškozením ledvin.

## LITERATURA

1. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteric reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626–632.
2. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al.; and the IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064–1071.
3. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al.; and the North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteric reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121: e1489–e1494.
4. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al.; and the 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;361:1748–1759.
5. Brandström P, Jodal U, Sillén U, Hansson S. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2011;7:594–600.
6. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014;370:2367–2376.