

Klinische Bedeutung des primären vesiko-ureteralen Reflux und der antibiotischen Prophylaxe nach akuter Pyelonephritis

Eine randomisierte, kontrollierte Multizenterstudie

Fragen: Davy Benador, Genf
 Antworten: Eric Girardin, Genf
 Übersetzung: Rodo von Vigier, Bern

Frage 1

«Kann auf die systematische antibiotische Langzeitprophylaxe bei Kindern mit leicht-gradigem vesiko-ureteralem Reflux verzichtet werden?»

Antwort

Ziel der antibiotischen Prophylaxe ist die Reduktion der Inzidenz von Nierenparenchymanarben durch Verminderung der Häufigkeit akuter Pyelonephritiden.

Die Mehrzahl der Empfehlungen betreffend die Behandlung von Kindern mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Pyelonephritiden widerspiegelt diese Strategie. Zur Zielgruppe gehören im Allgemeinen Kinder mit vesiko-ureteralem Reflux (VUR) und jene mit obstruktiven Harnttransportstörungen.

Erfüllen diese Empfehlungen die Kriterien der «evidence-based medicine» oder sind sie das Resultat persönlicher Erfahrung von Kinderärzten sowie Kindernephrolo-

gen und -urologen, welche diese Patienten betreuen?

Die Durchsicht der entsprechenden Literatur zeigt, dass nur wenige kontrollierte Studien zum Thema bestehen. Grundlage der antibiotischen Prophylaxe zur Vermeidung rezidivierender Harnwegsinfektionen stellt die Arbeit von J. M. Smellie dar, publiziert 1978 im Lancet: «Control trial of prophylactic treatment in childhood urinary tract infection»¹⁾. Untersucht wurden 53 Kinder im Alter von zwei bis zwölf Jahren nach symptomatischer Harnwegsinfektion. Zu den weiteren Einschlusskriterien gehörten eine unauffällige intravenöse Urographie und Miktions-Cysto-Urethrographie (MCUG). In dieser randomisierten Studie erhielten 22 Patienten keine Behandlung, 13 wurden mit Cotrimoxazol und 12 mit Nitrofurantoin behandelt. Die prozentuale Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit unterschied sich dabei deutlich zwischen den Gruppen mit und ohne Prophylaxe (Abb. 1) und die Autoren folgerten, dass die antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol oder Nitrofurantoin eindeutig Rezidive von Harnwegsinfektionen zu verhindern vermag. Die abschliessende Empfehlung der Autoren steht jedoch nicht in direktem Zusammenhang mit den Daten der Studie: Primäres Ziel dieser Prophylaxe soll – wie dies in vorausgegangenen, nicht-kontrollierten Studien gezeigt wurde – die Vermeidung von Infektionen bei Kindern mit vorliegendem VUR sein.

Die Autoren einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit fanden fünf randomisierte Studien²⁾ zum Thema; in einer Metaanalyse konnte ein gewisser protektiver Wert der Prophylaxe gezeigt werden. Trotzdem kann zusammenfassend festgehalten werden, dass derzeit keine sehr grosse Evidenz zur Anwendung der antimikrobiellen Prophylaxe besteht. Weitere randomisierte, qualitativ hochstehende Studien sind notwendig,

um die Anwendung dieser antibiotischen Prophylaxe allenfalls auf statistisch gesicherter Basis durchzuführen. Entsprechend stellt sich die Frage, weshalb derartige Studien nicht vorliegen. Einesteils gilt es festzuhalten, dass die Gruppe um Smellie, welche ihre Empfehlungen Ende der 70er und anfangs der 80er Jahre publizierte, die Bedeutung des systematischen Schutzes von Kindern mit VUR unterstrichen. Andernteils kennen alle Kollegen, die derartige Patienten betreuen, Beispiele von Kindern, die unmittelbar nach Absetzen der Prophylaxe ein Rezidiv erlitten. Darauf begründete die Meinung, es sei ethisch nicht vertretbar eine randomisierte Studie durchzuführen, in welcher einem Teil der Patienten eine derartige Prophylaxe vorenthalten wird.

Diese Auffassung wurde nun zunehmend in Frage gestellt und derzeit sind mehrere Studien in Durchführung mit dem Ziel, den Nutzen der antibiotischen Prophylaxe nochmals genauer zu untersuchen.

Garin et al publizierten die Resultate einer derartigen Studie in Paediatrics (März 2006). Wie aus obenstehender Frage hervorgeht, fand sich unter antibiotischer Prophylaxe keine Reduktion der Häufigkeit von Harnwegsinfektionen – weder in der Gruppe mit, noch in jener ohne VUR. In der Patientengruppe mit VUR beobachteten die Autoren gar eine Zunahme der Infektionshäufigkeit unter der Prophylaxe.

«Wenngleich diese Studie seriös durchgeführt wurde, ist die vorliegende Beobachtungszeit viel zu kurz und zusammen mit der extrem geringen Rezidivhäufigkeit dies in einer ungenügenden statistischen Aussagekraft der Arbeit. Aufgrund dieser zwei Schwachpunkte darf die Studie nicht als genügende Grundlage zur Änderung der aktuellen Haltung angesehen werden. Wir empfehlen die Resultate der weiteren, aktuell durchgeführten Studien abzuwarten, um allenfalls die derzeitige Strategie der antibiotischen Prophylaxe anzupassen.»

Frage 2

«Ein leicht- und mittelgradiger VUR, der in den meisten Fällen im Verlauf der Zeit spontan verschwindet, würde durch Weglassen der Weiterabklärung mittels MCUG

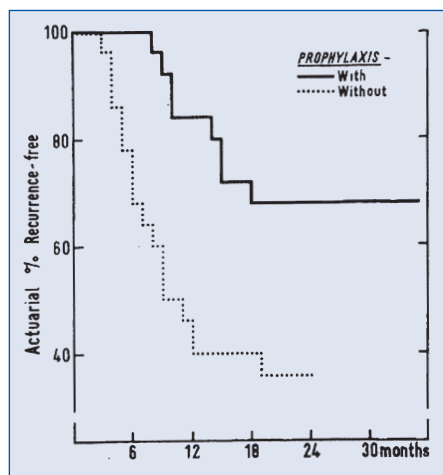


Abbildung 1: Prozentuale Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit bei 22 Kindern ohne und 25 Kindern mit antibiotischer Prophylaxe. (Nach¹⁾, mit Erlaubnis).

Kein VUR	VUR leichtgradig (I & II)	VUR mittel- bis hochgradig (III & IV)
6% (3/50)	14% (3/22)	40% (8/20)

Tabella: Wahrscheinlichkeit von Nierenparenchymnarben > 25% der Gesamtoberfläche in Abhängigkeit des Schweregrades bei VUR (p = 0.015)

im Anschluss an eine Pyelonephritis nicht mehr diagnostiziert.

Hochgradige VUR mit Dilatation und Deformierung der Ureter und Hohlraumssysteme könnten dagegen ohne Strahlenbelastung mittels Sonographie untersucht werden. Die Frage der Früherkennung anderer Missbildungen (z. B. Urethralklappen) bliebe dabei aber zu diskutieren.»

Antwort

Eine umfassende Frage, wobei auch die Studie von Garin keine neuen, entscheidenden Argumente dazu liefert. Die Schlussfolgerung, ein VUR erhöhe nicht die Inzidenz von Nierenparenchymnarben nach akuter Pyelonephritis ist nicht fundiert. Hierzu sind die Nachbeobachtungszeit viel zu kurz und die Häufigkeit der Rezidive bei der beobachteten Studienpopulation viel zu gering. Weiterhin wurden einzig die Daten der Szintigraphie (DMSA) nach einem Jahr analysiert und es fehlen Angaben, ob die Häufigkeit der beschriebenen Läsionen durch interkurrente Rezidive beeinflusst wurden.

Die aktuelle Literatur zusammenfassend kann festgehalten werden, dass einerseits der hochgradige VUR ein Risiko für das

Auftreten von Nierenparenchymnarben darstellt, solche aber andererseits auch ohne VUR auftreten können. Da kleine Narben keine klinische Bedeutung haben, scheint die Kenntnis deren Ausmass wichtiger, denn jene deren Häufigkeit. Deshalb suchten wir nach einer Korrelation zwischen Ausmass von Nierenparenchymnarben nach erstmaliger Pyelonephritis und dem Grad eines allfällig vorliegenden VUR³⁾. Dabei fand sich eine Assoziation zwischen VUR Grad III und IV mit der Narbengrösse, dies jedoch mit breiter Überlappung der Einzelwerte (Abb. 2). Unter der Annahme, dass Narben von mehr als 25% der Nierenoberfläche eine grosse klinische Bedeutung zukommt, steigt das Risiko derartige Läsionen zu erleiden bereits beim Vorliegen eines leichtgradigen (Grad I und II) und zunehmend bei mittel- bis hochgradigen (Grad III und IV) VUR (Tabella).

Die Daten der aktuellen Literatur zeigen, dass die Nierenultraschalluntersuchung keine verlässliche Untersuchungsmethode zur Diagnose des VUR darstellt⁴⁾. Entsprechend empfehlen wir weiterhin zum Ausschluss eines VUR die Durchführung einer MCUG im Anschluss an eine erste Pyelonephritis.

Schlussfolgerungen

Die Register zur Erfassung von niereninsuffizienten Patienten zeigen einen Rückgang von Kindern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen – mit und ohne VUR – als Ursache von terminaler Niereninsuffizienz. Dies ist das Resultat der aktuellen Abklärungsstrategie mit der Suche nach Risikofaktoren für das Auftreten von Harnwegsinfektionen wie VUR, Nierenparenchymnarben sowie Miktionsauffälligkeiten tagsüber. Weiterhin ist dies das Resultat der raschen und «aggressiven» Behandlung von Pyelonephritiden und vielleicht auch der antibiotischen Dauerprophylaxe. Wenngleich diese Vorgehensweise gute Resultate zeigt, ist sie belastend. Entsprechend sollten einfachere Konzepte (insbesondere betreffend radiologischer Abklärungen) auf deren Wirksamkeit geprüft werden, ohne jedoch die aktuellen Resultate aufs Spiel zu setzen.

Garin et al vermochten keine Schutzwirkung der antibiotischen Dauerprophylaxe zu zeigen; aufgrund obenstehender Argumente empfehlen wir, vor der Änderung der aktuellen Abklärungs- und Behandlungsstrategie trotzdem die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr E. Girardin
Hôpital des Enfants
6, rue Willy Donzé
1211 Genève 14
eric.girardin@hcuge.ch

Literatur

- 1) Smellie JM, Katz G, Gruneberg RN 1978 Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. Lancet 2: 175-178.
- 2) Williams G, Lee A, Craig J 2001 Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: A systematic review of randomized controlled trials. J Pediatr 138: 868-874.
- 3) Gonzalez E, Papazyan JP, Girardin E 2005 Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. J Urol 173: 571-574; discussion 574-575.
- 4) Mahant S, Friedman J, MacArthur C 2002 Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection. Arch Dis Child 86: 419-420.

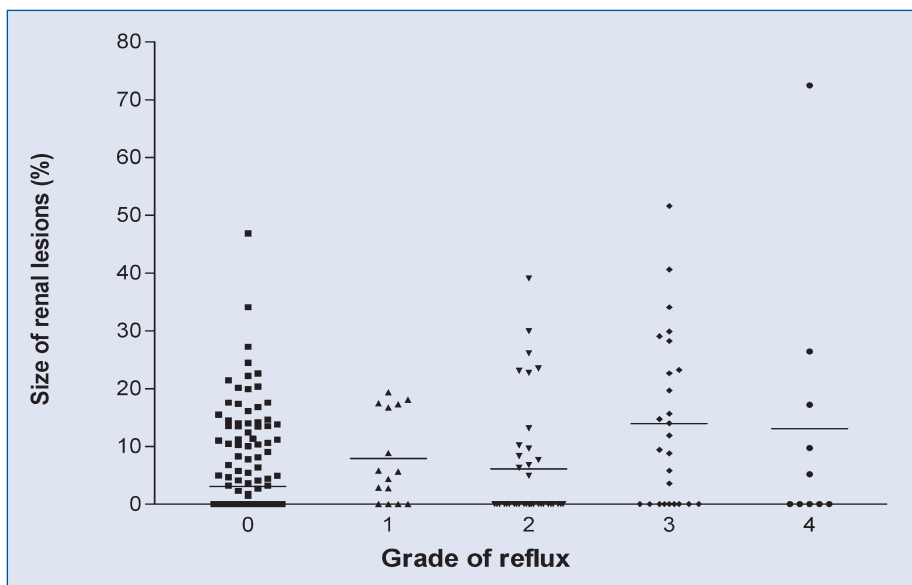


Abbildung 2: Nierenparenchymnarben in Abhängigkeit des Refluxgrades (Einzelnieren und Mittelwerte): Die Grösse der Narben steigt mit dem Ausmass des Reflux (Kruskal-Wallis: p < 0.0001). (Nach³⁾, mit Erlaubnis).