

Traitement des infections urinaires chez l'enfant

Recommandations du Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique

Objectif

Formuler des recommandations à l'attention des professionnels de la santé sur le diagnostic, le traitement et l'évaluation d'une infection urinaire chez l'enfant âgé de 0 à 16 ans.

Les recommandations de ce document n'indiquent pas une méthode exclusive de traitement. Des variations prenant en compte les circonstances individuelles de chaque patient peuvent être appropriées.

Cadre du problème

Le tractus urinaire est une source fréquente commune d'infection chez les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants.

Les infections urinaires sont importantes parce qu'elles peuvent être la cause d'une morbidité aiguë et parce qu'elles peuvent entraîner une morbidité à long terme sous forme d'hypertension ou de diminution de la fonction rénale. Ainsi la prise en charge des enfants avec des infections urinaires implique des visites médicales répétées, l'utilisation d'antibiotiques et des moyens d'investigations radiologiques.

Une bonne prise en charge

des infections urinaires a deux buts:

1. Permettre l'identification, le traitement et l'évaluation des enfants qui sont à risque de développer des cicatrices rénales et une morbidité à long terme en particulier en identifiant les malformations urologiques sous-jacentes.

2. Eviter des traitements et des investigations inutiles chez les enfants qui ne sont pas à risque de développer des dommages rénaux, chez qui de telles investigations sont coûteuses et n'amènent aucun bénéfice.

Problème de l'âge

Lorsque l'âge du patient modifie la prise en charge, les recommandations spécifiques pour chaque âge seront données dans les chapitres concernés.

Degré d'évidence

Une appréciation du degré d'évidence est donnée par les adjectifs: moyen, bon, élevé, fort.

Pyélonéphrite et reflux vésico-urétéral

Le reflux vésico-urétéral est un facteur de risque de développer des cicatrices rénales. En revanche, il est possible de développer des cicatrices rénales après une pyélonéphrite en absence de reflux vésico-urétéral puisque environ la moitié des reins cicatriciels n'ont pas d'uretère refluant (degré d'évidence élevé). Il n'y a pas actuellement de consensus sur le traitement optimal du reflux vésico-urétéral par manque d'études randomisées longitudinales comparant les différents traitements (antibio-prophylaxie et traitement chirurgical) à l'absence de traitement. Une conférence sur le reflux vésico-urétéral de l'enfant a été récemment organisée en Suède et ces résultats publiés¹⁾.

Les présentes recommandations du Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique définissent une politique de prise en charge des infections urinaires en général.

Le reflux vésico-urétéral y est discuté mais ce texte ne représente pas un travail de consensus sur la prise en charge du reflux vésico-urétéral.

Recommandations

• Recommandation 1:

suspicion clinique d'infection urinaire

La présence d'une infection urinaire doit être considérée chez tous les nourrissons et enfants ayant une fièvre inexplicée (degré d'évidence élevé).

La recherche systématique d'une infection urinaire est spécialement importante chez le nourrisson et l'enfant de moins de deux ans puisque celle-ci peut se développer sans signe clinique spécifique comme pollakiurie, dysurie, algurie et loges rénales douloureuses. De plus, chez le nourrisson, une infection urinaire peut se manifester par une mauvaise prise pondérale, une irritabilité, une apathie, des troubles alimentaires, des troubles du sommeil sans état fébrile. Chez l'enfant de plus de deux ans, les signes cliniques classiques comme pollakiurie, dysurie, algurie et loges rénales douloureuses accompagnent en général l'état fébrile. Il est important d'avoir un indice de suspicion élevé puisque des données cliniques et expérimentales supportent le concept qu'un délai pour instituer un traitement approprié augmente le risque de cicatrices rénales.

• Recommandation 2:

distinction entre cystite et pyélonéphrite

Pour une prise en charge adéquate du patient, il est important de distinguer entre cystite et pyélonéphrite, puisque seules les

pyélonéphrites peuvent entraîner des cicatrices rénales et une morbidité à long terme (degré d'évidence fort).

Les signes classiques de pyélonéphrite sont: loges rénales douloureuses et état fébrile. Il est à noter que chez le nourrisson, une pyélonéphrite peut se manifester en l'absence de ces deux signes, par exemple par une mauvaise prise pondérale, une irritabilité, une apathie, des troubles alimentaires ou des troubles du sommeil. L'échographie rénale ne permet pas de diagnostiquer ou d'exclure une pyélonéphrite (degré d'évidence élevé). Une CRP basse (< 10 mg/l) rend peu probable mais n'exclut pas la présence d'une pyélonéphrite importante (degré d'évidence bon).

• **Recommandation 3:**
méthode de collecte des urines

L'urine récoltée au sac permet, si la culture est négative, d'exclure une infection urinaire (degré d'évidence élevée). Mais chez l'enfant âgé de moins d'une année, cette méthode entraîne de nombreux faux positifs (degré d'évidence élevé). Lorsqu'elle est utilisée, il est impératif de ne pas laisser le sac après la miction et de mettre l'urine en culture immédiatement (degré d'évidence élevé). Dans cette classe d'âge, la méthode «gold standard» est la ponction vésicale ou le cathétérisme vésical unique (degré d'évidence élevé). Une récolte en milieu de miction peut également être tentée chez l'enfant de moins d'un an mais cette technique demande de la patience et du temps.

Chez l'enfant plus grand, une récolte au sac ou si l'âge le permet, des urines collectées en milieu de miction sont les méthodes de choix (degré d'évidence bon).

Chez le jeune enfant la ponction vésicale est le gold standard, cette technique a peu de risque mais son taux de succès pour ramener des urines est estimé de 25 à 90%. Elle demande donc une certaine expertise. Le cathétérisme vésical unique est souvent considéré comme une méthode alternative plus facile. Le risque d'introduire une infection par une cathétérisation est considéré comme peu élevé mais ce risque n'est pas chiffré objectivement par des études prospectives dans cette classe d'âge.

La récolte au sac a une mauvaise spécificité. Chez le nourrisson et l'enfant de moins d'un an suffisamment malades pour que l'on commence immédiatement un traitement antibiotique, la ponction vésicale ou le cathétérisme unique sont des méthodes à favoriser.

• **Recommandation 4:**
culture d'urine

Le diagnostic d'une infection urinaire requiert une culture d'urine (degré d'évidence fort).

L'utilisation de la bandelette urinaire (tests de la leucocyte estérase et des nitrites) ou de l'examen microscopique des urines n'est pas assez sensible pour diagnostiquer une infection urinaire spécialement dans la première année de vie (degré d'évidence bon).

Le test au nitrite a une mauvaise sensibilité mais une bonne spécificité lorsqu'il est pratiqué directement après la collection d'urine.

Le test de la leucocyte estérase ou la recherche au microscope des leucocytes ont une mauvaise sensibilité. La présence de cylindres leucocytaires au sédiment re-

cherché par un examinateur expérimenté est un élément en faveur d'une infection urinaire avec participation du parenchyme rénal (pyélonéphrite).

Les grandes variations de sensibilité et de spécificité rapportées pour l'interprétation des sédiments urinaires indiquent que la technique dépend des aptitudes de celui qui la pratique. L'analyse d'urine ne peut donc pas se substituer à la culture d'urine pour prouver la présence d'une infection urinaire. Elle permet cependant si elle est positive de poser le diagnostic avec une spécificité acceptable.

• **Recommandation 5:**
définition d'une culture positive

La limite classique est de 10^5 germes/ml ou plus. Cependant, du à la vidange vésicale fréquente des jeunes enfants, une culture d'urine avec 10^4 germes/ml peut s'observer dans une infection urinaire (degré d'évidence élevé). Ces limites sont à considérer en fonction des autres paramètres cliniques et infectieux présents.

Lors d'un prélèvement par ponction vésicale la présence d'un germe indique une infection quelque soit la quantité (degré d'évidence élevé).

Normalement, la présence de deux germes reflète une contamination. Cependant, chez l'enfant de moins d'un an, il est possible d'avoir deux germes (degré d'évidence bon). L'association la plus rencontrée est celle d'*Escherichia coli* et d'*Enterococcus faecalis*.

• **Recommandation 6:**
traitement antibiotique

(Deux études récentes sont discutées en annexe)

Recommandations

1. Lors d'une suspicion clinique de pyélonéphrite chez un enfant de moins de 3 mois, le traitement initial consiste en:
 - Amoxicilline (100 mg/kg/j i.v. donnée en 4 fois) associé à un aminoglycoside (degré d'évidence fort) avec poursuite du traitement selon les résultats de l'antibiogramme.
2. Lors d'une suspicion clinique de pyélonéphrite chez un enfant plus grand le traitement consiste soit en:

Premier choix:

- Céphalosporine de troisième génération par exemple ceftriaxone 50 mg/kg/j i.v. donnée en une fois. En cas d'utilisation d'une céphalosporine, l'étude suisse (voir appendice) a montré que l'utilisation i.v. pouvait se limiter à trois jours et qu'il était possible de continuer le traitement par un traitement de céphalosporine orale de troisième génération¹ pour une durée totale de traitement de 10 à 14 jours.

Deuxième choix:

- Amoxicilline + aminoglycoside i.v. avec poursuite du traitement selon l'antibiogramme. La durée optimale du traitement i.v. n'a pas été étudiée pour cette association d'antibiotiques.

La limitation de l'utilisation des céphalosporines chez les jeunes enfants est le manque de sensibilité des entérocoques (par ex. entérocoque faecalis) à ces antibiotiques.

3. Lors d'une suspicion clinique de cystite (enfant afebrile), le traitement initial consiste soit en:
 - Cotrimoxazole²
 - Céphalosporine de troisième génération^{1, 3}
 - Amoxicilline + acide clavulanique⁴
 - Ampicilline⁵

• **Recommandation 7:** **investigation radiologique pendant la période aiguë de l'infection**

Lors d'une première infection urinaire, une échographie rénale doit être pratiquée pour dépister les malformations obstructives du tractus urinaire (degré d'évidence fort). Une échographie rénale normale ne permet pas d'éliminer le diagnostic de pyélonéphrite (degré d'évidence élevé).

L'échographie rénale ne permet pas de diagnostiquer un reflux ni d'éliminer le diagnostic de reflux (degré d'évidence élevé).

L'urographie intraveineuse n'est pas indiquée car elle n'apporte pas de renseignement supplémentaire par rapport à l'échographie rénale (degré d'évidence élevé).

Les anomalies de captation au DMSA sont le gold standard pour détecter les lésions de pyélonéphrite. Cependant, une scintigraphie positive en présence d'une anamnèse d'infection à répétition ne permet pas de

distinguer entre une ancienne cicatrice et une lésion aiguë. Une scintigraphie au DMSA pratiquée en période aiguë indique, si elle est normale, que le patient n'a aucun risque de développer des cicatrices et une morbidité à long terme.

Si un DMSA est pratiqué en période aiguë, il doit être répété 6 mois après l'infection pour permettre de différencier les lésions aiguës des cicatrices. Cet examen ne doit donc pas être pratiqué de routine pendant la période aiguë (degré d'évidence moyen). Si cet examen est disponible il peut permettre, spécialement chez le nourrisson, de prouver le diagnostic de pyélonéphrite dans certains cas d'état fébrile sans foyer (degré d'évidence moyen).

• **Recommandation 8:** **investigations radiologiques en dehors de la période de l'infection**

Une cysto-urétrographie mictionnelle (CUM) doit être pratiquée 2 à 6 semaines après la période aiguë de l'infection afin de dépister un reflux vésico-urétéral ou d'autres pathologies vésicales comme une dyssynergie vésico-sphinctérienne ou la présence chez le garçon de valves urétrales (degré d'évidence fort). Cet examen se pratique chez tous les enfants ayant une première infection urinaire fébrile ou non à l'exception de filles de plus de trois ans qui se présentent avec des signes clairs de cystites. Il est alors indiqué en cas de répétition de l'infection.

Une scintigraphie au DMSA pratiquée 6 mois après une pyélonéphrite permet d'investiguer le status cicatriciel rénal du patient (degré d'évidence bon). La connaissance du status cicatriciel est spécialement utile

¹ Par exemple: cefixime 8 mg/kg/j en deux prises, cef-tibutène 9 mg/kg/j en une prise, cefpodoxime 8 mg/kg/j en deux prises.

² Sensibilité de l'*E coli* in vitro en 2000: 68%.

³ Sensibilité de l'*E coli* in vitro en 2000: 99%.

⁴ Sensibilité de l'*E coli* in vitro en 2000: 77%.

⁵ Sensibilité de l'*E coli* in vitro en 2000: 56%.

en présence d'un reflux vésico-urétéral et/ou en présence de pyélonéphrites à répétition.

- **Recommandation 9:**
indication à l'antibiothérapie prophylactique

Le traitement prophylactique est donné en attendant les résultats de la CUM. Ceci est spécialement important pour les jeunes enfants chez qui le reflux vésico-urétéral est plus fréquent et surtout chez qui les signes d'infection urinaire basse (pollakiurie, dysurie, algurie) sont souvent absents.

Une antibiothérapie prophylactique doit être prescrite en cas de reflux vésico-urétéral, de pyélonéphrites à répétition (degré d'évidence fort), d'autres malformations urologiques ou de troubles mictionnels diurnes (degré d'évidence élevé). Les antibiotiques recommandés sont:

- Pour l'enfant de moins de deux mois:
Amoxicilline: 10 mg /kg (1 ou 2 prises)
- Pour l'enfant de plus de deux mois:
Cotrimoxazole: 1-3 mg/kg de triméthoprime en une ou deux prises.
Triméthoprime: 1-3 mg/kg en une ou deux prises.
Nitrofurantoina 1-2 mg/kg dès l'âge de 3 mois en 1-2 prises.

Il n'existe pas de recommandation standard pour la durée de l'antibiothérapie prophylactique. Certains centres la stoppent à 4-6 ans chez les filles et à 2-5 ans chez les garçons s'il n'y a pas de récurrence de pyélonéphrites; d'autres centres gardent la prophylaxie jusqu'à disparition du reflux prouvé par la répétition de la CUM. Pour les filles, une prophylaxie peut

être indiquée à n'importe quel âge en cas d'infections urinaires récurrentes en présence ou en absence de reflux vésico-urétéral.

- **Recommandation 10:**
culture d'urine pendant le follow-up

En cas de reflux vésico-urétéral, une culture d'urine doit être pratiquée en cas de signes cliniques d'infection urinaire (degré d'évidence fort). Dans certains centres, des cultures systématiques sont effectuées tous les mois pendant les 3 premiers mois suivant l'infection urinaire, puis tous les 3 mois (degré d'évidence faible). Les faux positifs sont fréquents et rendent difficile l'interprétation de ces cultures en absence de signe clinique d'infection.

- **Recommandation 11:**
dépistage des troubles mictionnels diurnes

Une attention particulière doit être portée aux troubles mictionnels diurnes s'ils persistent au-delà de la période infectieuse. Une dyssynergie vésico-sphinctérienne peut entraîner des infections urinaires à répétition et des reflux vésico-urétéraux secondaires (degré d'évidence fort).

- **Recommandation 12:**
quand passer au traitement chirurgical du reflux vésico-urétéral:

Un traitement chirurgical du reflux peut être proposé pour les enfants chez lesquelles une prophylaxie ne peut être assurée (compliance mauvaise) ou lors de récurrences infectieuses en dépit de la prophylaxie.

Appendice: revue de deux études récentes

Deux études récentes utilisant comme critère de jugement la formation des cicatrices rénales après un épisode de pyélonéphrite ont comparé des traitements antibiotiques i.v. et per os. Ces deux études utilisent des céphalosporines de troisième génération de formes i.v. ou orales.

La première étude pratiquée aux USA²⁾ a montré chez des enfants âgés de 1 à 24 mois qu'un traitement oral de céfixime pour 14 jours donnait les mêmes résultats qu'un traitement initial i.v. de céfotaxime pendant 3 jours suivis d'un traitement de céfixime pendant 11 jours. Dans cette étude ont été inclus les enfants ayant une scintigraphie au DMSA normale pendant la période aiguë et donc non susceptibles de développer des cicatrices rénales. Le taux relativement bas de cicatrices montre que le collectif d'enfants avait dans l'ensemble des infections urinaires plutôt bénignes.

Une autre étude pratiquée à Genève et à Zurich³⁾ a comparé un traitement initial i.v. de trois jours de ceftriaxone suivi de 12 jours de céfixime po avec un traitement de 10 j de ceftriaxone suivi de 5 j de céfixime chez des enfants âgés de 4 mois à 16 ans. Le traitement i.v. court de 3 j. a montré des résultats semblables au traitement i.v. long dans le groupe total des enfants, dans chacune des classes d'âge et dans le sous-groupe de patients ayant des lésions rénales aiguës sévères. Dans cette étude n'étaient inclus que les patients ayant une scintigraphie au DMSA positive en période aiguë.

Ces études montrent que les céphalosporines de troisième génération à prise orale sont des agents efficaces. Il est à noter que la population étudiée dans la première étude diffère de celle de l'étude suisse, nous ne recommandons donc pas un traitement uniquement oral pour les patients avec une suspicion clinique de pyélonéphrite.

Ces études ont également montré que le critère de l'âge du patient pour le choix d'un traitement entièrement oral ne peut pas être utilisé puisque le risque de développer des nouvelles cicatrices est au moins aussi important pour les enfants de plus d'une année que pour les enfants plus petits. L'utilisation de critères de jugements cliniques (intensité des douleurs des loges rénales, importance de la fièvre) ou biologiques (taux sanguin de la CRP) pour décider entre un début de traitement oral ou i.v. n'a pas fait l'objet d'étude clinique. La CRP a montré une bonne sensibilité pour prédire les lésions rénales aiguës mais une très mauvaise spécificité. Elle ne permet pas de prédire les patients qui vont développer des cicatrices secondaires à l'infection.

Références

- 1) Jodal U et al., Vesico-ureteric reflux in children, *Acta Paediatrica* 1999 88 Suppl 431: 1-90.
- 2) Hoberman A et al., Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children, *Pediatrics* 1999 104: 79-86.
- 3) Benador D et al., Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring, *Arch Dis Child* 2001 (in press).

Elaboré par le Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique comprenant par ordre alphabétique:

- M. Bianchetti
- F. Egli
- E. Girardin
- J.-P. Guignard
- E. Leumann
- T. Neuhaus
- C. Rudin

Rédaction:

E. Girardin, Genève

Correspondance:

Prof. E. Girardin
Unité de Néphrologie-Métabolisme pédiatrique
HUG Hôpital des Enfants
1211 Genève 14
Tél. 022 382 46 00
Fax 022 382 45 05
e-mail: eric.girardin@hcuge.ch

Traitement des infections urinaires chez l'enfant

Résumé des recommandations

Recommandation 1: suspicion clinique d'infection urinaire

La présence d'une infection urinaire doit être considérée chez tous les nourrissons et enfants ayant une fièvre inexpliquée.

Recommandation 2: distinction entre cystite et pyélonéphrite

Pour une prise en charge adéquate du patient, il est important de distinguer entre cystite et pyélonéphrite, puisque seules les pyélonéphrites peuvent entraîner des cicatrices rénales et une morbidité à long terme.

Recommandation 3: méthode de collecte des urines

L'urine récoltée au sac permet, si la culture est négative, d'exclure une infection urinaire, mais chez l'enfant âgé de moins d'une année, cette méthode entraîne de nombreux faux positifs. Dans cette classe d'âge, la méthode «gold standard» est la ponction vésicale ou le cathétérisme vésical unique. Chez l'enfant plus grand, une récolte au sac ou, si l'âge le permet, des urines collectées en milieu de miction sont les méthodes de choix.

Recommandation 4: culture d'urine

Le diagnostic d'une infection urinaire requiert une culture d'urine. L'utilisation de la bandelette urinaire (stix) ou de l'examen microscopique des urines n'est pas assez sensible pour diagnostiquer une infection urinaire spécialement dans la première année de vie.

Recommandation 5: définition d'une culture positive

La limite classique est de 10^5 germes/ml ou plus. Cependant, du à la vidange vésicale fréquente des jeunes enfants, une culture d'urine avec 10^4 germes/ml peut s'observer dans une infection urinaire. Ces limites sont à considérer en fonction des autres paramètres cliniques et infectieux présents.

Recommandation 6: traitement antibiotique

- Lors d'une suspicion clinique de pyélonéphrite chez un enfant de moins de 3 mois, le traitement initial consiste en:
 - Amoxicilline (100 mg/kg/j i.v. donnée en 4 fois) associé à un aminoglycoside avec poursuite du traitement selon les résultats de l'antibiogramme.

- Lors d'une suspicion clinique de pyélonéphrite chez un enfant plus grand le traitement consiste soit en:
 - Premier choix:* Céphalosporine de troisième génération par exemple ceftriaxone 50 mg/kg/j donnée en une fois. En cas d'utilisation d'une céphalosporine, l'étude suisse (voir appendice) a montré que l'utilisation i.v. pouvait se limiter à trois jours et qu'il était possible de continuer le traitement par un traitement de céphalosporine orale de troisième génération¹ pour une durée totale de traitement de 10 à 14 jours.
 - Deuxième choix:* Amoxicilline + aminoglycoside i.v. avec poursuite du traitement selon l'antibiogramme. La durée optimale du traitement i.v. n'a pas été étudiée pour cette association d'antibiotiques.

- Lors d'une suspicion clinique de cystite (enfant afebrile), le traitement initial consiste soit en:
 - Cotrimoxazole²
 - Céphalosporine de troisième génération^{1,3}
 - Amoxicilline + acide clavulanique⁴
 - Ampicilline⁵

- Lors d'une suspicion clinique de cystite (enfant afebrile), le traitement initial consiste soit en:
 - Cotrimoxazole²
 - Céphalosporine de troisième génération^{1,3}
 - Amoxicilline + acide clavulanique⁴
 - Ampicilline⁵

- Lors d'une suspicion clinique de cystite (enfant afebrile), le traitement initial consiste soit en:
 - Cotrimoxazole²
 - Céphalosporine de troisième génération^{1,3}
 - Amoxicilline + acide clavulanique⁴
 - Ampicilline⁵

- Lors d'une suspicion clinique de cystite (enfant afebrile), le traitement initial consiste soit en:
 - Cotrimoxazole²
 - Céphalosporine de troisième génération^{1,3}
 - Amoxicilline + acide clavulanique⁴
 - Ampicilline⁵

- Lors d'une suspicion clinique de cystite (enfant afebrile), le traitement initial consiste soit en:
 - Cotrimoxazole²
 - Céphalosporine de troisième génération^{1,3}
 - Amoxicilline + acide clavulanique⁴
 - Ampicilline⁵

Recommandation 7: investigation radiologique pendant la période aiguë de l'infection

Lors d'une première infection urinaire, une échographie rénale doit être pratiquée pour dépister les malformations obstructives du tractus urinaire.

La scintigraphie au DMSA ne doit pas être pratiquée de routine pendant la période aiguë.

Recommandation 8: investigations radiologiques en dehors de la période de l'infection

Une cysto-urétrographie mictionnelle (CUM) doit être pratiquée 2 à 6 semaines après la période aiguë de l'infection afin de dépister un reflux vésico-urétéral ou d'autres pathologies vésicales comme une dyssynergie vésico-sphinctérienne ou la présence chez le garçon de valves urétrales.

¹ Par exemple: cefixime 8 mg/kg/j en deux prises, ceftibutène 9 mg/kg/j en une prise, cefpodoxime 8 mg/kg/j en deux prises.

² Sensibilité de l'*E coli* in vitro en 2000: 68%.

³ Sensibilité de l'*E coli* in vitro en 2000: 99%.

⁴ Sensibilité de l'*E coli* in vitro en 2000: 77%.

⁵ Sensibilité de l'*E coli* in vitro en 2000: 56%.

Une scintigraphie au DMSA pratiquée 6 mois après une pyélonéphrite permet d'investiguer le status cicatriciel rénal du patient.

Recommandation 9: indication à l'antibiothérapie prophylactique

Une antibiothérapie prophylactique doit être prescrite en cas de reflux vésico-urétéral, de pyélonéphrites à répétition, d'autres malformations urologiques ou de troubles mictionnels diurnes. Les antibiotiques recommandés sont:

- Pour l'enfant de moins de deux mois: Amoxicilline: 10 mg/kg en 1 ou 2 prises.
- Pour l'enfant de plus de deux mois: Cotrimoxazole: 1-3 mg/kg de triméthoprime en une ou deux prises. Triméthoprime: 1-3 mg/kg en une ou deux prises. Nitrofurantoïne: 1-2 mg/kg dès l'âge de 3 mois en une ou deux prises.

Il n'existe pas de recommandation standard pour la durée de l'antibiothérapie prophylactique. Certains centres la stoppent à 4-6 ans chez les filles et à 2-5 ans chez les garçons s'il n'y a pas de récurrence de pyélonéphrites; d'autres centres gardent la prophylaxie jusqu'à disparition du reflux. Pour les filles, une prophylaxie peut être indiquée à n'importe quel âge en cas d'infections urinaires récurrentes, en présence ou en absence de reflux vésico-urétéral.

Recommandation 10: culture d'urine pendant le follow-up

En cas de reflux vesico-urétéral, une culture d'urine doit être pratiquées en cas de signes cliniques d'infection urinaire. Dans certains centres, des cultures systématiques sont effectuées tous les mois pendant les 3 premiers mois suivant l'infection urinaire, puis tous les 3 mois.

Recommandation 11: dépistage des troubles mictionnels diurnes

Une attention particulière doit être portée aux troubles mictionnels diurnes s'ils persistent au delà de la période infectieuse.

Recommandation 12: Quand passer au traitement chirurgical du reflux vésico-urétéral

Un traitement chirurgical du reflux peut être proposé pour les enfants chez lequel une prophylaxie ne peut être assurée (compliance mauvaise) ou lors de récurrences infectieuses en dépit de la prophylaxie.

Behandlung der Harnwegsinfektionen beim Kind

Schweizerische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Nephrologie

Zielsetzung

Formulierung von Empfehlungen zur Diagnostik, Behandlung, Abklärung und Follow-up von Harnwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 16 Jahren.

Die nachstehenden Empfehlungen sind nicht als absolut gültige Richtlinien zu verstehen. Individuelle Umstände können beim einzelnen Patienten Abweichungen vom vorgeschlagenen Prozedere durchaus rechtfertigen.

Grundlagen

Der Harntrakt ist in allen Altersstufen – bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen – eine häufige Quelle von Infektionen.

Die Harnwegsinfektionen sind bei Kindern deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie erstens für eine erhebliche Morbidität während der akuten Infektion verantwortlich sind und zweitens im Langzeitverlauf Ursache für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie oder für einen Nierenfunktionsverlust sein können. Dementsprechend beinhaltet die Betreuung von Kindern mit Harnwegsinfektionen wiederholte ärztliche Konsultationen, den Einsatz von Antibiotika sowie bildgebende Methoden für die weiterführende Abklärung.

Die optimale Behandlung von Harnwegsinfektionen verfolgt zwei Ziele:

1. Sie ermöglicht die Identifikation, die Behandlung und die Abklärung derjenigen Kinder, die für die Komplikationen und die Entstehung von

Nierenparenchymnarben besonders prädestiniert sind. Besonders wichtig ist dabei die frühzeitige Diagnose zugrunde liegender urologischer Malformationen.

2. Sie führt zur Vermeidung unnötiger und teurer Therapien und Abklärungen bei Kindern, bei denen kein Risiko für Komplikationen oder Narbenbildung besteht.

Problematik des Alters

Weil das Alter des Patienten für das korrekte Vorgehen entscheidend sein kann, wird im Rahmen spezifischer Empfehlungen in den entsprechenden Kapiteln gesondert auf altersspezifische Besonderheiten eingegangen.

Mass für die wissenschaftliche Basis einzelner Empfehlungen (Evidenz, Eindeutigkeit)

Die Evidenz resp. Qualität der wissenschaftlichen Untersuchungsergebnisse, die unseren Empfehlungen zugrunde gelegt ist, wird jeweils mit einem der folgenden Adjektive umschrieben: niedrig – mässig – gut – überdurchschnittlich – hoch.

Pyelonephritis und vesiko-ureteraler Reflux

Der vesiko-ureterale Reflux ist ein Risikofaktor für die Pyelonephritis und Narbenbildung. Allerdings gilt es zu beachten, dass bei etwa 50% der Patienten mit Nierenparenchymnarben nach Pyelonephritis kein vesiko-ureteraler Reflux vorliegt (Evidenz hoch). Aktuell gibt es keinen Konsens betreffend der Behandlung des vesiko-ureteralen Refluxes. Es liegen keine randomi-

siereten Langzeitstudien vor, welche die 2 aktuellen Behandlungsmethoden (antibiotische Prophylaxe und Operation) mit der Option «keine Therapie» vergleichen. Ebenso gibt es keine entsprechenden Studien bezüglich der Art und Dauer der Antibiotikaprophylaxe. Kürzlich wurde in Schweden ein Symposium über diese Problematik abgehalten; die Schlussfolgerungen wurden publiziert¹⁾.

Die vorliegenden Empfehlungen betreffen die Behandlung der Harnwegsinfektionen. Der vesiko-ureterale Reflux wird wohl diskutiert, aber ohne dass entsprechende Richtlinien formuliert werden.

Empfehlungen

• Empfehlung Nr. 1: Klinischer Verdacht auf eine Harnwegsinfektion

Eine Harnwegsinfektion muss bei jedem Säugling und Kind mit unklarem Fieber in Betracht gezogen werden (Evidenz überdurchschnittlich).

Die systematische Suche nach einer Harnwegsinfektion ist bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren besonders wichtig, weil bei ihnen die typischen klinischen Zeichen wie Pollakisurie, Dysurie, Algurie und Flankenschmerz fehlen können. Zudem kann sich eine Harnwegsinfektion beim Säugling auch durch ungenügendes Gedeihen, Irritabilität, Apathie, Trinkschwäche oder Schlafstörung ohne Fieber manifestieren.

Nach dem zweiten Lebensjahr finden sich neben dem Fieber im Allgemeinen die klassischen Symptome wie Pollakisurie, Dysurie, Algurie und Flankenschmerz. Eine besondere Wachsamkeit ist auch deshalb ange-

zeigt, weil ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Nierenparenchymnarben als Folge eines verzögerten Therapiebeginns durch zahlreiche klinische Studien und experimentelle Untersuchungen untermauert ist.

• **Empfehlung Nr. 2:**
Unterscheidung zwischen Zystitis und Pyelonephritis

Für eine adäquate Behandlung eines Patienten ist es entscheidend, zwischen einer Zystitis und einer Pyelonephritis zu unterscheiden; nur Pyelonephritiden führen zu Nierenparenchymnarben und Langzeitfolgen (Evidenz hoch).

Die klassischen Symptome einer Pyelonephritis sind Fieber und Flankenschmerzen. Allerdings ist zu beachten, dass diese beiden Symptome bei Säuglingen fehlen können und dass an ihrer Stelle unspezifische Symptome wie Gedeihstörung, Irritabilität, Apathie, Trinkschwäche oder Schlafstörungen vorliegen können.

Eine Nierensonographie erlaubt weder den definitiven Nachweis noch den Ausschluss einer Pyelonephritis (Evidenz überdurchschnittlich). Ein tiefes CRP (< 10 mg/l) macht eine Pyelonephritis unwahrscheinlich, schliesst sie aber nicht aus (Evidenz gut).

• **Empfehlung Nr. 3:**
Methoden der Urinsammlung

Ein Säckchen-Urin vermag, solange die Kultur negativ ist, eine Harnwegsinfektion auszuschliessen (Evidenz überdurchschnittlich). Allerdings führt diese Methode der Urinsammlung, insbesondere bei Kindern im ersten Lebensjahr, sehr häufig zu falsch positiven Urinbefunden (Evidenz überdurchschnittlich).

Falls diese Methode der Urinsammlung verwendet wird, ist es unerlässlich, das Säckchen unmittelbar nach Miktion wieder zu entfernen und den Urin ohne Verzug zu kultivieren (Evidenz überdurchschnittlich). In dieser Altersgruppe stellen die Blasenpunktion oder der Blasenkatheterismus den «Gold-Standard» der Urinsammlung dar (Evidenz überdurchschnittlich). Die Methode des Mittelstrahlurins kann in der Altersgruppe der Säuglinge (< 12 Monate) ebenfalls verwendet werden, benötigt allerdings viel Geduld und Zeit.

Bei grösseren Kindern stellen die Urinsammlung mit dem Säckchen oder, wenn das Alter dies erlaubt, die Gewinnung eines Mittelstrahlurins die Methoden der Wahl dar (Evidenz gut).

Beim Säugling und Kleinkind gilt die Blasenpunktion als «Gold-Standard». Die Technik ist risikoarm, aber ihre Erfolgsrate bei der Uringewinnung wird lediglich auf 25 bis 90% geschätzt. Dementsprechend braucht es eine gewisse Erfahrung mit dieser Technik. Der Einmal-Blasen-katheterismus wird oft als einfachere Alternative angesehen. Die Gefahr, durch Katheterisierung der Blase eine Infektion zu verursachen, wird als gering eingestuft, allerdings gibt es in dieser Altersklasse (< 12 Monate) zu diesem Risiko keine objektiven Zahlen aus prospektiven Studien.

Der Säckchen-Urin hat eine geringe Spezifität. Bei Neugeborenen und Säuglingen (< 12 Monate), bei denen aufgrund des klinischen Bildes (Sepsis) umgehend mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden sollte, wird deshalb die Blasenpunktion resp. der Einmal-Katheterismus empfohlen.

• **Empfehlung Nr. 4:**
Urinkultur

Für die Diagnose einer Harnwegsinfektion wird eine Urinkultur benötigt (Evidenz hoch). Die Verwendung von Streifentests (Leukozyten-Esterase und Nitrit) oder die Urinuntersuchung im Mikroskop sind nicht sensitiv genug, um alleine damit die Diagnose einer Harnwegsinfektion, insbesondere im ersten Lebensjahr, stellen zu können (Evidenz gut).

Der Nitrit-Test hat eine schlechte Sensitivität, jedoch eine gute Spezifität, sofern er unmittelbar nach der Uringewinnung durchgeführt wird.

Der Leukozyten-Esterase-Test oder die Suche nach Leukozyten im Mikroskop haben ebenfalls eine schlechte Sensitivität. Die Identifikation von Leukozytenzylindern im von einer geübten Person untersuchten Urinsediment ist ein Indiz für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion mit Beteiligungen des Nierenparenchyms (Pyelonephritis).

Die grossen Unterschiede bezüglich Sensitivität und Spezifität in der Beurteilung des Urinsedimentes im Mikroskop belegen den hohen Abhängigkeitsgrad dieser Methoden von der Befähigung der jeweiligen Untersucher. Die Urin-Analyse kann dementsprechend für den Beweis oder Ausschluss einer Harnwegsinfektion die Urinkultur nicht ersetzen. Dennoch vermag sie im Falle eines positiven Befundes die Diagnose mit einer akzeptablen Spezifität zu stellen.

• **Empfehlung Nr. 5:**
Definition einer positiven Kultur

Die klassische Limite beträgt $\geq 10^5$ Keime (CFU)/ml Urin. Allerdings kann bei jungen

Kindern mit häufiger Blasenentleerung bereits eine Urinkultur mit 10^4 Keimen (CFU)/ml Ausdruck einer Harnwegsinfektion sein (Evidenz überdurchschnittlich). Diese Besonderheit muss natürlich unter Berücksichtigung anderer klinischer und infektiöser Parameter bei der Beurteilung erfolgen.

Bei der Blasenpunktion beweist das Wachstum eines Keimes das Vorliegen einer Harnwegsinfektion unabhängig von der Keimzahl (Evidenz überdurchschnittlich).

Normalerweise weist das Vorhandensein von zwei Keimarten auf eine Kontamination hin. Vor allem bei Kindern unter 12 Monaten ist allerdings ein signifikantes Wachstum von zwei Keimen möglich (Evidenz gut). Am häufigsten kommt dabei ein gleichzeitiges Wachstum von *Escherichia coli* und *Enterokokkus faecalis* vor.

• **Empfehlung Nr. 6:**
Antibiotische Therapie

(Zwei neuere Studien^{2) 3)} werden im Anhang ausführlich diskutiert.)

1. Bei klinischem Verdacht einer Pyelonephritis bei Säuglingen in den ersten drei Lebensmonaten wird initial als Therapie empfohlen:
 - Amoxicillin (100 mg/kg/d i.v. in 4 Dosen) in Kombination mit einem Aminoglykosid (Evidenz hoch), danach Weiterführen der Therapie gemäss Antibiogramm.
2. Bei klinischem Verdacht einer Pyelonephritis bei älteren Kindern (> 3 Monate) werden folgende Therapien empfohlen:

Erste Wahl:

- Cephalosporin der dritten Generation, z.B. Ceftriaxon 50 mg/kg/d i.v. in 1 Dosis. Im Falle der Verwendung eines Cephalosporins hat die Schweizer Studie (siehe Anhang) gezeigt, dass eine i.v.-Applikation während drei Tagen ausreichend ist und anschliessend die Therapie mit einem oralen Cephalosporin der dritten Generation¹ für eine totale Behandlungsdauer von 10–14 Tagen weitergeführt werden kann.

Zweite Wahl:

- Amoxicillin + Aminoglykosid i.v. initial und Weiterführen der Therapie gemäss Antibiogramm. Die optimale Dauer der i.v.-Therapie wurde für solche Antibiotikakombinationen nicht untersucht. Das Problem beim Gebrauch von Cephalosporinen für die Therapie der Harnwegsinfektion bei jungen Kindern besteht in der fehlenden Sensibilität der Enterokokken (z.B. *Enterokokkus faecalis*) auf diese Antibiotikaklasse.

3. Bei klinischem Verdacht einer Zystitis (Kind afebril) wird als initiale Therapie empfohlen:
 - Cotrimoxazol²
 - Cephalosporin der dritten Generation^{1, 3}
 - Amoxicillin + Clavulansäure⁴
 - Ampicillin⁵

¹ z.B.: Cefixim 8 mg/kg/d in zwei Dosen, Cefibuten 9 mg/kg/d in einer Dosis, Cefpodoxim 8 mg/kg/d in zwei Dosen.

² in vitro Sensibilität von *E. coli* im Jahr 2000: 68%.

³ in vitro Sensibilität von *E. coli* im Jahr 2000: 99%.

⁴ in vitro Sensibilität von *E. coli* im Jahr 2000: 77%.

⁵ in vitro Sensibilität von *E. coli* im Jahr 2000: 56%.

• **Empfehlung Nr. 7:**
Bildgebende Abklärung während der akuten Phase der Infektion

Im Rahmen einer ersten Harnwegsinfektion wird ein Ultraschall der Nieren und Harnwege zum Ausschluss resp. Nachweis einer (obstruktiven) Malformation durchgeführt (Evidenz hoch).

Die Diagnose einer Pyelonephritis darf nicht aufgrund eines normalen Nierenultraschalls verworfen werden (Evidenz überdurchschnittlich).

Der Nierenultraschall vermag einen vesikoureteralen Reflux nicht sicher zu diagnostizieren, noch kann aufgrund des normalen Ultraschalls auf die Reflux-Diagnostik verzichtet werden (Evidenz überdurchschnittlich).

Ein i.v.-Pyelogramm ist nicht indiziert, weil es im Vergleich zum Ultraschall keine zusätzlichen Informationen vermittelt (Evidenz hoch).

Der Nachweis von Photodefekten in der DMSA-Szintigraphie stellt den «Gold-Standard» dar für die Identifikation akuter pyelonephritischer Läsionen. Allerdings lassen sich bei wiederholten Harnwegsinfektionen in der Anamnese mit der «positiven = pathologischen» Szintigraphie alte (Narben) und neue (pyelonephritische Herde) Läsionen nicht unterscheiden. Werden mit einer DMSA-Szintigraphie in der akuten Phase der Harnwegsinfektion keinerlei Läsionen gefunden, dann bedeutet dies, dass der Patient kein Risiko hat, Nierenparenchymnarben oder Langzeitfolgen zu erleiden.

Falls in der akuten Phase eine DMSA-Szintigraphie durchgeführt worden ist, sollte diese Untersuchung 6 Monate nach der Infektion wiederholt werden, um zwischen

akuten (= transienten) Läsionen und Nierenparenchymnarben unterscheiden zu können. Diese Untersuchung zählt allerdings nicht zu den Routineuntersuchungen in der akuten Phase einer Pyelonephritis (Evidenz mässig).

Falls die DMSA-Szintigraphie zur Verfügung steht, kann sie, insbesondere bei Säuglingen, in Einzelfällen mit Fieber ohne Fokus eine Pyelonephritis dennoch beweisen (Evidenz mässig).

• **Empfehlung Nr. 8:**
Bildgebende Untersuchungen im Anschluss an die Urininfektion

Zwei bis sechs Wochen nach der akuten Phase einer Harnwegsinfektion wird eine Miktions-Cysto-Urethrographie (MCUG) zum Ausschluss resp. Nachweis eines vesiko-ureteralen Refluxes sowie anderer vesikaler Pathologien, wie z.B. einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie oder beim Knaben von posterioren Urethralklappen, durchgeführt (Evidenz hoch).

Diese Untersuchung wird bei jedem Kind nach einer ersten febrilen Harnwegsinfektion und – ausser bei Mädchen nach dem 3. Lebensjahr mit eindeutigen Symptomen einer Zystitis – auch bei jeder afebrilen Harnwegsinfektion durchgeführt. Sie ist auch bei Mädchen mit rezidivierender Zystitis angezeigt.

Eine Kontroll-DMSA-Szintigraphie kann 6 Monate nach einer Pyelonephritis durchgeführt werden und ermöglicht die Identifikation von Nierenparenchymnarben (Evidenz gut). Die Darstellung narbiger Veränderungen des Nierenparenchyms ist v.a. bei vorhandenem vesiko-ureteralem Reflux und/oder nach rezidivierender Pyelonephritis wertvoll.

• **Empfehlung Nr. 9:**
Indikation einer antibiotischen Dauerprophylaxe

Bis zur Durchführung des MCUG wird eine antibiotische Prophylaxe verabreicht. Das ist besonders bei sehr jungen Kindern wichtig, bei denen häufig ein vesiko-ureteraler Reflux vorliegt und bei denen auch die Zeichen einer unteren Harnwegsinfektion (Pollakisurie, Dysurie, Algurie) oft fehlen. Eine antibiotische Dauerprophylaxe erfolgt im Falle eines vesiko-ureteralen Refluxes (Evidenz hoch); ausserdem bei rezidivierenden Pyelonephritiden, anderen urologischen Missbildungen oder Miktionsstörungen während des Tages (Enuresis diurna) (Evidenz überdurchschnittlich). Die empfohlenen Antibiotika sind:

- Bei Kindern in den beiden ersten Lebensmonaten: Amoxicillin: 10 mg/kg in 1 oder 2 Dosen.
- Bei > 2 Monate alten Kindern: Cotrimoxazol: 1–3 mg/kg Trimethoprim-Anteil in einer oder zwei Dosen. Trimethoprim: 1–3 mg/kg in einer oder zwei Dosen. Nitrofurantoin: 1–2 mg/kg nach dem 3. Lebensmonat in 1–2 Dosen.

Es gibt keine standardisierte Empfehlung für die Dauer der antibiotischen Prophylaxe. Einige Zentren stoppen die Prophylaxe bei Mädchen mit 4–6 Jahren und bei Knaben mit 2–5 Jahren, wenn es zu keinen Pyelonephritis-Rezidiven kommt. Andere Zentren verschreiben die Prophylaxe bis zum nachgewiesenen Verschwinden des Refluxes (MCUG nach einem Intervall von 1–2 Jahren). Bei Mädchen kann eine Prophylaxe unabhängig vom Alter und unabhängig vom Vorhandensein eines vesiko-

ureteralen Refluxes indiziert sein, wenn immer wieder Harnwegsinfektionen auftreten.

• **Empfehlung Nr. 10:**
Urinkulturen während des Follow-up

Beim Vorliegen eines vesiko-ureteralen Refluxes werden Urinkulturen bei allen klinischen Zeichen einer Harnwegsinfektion empfohlen (Evidenz hoch). In einigen Zentren werden systematisch monatliche Urinkontrollen in den ersten drei Monaten nach einer Harnwegsinfektion und danach in dreimonatigen Intervallen durchgeführt (Evidenz niedrig). Falsch positive Resultate sind häufig und machen die Beurteilung beim Fehlen von klinischen Symptomen schwierig.

• **Empfehlung Nr. 11:**
Abklärung von Miktionsproblemen während des Tages (Enuresis diurna)

Spezielle Aufmerksamkeit muss Miktionsproblemen zur Tageszeit, die nach einer Infektion persistieren, geschenkt werden. Eine Sphinkter-Detrusor-Dyssynergie kann der Entstehung rezidivierender Harnwegsinfektionen Vorschub leisten und zu einem sekundären vesiko-ureteralen Reflux führen (Evidenz hoch).

• **Empfehlung Nr. 12:**
Wann muss ein vesiko-ureteraler Reflux operiert werden

Die Operation eines vesiko-ureteralen Refluxes wird empfohlen, wenn die Durchführung einer antibiotischen Dauerprophylaxe ungenügend oder zweifelhaft ist (ungenügende Compliance) oder wenn trotz Prophylaxe weitere Harnwegsinfektionen auftreten.

Anhang: Zusammenfassung zweier neuerer Studien

Zwei kürzlich durchgeführte klinische Studien verwendeten die Narbenbildung nach einer akuten Pyelonephritis als Kriterium für den Erfolg der antibiotischen Therapie und verglichen die intravenöse mit der oralen Verabreichung der Antibiotika. Bei beiden Studien wurden Cephalosporine der dritten Generation für die intravenöse und die orale Therapie verabreicht.

Die erste Studie aus den USA²⁾ bei Kindern im Alter zwischen 1 und 24 Monaten zeigte, dass sich kein Unterschied fand bezüglich Nierenparenchymnarben-Bildung bei Patienten mit 14 Tagen Cefixim oral versus Patienten mit initial 3 Tagen Cefotaxim i.v. gefolgt von 11 Tagen Cefixim oral. Das CRP betrug im Mittel < 10 mg/l, und es wurden auch Kinder eingeschlossen, deren DMSA-Szintigraphie während der akuten Erkrankung keine Läsionen aufwies (mit fehlendem Risiko für eine Narbenbildung). Die geringe Prävalenz von Nierenparenchymnarben in dieser Studie belegt, dass es sich um ein Studienkollektiv von Kindern mit relativ milden resp. gutartigen Harnwegsinfektionen gehandelt haben muss.

Eine zweite Studie, welche in Genf und Zürich durchgeführt worden ist³⁾, hat eine initiale i.v.-Therapie mit Ceftriaxon während 3 Tagen mit anschliessender 12-tägiger peroraler Gabe von Cefixim mit einer 10-tägigen initialen i.v.-Gabe von Ceftriaxon mit anschliessend 5-tägiger oraler Cefixim-Therapie bei Kindern im Alter zwischen 4 Monaten und 16 Jahren verglichen. Die kurze i.v.-Therapie von drei Tagen ergab ähnliche Resultate wie die langdauernde i.v.-Therapie von 10 Tagen: Narbenbildung bei ei-

nem Drittel der Patienten. Im Studienkollektiv waren ausschliesslich Kinder eingeschlossen, die während der Akutphase in der DMSA-Szintigraphie Photondefekte aufgewiesen hatten.

Diese Studien zeigen, dass oral verabreichte Cephalosporine der dritten Generation eine gute Wirksamkeit aufweisen. Es muss beachtet werden, dass sich das Studienkollektiv der ersten Studie von demjenigen der Schweizer Studie wesentlich unterscheiden hat und dass wir deshalb zum heutigen Zeitpunkt keine ausschliesslich orale Therapie bei Patienten mit klinischem Verdacht einer Pyelonephritis empfehlen können.

Diese Studien haben auch gezeigt, dass das Kriterium des Alters nicht für eine ausschliesslich orale Therapie zugezogen werden kann, zumal das Risiko der Narbenbildung bei Kindern jenseits des ersten Lebensjahres mindestens ebenso gross ist wie bei Säuglingen. Die Verwendung klinischer (Intensität des Flankenschmerzes, Höhe des Fiebers) oder biologischer Kriterien (CRP) für den Entscheid, ob eine Therapie i.v. oder p.o. begonnen werden soll, war nicht Inhalt dieser Studien. Zwar hat das CRP eine gute Sensitivität in Bezug auf das Vorhandensein szintigraphischer Läsionen in der Akutphase aufgewiesen, allerdings war die Spezifität sehr niedrig. Das CRP lässt somit keine Selektion der Patienten zu, bei denen die Infektion zu Nierenparenchymnarben führt.

Referenzen

- 1) Jodal U et al., Vesico-ureteric reflux in children, Acta Paediatrica 1999 88 Suppl 431: 1-90.
- 2) Hoberman A et al., Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children, Pediatrics 1999 104: 79-86.

- 3) Benador D et al., Incidence of renal scarring in children treated for acute pyelonephritis with antibiotics initially administered intravenously for 3 days or 10 days, Arch Dis Child 2001 (in press).

Erarbeitet durch die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie (in alphabetischer Reihenfolge):

- M. Bianchetti
- F. Egli
- E. Girardin
- J.-P. Guignard
- E. Leumann
- T. J. Neuhaus
- C. Rudin

Redaktion:

E. Girardin, Genf

Deutsche Übersetzung:
C. Rudin, Basel, und T. J. Neuhaus, Zurich

Korrespondenz:

Prof. E. Girardin
Unité de Néphrologie-Métabolisme pédiatrique
HUG Hôpital des Enfants
CH-1211 Genève 14
Tel. 022 382 46 00
Fax 022 382 45 05
e-mail: eric.girardin@hcuge.ch

Behandlung der Harnwegsinfektionen beim Kind

Zusammenfassung der Empfehlungen

Empfehlung Nr. 1: Klinischer Verdacht auf eine Harnwegsinfektion

Eine Harnwegsinfektion muss bei jedem Säugling und Kind mit unklarem Fieber in Betracht gezogen werden.

Empfehlung Nr. 2: Unterscheidung zwischen Zystitis und Pyelonephritis

Für eine adäquate Behandlung eines Patienten ist es entscheidend, zwischen einer Zystitis und einer Pyelonephritis zu unterscheiden; nur Pyelonephritiden führen zu Nierenparenchymnarben und Langzeitfolgen.

Empfehlung Nr. 3: Methoden der Urinsammlung

Ein Säckchen-Urin vermag, solange die Kultur negativ ist, eine Harnwegsinfektion auszuschliessen. Allerdings führt diese Methode der Urinsammlung, insbesondere bei Kindern im ersten Lebensjahr, sehr häufig zu falsch positiven Urinbefunden. In dieser Altersgruppe stellen die Blasenpunktion oder der Blasenkatheterismus den «Gold-Standard» der Urinsammlung dar. Bei grösseren Kindern stellen die Urinsammlung mit dem Säckchen oder, wenn das Alter dies erlaubt, die Gewinnung eines Mittelstrahlurins die Methoden der Wahl dar.

Empfehlung Nr. 4: Urinkultur

Für die Diagnose einer Harnwegsinfektion wird eine Urinkultur benötigt. Die Verwendung von Streifen-tests (Stix) oder die Urinuntersuchung im Mikroskop sind nicht sensitiv genug, um damit die Diagnose einer Harnwegsinfektion, insbesondere im ersten Lebensjahr, stellen zu können.

Empfehlung Nr. 5: Definition einer positiven Kultur

Die klassische Limite beträgt $\geq 10^5$ Keime (CFU)/ml Urin. Allerdings kann bei jungen Kindern mit häufiger Blasenentleerung bereits eine Urinkultur mit 10^4 Keimen (CFU)/ml Ausdruck einer Harnwegsinfektion sein. Diese Besonderheit muss natürlich unter Berücksichtigung anderer klinischer und infektiöser Parameter bei der Beurteilung erfolgen.

Empfehlung Nr. 6: Antibiotische Therapie

- Bei klinischem Verdacht einer Pyelonephritis bei Säuglingen in den ersten drei Lebensmonaten wird initial als Therapie empfohlen:
 - Amoxicillin (100 mg/kg/d i.v. in 4 Dosen) in Kombination mit einem Aminoglykosid, danach Weiterführen der Therapie gemäss Antibiogramm.

- Bei klinischem Verdacht einer Pyelonephritis bei älteren Kindern (> 3 Monate) werden folgende Therapien empfohlen:

- Erste Wahl:* Cephalosporin der dritten Generation, z.B. Ceftriaxon 50 mg/kg/d i.v. in 1 Dosis. Im Falle der Verwendung eines Cephalosporins hat die Schweizer Studie (siehe Anhang) gezeigt, dass eine i.v.-Applikation während drei Tagen ausreichend ist und anschliessend die Therapie mit einem oralen Cephalosporin der dritten Generation¹ für eine totale Behandlungsdauer von 10–14 Tagen weitergeführt werden kann.
- Zweite Wahl:* Amoxicillin + Aminoglykosid i.v. initial und Weiterführen der Therapie gemäss Antibiogramm. Die optimale Dauer der i.v.-Therapie wurde für solche Antibiotikakombinationen nicht untersucht.

- Bei klinischem Verdacht einer Zystitis (Kind afebril) wird als initiale Therapie empfohlen:

- Cotrimoxazol²
- Cephalosporin der dritten Generation^{1,3}
- Amoxicillin + Clavulansäure⁴
- Ampicillin⁵

Empfehlung Nr. 7: Bildgebende Abklärung während der akuten Phase der Infektion

Im Rahmen einer ersten Harnwegsinfektion wird ein Ultraschall der Nieren und Harnwege zum Ausschluss resp. Nachweis einer (obstruktiven) Malformation durchgeführt. Die DMSA-Szintigraphie zählt nicht zu den Routineuntersuchungen in der akuten Phase einer Pyelonephritis.

Empfehlung Nr. 8: Bildgebende Untersuchungen im Anschluss an die Urininfektion

Zwei bis sechs Wochen nach der akuten Phase einer Harnwegsinfektion wird eine Miktions-Cysto-Urethrographie (MCUG) zum Ausschluss resp. Nachweis eines vesiko-ureteralen Refluxes sowie anderer vesikaler Pathologien, wie z.B. einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie oder beim Knaben von posterioren Urethralklappen, durchgeführt. Eine Kontroll-DMSA-Szintigraphie kann 6

Monate nach einer Pyelonephritis durchgeführt werden und ermöglicht die Identifikation von Nierenparenchymnarben.

Empfehlung Nr. 9: Indikation einer antibiotischen Dauerprophylaxe

Eine antibiotische Dauerprophylaxe erfolgt im Falle eines vesiko-ureteralen Refluxes; ausserdem bei rezidivierenden Pyelonephritiden, anderen urologischen Missbildungen oder Miktionsstörungen während des Tages (Enuresis diurna). Die empfohlenen Antibiotika sind:

- Bei Kindern in den beiden ersten Lebensmonaten: Amoxicillin: 10 mg/kg (1–2 Dosen).
- Bei > 2 Monate alten Kindern: Cotrimoxazol: 1–3 mg/kg Trimethoprim-Anteil in 1–2 Dosen. Trimethoprim: 1–3 mg/kg in 1–2 Dosen. Nitrofurantoin: 1–2 mg/kg nach dem 3. Lebensmonat in 1–2 Dosen.

Es gibt keine standardisierte Empfehlung für die Dauer der antibiotischen Prophylaxe. Einige Zentren stoppen die Prophylaxe bei Mädchen mit 4–6 Jahren und bei Knaben mit 2–5 Jahren, wenn es zu keinen Pyelonephritis-Rezidiven kommt. Andere Zentren verschreiben die Prophylaxe bis zum nachgewiesenen Verschwinden des Refluxes. Bei Mädchen kann eine Prophylaxe unabhängig vom Alter und unabhängig vom Vorhandensein eines vesiko-ureteralen Refluxes indiziert sein, wenn immer wieder Harnwegsinfektionen auftreten.

Empfehlung Nr. 10: Urinkulturen während des Follow-up

Beim Vorliegen eines vesiko-ureteralen Refluxes werden Urinkulturen bei allen klinischen Zeichen einer Harnwegsinfektion empfohlen. In einigen Zentren werden monatliche Urinkontrollen in den ersten drei Monaten nach einer Harnwegsinfektion und danach in dreimonatigen Intervallen durchgeführt.

Empfehlung Nr. 11: Abklärung von Miktionsproblemen während des Tages

Spezielle Aufmerksamkeit muss Miktionsproblemen während des Tages (Enuresis diurna), die nach einer Infektion persistieren, geschenkt werden.

Empfehlung Nr. 12: Wann muss ein vesiko-ureteraler Reflux operiert werden

Die Operation eines vesiko-ureteralen Refluxes wird empfohlen, wenn die Durchführung einer antibiotischen Dauerprophylaxe ungenügend oder zweifelhaft ist (ungenügende Compliance) oder wenn trotz Prophylaxe weitere Harnwegsinfektionen auftreten.

¹ z.B.: Cefixim 8 mg/kg/d in zwei Dosen, Cefitibuten 9 mg/kg/d in einer Dosis, Cefpodoxim 8 mg/kg/d in zwei Dosen.

² in vitro Sensibilität von *E. coli* im Jahr 2000: 68%.

³ in vitro Sensibilität von *E. coli* im Jahr 2000: 99%.

⁴ in vitro Sensibilität von *E. coli* im Jahr 2000: 77%.

⁵ in vitro Sensibilität von *E. coli* im Jahr 2000: 56%.

La maladie coeliaque et son nouveau marqueur diagnostic, l'anticorps antitransglutaminase tissulaire (TGT)

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 11, No. 6, 2000: 39)¹

Le gluten est la partie protidiques du blé, de l'orge et du seigle, qui confère à la farine ses propriétés d'agglutination et qui la rend propice à la cuisson du pain. La fraction alcool-soluble du gluten contient des prolamines, qui sont toxiques pour la muqueuse intestinale des malades coeliaques en raison de leur teneur élevée en proline et glutamine.

L'anticorps anti-endomysium IgA est le marqueur le plus spécifique du diagnostic de la maladie coeliaque. En 1997, la transglutaminase tissulaire (TGT) a été identifiée comme l'un des antigènes de cet auto-anticorps¹. La TGT est une enzyme intracellulaire ubiquitaire, qui catalyse des liaisons covalentes entre des protéines. La TGT est un catalyseur spécifique pour les protéines donatrices de groupes glutamiques, donc aussi pour la gliadine. Lors d'atteinte cellulaire, la TGT pénètre dans l'espace extracellulaire, où elle peut catalyser irréversiblement des liaisons covalentes entre différentes gliadines, ou se lier elle-même à l'une ou l'autre gliadine¹. Les complexes de protéines ainsi créés constituent de nouveaux antigènes. Ils provoquent d'une part la formation des anticorps antigliadines et des anticorps anti-TGT des classes IgG et IgA et d'autre part l'activation de lymphocytes T spécifiques pour la gliadine, et ainsi finalement une réaction inflammatoire puis la destruction de la muqueuse intestinale².

On attribue également à l'anticorps anti-TGT un mécanisme pathogénique. Cet anticorps peut inhiber les effets du Transfor-

ming Growth Factor β (TGF), ce qui inhibe à son tour la différenciation des cellules épithéliales cryptiques de la muqueuse intestinale³. Sans TGF β , la muqueuse ne peut pas former de villosités.

Comme les complexes TGT-gliadine ont été identifiés comme l'antigène le plus important des anticorps antiendomysium, l'on peut s'attendre à une sensibilité et spécificité semblables des anticorps anti-TGT et des anticorps antiendomysium. En effet, il existe une bonne corrélation entre les 2 tests⁴; cependant, la sensibilité (92 à 100 %), la spécificité (94 à 98%) et la valeur prédictive positive (94–98%) sont légèrement plus basses pour les anticorps anti-TGT IgA, en comparaison avec les anticorps antiendomysium IgA.

Dans ce contexte il faut relever l'importance capitale de la pureté et de la provenance de l'antigène utilisé pour l'analyse des anticorps anti-TGT IgA, pour le résultat du test et sa qualité^{5,6}.

La recherche des anticorps anti-TGT IgA est un test ELISA. Ce test est simple et son interprétation ne dépend pas de l'examineur, comme c'est le cas pour les anticorps antiendomysium. Ainsi, ce test se prête tant au dépistage de la maladie coeliaque qu'au contrôle de l'évolution chez les malades coeliaques sous régime sans gluten. Cependant, à l'heure actuelle, il est encore recommandable de confirmer une suspicion de maladie coeliaque par la recherche des anticorps antiendomysium. Pour la recherche des anticorps anti-TGT IgA il faut, comme pour les autres anticorps de la maladie coeliaque, du sérum ou du plasma. Les grands laboratoire suis-

ses réalisent ces analyses eux-mêmes; (l'Institut Viollier adresse ses analyses à l'IKMI à St-Gall mais introduira ce test bientôt lui-même; l'Hôpital Universitaire de Zurich [1 ml de sang EDTA pour l'ensemble de la sérologie]; IKMI St-Gall [2 ml de sang, pour toute la sérologie]). Pour ces analyses, il faut que le sang ne soit pas hémolysé. Le sang peut être prélevé de manière capillaire ou veineuse. Les valeurs normales sont définies par chaque laboratoire et sont rendues en chiffres absolus. Il s'agit de la mesure d'une densité optique.

Résumé

Pour le dépistage de la maladie coeliaque, il est recommandé de rechercher les anticorps antigliadine IgG et IgA ainsi que les anticorps anti-TGT IgA. Il convient de déterminer toujours le taux total des IgA, car le déficit en IgA est fréquent chez les malades coeliaques (3%). La suspicion de maladie coeliaque doit être corroborée par les anticorps antiendomysium IgA. **La biopsie intestinale est toujours exigée à titre de preuve du diagnostic.** La recherche des anticorps anti-TGT IgA est une méthode appropriée pour le suivi des malades coeliaques sous régime.

Références

Voir le texte allemand.

Denise Herzog, St-Gall

Traduction: A. Corboz, La Chaux-de-Fonds

¹ http://www.ssp.hin.ch/paediatrica/vol11/n6/zoeliakiemark_ge.htm

Helicobacter pylori en pédiatrie: Comment tester, qui tester, quand tester?

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 11, No. 6, 2000: 40–42)¹

Introduction

L'infection à *Helicobacter* est, au niveau planétaire, l'une des plus fréquentes et elle s'acquiert, à l'instar de la majorité des agents pathogènes intestinaux, à l'âge pédiatrique¹. Alors que dans les pays en voie de développement, une colonisation par *Helicobacter pylori* est trouvée dans 80% de la population, la prévalence diminue actuellement en Europe et en Amérique du Nord, pour se situer entre 30 et 50%². Le mode de transmission précis n'est pas connu, différentes études suggèrent une transmission féco-orale, respectivement oro-orale³.

Helicobacter pylori et maladies

Plusieurs maladies associées à *Helicobacter* sont bien documentées, telle que la gastrite chronique, la maladie ulcéreuse et le carcinome gastrique. En pédiatrie, l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal sont indubitablement associés à la présence d'une infection par *Helicobacter pylori*, la fréquence de récurrence pouvant être réduite par une éradication adéquate^{4,5}. Les éventuelles séquelles tardives sont mises en relation avec des propriétés spécifiques tant de la bactérie que de l'hôte. Par exemple, l'expression du gène A associé à la cytotoxine sérique semble favoriser l'intensité de la gastrite chronique et la genèse de l'ulcère peptique⁶.

Plusieurs méthodes diagnostiques sont à disposition pour prouver l'infection par *Helicobacter pylori*, tant pour les enfants que pour les adultes⁷. Alors que l'attitude diagnostique et thérapeutique est claire lors de la présence d'un ulcère à *Helicobacter pylori*⁸, de nombreuses questions restent sans réponses dans le contexte de douleurs abdominales chroniques récidivantes de l'enfant et de l'infestation par *Helicobacter pylori*. Bien que le traitement d'éradication améliore sporadiquement les douleurs abdominales chroniques récidivantes⁹, et bien que l'éradication à l'âge pédiatrique pourrait être un mode de prévention efficace de l'ulcère et du carcinome gastrique de l'adulte, les informations actuelles ne suffisent pas pour recommander un dépistage général d'*Helicobacter pylori* soit chez les enfants asymptomatiques, soit chez les enfants présentant de douleurs abdominales chroniques récidivantes¹⁰.

Les recommandations de la conférence de consensus de l'ESPGHAN¹¹ peuvent servir de guide pour le diagnostic et le traitement des maladies associées à *Helicobacter pylori* chez les enfants (*tableau 1*). Dans ces directives, on recommande une grande retenue lorsqu'il s'agit de rechercher les causes et traiter des symptômes abdominaux non spécifiques potentiellement associés à *Helicobacter pylori*.

Toutefois il faut ajouter que dans certains pays, on a choisi pour les enfants manifestant des douleurs abdominales chroniques récidivantes un traitement probatoire, c'est à dire que l'on procède en première intention à un diagnostic non invasif d'*Helicobacter pylori* et à un traitement d'éradication (Oméprazol, Clarithromycine, Amoxicilline): l'on ne procède qu'en deuxième

Tableau 1: **concensus¹¹⁾ de l'ESPGHAN***

H. Pylori en pédiatrie:
<ul style="list-style-type: none"> • H. Pylori est une cause de gastrites chroniques en pédiatrie. • H. Pylori est associé aux ulcères gastriques et duodénaux. • L'éradication d'H. Pylori est suivie de la guérison de la gastrite. • L'éradication est suivie de la guérison définitive de l'ulcère duodénal.
Diagnostic et traitement
<ul style="list-style-type: none"> • En pédiatrie, il n'existe pas de tableau spécifique de l'infection par H. Pylori, ni de justification au dépistage chez les enfants dyspeptiques. • La recherche et la preuve d'une infection par H. Pylori ne devraient être entreprises que si les symptômes justifient un traitement d'éradication. • La gastroduodénoscopie est la méthode d'investigation recommandée chez les enfants dyspeptiques. • Les méthodes sérologiques n'ont pas d'utilité en pédiatrie. • Le test respiratoire à l'urée marquée au C13 est un moyen de diagnostic fiable.

¹ http://www.ssp.hin.ch/paediatrica/vol11/n6/hpyloriwww_ge.htm

* ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

intention, lors d'échec de traitement, à une exploration endoscopique.

Diagnostic

Plusieurs alternatives invasives et non invasives sont à disposition du médecin pour le diagnostic d'une infection à *Helicobacter pylori*.

Méthodes d'investigation non invasives

Test respiratoire à l'Urée marquée au C¹³

De l'urée marquée au C¹³ est ingérée par voie orale, puis hydrolysée par l'uréase produite par l'*Helicobacter pylori*, pour être scindée en CO₂ et en Ammonium. 30 minutes avant l'ingestion de l'isotope stable C¹³, ainsi que 30 minutes plus tard, le CO₂¹³ est récolté dans l'air expiré, puis mesuré soit par spectrométrie infrarouge soit par spectrométrie atomique. La validité de cette méthode, en particulier pour la photospectrométrie à l'infrarouge qui est techniquement moins délicate, a été bien établie à l'âge pédiatrique^{12) 13) 14)}.

Recherche d'*Helicobacter* dans les selles (test antigénique dans les selles)

Cette technique recherche la présence d'un antigène spécifique à *Helicobacter pylori* dans les selles¹⁵⁾. Il s'agit d'un test ELISA (Premier Platinum HpSa Enzyme Immunoassay Meridian Diagnostics Inc, Cincinnati, Ohio). Ce test ELISA donne une réponse qualitative. En ce qui concerne sa sensibilité et sa spécificité, ce test est presque égal¹⁶⁾ au test respiratoire par de l'urée marquée au C¹³, et peut être réalisé, contrairement

à celui-ci, également chez les enfants non collaborants. Le test peut servir tant au diagnostic primaire qu'au contrôle d'éradication, quoi que les informations soient encore insuffisantes quant à la fiabilité de ce test fécal pour le contrôle d'éradication chez les enfants^{17) 18) 19)}. En pratique, rappelons qu'il ne faut utiliser que des échantillons de selles fraîches. Jusqu'à l'analyse, les selles doivent être stockées au maximum pendant 72 heures et doivent être stockées dans un récipient étanche, à une température de 2 à 8°, pour le transport au laboratoire. Si ce n'est pas possible, les selles doivent être congelées et envoyées congelées au laboratoire.

Sérologies pour *Helicobacter*

Dosage sérique et tests rapides: ces tests ne sont pas recommandés en pédiatrie, car les informations concernant le décours sérologique d'une infection à *Helicobacter pylori* en pédiatrie sont insuffisantes et les valeurs limites ne sont pas connues: ainsi, ces tests ne renseignent pas sur l'état actuel de l'infection. La sérologie est par conséquent également inapte au contrôle de l'éradication.

Tests invasifs

Endoscopie et biopsies à la recherche d'*Helicobacter pylori*

La recherche endoscopique et histopathologique est la méthode de référence pour la preuve d'une infection par *Helicobacter pylori* chez les enfants. Par cette méthode la gastrite associée à *Helicobacter* et d'autres pathologies peuvent également être mises en évidence de même que l'ulcère duodénal.

Test à l'uréase

Ce test rapide est basé sur la production d'uréase par *Helicobacter pylori*. La biopsie gastrique est placée dans un milieu contenant de l'urée. L'activité de l'uréase, et la production d'ammonium associée, provoquent un changement de pH qui peut être mis en évidence par un indicateur approprié.

Recherche par PCR

Extraction de DNA d'une biopsie antrale. Utilisation exclusivement scientifique actuellement (Hybridisation, quantification).

Cultures

Les cultures ne peuvent se faire qu'à base de biopsies gastriques et servent à l'établissement d'un antibiogramme.

Résumé

Un bon nombre de méthodes de recherche d'*Helicobacter pylori* bien validées, également pour les enfants, sont à disposition du médecin. Actuellement, il n'existe pas d'argument pour un dépistage général d'*Helicobacter pylori* chez les enfants manifestant des douleurs abdominales chroniques récidivantes. Le contrôle d'éradication est pour l'instant la seule bonne indication pour la réalisation d'un test à *Helicobacter pylori*.

La probabilité d'une infection à *Helicobacter pylori* est bien plus élevée chez les enfants originaires de pays du tiers-monde que chez les enfants originaires de pays industrialisés.

Un traitement probatoire, donc un traitement d'éradication après recherche pri-

maire non invasive d'*Helicobacter pylori*, ne peut pas être recommandé à titre de stratégie d'investigation et de traitement pour les douleurs abdominales chroniques de l'enfance. En présence de douleurs abdominales dont l'origine pourrait être organique, l'endoscopie est recommandée. Lorsqu'une gastrite associée à *Helicobacter pylori* est prouvée, l'on peut prescrire un traitement d'éradication, tout en sachant que la symptomatologie peut perdurer. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les rapports entre la colonisation par *Helicobacter pylori*, l'étiologie des douleurs abdominales chroniques récidivantes et la genèse du carcinome gastrique de l'estomac de l'adulte.

Références

- 1) Malaty HM; Graham DY; Wattigney WA; Srinivasan SR; Osato M; Berenson GS. *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12 years follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 279-82.
- 2) Covacci A; Telford JL; Del Giudice G; Parsonnet J; Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-33.
- 3) Thomas JE, Gibson GR, Dale A, Weaver LZ. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340: 1194-1195.
- 4) Rowland M, Drumm B. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in childhood. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7: 553-59.
- 5) Yeung CK, Fu KH, Yuen KY, Ng WF, Tsang TM, Branicki FJ, Saing H. *Helicobacter pylori* and associated duodenal ulcer. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1212-16.
- 6) Celik J, Su B, Tiren U, Finkel Y, Thoresson AC, Engstrand L, Sandstedt B, Bernander S, Normark S. Virulence and colonization-associated properties of *Helicobacter pylori* isolated from children and adolescents. *J Infect Dis* 1998; 177: 247-252.
- 7) Ni YM, Lin JT, Huang SF, Yang JC, Chang MH. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. *J Pediatr* 2000; 136: 823-27.
- 8) Rowland M, Imrie C, Bourke B, Drumm B. How should *Helicobacter pylori* infected children be managed? *Gut* 1999; 45: 36-39.
- 9) Frank F, Stricker T, Stallmach T, Brägger C. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 424-27.
- 10) Macarthur C, Saunders N, Feldman W, Ipp M, Winders-Lee P, Roberts S, Best L, Sherman P, Pencharz P, Veldhuyzen van Zanten S. *Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 822-23.
- 11) Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* Infection in children: A consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207-13.
- 12) Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, Alvarez F, Russo P, Seidman E. Accuracy of the ¹³C-urea breath test in diagnosing *Helicobacter pylori* gastritis in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 59-62.
- 13) Cadranet S, Corvaglia L, Bontems P, Deprez C, Glupczynski Y, Van Riet A, Keppens. Detection of *Helicobacter pylori* infection in children with a standardized and simplified ¹³C-urea breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 275-80.
- 14) Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetherington C, Durnin M, Drumm B. Carbon ¹³C-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1997; 131: 815-820.
- 15) Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschi AM, Gasbarrini G, O'Morain C, Garcia JM, Quina M, Tytgat GN. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet* 1999; 354: 30-33.
- 16) Rothenbacher D, Inceoglu J, Bode G, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. *J Pediatr* 2000; 136: 744-48.
- 17) Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A, de'Angelis GL, Strisciuglio P. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimen by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicenter Italian study. *BMJ* 2000; 320: 347-48.
- 18) Braden B, Posselt HG, Ahrens P, Kitz R, Dietrich CF, Caspary WF. New immunoassay in stool provides an accurate noninvasive diagnostic method for *Helicobacter pylori* screening in children. *Pediatrics* 2000; 106: 115-7.
- 19) Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G, O'Morain C, Pajares Garcia JM, Quina M, Tytgat GN. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 925-29.

J. Spalinger, Lucerne

e-mail: Johannes.Spalinger@ksl.ch

Traduction: A. Corboz, La Chaux-de-Fonds

La situation nutritionnelle des enfants en âge scolaire et place de l'alimentation dans les programmes scolaires en Suisse

Cet article est paru dans le Bulletin de l'OFSP No. 39 du 25 septembre 2000

L'alimentation joue un rôle important dans la santé de l'être humain. Elle permet d'agir préventivement sur de nombreuses maladies. Une alimentation équilibrée et un comportement adéquat en la matière constituent donc des facteurs économiques importants pour ce qui est de la santé publique. Si, jadis, l'éducation nutritionnelle et les apprentissages correspondants étaient principalement l'affaire de la famille et se pratiquaient autour de la table familiale, on observe qu'actuellement ces tâches incombent toujours davantage au secteur public, donc également à l'instruction publique. Pour cette raison, l'éducation nutritionnelle occupe une position clé dans le concept de promotion de la santé dans les écoles. L'importance de ce concept est d'ailleurs clairement exprimée dans le document «Santé 21» que l'OMS a édité pour l'Europe.

En 1984, 1991 et aussi en 1998, les Rapports suisses sur l'alimentation traitaient déjà de l'éducation nutritionnelle et de l'alimentation des écoliers. Un certain nombre de carences et de lacunes parmi certains groupes d'élèves avaient alors été constatées. Un postulat accepté par le Conseil fédéral en 1994 (94.3533) demandait déjà que les élèves de tous les degrés scolaires soient mieux informés et qu'ils apprennent ce que signifient une consommation et une alimentation bénéfiques pour la santé. Comme le montrent les résultats du 4^e Rapport suisse sur l'alimentation, les tendances actuelles en matière d'alimentation, avec ses deux extrêmes que sont l'excès de poids, l'obésité en particulier, et l'insuffisance pondérale, principalement liée à l'anorexie, touchent toujours davan-

tage les enfants et les adolescents. Ce constat inquiétant requiert des mesures urgentes. Pour cette raison, le Secrétariat général de la Conférence suisse des directeurs cantonaux de l'instruction publique CDIP a approuvé une proposition de la Commission fédérale de l'alimentation et de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) demandant de mener une étude sur le comportement alimentaire actuel des élèves, d'introduire l'enseignement de l'alimentation dans les programmes scolaires et de proposer des mesures en vue d'améliorer la situation.

Le présent rapport traite du comportement alimentaire des élèves ces dix à quinze dernières années en se fondant sur quinze études et enquêtes, certaines d'entre elles étant publiées intégralement. Parallèlement à l'excès de poids dont il a déjà été question (dans certains groupes, le problème concerne jusqu'à 30 % des élèves), on observe également, tous âges confondus, certaines carences, p. ex. vitamine B₆, fer et calcium. A l'adolescence, les jeunes filles ont souvent un apport énergétique insuffisant. On observe que le petit déjeuner devient de plus en plus léger, quand il n'est pas carrément supprimé, tandis qu'un repas du soir tardif et riche en calories devient une habitude de plus en plus courante. De nombreuses études indiquent également qu'une intervention externe peut améliorer durablement le comportement alimentaire et par conséquent l'alimentation des enfants.

Le point sur le thème de l'alimentation dans l'enseignement scolaire est fait au moyen d'un questionnaire rédigé en toute indépen-

dance et d'au moins un entretien avec les responsables de la promotion de la santé de la direction de l'instruction publique des 26 cantons. Les aspects suivants ont été privilégiés:

- place de «l'alimentation» dans le programme d'études
- programmes spéciaux consacrés à l'alimentation
- disciplines dans lesquelles le thème de l'alimentation est enseigné
- offre et organisation des repas pris à l'école
- élaboration de supports d'enseignement consacrés à l'alimentation
- assistance, par des professionnels, en matière d'alimentation
- propositions pour améliorer les connaissances des élèves en matière d'alimentation
- besoins relatifs à l'école et «l'alimentation»

Les résultats montrent qu'à l'heure actuelle, le thème de l'alimentation est encore inscrit au programme du secondaire I des vingt-six cantons. Les réformes annoncées et les mesures d'économie prévues diront si l'enseignement de l'économie familiale pourra être maintenu et comment. Vingt-deux cantons traitent de la question de l'alimentation dans les classes primaires; ils sont moins nombreux à le faire à l'école enfantine ou dans le secondaire II. Si l'enseignement de cette matière laisse une grande liberté d'action, il n'en demeure pas moins que les enseignants se heurtent fréquemment à des difficultés en matière d'environnement et de santé, des domaines qui leur demandent généralement

d'aborder des thèmes nouveaux, pour lesquels ils ne bénéficient pas forcément d'une préparation suffisante. La question qui se pose ici est donc celle de savoir dans quelle mesure l'intervention de spécialistes externes peut être utile ou s'avère carrément impérative.

De nombreux cantons ont des programmes spéciaux consacrés à l'alimentation; souvent les programmes existants ne sont exploités qu'à un niveau régional. Quatre programmes ou projets peuvent être qualifiés d'excellents et sont présentés de manière circonstanciée dans le présent rapport, tout comme un projet ayant cours à l'étranger. Il s'agit de «Pausenkiosk», kiosque-récréé en Suisse centrale, du projet «Energienmanagement», gestion de l'énergie en Suisse orientale, du programme «Je t'invite – Viens découvrir les aliments» et de «l'Alimentarium, musée de l'alimentation», tous deux en Suisse romande, et de «Ernährungserziehung bei Kindern» programme d'éducation nutritionnelle des enfants mené dans le Bad-Württemberg. Par ailleurs, des campagnes sporadiques de type une pomme ou du lait pour la récréation ou encore une journée du lait sont organisées dans de nombreux secteurs scolaires.

Certains cantons prévoient de réaliser un des projets cités ou d'organiser d'autres actions, comme par exemple «fourchette verte» ou «Gsunder Znüni». D'autres projets ont pour but de dépister d'éventuels troubles du comportement alimentaire à un stade précoce et d'amener les personnes concernées à suivre un traitement. Des repas scolaires ont lieu occasionnellement dans les différents degrés, école

enfantive incluse, avec, parfois, la participation des parents. Dans les degrés supérieurs, il est fréquent que les élèves aient la possibilité de manger au restaurant scolaire. Le thème de l'alimentation n'est pas à proprement parler une discipline scolaire, mais la matière est enseignée de façon interdisciplinaire dans les différents degrés scolaires. L'art et la manière d'enseigner est fonction des compétences de chaque enseignant.

Les supports d'enseignement sont relativement abondants. Certains sont très attractifs et ont beaucoup de succès; relevons toutefois que bien souvent, ils ne font pas l'objet d'une évaluation qualitative par des professionnels. Cette remarque vaut également pour les supports spécifiques tels que CD-Rom et cassettes vidéo. Les ouvrages actuellement les plus répandus sont «Tiptopf», «Peperoni» et «Haushalten mit Pfiff», en langue allemande. Certains cantons profitent du fait qu'ils révisent leurs programmes d'études pour élaborer de nouveaux supports ou compléter des supports existants. Dans la plupart des cantons, les enseignants peuvent demander à être secondés par des conseillers internes, ceux-ci n'étant pas forcément des spécialistes des questions d'alimentation. Quelques rares cantons font en outre appel à des services externes ou semi-externes.

Toutes les personnes interrogées sont unanimes pour dire que l'enseignement de l'alimentation peut et doit être amélioré, par exemple au moyen de programmes spéciaux relevant de la formation de base, d'activités pratiques interdisciplinaires, d'une

sensibilisation accrue des enseignants, d'un enseignement de type atelier ou de la collaboration de spécialistes externes. Au chapitre des besoins spécifiques, les personnes interrogées dans les cantons mentionnent: l'inscription du thème de l'alimentation dans les programmes, l'instauration d'un enseignement de l'alimentation dès l'école enfantive, l'élaboration d'une documentation de cours, la mise sur pied d'actions concrètes, l'extension (et non le démantèlement) du cours d'économie familiale et une collaboration accrue avec des diététicien(ne)s. Quant au matériel pédagogique, les personnes interviewées citent surtout les besoins de supports de qualité qui présentent des exemples simples, des CD-roms, une page Internet «Enfant et Ecole», ainsi qu'une centrale d'informations et de coordination.

Le thème de l'alimentation devrait être mieux enseigné et de manière plus intensive pendant toute la durée de la formation et de la formation continue. Les écoles enfantines et les écoles primaires devraient être dotées d'équipements de cuisine conçus spécialement pour les enfants et, au niveau du secondaire, les élèves devraient pouvoir trouver des restaurants scolaires proposant des repas de qualité et adaptés aux connaissances nutritionnelles actuelles. A l'échelle suisse, il y aurait lieu de prévoir régulièrement des enquêtes sur les comportements alimentaires des élèves, par exemple dans le cadre des visites médicales scolaires.

Les résultats des enquêtes permettent de tirer les conclusions suivantes et d'énoncer les mesures ci-après:

1. A l'heure actuelle, le thème de l'alimentation joue un rôle central à l'école et occupe une place très importante en promotion de la santé. L'alimentation doit faire partie des programmes d'études de tous les niveaux de la scolarité, de l'école enfantine jusqu'au secondaire II, soit sous la forme d'un enseignement spécifique, soit sous la forme de projets pluridisciplinaires, avec intégration dans d'autres disciplines. Il convient d'accorder davantage de place au thème de l'alimentation lors de la formation et du perfectionnement des enseignants et des enseignants en économie familiale. Il faut aussi réfléchir à l'opportunité de l'intervention de spécialistes externes au milieu scolaire (cf. projets menés en Suisse romande et programme d'éducation nutritionnelle dans le Bade-Wurtemberg).
 2. Il existe de grandes différences entre les cantons, tant au niveau des plans d'études, qu'au niveau de la mise en œuvre. La coordination et la coopération entre les cantons devraient être encouragées par la création d'un centre supra régional d'information, de documentation et de coordination. Un centre de ce type faciliterait par ailleurs la circulation de projets et de supports pédagogiques qui ont fait leurs preuves.
 3. Pour que le message passe dans les familles, il faut multiplier les contacts avec les familles et privilégier l'information du public en matière de comportement alimentaire et d'éducation nutritionnelle.
- L'école devrait jouer un rôle plus dynamique dans ce domaine. Une attention toute particulière doit être accordée à l'alimentation dans certains groupes sociaux et ethniques.
4. Dans le cadre des visites médicales scolaires, il faut effectuer régulièrement des enquêtes épidémiologiques portant sur le comportement et les habitudes alimentaires des enfants et permettre ainsi une validation des différentes interventions. Un groupe «alimentation» spécialement formé au sein du groupe de promotion de la santé pourrait fournir l'appui indispensable.
 5. La composition des menus servis dans les restaurants scolaires devrait servir d'exemple en matière d'équilibre alimentaire et devrait aider à influencer positivement le comportement alimentaire des écoliers.
 6. Les nouveaux développements que connaît la promotion de la santé en matière d'alimentation doivent être soutenus avec les moyens financiers correspondants.

Remarque:

Le rapport entier de 70 pages peut être obtenu en français ou en allemand à l'adresse suivante:
*BAG, Fachstelle Ernährung
3003 Bern*

Office fédéral de la santé publique
Service Nutrition

Die Ernährungssituation von Schulkindern und das Thema Ernährung im Schulunterricht in der Schweiz

Dieser Artikel ist im BAG-Bulletin Nr. 39 vom 25. September 2000 erschienen

Früher waren Familie und Familientisch der Ort, an dem Ernährungserziehung hauptsächlich praktiziert wurde, heute aber verschiebt sich diese Aufgabe immer mehr in den öffentlichen Bereich und damit auch in die Schulen. Ein vom Bundesrat 1994 entgegengenommenes Postulat (94.3533) verlangt in allen Schulstufen mehr Information und Aufklärung über ein gesundes Ernährungsverhalten. Das heutige Essverhalten mit den beiden extremen Folgen – Übergewicht einerseits, Untergewicht andererseits – hat auch bei Kindern und Jugendlichen bedenkliche Ausmasse angenommen. Dies ruft dringend nach Massnahmen. Deshalb hat das Generalsekretariat der Schweizerischen Konferenz der kantonalen Erziehungsdirektoren (EDK) dem Vorschlag der EEK und des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) zugestimmt, eine Untersuchung über die heutige Ernährungssituation von Schulkindern und das Thema Ernährung im Schulunterricht durchzuführen und Verbesserungsmassnahmen zu formulieren. Der Bericht der Arbeitsgruppe Schule und Ernährung liegt nun vor; hier eine Zusammenfassung mit den wichtigsten Ergebnissen.

Übergewicht, Untergewicht, Unterversorgung mit Nährstoffen

Der Bericht stellt die Ernährungssituation von Schulkindern in den letzten 10 bis 15 Jahren anhand von 15, zum Teil ausführlich publizierten Studien und Ernährungserhebungen dar. Neben dem bereits erwähnten Übergewicht (in speziellen Gruppen bis zu 30% der Schülerinnen und Schüler) werden in allen Altersstufen aber auch Unterversorgung mit einzelnen Nähr-

stoffen festgestellt, zum Beispiel für Vitamin B₆, Eisen und Calcium. In der Adoleszenz ist die Energiezufuhr bei den jugendlichen Frauen oft zu gering. Ein Frühstück wird zunehmend spärlicher oder gar nicht eingenommen, dafür spielt eine kalorienreiche Spätmahlzeit eine immer wichtigere Rolle. Manche Studien zeigen, dass durch geeignete Interventionen das Essverhalten und damit die Ernährung der Kinder nachhaltig verbessert werden kann.

Ernährung im Schulunterricht: Die Situation in den Kantonen

Das Thema Ernährung im Schulunterricht wurde anhand eines Fragebogens und mindestens einem Interview mit den Verantwortlichen der Gesundheitsförderung der 26 kantonalen Erziehungsdepartemente erfasst. Zwar ist das Thema Ernährung auf der Sekundarstufe I in allen 26 Kantonen im Lehrplan noch enthalten, die angekündigten Reformen und Sparmassnahmen werden jedoch zeigen, in welcher Form sich der Hauswirtschaftsunterricht in dieser Schulstufe halten kann oder überhaupt gestrichen wird. In 22 Kantonen ist das Thema Ernährung im Lehrplan der Primarschulstufe vorhanden, etwas seltener im Kindergartenbereich und in der Sekundarschulstufe II. Die Umsetzung des Lehrplanstoffes lässt viel Freiheit zu, bereitet aber mancherorts im Bereich Umwelt und Gesundheit Probleme, da die Lehrkräfte in diesem Bereich zunehmend neue Themen übernehmen müssen, für die sie oftmals zu wenig vorbereitet sind. Es stellt sich deshalb die Frage, inwieweit externe Fachkräfte hier einspringen sollen oder müssen.

In vielen Kantonen bestehen spezielle Programme zum Thema Ernährung, die z.T. nur regional angewendet werden. Vier Programme oder Projekte sind herausragend und werden zusammen mit einem ausländischen Projekt im Detail beschrieben: der Pausenkiosk in der Innerschweiz, das Projekt Energiemanagement in der Ostschweiz, «je t'invite – viens découvrir les aliments» sowie das Alimentarium in der Westschweiz und das Programm «Ernährungserziehung bei Kindern» in Baden-Württemberg. Einzelne Aktionen wie Pausenapfel, Pausenmilch oder ein Milchtag werden in manchen Schulgemeinden angeboten. In einzelnen Kantonen ist geplant, eines der genannten Projekte einzuführen oder auch andere Aktionen wie «Gsunder Znüni» oder «fourchette verte» durchzuführen. Andere Projekte haben das Ziel, Essstörungen früher zu erkennen und die Betroffenen einer Behandlung zuzuführen. Gemeinsame Schulumahlzeiten werden sporadisch in den verschiedenen Schulstufen inklusive Kindergarten durchgeführt, gelegentlich auch mit Einbezug der Eltern. In den höheren Schulstufen können sich Schülerinnen und Schüler mancherorts in der Mensa der Schule verpflegen.

Das Thema Ernährung ist kein eigenes Schulfach, wird aber interdisziplinär in verschiedenen Schulstufen unterrichtet. Die Art und Weise liegt in der Kompetenz der Lehrkräfte. Die zur Verfügung stehenden Lehrmittel sind recht zahlreich, zum Teil sehr ansprechend und attraktiv, unterliegen aber oftmals keiner qualitativen fachlichen Beurteilung. Dies gilt auch für spezielle Unterlagen wie CD-ROMs oder Videos. Am verbreitetsten sind zurzeit die Lehrbücher

«Tiptopf», «Peperoni» und «Haushalten mit Pfiff». Einzelne Kantone haben im Rahmen der Überarbeitung der Lehrpläne auch neue oder erweiterte Unterlagen in Bearbeitung. Den Lehrpersonen stehen in den meisten Kantonen interne Berater zum Thema Ernährung zur Verfügung, auch wenn diese primär keine Ernährungsfachleute sind. In wenigen Kantonen sind zusätzlich externe oder halbexterne Fachstellen engagiert.

Nötig sind Verbesserung des Unterrichts und Weiterbildung für Lehrkräfte

Alle Befragten sind sich einig, dass der Unterricht bezüglich Ernährung verbessert werden kann und muss, zum Beispiel durch Bildung von Schwerpunktprogrammen in der Grundausbildung, durch fachübergreifende praktische Aktivitäten, durch grössere Sensibilisierung der Lehrkräfte, Werkstattunterricht und Einbezug externer Fachpersonen. Als besondere Bedürfnisse werden von den interviewten kantonalen Kontaktpersonen formuliert: eine feste Aufnahme des Themas Ernährung in den Lehrplan, Beginn des Ernährungsunterrichts bereits im Kindergarten, Erarbeiten von Kursdokumenten, praktisch orientierte Aktionen, Ausbau des Hauswirtschaftsunterrichts (statt Kürzung) und vermehrte Zusammenarbeit mit Ernährungsberaterinnen. Bezüglich der Lehrmittel werden vor allem gute fachliche Unterlagen mit einfach dargestellten Beispielen, CD-ROMs, eine Internetseite «Kind und Ernährung» und eine zentrale Informations- und Koordinationsinstitution genannt.

In der Aus- und Fortbildung der Lehrkräfte sollte das Thema Ernährung intensiver und

in verbesserter Weise gelehrt werden. In den Schulhäusern und Kindergärten sollten kindergerechte Kucheneinrichtungen zur Verfügung stehen und auf der Sekundarstufe Schulrestaurants mit qualitativ dem heutigen Ernährungswissen angepasste Mahlzeiten eingerichtet werden. Gesamtschweizerisch wären regelmässige Erhebungen über das Ernährungsverhalten der Schüler, zum Beispiel im Rahmen der schulärztlichen Untersuchungen, vorzusehen.

Schlussfolgerungen

Aus den Resultaten der Untersuchung lassen sich die folgenden zwingenden Schlussfolgerungen und Massnahmen ableiten:

1. Das Thema Ernährung gehört in den Lehrplan aller Schulstufen, vom Kindergarten bis zur Sekundarstufe II, wenn nicht als eigenes Lehrfach, so mindestens fächerübergreifend in Form von Projekten mit Einbezug anderer Fachbereiche. In der Aus- und Weiterbildung der verschiedenen Lehrkräfte, inklusive Hauswirtschaftslehrerinnen, sollte das Thema Ernährung einen höheren Stellenwert haben.
2. Es bestehen grosse kantonale Unterschiede sowohl bezüglich Lehrplänen als auch in der Umsetzung des Themas. Eine Koordination und Kooperation der Kantone sollte durch ein überregionales Dokumentations-, Koordinations- und Informationszentrum gefördert werden. Dies würde auch den Austausch erfolgreicher Projekte oder Lehrmittel erlauben.
3. Um die Ernährungserziehung der Kinder auch in der Familie wirksam

werden zu lassen, sind Kontakte zum Elternhaus und Öffentlichkeitsarbeit bezüglich Ernährungsverhalten und Ernährungserziehung notwendig. Die Schule sollte in dieser Richtung aktiver werden. Besonderes Augenmerk ist dabei der Ernährung in speziellen sozialen und ethnischen Gruppen zu widmen.

4. Regelmässige epidemiologische Erhebungen über das Ernährungsverhalten und die Ernährungssituation der Kinder sollten z.B. im Rahmen der schulärztlichen Untersuchungen als Qualitätskontrolle der verschiedenen Interventionen durchgeführt werden. Dazu könnte ein spezielles Ernährungsteam innerhalb der Fachgruppe Gesundheitsförderung die notwendige Unterstützung leisten.
5. Die Mahlzeitenzusammenstellung in den Schulkantinen sollte als Vorbild einer gesunden Ernährung dienen und ebenfalls dazu beitragen, das Ernährungsverhalten der Schüler positiv zu beeinflussen.

Die neue Gewichtung der Gesundheitsförderung mit Bezug auf «Ernährung» in Schulen sollte durch entsprechende finanzielle Mittel gefördert werden.

Hinweis:

Der 70-seitige Bericht, erhältlich in Deutsch und Französisch, kann mit Postkarte unter folgender Adresse bestellt werden:
BAG, Fachstelle Ernährung
3003 Bern

Bundesamt für Gesundheit
Fachstelle Ernährung

Les traitements avec des anticorps anti-IgE en pédiatrie

Importance des maladies allergiques

Il est bien établi que les maladies allergiques représentent dans notre pays un problème de santé en nette progression. D'autre part, les parents et les professionnels de la santé se sont progressivement rendus compte qu'une prise en charge précoce de ces affections permet de détecter la progression «inéluçtable» de l'allergie, et surtout de réduire la morbidité due aux maladies atopiques. Les pédiatres sont donc en première ligne pour le diagnostic précoce, mais aussi pour le traitement des divers aspects de l'allergie chez l'enfant.

Malgré les nombreux progrès dans le traitement des maladies allergiques, il reste encore des «zones d'ombres» thérapeutiques. Les corticoïdes topiques et plus récemment les anti-leucotriènes ont permis une amélioration de la prise en charge de la phase chronique et inflammatoire de l'asthme. Néanmoins, le traitement est souvent éprouvé comme lourd par les parents, entraînant une adhérence thérapeutique plutôt faible. Le caractère chronique et souvent progressif des maladies atopiques n'est que très mal contrôlable par l'arsenal thérapeutique à disposition. Finalement, un nombre significatif de patients souffrent d'affections allergiques chroniques invalidantes (urticaire chronique idiopathique, allergie alimentaire...) pour lesquels aucun traitement n'est actuellement disponible. La commercialisation de tout nouveau médicament est donc à évaluer avec le plus grand intérêt.

Principe d'action des anti-IgE

Une possible application clinique des anticorps anti-IgE a été envisagée il y a plus de 10 ans déjà. L'anticorps idéal devrait avoir la capacité de lier les IgE circulants, d'empêcher la fixation des IgE sur le récepteur IgE des basophiles et les mastocytes (FcεRI) sans les activer, de ne pas être reconnu comme immunogène par le système immunitaire du patient et de diminuer la production d'IgE par les lymphocytes B. Un grand nombre d'anticorps monoclonaux ont été testés plus spécifiquement pour leur capacité à lier les IgE circulants sans activer le FcεRI jusqu'à ce qu'un candidat idéal soit trouvé. Puis, l'anticorps monoclonal de souris choisi a été «humanisé» en assemblant les régions de l'anticorps de souris reconnaissant les IgE humaines sur une chaîne IgG₁κ humaine¹⁾.

Etudes cliniques

Diverses études cliniques ont testé l'efficacité d'un anticorps anti-IgE (le rhuMab-E25) dans le traitement des allergies. La plupart des études ont recruté des patients souffrant d'asthme allergique. Les premiers travaux ont surtout montré une amélioration de la phase précoce de l'asthme sans changement notable de l'inflammation²⁾. L'étude la plus importante à ce jour regroupe des patients adolescents et adultes souffrant d'asthme modéré à sévère nécessitant un traitement de stéroïdes inhalés et/ou oraux³⁾. L'anticorps humanisé a été administré par voie intraveineuse à 2 doses différentes. L'effet le plus marquant a été une diminution de plus de 95% des IgE circulants, une amélioration du

score clinique d'asthme (de 4.1 ± 0.1 à 2.8 ± 0.1 après 12 semaines de traitement chez le groupe traité, et de 4.0 ± 0.1 à 3.1 ± 0.1 chez le groupe placebo), et une diminution statistiquement significative des doses orales de corticoïdes. Aucun effet significatif n'a été observé en ce qui concerne les doses de corticoïdes inhalés. Le débit maximal de pointe (peak flow) a été amélioré chez les patients recevant la dose élevée de rhuMab-E25, alors qu'aucun changement significatif du VEMS n'a été observé. Des épisodes d'urticaires ont été observés chez 8/85 patients recevant la dose élevée de rhuMab-E25, 6/90 recevant la dose plus basse, et 3/88 recevant le placebo. Les auteurs concluent en relevant surtout une amélioration statistiquement significative de la symptomatologie et de la qualité de vie dans les groupes traités.

En ce qui concerne la rhino-conjonctivite allergique, une première étude a montré une efficacité en relation directe avec la dose d'anticorps anti-IgE administré, sans néanmoins que la dose la plus élevée utilisée ait significativement diminué les symptômes⁴⁾. Une étude plus récente utilisant des doses plus de 10 fois plus élevées (environ 4 mg/kg de poids corporel) que celles administrés précédemment a permis de diminuer significativement les symptômes nasaux et conjonctivaux ainsi que la prise médicamenteuse⁵⁾. La diminution des symptômes était également dans cette étude en rapport direct avec le taux «résiduel» d'IgE circulants. Il est à noter que les patients de ces deux dernières études étaient exclusivement des adultes.

Application pratique en pédiatrie

D'autres études cliniques, dont au moins une étude pédiatrique, sont encore en cours. Les résultats ne sont pas encore connus à ce jour. Il est indéniable que les anticorps anti-IgE présentent un apport intéressant dans notre arsenal thérapeutique. L'anti-IgE devra être administré en injections sous-cutanées par le médecin, le dosage de l'anticorps étant calculé individuellement en fonction du poids du patient et de son taux d'IgE total. Le prix de ce type de traitement limite son utilisation comme traitement de première intention. Ce nouveau traitement a été à ce jour étudié surtout dans l'asthme où il devra trouver une indication précise. Le groupe cible sera probablement composé de patients souffrant d'asthme modéré à sévère, avec une étiologie allergique bien établie, présentant une réponse insuffisante aux traitements courants. L'apport des anti-IgE dans le traitement de la rhino-conjonctivite est plus difficile à prévoir. En effet, les patients dont les symptômes sont les plus difficiles à contrôler sont également ceux qui présentent souvent des taux d'IgE totale élevées. On attend aussi avec intérêts les résultats d'études comparant les anti-IgE avec d'autres thérapies comme l'immunothérapie ou une combinaison de ces traitements. L'apport des anticorps anti-IgE dans la prévention de la progression des manifestations précoces de l'atopie (eczéma, sensibilisation à de nombreux allergènes) vers les maladies allergiques respiratoires reste à étudier. Cet aspect thérapeutique et préventif serait probablement le plus intéressant pour le pédiatre.

Références

- 1) Chang TW The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotech* 2000.
- 2) Boulet LP, Chapman KR, Cote J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1835-1840.
- 3) Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *rhuMAB-E25 Study Group. N Engl J Med* 1999; 341(26): 1966-1973.
- 4) Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(1): 110-121.
- 5) Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(2): 253-259.

P. Eigenmann, Genève
R. Lauener, Zurich

Behandlungen mit anti-IgE-Antikörpern in der Pädiatrie

Bedeutung allergischer Erkrankungen

Allergische Erkrankungen stellen in unserem Land ein Gesundheitsproblem von wachsender Bedeutung dar. Eltern und Gesundheitsfachleute nehmen auch zunehmend wahr, dass durch eine gute ärztliche Betreuung atopische Erkrankungen früh erkannt und die Morbidität reduziert werden kann. Die PädiaterInnen stehen bei der Frühdiagnose wie auch bei der Behandlung allergischer Krankheiten an vorderster Front.

Trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie allergischer Erkrankungen bleiben noch zahlreiche Probleme ungelöst. Der Einsatz topischer Steroide und, neuerdings, von Leukotrienrezeptorantagonisten haben die Therapie der chronischen und entzündlichen Phase des Asthmas verbessert. Die Behandlung eines Kindes, das unter Asthma leidet, ist aber für Eltern und Kind weiterhin sehr aufwendig, was zu Problemen mit der Compliance führen kann. Zudem kann durch die aktuell zur Verfügung stehenden Medikamente das Fortschreiten der atopischen Erkrankungen oft nur ungenügend kontrolliert werden. Für verschiedene allergische Erkrankungen (chronische idiopathische Urticaria, Nahrungsmittelallergien) stehen auch keine geeigneten Medikamente zur Verfügung. Die Einführung jedes neuen Medikamentes ist deshalb von grossem Interesse.

Wirkungsmechanismus der anti-IgE-Antikörper

Der Einsatz von anti-IgE-Antikörpern zur Behandlung von Allergien wurde bereits vor über 10 Jahren evaluiert. Der ideale Anti-

körper sollte zirkulierendes IgE neutralisieren und verhindern, dass es an seine Rezeptoren auf der Oberfläche von Basophilen und Mastzellen (FcεRI) bindet; er darf dabei aber nicht selbst zur Degranulation dieser Zellen führen. Günstig ist, wenn der therapeutisch zugeführte anti-IgE-Antikörper die Produktion von IgE durch B-Zellen verhindert; andererseits darf er nicht immunogen wirken. Eine grosse Zahl von anti-IgE-Antikörpern wurde im Hinblick auf diese Kriterien getestet; der schliesslich ausgewählte Antikörper wurde dann noch «humanisiert», d.h. die Mauskomponenten des Antikörpers (der ja ursprünglich von Mäusen gebildet wurde) wurden weitgehend durch menschliche Bestandteile ersetzt¹.

Klinische Studien

Verschiedene klinische Studien haben die Wirksamkeit des rekombinanten humanen anti-IgE-Antikörpers E25 (rhuMAb E25, Xolair) in der Behandlung allergischer Erkrankungen untersucht, in der Mehrzahl der Fälle bei Patienten mit allergischem Asthma. Die ersten Arbeiten fanden vor allem eine Besserung der Frühphase des Asthmas, hingegen eine wenig ausgeprägte Wirkung auf die Entzündung². Die bis anhin bedeutendste Studie untersuchte Adoleszente und Erwachsene mit mässig schwerem bis schwerem Asthma, welche unter Therapie mit inhalativen und/oder oralen Steroiden standen³. Der anti-IgE-Antikörper wurde in dieser Studie in zwei verschiedenen Dosen i.v. verabreicht. Die markantesten Effekte waren eine Reduktion des Gesamt-IgE-Serumspiegels um 95%, eine Verbesserung des klinischen

Scores (von 4.1 ± 0.1 auf 2.8 ± 0.1 nach 12 Wochen Behandlung mit *verum* und von 4.0 ± 0.1 auf 3.1 ± 0.1 bei der Placebo-Gruppe), sowie eine statistisch signifikante Reduktion der von den Patienten oral eingenommenen Steroiddosen. Hingegen konnte kein signifikanter Effekt auf die inhalativen Steroiddosen beobachtet werden. Bei den mit der höheren Antikörperdosis behandelten Patienten konnte eine Verbesserung des peak flows beobachtet werden, hingegen änderte sich die FEV1 nicht.

Episoden von Urticaria traten bei 8 von 85 Patienten auf, die mit der niedrigeren Dosis behandelt wurden, bei 6 von 90 der mit der höheren Dosis und bei 3 von 88 der mit Placebo behandelten Patienten. Die Autoren heben die statistisch signifikante Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität in der *verum*-Gruppe hervor.

Auch bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis wurden bereits erste Studien durchgeführt. Die beobachtete Wirkung war abhängig von der verabreichten Dosis von anti-IgE-Antikörper; auch bei der höheren Dosis erreichte die Reduktion der klinischen Symptome aber nicht statistische Signifikanz⁴. Eine neuere Studie hat sehr viel höhere Dosen eingesetzt (ungefähr 4 mg/kg Körpergewicht, d.h. bis 10-mal mehr als früher angewandt) und konnte damit die nasalen und konjunktivalen Symptome sowie die Einnahme zusätzlicher Medikamente statistisch signifikant reduzieren⁵. Auch in dieser Studie korrelierte die Reduktion der Symptome mit dem verbleibenden Spiegel von zirkulierendem IgE. Bei den beiden letzteren Studien wurden nur Erwachsene untersucht.

Praktische Anwendung in der Pädiatrie

Weitere klinische Studien, darunter mindestens eine mit pädiatrischen Patienten, sind gegenwärtig im Gange oder abgeschlossen, aber noch nicht publiziert. Zweifellos stellt die Behandlung mit anti-IgE-Antikörpern eine wichtige Erweiterung des therapeutischen Arsenal dar, das uns zur Behandlung allergischer Erkrankungen zur Verfügung steht. Der anti-IgE-Antikörper wird durch den Arzt subkutan injiziert; die Dosis wird aufgrund des Gesamt-IgE-Serumspiegels und des Körpergewichtes individuell für jeden Patienten berechnet. Die Wirkung des anti-IgE-Antikörpers wurde bisher vor allem bei der Behandlung von Asthmapatienten untersucht; der genaue Platz dieses Medikamentes in der Therapieschemata dieser Krankheit muss aber noch definiert werden. Der zu erwartende Preis schränkt eine breite Anwendung des Medikamentes ein. Ein möglicher Anwendungsbereich sind Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma mit klar nachgewiesener allergischer Ursache, welche auf die bisherigen Therapien nur unbefriedigend ansprechen. Die zukünftige Rolle der anti-IgE-Antikörper in der Behandlung allergischer Rhinokonjunktivitiden ist schwieriger abzuschätzen. Man wartet auch mit Neugier auf die Ergebnisse von Studien, die die Wirkung der Behandlung mit anti-IgE-Antikörpern mit der Wirkung anderer Therapien, wie zum Beispiel der Desensibilisierungstherapie (SIT, systemische Immuntherapie), vergleichen, sowie auf Studien, die die Kombination dieser Therapieansätze untersuchen.

Ebenfalls noch offen bleibt, ob eine Behandlung mit anti-IgE-Antikörpern den «al-

lergischen Marsch» aufhalten kann: kann damit verhindert werden, dass Kinder mit atopischer Dermatitis später an allergischem Asthma erkranken? Dieser Aspekt wäre gerade für die Pädiatrie von besonderem Interesse.

Referenzen

- 1) Chang TW The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotech* 2000.
- 2) Boulet LP, Chapman KR, Cote J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1835–1840.
- 3) Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *rhuMab- E25 Study Group. N Engl J Med* 1999; 341(26): 1966–1973.
- 4) Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(1): 110–121.
- 5) Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(2): 253–259.

P. Eigenmann, Genf
R. Lauener, Zürich

Stellenwert der alternativen Medizin beim SGP-Kongress in Morges

Das angesehene «New England Journal of Medicine» widmete im Jahr 1999 der Osteopathie mehrere Artikel sowie einen Leitartikel. Im selben Jahr veröffentlichte der berühmte Immunologe Alain Fischer in den «Archives Françaises de Pédiatrie» eine Zusammenfassung über die unspezifische Immunstimulation. Sogar einen 12-Seiten-Artikel über Phytotherapie findet man in der Februarausgabe 2000 des «Pediatrics in Review». Keine dieser Zeitschriften steht in dem Verdacht, die genannten alternativen Methoden in irgendeiner Weise fördern zu wollen; Ziel dieser Artikel war es vielmehr, den Leser über potentielle Chancen und Risiken zu informieren.

Auch in der Schweiz unterziehen sich viele, wenn nicht sogar die meisten Patienten in der einen oder anderen Form alternativen Therapien. Die Vielfalt der angebotenen Möglichkeiten erlaubt jedem Patienten etwas seinen Vorstellungen entsprechendes zu finden. Die Wahl wird hierbei weniger von wissenschaftlichen, sondern mehr von emotionalen Erwägungen bestimmt. Die Versuchung ist insbesondere dann gross, wenn die Erfolge der Schulmedizin unbefriedigend sind.

Die Organisatoren des Kongresses von Morges haben Antworten auf die folgenden Fragen der SGP-Mitglieder gesucht: «Was wissen wir über alternative Methoden?», «Was passiert beim Osteopathen bzw. beim Homöopathen?», «Was kann man von der von vielen Kinderärzten verschriebenen unspezifischen Immunstimulation erwarten?».

Drei namhafte Referenten waren geladen, sich zu ihren Spezialgebieten zu äussern:

ein Osteopath, ein homöopathisch arbeitender Kinderarzt sowie ein Epidemiologe.

Die anschliessende Bewertung durch die Kongressteilnehmer zeigte, dass es den beiden Erstgenannten nicht gelang, das Publikum von ihrer Kunst zu überzeugen. Die überwiegende Mehrheit der anwesenden Kinderärzte fand sich mit einer ihnen unverständlichen Nomenklatur konfrontiert. Im Gegensatz zu diesen auf empirischem Wissen aufbauenden Disziplinen setzte sich Dr. Joachim Fischer, Kinderarzt und Epidemiologe am Horten-Zentrum in Zürich (<http://www.evimed.ch>), kritisch mit den gängigen Therapieformen, angefangen von der unspezifischen Immunstimulation bis hin zur Antibiotikatherapie, auseinander. Dieser Vortrag hat die beste Bewertung des ganzen Kongresses erhalten. Ihre Veröffentlichung erscheint uns daher als verdiente Anerkennung der Leistung des Autors und steht auch als Beispiel einer methodischen Betrachtungsweise schwieriger Themen, mit denen wir täglich konfrontiert werden.

D. Bulet, Ecublens
A. Regamey, Morges

La traduction française de cet article paraîtra prochainement

Osteopathie, Immunostimulation und Homöopathie: Von der Hoffnung zur Evidenz

Der nachstehende Beitrag ist eine schriftliche Zusammenfassung des in englischer Sprache auf der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie 2000 gehaltenen Vortrags

Eltern, die ihr Kind beim Pädiater vorstellen, suchen Rat, Hilfe oder Bestätigung. Diese simple Tatsache gilt für jede Impfberatung, für jede Vorsorgeuntersuchung, aber auch für Konsultationen wegen akuter oder chronischer Ohrenschmerzen, wegen Ausfluss aus dem Ohr oder anderen Zeichen, die darauf hinweisen, dass etwas nicht stimmt. Eltern bringen ihre eigenen Vorstellungen mit, welche Massnahme sie als angemessene Hilfe oder Rat beurteilen. Wo sie Hilfe und Rat suchen, ist ihre freie Entscheidung. Theoretisch können sie verschiedenste medizinische Leistungen erhalten. Zum einen Leistungen der konventionellen Medizin, die an der Universität gelehrt und praktiziert wird und deren Grundlage die naturwissenschaftlich ausgerichtete biomedizinische Forschung ist. Zum anderen auch unkonventionelle Methoden, sei es beispielsweise Homöopathie, Osteopathie, Phytotherapie, Akupunktur, Ayurveda oder chinesische Medizin. Nicht wenige Ärzte bieten von beidem etwas an. Die Frage ist, was nützt und was ist wirksam?

Die Perspektiven

Ein Urteil darüber, was nützt und was wirksam ist, hängt nicht zuletzt vom Massstab des Beurteilers ab. Für das Kind oder die Eltern mögen andere Kriterien wichtig sein als für den Kinderarzt. Eine andere, vielleicht nüchternere Beurteilung trifft der klinische Epidemiologe. Letzterer versucht den im Durchschnitt zu erwartenden Effekt zu beschreiben. Kind, Eltern und Kinderarzt sind an dem einzelnen Fall und seinem guten Ausgang interessiert. Wiederum andere Kriterien für Erfolg gelten aus der

Sicht der Anbieter von konkurrierenden Leistungen (z. B. Hersteller von allopathischen oder unkonventionellen Heilmitteln) oder aus der Perspektive der Versicherer, welche für die Leistungen aufkommen müssen.

Das Kind hat im Fall einer Otitis Schmerzen, es weint und die Eltern suchen bei einem «Health care provider» Hilfe (*siehe Abbildung 1*). Alle Anbieter von Hilfe können sich problemlos darauf einigen, als Erfolg zu werten, wenn das Kind nach der therapeutischen Massnahme keine Schmerzen mehr hat, sich erholt und möglichst keinen Rückfall oder Folgeerkrankungen erleidet. Da jedoch nahezu alle Infekte der oberen Luftwege und Otitiden schlussendlich ausheilen, muss der kritische klinische Epidemiologe um die Beantwortung folgen-

der Fragen bitten, unabhängig davon, ob der Heilkundige nun Antibiotika oder Globuli verschreibt: Gibt es gut durchgeführte Studien, die jenseits vernünftiger Zweifel die Wirksamkeit der Behandlungsmethode belegen^{1) 2)}. Dazu gehören bei der Otitis media:

- Verbesserung der Symptomatik gegenüber Spontanverlauf
- Minimierung der Nebenwirkungen
- Keine Langzeitfolgen
- Keine Verzögerung einer effektiven Behandlung
- Keine Nebenwirkungen nicht effektiver Massnahmen

Hilft die Massnahme den Eltern, ihr krankes Kind besser zu begleiten?

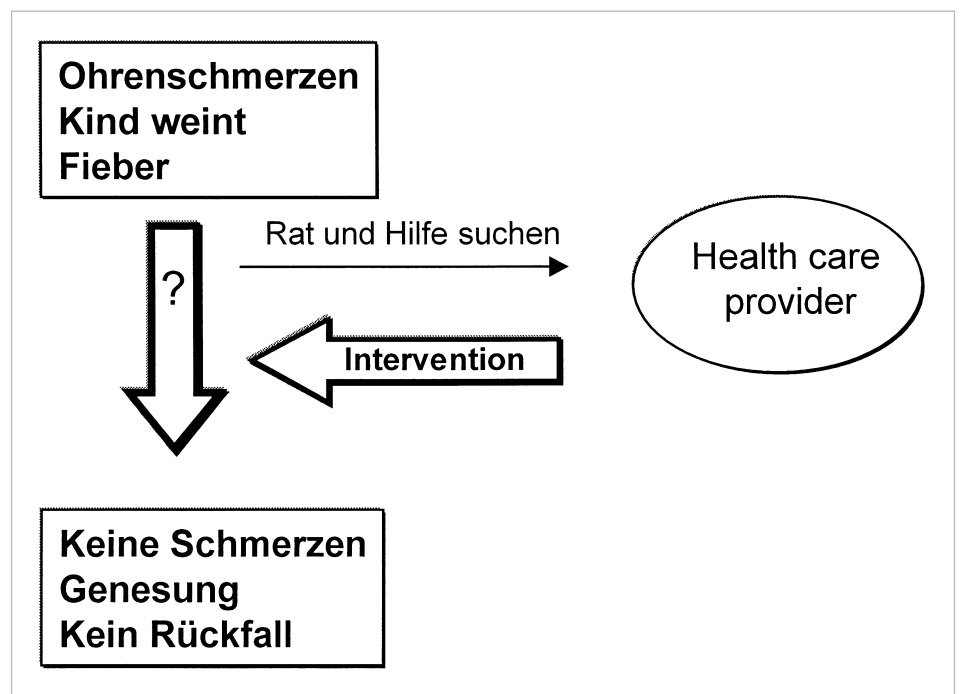


Abbildung 1: Vorbedingungen der Intervention: Eltern suchen Hilfe und Rat, wenn sie befürchten, der Spontanverlauf führe nicht zur baldigen Linderung der Symptome und zur Genesung.

Beispiele für Folgen epidemiologischer Untersuchungen

Dass solche Fragen unbedingt beantwortet werden müssen, mögen zwei Beispiele zeigen: Bis etwa 1990 riet eine Mehrzahl von Kinderärzten Eltern, Neugeborene und Säuglinge auf dem Bauch schlafen zu lassen. Die durchaus logische Überlegung war, in Rückenlage könnten Säuglinge regurgitierte Nahrung leichter aspirieren als in Bauchlage. Daher verringere die Bauchlage das Risiko, an plötzlichem Kindstod zu sterben. Epidemiologische Studien unter anderem aus Nordrhein-Westfalen in Deutschland wiesen darauf hin, dass genau dieser Ratschlag für manche Säuglinge tödliche Folgen hatte. 1994 wurde daraufhin in den USA eine landesweite «back to sleep»-Kampagne durchgeführt. Binnen vier Jahren nahm die Rate an Babys, die regelmässig auf dem Bauch schlafen, von 44% auf 17% ab, die Rate an plötzlichem Kindstod sank im gleichen Zeitraum um 38%. Interessant war, dass der Ratschlag des behandelnden Kinderarztes den grössten Einfluss auf die Wahl der Schlafposition hatte (Odds ratio 3.3, maximale odds ratio bei gleichlautender Information aus verschiedenen Quellen 6.0)^{3,4)}.

Ein zweites Beispiel: In einer randomisierten placebokontrollierten Studie zur Behandlung der akuten Otitis media bei Kindern, welche in 53 niederländischen Allgemeinpraxen durchgeführt wurde, fand sich unter Placebo eine Spontanheilungsrate von 80% innerhalb von 48 Stunden (Kriterium: Abklingen der Schmerzen und des Fiebers). 7 Kinder mussten behandelt werden, ehe gegenüber der Spontanheilung

bei einem Kind zusätzlich eine Schmerzfreiheit erzielt wurde. Es handelte sich bei der getesteten Massnahme nicht um Interventionen aus dem unkonventionellen Bereich wie etwa hochpotenziertes Oscillo-coccinum, homöopathisch zubereitete Pflanzenextrakte, Echinacea-Präparationen oder ein Immunstimulans. Die getestete Substanz war das Antibiotikum Amoxicillin⁵⁾. Ein Review der Cochrane Collaboration, der alle sorgfältig durchgeführten Studien zur Wirksamkeit von Antibiotika bei akuter Otitis media zusammenfasste, errechnet einen noch geringeren Vorteil: Kein Unterschied während der ersten 24 Stunden der Behandlung, dann pro 17 antibiotikaexponierte Kinder eines, das nach 2 bis 7 Tagen eine klinische Verbesserung gegenüber Placebo erfuhr. Es gibt somit keine ausreichende Evidenz, die eine sofortige Verschreibung von Antibiotika bei allen Fällen von akuter Otitis media gegenüber einer zunächst abwartenden Haltung mit supportiven Massnahmen unterstützt. Nach diesen Daten sollte die Erstverschreibung auf wenige klare Indikationen beschränkt bleiben⁶⁾. Dennoch beträgt die Verschreibungsrate in den Niederlanden bei akuter Otitis noch immer 38%, in den USA bis 98%⁶⁾.

Wenn aber Antibiotika in den meisten Fällen von akuter Otitis media nicht eindeutig indiziert sind, was kann, darf oder soll der praktizierende Kinderarzt als Alternative anbieten?

Der Wunsch nach Alternativen

In der Schweiz wandten im Jahr 1993 rund 40% der Bevölkerung eine oder mehrere

unkonventionelle Heilmethoden an⁷⁾. Die Daten unterscheiden sich kaum von anderen Ländern der industrialisierten westlichen Welt: In den USA verzeichneten Epidemiologen einen steten Anstieg des Gebrauchs unkonventioneller Heilmethoden. 1991 wandten 34% der Bevölkerung wenigstens eine alternative Methode an⁸⁾, 1997 schon 46%⁹⁾. Die selbst aufgebrachten Aufwendungen für alternative Heilmethoden beliefen sich auf 27 Milliarden US-\$ pro Jahr oder pro Kopf der Bevölkerung auf ungefähr 100 US-\$. Sie übersteigen damit die privaten Ausgaben für Konsultationen bei praktischen Ärzten.

In der Schweiz wurde im Rahmen eines vom Nationalfonds geförderten Projekts von der Helvetia-Versicherung folgendes Experiment durchgeführt: 6594 Versicherten wurde die Erstattung aller Aufwendungen für unkonventionelle Heilmethoden kostenlos offeriert, eine zweite Gruppe von 4681 Versicherten hatte die Wahl, gegen eine zusätzliche Gebühr unkonventionelle Heilmethoden versichern zu lassen und als Kontrollgruppe galten die übrigen 547 785 Versicherten. Die Untersuchung zeigte einen Anstieg der Erstattungen für unkonventionelle Heilmethoden in der ersten Gruppe um 6,6%, keinen Unterschied in den Gesamtbehandlungskosten und keinen Unterschied in der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität und der eigenen Gesundheit. Nur ein ganz kleiner Anteil der Versicherten wandte unkonventionelle Heilmethoden als Alternative zur Schulmedizin an. Die überwiegende Mehrzahl gebrauchte die unkonventionellen Methoden zusätzlich als Ergänzung zur Schulmedizin⁷⁾.

Was sind die Attribute, die alternativen Heilmethoden zugeschrieben werden und diesen Boom erklären? Nach einer amerikanischen Untersuchung sind es vor allem folgende Versprechungen¹⁰⁾:

- Ein naturgemässer Approach, eine Steigerung der Vitalität, eine gewisse Synthese von spirituellem Hintergrund und «wissenschaftlichem» Vorgehen.
- Die aktive Teilnahme der Patienten an der Behandlung und am Entscheidungsprozess («participatory experience»).
- Das Gefühl der eigenverantwortlichen Handlung («patient empowerment»).
- Unterstützung im bedrohten Gefühl der Selbstkohärenz.

Sind dies nicht auch die wünschenswerten Eigenschaften oder «Nebeneffekte» einer ganzheitlichen hausärztlichen Betreuung? Eine andere Untersuchung zeigte, dass Vertreter unkonventioneller Heilmethoden wesentlich seltener wegen Kunstfehlern verklagt werden, als vergleichbare Fälle behandelnder Ärzte, die konventionelle Medizin praktizieren¹¹⁾. Die Autoren dieser Studie fragen, ob der Befund nicht Hinweis auf einen klaren Vertrauensbias zugunsten unkonventioneller Methoden sei.

Der schwierige Nachweis der Wirksamkeit

Was auch immer die Gründe für den Wunsch nach alternativmedizinischen Angeboten ist – letztlich müssen aus der Sicht des klinischen Epidemiologen auch

unkonventionelle Methoden gegen die Messlatte der Wirksamkeit geprüft werden. *Abbildung 2* veranschaulicht, wie schwierig dies bei Erkrankungen mit einer hohen Rate an Spontanheilung ist, wie etwa der akuten Otitis media. Bereits die Teilnahme an einer Studie induziert aus verschiedensten Gründen oft eine Veränderung gegenüber dem spontan zu beobachtenden Verlauf. Die Summe all dieser, nicht auf die zu testende Massnahme zurückzuführenden Effekte wird üblicherweise als Placebo-Effekt bezeichnet. Daneben gibt es aber noch andere, mit keiner Statistik aufzuspürende systematische Verzerrungen der Ergebnisse. Solche systematischen Verzerrungen werden in der Forschungsmethodologie «bias» genannt. Meist führt «bias» dazu, den Effekt zu überschätzen. Typische Ur-

sachen für derartigen «bias» sind eine Selektion bestimmter Patienten für eine Studie, bei denen man eine besonders gute Wirksamkeit der Methode annimmt; die Wahl einer nicht geeigneten «Placebo»-Methode; fehlende zufällige Zuteilung zur Behandlungs- oder Placebogruppe oder gar der Vergleich zu einer historischen Kontrolle. Zudem ist es wahrscheinlicher, dass ein positives Ergebnis einer kleinen Studie zur Publikation angenommen wird als ein negatives oder neutrales Ergebnis. Letztere Studien werden häufig gar nicht erst zur Veröffentlichung eingereicht. Ein Arzt, der sich aus den publizierten Studien ein evidenzbasiertes Gesamtbild erarbeiten möchte, wird dadurch leicht fehlgeleitet, fälschlich eine Wirksamkeit anzunehmen (*Abbildung 3*).

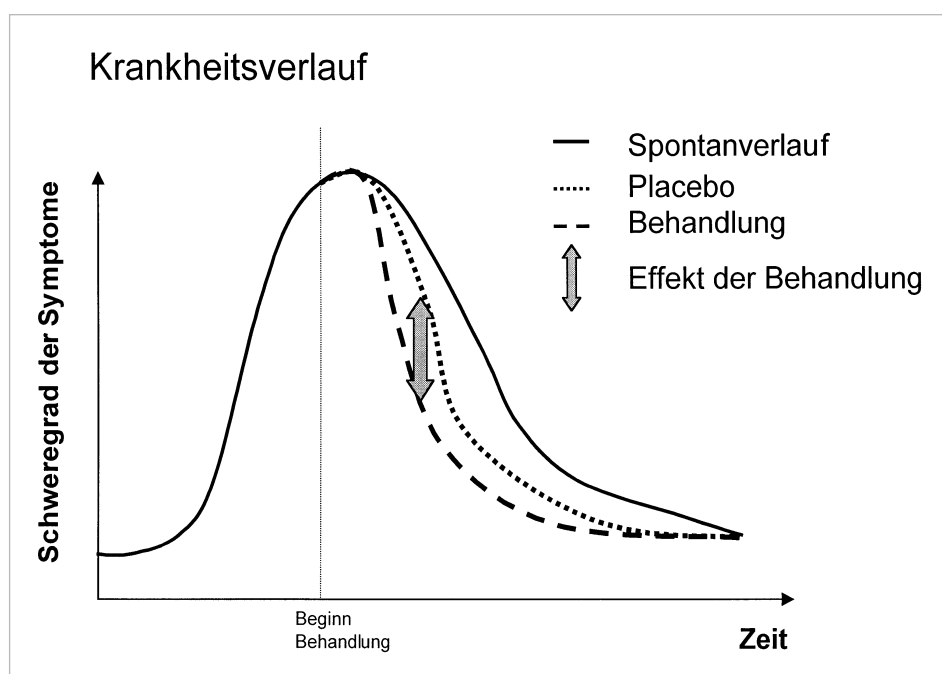


Abbildung 2: Schema Krankheitsverlauf einer akuten Otitis. Nur aus dem Vergleich zu einer geeigneten Placebokontrolle sind Rückschlüsse über eine Wirksamkeit möglich. Aus dem Vergleich zum Spontanverlauf wird die Wirksamkeit oft überschätzt.

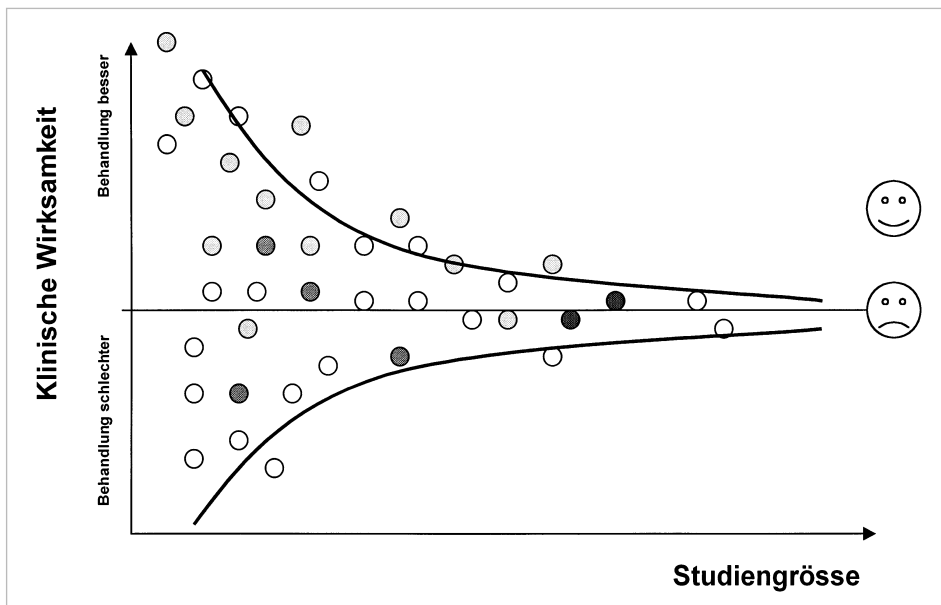


Abbildung 3: Publication bias: Würden alle Studien, die zu einer sicher unwirksamen Massnahme durchgeführt wurden, auch publiziert (alle Kreise), wäre das Gesamtergebnis: kein Effekt. Da vor allem bei kleinen Patientenzahlen eher Studien veröffentlicht werden, die einen Effekt zeigen (gefüllte Kreise, dunkle Kreise: Studien, die strengen Gütekriterien genügen), ergibt ein systematischer Review Hinweise auf eine Wirksamkeit.

Was sind die Quellen für eine evidenzbasierte Beurteilung

Klinische Epidemiologen und Vertreter der evidenzbasierten Medizin propagieren folgende Rangliste der Evidenz: Zuerst stehen sogenannte systematische Reviews und Meta-Analysen. Dies sind Arbeiten, die nach zuvor klar festgelegten Kriterien Studien mit möglichst hoher Aussagekraft systematisch und mit grossem Aufwand suchen und diese Studien anschliessend nach einem einheitlichen Verfahren auswerten. Im Idealfall lassen sich besondere mathematische Methoden (Meta-Analyse) anwenden, die erlauben, aus den zuweilen oft widersprüchlichen Einzelstudien ein Gesamtergebnis zu errechnen. Weltweit hat sich die Cochrane Collaboration die Aufgabe gestellt, alle nur erdenklichen

Fragen zu therapeutischen Massnahmen mit dem Werkzeug der systematischen Reviews zu beleuchten. Die Zusammenfassungen sind für jedermann von der Internetseite www.cochrane.org oder über einen Link auf der Homepage des Zürcher Horten-Zentrums (www.evimed.ch) abrufbar. Auf Platz zwei der Rangliste der Evidenz steht die grosse, sauber durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie, gefolgt von gut durchgeführten Kohortenstudien. Danach folgt das sogenannte quasi-experimentelle Design, d. h. Studien, bei denen die Patienten nicht zufällig der Behandlung oder dem Placebo zugeteilt wurden. Auf dem Schlussplatz stehen Fallberichte und Vergleiche zu historischen Kontrollen. Expertenmeinung, Schulwissen oder pathophysiologische Überlegungen gelten in diesem Kontext nicht als Evidenz für eine Wirk-

samkeit, sie sind nur dann als Handlungsrichtlinie erlaubt, wenn es keine höherwertige Evidenz gibt.

Die vorhandene Evidenz zu unkonventionellen Heilmethoden

Was ist, gemessen an dieser Skala, die Evidenz für die Wirksamkeit unkonventioneller Heilmethoden im Kontext der akuten Otitis media oder, etwas weiter gefasst, der Infekte der oberen Atemwege?

Die Immunostimulation, in der Schweiz als Präparat Ribomunyl® im Handel, beinhaltet folgende Präparationen: Ribosomen von *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und *Haemophilus influenzae* sowie Membran-Antigene von *Klebsiella pneumoniae*. Im Laborversuch lässt sich eine Stimulation von natürlichen Killer-Lymphozyten und eine gesteigerte Phagozytose zeigen, die Applikation soll zu erhöhten Titern an IgM, IgA und IgG führen. Die Kosten belaufen sich auf Fr. 126.– pro sechs Monate Behandlung. Der klinische Effekt der prophylaktischen Gabe sei eine raschere Erholung und eine reduzierte Rate notwendiger Antibiotikaverschreibungen.

Welche Evidenz unterstützt diese Behauptungen? Alle publizierten Studien wurden vor 1990 durchgeführt. Zum einen zeigte eine Kohortenstudie an 3008 Patienten vor Beginn der Behandlung im Durchschnitt 6.3 ± 3.0 HNO-Infekte pro Jahr, während einer dreimonatigen Behandlung hatten drei Viertel aller Teilnehmer nicht mehr als einen Infekt pro drei Monate¹². Eine kleine randomisierte Studie aus dem Jahr 1986 zeigte eine gewisse Wirksamkeit¹³. Nach

den Kriterien der evidenzbasierten Medizin reicht die vorhandene Evidenz nicht aus, den Routinegebrauch zu empfehlen, schliesst aber eine Wirksamkeit nicht aus.

Weiteres, besonders in Deutschland häufig eingesetzte pflanzliche Heilmittel sind Extrakte aus Echinacea. In der Zellkultur lässt sich eine gesteigerte Phagozytose beobachten. Klinisch wird eine Immunstimulation postuliert, die eine niedrigere Erkrankungsrate und eine raschere Erholung bewirkt. Ein Cochrane-Review analysierte alle bis April 1998 veröffentlichten Arbeiten¹⁴⁾. Insgesamt fanden sich 16 Studien mit 3396 Patienten, die gewissen methodischen Anforderungen genügten. Die Ergebnisse waren sehr heterogen und zeigten einen Vorteil einzelner Echinacea-Präparationen gegenüber Placebo. Zusätzlich erhielten die Autoren des Reviews Kenntnis von fünf bis zehn Studien, die den Gütekriterien dieser Analyse genügt hätten. Diese Studien fanden überwiegend keinen Effekt, wurden jedoch nie publiziert. Daher kommt der Review zu dem Schluss, die gegenwärtige Evidenz deutet auf eine Wirksamkeit, sei jedoch nicht solide genug, eine Behandlung zu empfehlen.

Wie lässt sich die Wirksamkeit der verschiedensten Interventionen vergleichen? *Abbildung 4* veranschaulicht dies für die Behandlung oder Prophylaxe von Erkältungskrankheiten anhand einer Darstellungsweise, in der sonst in Meta-Analysen die Ergebnisse einzelner Studien dargestellt werden. Das Quadrat zeigt die aufgrund der Evidenz vorliegende bestmögliche Schätzung des Effekts an, der hori-

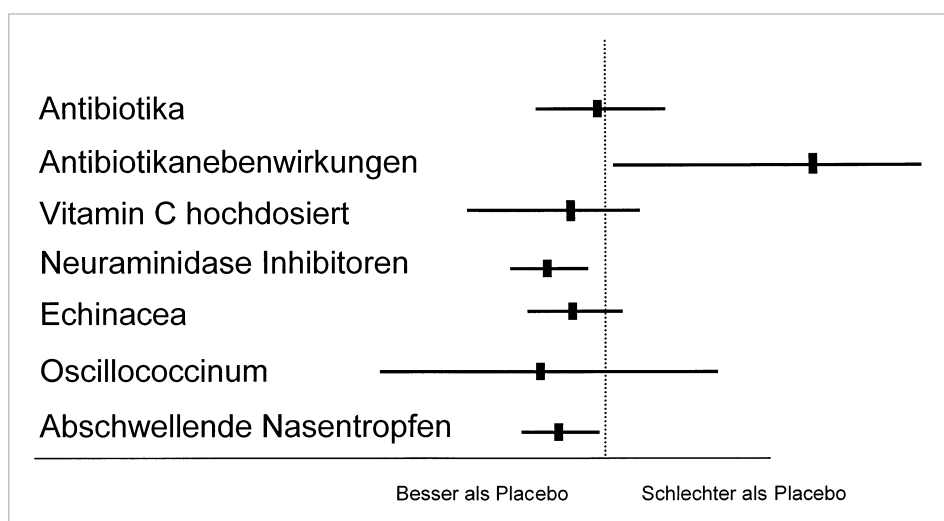


Abbildung 4: Qualitativer Vergleich verschiedener Massnahmen zur Prophylaxe und Behandlung von Erkältungskrankheiten. Die horizontalen Balken zeigen das Vertrauensintervall des Ergebnisschätzwertes verschiedener systematischer Reviews an.

zontale Strich zeigt den Unsicherheitsbereich dieser Schätzung. Überschneidet der horizontale Balken die senkrechte Linie, so ist der beobachtete Effekt nicht sicher von Placebo verschieden. Überschneidet der horizontale Balken die senkrechte Linie nicht, so darf von einer nachgewiesenen Wirksamkeit oder Nebenwirkung gegenüber Placebo ausgegangen werden. Der Effekt der wirksamsten Massnahme, der Beschreibung von Neuraminidase-Inhibitoren, beträgt im Durchschnitt einen Tag kürzere subjektive Beschwerden und einen halben Tag weniger Einschränkung der Aktivität. Ob eine Wirkung in diesem Ausmass die Kosten rechtfertigt, ist eine Frage, die über die rein evidenzbasierte Beurteilung hinaus geht. Zusammenfassend lässt sich sagen: die Daten widersprechen nicht einer möglichen Wirksamkeit unkonventioneller Massnahmen, sie liefern jedoch auch nicht genügend Evidenz, den routinemässigen Gebrauch zu rechtfertigen.

Wege zur Evidenz?

Wie müsste eine Studie aussehen, die eine klinisch relevante Prophylaxe durch eine unkonventionelle Heil- oder Präventionsmethode nachweist? Zuerst muss festgelegt werden, was ein klinisch relevanter Effekt ist. Angemessen erscheint folgende Forderung: Die Massnahme sollte als wirksam angesehen werden, wenn im Durchschnitt pro Kind und Jahr eine Erkrankungsepisode vermieden wird und die dadurch ersparten Behandlungs- und Folgekosten den Aufwand für die Massnahme aufwiegen. Die Massnahme sollte als klinisch nicht wirksam angesehen werden, wenn weniger als eine Krankheitsepisode pro drei Kinder und Jahr dadurch vermieden wird. *Abbildung 5* zeigt ein mögliches Studiendesign zur Evaluation einer solchen Massnahme mittels einer randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung. Für eine sichere Aussage (99% «power», um einen klinisch

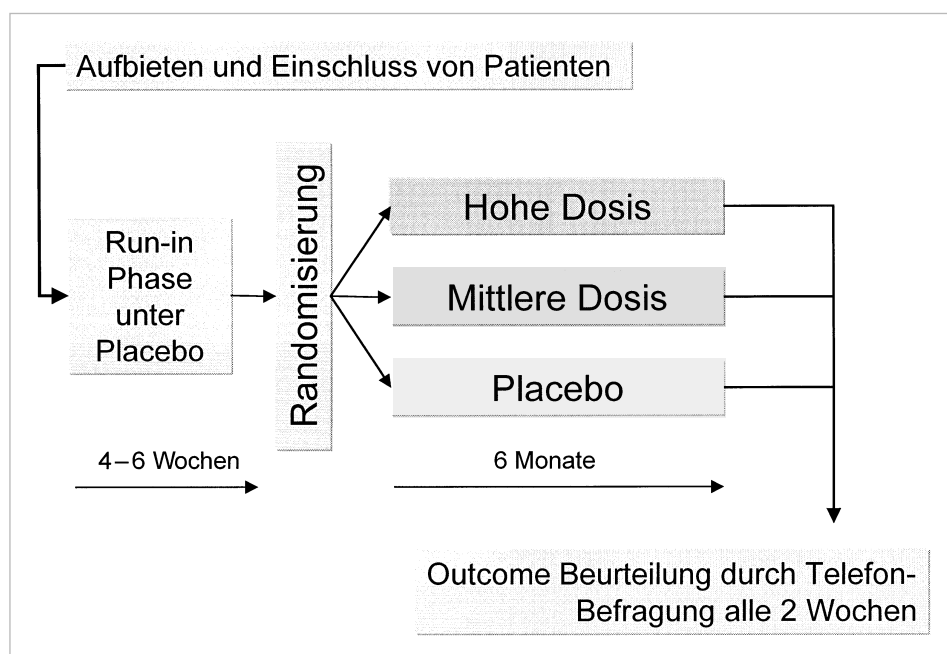


Abbildung 5: Mögliches Studiendesign zum Nachweis der Wirksamkeit einer prophylaktischen Massnahme.

relevanten Effekt auch tatsächlich zu entdecken) benötigt man pro Studienarm etwa 200 Kinder; insgesamt belaufen sich die Kosten für die Untersuchung rasch auf Fr. 400 000.– bis Fr. 600 000.–. Es ist kaum zu erwarten, dass der Nationalfonds ohne weiteres Forschungsmittel in derartigem Umfang bereitstellt, um eine einzelne unkonventionelle Behandlungsmassnahme zu überprüfen. Ebenso ist es unwahrscheinlich, dass ein Produzent oder Anbieter unkonventioneller Massnahmen eine solche Summe aufbringen wird. Daher ist anzunehmen, dass auch in zehn oder 20 Jahren viele der heutigen Fragen nach der klinischen Wirksamkeit unkonventioneller Heilmethoden noch unbeantwortet bleiben werden. Welche Möglichkeiten bleiben dem praktizierenden Kinderarzt in der Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege oder der Otitis media?

Konsequenzen für die tägliche Praxis

Eine durch evidenzbasierte Daten gestützte Konsequenz wäre, bei Kindern mit unkomplizierter akuter Otitis media auf alles zu verzichten: keine Homöopathie, keine Immunstimulation, keine Osteopathie, keine Antibiotika. Eine zweite Haltung ist, einen aktiven Weg zu wählen: die existierende Unsicherheit und Evidenz anzuerkennen, mit den Eltern die verschiedenen Optionen zu diskutieren und einen für beide Seiten gut akzeptablen Weg zu wählen. Prof. D. Eisenberg von der Harvard School of Medicine aus Boston, der wesentlich zur Erforschung der Epidemiologie und Anwendung von unkonventionellen Heilmethoden in den USA beitrug, empfiehlt bei Wunsch nach alternativen Behandlungsmethoden folgendes Vorgehen¹⁵⁾:

- Mit dem Patienten (Eltern) die Erwartungen und Präferenzen besprechen
- Kriterien vereinbaren, die einen Behandlungserfolg zweifelsfrei anzeigen
- Kriterien für ein Versagen der Behandlung vereinbaren
- Einen Zeitrahmen und Meilensteine zur Beurteilung planen
- Ein Symptomtagebuch führen
- Falls die Behandlung durch einen anderen «Experten» in unkonventionellen Heilmethoden durchgeführt wird, regelmässige Nachkontrollen zur Diagnose möglicher Nebenwirkungen durchführen

Auf diese Weise wird der behandelnde Kinderarzt für die Eltern zum kundigen Begleiter durch den Dschungel der vielfältigen unkonventionellen Methoden und auch der Hoffnungen, die an diese Verfahren geknüpft sind. Bei chronischen Erkrankungen – dies gilt sicher nicht für die Behandlung der akuten Otitis media – kann der praktizierende Kinderarzt sogar am Einzelpatient ein wissenschaftliches Vorgehen, die «n of 1»-Studie, wählen. Ein solches Vorgehen lässt sich aus einer Studie zur Obstipation im Kleinkindalter ableiten¹⁶⁾. Die Autoren, Gastroenterologen einer Universitätskinderklinik hypothesierten, die Obstipation bei manchen zur Abklärung überwiesenen Kleinkindern sei Zeichen einer Kuhmilchintoleranz. Sie legten fest: Obstipation sei eine Stuhlentleerung seltener als alle drei bis 15 Tage. Eine Besserung sei Stuhlabgang achtmal oder öfter innerhalb von zwei Wochen. Die Patienten wurden zwei Wochen mittels Tagebuch be-

obachtet. Dann wurde zwei Wochen lang strikt jedes Kuhmilchprodukt vermieden und stattdessen eine standardisierte Menge Sojamilch gegeben. Nach einer Periode freier Ernährung wurde den Kindern zusätzlich zur Nahrung eine standardisierte Menge Kuhmilch pro Tag gegeben. In zwei Drittel aller überwiesenen Fälle stellte sich eine derart deutliche Besserung bei Kuhmilchabstinenz ein, dass die Untersuchung nicht nur die Therapie, sondern auch die diagnostische Antwort erbrachte. Ein weiterer Vorteil dieser Methode des konsequenten Symptomtagebuchs, des An- und Absetzens bestimmter Massnahmen ist die Einbindung der Eltern in die individuelle Suche nach der optimalen Behandlung. Auf diese Weise lässt sich im Einzelfall finden, was hilft.

Als Kinderärzte sollten wir bei allen Bemühungen um eine wirksame und hilfreiche Therapie im Einzelfall jedoch nicht vergessen, was einer der grossen amerikanischen Homöopathen, Eugene B. Nash, vor mehr als einem Jahrhundert schrieb:

There are countless cases in which physicians praised their miraculous therapy. In truth, however, all they witnessed were cases of spontaneous healing, not deserving any gratitude.

Referenzen

- 1) Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271: 59-63.
- 2) Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993; 270: 2598-601.
- 3) Willinger M, Ko CW, Hoffman HJ, Kessler RC, Corwin MJ. Factors associated with caregivers' choice of infant sleep position, 1994-1998: the National Infant Sleep Position Study. JAMA 2000; 283: 2135-42.
- 4) Willinger M, Hoffman HJ, Wu KT, Hou JR, Kessler RC, Ward SL et al. Factors associated with the transition to nonprone sleep positions of infants in the United States: the National Infant Sleep Position Study. JAMA 1998; 280: 329-35.
- 5) Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, Verheij TJ, de Melker RA. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. BMJ 2000; 320: 350-4.
- 6) Glasziou PP, Del Mar CB, Hayem M, Sanders SL. Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane Review). The Cochrane Library 2000; 4: URL: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/ab000219.htm>.
- 7) Sommer JH, Bürgi M, Theiss R. Komplementärmedizin in der Krankenversicherung. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128: Suppl. 102.
- 8) Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. N Engl J Med 1993; 328: 246-52.
- 9) Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. JAMA 1998; 280: 1569-75.
- 10) Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. The persuasive appeal of alternative medicine. Ann Intern Med 1998; 129: 1061-5.
- 11) Studdert DM, Eisenberg DM, Miller FH, Curto DA, Kaptchuk TJ, Brennan TA. Medical malpractice implications of alternative medicine. JAMA 1998; 280: 1610-5.
- 12) Bellong G. Le traitement préventif des infections récidivantes respiratoires par le RU 41740 chez 3008 infants. Ann Pediatr 1990; 37: 535-40.
- 13) Paupe J, Paupe G. Biostim prevention of recurrent respiratory infections in children. A double-blind versus placebo study. Ann Pediatr (Paris) 1986; 33: 843-5.
- 14) Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for preventing and treating the common cold (Cochrane Review). The Cochrane Library 1998; 4: URL: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/ab000530.htm>.
- 15) Eisenberg DM. Advising patients who seek alternative medical therapies. Ann Intern Med 1997; 127: 61-9.
- 16) Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tuminello M, Soresi M et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. N Engl J Med 1998; 339: 1100-4.

J. Fischer, Zürich

Korrespondenz:

Dr. med. Joachim Fischer
Klinische Epidemiologie
Horten-Zentrum für praxisorientierte
Forschung und Wissenstransfer
Universitätsspital Zürich
Postfach Nord
8091 Zürich