

# La terapia antibiotica della pielonefrite acuta

FEDERICO MARCHETTI<sup>1</sup>, MARCO PENNESI<sup>1</sup>, PAOLO PECILE<sup>2</sup>, SERENA ELLERO<sup>2</sup>, CRISTINA BRONDELLO<sup>3</sup>, LEOPOLDO PERATONER<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Udine

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Torino

<sup>4</sup>UO di Pediatria, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

Tema antico, ma conclusioni che tendono a cambiare di anno in anno per la mutata efficacia degli antibiotici.

Una bambina di 5 mesi ha la comparsa improvvisa di febbre (38,5°C) senza altri sintomi di localizzazione. Non si alimenta volentieri ed è più sonnolenta del solito. Ha avuto un episodio di vomito. Viene vista dopo 14 ore dall'insorgenza della febbre dal pediatra di famiglia che esegue uno stix delle urine che evidenzia la presenza di importante leucocituria, con microematuria, modesta proteinuria. L'esame delle urine al microscopio (ritenuto non obbligatorio, ma eseguito per una sicurezza diagnostica e con rapidità presso l'Ospedale di riferimento) conferma la presenza della leucocituria con importante batteriuria.

La diagnosi è chiara, ci troviamo di fronte a una pielonefrite acuta (PNA), problema frequente che è la causa di circa il 5% degli episodi febbrili nei bambini di età inferiore ai 2 anni<sup>1</sup>.

Come deve essere trattata?

Quale antibiotico scegliere e per quale via somministrarlo?

Quale è la durata ottimale della terapia?

In questo articolo vogliamo fare il punto sulle conoscenze relative alla terapia della PNA risultanti dai trial ran-

## ANTIBIOTIC TREATMENT OF ACUTE PYELONEPHRITIS

(Medico e Bambino 2004;23:316-319)

### Key words

Acute pyelonephritis, Randomised controlled trials, Local uropathogens, Antibiotics

### Summary

This is a review article about antibiotic treatment of acute pyelonephritis (APN). Diagnosis of APN requires high fever and urine test positive for leukocytes and bacteria. The major decisions about treatment that are to be made concern the use of antibiotics. Infants aged 1 month or less with APN require intravenous (IV) antibiotics because of the high prevalence of concomitant bacteraemia (about 10%). Ceftriaxone or aminoglycosides are the chosen medicines. After the first month of life, oral antibiotics are as safe and effective as IV antibiotics in children with a clinical diagnosis of APN. There is no evidence to support the practice of giving a single dose of parenteral antibiotics in addition to a standard course of orally administered antibiotics. IV treatment should be preserved for children who are seriously ill, or who fail oral treatment because of persistent vomiting. Since *Escherichia coli* is the most common pathogen (about 90% of cases), empirical treatment with a  $\beta$ -lactam oral antibiotic (cephalosporines or amoxicillin-clavulanic acid) is indicated. The choice of specific antibiotics should be based on data about local uropathogens. Trials are required to determine the optimal total duration of therapy.

domizzati (RCT) e dalla nostra esperienza clinica.

### COME SI MANIFESTA LA PNA?

La PNA è una infezione delle vie urinarie (IVU) che si accompagna di norma a sintomi sistemici come vomito,

cattive condizioni generali, dolore addominale e febbre (spesso elevata). Quest'ultima è il sintomo certamente più importante per la diagnosi di PNA perché, se escludiamo l'età neonatale, la febbre non manca mai quando vi è un interessamento renale dell'infezione (buona sensibilità del sintomo febbre se confrontato con la scintigrafia

renale con tecnezio-99m-acido dimercaptosuccinico, DMSA).

## COME VANNO TRATTATI I NEONATI CON PNA?

Nei neonati al di sotto del mese di vita la terapia della PNA si basa sulla somministrazione degli antibiotici per via parenterale per la possibile concomitanza di una batteriemia, presente nel 10% circa dei casi.

Essendo l'*Escherichia coli* e l'*Enterococcus faecalis* i germi più frequentemente in causa in questa fascia di età, una terapia basata su un beta-lattamico e un aminoglicoside sembra appropriata.

Pur non essendo disponibili RCT nei neonati con PNA, alcune esperienze cliniche prospettiche osservazionali dimostrano che in neonati con batteriemia o sospetta sepsi, il ceftriaxone o gli aminoglicosidi da soli e in monodose sono efficaci quanto la terapia combinata<sup>2,3</sup>.

La terapia va fatta per via parenterale fino alla risoluzione della sintomatologia sistemica e quindi proseguita per os per un totale di 10 giorni<sup>4</sup>.

## L'ANTIBIOTICO VA SOMMINISTRATO PER VIA PARENTERALE O PER OS?

Per quanto riguarda i neonati al di sopra di un mese di vita le decisioni terapeutiche possono basarsi sulle evidenze che risultano da 18 RCT, 16 dei quali sono riportati in una recente revisione della Cochrane library<sup>5</sup>.

Due studi, che hanno riguardato rispettivamente 306 e 387 bambini, hanno confrontato la terapia orale con cefixima<sup>6</sup> o amoxicillina-acido clavulanico<sup>7</sup> con la terapia parenterale con ceftriaxone per tre giorni, seguita da cefixima o amoxicillina-acido clavulanico, per un totale di 10-14 giorni. Non si sono evidenziate differenze né sul tempo di sfiebramento né sulle recidive di infezione urinaria né sull'incidenza di danno al parenchima renale valutato a distanza di 6 e 12 mesi dall'episodio acuto<sup>5</sup>.

La percentuale di fallimento della te-

rapia per via orale è pari a quella per via parenterale, mentre il costo è circa la metà di quello della terapia endovenosa.

Quattro studi hanno invece comparato differenti terapie antibiotiche per via ev somministrate per 7-14 giorni con un trattamento di 3-4 giorni per via ev, seguito da 4-14 giorni di terapia per os; anche in questo caso non si sono evidenziate differenze nella frequenza di recidive di infezione urinaria né in quella di danni del parenchima renale<sup>5</sup>.

Non c'è nessuna evidenza neppure a sostegno della somministrazione di una singola dose di antibiotico per via parenterale, seguita dalla terapia per via orale<sup>8</sup>.

In ultima analisi quindi la terapia antibiotica per os è dimostratamente efficace quanto quella endovenosa nella terapia dei bambini con PNA.

Il trattamento endovenoso deve essere riservato a quei rari casi di stato settico e/o in presenza di vomito persistente o in caso di fallimento della terapia orale<sup>9</sup>.

## QUALE ANTIBIOTICO SCEGLIERE?

I cinque studi che valutano differenti antibiotici sono di poco aiuto nella scelta, in quanto hanno utilizzato in modo comparativo antibiotici di limitata disponibilità sul mercato<sup>5</sup>.

L'*E. coli* è il germe di cui dobbiamo prevalentemente occuparci in quanto responsabile di oltre l'80% dei casi di PNA ed è produttore di beta-lattamasi in circa il 50% dei casi.

Secondo alcuni Autori la scelta dell'antibiotico da utilizzare dovrebbe tenere conto della sensibilità "locale" dell'*E. coli* ai diversi antibiotici. Recenti sorveglianze condotte in contesti clinici internazionali (uno in Israele e uno in Inghilterra)<sup>10,11</sup> e, in Italia, a Torino (vedi pagine elettroniche, [www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com))<sup>12</sup> e Udine (comunicazione personale), riportano dati in parte contrastanti, ma con alcuni punti in comune.

In particolare si conferma l'alta percentuale di resistenza dell'*E. coli* nei confronti dell'amoxicillina (nel 40-70% dei casi)<sup>10</sup>, con un incremento negli ul-

timi anni della resistenza anche nei confronti del trimetoprim e cotrimossazolo (31% in Israele, 32% in Inghilterra, 25% e 21% a Torino e Udine, rispettivamente) e della cefalexina (37%, in Israele, e 25% a Torino). La resistenza all'amoxicillina+acido clavulanico è risultata essere molto variabile tra le diverse sorveglianze: 5% in Inghilterra e Udine, 25% in Israele, 21% a Torino. La nitrofurantoina è a basso grado di resistenza in tutte e quattro le sorveglianze (intorno al 5%).

Le cefalosporine orali di II e III generazione sono state testate in modo variabile nelle 4 sorveglianze. La cefuroxima axetile ha un buon indice di efficacia microbiologica in una sorveglianza (95%)<sup>10</sup>; a Torino la resistenza dell'*E. coli* al cefaclor è del 20%, mentre il cefpodoxima proxetile ha una efficacia microbiologica del 100%.

La valutazione eseguita a Udine evidenzia una sensibilità dell'*E. coli* nei confronti del ceftibuten e del cefaclor del 100%.

Sia le cefalosporine iniettive che gli aminoglicosidi testati hanno un basso grado di resistenza (< 5%). Va comunque ricordato che i dati di sensibilità sono riferiti, di regola, alle concentrazioni ematiche, mentre i farmaci di scelta, cioè le cefalosporine, raggiungono nelle urine concentrazioni anche 10 volte superiori a quelle ematiche. Il rischio di resistenza reale è quindi molto più basso di quanto i test correnti possano indicare.

Rispetto ai risultati di questi studi di sorveglianza microbiologica, va subito detto che rappresentano un utile strumento a livello "locale" per una scelta orientativa del tipo di antibiotico da utilizzare, quasi sempre, come detto per via orale. Infatti l'inizio della terapia antibiotica (il più precoce possibile) non può essere basato sull'esame culturale.

Trova una specifica indicazione quando un bambino è stato precedentemente affetto da IVU e/o quando è stato sottoposto a terapia antibiotica, nei casi di mancata risposta clinica. Inoltre è da sottolineare che non necessariamente a una resistenza in vitro corrisponde una inefficacia clinica, tenendo conto dell'alta concentrazione

urinaria dei farmaci di prima scelta. Viceversa, non sempre un farmaco efficace da un punto di vista microbiologico ha una specifica indicazione di utilizzo: ad esempio la nitrofurantoina non trova una formale indicazione nel trattamento delle IVU febbrili in quanto raggiunge una MIC solo nelle urine dove si concentra, mentre non a livello del parenchima renale<sup>9</sup>. Utile il suo utilizzo nelle cistiti e nella profilassi.

L'indicazione pratica è pertanto quella di utilizzare, sia a livello ambulatoriale che ospedaliero, una cefalosporina orale (ceftibuten e cefixima in singola somministrazione, cefuroxima axetile o cefpodoxima proxetile, 2 volte/die, cefaclor, 3 volte/die) oppure l'amoxicillina+acido clavulanico. Considerato il recente aumento delle resistenze dell'*E. coli* all'amoxicillina protetta e al cefaclor, la nostra attuale scelta si è orientata sul ceftibuten e la cefixima, vista la comodità della monosomministrazione, i risultati dei trial clinici<sup>5</sup> e la stabilità in vitro nei confronti delle beta-lattamasi<sup>13,14</sup>.

Nei rari casi descritti in cui sia necessario utilizzare un antibiotico per via parenterale (possibilmente per via ev in quanto meno dolorosa), per poi passare rapidamente alla via orale, la scelta cade su un aminoglicoside o una cefalosporina di III generazione.

Gli aminoglicosidi (ad esempio gentamicina) sono favoriti per le loro proprietà di farmacocinetica, per l'efficacia, la facile disponibilità e il basso costo<sup>4</sup>.

I tre studi clinici che hanno valutato la monosomministrazione dell'aminoglicoside rispetto alle tre dosi giornaliere non hanno mostrato differenze nella persistenza della batteriuria, nei tempi di risoluzione della febbre nella ricorrenza delle IVU, nella tossicità renale e otologica<sup>15-17</sup>.

Questi risultati sono simili a quelli ottenuti nel paziente adulto<sup>18</sup> e ci fanno propendere, sulla base di un buon livello di evidenza, per la singola somministrazione. In ogni caso, l'aminoglicoside è un farmaco che richiede la via parenterale e quindi non può rientrare nei farmaci di prima scelta, se accettiamo il principio che il trattamento preferenziale è per os.

## PER QUANTO TEMPO VA DATO L'ANTIBIOTICO?

I risultati di una recente metanalisi hanno evidenziato che nei bambini con IVU bassa (cistite) un trattamento breve (3-4 giorni) è efficace quanto la terapia standard (7-10 giorni)<sup>19</sup>.

Tuttavia nessuno degli RCT inclusi nella metanalisi ha reclutato pazienti con PNA. Pertanto, in attesa che vengano condotti studi clinici formali sull'efficacia di una terapia breve nelle PNA, è raccomandabile proseguire il trattamento antibiotico per un periodo di 7-10 gg<sup>4</sup>.

## LA PRATICA CLINICA

Una sorveglianza condotta in Italia nel 1997 su 250 casi di PNA ricoverati in 81 reparti di pediatria evidenziò che la gestione risultava essere molto eterogenea e per molti aspetti inappropriata<sup>20,21</sup>. L'antibiotico per via orale veniva utilizzato solo nel 35% dei casi, mentre nel 46% e 19% la terapia veniva somministrata per via im ed ev, rispettivamente. Tale scelta non era influenzata dalla presenza di sintomi che di per sé potevano giustificare una terapia parenterale (vomito, stato settico) né dall'età o la durata della febbre. L'unica variabile associata alla via di somministrazione dell'antibiotico era il reparto in cui il bambino era stato ricoverato. La durata media della degenza era di 7 gg.

A distanza di 7 anni dallo studio di sorveglianza riteniamo che le evidenze prodotte in letteratura possano aver modificato le strategie terapeutiche da adottare. In particolare ci sembra importante evidenziare i seguenti punti come indicatori di una buona qualità assistenziale:

1. È fondamentale che nei casi di PNA vi sia tempestività diagnostica al fine di garantire un precocissimo inizio della terapia antibiotica.
2. Il bambino con PNA nella stragrande maggioranza dei casi può essere trattato a domicilio. A volte è opportuna una breve osservazione ospedaliera nei casi più gravi (lattante

## MESSAGGI CHIAVE

- ❑ La diagnosi di pielonefrite richiede soltanto la concomitanza di febbre alta e di esame di urine significativamente positivo per leucociti e batteri.
- ❑ La diagnosi e l'inizio della terapia devono essere rapidi. I risultati della terapia dipendono innanzitutto dai tempi diagnostici.
- ❑ La terapia parenterale è indicata nel bambino del primo mese di vita. Il ceftriaxone o gli aminoglicosidi sono i farmaci di scelta.
- ❑ Compiuto il mese di vita, nel bambino che non vomita non c'è nessuna evidenza in favore della terapia parenterale. L'indicazione (per motivo di costi, di sicurezza, di rispetto per il paziente) è quella del trattamento orale.
- ❑ I farmaci di prima scelta sono le cefalosporine orali, tenendo conto dei dati di sensibilità della concentrazione urinaria, e della facilità di impiego. In alternativa può essere utile l'amoxicillina + acido clavulanico.
- ❑ La durata della terapia è indicativamente di 7-10 giorni.

settico) per verificare la risposta al trattamento, per poi proseguire le cure a domicilio.

3. Fatta eccezione per il neonato, il bambino che vomita o quello che presenta un quadro "settico", la terapia della PNA deve prevedere l'utilizzo di un antibiotico per via orale. Nel caso in cui si renda necessaria la terapia parenterale (da preferire la via ev in ambito ospedaliero), a questa deve fare seguito rapidamente il passaggio alla somministrazione per via orale.
4. La scelta dell'antibiotico per os deve prevedere ragionevolmente l'utilizzo di una cefalosporina orale o dell'amoxicillina + acido clavulanico. Il cotrimossazolo pone qualche dubbio in termini di efficacia batteriologica, visto l'aumento delle resistenze riportato in alcune sorveglianze; inoltre è gravato di possibili effetti collaterali. Rimane un farmaco a basso costo, il cui uso può essere previsto in alcune specifiche circostanze, come ad esempio nei Paesi in via di sviluppo.

Sarebbe auspicabile che gli 81 reparti di pediatria che hanno partecipato alla sorveglianza avessero il desiderio di ri-verificare come è cambiato l'approccio al bambino con PNA a distanza di quasi 10 anni. Si tratterebbe di un esercizio di "accreditamento"... di quelli che servono davvero ai pazienti.

#### Bibliografia

1. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hockey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993;123:17-23.
2. Leibovici L. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for Gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):1127-33.
3. James J. Ceftriaxone-clinical experience in the treatment of neonates. *J Infect* 1985; 11(1):25-33.
4. Craig JC, Hodson EM. Treatment of acute pyelonephritis in children. *BMJ* 2004;328:179-80.
5. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Sys Rev* 2003;(3): CD003772.
6. Hoberman A, Wald ER, Hickey R, Baskin M, Charron M, Majd M., et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104:79-86.
7. Montini G, Murer L, Gobber D, Comacchio S, Toffolo A, Dall'Amico R., et al. on behalf of the IRIS Study Group. Oral vs initial intravenous antibiotic treatment of urinary tract infections in children: a multicentre trial. *Nephrol Dial Transpl* 2003;18 (suppl 4):816a.
8. Baker PC, Nelson DS, Schunk JE. The addition of ceftriaxone to oral therapy does not improve outcome in febrile children with urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:135-9.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary tract infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infections in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103(4): 843-852.
10. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003;88:215-18.
11. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child* 2003;88:444-5.
12. Brondello C, Bretto R, Zambelli MC, Costamagna M, Laccisaglia A, Gianino P. Pielonefrite acuta nel lattante: eziologia e sensibilità agli antibiotici. *Medico e Bambino* 2004, Maggio, Pagine elettroniche- [www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com).
13. Neu HC. Ceftibuten: minimal inhibitory concentrations, postantibiotic effect and beta-lactamase stability-a rationale for dosing programs. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(7 Suppl): S88-92.
14. Jones RN. In vitro antibacterial activity of oral cephalosporins. A selective and comparative review. *Clin Drug Invest* 1995;9 (suppl 3): 22-30.
15. Vigano A, Principi N, Brivio L, Tommasi P, Stasi P, Dalla Villa A. Comparison of 5 milligrams of netilmicin per kilogram of body weight once daily versus 2 milligrams per kilogram thrice daily for treatment of Gram-negative pyelonephritis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1499-503.
16. Carapetis J, Jaquier A, Buttery J, Starr M, Cranswick N, Kohn S, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:240-6.
17. Cong CY, Tan AS, Ng W, Tan-Kendrick A, Balakrishnan A, Chao SM. Treatment of urinary tract infection with gentamicin once or three times daily. *Acta Paediatr* 2003;92:291-6.
18. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:717-25.
19. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2002; 87:118-23.
20. Peratoner L, Coprivez A, Panei P, a nome del Gruppo di Studio della Pediatria Ospedaliera. La pielonefrite acuta. *Medico e Bambino* 1999;4:241-5.
21. Marchetti F, La Gamba G, Peratoner L, Coprivez A, Pennesi A, Boschi G, D'Andrea N, a nome del Gruppo di Studio della Pediatria Ospedaliera. Le domande aperte sulla gestione della broncopneumonia e pielonefrite acuta. *Quaderni acp* 1999; vol VI, 5: 24-30.



# Prontuario PEDIATRICO

GUIDA ALLA TERAPIA

QUINTA EDIZIONE - GIUGNO 2000

di Egidio Barbi e Luigi Cantoni  
con la consulenza di Franco Panizon

**ULTIME COPIE DISPONIBILI!**

Euro ~~31,00~~ 15,00 (IVA inclusa)