

I corticosteroidi prevengono la formazione di cicatrici renali nella pielonefrite acuta: revisione sistematica e metanalisi

Meena J, Kumar J.

Adjuvant corticosteroids for prevention of kidney scarring in children with acute pyelonephritis: a systematic review and meta-analysis

Arch Dis Child 2021;0:1-6

Nel 15% dei casi di pielonefrite acuta in età pediatrica si produce un danno renale che può essere rilevato come cicatrice renale alla scintigrafia con ^{99m}Tc acido dimercaptosuccinico (DMSA) eseguita 4-6 mesi dopo l'episodio acuto, determinando un rischio di ipertensione e proteinuria nel follow-up a lungo termine. Questa revisione sistematica ha ricercato evidenze sulla sicurezza ed efficacia dell'aggiunta dei corticosteroidi alla terapia antibiotica nel prevenire le cicatrici renali. Sono stati inclusi 3 studi in cui la terapia adiuvante cortisonica (metilprednisolone o desametasone) è stata confrontata con placebo e l'esito valutato con DMSA a distanza. Su 389 bambini valutabili, gli steroidi sono risultati efficaci nel ridurre il rischio di formazione di cicatrici renali rispetto al placebo, e non si è verificato aumento significativo del rischio di batteriemia e di ospedalizzazione nel gruppo dei trattati. Le evidenze sono risultate di qualità moderata e dovranno essere confermate da nuovi studi con un numero maggiore di partecipanti.

Corticosteroids prevent renal scar formation in acute pyelonephritis: systematic review and meta-analysis

Kidney damage occurs in 15% of pediatric acute pyelonephritis which can be detected as a renal scar on ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy performed 4-6 months after the acute episode, resulting in a risk of hypertension and proteinuria in the long-term follow-up. This systematic review sought evidence regarding the safety and efficacy of adding corticosteroids to antibiotic therapy in preventing kidney scarring. Three studies were included in which adjuvant cortisone therapy (methylprednisolone or dexamethasone) was compared with placebo and the outcome assessed with remote DMSA. In 389 children steroids were effective in reducing the risk of renal scar formation compared to placebo. No significant increase in the risk of bacteremia and hospitalization was observed in the treated group. The moderate quality of this evidence will need to be confirmed by new studies with a larger number of participants.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia corticosteroidica nella prevenzione delle cicatrici renali nei bambini con pielonefrite acuta. Revisione sistematica con metanalisi.

Popolazione

RCT che valutano la terapia corticosteroidica nei bambini <18

anni con pielonefrite acuta. La ricerca è stata effettuata nei seguenti database PUBMED, EMBASE, WEB of SCIENCE e Cochrane Central Register of Controlled Trials e sulla bibliografia degli articoli più rilevanti.

Criteri d'inclusione: RCT che valutano la sicurezza e l'efficacia dei corticosteroidi come trattamento aggiuntivo alla terapia antibiotica per la prevenzione delle cicatrici renali nei bambini (0-18 anni) con pielonefrite acuta (PNA). Gli RCT sono stati inclusi se riportavano l'esito cicatrici renali a seguito di pielonefrite acuta in entrambi i gruppi.

Criteri d'esclusione: studi senza gruppo di controllo o che non riportavano tra gli outcome le cicatrici renali.

Intervento

Terapia cortisonica (qualsiasi tipo e qualsiasi via di somministrazione) in associazione a quella antibiotica in bambini con PNA.

Controllo

Placebo in aggiunta alla terapia antibiotica in bambini con PNA.

Outcome/Esiti

Outcome primario: numero di bambini con cicatrici renali rilevate sulla scansione DMSA tardiva (fatta almeno 4 mesi dopo infezione vie urinarie febbrile).

Outcome secondario: confrontare gli eventi avversi (batteriemia, accesso renale, ospedalizzazione e mortalità) tra i due gruppi.

Tempo

Studi pubblicati fino al 20 agosto 2020.

Risultati principali

Sono risultati selezionati 15 studi, di cui 3, per un totale di 529 bambini con PNA, sono stati inclusi nella revisione. Gli studi sono stati condotti in USA (ampio studio multicentrico noto come STARRS - Steroids to Actively Reduce Renal Scarring; di questo studio non sono stati considerati 161 pazienti in quanto non presentavano PNA), Iran e Taiwan. Tutti questi studi hanno considerato bambini al primo episodio di PNA, che è stata documentata con scintigrafia DMSA in fase acuta negli studi asiatici ma non in quello americano. Nello studio cinese rispetto agli altri studi viene segnalata una percentuale elevata di cicatrici renali alla scintigrafia iniziale (60%) e più di un bambino su 5 presen-

tava reflusso vescico-ureterale (RVU). Lo studio americano e quello iraniano presentavano una percentuale ridotta di maschi (meno del 10% in entrambi i bracci). Nello studio iraniano c'era una perdita sproporzionata di soggetti al follow-up nel gruppo intervento (23%) verso quello controllo (3%), in quello americano questa percentuale era molto più alta ma bilanciata (37% nel gruppo intervento e 30.3%) in quello di controllo. Uno studio ha utilizzato metilprednisolone orale, gli altri due desametasone con dose complessiva simile, equivalente a 0.30 mg/kg/die di desametasone. L'outcome primario è stato valutato su 389 bambini (164 corticosteroidi e 225 placebo). La metanalisi, che ha evidenziato una bassa eterogeneità degli studi ($I^2=0\%$), dimostra che i corticosteroidi sono efficaci nel ridurre il rischio di formazione di cicatrici renali rispetto al placebo (RR 0.57; IC 95% 0.36, 0.90) e non si è verificato aumento significativo del rischio di batteriemia (RR 1.38; IC 95% 0.23, 8.23) e di ospedalizzazione (RR 0.87; IC 95% 0.3, 2.55) nel gruppo dei trattati verso i controlli.

Conclusioni

Una terapia corticosteroidica di breve durata associata alla terapia antibiotica di routine riduce significativamente il rischio di cicatrici renali nei bambini con pielonefrite acuta (prove di qualità moderata). Inoltre prove di bassa qualità suggeriscono assenza di eventi avversi gravi associati alla terapia corticosteroidica.

Altri studi sull'argomento

Oltre agli studi inclusi in questa metanalisi non sono al momento pubblicati altri RCT più recenti che hanno utilizzato la terapia corticosteroidica per prevenire le cicatrici renali nella PNA. In letteratura sono presenti altri studi che hanno utilizzato come terapie adiuvanti per prevenire le cicatrici renali da PNA la vitamina A, E, e L-Carnitina. Una metanalisi del 2016 che ha raccolto 4 studi di cui 3 iraniani e 1 cinese su 248 pazienti di età compresa tra 1-12 anni (120 in gruppo sperimentale, 128 nel gruppo di controllo) ha verificato che la vitamina A è stata inversamente associata a danni renali (RR 0.53, IC 95 % 0.43 – 0.67) rispetto al gruppo placebo dopo un follow-up medio di 5 mesi. Sia le dosi che la modalità di somministrazione orale o i.m. e la durata della terapia con vitamina A erano variabili [1]. Un successivo RCT in doppio cieco iraniano di buona qualità del 2019 ha verificato in 90 bambine di 2-12 anni con PNA confermata alla scintigrafia DMSA che 1.500 UI/kg/die di vitamina A per os per 10 giorni in associazione alla terapia antibiotica sono più efficaci del placebo per ridurre la durata dei sintomi, compresa la febbre (1.8 giorni verso 3.6 giorni, $p=0.0026$) e dopo 6 mesi c'è una differenza significativa nel peggioramento delle cicatrici renali nel 21% dei trattati verso il 48% dei controlli ($p=0.003$), e un miglioramento della fotopenia al DMSA nel 64% dei trattati verso il 21% dei controlli ($p<0.0001$) [2]. L'associazione della terapia antibiotica con la vitamina E era risultata essere efficace nel ridurre il peggioramento della scintigrafia DMSA a 6 mesi dalla PNA in un piccolo campione (18 pazienti) in un RCT iraniano del 2013 [3], tuttavia, successivamente, nel 2015 un altro studio iraniano su un campione più ampio, 76 ragazze 5-12 anni trattate e 76 controlli, non ha dimostrato una differenza significativa al controllo scintigrafico a 6 mesi dalla PNA [4]. L'associazione della terapia antibiotica con L-Carnitina per una settimana in corso di PNA è risultata efficace nell'evitare il peggioramento delle cicatrici re-

nali nella scintigrafia DMSA dopo 6 mesi rispetto alla scintigrafia eseguita in fase acuta ($p<0.05$) in un RCT doppio-cieco iraniano condotto su 65 bambini di età compresa tra 6 mesi e 10 anni [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Questa revisione sistematica suggerisce con evidenza di moderata qualità l'utilizzo dei corticosteroidi come terapia adiuvante agli antibiotici per la prevenzione delle cicatrici renali da PNA nei bambini. In futuro saranno utili RCT di adeguata ampiezza per migliorare la forza delle evidenze correnti sia per l'efficacia che per la sicurezza.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la revisione sistematica con metanalisi è di buona qualità. Non sono stati esclusi studi in base alla loro qualità e al metodo di analisi, ma questi aspetti sono stati descritti ed è stata quantificata l'eterogeneità. La qualità delle evidenze dei vari risultati è stata valutata con il GRADE. Una limitazione è data dal ridotto numero di studi individuati: solo 3 trials eleggibili, il basso numero di pazienti complessivo (sono stati randomizzati 690 pazienti in totale di cui sono stati considerati eleggibili per questa revisione sistematica 529 pazienti); 2 trials comprendevano bambini con pielonefrite documentata con scintigrafia DMSA e il terzo no; una elevata perdita di pazienti al follow-up nello studio americano e una perdita sbilanciata maggiore tra i trattati rispetto ai controlli in quello iraniano. In uno dei 3 studi inclusi nell'analisi c'è una netta sproporzione tra pazienti assegnati al ramo di trattamento e pazienti nel ramo controllo (19 vs 65 pazienti, pari al 29%). C'è molta eterogeneità nelle età dei pazienti arruolati (e quindi una possibile diversa selezione e peso di pazienti con uropatia malformativa): in due studi (che però comprendono meno di 1/3 dei pazienti arruolati) sono stati inclusi pazienti di età anche elevata (fino a 12 anni in uno e fino a 16 nel secondo); mentre nello studio più popoloso è stata inclusa una popolazione di età molto più ridotta (fino ai 6 anni). In un solo studio c'è parità di genere tra i pazienti arruolati, mentre negli altri due c'è una netta prevalenza del sesso femminile (93% e 94% di femmine).

Esiti: l'esito considerato è rilevante e ben definito.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: non chiaro se completamente sovrapponibile alla nostra, in particolare ad es. nello studio cinese una percentuale elevata di bambini presentava cicatrici renali alla prima scintigrafia in fase acuta e 1/5 presentava reflusso vescico-ureterale.

Tipo di intervento: l'intervento è semplice di facile applicabilità anche nella nostra realtà. Gli studi sono stati realizzati in un setting ospedaliero, da studiare se applicabile anche nel contesto delle cure primarie.

1. Zhang GQ, Chen JL, Zhao Y. The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol.* 2016 Mar;31(3):373-9. doi:

10.1007/s00467-015-3098-2.

2. Kahbazi M, Sharafkhah M, Yousefichaijan P, et al. Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. *Complement Ther Med*. 2019 Feb;42:429-437. doi: 10.1016/j.ctim.2018.12.007.

3. Sobouti B, Hooman N, Movahed M. The effect of vitamin E or vitamin A on the prevention of renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2013 Feb;28(2):277-83. doi: 10.1007/s00467-012-2308-4.

4. Yousefichaijan P, Kahbazi M, Rasti S, Rafeie M, Sharafkhah M. Vitamin E as adjuvant treatment for urinary tract infection in girls with acute pyelonephritis. *Iran J Kidney Dis*. 2015 Mar;9(2):97-104.

5. Gheissari A, Aslani N, Eshraghi A, Moslehi M, Merikhi A, Keikhah M, Haghjoo Javanmard S, Vaseghi G. Preventive Effect of L-Carnitine on Scar Formation During Acute Pyelonephritis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Ther*. 2020 May/Jun;27(3):e229-e234. doi: 10.1097/MJT.0000000000000875.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

Sandra Mari, Maria Cristina Cantù, Maria Teresa Bersini, Musetti Manuela, Seletti Luisa, Maddalena Marchesi, Francesca Manusia.

Box

CICATRICI RENALI

Per cicatrice renale si intende la sostituzione del parenchima renale con materiale fibroso. Le cicatrici renali possono essere: congenite, esito di un processo malformativo (displasia renale) o acquisite in seguito a una eccessiva infiammazione in corso di PNA. Le cicatrici renali sono diagnosticate tramite scansione scintigrafica che utilizza l'acido dimercaptosuccinico (DMSA), detta DMSA-scan. Sia le cicatrici congenite che quelle acquisite paiono alla scintigrafia DMSA come aree fotopeniche. Non è possibile distinguere l'origine delle cicatrici con questo esame.

REFLUSSO VESCICO-URETERALE E CICATRICI RENALI

Il RVU è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di cicatrici renali. È possibile distinguere due diverse forme di danno renale associato a RVU.

- Malformazione congenita con ipo-displasia renale associata a VUR di alto grado (IV-V)

Prevalente nei maschi, sotto l'ombrello Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) che raccoglie il 30% dei casi di anomalie congenite (3-6/1000 nascite), responsabile del 60% delle malattie renali croniche e del 45% dei casi di insufficienza renale terminale diagnosticate nei bambini. Diversi fattori sono coinvolti nella patogenesi CAKUT: fattori genetici, fattori ambientali durante lo sviluppo fetale come diabete materno gestazionale, esposizione agli ACE-inibitori, un eccesso o un deficit di vitamina A in gravidanza, l'ostruzione al drenaggio pelvi-uretere o uretere-vescica, le valvole posteriori dell'uretra nei maschi; importante sembra essere il ruolo dell'urotelio, la cui stabilizzazione attraverso interventi terapeutici in futuro potrebbe preservare la funzione renale nei reni ostruiti. In questi pazienti la profilassi antibiotica viene utilizzata per ridurre le infezioni delle vie urinarie (IVU) ricorrenti e il rischio di cicatrici renali; frequentemente comporta la selezione di germi resistenti per cui è da riservare ai RVU di alto grado. Sono in corso studi per valutare se il danno renale in questi pazienti sia legato prevalentemente all'ipodisplasia e non alle recidive di infezione: è pertanto possibile che il ruolo della profilassi antibiotica venga ulteriormente ridotto. Per quanto riguarda la chirurgia del RVU attualmente, pur non essendoci RCT prospettici che ne dimostrano il beneficio, continua ad essere molto praticata in tutti i gradi di RVU, mentre dovrebbe trovare un impiego solo per i bambini con ostruzione renale, RVU di alto grado IV-V e PNA ricorrenti.

- RVU in reni sani e cicatrici secondarie a PNA

A questo gruppo appartengono soprattutto le femmine che per motivi anatomici presentano dopo i 6 mesi di vita più frequentemente IVU; il 7-8% di loro ha almeno una IVU nei primi 8 anni. Il 60% delle IVU febbrili presenta PNA, il 30-40% sviluppa una cicatrice permanente in seguito alla PNA. Nello studio RIVUR che ha arruolato una popolazione quasi completamente femminile con reni sani e RVU di basso grado I-III, nel periodo di follow-up di 2 anni il 15% ha presentato PNA e l'8% ha sviluppato una cicatrice. Due revisioni Cochrane del 2019 hanno evidenziato che la profilassi antibiotica e la correzione chirurgica del RVU non sono molto efficaci per prevenire le IVU ricorrenti, le PNA e le cicatrici renali.

FATTORI FAVORENTI LE CICATRICI RENALI

Disfunzioni di svuotamento vescicale / intestinale

Lo studio CUTIE (Careful Urinary Tract Infection Evaluation), una costola dello studio RIVUR (Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux), che ha seguito i bambini senza RVU per 2 anni, ha rilevato che il 5.6% dei bambini alla fine del periodo di osservazione presentava cicatrici renali. I bambini con disfunzione simultanea della vescica e dell'intestino avevano maggiori probabilità di avere IVU ricorrenti ma gli autori non riportano se questo li esponeva a un maggior rischio di sviluppare cicatrici renali. Nello studio RIVUR che ha indagato soprattutto bambine con RVU, la presenza di disfunzioni vescicali/intestinali determinava un aumento del rischio di cicatrici renali (outcome secondario) con un OR di 6.44 (IC 95% 2.89, 14.38).

Infezioni urinarie ricorrenti

L'8% di bambini con un primo episodio di IVU presenta IVU ricorrenti. Circa il 17.5% dei nuovi episodi si verifica nei primi 3 mesi dopo l'IVU iniziale e nel 53% dei casi tra 9 e 12 mesi. In uno studio osservazionale prospettico su 565 bambini le IVU ricorrenti sono un fattore di rischio indipendente per le cicatrici renali. Tuttavia, il 76% dei bambini con IVU ricorrenti non le sviluppa. Nell'ambito dello studio RIVUR la valutazione del sottogruppo di pazienti con IVU ricorrenti ha evidenziato un rischio aumentato per loro di sviluppare cicatrici renali con un OR di 4.1 (IC 95% 2.0, 8.5%) dopo aggiustamento per età, sesso, numero di IVU, duplicazione, disfunzioni vescicali e intestinali, e profilassi antibiotica. In questo sottogruppo di pazienti la profilassi antibiotica è risultata efficace per ridurre il numero di scar renali (nel gruppo trattato con placebo il rischio di cicatrici renali è di 3 volte maggiore: OR 3.1 IC 95% 1.0, 8.8) dopo aggiustamento per età, sesso, etnia, numero di IVU, disfunzioni vescicali/intestinali, idronefrosi, grado di RVU, presenza di cicatrici iniziali. Questo risultato, tuttavia, è stato raccolto da una piccola popolazione e necessita di una conferma attraverso studi disegnati ad hoc.

Durata media della febbre prima dell'inizio dell'antibioticoterapia

Sembrerebbe che l'inizio precoce della terapia antibiotica non sia protettivo sul rischio di cicatrici renali a distanza. In particolare, uno studio retrospettivo condotto nel nord Italia ha evidenziato che l'inizio immediato (< 1 giorno dall'inizio dei sintomi) rispetto a ritardato (> 5 giorni) non abbia effetto sullo sviluppo di cicatrici renali (scintigrafia eseguita a un anno di distanza dall'infezione). Sono stati analizzati i dati di 287 bambini di età compresa tra 1 mese e 7 anni (età media 15 mesi) al primo episodio di pielonefrite (dimostrata alla scintigrafia in acuto); i dati clinici e laboratoristici (indici di flogosi) erano sovrapponibili nei due gruppi, come l'incidenza di RVU. Una corte retrospettiva che ha combinato i dati di due studi longitudinali statunitensi (482 bambini, età media 11 mesi) ha evidenziato una associazione direttamente proporzionale tra durata della febbre prima dell'inizio della terapia antibiotica e il rischio di cicatrici renali (disfunzioni dello svuotamento, etnia ispanica e IVU ricorrenti erano fattori favorenti). Rimane comunque importante sottolineare come il trattamento antibiotico empirico vada

continua >

iniziato appena nasce il sospetto di infezione delle vie urinarie febbrile (previa raccolta di esame urine e urinocoltura), soprattutto nei lattanti.

Fattori immunitari

La risposta immunitaria dell'ospite sembra avere un ruolo nella eziopatogenesi delle cicatrici renali. A livello del sistema urinario i complessi meccanismi immunitari innati assieme all'attivazione della risposta immunitaria adattativa o acquisita sono necessari per eliminare i batteri. D'altra parte, un'eccessiva attivazione della risposta immunitaria, a livello del parenchima renale, determina la produzione di enzimi lisosomiali e radicali liberi che causano la distruzione dei nefroni e l'attivazione del processo fibrotico e conseguente formazione di cicatrici. L'infiammazione prolungata può derivare da alterazioni genetiche o ambientali nella risposta immunitaria innata dell'ospite o da un'eccessiva virulenza del ceppo batterico che ha causato l'infezione.

Biomarker predittivi di cicatrici renali in acuto durante IVU o nel follow-up con scintigrafia DMSA

La **cistatina-C** stima in modo più accurato rispetto alla creatinina il filtrato glomerulare, in modo indipendente da età, altezza, peso, massa muscolare. Nei bambini con IVU febbrile è un marker di severità dell'infezione: aumenta nella PNA a differenza delle IVU basse. Alcuni autori hanno proposto di non indagare con esami strumentali i bambini con IVU febbrile e bassi valori di Cistatina C. Il suo significato come predittore di cicatrici renali è incerto, in quanto gli studi attualmente disponibili hanno dato risultati contrastanti. Una metanalisi del 2013 di 18 studi su 1.011 pazienti ha verificato che la **procalcitonina** in acuto è il miglior predittore di cicatrici renali, anche se è poco specifico (sensibilità 79%, specificità 50%). Oltre alla procalcitonina, alcuni studi su campioni ridotti hanno evidenziato che l'**angiotensinogeno** e l'**endotelina-1 urinari** nel follow-up, presentano una miglior sensibilità e specificità (rispettivamente per l'angiotensinogeno 81.3% e 76.5% e per l'endotelina-1 95-97% e 84-93%). Altri potenziali biomarker da approfondire e di cui capire se impiegabili a livello clinico, sono la **metalloproteinasi di matrice-9 (MMP-9)**, un enzima che degrada la matrice extracellulare, l'**inibitore tissutale di metalloproteinasi-1 (TIMP-1)**, l'**interleukina 8**. Altre sostanze che potrebbero modulare la predisposizione degli individui a sviluppare cicatrici renali in corso di PNA sono l'**uromodulina**, la **lipocalina associata a gelatina di neutrofilo urinaria**, la **pentraxina-3**. Alcuni autori hanno suggerito che polimorfismi dei **geni** di quei fattori che partecipano al processo di infiammazione e fibrosi possono rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di cicatrici dopo IVU. I risultati attualmente sono variabili e non conclusivi.

Nella **Tabella 1** sono riportati i possibili fattori di rischio e predittori per cicatrici renali nei bambini.

Tabella 1. Possibili fattori di rischio e predittori di cicatrici renali nei bambini

Fattori di rischio clinici	IVU ricorrenti
	Durata della febbre prima della terapia antibiotica
RVU	Presenza di RVU
	Grado di RVU
Biomarker non invasivi	Cistatina C
	Procalcitonina
	Metalloproteinasi di matrice-9 (MMP-9)
	Inibitore tissutale di metalloproteinasi-1 (TIMP-1)
	Angiotensinogeno
	Endotelina-1
	Interleukina-8
Polimorfismi genetici	Gene enzima che converte l'Angiotensina (ACE)
	Gene per il fattore di crescita trasformante beta (TGF β -1)
	Gene per il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF)
	Gene per la molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1)

- Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):486-90. doi: 10.1542/peds.2007-2894.
- Kosmeri C, Kalaitzidis R, Siomou E. An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? *J Pediatr Urol*. 2019 Dec;15(6):598-603.
- Hewitt IK, Montini G. Kidney damage associated with vesico ureteric reflux. *Curr Opin Pediatr*. 2021 Apr 1;33(2):247-251. doi: 10.1097/MOP.0000000000000996.
- Murugapoopathy V, McCusker C, Gupta IR. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar;35(3):349-357. doi: 10.1007/s00467-018-4187-9.
- Wang HH, Kurtz M, Logvinenko T, et al. Why Does Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection Not Result in Less Renal Scarring? A Deeper Dive into the RIVUR Trial. *J Urol*. 2019 Aug;202(2):400-405. doi: 10.1097/JU.0000000000000292.
- Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr*. 2016 Sep 1;170(9):848-54.
- Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 2014;168:893e900.