

Linee Guida a confronto: L'immagine e la ricerca (futile) della realtà Uso e abuso di esami diagnostici nelle infezioni febbrili delle vie urinarie

Patrizia Rogari*, Laura Martelli**

*Pediatria di famiglia, Carugate; **UO Pediatria - Degenza Generale, Ospedale "Papa Giovanni XXIII", Bergamo

Recensione dell'articolo: La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 2103;131(3):e665-71. doi: 10.1542/peds.2012-0164.

Abstract

Confronting guidelines: imaging and the (futile) search of truth.

Use and abuse of diagnostic tests in febrile urinary tract infections

This study compares 5 different diagnostic algorithms in children after a first febrile urinary tract infection through a retrospective simulation in terms of diagnosis, economic costs and radiation exposure. 304 children aged from 2 to 36 months included in a randomized Italian study IRISI had a complete diagnostic follow-up (ultrasonography scan, cystourethrogram and technetium99 DMSA scan in the acute phase and afterwards). The following Guidelines were virtually assigned to this population: Melbourne Royal Children's Hospital (RCH), National Institute of Clinical Excellence (NICE), Top Down Approach (TDA), American Academy of Pediatrics (AAP) e Italian Society of Pediatric Nephrology (ISPN). The primary outcome was the the performance of each diagnostic protocol in terms of correct diagnoses or failed diagnosis in comparison with the results of the IRISI study, secondary outcomes were represented by both economic costs and radiation exposure. 22% of children has a vesico ureteral reflux (VUR); 15% a parenchymal scar. The TDA Guidelines showed the highest sensitivity for the identification of VUR and renal scarring, but also higher economic costs and radiation exposure. NICE and GPA Guidelines showed the best specificity for VUR; the ISPN Guidelines showed the best specificity for scars. The NICE guidelines produced lowest economic costs while the AAP produced the lowest radiation exposure. However the impact of this study is limited since the diagnostic algorithms assessed were aimed at detecting also low grade renal scarring and low grade VUR, both not being considered a diagnostic goal.

Quaderni acp 2013; 20(6): 252-255

Key words Urinary tract infections. Children. Guidelines. Cost. Radiation exposure

Il lavoro ha confrontato cinque differenti algoritmi diagnostici nei bambini dopo un primo episodio di infezione urinaria febbrile, attraverso una simulazione retrospettiva in termini di rendimento diagnostico, costi economici ed esposizione a radiazioni. La popolazione studiata era rappresentata da 304 bambini di età 2-36 mesi inclusi nello studio italiano controllato randomizzato IRISI e sottoposti a tutti gli accertamenti d'immagine (ecografia, uretro-cistografia minzionale e scintigrafia DMSA sia in fase acuta che a distanza). Sono state virtualmente applicate a questa popolazione le seguenti Linee Guida: Melbourne Royal Children's Hospital (RCH), National Institute of Clinical Excellence (NICE), Top Down Approach (TDA), American Academy of Pediatrics (AAP) e Italian Society of Pediatric Nephrology (ISPN). L'esito primario era costituito dal rendimento di ogni protocollo diagnostico in termini di diagnosi corrette o mancate a confronto con i risultati dello studio IRISI; gli esiti secondari erano rappresentati dai costi economici e di radiazioni. Nel 22% dei bambini è stato identificato un reflusso vescico-ureterale (VUR) e nel 15% una cicatrice parenchimale. Il TDA ha mostrato la più alta sensibilità per l'identificazione di VUR e cicatrici renali, ma anche i costi economici e di radiazioni più elevati. Le Linee Guida NICE e AAP hanno dimostrato la miglior specificità per VUR e quelle della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica la miglior specificità per cicatrici. Le Linee Guida NICE sono risultate le meno costose e quelle AAP hanno prodotto la più bassa esposizione a radiazioni. È apprezzabile, pur con alcuni limiti, lo sforzo di confrontare il peso in termini di costi economici ed esposizione a radiazioni ionizzanti degli algoritmi studiati. Le conclusioni dello studio sono tuttavia limitate per quanto concerne la resa diagnostica, essendo di fatto superato l'obiettivo di riconoscere i VUR di basso grado, ma anche gli esiti cicatriziali sin dal primo episodio di infezione urinaria febbrile.

Parole chiave Infezione urinaria. Bambini. Linee Guida. Costo. Esposizione a radiazioni ionizzanti

Introduzione

L'approccio al primo episodio febbrile di infezione delle vie urinarie (UTI) in età pediatrica è da anni oggetto di discussione. Si sta passando da un atteggiamento molto invasivo, volto al riconoscimento precoce di alterazioni anatomico-funzionali con tecniche di immagine, a un com-

portamento di maggior tutela del bambino, per evitare l'esecuzione di indagini invasive, l'esposizione a radiazioni ionizzanti e trattamenti antibiotici non necessari, con il rischio di selezionare ceppi resistenti.

Tra le considerazioni alla base di questo nuovo approccio, che ha portato alla

revisione recente delle più importanti Linee Guida, c'è il fatto che il ruolo del reflusso vescico-ureterale (VUR) nel predire una possibile recidiva di UTI febbrile e lo sviluppo di cicatrici renali non è ancora chiaro, dal momento che pielonefriti e cicatrici renali possono svilupparsi anche in assenza di VUR [1-2].

Per corrispondenza:
Patrizia Rogari
e-mail: patrizia.rogari@hotmail.it

telescopio

Inoltre, non ci sono sufficienti evidenze che la profilassi antibiotica possa prevenire sia la ricorrenza di UTI che gli esiti cicatriziali [3-5]. Va inoltre segnalato il recente cambiamento nell'interpretazione del danno renale, molto spesso di natura congenita piuttosto che secondaria agli episodi di pielonefrite [6-7]. Si considera quindi più importante il tempestivo trattamento dell'episodio acuto rispetto al riconoscimento precoce di VUR. Le nuove Linee Guida propongono quindi vari algoritmi, con l'obiettivo comune di ridurre il numero di bambini da sottoporre a indagini invasive senza perdere diagnosi importanti e compromettere la prognosi, rinviando a un secondo episodio di UTI l'indicazione a uretrocistografia minzionale (VCUG) e/o scintigrafia renale DMSA.

Un recente articolo mette a confronto differenti algoritmi diagnostici virtualmente applicati a uno stesso gruppo di bambini per valutarne la capacità di identificare i casi di VUR e cicatrici renali e determinarne i costi in termini sia economici che di esposizione a radiazioni [8].

Risultati dello studio

La popolazione indagata è costituita da bambini arruolati nello studio IRIS1, un trial prospettico multicentrico italiano che ha coinvolto 507 bambini di età 1 mese - 7 anni dopo un primo episodio di infezione urinaria febbrile non complicata e con ecografia prenatale normale [2]. Sono stati esclusi i bambini con sepsi, disidratazione e vomito, e con creatinina clearance 70 ml/min/1,73 m². Lo studio prevedeva l'esecuzione in fase acuta (entro dieci giorni) di ecografia renale e scintigrafia renale DMSA, entro due mesi una VCUG e, a distanza di dodici mesi, un nuovo studio DMSA nei casi positivi per cicatrice in fase acuta. L'analisi è stata eseguita su 304 bambini di età 2-36 mesi, dopo aver escluso i casi di età < 2 mesi e > 3 anni, i casi che non avevano completato il follow-up e i casi che all'esordio non avevano due urine colture consecutive concordanti per lo stesso germe oltre a uno stick urine positivo.

Gli Autori hanno simulato su questo insieme l'applicazione retrospettiva degli algoritmi diagnostici delle Linee Guida pubblicate dopo il 2006 (tabella 1):

TABELLA 1: RIASSUNTO DELLE CINQUE RACCOMANDAZIONI VALUTATE NELL'ARTICOLO

Linee Guida	ECO	VCUG	DMSA a distanza
RCH	Sì	Se maschi < 6 m e/o ECO positiva	No
NICE < 6 m 6 m	Sì Se UTI atipica ^a	Se ECO positiva e/o UTI atipica ^a Se fattori di rischio ^b	Se UTI atipica ^a Se UTI atipica ^a
TDA	No	Se DMSA positiva in acuto	Se DMSA positiva in acuto
AAP	Sì	Se ECO positiva	No
ISPN	Sì	Se ECO positiva e/o fattori di rischio ^c	Se ECO positiva e/o VUR

a = malattia grave, scarso flusso urinario, massa addominale o vescicale, creatinina aumentata, non risposta a terapia antibiotica adeguata entro 48 ore, o infezione da germi diversi da *E. coli*.
b = dilatazione all'ECO, scarso flusso urinario, infezione da germi diversi da *E. coli*, o storia familiare di VUR.
c = alterazioni all'ECO prenatale, storia familiare di VUR, setticemia, insufficienza renale, età < 6 mesi nei maschi, non compliance della famiglia, anomalo svuotamento vescicale, non risposta clinica a terapia antibiotica adeguata entro 72 ore, o infezione da germi diversi da *E. coli*.

Melbourne Royal Children's Hospital (RCH), National Institute of Clinical Excellence (NICE), Top Down Approach (TDA), American Academy of Pediatrics (AAP) e Italian Society of Pediatric Nephrology (ISPN) [9-13]. Come si può osservare, l'algoritmo TDA si differenzia da tutti gli altri poiché raccomanda la scintigrafia DMSA in fase acuta (senza eseguire mai ecografie) e, sulla base dell'esito, individua la popolazione da sottoporre a VCUG e controllo DMSA a distanza. Le altre Linee Guida si basano sull'indagine ecografica e sull'eventuale presenza di alcuni fattori di rischio per selezionare i casi da sottoporre a VCUG. Il protocollo NICE, inoltre, in assenza di fattori di rischio, prevede l'indagine ecografica solo ai piccoli sotto i 6 mesi. Le Linee Guida RCH e AAP non prevedono mai l'indagine DMSA a distanza, che nel caso del NICE viene indicata sulla base di fattori di rischio clinici, mentre secondo le Linee Guida italiane ISPN l'indicazione viene data in presenza di alterazioni all'ecografia e/o VCUG.

Il confronto ha riguardato sia le capacità diagnostiche per tutti i gradi di reflusso, per i gradi di reflusso III-V e per cicatrice renale, sia i costi economici e di esposizione a radiazioni. Come riferimento è stato scelto il protocollo "tutti i test eseguiti", cioè in pratica un surrogato di quello adoperato nel trial originario da cui è stato estratto il gruppo di bambini utilizzato per la simulazione. I costi sono stati stimati secondo la media del rimborso dei servizi sanitari regionali cui

appartenevano i centri partecipanti per ognuno degli accertamenti considerati. L'esposizione a radiazioni per la scintigrafia DMSA e per la VCUG è stata stimata in 1 mSv, unità di misura della dose equivalente di radiazione nel Sistema Internazionale: si tratta di una misura degli effetti e del danno provocati dalla radiazione su un organismo (a titolo esemplificativo l'esposizione a radiazioni per una radiografia del torace corrisponde a 0,02 mSv).

Di ogni protocollo diagnostico sono stati calcolati i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo (PPV e NPV), il rapporto di verosimiglianza positivo e negativo (LR+ e LR-), con intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), rispetto all'identificazione dei bambini con VUR e cicatrici, utilizzando come paragone il protocollo "tutti i test eseguiti". I 304 bambini studiati avevano un'età mediana di 7,7 mesi, le femmine erano il 64%, il 14% aveva un reperto ecografico anomalo e il 53% presentava segni di pielonefrite acuta al DMSA eseguito in fase acuta. Un VUR di grado I-V è stato identificato nel 22% dei bambini, un VUR di grado III-V nell'8,5% e una cicatrice parenchimale allo studio DMSA a distanza nel 15%.

Tutti e cinque gli algoritmi confrontati (con l'eccezione del protocollo TDA che avrebbe individuato il 100% delle cicatrici) avrebbero mancato il riconoscimento di una proporzione variabile di reflussi e cicatrici e nessuno avrebbe identificato tutte le anomalie nefrourolo-

giche. Rispetto all'identificazione di VUR di grado I-V l'algoritmo TDA ha mostrato la più alta sensibilità (76%), ma anche la specificità più bassa (54%). Per contro, gli algoritmi NICE e AAP sono risultati avere la più alta specificità (91% e 90% rispettivamente), ma una sensibilità molto bassa (29% e 27% rispettivamente). Anche rispetto all'identificazione dei gradi più elevati (III-V) di VUR, l'algoritmo TDA è risultato il più sensibile (85%) a fronte di una specificità del 50%. Gli algoritmi NICE e AAP sono risultati avere la più alta specificità (90% e 88% rispettivamente), ma una bassa sensibilità (50% e 38% rispettivamente).

Rispetto alle capacità di identificare i casi di cicatrice correlata all'infezione, l'algoritmo TDA, che prevede l'indagine DMSA a distanza in tutti i casi di pielonefrite, ha ovviamente una sensibilità del 100%.

Le Linee Guida NICE e ISPN, che raccomandano l'indagine DMSA a distanza in casi selezionati, hanno una sensibilità rispettivamente del 38% e del 47% e una specificità dell'84% e dell'86%. I maggiori costi procedurali sono associati al protocollo "tutti i test eseguiti", quelli più bassi al protocollo NICE. La più alta dose di radiazioni è stata calcolata per il protocollo TDA (624 mSv in totale, pari a 2,05 per paziente), la più bassa per il protocollo AAP (42 mSv, pari a 0,14 per paziente) (box 1).

Valutazione metodologica

Lo studio si basa sull'applicazione virtuale di cinque algoritmi diagnostici a bambini dopo un primo episodio di infezione urinaria febbrile non complicata.

La popolazione è stata selezionata sulla base dell'età, del completamento dell'iter diagnostico e dell'assenza di fattori di rischio nei partecipanti allo studio IRIS1, che prevedeva l'esecuzione di tutti i test di immagine a esclusione dell'indagine DMSA a distanza nei casi risultati negativi per pielonefrite in fase acuta. L'esclusione dei casi con ecografia nefro-urologica prenatale patologica, anche se probabilmente già seguiti e indagati, potrebbe costituire una limitazione dello studio, come del resto l'esclusione dei bambini con sepsi, disidratazione e vomito, e con creatinina clearance 70 ml/min/1,73 m².

Gli esiti primari, rappresentati dal rendimento diagnostico dei diversi algoritmi, sono ben definiti; tuttavia allo stato attuale potrebbero non essere adeguati.

Box 1

Sensibilità: capacità di un test di identificare correttamente, rispetto a uno standard di riferimento (gold standard), i soggetti malati; è una caratteristica intrinseca del test utilizzato. Il complemento a 100 rappresenta la percentuale di falsi negativi, cioè dei soggetti malati che il test non è in grado di identificare.

Specificità: capacità di un test di identificare correttamente i soggetti non malati; è una caratteristica intrinseca del test utilizzato. Il complemento a 100 rappresenta la percentuale di falsi positivi, cioè dei soggetti non malati che il test identifica come malati.

Valore predittivo positivo: probabilità che un soggetto identificato come positivo dal test sia realmente malato; è direttamente proporzionale alla prevalenza della malattia.

Valore predittivo negativo: probabilità che un soggetto identificato come negativo dal test sia realmente non malato; è inversamente proporzionale alla prevalenza della malattia.

Non si tiene infatti conto che alcuni algoritmi prevedono un iter diagnostico più aggressivo nel caso di II episodio di UTI e quindi alcune diagnosi "mancate" sarebbero state recuperate in un tempo successivo. Il confronto risulta molto parziale e fine a se stesso, non tenendo conto di tutti gli aspetti che hanno portato alla critica del modello UTI-VUR. Secondo questo modello le UTI, particolarmente nei bambini con VUR, sono la principale causa di danno renale cronico: conseguentemente la ricerca del VUR e il suo trattamento (profilassi antibiotica e/o correzione chirurgica) sono diventati una prassi dopo un episodio di UTI febbrile. Questo approccio è stato messo in discussione sulla base di alcuni dati:

- la bassa percentuale di soggetti con UTI ricorrenti e VUR che sviluppa cicatrici renali;
- la non significativa differenza della profilassi antibiotica vs placebo rispetto al rischio di UTI ricorrenti;
- l'elevato numero di bambini (33) da sottoporre a trattamento antibiotico a lungo termine per prevenire un caso di danno renale;
- il rischio di selezionare germi resistenti nei pazienti sottoposti a profilassi antibiotica;
- il discutibile beneficio della correzione chirurgica o endoscopica del VUR rispetto alla ricorrenza di UTI e danno renale;
- la possibilità di sviluppare cicatrici renali in assenza di VUR e al contrario di non sviluppare cicatrici in caso di alto grado di VUR.

In sintesi, l'identificazione del VUR, perlomeno di basso grado (I-II), non rappresenta più un obiettivo delle Linee Guida

recenti al primo episodio di UTI e, pertanto, non può essere un esito adeguato per valutarne l'efficacia. La scintigrafia, benché utile nell'ambito della ricerca per la capacità di confermare i casi di pielonefrite all'ingresso e i successivi esiti cicatriziali, non è raccomandata da tutti al primo episodio di UTI febbrile, anche perché raramente influenza il trattamento. Per quanto riguarda gli esiti secondari, il calcolo del costo economico fa riferimento alla realtà italiana, quindi potrebbe non applicarsi ad altri Paesi, mentre per quanto riguarda il livello di esposizione a radiazioni della VCUG non si è tenuto conto del fatto che la dose dipende sia dall'apparecchio utilizzato (convenzionale vs fluoroscopia digitale pulsata) che dal tempo totale di scopia, come peraltro evidenziato dagli stessi Autori.

Nel complesso l'utilità di questo studio è discutibile, dal momento che i suoi risultati erano già scontati in partenza. Infatti, se come riferimento viene utilizzato un protocollo diagnostico che prevede l'esecuzione di tutti i test diagnostici, assumendo peraltro che il risultato positivo sia espressione di patologia tale da richiedere un trattamento (cosa che, come abbiamo visto, è molto dibattuta), è naturale attendersi che un algoritmo simile abbia una concordanza molto elevata con lo standard di riferimento per quel che riguarda il numero di casi diagnosticati correttamente; abbia cioè una sensibilità molto vicina al 100%. Al contrario, se un diverso algoritmo diagnostico prevede un minor numero di esami, è legittimo osservare una sensibilità più bassa. È normale poi che quanto più alta è la sensibilità, cioè la capacità di un test di identificare correttamente i casi patologici, tanto più bassa è la specificità, il che, tradotto, significa un alto numero di falsi positivi; e viceversa. Spesso, infine, studi

come quello recensito parlano di PPV e NPV, senza tener conto e discutere che tali misure, oltre a essere collegate ai valori di sensibilità e specificità sono, a differenza di queste, influenzate dalla prevalenza della patologia nel gruppo di popolazione in studio, il che ne riduce la generalizzabilità. Nello studio in esame, ad esempio, la prevalenza di danno parenchimale risultava del 15% e il PPV dell'algoritmo diagnostico ISPN era del 36%; se la prevalenza fosse stata dell'8% o del 20%, il PPV sarebbe stato rispettivamente del 22% e del 44%.

Conclusioni

Gli Autori concludono che lo studio, in assenza di un algoritmo perfetto, può aiutare il clinico a decidere caso per caso quale iter diagnostico seguire, anche se è difficile immaginare su che cosa possa basarsi questa decisione affinché non risulti arbitraria. In effetti, a oggi, le Linee Guida poggiano su limitate basi di evidenza per la scarsa validità degli studi più vecchi, che spesso hanno incluso casi di VUR secondario a sindromi genetiche, e per l'eterogeneità degli RCT più recenti che generalmente includono bambini di età > 2 anni e non sempre forniscono dati completi circa il grado di VUR. Questi fattori compromettono anche la validità delle metanalisi.

In mancanza di evidenze sufficienti, si dovrebbero limitare i rischi derivanti da interventi non necessari e si dovrebbe orientare la ricerca scientifica a ottenere dati certi al servizio del paziente (e non degli Autori). In questo senso la revisione della letteratura svolta dall'AAP per la stesura delle Linee Guida ha identificato alcuni spunti di ricerca.

- In primo luogo, una migliore conoscenza della relazione tra cicatrice renale e ipertensione e/o insufficienza renale a distanza.
- Una maggior comprensione del ruolo del VUR e della possibilità che possa beneficiare di una profilassi antibiotica: questo aspetto è oggetto del Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux Study [14]. Si tratta di uno studio tuttora in corso con tre aree di ricerca: 1. effetto della profilassi antibiotica vs placebo in una popolazione indagata per disfunzione minzionale, pielonefrite e cicatrici renali; 2. confronto tra correzione endoscopica

COSA AGGIUNGE QUESTO STUDIO

Il confronto virtuale tra algoritmi che si pongono obiettivi diversi in termini di anomalie riconosciute non produce risultati confrontabili. Emergono importanti differenze in termini di costi ed esposizione a radiazioni ionizzanti, aspetti che devono essere tenuti in debito conto, soprattutto se i risultati delle indagini non incidono sul trattamento.

e chirurgica; 3. confronto tra chirurgia elettiva e profilassi antibiotica.

- Un altro interessante aspetto di ricerca riguarda l'influenza del genoma rispetto sia al VUR (sappiamo che è ricorrente in alcune famiglie) che allo sviluppo di cicatrici.
- E, infine, la possibilità di distinguere l'esito di una displasia congenita da una cicatrice renale UTI-correlata.

Allo stato attuale le Linee Guida pubblicate non sono sufficientemente supportate da evidenze di qualità; quindi le raccomandazioni si basano soprattutto sul bilancio rischi-benefici e sul giudizio non solo degli esperti ma anche dei pazienti. Tutti gli algoritmi recenti hanno considerato i costi complessivi (in termini di impiego di risorse, esposizione a radiazioni, invasività delle procedure) giungendo però a conclusioni anche molto diverse. Ci sono segnalazioni che l'applicazione mirata delle tecniche di immagine non aumenti il rischio di ricorrenza di UTI e non riduca le diagnosi di VUR di alto grado [15-17].

In attesa di poter disporre di evidenze certe, possiamo concordare con le Linee Guida AAP e NICE che, pur riducendo molto il numero di indagini, mantengono una buona specificità, ponendosi più apertamente a tutela del bambino senza compromettere l'accuratezza diagnostica. ♦

Bibliografia

- [1] Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117(3):626-32.
- [2] Montini G, Rigon L, Zucchetto P, et al. IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122(5):1064-71. doi: 10.1542/peds.2007-3770.

- [3] Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179(2):674-9.
- [4] Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361(18):1748-59. doi: 10.1056/NEJMoa0902295.
- [5] Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? *Pediatr Nephrol* 2006;21:5-13.
- [6] Hahn H, Ku SE, Kim KS, et al. Implication of genetic variations in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2005;20(11):1541-4.
- [7] Esbjörner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Swedish Pediatric Nephrology Association. Pediatr Nephrol* 1997;11(4):438-42.
- [8] La Scola C, De Mutis C, Hewitt I K, et al. Different Guidelines for Imaging After First UTI in Febrile Infants: Yield, Cost, and Radiation. *Pediatrics* 2013;131(3):e665-71. doi:10.1542/peds.2012-0164.
- [9] Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical practice guidelines. Available at: www.rch.org.au/clinicalguide/cpg.cfm?doc_id=5241. Accessed January 28, 2012.
- [10] National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long term management. Available at: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54-fullguideline.pdf. Accessed January 15, 2012.
- [11] Preda I, Jodal U, Sixt R, et al. Normal dimer-captosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007;151(6):581-4.
- [12] Roberts KB. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610. doi: 10.1542/peds.2011-1330.
- [13] Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, et al. Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr* 2012;101(5):451-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02549.x
- [14] Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, et al. Rationale and design issues of the Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR) study. *Pediatrics* 2008;122(suppl 5):S240-50. doi: 10.1542/peds.2008-1285d.
- [15] Schroeder AR, Abidari JM, Kirpekar R, et al. Impact of a more restrictive approach to urinary tract imaging after febrile urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(11):1027-32. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.178.
- [16] Deader R, Tiboni SG, Fairhurst J. Will the implementation of the 2007 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines on childhood urinary tract infection (UTI) in the UK miss significant urinary tract pathology? *BJU Int* 2012;110(3):454-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10801.x
- [17] Pennesi M, L'Erario I, Travan L, Ventura A. Managing children under 36 months of age with febrile urinary tract infection: a new approach. *Pediatr Nephrol* 2012;27(4):611-5. doi: 10.1007/s00467-011-2087-3.