

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Gennaio 2005

numero 1

IL PUNTO SU

Il reflusso vescico ureterale

di Marzia Lazzerini, Marco Pennesi, Federico Marchetti

Clinica Pediatrica, IRCCS, Burlo Garofolo, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: marzia_lazzerini@libero.it

PREVENZIONE DELLE RICORRENZE DI IVU:
EVIDENZE DEBOLI

Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2004.*

Background: le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono comuni nei bambini (all'età di sette anni l'8.4% delle femmine e l'1.7% dei maschi avrà sofferto di almeno un episodio), necessitano frequentemente di ospedalizzazione (40%), si accompagnano, in particolare nel bambino piccolo, ad un rischio di setticemia, e correlano con un danno renale (lesioni transitorie nel 40% dei casi, secondo [Craig 1998]; lesioni permanenti nel 5% secondo [Coulthard 1997]). Un episodio di IVU aumenta il rischio di successivi episodi (fino nel 30% dei casi, [Winberg 1975]). I fattori di rischio noti sono il reflusso vescico ureterale (RVU), l'instabilità vescicale e precedenti episodi di IVU ([Rushton 1997]; [Hellerstein 1982]). La ricorrenza di IVU è più comune nelle femmine che nei maschi ([Bergstrom 1972]; [Winberg 1975]). Per questo motivo alcuni autori consigliano, dopo un episodio di IVU, un ciclo di terapia antibiotica a lungo termine (profilassi) per impedire le ricorrenze. Tuttavia questo atteggiamento può determinare effetti collaterali e favorire la selezione di resistenze batteriche.

Obiettivi: Determinare l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia antibiotica a lungo termine per la prevenzione di episodi ricorrenti di IVU dopo un episodio di IVU nel bambino.

Risultati: sono stati selezionati 4 RCT (151 bambini). La popolazione degli studi è rappresentata da bambini per una fascia d'età molto larga (6 mesi-14 anni), prevalentemente di sesso femminile, con IVU ricorrenti senza anomalie delle vie urinarie nella maggior parte dei pazienti. Tre studi hanno valutato il confronto tra antibiotico vs placebo. La durata della profilassi antibiotica nei 3 studi varia da 10 settimane a 12 mesi. ([Savage 1975]; [Stansfeld 1975]; [Smellie 1978]). Uno studio ha valutato il confronto tra nitrofurantoina e trimetoprin. ([Brendstrup 1990]) Si tratta di studi di qualità non ottimale, ovvero in un solo studio il metodo di allocazione del trattamento è risultato adeguato, mentre negli altri studi è risultato rispettivamente inadeguato e non chiaro.

EFFICACIA NEL PREVENIRE LE INFEZIONI

- Il rischio d'infezioni ricorrenti nel gruppo placebo/non trattamento è stato del 63%.
- Rispetto al placebo, gli antibiotici hanno diminuito il rischio d'infezioni ricorrenti (RR 0.36 IC 0.16-0.77), definite come infezioni sintomatiche. Non si distingue tuttavia tra infezioni sintomatiche "febrili" (alte) e "non febrili" (ovvero infezioni anche alle basse vie urinarie NdR)
- In [Savage 1975] l'incidenza di IVU è riportata separatamente per i bambini con RVU e senza RVU. Gli antibiotici risultano efficaci nella prevenzione delle IVU nei bambini senza VUR (RR 0.43, 95% CI 0.25-0.73; RD -39%, 95% CI -58% a -20%), ma non nei bambini con RVU (RD -53%, 95% CI -71% a -35%).
- In uno studio ai bambini veniva somministrato nitrofurantoina o cotrimossazolo in rapporto alla sensibilità batteriologica. Rispetto al placebo i due antibiotici dimostrano uguale efficacia nella prevenzione delle UTI (nitrofurantoina 40%, cotrimossazolo 43%).

E' stato identificato un largo studio (n=120) in doppio cieco di confronto tra nitrofurantoina e trimetoprin ([Brendstrup 1990])

- La nitrofurantoina si è dimostrata più efficace del trimetoprin nel prevenire le IVU (RR: 0.48 IC 0.25-0.92).

tuttavia

- I pz in nitrofurantoina hanno un rischio di sospendere l'antibiotico in seguito ad affetti collaterali (nausea, vomito, gastralgia) tre volte maggiore rispetto al trimetoprin (RR: 3.1 IC 1.3-7.3).
- Lo studio suggerisce che gli effetti collaterali possono uguagliare o superare i benefici: "number needed to harm" = 5, 95% IC: 3-13, verso "number needed to treat" = 5, 95% IC 3-33)

EFFETTI COLLATERALI

- Negli studi non vengono descritti effetti collaterali dovuti alla profilassi antibiotica, né un aumentato rischio di ospedalizzazione.
- L'incidenza di resistenze batteriche non viene considerata dalla review come outcome specifico (altresì non viene commentato).

CONCLUSIONI

Le evidenze disponibili in letteratura forniscono un debole supporto alla pratica della profilassi antibiotica per la prevenzione delle IVU ricorrenti. Il tasso di controllo delle IVU ricorrenti è alto in tutti gli studi. Tuttavia le esperienze pubblicate sono poche, e la qualità non ottimale delle stesse lascia alcuni dubbi sulla affidabilità dei risultati. E' noto infatti che la mancanza di una metodologia adeguata nell'allocazione al trattamento (tre dei quattro studi selezionati) può sovrastimare l'effetto (sovrastima sino al 30-40% in caso di studi con allocazione del trattamento non adeguata o non specificata, sino al 17% nel caso non sia utilizzato il doppio cieco ([Schulz 1995])). Negli studi manca inoltre una definizione clinica e batteriologica rigorosa di IVU, ed una differenziazione tra episodi febbrili e non febbrili (presumibilmente "alti" o "bassi"). Non c'è evidenza su quale sia la durata ottimale del trattamento. Alcuni studi suggeriscono che le IVU ricorrenti avvengano a cluster in un periodo di tempo ristretto ([Stapleton 1997]). Sono necessari ulteriori studi di maggior durata per valutare la storia naturale delle IVU ricorrenti.

In uno studio la nitrofurantoina è risultata più efficace del trimetoprim, tuttavia gli effetti collaterali ne limitano l'uso. La compliance del paziente potrebbe essere un outcome importante da valutare nella valutazione generale dell'indicazione alla profilassi antibiotica a lungo termine.

Implicazioni per la ricerca

Sono necessari larghi studi prospettici adeguatamente randomizzati controllati verso placebo in doppio cieco per valutare a lungo termine efficacia ed effetti collaterali della profilassi antibiotica nella prevenzione delle UTI in individui suscettibili. Gli outcome da includere dovrebbero essere il numero di UTI sintomatiche ed asintomatiche, le ospedalizzazioni secondarie ad UTI, gli effetti collaterali e la mancata compliance alla terapia.

IL MIGLIOR TRATTAMENTO DEL REFLUSSO VESCICO-URETERALE: NECESSARIA UNA RIFLESSIONE SULLA FISIOPATOLOGIA DEL DANNO RENALE

Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004.

Background: il reflusso vescicoureterale (RVU) è considerato un'anormalità di maturazione della giunzione vescicoureterale, che risulta in passaggio retrogrado dell'urine dalla vescica all'uretere, in particolare durante la minzione. Anche se la prevalenza in età infantile non è nota esattamente, è stato riportato che circa un terzo dei bambini con IVU presenta un RVU ([Smellie 1994]). Un episodio di IVU avviene in circa il 5% dei bambini e la prevalenza di RVU è stata stimata del 1-3% ([Hellstrom 1991]). Si ritiene che il RVU predisponga ad IVU ricorrenti e che possa con questo meccanismo causare danno al parenchima renale. Studi retrospettivi in soggetti selezionati con RVU e "scar renale" hanno dimostrato una prevalenza di ipertensione arteriosa del 20% e di insufficienza renale cronica del 10%. ([Martinell 1996]; [Smellie

1998]), anche se studi recenti in coorti di soggetti seguiti in modo prospettico hanno indicato che gli outcome avversi associati alle IVU sono molto meno frequenti ([Wennerstrom 2000b]; [Wennerstrom 2000c]).

Le strategie proposte per il trattamento dei bambini con RVU hanno mirato alla prevenzione del rischio infettivo ([Belman 1995]), con l'utilizzo della profilassi antibiotica di lungo termine, o della correzione chirurgica, singolarmente od in combinazione.

Anche se il RVU è un problema frequente nell'infanzia, c'è considerevole disaccordo su quale sia il trattamento ottimale. Una revisione condotta dal Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel ([Elder 1997]) è risultata in poche raccomandazioni basate su evidenze scientifiche, riferendosi a "panel opinion" per la maggioranza delle decisioni.

Obiettivi: valutare i benefici e gli effetti collaterali delle diverse opzioni terapeutiche nel trattamento del VUR.

Sono stati esclusi studi riguardanti bambini con RVU associato a valvole uretrali, spina bifida, o altre anomalie urologiche o trapianto renale.

Risultati: sono stati selezionati 10 studi, per un totale di 964 bambini.

Gli studi confrontano:

- La correzione chirurgica combinata con la profilassi antibiotica vs la sola profilassi antibiotica a lungo termine (7 studi)
- Antibiotici vs nessun trattamento (1 studio)
- Differenti metodiche di correzione endoscopica (2 studi)

Per la correzione del RVU sono state utilizzate diverse tecniche chirurgiche; come antibiotici di profilassi sono stati utilizzati il trimetoprim, trimetoprim/sulphamethoxazole o la nitrofurantoina.

Generalmente sono stati inclusi nei trial solo bambini con RVU di grado maggiore (dilatante).

ANTIBIOTICO + CHIRURGIA VS ANTIBIOTICO

[BIRSG 1987; Capozza 2002; Holland 1982; IRS EUR 1981-2003; IRS USA 1992; Morris 1991; Smellie 2001]

Infezioni: valutate in sette studi (definita secondo un criterio microbiologico come urinocoltura positiva con > 108 unità formanti colonie/L su mitto intermedio o > 10 unità formanti colonie da catetere o puntura sovrapubica).

- l'incidenza d'infezioni febbrili è riportata solo nell'International Reflux Study. A 5 anni risulta del 22% nel gruppo "antibiotico" verso l'8-10% nel gruppo "trattamento combinato"; cioè nel gruppo trattamento combinato si osserva una riduzione del rischio di IVU febbrili del 60% a 5 anni (RR 0.43 IC 0.2-0.7).
- l'incidenza di IVU sintomatiche (febbrili e non febbrili) è stata riportata solo nell'European arm dell'International Reflux Study e non dimostra differenza tra i due gruppi (RR 0.95, 95% CI 0.67-1.35).

- l'incidenza d'infezioni totali (sintomatiche e non sintomatiche) è stata riportata in sette studi. Non c'è una differenza significativa tra i due gruppi (a 2 anni incidenza del 0-42% nel gruppo "antibiotico" vs il 20-22% nel gruppo "trattamento combinato", a 5 anni 29-42% vs 25-40%).

Danno renale: valutata in 5 studi, non c'è alcuna differenza nell'incidenza di danno renale a lungo termine (a 2 ed a 5 anni), né nella progressione del danno renale (rispettivamente danno renale a 2 anni RR 1.06, 95% CI 0.33-3.42, a 5 anni RR: 1.05 IC 0.8-1.2; progressione del danno renale RR: 0.99, 95% CI 0.69-1.42).

Nota: l'incidenza di anormalità parenchimali all'entrata nello studio, diagnosticata tramite Eco, pielografia EV, o DMSA, risulta del 56-100%

In particolare il braccio Europeo dell'International Reflux Study ha valutato l'incidenza di danno parenchimale tramite scintigrafia ⁹⁹Tm-DMSA (IRS EUR 1981-2003), e tale valutazione è stata eseguita in circa il 90% dei soggetti arruolati. L'incidenza di anormalità parenchimali al momento dell'entrata nello studio è stata dell'83%. Non si sono rilevate differenze nel rischio di danno renale a distanza nei due gruppi (antibiotico o trattamento combinato).

Ipertensione e insufficienza renale cronica: questi, che sono gli outcome maggiori, sono riportati solo in due studi inglesi (BIRSG 1987; Smellie 2001). Sei bambini sviluppano IRC e undici bambini sviluppano ipertensione durante il follow up. Non c'è differenza significativa tra i due gruppi (trattamento antibiotico o combinato) (RR 1.07, 95% CI 0.23-5.04 e RR 0.93, 95% CI 0.25-3.42).

Filtrazione glomerulare: valutata in 4 studi; i dati non sono combinabili, ma individualmente in ogni studio non c'è differenza tra i due gruppi (trattamento antibiotico o combinato).

Risoluzione del reflusso: valutata in 6 studi; tasso di risoluzione a 4-5 anni dopo chirurgia del 93-99% verso il 16-49% di risoluzione spontanea nel gruppo solo antibiotico.

Effetti collaterali: sono in generale non ben riportati. L'ostruzione post-operatoria delle vie urinarie ha un'incidenza del 6.6% (10/151) nell'International Reflux Study, dello 0% a 5 anni nel Birmingham Reflux Study. Gli altri studi non riportano gli effetti collaterali, inclusi quelli anestesilogici.

ANTIBIOTICO VS NESSUN TRATTAMENTO

In un unico studio i bambini (n=43) vengono randomizzati in tre gruppi che mettono in confronto nessun trattamento verso una antibiotico profilassi giornaliera, verso una antibiotico profilassi tre giorni alla settimana.

Non è stata identificata nessuna differenza né nel rischio di IVU (rispettivamente confronto tra profilassi/non profilassi e profilassi giornaliera/intermittente (RR 0.25, 95% CI 0.03-1.83; RR 0.46, 95% CI 0.10-2.00), né nel danno renale nei tre bracci (RR 0.40, 95% CI 0.02-9.18, RR 0.38, 95% CI 0.02-8.59).

(Reddy 1997)

DIFFERENTI TECNICHE DI CORREZIONE ENDOSCOPICA

Uno studio (Oswald 2002) ha confrontato le iniezioni subutereriche endoscopiche di polydimethylsiloxane (Macroplastique) con il copolimero acido di destranmero/ialuronico (Deflux).

Non è risultata differenza significativa tra il rischio di reflusso persistente > grado 1 a 3 mesi (RR 0.48, 95% CI 0.22-1.04) ed ad 1 anno (RR 0.62, 95% CI 0.28-1.40) o nel rischio di IVU (RR 1.68, 95% CI 0.52-5.44). L'ostruzione pelvi-caliceale temporanea è stata più frequente dopo Macroplastique (RR 1.85, 95% CI 1.02-3.35). Non sono riportati dati sullo stato del parenchima renale.

Uno studio (Frey 1997) ha comparato l'iniezione subureterica endoscopica di differenti quantità di collagene cross-linked (GAX 65, GAX 35). C'è rischio maggiore di persistenza di reflusso dopo iniezione di GAX 35 che GAX 65 (RR 0.21, 95% CI 0.05-0.85). Non sono riportati dati sullo stato del parenchima renale.

CONCLUSIONI (WHEELER COCHRANE)

La letteratura esistente non fornisce evidenze sull'appropriatezza delle pratiche correnti per la diagnosi e la terapia del RVU, poiché nessun studio di grandezza adeguata ha previsto un braccio di "non trattamento". Sarebbe tuttavia importante valutare se la diagnosi di RVU ed il suo trattamento abbiano un beneficio, per ridurre in genere il ricorso a procedure invasive (cistourografia menzionale, esposizione a radiazioni ionizzanti) e per ridurre l'uso di antibiotici (possibili resistenze batteriche, effetti collaterali, costo).

Uno studio randomizzato tra il trattamento chirurgico e quello antibiotico non è stato condotto; sono stati condotti solo trial per valutare il possibile beneficio incrementale della chirurgia rispetto all'antibiotico. Questi studi dimostrano che tale beneficio è, nella migliore delle ipotesi, minimo, e probabilmente non giustifica i possibili effetti collaterali. Infatti in bambini con RVU identificato dopo un episodio di IVU non c'è differenza nel rischio di IVU successive o di danno renale tra il trattamento combinato (antibiotico + chirurgia) ed il solo antibiotico. Non sono state dimostrate differenze nell'incidenza degli outcome maggiori, ovvero ipertensione renale e insufficienza renale cronica, anche se gli studi non sono disegnati per essere indicativi in tal senso, necessitando studi molto estesi per rilevare outcome a bassa incidenza.

In un singolo studio in cui si sono distinti gli episodi di IVU in "febrili" e "non febrili" l'incidenza di IVU febbrili a 5 anni è risultata ridotta del 60% in bambini trattati con chirurgia + antibiotico rispetto al solo antibiotico. L'incidenza di IVU totali è risultata tuttavia invariata. Calcolando una possibilità di ricorrenza dell'infezione del 20% sarebbero necessari 9 interventi chirurgici per risparmiare 1 episodio di IVU febbrile (17 interventi chirurgici calcolando una possibilità di ricorrenza del 10%). Non ci sono comunque differenze rispetto all'incidenza di danno renale. Inoltre di tutti gli outcome quello relativo all'infezione febbrile è quello che più si presta ad una misclassificazione.

Riguardo alle tecniche endoscopiche, le iniezioni subureteriche di vari materiali costituiscono una possibilità alternativa di correzione chirurgica del VUR, assumendo che la correzione chirurgica sia efficace. I tassi di risoluzione del reflusso sono accettabili, anche se inferiori di quelli riportati con reimpianto chirurgico, ed inferiori in genere per i reflussi di grado maggiore.

Esiste un unico studio randomizzato controllato che valuta rischi e benefici della profilassi antibiotica verso nessun trattamento. Non si sono rilevate differenze nell'incidenza di UTI e di danno renale, ma lo studio ha coinvolto pochi pazienti, e le differenze non possono essere escluse in senso assoluto.

In conclusione anche se esiste un'associazione tra RVU, IVU e danno renale, l'ipotesi che il RVU sia un fattore di rischio modificabile non è basata su forti evidenze in letteratura. Tale ipotesi deriva da esperienze su animali che ancora non sono stati verificati in studi controllati. Al contrario, studi recenti suggeriscono che in circa il 50% dei bambini anormalità del parenchima renale riflettano una displasia renale congenita associata al RVU, piuttosto che un danno secondario (Wennerstrom 2000a).

Implicazioni per la pratica

* In primo luogo, non è chiaro se un intervento per i bambini con RVU produca più benefici rispetto ai possibili effetti collaterali.

* Assumendo che alcun intervento sia benefico, non è chiaro se gli antibiotici da soli o la chirurgia da sola siano più efficaci nel ridurre il rischio di IVU e di anormalità al parenchima renale.

* Gli studi, che sono stati condotti comparando il trattamento combinato di chirurgia + antibiotici rispetto agli antibiotici da soli, non hanno dimostrato un beneficio addizionale della chirurgia se non per la riduzione degli episodi febbrili di UTI.

I pediatri ed i medici che si occupano dei bambini necessitano di essere informati del fatto che la letteratura esistente non fornisce una base solida a sostegno di linee guida di comportamento quando si consideri come investigare al meglio bambini in seguito ad un episodio di IVU o come trattare i bambini con evidenza di RVU.

Implicazioni per la ricerca

Sono necessari studi clinici controllati che valutino in bambini con RVU se la terapia medica (profilassi) o chirurgica siano efficace nel prevenire un danno renale significativo. In particolare bisognerebbe:

* Valutare l'efficacia e la tollerabilità della profilassi antibiotica rispetto a nessun trattamento.

* Valutare la correzione chirurgica endoscopica rispetto alla profilassi antibiotica e a nessun trattamento.

COMMENTO GENERALE

Il capitolo dell'infezione urinaria e dei suoi rapporti con il RVU si è sviluppato negli ultimi 30 anni e da allora non ha fatto progressi. La maggior parte dei pediatri e delle raccomandazioni si sono allineati su un atteggiamento di rigoro-

sità diagnostica e di sorveglianza stretta sino alla guarigione del RVU. Volendo sintetizzare, l'atteggiamento (ancora raccomandato in alcune linee guida) è stato quello di: a) sottoporre a cisto-uretrografia tutti i bambini che hanno avuto anche un solo episodio di IVU alta entro i due anni di età; b) in presenza di RVU di sottoporli alla profilassi antibiotica per periodi lunghi (sino alla regressione del RVU); c) di considerare la possibilità di intervenire chirurgicamente nei RVU di grado severo (IV°-V° grado). Questo atteggiamento aggressivo nasce da alcune correlazioni epidemiologiche: il RVU interessa l'1-2% dei bambini; il 25-40% dei bambini con pielonefrite possono avere un RVU; le IVU delle alte vie e il RVU possono predisporre ad un rischio di avere delle cicatrici renali, di sviluppare ipertensione ed insufficienza renale cronica. Correlazione senza tuttavia l'evidenza di una dimostrazione dell'efficacia degli interventi proposti. In altre parole si dava per scontato che:

- la profilassi antibiotica fosse in grado di prevenire gli episodi di IVU, così come la chirurgia nei casi in cui era indicata;
- la chirurgia "guarisce" il reflusso
- la prevenzione delle IVU potesse essere la garanzia per evitare gli "scar" renali e di conseguenza l'ipertensione e/o l'insufficienza renale.

Le revisioni della Cochrane ci dicono che questi assunti non sono chiaramente dimostrati. Volendo riassumere possiamo dire che la profilassi antibiotica è forse in grado di ridurre in modo marginale la ricorrenza di episodi alti di IVU, che la chirurgia combinata con la profilassi antibiotica previene qualche episodio in più di IVU rispetto alla sola profilassi antibiotica (ma sono necessari 9 interventi chirurgici per risparmiare 1 episodio di IVU febbrile), ma non vi è alcuna dimostrazione che tutto questo prevenga quello che ci interessa realmente prevenire (in un bilancio di costi/benefici), vale a dire il danno renale.

In più ci sono alcuni aspetti ulteriori che sono emersi da studi relativamente recenti (sia epidemiologici che di migliore conoscenza patogenetica del danno renale da nefropatia da reflusso) e che rappresentano forse la vera novità in tema di RVU. Non ci sono prove sicure che il RVU causi ipertensione o insufficienza renale. L'ipertensione non sembra essere una complicanza del RVU e delle IVU se non c'è una displasia preesistente. Questa è la vera novità che merita di essere conosciuta. Alcune sorveglianze prospettiche hanno definitivamente chiarito che esistono 2 distinti tipi di RVU: a) reflussi di solito di grado medio, con reni senza displasia e senza evidenza del danno in epoca prenatale, che colpiscono soprattutto il sesso femminile e di cui ci si accorge di solito dopo un episodio di pielonefrite; b) reflussi spesso severi associati a danno renale (displasia) e che colpiscono quasi esclusivamente i maschi (rapporto 5:1) e che spesso presentano già un quadro di danno renale (spesso bilaterale) alla scintigrafia senza associazione con episodi di IVU. Il reflusso riscontrato nei maschi è quindi frequentemente associato ad una displasia ed è congenito (rilevabile già in utero o subito dopo la nascita con l'ecografia), severo, diffuso, con una componente genetica (polimorfismi del gene dell'ACE). Viceversa, nelle femmine, il RVU può creare un danno renale secondario che è di solito focale e di grado lieve/moderato (vedi Tabella 1).

Diagnosi	Pre-natale (Ecografia pre-natale)	Post-natale (dopo infezione urinaria)
Sesso	> maschi	> femmine
Displasia	Congenita, diffusa, severa	Acquisita, focale, lieve/moderata
Disfunzione vescicole	50%	50%
Decorso	Non evoluzione od evoluzione rapida (settimane)	Evoluzione in seguito ad infezioni urinarie ricorrenti

Quanto detto finora sembra accordarsi bene con il dato che emerge dall'analisi dei dati del registro italiano dell'IRC in età pediatrica, che evidenzia come l'IRC sia molto più frequente nel sesso maschile e come questa si verifichi nonostante la maggioranza dei RVU (circa l'80%) venga diagnosticata nel primo anno di vita.

La differenza tra i due tipi di RVU è determinante soprattutto in senso prognostico più che di implicazione pratica terapeutica. A fronte di una profilassi antibiotica che ha pochi dati a sostegno della sua efficacia (soprattutto nella prevenzione della progressione del danno renale), si potrebbe anche ipotizzare che possa al contrario, su un rene displasico, avere un effetto nefrotossico. Questo senza considerare il possibile sviluppo di resistenze, il costo sociale e il peso per la famiglia. Lo stesso vale per la chirurgia che presenta inoltre rischi specifici legati all'anestesia, alle infezioni post-operatorie, alle rare complicazioni in ostruzioni delle vie urinarie e che ha un costo pari a 5 anni di profilassi antibiotica.

Alla fine di questa disamina che ha rivoluzionato completamente le nostre visioni patogenetiche, diagnostiche e terapeutiche del RVU, cosa possiamo fare nella pratica? In attesa di nuove evidenze che potranno venire solo da studi comparativi che prevedano un gruppo di controllo non sottoposto ad alcun intervento terapeutico e che consideri la diversità tra i tipi di popolazione con RVU, le regole da considerare come comportamento di buon senso (che avrà inevitabilmente molte eccezioni) sono le seguenti:

- diagnosticare il RVU è importante ai fini soprattutto prognostici. L'evidenza della displasia è il target dei nostri indirizzi diagnostici. A riguardo l'eccessiva invasività non trova molto senso, soprattutto nella dimostrazione della guarigione del reflusso (sappiamo che di RVU si guarisce, ma resta la displasia)
- per la displasia possiamo fare poco. Da valutare in prospettiva il ruolo che potranno svolgere gli ACE inibitori (ipotesi al momento sperimentale)
- l'intervento più efficace per la prevenzione del danno renale da infezione sembra essere la terapia tempestiva dell'episodio di IVU
- l'utilizzo della profilassi antibiotica rimane il punto più controverso. Vista la non dimostrazione al momento di una sua efficacia sulla prevenzione del danno renale, si può considerare che il suo utilizzo possa essere preso in considerazione nei casi con frequenti recidive
- la terapia chirurgica è da riservare ai casi di RVU su base ostruttiva
- la gestione della disfunzione vescicale (presente in circa il 50% di entrambi i tipi di RVU) è un target importante della terapia, soprattutto nei bambini più grandi.

Per approfondire

- Pennesi M. Profilassi antibiotica nei bambini con RVU. Necessità di una revisione critica. *Medico e Bambino* 2000;19(10): 638-41.
- Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004;364:1720-22.
- Marra G, Oppezzo C, Ardissino G, Daccò V, Testa S, Avorio L, Taioli E, Sereni F. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from Italkid project. *J Pediatr* 2004;144:677-81.
- M. Lazzerini, M. Pennesi, F. Marchetti, Le infezioni delle vie urinarie nel bambino, *Medico e Bambino*, pagine elettroniche, Volume 7(10), Novembre 2004.