

# Urineweginfectie bij kinderen: twee richtlijnen beantwoorden uw vragen

Urinary tract infections in children: two guidelines answer all your questions

K.J. van Aerde<sup>1</sup>, F.A.P. Horuz-Engels<sup>2</sup>, C.M.L. van Dael<sup>3</sup>, G.Th.J. van Well<sup>4</sup>

## Samenvatting

In 2010 bracht de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde de multidisciplinaire *Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen* uit. In 2013 is de standaard *Urineweginfecties* van het Nederlands Huisartsen Genootschap gepubliceerd. Beide richtlijnen geven antwoord op de klinische vragen die leven bij behandelaren, onder andere hoe urine voor diagnostiek afgenomen moet worden en hoe de behandeling en follow-up van urineweginfecties er uit moet zien. In dit artikel geven wij een overzicht van deze vragen en een korte samenvatting van de antwoorden. De richtlijnen lijken redelijk op elkaar aan te sluiten. Toch zijn er enkele belangrijke verschillen, die hieronder besproken worden.

(Tijdschr Infect 2013;8(5):155-159)

## Summary

In 2010 the Dutch Society of Paediatrics published the *Guideline Urinary Tract Infections in children*. In 2013, the Dutch College of General Practitioners guideline *Urinary tract infections* was published. These guidelines answer clinical questions from doctors treating these children, e.g. how to collect urine for urine analysis and how to treat urinary tract infections. In this article we review these questions and give a short summary of the answers. Both guidelines seem to be more or less in line with each other. However, there are some important differences, which shall be discussed below.

## Inleiding

Een urineweginfectie is een van de vaker voorkomende infectieziekten bij kinderen.<sup>1</sup> Toch blijft het stellen van de diagnose urineweginfectie bij kinderen lastig; met name jonge kinderen hebben vaak specifieke symptomen en het verzamelen van urine is niet eenvoudig. Bij de behandelaren: huisartsen, kinderartsen, kindernefrologen en kinderurologen, bestaan nog steeds veel vragen over de diagnostiek, behandeling en follow-up van kinderen met een urineweginfectie. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft in juni 2010 de *Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen* uitgebracht.<sup>2</sup> Hiernaast is meer recent, in juni dit jaar, door het Neder-

lands Huisartsen Genootschap (NHG) de derde herziening van de NHG-standaard *Urineweginfecties* gepubliceerd. Beide richtlijnen pogen een antwoord te geven op bovengenoemde belangrijke vragen.<sup>3</sup> In dit artikel willen wij deze vragen en (de achtergrond van) de antwoorden met u bespreken.

Bij het opstellen van de NVK-richtlijn is gekeken naar de 'clinical guideline' van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): *Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management* uit 2007.<sup>4</sup> Literatuur is verzameld tot oktober 2009 en, bij gebleken geschiktheid, gebruikt bij het opstellen van

<sup>1</sup>kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Maastricht UMC+, Maastricht (thans werkzaam in het Academisch Medisch Centrum/ Emma kinderkliniek, Amsterdam) <sup>2</sup>kinderarts-nefroloog, afdeling Kindergeneeskunde, Maastricht UMC+, Maastricht, <sup>3</sup>kinderarts-nefroloog, afdeling Kindergeneeskunde, VieCurie Medisch Centrum, Venlo <sup>4</sup>kinderarts-infectioloog/immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Maastricht UMC+, Maastricht. Correspondentie graag richten aan: dr. G.Th.J. van Well, kinderarts-infectioloog/immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Maastricht UMC+, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht, tel.: 043 - 3872930, e-mailadres: g.van.well@mumc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** kinderen, richtlijn, urineweginfectie.

**Keywords:** children, guideline, urinary tract infection.

Ontvangen 10 augustus 2012, 4 september 2013.

**Tabel 1. Leeftijdsggebonden klinische kenmerken passend bij een urineweginfectie.**

| Leeftijdsgroep              | Frequente symptomen                       |                                                             | Infrequente symptomen                                                    |
|-----------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <3 maanden                  | koorts, braken lethargie, prikkelbaarheid | voedingsproblemen, groeistoornissen                         | buikpijn, icterus, hematurie, stinkende urine                            |
| >3 maanden preverbale fase* | koorts                                    | buikpijn, braken, voedingsproblemen, flankpijn              | lethargie, hematurie, prikkelbaarheid, stinkende urine, groeistoornissen |
| >3 maanden verbale fase*    | frequent plassen, pijnlijke mictie        | buikpijn, flankpijn, dysfunctioneel plassen, plas op houden | koorts, malaise, braken, hematurie, stinkende of troebele urine          |

\* tot en vanaf de leeftijd dat het kind de klachten goed mondeling kan aangeven

de richtlijn. De NVK-richtlijn geldt niet voor kinderen met onderliggende problematiek, bijvoorbeeld bekende uropathie, neurogene blaas of gebruik van immuunsuppressiva.

De NHG-standaard *Urineweginfecties* is een derde herziening en vervangt de standaard uit 2005. De ontwikkeling van NHG-standaarden verloopt volgens een vaste procedure die tot doel heeft de productie van kwalitatief hoogwaardige richtlijnen te garanderen. Deze procedure is vastgelegd in het procedureboek.<sup>5</sup> Bij het opstellen van deze standaard werden naast huisartsen en internist-infectiologen, ook kindernefrologen en een uroloog geconsulteerd.

Een urineweginfectie wordt in beide richtlijnen gedefinieerd als een combinatie van (leeftijdsggebonden) klinische kenmerken en de aanwezigheid van bacteriën in een betrouwbaar afgenomen urinekweek. Een pyelonefritis wordt gedefinieerd als een urineweginfectie met klinische tekenen van weefselinvasie: algemeen ziek zijn, koorts en/of flankpijn. Een cystitis definieert men als een urineweginfectie zonder koorts.

## Vragen en antwoorden

*Bij welke symptomen moet ik denken aan een urineweginfectie bij kinderen?*

Beide richtlijnen geven voorbeelden van specifieke en meer aspecifieke symptomen die kunnen wijzen op een urineweginfectie. In de NVK-richtlijn worden deze symptomen ingedeeld naar leeftijd in drie groepen: kinderen <3 maanden, kinderen >3 maanden in de preverbale en in de verbale fase (zie *Tabel 1*).<sup>6</sup>

*Hoe kan ik het best urine verzamelen voor diagnostiek?*

Er zijn maar liefst vier methoden beschreven om bij niet-zindelijke kinderen urine te verzamelen: een (echo-

geleide) suprapubische aspiratie, een éénmalige katherisatie, de 'clean catch'-methode en een plaszak. Bij de 'clean catch'-methode wordt het genitaal gewassen met water en wacht een ouder/verzorger met een steriel potje op spontane mictie. Het is weliswaar een tijdrovende, maar betrouwbare en patiëntvriendelijke methode om urine te verzamelen. De NHG-standaard adviseert deze methode bij niet-zindelijke kinderen als eerste keuze.

Met al deze methoden kan urine verzameld worden om een urineweginfectie uit te sluiten middels 'dipstick'-onderzoek (leukocytenesterase en nitriet). Bij kinderen jonger dan zes maanden adviseert de NVK-richtlijn ook microscopisch urineonderzoek te verrichten, de NHG-standaard adviseert dit niet. Bij elke afwijkende test ('dipstick'-leukocytenesterase en/of nitrietpositief en/of microscopisch onderzoek met bacteriurie en/of leukocyten >5 per gezichtsveld) zal een betrouwbaar monster afgenomen moeten worden voor een urinekweek. Een plaszak zal fout-positieve kweken opleveren en dient hiervoor niet te worden gebruikt. De andere drie genoemde methoden zijn hiervoor wel geschikt en verschillen niet veel van elkaar wat betreft sensitiviteit en specificiteit.<sup>7,8</sup> Indien de 'clean catch'-methode niet lukt in de huisartsenpraktijk dient een kind verwezen te worden naar de tweede lijn voor afname van dit betrouwbare monster.

*Wanneer moet ik starten met behandelen van de urineweginfectie?*

De NVK-richtlijn adviseert om bij een afwijkende urine-screening, zoals boven beschreven, te starten met behandeling. De NHG-standaard stelt echter dat de diagnose urineweginfectie alleen gesteld kan worden bij een positieve kweek. Dit impliceert dat de behandeling van de mogelijke urineweginfectie uitgesteld zou worden totdat men de uitslag van de urinekweek heeft. Dit kan ons inziens echter tot onnodige vertraging van de behandeling leiden; een ongewenste situatie daar het bekend

Tabel 2. Indicaties beeldvormend onderzoek ingedeeld naar leeftijd in maanden.

| Test                               | Reageert goed op behandeling binnen 48 uur |            | Atypische urineweginfectie |                  | Recidiverende urineweginfectie |                  |
|------------------------------------|--------------------------------------------|------------|----------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
|                                    | <6 maanden                                 | >6 maanden | <6 maanden                 | >6 maanden       | <6 maanden                     | >6 maanden       |
| Echografie tijdens acute infectie  | nee                                        | nee        | ja <sup>2</sup>            | ja <sup>2</sup>  | ja                             | nee              |
| Echografie binnen zes weken        | ja <sup>3</sup>                            | nee        | nee                        | nee              | nee                            | ja               |
| DMSA zes maanden na acute infectie | ja                                         | nee        | ja                         | ja               | ja                             | ja               |
| Mictiecystogram                    | nee <sup>4,5</sup>                         | nee        | nee <sup>4,5</sup>         | nee <sup>5</sup> | nee <sup>4,5</sup>             | nee <sup>5</sup> |

1. Gedefinieerd als een urineweginfectie met/bij een: ernstig zieke patiënt, sepsis, slechte urinestraal, buik- of blaasmasa, verhoogd kreatininegehalte, geen respons binnen 48 uur op behandeling of infectie met andere micro-organismen dan *E. coli*.
2. Als een kind met een andere bacterie dan *E. coli* is geïnfecteerd en goed reageert op antibiotica en geen andere klachten van een atypische infectie heeft, kan ook om een echografie binnen zes weken worden verzocht.
3. Indien abnormaal, overweeg DMSA-scan.
4. Tenzij defect(en) op de DMSA-scan, dan wel mictiecystogram.
5. Een mictiecystogram kan worden overwogen als de volgende kenmerken aanwezig zijn: verwijding op de echo, slechte 'urine flow', infectie met andere bacterie dan *E. coli*, familiegeschiedenis van vesico-ureterale reflux.

Afkortingen: *E. coli*=Escherichia coli DMSA= dimercaptosuccine zuur ('dimercaptosuccinic acid')

is dat vertraging van de behandeling het risico op ontwikkelen van defecten in het nierparenchym tijdens de acute fase van de infectie significant verhoogt.<sup>9</sup>

#### *Hoe moet ik kinderen met een urineweginfectie behandelen?*

Bij deze vraag zijn meerdere subvragen te stellen inzake het te kiezen antibioticum, wijze van toediening en duur van behandelen. Beide richtlijnen gaan hierbij primair uit van de leeftijd van het kind en de gestelde diagnose. Bij de behandeling van een cystitis kan volstaan worden met een orale, korte kuur met een middel als nitrofurantoïne of trimethoprim. Cefalexine of amoxicilline-clavulaanzuur zijn alternatieven, afhankelijk van het lokale resistentiepatroon en eventuele overgevoeligheid en andere innamebezwaren. Interessant feit is dat de NHG-standaard een behandelingsduur voorstelt van vijf dagen, terwijl de NVK-richtlijn een duur van drie dagen voldoende vindt. Beide richtlijnen baseren zich hierbij op de Cochrane review van Michael et al, die bij kinderen met een cystitis een korte (2-4 dagen) versus lange (7-14 dagen) behandelingsduur onderzoekt.<sup>10</sup> Hoewel meer relevant onderzoek nodig is lijkt er geen verschil te zijn op bacteriologische genezing of recidiefpercentage tussen een lange of een korte kuur. Slechts één kleine studie keek naar resolutie van klinische symptomen direct na de kuur (cefuroximaxetil) en vond dat de klachten na een korte kuur in 3/13 kinderen persisteerden terwijl de

kinderen na een lange kuur wél klachtenvrij waren.<sup>11</sup> Gebaseerd op deze studie en het feit dat het eerste keus middel nitrofurantoïne naar mening van de auteurs onvoldoende onderzocht is, adviseert de NHG-standaard een duur van vijf dagen, welke ook gebruikelijk is bij volwassenen. Ons inziens is bacteriologische genezing en recidiefpercentage wél een goede uitkomstmaat en kan het advies van de Cochrane review, namelijk kort behandelen, aangehouden worden. Natuurlijk kan in individuele gevallen, bijvoorbeeld bij een recidiverende infectie, wel gekozen worden voor een langere kuur.

Het behandeladvies voor een cystitis in beide richtlijnen geldt vanaf de leeftijd van drie maanden. Tot de leeftijd van één jaar is het ons inziens echter lastig om een onderscheid te maken tussen cystitis en acute pyelonefritis. Dit is gebaseerd op het feit dat acute pyelonefritis vooral bij jonge kinderen voorkomt en zich, behalve met koorts, ook met aspecifieke symptomen als braken en prikkelbaarheid kan presenteren. Het lijkt ons dus aangewezen om met name in deze jonge leeftijdsgroep voorzichtigheid te betrachten en te behandelen als een acute pyelonefritis.

Bij een acute pyelonefritis adviseren de richtlijnen gedurende tien dagen te behandelen met een tweede of derde generatie cefalosporine, amoxicilline-clavulaanzuur of

cotrimoxazol per os.<sup>12-14</sup> In twee gevallen verwijst de huisarts naar de tweede lijn voor intraveneuze therapie: ten eerste kinderen die braken of ernstig ziek zijn; zij starten met intraveneuze therapie en kunnen bij klinisch opknappen geswitcht worden naar een oraal middel. Ten tweede kinderen onder de drie maanden, zij worden minimaal vijf dagen intraveneus behandeld, aangevuld met orale therapie tot een totale duur van tien dagen.

## *Wanneer is er een indicatie voor profylactische antibiotica na een doorgemaakte urineweginfectie?*

Op deze vraag poogt de NVK-richtlijn een antwoord te geven. Er is redelijk wat onderzoek gedaan naar het gebruik van profylactische antibiotica in verschillende subgroepen kinderen.<sup>15-17</sup> De eerder genoemde NICE-richtlijn heeft hiervan een meta-analyse verricht en ook is er een Cochrane review uit 2006.<sup>5,17</sup> De richtlijn concludeert dat er geen duidelijk wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van antibiotische profylaxe bij het voorkomen van urineweginfecties, noch dat (toename van) nierschade voorkomen kan worden. In de groepen met profylaxe traden vaker urineweginfecties op met voor het gebruikte middel resistente bacteriën. De NVK-richtlijn adviseert dan ook terughoudend te zijn met het voorschrijven van profylactische antibiotica. Alleen kinderen met hooggradige vesico-ureterale reflux ( $\geq$ graad 3) of zeer frequent recidiverende urineweginfecties (hoe frequent wordt in de richtlijn niet gespecificeerd) komen hiervoor in aanmerking.

## *Welke kinderen hebben een verhoogd risico op permanente nierschade na een urineweginfectie?*

Vesico-ureterale reflux en recidiverende urineweginfecties zijn belangrijke risicofactoren voor permanente nierschade maar verklaren het ontwikkelen hiervan maar ten dele. Zo zijn er kinderen zonder reflux die na een eerste urineweginfectie nierschade ontwikkelen. Andersom ontwikkelen de meeste kinderen met -zelfs hooggradige- reflux geen permanente nierschade. Ook zaken als leeftijd, een afwijkend plaspatroon, obstipatie, vertraagde diagnostiek en behandeling van infecties en congenitale renale dysplasie lijken een rol te spelen.<sup>18</sup>

## *Welke beeldvormende onderzoeken zijn geïndiceerd na het doormaken van een urineweginfectie?*

Het ruime gebruik van beeldvormende technieken na een urineweginfectie heeft op populatieniveau (nog) niet geleid tot een reductie van nierfalen.<sup>19</sup> Het effect van nierschade op de lange termijn is dan ook onvoldoende opgehelderd. Toch adviseert de NVK-richtlijn beeldvormend onderzoek op individuele indicatie.

Beeldvormend onderzoek wordt gebruikt om enerzijds anatomische afwijkingen van de urinewegen op te sporen, en anderzijds om nierschade na een doorgemaakte infectie aan te tonen. Voor eerstgenoemde indicatie volstaat meestal een echo, op indicatie aangevuld met een mictiecystogram. Reden voor dit beleid is dat het opsporen van laaggradige vesico-ureterale reflux geen klinische consequentie heeft. Voor hooggradige reflux worden nagenoeg altijd aanwijzingen gevonden bij echografie en kan in tweede instantie een mictiecystogram gemaakt worden. Bij een zogenaamde atypische urineweginfectie (o.a. verhoogd kreatinine, sepsis en andere verwekkers dan *E. coli*) of bij een recidiverende urineweginfectie bij een jong kind wordt een echo in de acute fase geadviseerd. Voor andere indicaties kan een echo binnen zes weken worden gemaakt (zie *Tabel 2*).

Voor het opsporen van nierschade na een doorgemaakte urineweginfectie is de dimercaptosuccinezuur ('dimercaptosuccinic acid', DMSA)-scan het onderzoek van eerste keuze. De NVK-richtlijn adviseert deze laagdrempelig te verrichten, in ieder geval na een acute pyelonefritis, ongeacht de leeftijd.<sup>20,21</sup>

Wij zouden een kanttekening willen plaatsen bij de leeftijdsgrens van zes maanden welke de richtlijn hanteert voor meer of minder uitgebreid beeldvormend onderzoek. Om dezelfde reden als eerder beschreven, namelijk dat het bij kinderen onder de één jaar lastig is om een onderscheid te maken tussen cystitis en acute pyelonefritis, zouden wij willen adviseren een leeftijdsgrens van één jaar te hanteren.

## *Hoe moet de follow-up van kinderen na een urineweginfectie er uit zien?*

Het is belangrijk om zaken als een afwijkend plaspatroon en obstipatie op te sporen en te behandelen, vooral om zorg te dragen voor een adequate blaasontleding. In beide richtlijnen wordt hier uitgebreid bij stilgestaan. Verder moet voorlichting gegeven worden over urineweginfecties en hoe te handelen bij een recidief. Kinderen met permanente nierschade na een urineweginfectie hebben kans op het ontwikkelen van hypertensie en nierinsufficiëntie op latere leeftijd ten gevolge van infectiegerelateerde verlittekening van de nieren. Bij afwijkingen op de DMSA-scan adviseert de richtlijn jaarlijkse te controleren op nierfunctieparameters, proteïnurie en bloeddruk.

*Wanneer dient de huisarts te verwijzen naar de tweede lijn?*  
De NHG-standaard beschrijft drie verwijsindicaties voor

kinderen met een urineweginfectie: een directe verwijzing voor behandeling en een directe of een electieve (binnen zes weken) verwijzing voor aanvullende diagnostiek. De verwijsindicaties zijn zodanig opgesteld dat ze aansluiten op de NVK-richtlijn.

Op één belangrijk punt hebben de auteurs van de NHG-standaard echter besloten af te wijken van de NVK-richtlijn, namelijk de leeftijd waaronder verwijzing altijd moet plaatsvinden. De NVK-richtlijn adviseert zes maanden, de NHG-standaard houdt drie maanden aan. De NVK richtlijn stelt de grens op zes maanden omdat deze kinderen altijd aanvullend onderzoek moeten krijgen, ook na een ongecompliceerde urineweginfectie. Zoals eerder aangegeven vinden wij dat deze leeftijdsgrens zelfs wat aan de jonge kant is en naar één jaar opgehoogd zou moeten worden. Ons advies zou dan ook zijn om het beleid van de NVK-richtlijn aan te houden en in ieder geval alle kinderen onder de zes maanden te verwijzen naar de tweede lijn.

## Conclusie

De laatste decennia is er veel vooruitgang geboekt in onze kennis over urineweginfecties bij kinderen. Deze kennis is helder en duidelijk samengevat in de in 2010 door de NVK uitgebrachte *Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen* en in de in 2013 herziene NHG-standaard *Urineweginfecties*. De vragen van behandelaars inzake diagnostiek, behandeling en follow-up worden hierin 'evidence-based' beantwoord.

De richtlijnen sluiten redelijk op elkaar aan; de klinische definities zijn hetzelfde en ook het belang van een betrouwbaar afgenomen urinemonster wordt in beide richtlijnen onderstreept. Op enkele punten zijn er echter -veelal bewust gekozen- verschillen in beleid. De NHG-standaard adviseert pas te behandelen na de uitslag van een kweek, wat tot onnodige vertraging in behandeling kan leiden. De leeftijd waaronder altijd verwezen moet worden naar de tweede lijn wordt door de NHG-standaard op drie maanden gesteld in plaats van de zes maanden die de NVK-richtlijn aanhoudt. Dit terwijl kinderen onder een jaar een groter risico op een acute pyelonefritis hebben en vaak specifieke symptomen vertonen. Beide richtlijnen zouden wat ons betreft voor deze kinderen wat laagdrempeliger mogen zijn met verwijzing voor (intraveneuze) behandeling en aanvullende diagnostiek. De prognose op de langere termijn en de kans op permanente nierschade na een doorgemaakte urineweginfectie blijven moeilijk te voorspellen. Toekomstig onderzoek zal duidelijkheid moeten verschaffen over de wijze waarop verschillende factoren hierbij een rol spelen.

## Referenties

1. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(4):302-8.
2. Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen 2010. [www.nvk.nl](http://www.nvk.nl).
3. Van Pinxteren B, Knotterus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(6):270-80.
4. NICE guideline Urinary tract infection in children. Diagnosis, treatment and long-term management 2007. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
5. [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/procedureboek\\_versie\\_090810.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/procedureboek_versie_090810.pdf).
6. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA* 2007;298(24):2895-904.
7. McGillivray D, Mok E, Mulrooney E, et al. A head-to-head comparison: "clean-void" bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children. *J Pediatr* 2005;147(4):451-6.
8. Whiting P, Westwood M, Bojke L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and evaluation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2006;10(36):1-154.
9. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Paediatrics* 2007;120(4):e922-8.
10. Michael M, Hodson EM, Craig JC, et al. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003966.
11. Kornberg AE, Sherin K, Veiga P, et al. Two-day therapy with cefuroxime axetil is effective for urinary tract infections in children. *Am J Nephrol* 1994;14(3):169-72.
12. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):79-86.
13. Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007;335(7616):386.
14. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003772.
15. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298(2):179-86.
16. 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.
17. Williams GJ, Wei L, Lee A, et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD001534.
18. Keren R. Imaging and treatment strategies for children after first urinary tract infection. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(6):705-10.
19. Craig JC. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(3):309-13.
20. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348(3):195-202.
21. Montini G, Zucchetto P, Tomasi L, et al. Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study 1. *Pediatrics* 2009;123(2):e239-46.