

Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Stichting Kind en Ziekenhuis.

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN URINEWEGINFECTIES BIJ KINDEREN

© 2019

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Postbus 20059, 3502 LB Utrecht

088 282 33 06

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Samenvatting.....	5
Verantwoording.....	16
Module 1 Epidemiologie.....	23
Module 2 Initiële diagnostiek, behandeling en preventie	30
Module 3 VUR/structurele afwijkingen: diagnostiek en behandeling	118
Module 4 Lange termijn gevolgen en follow up UWI	191
Module 5 Voorspellen lange termijn gevolgen parenchymafwijkingen.....	213
Module 6 Informatie	255
Bijlage 1 Verslag invitational conference.....	256
Bijlage 2 Implementatieplan.....	259
Bijlage 3 Kennislacunes	269
Bijlage 4 Overzicht beeldvormend onderzoek bij UWI	270

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. D. (Dasja) Pajkrt, kinderarts-infectioloog/immunoloog, werkzaam in het AMC te Amsterdam, NVK (voorzitter)
- Dr. Med. F.G. (Fabienne) Ropers, kinderarts, werkzaam in het LUMC te Leiden, NVK
- Dr. A.T. (Sandra) Bernards, arts-microbioloog, werkzaam in het LUMC te Leiden, NVMM
- Dr. A (Anne) Brandts, kinderradiologie fellow, werkzaam in het in het Erasmus MC te Rotterdam, NVvR
- Drs. H.J.R. (Eric) van der Horst, kinderuroloog, werkzaam in het VUmc te Amsterdam, NVU
- Drs. J. (Joop) van den Hoek, kinderuroloog, werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam, NVU
- Dr. Ir. M.A.C. (Maarten) Broeren, laboratoriumspecialist klinische chemie, werkzaam in het Máxima Medisch Centrum te Eindhoven, NVKC
- Drs. S. (Sanne) Klinkhamer, huisarts, NHG
- Dr. V. (Vivian) Bongers, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Diaconessenhuis te Utrecht, NVNG

Meelezer

- E. (Eva) Schmidt-Crossen MSc, projectmanager & Relatiemanager Smiley, Stichting Kind en Ziekenhuis

Met ondersteuning van

- Dr. J. (Janneke) Hoogervorst-Schilp, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- M.W. (Maya) Keuning, arts-onderzoeker, werkzaam in het AMC te Amsterdam

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn urineweginfecties (UWIs) bij kinderen. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf.

Module 1 Epidemiologie

Wat is de epidemiologie van urineweginfecties bij kinderen?

Bij deze uitgangsvraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Module 2 Initiële diagnostiek, behandeling en preventie

Welke symptomen en signalen zijn aanleiding voor het vermoeden van een UWI?

Voer urineonderzoek uit bij de volgende symptomen en signalen die de aanwezigheid van een UWI suggereren:

Leeftijd		Symptomen en signalen		
		Vaak voorkomende	Soms voorkomende	Weinig voorkomende
< 3 maanden		koorts, braken, lethargie, prikkelbaarheid	Verminderde voedingsinname, groeistoornis	buikpijn, geelzucht, hematurie, stinkende urine
≥ 3 maanden	Preverbale fase ¹	koorts	buikpijn, braken, verminderde voedingsinname, flankpijn	lethargie, prikkelbaarheid, hematurie, stinkende urine, groeistoornis
	Verbale fase ¹	frequent plassen, pijnlijke mictie	buikpijn, flankpijn, dysfunctioneel ledigen van de blaas, ophoudgedrag	koorts, malaise, braken, hematurie, stinkende urine, troebele urine

¹ **Preverbale fase:** tot de leeftijd dat een kind de klachten niet goed mondeling kan weergeven. **Verbale fase:** vanaf de leeftijd dat een kind de klachten goed mondeling kan weergeven.

Neem bij kinderen die zich presenteren met onverklaarde koorts (temperatuur ≥ 38 °C) binnen 24 uur een urinemonster af voor diagnostiek.

Overweeg urineonderzoek(en) bij kinderen met een vermoedelijk andere focus voor de koorts indien hun ziektebeloop niet past bij de eerder gestelde waarschijnlijkheidsdiagnose.

Wat is de beste opvangmethode van urine bij verdenking op een UWI als het gaat om betrouwbaarheid van de diagnose, belasting van het kind en praktische haalbaarheid?

Vang bij zindelijke kinderen de urine op door middel van een gewassen midstream.

Vang bij niet-zindelijke kinderen de urine op door middel van een gewassen midstream of, wanneer hiermee geen urine wordt verkregen, een eenmalige katheterisatie met reiniging met water vooraf.

Overweeg bij niet-zindelijke kinderen een urinescreeningstest afgenomen middels een urinezak, indien gewassen midstream niet lukt, ter uitsluiting van een UWI (zie ook module 2.4).

Bij een afwijkende screening met urinezak dient men, voor het starten van behandeling, eerst urine te verkrijgen met een betrouwbare methode wegens het hoge risico op contaminatie in een urinezak monster.

Hoe moet een urinemonster bewaard en getransporteerd worden om de betrouwbaarheid ervan te verzekeren?

Zet de analyse van een urinekweek binnen 2 uur na het verzamelen van de urine in. Indien dit niet mogelijk is:

- koel het monster direct na afname bij 4 °C in de koelkast, of
- gebruik commercieel beschikbare middelen gebaseerd op boorzuur om het urinemonster te conserveren.

Volg bij gebruik van boorzuur bevattende conserveermiddelen de instructies van de firma op om mogelijke toxische effecten op de bacteriën in het monster te voorkomen.

Wat is de beste teststrategie bij vermoeden van een UWI als het gaat om betrouwbaarheid van de diagnose, belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid?

Kinderen < 3 maanden

Verwijs kinderen jonger dan 1 maand met koorts en kinderen van 1 tot 3 maanden met koorts zonder focus naar de kinderarts voor verdere diagnostiek.

Vervolgens:

Neem een urinemonster af voor sneldiagnostiek (dipstick analyse op leukocytanestrase met nitrietanalyse indien beschikbaar), eventueel gecombineerd met geautomatiseerde of microscopische diagnostiek naar bacteriën en leukocyten) en een urinekweek.

Neem direct een urinemonster af voor een urinekweek.

Kinderen ≥ 3 maanden

Neem een urinemonster af voor sneldiagnostiek (dipstick analyse leukocytanestrase met nitrietanalyse indien beschikbaar, eventueel gecombineerd met geautomatiseerde of microscopische diagnostiek naar bacteriën en leukocyten).

Vervolgens:

- Zet een urinekweek in als een van de parameters positief zijn.
- Zet geen urinekweek in als alle parameters negatief zijn, tenzij daar aanwijsbare redenen voor zijn (zie aanbeveling urinekweek), en start geen antibiotica.

Geautomatiseerde urinediagnostiek

Stel bij gebruik van geautomatiseerde urinediagnostiek de diagnostische testkarakteristieken (sensitiviteit/specificiteit/negatief voorspellende waarde/positief voorspellende waarde) vast behorende bij de afkappgrenzen van de bacterie- en leukocytconcentratie voor positiviteit van UWI.

Urinekweek

Neem altijd een urinekweek af:

- bij kinderen < jonger dan 1 maand met koorts;
- bij kinderen van 1 tot 3 maanden met koorts zonder focus;
- bij kinderen met een verdenking op een UWI voor start antibiotica;
- bij kinderen met een matig tot hoog risico op een ernstige ziekte;

- bij kinderen met koorts bij een andere focus dan een UWI, maar die niet conform de verwachting binnen 1 à 2 dagen reageert op een behandeling passend bij de werkdiagnose als klinische symptomen en uitslagen van sneltesten niet met elkaar overeenkomen.

Hoe dient de anamnese en lichamelijk onderzoek na diagnose urineweginfectie bij kinderen eruit te zien?

De volgende risicofactoren voor onderliggende pathologie dienen te worden vastgelegd.

Anamnestic

- geschiedenis van vorige (waarschijnlijke of bevestigde) UWIs;
- prenataal gediagnosticeerde afwijkingen van de nier (met name de 20 weken echo);
- familiegeschiedenis van VUR of nieraandoeningen;
- episodes van recidiverende koorts zonder focus;
- obstipatie;
- problemen met het legen van de blaas; onder andere persen tijdens het plassen;
- slechte urinestraal.

Lichamelijk onderzoek

- bloeddruk;
- lengtegroei;
- buik: aspect (abnormale welving?), palpatie: colon, blaasmasse of andere buikmasse voelbaar?
- wervelkolom: abnormale sacrale beharing?
- lumbale wervelkolom palpatoir gesloten?
- externe genitalia: meatus normale positie?

Bij mannelijke zuigelingen: zorgvuldig letten op klinische verschijnselen van een obstructieve uropathie; zoals onbegrepen onrust en/of buikkrampen, persgedrag tijdens de mictie, zwakke straal.

Bij zindelijke kinderen: bij anamnesticke aanwijzingen voor mictiestoornissen en obstipatie, verricht nader onderzoek zoals mictiedagboek, uroflowmetrie en echografische bepaling van urineresidue in de blaas.

Zie ook: richtlijn Urine-incontinentie bij kinderen (link toevoegen)

Wat is de meest effectieve test om de lokalisatie van een UWI vast te stellen?

Symptomen en laboratoriumtests

Bij kinderen met bacteriurie en koorts (temperatuur ≥ 38 °C) dient men ervan uit te gaan dat er sprake is van acute pyelonefritis. Dit geldt evenzo voor kinderen die zich presenteren met een temperatuur < 38 °C met slagpijn in de flank en bacteriurie.

Bij alle kinderen die bacteriurie en klachten, maar geen systemische tekenen hebben, dient te worden aangenomen dat er sprake is van cystitis.

Beeldvormend onderzoek

Routinematig gebruik van beeldvormende technieken om een UWI te lokaliseren wordt niet aanbevolen.

In de zeldzame gevallen dat het klinisch van belang is acute pyelonefritis aan te tonen dan wel uit te sluiten, wordt een DMSA-scan aanbevolen.

Wat is de meest effectieve empirische behandeling met antibiotica van een cystitis/pyelonefritis bij kinderen?

Behandel een eerste cystitis, na afname van een urinemonster voor kweek, empirisch met nitrofurantoinen of fosfomycine (≥ 12 jaar). Op basis van het antibiogram wordt therapie aangepast naar het meest smalle antibioticum.

Behandel een pyelonefritis met amoxicilline/clavulaanzuur of ceftibuten per os gedurende 10 tot 14 dagen. Pas zo nodig aan op geleide van het gevoeligheidspatroon van de verwekker van de infectie.

Wanneer orale antibiotica bij aanvang van behandeling niet gegeven kunnen worden, behandel dan eerst intraveneus gedurende 2 tot 4 dagen met een 2e of 3e generatie cefalosporine, gevolgd door orale antibiotica op geleide van het gevoeligheidspatroon.

Behandel cystitis gedurende 2 tot 4 dagen.

Regel, wanneer het kind niet wordt opgenomen, met de ouders of verzorgers een belafpraak voor 24 uur na starten van de behandeling om u ervan te vergewissen dat de behandeling is aangeslagen. Adviseer ouders om contact op te nemen wanneer het kind zeker wordt.

Wat is de effectiviteit van het gebruik van antibiotische of niet-antibiotische profylaxe bij kinderen die een UWI hebben gehad?

Schrijf geen antibiotische profylaxe voor aan kinderen met recidiverende UWI waarbij anatomische afwijkingen zijn uitgesloten.

Overweeg voorschrijven van antibiotische profylaxe voor 12 tot 24 maanden bij kinderen die een UWI gehad hebben en zijn gediagnostiseerd met hooggradige VUR.

De werkgroep kan geen aanbevelingen geven over het gebruik van cranberrypreparaten en/of probiotica vanwege onvoldoende bewijs.

Module 3 VUR/structurele afwijkingen: diagnostiek en behandeling

Hoe groot is de kans op VUR of andere anatomische afwijkingen bij kinderen met eerste urineweginfectie als de prenatale echo geen afwijkingen aan de urinewegen en nier liet zien?

Bij deze uitgangsvraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Wat is de meest effectieve teststrategie (beeldvorming) voor het opsporen van VUR en andere structurele afwijkingen met behandelconsequenties na een UWI?

Kinderen onder de 6 maanden

Verricht een echografie na een eerste UWI¹.

Verricht bij kinderen die niet opknappen 48 h na start van adequate antibiotische behandeling direct een echografie.

Herhaal de echografie met een goed gevulde blaas indien de blaas ten tijde van de echografie niet gevuld was.

¹ UWI met en zonder koorts, aangezien kinderen onder de 6 maanden een pyelonefritis zonder koorts kunnen hebben

Verricht een MCUG bij kinderen met de volgende risicofactoren voor VUR graad III-V:

- Kinderen met een afwijkende echo. Afwijkend: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of dikke blaaswandafwijkingen
- Van belang is dat de blaas voldoende gevuld is.

Overweeg een MCUG bij de volgende risicofactoren:

- een non *E. coli* verwekker
- urosepsis
- abnormale mictie
- verhoogd kreatinine

Verricht geen MCUG na een 1^e UWI bij kinderen met een echografie van goede kwaliteit bij gevulde blaas zonder afwijkingen en zonder bijkomende risicofactoren.

Herhaal een echografie bij een recidief van een UWI met koorts binnen 6 maanden na de eerste UWI.

Verricht een MCUG bij een recidiverende UWI als de echo afwijkend is.

Overweeg een MCUG bij een recidief UWI of bij aanwezigheid van een andere risicofactor, gezien de hoge kans op VUR graad III-V.

Bij alle kinderen na doorgemaakte UWI geldt dat er een verhoogde kans op recidieven is, en verhoogde alertheid (ook door ouders) gevraagd is om een recidief zo vroeg mogelijk te herkennen en adequaat te behandelen.

Kinderen 6-36 maanden met eerste UWI met koorts

Verricht echografie in de groep kinderen met een verhoogde kans op structurele afwijkingen (CAKUT) of VUR graad III-V. Dit zijn de kinderen met de volgende kenmerken (conform boven):

- een non *E. coli* verwekker
- urosepsis
- abdominale massa
- abnormale mictie (hierbij ook denken aan onderliggende blaas- en darmfunctie stoornis)
- geen klinische respons binnen 48 h na start van adequate antibiotische therapie
- verhoogd kreatinine

Verricht een echografie bij recidiverende UWIs. Met name bij kinderen onder 1 jaar is een vroeg recidief een risicofactor voor structurele afwijkingen.

Verricht bij kinderen die niet opknappen 48 h na start van adequate antibiotische behandeling direct een echografie

Overweeg een MCUG bij kinderen met

- Afwijkende echografie (afwijkend: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of dikke blaaswandafwijkingen). Van belang voor de sensitiviteit van de echografie voor deze afwijkingen is dat de blaas voldoende gevuld is tijdens het onderzoek.

- risicofactoren voor VUR graad III-V of
- een recidiverende UWI.

Kinderen > 36 maanden met eerste UWI met koorts

Verricht echografie in de groep kinderen met een verhoogde kans op onderliggende problematiek, zoals dysfunctioneel plassen.

Bepaal ook het blaasresidu na uitplassen.

Dit zijn de kinderen met de volgende kenmerken (conform boven):

- non *E. coli* verwekker
- abnormale mictie (hierbij ook denken aan onderliggende blaas- en darmfunctie stoornis)
- recidiverende UWIs
- geen klinische respons binnen 48 h na start van adequate antibiotische therapie, urosepsis, abdominale massa of verhoogd kreatinine. Verricht bij deze laatste groep de echografie in de acute fase.

Wat is de meest effectieve interventie bij VUR en andere structurele afwijkingen voor het voorkomen van recidiverende infecties en lange termijn nierschade?

Adviseer antibiotica profylaxe als conservatieve behandeling van VUR graad III-V en niet bij VUR graad I-II.

Bespreek circumcisie bij een jongen met VUR en meerdere doorbraakinfecties onder antibiotica profylaxe.

Bespreek chirurgische interventie in geval van VUR met meerdere doorbraakinfecties onder antibiotica profylaxe.

Wees ervan bewust dat geen enkele interventie (antibiotica profylaxe, probiotica en operatieve interventie) waarschijnlijk effect heeft op het ontstaan van schade aan het nierparenchym.

Module 4 Lange termijn gevolgen en follow up UWI

Wat is de kans (en de lag time) op lange termijn complicaties (proteinurie, hypertensie, dalende GFR, zwangerschapshypertensie) na een UWI al dan niet in combinatie met VUR of anatomische afwijkingen?

Bij deze uitgangsvraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Module 5 Voorspellen lange termijn gevolgen parenchymafwijkingen

Welke kinderen met UWI zijn at risk voor parenchymafwijkingen van de nieren en hoe groot is de kans hierop?

Bij deze uitgangsvraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Bij welke kinderen is het opsporen van parenchymafwijkingen in de nieren met DMSA na een doorgemaakte UWI van toegevoegde waarde om lange termijn complicaties te voorspellen?

Verricht een DSMA bij kinderen met VUR graad III-V, bij voorkeur ten minste 6 maanden na UWI.

Overweeg bij kinderen met recidiverende UWI met koorts een DMSA (bij recidiverende UWIs of bij intercurrente infecties hoeft de DMSA niet te worden uitgesteld tot 6 maanden na de laatste infectie).

Verricht geen DMSA bij kinderen met een typische UWI met koorts.

Wat is de beste follow up strategie na een UWI?

Na vaststellen urineweginfectie (korte termijn)

Ga voor starten van de behandeling de volgende zaken na:

1. Is er een adequate inname van de medicatie?
2. Is het betreffende kind in staat om leeftijdsadequate vochtinname tot zich te nemen?
3. Knapt het kind goed op binnen 48 uur?

Ouders/verzorgers en patiënten ouder dan 12 jaar hebben hierin een cruciale rol. Het advies van de werkgroep is om aan alle ouders/verzorgers en patiënten ouder dan 12 jaar die thuis met orale antibiotica worden behandeld, bij het starten van de behandeling te informeren over de noodzakelijkheid van bovengenoemde punten. Als aan één van deze 3 punten niet kan worden voldaan, dient door hen contact te worden opgenomen met de behandeld arts of diens waarnemer.

Lange termijn follow up

Verricht follow- up voor het opsporen van lange termijn complicaties bij kinderen met VUR graad III-V en CAKUT of met ernstige/bilaterale parenchym schade door gespecialiseerde kinderartsen of urologen.

Geadviseerd wordt om bij kinderen met VUR graad III-V jaarlijks RR en eens per 1-2 jaar GFR/proteinurie te bepalen.

Geadviseerd wordt om bij kinderen met ernstige/bilaterale parenchym schade jaarlijks RR en GFR/proteinurie te bepalen.

Licht bij transitie naar volwassen zorg patiënten en behandelaars voor over de verhoogde kans op zwangerschapscomplicaties.

Verricht geen follow-up bij kinderen met 1. Uwi zonder DMSA en bij kinderen zonder of met milde parenchym schade.

NB. Bij elk kind met 1. Uwi: advies tav recidiefkans, blaas- en darmfunctie stoornis.

Verwijzen vanuit de 1ste naar de 2de lijn bij:

1. Atypische UWI (zie aanverwant voor definitie).
2. Recidiverende UWI (zie aanverwant voor definitie).
3. Alle kinderen onder de 3 maanden met een UWI, voor afname adequate (catheter)urine, behandeling en voor aanvullend beeldvormend onderzoek.
4. Afwijkingen aan de urinewegen en/of chronische nierziekte.

Test de urine niet routinematig opnieuw op aanwezigheid van een infectie bij kinderen zonder symptomen na het optreden van een UWI.

Doe geen follow-up bij asymptomatische bacteriurie .

Module 6 Informatie

Welke adviezen moeten aan kinderen en ouders/verzorgers worden gegeven wanneer zij een UWI hebben gehad?

Professionals in de gezondheidszorg dienen ervoor te zorgen dat ouders of verzorgers van kinderen met een vermoeden van een UWI de juiste informatie ontvangen over de noodzaak van behandeling en het belang van het volledig afmaken van een behandelingskuur. Ook dienen ze advies te krijgen over preventiemogelijkheden en mogelijk langetermijn management.

Professionals in de gezondheidszorg horen ouders of verzorgers te informeren over de mogelijkheid van terugkerende UWI en uit te leggen dat het belangrijk is om tijdig medische hulp te zoeken als men een terugkerende UWI vermoedt.

Professionals in de gezondheidszorg behoren kinderen en/of ouders of verzorgers het juiste advies en de juiste informatie te geven over:

- tijdige herkenning van symptomen;
- urineverzameling, opslag en urinetesten; met name moet er aandacht en uitleg zijn over de quickwee methode, om de kwaliteit van de urineverzameling te verhogen en te belasting te verminderen;
- geschikte behandelingsmogelijkheden;
- preventieve maatregelen voor voorkomen van UWI;
- aard van en reden voor urinewegonderzoek;
- prognose;
- redenen voor en organisatie van lange-termijn management als dit vereist is.

Verandering Richtlijn Urineweginfecties bij Kinderen ten opzichte van versie 2010

Alle aanbevelingen in de richtlijn staan vermeld in de samenvatting van de nieuwe richtlijn. In deze paragraaf worden alleen de belangrijkste (veranderingen van) aanbevelingen ten opzichte vorige richtlijn vermeld.

Doorverwijzing van de eerste naar de tweede lijn

- Verwijs kinderen jonger dan 1 maand met koorts en kinderen van 1 tot 3 maanden met koorts zonder focus naar de kinderarts voor verdere diagnostiek.

Verdere diagnostiek

- Neem bij kinderen < 1 maand met koorts bij kinderen tussen 1 maand en 3 maanden met koorts zonder focus een urinemonster af voor een urinescreeningstest en een urinekweek.
- Neem bij kinderen tussen ≥ 3 maanden een urinemonster af voor sneldiagnostiek. Zet alleen een urinekweek in als een van de sneldiagnostiek parameters positief zijn. Zet geen urinekweek in als alle parameters negatief zijn en start geen antibiotica.
- Vang bij zindelijke kinderen de urine op door middel van een gewassen midstream. Bij niet-zindelijke kinderen kan ook een gewassen midstream opgevangen worden, een eenmalige katheterisatie of een (echogelegeide) blaaspunctie voor het inzetten van een urinescreeningstest en/of urinekweek.
- Een urinezak monster wordt uitsluitend gebruikt (om bij niet-zindelijke kinderen) een urinescreeningstest te verrichten. Het wordt niet gebruikt voor het inzetten van een urinekweek. Bij een afwijkende screening dient men een urinekweek in te zetten voor start van eventuele antibiotica.
- Snel diagnostiek (of een urinescreeningstest) bestaat uit: dipstick analyse op leukocytenerase met nitrietanalyse indien beschikbaar), eventueel gecombineerd met geautomatiseerde of microscopische diagnostiek naar bacteriën en leukocyten)

Geautomatiseerde urinediagnostiek

Stel bij gebruik van geautomatiseerde urinediagnostiek de diagnostische testkarakteristieken (sensitiviteit/specificiteit/negatief voorspellende waarde/positief voorspellende waarde) vast behorende bij de afkapgrenzen van de bacterie- en leukocytenconcentratie voor positiviteit van UWI.

Urinekweek

Neem altijd een urinekweek af bij kinderen < 1 maand met koorts; < 3 maanden met koorts zonder focus; met een verdenking op een UWI voor start antibiotica; met een ernstige ziekte; niet snel reagerend op antibiotische behandeling volgens verwachting.

Behandeling

Een UWI kan oraal worden behandeld bij kinderen van alle leeftijden. Een cystitis: nitrofurantoin of fosfomycine (≥ 12 jaar) per os gedurende 2 tot 4 dagen. Pyelonefritis: amoxicilline/clavulaanzuur of ceftibuten per os gedurende 10 tot 14 dagen. Pas de therapie aan op geleide van het gevoeligheidspatroon.

Profylaxe

Overweeg alleen antibiotische profylaxe bij kinderen met een doorgemaakte UWI en hooggradige VUR.

Radiologische diagnostiek

De aanbevelingen ten aanzien van het verrichten van aanvullende diagnostiek in de vorm van een echografie, MCUG en DMSA zijn aangescherpt. Echografie wordt niet aanbevolen na een eerste UWI tenzij het kind < 6 maanden is. Een MCUG wordt alleen geadviseerd bij kinderen met een verhoogde kans een VUR III-IV. Een DMSA wordt slechts aanbevolen bij VUR III-IV.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Een urineweginfectie (UWI) is één van de meest voorkomende bacteriële infecties. Bij jonge kinderen is de diagnose niet gemakkelijk te stellen. In deze leeftijdsgroep is de klinische presentatie van een UWI met symptomen als koorts, prikkelbaarheid en braken vaak aspecifiek. Bevestiging van de diagnose door laboratoriumonderzoek vereist het verkrijgen van een niet gecontamineerd urinemonster; dit is een uitdaging bij kinderen die niet zindelijk zijn. Wanneer de diagnose UWI niet wordt overwogen bij een kind met een UWI of de behandeling met antibiotica voor een UWI wordt uitgesteld, kan dit leiden tot een acute klinische verslechtering en op lange termijn mogelijk resulteren in nierschade.

De meeste kinderen met een UWI herstellen met de juiste behandeling snel en zonder restverschijnselen. UWIs kunnen soms een signaal zijn van een ernstige aangeboren afwijking zoals een (anatomische) obstructie die, als die niet wordt verholpen, niet alleen leidt tot een ernstiger beloop van de UWI maar ook tot nierschade. UWIs kunnen ook gepaard gaan met progressief functieverlies van de nier, hetzij tezamen met nierdysplasie, hetzij door een acute pyelonefritis (Becker, 1993). Daarom is het van belang om een goede diagnostische strategie te ontwikkelen om morbiditeit zoveel mogelijk te verkleinen.

In de afgelopen drie tot vijf decennia is de diagnostiek, beloop en behandeling van UWIs bij kinderen veranderd als gevolg van de verbetering van antibiotica, vroegdiagnostiek naar anatomische nierafwijkingen tijdens de zwangerschap en verbeteringen in de zorg. De huidige richtlijn UWI bij kinderen uit 2010 dient herzien te worden, omdat in de afgelopen jaren nieuwe inzichten omtrent vroege diagnostiek en behandeling naar voren zijn gekomen. De diagnostiek en behandeling van UWIs bij kinderen is complex en vaak multidisciplinair met betrokkenheid van een groot aantal zorgverleners vanuit verschillende disciplines.

Doel van de richtlijn

Deze evidence-based richtlijn geeft richting aan diagnostiek, methodes voor het afnemen van een urinekweek bij verdenking op een UWI en de behandeling en risico's op UWIs bij kinderen en eventuele late gevolgen.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn bevat adviezen met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van kinderen met een UWI. Kinderen van wie op grond van prenatale screening bekend is dat zij afwijkingen aan de nieren hebben (bijvoorbeeld obstructie, dilatatie, niergrootteverschil, afwijkende ligging of een neurogene blaas) behoren niet tot de patiëntenpopulatie waarop deze richtlijn betrekking heeft. De richtlijn geeft adviezen met betrekking tot diagnostiek en behandeling van kinderen van 0 tot 18 jaar en geeft aanbevelingen ten aanzien van de klinische indicaties voor bijkomende interventies, zoals beeldvormend onderzoek en waaruit dit onderzoek dient te bestaan, gebaseerd op een inventarisatie van aanwezige risicofactoren, zoals de klinische symptomen ten tijde van het optreden van de acute infectie. Daarnaast geeft deze richtlijn een handreiking voor de opsporing van kinderen met progressieve nierziekte. Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft de werkgroep de huidige praktijk vergeleken met de voor- en nadelen van de beschouwde diagnostische en therapeutische interventies.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met UWIs.

Definities en begrippen

- **Urineweginfectie (UWI)** wordt in deze richtlijn gedefinieerd als een combinatie van klinische leeftijdsgebonden kenmerken en de aanwezigheid van bacteriën in een betrouwbaar urinemonster.
- **Acute pyelonefritis** is een ontsteking van de nieren ten gevolge van een UWI. Acute pyelonefritis wordt gedefinieerd als een UWI met koorts (een lichaamstemperatuur van 38 °C of meer) en/of gepaard gaand met duidelijke flankpijn.
- **Cystitis** verwijst naar een infectie van de lagere urinewegen met een ontsteking van de blaas. Bij microscopisch onderzoek blijkt het urotheel van de blaaswand ontstoken en toont tekenen van oedeem, de aanwezigheid van inflammatoire cellen en bacteriën die zich aan de cellen hechten of deze binnendringen en waarvan sommige in de urine worden uitgescheiden. Cystitis geeft aanleiding tot goed herkenbare symptomen zoals pijnlijke mictie, frequent plassen, en pijn in de schaamstreek bij zindelijke kinderen. In deze richtlijn wordt cystitis gedefinieerd als een UWI zonder koorts.
- **Asymptomatische bacteriurie** wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van bacteriën in de urine zonder dat er sprake is van klinische tekenen die op een UWI zouden kunnen wijzen.
- **Atypische UWI** wordt in deze richtlijn gedefinieerd als een UWI met/bij een:
 - ernstig zieke patiënt;
 - sepsis;
 - slechte urine straal;
 - buik- of blaasmassa;
 - verhoogd kreatininegehalte;
 - geen respons binnen 48 uur op antibiotische behandeling;
 - infectie met andere micro-organismen dan *E. coli*.
- **Recidiverende UWI** is gedefinieerd als:
 - twee of meer episodes van UWIs met koorts en/of duidelijke flankpijn *of*
 - een episode van één UWI met koorts en/of duidelijke flankpijn PLUS één of meer episodes met UWI zonder koorts, *of*
 - drie of meer episodes van UWI zonder koorts.
- **Afwijkende echo** wordt gedefinieerd als: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of dikke blaaswandafwijkingen.

Een eerste belangrijke stap is het vaststellen hoe ernstig ziek het kind is. Daarbij kunnen, als het kinderen met koorts betreft, drie risiconiveaus worden onderscheiden:

- Het hoogste risiconiveau betreft kinderen die ernstig klinisch ziek zijn en direct naar een ziekenhuis moeten worden vervoerd. Als een UWI de oorzaak van de ziekte is betreft het vaak een acute pyelonefritis en mogelijk sepsis.
- Het middelste risiconiveau betreft kinderen die matig ziek zijn: kinderen met enkele klinische kenmerken en omvat de groep kinderen met acute pyelonefritis, zonder beeld van sepsis.
- Het laagste risiconiveau betreft kinderen die weinig ziek zijn: kinderen zonder risico op ernstige ziekte en betreft globaal genomen cystitis. Het is onwaarschijnlijk dat een kind met dit ziekteniveau een acute pyelonefritis heeft.

Literatuurlijst

Becker, G. J., & Kincaid-Smith, P. (1993). Reflux nephropathy: the glomerular lesion and progression of renal failure. *Pediatric Nephrology*, 7(4), 365-369.

Verantwoording

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'aanverwante producten' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2024 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Autorisatie

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Deze evidence-based richtlijn geeft richting aan risico's op UWIs bij kinderen en eventuele late gevolgen, diagnostiek, methodes voor het afnemen van een kweek bij UWI en de behandeling ervan specifiek bij kinderen.

Doelgroep

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met UWIs, zoals.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met UWIs te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Bernards	Arts-microbioloog bij het Leids Universitair Medisch Centrum	Geen	Geen	Geen actie
Bongers	Nucleair geneeskundig Diakonessenhuis Utrecht	Geen	Geen	Geen actie
Brandts	Fellow Kinderradiologie, Erasmus Medisch Centrum, Prof. Krestin, afdelingshoofd Radiologie	Geen	Geen	Geen actie
Broeren	Laboratoriumspecialist klinische chemie (klinisch chemicus) - Maxima Medisch Centrum Veldhoven/Eindhoven	Geen	Geen	Geen actie
Hoek	Uroloog Erasmus MS - Sophia Rotterdam	Geen	Geen	Geen actie
Keuning	Projectondersteuning revisie Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen - selectie en analyse van evidence, schrijven van aanbevelingen.	Arts-onderzoeker Pediatrische infectieziekten AMC - dataverzameling en schrijven wetenschappelijk artikel - onbetaald.	Deelname ter ontwikkeling eigen competenties en netwerk in het kader van medische loopbaan.	Geen actie
Klinkhamer	Deelnemend huisarts (juliusgezondheidscentrum Vleuterweide Utrecht)	Geen	Geen	Geen actie
Pajkrt	Kinderarts-infectioloog-immunoloog Emma Kinderziekenhuis AMC	Geen	Geen	Geen actie.
Ropers	Algemeen kinderarts Leids universitair medisch centrum	Geen	Geen	Geen actie
Van der Horst	Kinderuroloog Vu medisch centrum Amsterdam	Lid cie. ontwikkeling skillslab Vumc (onbetaald, tot dec 2018) Docent geneeskundeopleiding bachelor en masterfase Vumc (onbetaald) Lid deelexamencie. geneeskunde Vumc (onbetaald)	Geen	Geen actie

		Docent opleiding Ok assistent, anesthesie assistent Amstel academie (betaald) Docent bijscholing urologieverpleegkundigen Amstel Academie (betaald) Docent Coloplast academie Amersfoort (betaald) * opbrengsten uit betaalde functies worden gestort in een stichting ten behoeve van ontwikkeling en onderzoek van de afdeling urologie van het Vumc		
--	--	---	--	--

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door Stichting Kind en Ziekenhuis af te vaardigen in de klankbordgroep.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. In het licht van de bevindingen van de Kwaliteits & Doelmatigheidsagenda over aantallen beschikbare indicatoren en de moeilijkheid van het ontwikkelen van toepasselijke indicatoren, is er besloten (vooralsnog) geen indicatoren te ontwikkelen.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. De werkgroep beoordeelde de aanbevelingen uit de eerdere richtlijn (NVK, 2010) op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door NVK, NVNG, NVU, V&VN, NHG, en Stichting Kind en Ziekenhuis via een invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten. De werkgroep stelde vervolgens een long list met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten. Gedurende het ontwikkeltraject is afstemming met de NHG gezocht, omdat de herziening van de NHG standaard nagenoeg gelijk liep met deze richtlijn. Van belang was dat er geen discrepanties waren tussen de richtlijnen.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Vanwege een beperkt aantal searches dat kon worden ingezet, is voor een aantal uitgangsvragen besloten geen (nieuwe) search uit te voeren, maar de tekst van de oude richtlijn te behouden. Bij deze uitgangsvragen werd geen nieuwe literatuur verwacht. Er kon voor deze uitgangsvragen geen GRADE beoordeling plaatsvinden, omdat de literatuur niet (her)beoordeeld is.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	<ul style="list-style-type: none"> er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'*

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008). In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE-methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje *Overwegingen*.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje *Overwegingen*.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.

Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 320.

Module 1 Epidemiologie

Uitgangsvraag

Wat is de epidemiologie van urineweginfecties bij kinderen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de (cumulatieve) incidentie van urineweginfecties bij kinderen?
2. Welke factoren predisponeren voor het krijgen van urineweginfecties bij kinderen?
3. Hoe vaak komen recidieven voor bij kinderen met een urineweginfectie?

Inleiding

Urineweginfecties (UWIs) zijn een van de meest voorkomende infecties bij kinderen. In de laatste decennia zijn er grote veranderingen opgetreden in de diagnostiek, behandeling en follow-up bij kinderen met een (verdenking) op een UWI. De meest effectieve diagnostische mogelijkheden en therapeutisch beleid zijn nog steeds onduidelijk. Hoewel de effectiviteit van antibiotische behandeling om UWI gerelateerde morbiditeit en mortaliteit te beperken boven iedere twijfel verheven is, worden toenemend bezwaren en mogelijk negatieve gevolgen van dit beleid bekend. Toenemende antibioticaresistentie en toenemende twijfels van ouders over het (langdurig) toedienen van antibiotica aan hun kind is er alle reden om het bestaande beleid te herzien. In tegenstelling tot veranderingen in de diagnostische en therapeutische mogelijkheden is de (cumulatieve) incidentie van UWIs bij kinderen aan weinig veranderingen onderhevig de laatste jaren. Wel heeft het prenatale echografische onderzoek van de nieren en urinewegen, geleid tot een daling in het aantal nieuwe anatomische nier-of urinewegafwijkingen kort na de geboorte. In deze module wordt de (cumulatieve) incidentie van UWIs bij kinderen in het kort besproken.

Het is al geruime tijd duidelijk dat anatomische-, functionele- en leefstijl factoren een oorzaak kunnen zijn van UWIs of kunnen leiden tot een verhoogde kans hierop. Besloten is deze paragraaf uit de richtlijn van 2010 onveranderd te handhaven exclusief de functionele oorzaken: voor mictiestoornissen/ blaas- en darmfunctie stoornis wordt verwezen naar de separate multidisciplinaire richtlijn hiervoor (link naar richtlijn urine-incontinentie bij kinderen).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht, maar wordt gebruik gemaakt van het verzamelde bewijs uit de oude richtlijn (2010), aangevuld met recentere cijfers over de incidentie van een UWI.

Samenvatting literatuur

1. Incidentie urineweginfecties bij kinderen

Internationale cijfers tonen dat op zevenjarige leeftijd minimaal 8% van de meisjes en ruim 1% van de jongens tenminste één UWI heeft doorgemaakt. Bij de meesten is de infectie eenmalig en geneest restloos. Brits onderzoek rapporteert dat 11,3% van de meisjes en 3,6% van de jongens een UWI hebben doorgemaakt voordat ze de leeftijd van 16 jaar hebben bereikt (Coulthard, 1997). Uit Zweeds dwarsdoorsnedeonderzoek kwam naar voren dat 2,7% van de meisjes en 1% van de jongens een acute pyelonefritis had doorgemaakt bij het bereiken van de leeftijd van 7 jaar met een cumulatieve incidentie van het aantal kinderen met een geschiedenis van UWI van 32 respectievelijk 59% (Hellstrom, 1991). De situatie in de Nederlandse huisartsenpraktijk is weergegeven in onderstaande tabel (NIVEL, 2015).

Tabel 1.1 Aantal UWIs (cystitis en pyelitis) per leeftijdsgroep per 10.000 patiënten in de huisartsenpraktijk in 2014 en 2015

(Bron NIVEL: https://www.nivel.nl/sites/default/files/hoofdstukje_urineweginfecties_jaarrapport_2015.pdf)

Leeftijd (jr)	2014		2015	
	M	V	M	V
<1	91	109	28	88
1 tot 4	165	640	160	881
5 tot 9	140	805	109	948
10 tot 14	67	408	75	516
15 tot 19	27	1471	28	1506

Met bacteriemie gepaarde gaande UWIs komen zelden voor. In een Finse studie werd een cijfer berekend van 1,5 per 100.000 kinderen per jaar; 66% was jonger dan 3 maanden en 88% jonger dan 1 jaar. Jongens overkwam dit tweemaal zo vaak als meisjes, al nam dit met de leeftijd af (Honkinen, 2000).

Conclusies

- GRADE	Cystitis komt vaker bij meisjes voor dan bij jongens. Er is een incidentiepiek voor meisjes in leeftijdscategorie 5 tot 9 en 15 tot 19 jaar; voor jongens in de leeftijdsklasse 1 tot 4 jaar. <i>Bronnen: (NIVEL, 2015)</i>
------------	--

- GRADE	Acute pyelonefritis komt bij meisjes vaker dan bij jongens voor. <i>Bronnen: (Hellstrom, 1991)</i>
------------	---

- GRADE	Bacteriemie als gevolg van een UWI komt zelden voor. <i>Bronnen: (Honkinen, 2000)</i>
------------	--

2. Predisponerende factoren UWIs

Sekse en leeftijd

In twee in de Verenigde Staten uitgevoerde studies kwamen met koorts gepaard gaande UWIs vaker voor bij meisjes, niet-besneden jongens en degenen met een geschiedenis van UWIs. Bij kinderen van Afro-Amerikaanse komaf werden minder UWIs waargenomen (Shaw, 1998; Hoberman, 1997). Jakobsson (1999) merkte op dat UWIs zich vooral in de maand juni manifesteren en in de maand december het minst. Voor acute pyelonefritis werd Zuid-Korea een piek in de zomer waargenomen.

Drie patiëntenseries en één dwarsdoorsnedeonderzoek leverden de volgende uitkomsten op:

- In de eerste drie maanden na de geboorte betreffen 75% van de gevallen van UWIs jongens (Ginsburg, 1982).
- Bij neonaten van gemiddeld 18 dagen oud betreffen UWIs gedurende de eerste vier weken na de geboorte in 76% van de gevallen jongens (Biyikli, 2004).
- Bij 59% van de jongens met een UWI werd een eerste symptomatische UWI vóór de leeftijd van 1 jaar vastgesteld; bij meisjes bedraagt dit 19% (Jodal, 1987).
- In de leeftijdsgroep van 6 tot 15 jaar werden geen jongens gevonden met een eerste UWI in deze leeftijdsklasse, terwijl dit voor de meisjes 1,8% bedroeg (Kunin, 1960).

In twee dwarsdoorsnedeonderzoeken werd bij a terme neonaten en jonger dan twee maanden de associatie tussen klinische en demografische factoren en een UWI nagegaan en werden de volgende uitkomsten verkregen:

- Tussen degenen met een klinische verdenking op een UWI én een negatieve kweek (groep I) en degenen met een via een SPA urine kweek aangetoonde UWI (groep 2) waren de volgende factoren significant: meer dan 10% gewichtsverlies (ten opzichte van het geboortegewicht; groep I versus groep II: 48 versus 16%) en aspecifieke symptomen (groeistoornis, hypoactief, geïrriteerd, weigert voeding; groep I versus groep II: 9,5 versus 53%) (Falcao, 2000).

In een patiëntenserie werd gerapporteerd over mogelijk onderliggende pathologie in relatie tot UWIs:

- 10% van de kinderen met onverklaarde en/of excessieve geelzucht hadden een UWI. Geen van de onderzochte demografische of klinische karakteristieken, behalve de bilirubinewaarden, waren significant verschillend tussen degenen met en degenen zonder een UWI (Go, 2005).

Nierziekte in de familie

In twee patiëntenseries werd onderzocht of een VUR vaker voorkwam bij broertjes of zusjes van kinderen met een VUR, van wie de meesten niet bekend waren met een UWI. De bevindingen waren:

- Bijna 33% van de broertjes en zusjes van kinderen met VUR had een VUR, los van het feit of ze bekend waren met UWIs (Jerkins, 1982).
- In de andere studie werd een percentage van 43% gerapporteerd (Ataei I, 2004).

Circumcisie en fimosis

In een meta-analyse, bestaande uit 1 RCT, 4 cohortstudies en 7 patiënt-controle studies, waarin het effect van circumcisie op het risico van een UWI bij jongens werd geëvalueerd, werd een gecombineerde OR gevonden van 0,13 (95% BI 0,08 tot 0,20). Binnen hetzelfde studietype was er echter sprake van aanzienlijke heterogeniteit (Singh-Grewal, 2005).

In vier cohortstudies werden de volgende uitkomsten verkregen:

- Jongens die besneden waren hadden aanzienlijk minder kans op een eerste UWI in het eerste levensjaar (OR=9,1; 95% BI: 5,2 tot 15,7) (Schoen, 2000).
- Jongens die niet besneden waren ontwikkelden significant vaker een UWI in de eerste maand na de geboorte (Wiswell, 1989).
- Jongens die niet besneden waren, hadden in hun eerste levensjaar een UWI-incidentie van 4%, degenen die wel besneden waren van 0,2% (Wiswell, 1985).
- Voor onbesneden jongens is het relatieve risico op de leeftijd van 1 en 3 jaar 3,7 (95% BI: 2,8 tot 4,9) respectievelijk 3,0 (95% BI: 2,4 tot 3,8). Het 'number needed to treat' (NNT) is 195 (om één ziekenhuisopname te voorkomen dienen 195 jongens te worden besneden) voor een UWI tijdens het eerste levensjaar (To, 1998).
- Op grond van een multivariate analyse gaven het niet-besneden zijn van jongens en de hoogte van de koorts een verhoogd risico op een UWI (OR_{adj}=11,6; 95% BI: 5,0 tot 26,6 respectievelijk OR_{adj}=2,5; 95% BI: 1,6 tot 4,0) (Zorc, 2005).
- Jongens jonger dan 7 maanden met een vernauwde voorhuid (phimosis) hadden een bijna acht keer zo grote kans (OR=7,8; 95% BI: 3,99 tot 15,31) op een met koorts gepaard gaande UWI (Hiraoka, 2002).

De patiënt-controle studies gaven de volgende uitkomsten:

- Van de jongens jonger dan 5 jaar met een UWI was 1,4% besneden tegen 6,3% in de controlegroep (p=0,02) (Craig, 1996)
- Van de jongens jonger dan één jaar met een eerste UWI was 0% besneden tegen 68% in de controlegroep (p<0,0001) (Herzog, 1989).

Leefstijlfactoren

Borstvoeding

In een patiënt-controle onderzoek onder de leeftijdsgroep van 0 tot-6 jaar is nagegaan of borstvoeding de kans op een eerste, met koorts gepaard gaande UWI, beperkt. Bij kinderen die geen borstvoeding hebben gehad was er een groter risico op een UWI (hazard ratio=2,3; 95% BI: 1,56 tot 3,39). Naarmate jongens langer borstvoeding krijgen neemt het beschermend effect toe (hazard ratio=1,63); voor meisjes is het effect echter sterker (hazard ratio=3,78) (NB: auteurs gaven geen betrouwbaarheidsinterval) (Marild, 2004).

Gebruik van luiers

In een patiënt-controle onderzoek werden geen significante verschillen gevonden tussen wegwerpluiers, superabsorberende luiers en wasbare katoenen luiers wat het risico op het oplopen van een UWI betreft (Nuutinen, 1996).

Hygiëne

In een patiënt-controle onderzoek onder de leeftijdsgroep van 6 tot 12 jaar is onderzocht of er een samenhang was tussen het optreden van een UWI en urineren (frequentie, plas ophouden, al of niet toestemming van onderwijzer om te mogen plassen), defecatie, wassen (met zeep) na urineren of defecatie, en badgewoonten (Hoi, 2000). Geen van de onafhankelijke variabelen bleek significant geassocieerd met een UWI.

Plasgewoonten

In een dwarsdoorsnedeonderzoek werden kinderen in de leeftijd van 6 tot 9 jaar via hun ouders middels een enquête gevraagd naar hun plasgewoonten. Bij meisjes (er waren te weinig jongens met een UWI in de steekproef) kwamen moeilijkheden met plassen – zoals in bed plassen, overdag in de broek plassen, te laat naar het toilet gaan, lang plassen, zwakke straal, staccato plassen, kort na elkaar plassen, handmatig samendrukken van de buik en encopresis – significant vaker voor bij degenen die een UWI hebben gehad dan bij degenen die nooit een UWI hebben gehad (Hansen, 1997).

Conclusies

- GRADE	Voor jongens die niet besneden zijn is het risico op een UWI een factor 9 groter dan voor degenen die besneden zijn. <i>Bronnen: (Craig, 1996; Herzog, 1989; Schoen, 2000; Singh-Grewal, 2005; Wiswell, 1989; Wiswell, 1985; To, 1998)</i>
- GRADE	Er werd geen bewijs of te weinig bewijs van voldoende kwaliteit gevonden om een uitspraak te doen met betrekking tot de vraag in hoeverre etniciteit, bloedgroepen, type luiers, familiale vatbaarheid, phimosis of nierstenen risicofactoren zijn voor een UWI. Hetzelfde geldt voor persoonlijke hygiëne of sociale factoren. <i>Bronnen: (Hansen, 1997; Hoi, 2000; Nuutinen, 1996, Esfahani, 2004; Jerkins, 1982)</i>
- GRADE	Borstvoeding beschermt tegen een UWI; bij meisjes is dit meer uitgesproken dan bij jongens. Naarmate de borstvoeding langer wordt gegeven is het beschermend effect sterker. <i>Bronnen: (Marild, 2004)</i>

3. Epidemiologie van een recidiverende UWI

In een Australische studie (Panaretto, 1999) werd bij circa 12% van de kinderen tijdens een 12 maanden durende follow-up een recidief gevonden. Een Zweedse studie (Jodal, 1987) liet zien dat meisjes en jongens in de leeftijdsklasse 0 tot 10 jaar een recidief hadden, waarbij een recidief vaker bij meisjes voorkwam (8% bij meisjes tegen 1% bij jongens). Ook in een kleine Amerikaanse studie (Mingin, 2004) werd gevonden dat recidieven bij meisjes vaker voorkomen.

In een Zweedse studie onder neonaten werd bij 26% van de kinderen een recidief geconstateerd (bij jongens en meisjes) (Winberg, 1974).

In een Britse studie heeft 41% van de kinderen jonger dan 1 jaar een recidief gehad; bij kinderen ouder dan 5 jaar was dit 73%. Bij meisjes neemt dit percentage toe met het ouder worden (Clarke, 1996). In een andere Britse studie had 78% van de meisjes en 71% van de jongens, in de leeftijdsklasse 0 tot 1 jaar, een recidief; vanaf de leeftijd van 1 jaar zijn deze percentages 45% respectievelijk 39% (Merrick, 1995a; Merrick, 1995b). Recentere studies tonen een lagere kans op recidieven. Keren (2015) vond dat de kans op recidief in het eerste jaar na een eerste UWI (leeftijd 2-71 mnd), 17% is bij kinderen zonder VUR en 25% bij kinderen met VUR (Keren, 2015). Dit is vergelijkbaar met het recidiefrisico van 18% bij een mediane followup van 24 maanden (leeftijd bij eerste UWI 2-36 mnd) beschreven door Alberici (2019) en 14% na 2jaar follow up in een groep kinderen (leeftijd bij eerste UWI 2-71 mnd) waarvan 2/3 VUR I-V had (Shaikh, 2019).

Conclusies

- GRADE	Bij meisjes komen recidieven van UWI vaker voor. <i>Bronnen: (Jodal, 1987; Mingin, 2004)</i>
- GRADE	Met het ouder worden hebben meisjes na een eerste UWI, in tegenstelling tot jongens, meer kans op een recidief. <i>Bronnen: (Clarke, 1996)</i>

Overwegingen

Incidentie urineweginfecties bij kinderen

Een UWI bij kinderen is een invasie van micro-organismen en vermenigvuldiging in het urogenitale stelsel met een ontstekingsreactie van het lichaam als gevolg. Het diagnosticeren van een UWI bij kinderen kan moeilijk zijn. (Jonge) kinderen kunnen zich met specifieke klachten presenteren zoals koorts, ondertemperatuur en spugen.

Het verzamelen van een betrouwbaar urinemonster bij niet-zindelijke kinderen is niet eenvoudig en kan het diagnosticeren van een UWI bij kinderen daarom bemoeilijken.

Verschillende maatstaven worden gebruikt om het vóórkomen van UWIs te beschrijven. Jaarlijkse incidentiecijfers kunnen informatie verschaffen over de ziektefrequentie en ziektelast. Incidentiecijfers worden vaak gepubliceerd voor specifieke cohorten zoals de populatie in de polikliniek, de huisartsenpraktijk, het ziekenhuis en op scholen. Cumulatieve incidentie-analyses kunnen beïnvloed worden door deze verschillende achtergrond populatiekarakteristieken.

De cumulatieve incidentie van UWI in de jeugd kan een bruikbare maatstaf zijn voor het bepalen van het risico op nierinsufficiëntie (een lange termijn complicatie van een UWI).

De prevalentie als maatstaf is meer geschikt voor chronische ziekten in vergelijking met een acute ziekte (zoals een UWI) en wordt daarom in deze context weinig gebruikt.

Bij de andere deelvragen zijn geen overwegingen geformuleerd.

Aanbeveling

Bij deze uitgangsvraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Literatuur

- Alberici, I., La Manna, A., Pennesi, M., Starc, M., Scozzola, F., Nicolini, G., ... & Maringhini, S. (2019). First urinary tract infections in children: the role of the risk factors proposed by the Italian recommendations. *Acta Paediatrica*, 108(3), 544-550.
- Ataei, N., Madani, A., Esfahani, S. T., Kejbafzadeh, A., Ghaderi, O., Jalili, S., & Sharafi, B. (2004). Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatric Nephrology*, 19(10), 1127-1131.
- Biyikli, N. K., Alpay, H., Ozek, E., Akman, I., & Bilgen, H. (2004). Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. *Pediatrics international*, 46(1), 21-25.
- Clarke, S. E., Smellie, J. M., Prescod, N., Gurney, S., & West, D. J. (1996). Technetium-99m-DMSA studies in pediatric urinary tract infection. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(5), 823-828.
- Craig, J. C., Knight, J. F., Sureshkumar, P., Mantz, E., & Roy, L. P. (1996). Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *The Journal of pediatrics*, 128(1), 23-27.
- Falcao, M. C., Leone, C. R., DAndrea, R. A (2000). Urinary tract infection in full-term newborn infants: risk factor analysis. *Revista do Hospital das Clinicas*, 55(1), 9-16.
- Ginsburg, C. M., & McCracken, G. H. (1982). Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*, 69(4), 409-412.
- Go, J. M. R., Cocjin, A., & DEE-CHAN, R. (2005). Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infants less than 8 weeks of age. *Santo Tomas journal of medicine*, 52(4), 131-139.
- Herzog, L. W. (1989). Urinary tract infections and circumcision: a case-control study. *American Journal of diseases of children*, 143(3), 348-350.
- Hansen, A., Hansen, B., & Dahm, T. L. (1997). Urinary tract infection, day wetting and other voiding symptoms in seven-to eight-year-old Danish children. *Acta Paediatrica*, 86(12), 1345-1349.
- Hansson, S., Martinell, J., Stokland, E., & Jodal, U. (1997). The natural history of bacteriuria in childhood. *Infectious disease clinics of North America*, 11(3), 499-512.
- Hellström, A., Hanson, E., Hansson, S., Hjälmås, K., & Jodal, U. (1991). Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Archives of disease in childhood*, 66(2), 232-234.
- Hiraoka, M., Tsukahara, H., Ohshima, Y., & Mayumi, M. (2002). Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. *Pediatrics international*, 44(6), 658-662.
- Hoberman, A., & Wald, E. R. (1997). Urinary tract infections in young febrile children. *The Pediatric infectious disease journal*, 16(1), 11-17.
- Hoi, L. V., Sarol, J. N. Jr, & Uriarte, R. D (2000). *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 31(Suppl 1),162-6.

- Honkinen, O., Jahnukainen, T., Mertsola, J., Eskola, J., & Ruuskanen, O. (2000). Bacteremic urinary tract infection in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 19(7), 630-634.
- Jakobsson, B., Esbjörner, E., Hansson, S., & Swedish Pediatric Nephrology Association. (1999). Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics*, 104(2), 222-226.
- Jerkins, G. R., & Noe, H. N. (1982). Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. *The Journal of urology*, 128(4), 774-777.
- Keren, R., Shaikh, N., Pohl, H., Gravens-Mueller, L., Ivanova, A., Zaoutis, L., ... & Pope, M. (2015). Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*, 136(1), e13-e21.
- Kunin, C. M., Southall, I., & Paquin, A. J. (1960). Epidemiology of urinary-tract infections: A pilot study of 3057 school children. *New England Journal of Medicine*, 263(17), 817-823.
- Mårild, S., Hansson, S., Jodal, U., Oden, A., & Svedberg, K. (2004). Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatrica*, 93(2), 164-167.
- Merrick, M. V., Notghi, A., Chalmers, N., Wilkinson, A. G., & Uttley, W. S. (1995). Long-term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 2: Scarring. *Archives of disease in childhood*, 72(5), 393-396.
- Merrick, M. V., Notghi, A., Chalmers, N., Wilkinson, A. G., & Uttley, W. S. (1995). Long-term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 2: Scarring. *Archives of disease in childhood*, 72(5), 393-396.
- Mingin, G. C., Hinds, A., Nguyen, H. T., & Baskin, L. S. (2004). Children with a febrile urinary tract infection and a negative radiologic workup: factors predictive of recurrence. *Urology*, 63(3), 562-565.
- Nuutinen, M., Huttunen, N. P., & Uhari, M. (1996). Type of nappy and nursing habits in acquiring acute urinary tract infection. *Acta Paediatrica*, 85(9), 1039-1041.
- Panaretto, K. S., Craig, J. C., Knight, J. F., Howman-Giles, R., Sureshkumar, P., & Roy, L. P. (1999). Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *Journal of paediatrics and child health*, 35(5), 454-459.
- Schoen, E. J., Colby, C. J., & Ray, G. T. (2000). Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics*, 105(4), 789-793.
- Shaikh, N., Haralam, M. A., Kurs-Lasky, M., & Hoberman, A. (2019). Association of renal scarring with number of febrile urinary tract infections in children. *JAMA pediatrics*.
- Singh-Grewal, D., Macdessi, J., & Craig, J. (2005). Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Archives of Disease in Childhood*, 90(8), 853-858.
- Shaw, K. N., Gorelick, M., McGowan, K. L., Yakscoe, N. M., & Schwartz, J. S. (1998). Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics*, 102(2), e16-e16.
- To, T., Agha, M., Dick, P. T., & Feldman, W. (1998). Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *The Lancet*, 352(9143), 1813-1816.
- Winberg, J., Andersen, H. J., & Bergstrom, T. (1974). Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 252, 1-20.
- Wiswell, T. E., & Geschke, D. W. (1989). Risks from circumcision during the first month of life compared with those for uncircumcised boys. *Pediatrics*, 83(6), 1011-1015.
- Zorc, J. J., Levine, D. A., Platt, S. L., Dayan, P. S., Macias, C. G., Krief, W., ... & Kuppermann, N. (2005). Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*, 116(3), 644-648.

Module 2 Initiële diagnostiek, behandeling en preventie

Uitgangsvragen

- 2.1 Welke symptomen en signalen zijn aanleiding voor het vermoeden van een UWI?
- 2.2 Wat is de beste opvangmethode van urine bij verdenking op een UWI als het gaat om betrouwbaarheid van de diagnose, belasting van het kind en praktische haalbaarheid?
- 2.3 Hoe moet een urinemonster bewaard en getransporteerd worden om de betrouwbaarheid ervan te verzekeren?
- 2.4 Wat is de beste teststrategie bij vermoeden van een UWI als het gaat om betrouwbaarheid van de diagnose, belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid?
- 2.5 Hoe dient de anamnese en lichamelijk onderzoek na diagnose urineweginfectie bij kinderen eruit te zien?
- 2.6 Wat is de meest effectieve test om de lokalisatie van een UWI vast te stellen?
- 2.7 Wat is de meest effectieve empirische behandeling met antibiotica van een cystitis/pyelonefritis bij kinderen?
- 2.8 Wat is de effectiviteit van het gebruik van antibiotische of niet-antibiotische profylaxe bij kinderen die een UWI hebben gehad?

2.1 Symptomen en signalen voor vermoeden UWI

Inleiding

Bij kinderen met koorts is het van groot belang om de focus snel te kunnen duiden. Zeker in de preverbale fase biedt de anamnese weinig aanknopingspunten. Het benoemen van de meest voorkomende klachten en symptomen bij een UWI zal leiden tot een gerichtere en snelle diagnostiek en snelle adequate behandeling.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht, maar wordt gebruik gemaakt van het verzamelde bewijs uit de oude richtlijn (2010).

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In onderstaande tekst wordt de wetenschappelijke literatuur kort besproken. Er werden 13 studies, waarvan 12 patiëntenseries en 1 RCT, gevonden waarin over symptomen en signalen die op een UWI kunnen wijzen, werd gerapporteerd. Tien studies betreffen de tweede lijn, drie studies de eerste lijn.

Resultaten

De in 11 studies gevonden symptomen en signalen zijn in tabel 2.1 samengevat. De overige twee studies worden in het navolgende kort toegelicht.

Tabel 2.1 Samenvatting van studies over symptomen en signalen die kunnen wijzen op een UWI bij kinderen

Studie	Craig (1998)	Ginsburg (1982)	Burbi ge (1984)	Messie (1988)	Smellie (1985)	Honkinnen (2000)	Nayir (2001)	Smellie (1981)	Dickinson (1979)	Hallett (1976)	Brooks (1977)
Leeftijd	< 5 jaar	5 dgn-8 mnd	2 wkn-14 jaar	< 14 jaar	2 wkn-12 jaar	1 wk-9,5 jaar	3 mnd-10 jaar	≤ 12 jaar	≤ 15 jaar	2 tot 12 jaar	< 15 jaar
N	305	100	83	223	120	134	88	744	14	49 ¹	38

Setting	Zieke nhuis	Zieke nhuis	Zieke nhuis	Zieke nhuis	Zieke nhuis	Zieke nhuis	Zieke nhuis	Zieke nhuis	Zieke nhuis	Huisa rts	Huis arts	Huis arts
Land	Austra lië	USA	USA	Italië	UK	Finlan d	Turkij e	UK	UK	UK	UK	UK
Symptomen (%)												
Koorts	60	63	48	65	77	92	72	42	-	26	21	
Prikkelba arheid	52	55	-	-	-	60	-	-	-	-	-	-
Braken	42	36	-	-	-	16	22 ²	-	-	-	-	-
Anorexia	49	-	-	-	-	-	Zie brake n	-	-	-	-	-
Diarree	21	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enuresis	-	-	8	-	-	-	7	38 ³	14	45	24	
Pijnlijke mictie	15	-	-	41 ⁴	-	1	34 ⁴	-	43	82	71	
Frequent urineren	10	-	-	Zie pijnlij ke mictie	-	-	Zie pijnlij ke mictie	-	Zie pijnlij ke micti e	Zie pijnlij ke micti e	-	
Buikpijn	13	-	-	-	46 ⁵	7	18	31	21	35	32	
Stinkend e urine	13	-	-	-	-	-	2	-	-	-	18	
Hematuri e	7	-	7	10,8	-	-	-	-	7	20	3	
Groeisto ornis	-	-	-	6,3	-	-	-	-	7	-	-	
Malaise	44	-	-	-	-	26	-	-	-	-	-	
Onvoldo ende lediging	-	38	-	-	-	20	-	-	-	-	-	
Obstipati e	-	-	-	-	21	-	-	-	-	-	-	

¹ alleen jongens; ² gerapporteerd met diarree; ³ bij kinderen van 5 jaar of ouder (n=355); ⁴ gerapporteerd met frequent urineren; ⁵ gerapporteerd met flankpijn

In een Zweedse patiëntenserie (Winberg, 1974) bleek het aantal kinderen dat zich met koorts presenteerde voor een symptomatische UWI in een kinder- of vrouwenkliniek af te nemen met de leeftijd; zie tabel 2.2.

Tabel 2.2 Koorts bij symptomatische UWI

Leeftijd	Kinderen die zich met koorts presenteren
<12 maanden	179/186 (96%)
1 tot <3 jaar	70/96 (73%)
3 tot <10 jaar	120/200 (60%)
10 tot < 16 jaar	19/41 (46%)

In een Amerikaans dwarsdoorsnedeonderzoek (Hoberman, 1993) kwam bij 5,3% van de kinderen met koorts (leeftijd jonger dan 1 jaar) die zich presenteerden bij een Spoedeisende Hulp van een kinderziekenhuis een UWI voor. Een UWI werd vaker gezien bij kinderen met "koorts zonder focus" dan bij kinderen met een vermoedelijke bron van de koorts (34/454 (7,5%) versus 15/429 (3,5%); p=0,02). Zelfs bij een vermoedelijke bron kan er sprake zijn van een UWI.

Uit een meta-analyse van 12 studies (N=8837) kwam naar voren dat individuele symptomen en signalen op zichzelf onvoldoende accuraat zijn om met zekerheid UWI vast te stellen. De

aanwezigheid van koorts (>40°C), historie van eerdere UWIs, buikpijn, dysuria, incontinentie, suprapubische gevoeligheid en onbesneden zijn, deden het risico op UWI toenemen met een factor 2 tot 6 (Shaikh, 2007).

Bewijskracht van de literatuur

Voor deze uitgangsvraag is de bewijskracht niet opnieuw beoordeeld en worden de conclusies van de oude richtlijn aangehouden.

Conclusies

- GRADE	<p>Beperkt bewijs laat zien dat de meest gebruikelijke symptomen van een UWI bij kinderen, die in de eerste lijn (huisarts) worden gediagnosticeerd, bestaan uit frequent plassen en pijnlijke mictie.</p> <p>Bij kinderen die in de tweede lijn (ziekenhuis) terechtkomen zijn de meest gebruikelijke symptomen en signalen: koorts, prikkelbaarheid, malaise en gastro-intestinale symptomen. Minder gebruikelijke symptomen en signalen zijn: pijnlijke mictie, frequent plassen, buikpijn, groeistoornis, stinkende urine en hematurie, in bed plassen, problemen met plassen.</p> <p><i>Bronnen: (Shaikh, 2007; Brooks, 1977; Burbige, 1984; Craig, 1998; Dickinson, 1979; Ginsburg, 1982; Hallett, 1976; Honkinen, 2000; Messi, 1988; Nayir, 2001; Smellie, 1985; Smellie, 1981)</i></p>
--------------------	--

- GRADE	<p>Oudere kinderen met een symptomatische UWI presenteren zich minder vaak met koorts.</p> <p><i>Bronnen: (Winberg, 1974)</i></p>
--------------------	---

- GRADE	<p>Een UWI komt vaker voor bij kinderen met “koorts zonder focus” dan bij degenen bij wie er een duidelijke focus is.</p> <p><i>Bronnen: (Hoberman, 1993)</i></p>
--------------------	---

Overwegingen

De meeste studies hebben betrekking op kinderen behandeld in de tweede lijn en zijn niet representatief voor de meeste kinderen die zich met een UWI in de eerstelijnszorg presenteren.

Een UWI is aannemelijker als er geen duidelijke alternatieve infectiebron is en een alternatieve diagnose ontbreekt.

Aanbevelingen

Voer urineonderzoek uit bij de volgende symptomen en signalen die de aanwezigheid van een UWI suggereren:				
Leeftijd		Symptomen en signalen		
		Vaak voorkomende	Soms voorkomende	Weinig voorkomende
< 3 maanden		koorts, braken, lethargie, prikkelbaarheid	Verminderde voedingsinname, groeistoornis	buikpijn, geelzucht, hematurie, stinkende urine
≥ 3 maanden	Preverbale fase ¹	koorts	buikpijn, braken, verminderde	lethargie, prikkelbaarheid,

			voedingsinname, flankpijn	hematurie, stinkende urine, groeistoornis
	Verbale fase ¹	frequent plassen, pijnlijke mictie	buikpijn, flankpijn, dysfunctioneel ledigen van de blaas, ophoudgedrag	koorts, malaise, braken, hematurie, stinkende urine, troebele urine

¹ **Preverbale fase: tot de leeftijd dat een kind de klachten niet goed mondeling kan weergeven. Verbale fase: vanaf de leeftijd dat een kind de klachten goed mondeling kan weergeven.**

Neem bij kinderen die zich presenteren met onverklaarde koorts (temperatuur ≥ 38 °C) binnen 24 uur een urinemonster af voor diagnostiek.

Overweeg urineonderzoek(en) bij kinderen met een vermoedelijk andere focus voor de koorts indien hun ziektebeloop niet past bij de eerder gestelde waarschijnlijkheidsdiagnose.

Literatuur

- Brooks, D., & Houston, I. B. (1977). Symptomatic urinary infection in childhood: presentation during a four-year study in general practice and significance and outcome at seven years. *JR Coll Gen Pract*, 27(184), 678-683.
- Burbige, K. A., Retik, A. B., Colodny, A. H., Bauer, S. B., & Lebowitz, R. (1984). Urinary tract infection in boys. *The Journal of urology*, 132(3), 541-542.
- Craig, J. C., Irwig, L. M., Knight, J. F., Sureshkumar, P., & Roy, L. P. (1998). Symptomatic urinary tract infection in preschool Australian children. *Journal of paediatrics and child health*, 34(2), 154-159.
- Dickinson, J. A. (1979). Incidence and outcome of symptomatic urinary tract infection in children. *Br Med J*, 1(6174), 1330-1332.
- Ginsburg, C. M., & McCracken, G. H. (1982). Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*, 69(4), 409-412.
- Hallett, R. J., Pead, L., & Maskell, R. (1976). Urinary infection in boys: a three-year prospective study. *The Lancet*, 308(7995), 1107-1110.
- Hoberman, A., Chao, H. P., Keller, D. M., Hickey, R., Davis, H. W., & Ellis, D. (1993). Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *The Journal of pediatrics*, 123(1), 17-23.
- Honkinen, O., Jahnukainen, T., Mertsola, J., Eskola, J., & Ruuskanen, O. (2000). Bacteremic urinary tract infection in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 19(7), 630-634.
- Messi, G., Peratoner, L., Paduano, L., & Marchi, A. G. (1989). Epidemiology of urinary tract infections and vesico-ureteral reflux in children. *Helvetica paediatrica acta*, 43(5-6), 389-396.
- Nayir, A. (2001). Circumcision for the prevention of significant bacteriuria in boys. *Pediatric Nephrology*, 16(12), 1129-1134.
- Shaikh, N., Morone, N. E., Lopez, J., Chianese, J., Sangvai, S., D'Amico, F., ... & Wald, E. R. (2007). Does this child have a urinary tract infection?. *JAMA*, 298(24), 2895-2904.
- Smellie, J. M., Normand, I. C. S., & Katz, G. (1981). Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney international*, 20(6), 717-722.
- Smellie, J. M., Ransley, P. G., Normand, I. C., Prescod, N., & Edwards, D. (1985). Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 290(6486), 1957-1960.

Winberg, J., Andersen, H. J., Bergström, T., Jacobsson, B., Larson, H., & Lincoln, K. (1974).
Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica*,
63, 1-20.

2.2 Opvangmethoden urine bij kinderen

Inleiding

Het opvangen van urine op betrouwbare wijze bij niet-zindelijke kinderen kan voor zowel ouders als arts een uitdaging vormen. Immers, de kinderen plassen niet op commando en dat maakt het moeilijk voorzorgsmaatregelen te nemen ter voorkoming van contaminatie van het urinemonster. Gecontamineerde urinemonsters kunnen leiden tot een fout-positieve kweekuitslag met onnodig gebruik van antibiotica als gevolg. Welke opvangmethode is het betrouwbaarst voor het aantonen en/of uitsluiten van een UWI? En is deze test ook betaalbaar en bruikbaar in de dagelijkse praktijk?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat is de beste opvangmethode van urine (urinezak, gewassen midstream of katheterisatie) bij verdenking op een UWI vergeleken met een urinekweek als het gaat om betrouwbaarheid van de diagnose, belasting van het kind en praktische haalbaarheid?

P: niet-zindelijke kinderen met verdenking op een UWI;
I1: opvangmethode urine: urinezak;
I2: opvangmethode urine: gewassen midstream;
I3 opvangmethode urine: katheterisatie;
C: urinekweek;
O: contaminatie, belasting kind, praktische haalbaarheid.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de mate van contaminatie in urinekweek een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat en patiëntbelasting en praktische haalbaarheid belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: een urinemonster van een kind wordt als gecontamineerd beschouwd bij groei van 2 of meer verschillende bacteriesoorten, tenzij één type uropathogeen > 90% van de kweek uitmaakt. Het aantal kolonievormende eenheden per milliliter is hierbij minder relevant.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een verschil in contaminatie van 15 tot 20% als een klinisch (patiënt) relevant verschil. Echter, de contaminatie is zeer afhankelijk van de wijze van afname en de groei van contaminanten is afhankelijk van opslag- en transportcondities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 27 maart 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 211 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studies naar betrouwbaarheid, belasting en praktische haalbaarheid van verschillende opvangmethoden van urine bij kinderen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 31 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 9 studies definitief geselecteerd.

Een review en acht overige onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

De literatuurzoekactie leverde een recente systematische review op die de literatuur bespreekt tot 2014 (LaRocco, 2015). LaRocco includeerde 1 RCT en 13 retro- en prospectieve observationele studies. Alleen studies naar contaminatie in urinekweek en diagnostische accuratesse van diverse urine opvangmethoden (gewassen en ongewassen midstream, steriele urinezak, opvangpads, suprapubische aspiratie en blaaskatheterisatie) onder zindelijke en niet-zindelijke kinderen van verschillende leeftijden werden geïncludeerd. Studies met een slechte kwaliteitsbeoordeling op basis van studiekwaliteit, effectiviteit, gedefinieerde uitkomsten en resultaten, werden uitgesloten. De onderzoekspopulatie varieerde van kinderen met een (verdenking op) UWI tot gezonde kinderen zonder UWI, van 0 tot 18 jaar oud. De groepsgrootte varieerde tussen 30 en 1067 patiënten. In de studies werden wisselende definities voor contaminatie in kweek aangehouden, waaronder mengflora van elke concentratie, elke groei van $<10^5$ kve/mL, mengflora van $<10^5$ kve/mL en 'elk resultaat afgegeven als contaminatie'. De enige geïncludeerde RCT (Vaillancourt, 2007) vergeleek de contaminatie van gewassen versus ongewassen midstream bij 350 zindelijke kinderen van 2 tot 18 jaar oud met indicatie voor urinekweek. Van de overige niet-gerandomiseerde studies werd in 9 studies naar gewassen midstream gekeken, in 8 studies naar urinezak en in 4 studies naar opvangpads.

Niet-zindelijke kinderen

El-Naggar (2010) randomiseerde 48 premature neonaten (gemiddelde gecorrigeerde amenorroeduur van 31 weken) naar katheterisatie of suprapubische aspiratie. Prematuren met neurologische of gastro-intestinale aandoening, anomalieën, gebruik van sedatie/analgetica werden uitgesloten. Contaminatie en pijn (grimassen tijdens procedure) werd *single-blind* gemeten.

In de prospectieve cross sectionele studie van Eliacic (2016) werd de contaminatie en praktische haalbaarheid van katheterisatie en suprapubische aspiratie vergeleken bij 95 kinderen <12 maanden met een UWI. Bij katheterisatie werd vooraf gereinigd met chloorhexidine. In de gecontamineerde kweken overheersten enterokokken ten opzichte van *E. coli*. Er was sprake van selectiebias gezien alleen bij kinderen met een positieve katheterisatie kweek een aspiratie ter controle verricht werd.

Ho (2014) vergeleek contaminatie en praktische haalbaarheid in een prospectieve studie naar gewassen midstream en opvangpads (zie bijlage Praktische methoden voor urineopvang) in 22 niet-zindelijke kinderen tot 3 jaar oud (33 geïncludeerd, echter maar 22 ondergingen beide opvangmethoden) met verdenking UWI. Ouders werden geïnstrueerd om het reinigen en beide opvangtechnieken zelf uit te voeren.

Megged (2017) onderzocht in een prospectieve studie de contaminatie in urinekweek van initial stream en midstream katheterisatie. Kinderen <2 jaar oud met verdenking UWI (n=199) werden geïncludeerd. De eerste 2 ml katheterurine werd opgevangen als initial stream in een steriele tube, de daaropvolgende urine werd opgevangen als midstream monster.

De prospectieve, niet-vergelijkende studie van Ouellet-Pelletier (2016) includeerde 199 kinderen tussen 3 en 24 maanden oud met koorts en indicatie voor diagnostische

katheterisatie. Vragenlijsten over gerelateerde complicaties en klachten werden 7 tot 10 dagen na katheterisatie bij ouders van patiënten afgenomen.

Tosif (2017) beschreef de contaminatie en praktische haalbaarheid van gewassen midstream in 217 niet-zindelijke kinderen (2 tot 48 maanden oud). In deze niet-vergelijkende studie werden 247 opvangpogingen verricht. Na reiniging van de genitaliën door de staf werden ouders geïnstrueerd voor het opvangen.

In een prospectieve observationele studie vergeleek Verliat-Guinaud (2015) de contaminatie in urinekweek tussen katheterisatie en urinezak met een beginstroom en late stroom opvang in 94 niet-zindelijke kinderen tot 3 jaar oud met verdenking UWI. Na reiniging met zeep en water werd de urinezak opgeplakt en pas verwijderd bij succesvolle opvang of bij ontlasting contaminatie. Bij katheterisatie werden de eerste ml urine weggegooid om contaminatie te minimaliseren.

Zindelijke en niet-zindelijke kinderen

In een multicenter, prospectieve cohort vergeleek Hay (2016) gewassen midstream versus opvangpads in een eerstelijnssetting in Engeland en Wales. Er werden 4808 kinderen <5 jaar oud presenterend met acuut ziek zijn of UWI-klachten geïnccludeerd. Er werd een subanalyse gedaan tussen kweekresultaten in een eerstelijns- en een onderzoekslaboratorium. Er werd een gewassen midstream bij zindelijke kinderen gedaan en alleen bij niet-zindelijke kinderen indien ouders dit wilden proberen. Resultaten werden niet apart vermeld voor zindelijke en niet-zindelijke kinderen. Ouders werden geïnstrueerd om vooraf te reinigen. Tevens werden commensale bacteriën en plaveisel epitheelcellen in de urinekweek beschreven.

Resultaten

Urinezak

De mate van contaminatie in urinezakmonsters in niet-zindelijke kinderen varieerde tussen 26,6% en 67,6% in 5 studies in de review (LaRocco, 2015) van matige kwaliteit. Er werd onvoldoende beschreven hoe lang de urinezak opgeplakt bleef en hoe vaak gecontroleerd werd. Er was sprake van heterogeniteit in het reinigen en opplakken van de zak (door getrainde verpleging of door de ouders van de patiënt) en minimale variatie in afkapwaarde voor contaminatie. Verliat-Guinaud (2015) beschreef een zeer lage contaminatie (9,6%), echter, deze studie is niet meegenomen in de analyse wegens hoog risico op bias (hoge loss to follow-up en eerste studie naar een nieuw type opvangzak).

Urinezak vergeleken met gewassen midstream, katheter en suprapubische aspiratie liet een significant hogere contaminatie in urinezak zien ($P < 0,001$) (LaRocco, 2015). Urinezak vergeleken met opvangpads liet geen significant verschil in contaminatie (OR 1,20 (0,72, 1,99)) zien in 3 studies (LaRocco, 2015) (I^2 31%).

Gewassen midstream

Studies met enkel niet-zindelijke kinderen beschreven contaminatie in 5% tot 39%, studies met zindelijke en niet-zindelijke kinderen beschreven een range van 2% tot 14%. LaRocco (2015) rapporteerde contaminatie tussen 15% en 27% in niet-zindelijke kinderen en 8% tot 14% in zindelijke en niet-zindelijke kinderen tot 18 jaar. Tosif (2017) rapporteerde contaminatie van 39% in niet-zindelijke kinderen van 0 tot 4 jaar, waarbij contaminatie significant hoger was in kinderen van 0 tot 6 maanden oud. De benodigde tijd tot opvang had geen effect op contaminatie. Een prospectieve studie (Ho, 2014) beschreef contaminatie van 5% onder niet-zindelijke kinderen, echter met hoge *loss to follow-up*. Hay (2016) beschreef onder 4808 kinderen contaminatie van 2%, 3% en 6% afhankelijk van de gekozen afkapwaarde voor contaminatie (respectievelijk $\geq 10^5 > 2$ organismen, $\geq 10^5 \geq 2$ organismen en

>10⁴ >2 organismen). Er werd geen onderscheid gemaakt tussen zindelijke en niet-zindelijke kinderen in deze studie.

In een gepoolde analyse van 4 studies (LaRocco, 2015) laat de gewassen midstream minder contaminatie zien dan opvang met urinezak (odds ratio (OR) 0,28 (95% CI 0,17 tot 0,46), heterogeniteit I² 61%) of met opvangpads (OR 0,32 (0,18 tot 0,57), I² 49%). Voor gewassen midstream vergeleken met opvangpads beschreef Hay (2016) een risk ratio van 6,67 (4,96 tot 8,96) (P <0,001) en Ho (2014) een niet-significant verschil in contaminatie. Een gewassen midstream gaf een significant lagere contaminatie dan ongewassen midstream (OR 0,27 (0,14 tot 0,51)) in een RCT van hoge kwaliteit (LaRocco, 2015).

Katheterisatie

LaRocco (2015) includeerde 1 retrospectieve studie die voor katheterisatie een contaminatie beschreef van 12% (97/599) bij niet-zindelijke kinderen. El-Naggar (2010) rapporteerde geen significant verschil in contaminatie tussen katheterisatie versus suprapubische aspiratie bij een gering aantal positieve kweken. Een observationele studie (Megged, 2017) beschreef contaminatie in 8 uit 199 urinemonsters (4%) bij een afkapwaarde van > 10.000 en 14 uit 199 (7%) bij de afkapwaarde >100 en < 10.000 in eerste stroom katheterisatie. Verliat-Guinaud (2015) beschreef 9% contaminatie bij 94 kinderen in een gecontroleerde studie. De studies hadden een onduidelijk, laag of hoog risico op bias. Daarnaast beschreef Eliacik (2016) een onverklaarbaar hoog aantal (71%) fout-positieve kweekresultaten vergeleken met suprapubische aspiratie. Opslag en transportcondities tussen monsternamen en in bewerking nemen in het laboratorium werden onvoldoende beschreven.

Belasting patiënt

El-Naggar (2010) beschreef pijn (in % tijd grimassen) tijdens suprapubische aspiratie en katheterisatie bij 23 premature neonaten waarbij significant meer pijn werd geobserveerd tijdens aspiratie (67% versus 34%, P=0,02). De fysiologische respons (verschil in hartritme en saturatie) verschilde niet significant.

Ouellet-Pelletier (2016) beschreef het aantal bijwerkingen binnen 7 tot 10 dagen na katheterisatie in een niet-vergelijkende studie met hoge biasrisico. In 21% werd minstens 1 bijwerking beschreven waarbij pijnlijke mictie en genitale pijn het meest genoemd werden. Slechts 1% bezocht een medische instelling wegens complicaties.

Praktische haalbaarheid

Het slagingspercentage van de procedure werd beschreven voor gewassen midstream, katheterisatie en suprapubische aspiratie. Een niet-vergelijkende studie (Tosif, 2017) naar gewassen midstream beschrijft een totaal slagingspercentage van 74% waarbij urineopvang na eerste poging succesvol was in 64%, gestaakt werd in 20% en gewassen midstream gemist werd in 16%. El-Naggar (2010) beschreef een niet-significant verschil in slagingspercentage tussen katheterisatie en suprapubische aspiratie (78% versus 60%, P=0,17). Eliacik (2016) verrichtte een controle-aspiratie bij 95 kinderen met een positieve kweek na katheterisatie waarbij suprapubische aspiratie succesvol was in 87,4%.

Tosif (2017) beschreef een benodigde mediane tijd van 30.5 minuten in de groep met een succesvolle eerste poging gewassen midstream, in de groep met een gestaakte poging bedroeg de mediane tijd 71 minuten. Daarnaast beschreef Ho (2014) de benodigde tijd voor gewassen midstream versus opvangpads bij 22 kinderen in een studie waarbij de mediane tijd voor gewassen midstream significant langer was dan opvangpads (108 (range 30 tot 330) versus 30 minuten (range 10 tot 1135, P<0,002). In deze studie met hoge biasrisico was sprake van een hoge mate van incomplete data.

Bewijskracht van de literatuur

Urinezak

De bewijskracht voor de uitkomstmaat contaminatie is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

Gewassen midstream

De bewijskracht voor de uitkomstmaat contaminatie is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat contaminatie in de vergelijking gewassen midstream, urinezak, opvangpads en midstream catch zonder reiniging vooraf is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Katheterisatie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat contaminatie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

Conclusies

Redelijk GRADE	Urinezakopvang resulteert waarschijnlijk in een hoog risico op contaminatie in een urinekweek (circa 27 tot 68%). <i>Bronnen: (LaRocco, 2015)</i>
Redelijk GRADE	Bij zindelijke kinderen resulteert gewassen midstream waarschijnlijk in een aanvaardbaar risico op contaminatie in een urinekweek, mits goed uitgevoerd (circa 2 tot 14%). Bij niet-zindelijke kinderen wordt contaminatie tussen 5 en 39% beschreven. <i>Bronnen: (LaRocco, 2015; Hay, 2016; Ho, 2014; Tosif, 2017)</i>
Laag GRADE	Gewassen midstream lijkt te kunnen resulteren in een lager risico op contaminatie dan opvang middels urinezak, opvangpads of midstream zonder reinigen. <i>Bronnen: (LaRocco, 2015; Hay, 2016; Ho, 2014; Tosif, 2017)</i>
Laag GRADE	Katheterisatie van niet-zindelijke kinderen lijkt in de meeste studies te resulteren in een aanvaardbaar risico op contaminatie (circa 2 tot 12%). <i>Bronnen: (LaRocco, 2015; El-Naggar, 2010; Megged, 2017; Tosif, 2017)</i>
- GRADE	Contaminatie zou mogelijk niet-significant verschillen tussen opvang middels katheterisatie en suprapubische aspiratie. <i>Bronnen: (El-Naggar, 2010)</i>

	<p>Contaminatie na katheterisatie zou mogelijk significant hoger zijn in beginstroom vergeleken met eindstroom katheterisatie.</p> <p><i>Bronnen: (Megged, 2017)</i></p> <p>NB Bovenstaande conclusies zijn gebaseerd op zeer kleine studies/studiepopulaties en moeten daarom met de grootste voorzichtigheid worden gelezen.</p>
--	--

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Alhoewel de praktische haalbaarheid groot is, geeft opvang door middel van urinezak een hoog risico op contaminatie bij niet-zindelijke kinderen. Alhoewel het risico op contaminatie bij gewassen midstream kleiner is dan bij een urinezak, blijft het risico aanwezig (circa 5 tot 39%). Reinigen vooraf (met water) leidt waarschijnlijk tot een lagere mate van contaminatie. Een belangrijke parameter hierbij is de variatie aan definities die worden gehanteerd voor contaminatie en de beschrijving van opslag- en transportcondities.

Bij zindelijke kinderen geeft de literatuur richting aan het feit dat midstream urineverzameling een acceptabel laag risico op contaminatie geeft ten opzichte van urineopvang door middel van een katheterisatie of suprapubische punctie.

In de literatuur werd een hogere contaminatie in gewassen midstream beschreven bij monsters van meisjes vergeleken met jongens (53% versus 32%, P 0.02).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De patiënt wil een betrouwbare methode van opvang van urine hebben die niet invasief en pijnlijk is. In dit opzicht prefereert men waarschijnlijk een niet-invasieve urineverzameling (gewassen midstream) boven een katheterisatie of suprapubische aspiratie.

Er werd meer pijn geobserveerd tijdens suprapubische aspiratie (67% versus 34%, P=0.02) bij neonaten vergeleken met katheterisatie. De fysiologische respons (verschil in hartritme en saturatie) verschilde niet significant.

Bij katheterisatie werd in 21% minstens 1 bijwerking beschreven waarbij pijnlijke mictie en genitale pijn het meest beschreven werden. Slechts 1% bezocht een medische instelling wegens bijwerkingen.

Haalbaarheid en implementatie

Voor gewassen midstream wordt een slagingspercentage van 74% beschreven waarbij urineopvang na eerste poging succesvol was in 64%, gestaakt werd in 20% en gewassen midstream gemist werd in 16%.

Een mediane tijd was 30.5 minuten in de groep met een succesvolle eerste poging gewassen midstream, in de groep met een gestaakte poging bedroeg de mediane tijd 71 minuten.

Er werd geen verschil in slagingspercentage tussen katheterisatie en suprapubische aspiratie (78% versus 60%, P=0,17) beschreven.

In 87,4% van patiënten met katheterisatie was suprapubische aspiratie ook succesvol.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Bij deze aanbeveling is overwogen:

Mogelijke pijn bij invasieve afnamemethodes zoals een katheterisatie of suprapubische aspiratie, alhoewel deze afnamemethodes doorgaans als gouden standaard worden gebruikt voor opvang van urine.

Het hogere risico op contaminatie en diagnostische onjuistheid van andere non-invasieve afnamemogelijkheden zoals een urinezak of urinepad.

Aanbevelingen

Vang bij zindelijke kinderen de urine op door middel van een gewassen midstream (zie bijlage voor methodes urineopvang).

Alhoewel het risico op contaminatie bij gewassen midstream kleiner is dan bij een urinezak, blijft het risico aanwezig (circa 5 tot 39%).

Omdat niet-zindelijke kinderen niet goed te instrueren zijn, is het risico op contaminatie bij gewassen midstream monsters aanzienlijk.

De praktische haalbaarheid en patiëntbelasting bij invasieve afnamemethodes zoals een katheterisatie of suprapubische aspiratie is minder gunstig vergeleken met gewassen midstream.

Vang bij niet-zindelijke kinderen de urine op door middel van een gewassen midstream of, wanneer hiermee geen urine wordt verkregen, een eenmalige katheterisatie met reiniging met water vooraf.

In de literatuur werd een hogere contaminatie in gewassen midstream beschreven bij monsters van meisjes vergeleken met jongens (53% versus 32%, P 0,02).

Overweeg bij niet-zindelijke kinderen een urinescreeningstest afgenomen middels een urinezak, indien gewassen midstream niet lukt, ter uitsluiting van een UWI (zie ook module 2.4).

Bij een afwijkende screening met urinezak dient men, voor het starten van behandeling, eerst urine te verkrijgen met een betrouwbare methode wegens het hoge risico op contaminatie in een urinezak monster.

Literatuur

- Altuntas, N., Tayfur, A. C., Kocak, M., Razi, H. C., & Akkurt, S. (2015). Midstream clean-catch urine collection in newborns: a randomized controlled study. *European journal of pediatrics*, 174(5), 577-582.
- Eliacik, K., Kanik, A., Yavascan, O., Alparslan, C., Kocyigit, C., Aksu, N., & Bakiler, A. R. (2016). A comparison of bladder catheterization and suprapubic aspiration methods for urine sample collection from infants with a suspected urinary tract infection. *Clinical pediatrics*, 55(9), 819-824.
- El-Naggar, W., Yiu, A., Mohamed, A., Shah, V., Manley, J., McNamara, P., & Taddio, A. (2010). Comparison of pain during two methods of urine collection in preterm infants. *Pediatrics*, 125(6), 1224-1229.
- Fernández, M. L. H., Merino, N. G., García, A. T., Seoane, B. P., de la Serna Martínez, M., Abad, M. T. C., & García-Pose, A. (2013). A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Archives of disease in childhood*, 98(1), 27-29.
- Hay, A., Birnie, K., Busby, J., Delaney, B., Downing, H., Dudley, J., ... & Hood, K. (2016). The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness.

- Ho, I. V., Lee, C. H., & Fry, M. (2014). A prospective comparative pilot study comparing the urine collection pad with clean catch urine technique in non-toilet-trained children. *International emergency nursing*, 22(2), 94-97.
- Kaufman, J., Fitzpatrick, P., Tosif, S., Hopper, S. M., Donath, S. M., Bryant, P. A., & Babl, F. E. (2017). Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: randomised controlled trial. *bmj*, 357, j1341.
- LaRocco, M. T., Franek, J., Leibach, E. K., Weissfeld, A. S., Kraft, C. S., Sautter, R. L., ... & Cornish, N. E. (2016). Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology reviews*, 29(1), 105-147.
- Megged, O., Zilberstein, L., Shalom, E. B., & Erlichman, M. (2017). Contamination of urinary cultures in initial-stream versus later-stream urine in children undergoing bladder catheterization for the diagnosis of urinary tract infection. *European Journal of Emergency Medicine*, 24(6), e17-e20.
- Ouellet-Pelletier, J., Guimont, C., Gauthier, M., & Gravel, J. (2016). Adverse events following diagnostic urethral catheterization in the pediatric emergency department. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 18(6), 437-442.
- Tosif, S., Kaufman, J., Fitzpatrick, P., Hopper, S. M., Hoq, M., Donath, S., & Babl, F. E. (2017). Clean catch urine collection: Time taken and diagnostic implication. A prospective observational study. *Journal of paediatrics and child health*, 53(10), 970-975.
- Tran, A., Fortier, C., Giovannini-Chami, L., Demonchy, D., Caci, H., Desmontils, J., ... & Berard, E. (2016). Evaluation of the bladder stimulation technique to collect midstream urine in infants in a pediatric emergency department. *PloS one*, 11(3), e0152598.
- Verliat-Guinaud, J., Blanc, P., Garnier, F., Gajdos, V., & Guignonis, V. (2015). A midstream urine collector is not a good alternative to a sterile collection method during the diagnosis of urinary tract infection. *Acta Paediatrica*, 104(9), e395-e400.

Bijlagen bij module 2.2

Praktische methoden voor urineopvang

Een gewassen midstream is de betrouwbaarste niet-invasieve methode om urine op te vangen. Bij niet-zindelijke kinderen kan een gewassen midstream echter veel tijd in beslag nemen. Er is een aantal praktische methoden beschreven om het verrichten van een gewassen midstream bij niet-zindelijke kinderen te versnellen, zonder de mate van contaminatie te verhogen.

Stimulatiemethode

Bij de stimulatiemethode wordt de blaas van de zuigeling gestimuleerd door te tikken op de onderbuik, gevolgd door het masseren van de onderrug.

1. Bied ruim voor het uitvoeren van de methode (> 20 minuten) voeding aan.
2. Reinig de genitalia. Houd een opvangcontainer gereed. Geef eventueel sucrose siroop.
3. Laat ouders/verzorgers de zuigeling optillen onder de oksels.
4. Verricht blaasstimulatie door voorzichtig te tikken op de suprapubische regio met een frequentie van 100 tikken per minuut, gedurende 30 seconden.
5. Masseer vervolgens de onderrug lumbaal met een circulaire beweging, gedurende 30 seconden.
6. Herhaal stap 4 en 5 tot de urine op gang komt. Vang de middenstroom urine op. (foto's + filmpje van methode staan in Herreros, 2013).

In twee recente studies op de SEH en de NICU werd een succespercentage (opvang < 3 of 5 minuten) beschreven in 56-78% (Altuntas, 2015; Tran, 2016).

Quick-Wee methode

Bij de Quick-Wee methode wordt de blaas van de zuigeling gestimuleerd door middel van massage met een nat gaasje op de blaasregio.

1. Bied ruim voor het uitvoeren van de methode (> 20 minuten) voeding aan.
2. Reinig de genitalia. Houd een opvangcontainer gereed.
3. Leg de zuigeling op de rug.
4. Masseer de suprapubische regio in een circulaire beweging met een nat gaasje.
5. Continueer de massage tot de urine op gang komt. Vang de middenstroom urine op. (foto's + filmpje uit Kaufman, 2017 https://www.youtube.com/watch?v=aEKMNT_SpM8)

In een recente studie onder kinderen van 1 tot 12 maanden werd een gewassen midstream < 5 minuten opgevangen in 30% in de Quick-Wee groep versus 9% in de controlegroep (Kaufman, 2017).

2.3 Bewaren en transport urinemonster

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht, maar wordt gebruik gemaakt van het verzamelde bewijs uit de oude richtlijn (2010).

Samenvatting literatuur

Resultaten

Tijd

In een Engelse studie is bij kamertemperatuur de toename in de urine van bacteriën die als een contaminant kunnen worden beschouwd, onderzocht als functie van de mate van vertraging van het transport van de urine. Hieruit kwam naar voren dat alle geïsoleerde bacteriën na ongeveer 8 uur exponentieel groeien, maar voor de meeste bacteriën geldt dat dit proces na ongeveer 4 uur begint (Wheldon, 1977).

Temperatuur en koeling

In een studie in Costa Rica (De la Cruz, 1971) werd het effect van tijd, temperatuur en glucoseconcentratie op de groei van twee initiële populaties, *E. coli* of *P. vulgaris*, in urinemonsters nagegaan. In urine zonder glucose veranderde het oorspronkelijk aantal bacteriën in de loop van de tijd niet of nauwelijks. Bij verschillende temperaturen bleven de populaties *P. vulgaris* onveranderd, *E. coli* nam iets toe. In glucose bevattende urine lieten alle bacteriestammen een reductie van de populatie zien 2 uur na incubatie bij -10°C; deze afname ging na 4 en 8 uur nog steeds door. Bij kamertemperatuur was er evenwel sprake van een gestage toename van het aantal bacteriën, dat na 4 uur was opgelopen tot tenminste 10⁵ kolonievormende eenheden. Bij 4°C trad er vrijwel geen verandering op.

In een Amerikaanse studie (Ryan, 1963) is nagegaan in hoeverre bacteriën (*E. coli*) zich vermenigvuldigen tijdens koeling. Gewassen midstream urine van 'normale' mannen en vrouwen werd bewaard bij verschillende temperaturen: 0,5; 5; 10 en 15°C. Bij 15°C trad substantiële groei op: binnen 24 uur met 30% en binnen 48 uur was er sprake van een toename met meer dan een factor 3. Bij 5°C was de bacteriepopulatie het meest stabiel.

Bewijskracht van de literatuur

Voor deze uitgangsvraag is de bewijskracht niet opnieuw beoordeeld en worden de conclusies van de oude richtlijn aangehouden.

Conclusie

GRADE	<p>Studies bevestigen dat maatregelen nodig zijn voor het bewaren van urine als een kweek van verse urine niet mogelijk is. Een kweek van urine die niet ouder is dan 4 uur lijkt een juiste indicatie te geven van de aan- of afwezigheid van bacteriën.</p> <p>Als het inzetten van een urinekweek binnen 4 uur niet mogelijk is, geeft gekoeld bewaren van urine bij circa 4°C geen verandering van bacteriepopulaties.</p> <p><i>Bronnen (Wheldon, 1977; De la Cruz, 1971; Ryan, 1963)</i></p>
--------------	--

Overwegingen

Naast conservering van urinemonsters door middel van koeling, bieden commerciële firma's producten aan ter conservering van urinemonsters. Deze producten remmen de groei van bacteriën in urine met behulp van boorzuur. De remming is reversibel en wordt opgeheven in het kweekproces. Alhoewel deze middelen in de klinische praktijk gebruikt worden, zijn wetenschappelijke publicaties over individuele producten beperkt aanwezig (Daley, 2018). De werkgroep is van mening dat wetenschappelijke publicaties wel aangeven dat conservering van urinemonsters met boorzuur bruikbaar is in de praktijk. Laboratoria kunnen gebruik maken van dergelijke producten na een goed uitgevoerde interne validatieprocedure. Hierbij is het belangrijk vast te houden aan de instructies van de firma. Tevens dient in de validatieprocedure rekening gehouden te worden met factoren die invloed hebben op de remming van bacteriegroei zoals het urinevolume dat toegevoegd wordt aan het stabilisatiemiddel, temperatuur en de maximaal toegestane tijd van conservering (Daley, 2018).

Aanbevelingen

Zet de analyse van een urinekweek binnen 4 uur na het verzamelen van de urine in. Indien dit niet mogelijk is:

- koel het monster direct na afname bij 4 °C in de koelkast, of
- gebruik commercieel beschikbare middelen gebaseerd op boorzuur om het urinemonster te conserveren.

Volg bij gebruik van boorzuur bevattende conserveermiddelen de instructies van de firma op om mogelijke toxische effecten op de bacteriën in het monster te voorkomen.

Literatuur

- Daley, P., Gill, Y., & Midodzi, W. (2018). Comparison of clinical performance of commercial urine growth stabilization products. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 92(3), 179-182.
- De la Cruz, E., Cuadra, C., & Mora, J. A. (1971). Effects of glucose, time and temperature on bacterial growth in urine. *Revista de biologia tropical*, 19(1-2), 153-158.
- Ryan, W. L., & Mills, R. D. (1963). Bacterial multiplication in urine during refrigeration. *The American journal of medical technology*, 29, 175.
- Wheldon, D. B., & Slack, M. A. R. Y. (1977). Multiplication of contaminant bacteria in urine and interpretation of delayed culture. *Journal of clinical pathology*, 30(7), 615-619.

2.4 Teststrategie bij vermoeden UWI

Inleiding

Voor urineonderzoek bij een verdenking op een UWI zijn er meerdere methoden beschikbaar. Een praktisch makkelijk uit te voeren test is de bepaling van leukocytanestrase en nitriet met behulp van een dipstick in verse urine. Een andere methode is het vaststellen van de concentratie van bacteriën en/of leukocyten in een vers urinemonster met behulp van geautomatiseerde urine analyzers of microscopie. Een urinekweek is, mits goed afgenomen, de gouden standaard maar de uitslag is niet direct beschikbaar. De vraag is welke test het meest accuraat is en toepasbaar in de praktijk.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. *Wat is de waarde van dipstick versus urinekweek voor het diagnosticeren van een UWI bij kinderen?*

P: kinderen met een verdenking op een UWI;

I: dipstick (nitriet, leukocytanestrase, eiwit, glucose, bloed);

C: urinekweek;

O: betrouwbaarheid diagnose (diagnostische parameters: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde), belasting kind, kosten en praktische haalbaarheid.

2. *Wat is de waarde van dipslide versus urinekweek voor het diagnosticeren van een UWI bij kinderen?*

P: kinderen met een verdenking op een UWI;

I: dipslide;

C: urinekweek;

O: betrouwbaarheid diagnose (diagnostische parameters: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde), belasting kind, kosten en praktische haalbaarheid.

3. *Wat is de waarde van microscopie versus urinekweek voor het diagnosticeren van een UWI bij kinderen?*

P: kinderen met een verdenking op een UWI;

I: microscopie (leukocyten/ witte bloedcellen/ pyurie, bacteriën);

C: urinekweek;

O: betrouwbaarheid diagnose (diagnostische parameters: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde), belasting kind, kosten en praktische haalbaarheid.

4. *Wat is de waarde van geautomatiseerde urinediagnostiek versus urinekweek voor het diagnosticeren van een UWI bij kinderen?*

P: kinderen met een verdenking op een UWI;

I: geautomatiseerde urinediagnostiek, bijvoorbeeld met behulp van flowcytometrie;

C: urinekweek;

O: betrouwbaarheid diagnose (diagnostische parameters: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde), belasting kind, kosten en praktische haalbaarheid.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een zo hoog mogelijke sensitiviteit/ negatief voorspellende waarde voor de sneldiagnostiek van UWI bij kinderen cruciale uitkomstmaten voor de besluitvorming; en een zo hoog mogelijke specificiteit/ positief voorspellende waarde bij hoge sensitiviteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 26 juni 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews (SRs), randomized controlled trials (RCT's), observationele vergelijkende studies en cohortstudies die rapporteerden over diagnostische waarde van dipstick, dipslide, microscopie of geautomatiseerde urinediagnostiek vergeleken met urinekweek voor de diagnostiek van UWI bij kinderen met een verdenking op een UWI, gepubliceerd vanaf 2010. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 404 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: SRs, RCT's, observationele vergelijkende studies die ten minste één van de volgende uitkomstmaten rapporteerden: de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV), negatief voorspellende waarde (NPV), belasting kind, kosten en praktische haalbaarheid. Wanneer deze studies niet beschikbaar waren werden ook niet-vergelijkende studies geïnccludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 59 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 47 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 12 studies definitief geselecteerd.

In totaal zijn 12 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden in totaal 12 studies geïnccludeerd die de diagnostische waarde van verschillende teststrategieën voor urineonderzoek bij verdenking op een UWI bij kinderen vergeleken. De meeste studies waren prospectieve cohortstudies. Bij alle studies werd urinekweek als referentietest beschouwd. Er zijn geen studies geïnccludeerd die de diagnostische waarde van dipslide bij verdenking op een UWI onderzochten.

Ikli (2017) gebruikte in totaal 8353 urinemonsters, waarvan 3895 samples van kinderen (0 tot 17 jaar). De samples werden getest met flowcytometrie (Sysmex UF-1000i) en urinekweek (afkappunt $>10^4$ CFU/mL). Verschillende afkappunten werden getest voor leukocyten en bacteriën in urine met behulp van flowcytometrie om maximale diagnostische waarden (sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV) te behalen vergeleken met de kweekresultaten.

Aaraj (2017) onderzocht de waarde van leukocyten in urine (pyurie) als een snel diagnostisch instrument om UWI te detecteren in vergelijking met urinekweek. De urinemonsters van 226 kinderen (46 jongens, gemiddelde leeftijd 5,0 jaar (SD 3,3)) werden onderzocht met microscopie (afkappunt >5 leukocyten per "high power field") en urinekweek (afkappunt $>10^4$ CFU/mL).

Yamasaki (2017) deed onderzoek naar de diagnostische waarde van pyurie (afkappunt > 20 leukocyten/ μ L) op basis van microscopie in vergelijking met urinekweek (afkappunt >10⁴ CFU/mL) bij 438 urinemonsters van 301 kinderen (51% jongens, mediane leeftijd 13 maanden (range 0 tot 21 jaar)) met een mogelijke UWI. Urine werd verzameld met transurethrale katheterisatie.

Yusuf (2017) onderzocht de diagnostische waarde van urine analyse met dipstick (Uriflet 9UB) en flowcytometrie (Sysmex UF-500i) in vergelijking met urinekweek (afkappunt >10⁵ CFU/mL). De totale onderzoeksgroep bestond uit 2351 patiënten. Er werden subgroepanalyses gedaan, onder andere voor de groepen van 0 tot 24 maanden (n=361) en 3 tot 17 jaar (n=216).

Duong (2016) analyseerde urinemonsters van 1521 kinderen (0 tot 6 jaar) opgenomen op de spoedeisende hulp met een verdenking op UWI. De samples werden getest met flowcytometrie (Sysmex UF-100 op leukocyten, erythrocyten en bacteriën), dipstick analyse (positiviteit voor leukocytanestrase en/of nitriet) en urinekweek (afkappunt >10⁴ CFU/mL).

Velasco (2015) onderzocht de diagnostische waarde van dipstick analyse in een prospectieve multicenter studie in 19 ziekenhuizen, bij kinderen jonger dan 90 dagen opgenomen op de (pediatrische) eerste hulp met een verdenking op een UWI. De urine samples van 3401 kinderen werd gebruikt (60% jongen, gemiddelde leeftijd 46,6 dagen; SD 23,6). De waarde van dipstick (Combur-test strips, positiviteit voor leukocytanestrase en/of nitriet) werd vergeleken met urinekweek (afkappunt >50.000 CFU/mL).

Kanegaye (2014) analyseerde urinemonsters van 342 kinderen jonger dan 4 jaar (41% jongen, gemiddelde leeftijd 8 maanden; 95% BI 3,6 tot 14,3) opgenomen op de spoedeisende hulp met een verdenking op UWI. De samples werden getest met flowcytometrie (Sysmex UF-1000i op leukocyten en bacteriën), dipstick (leukocytanestrase en/of nitriet) en urinekweek (afkappunt >5.10⁴ CFU/mL). Optimale afkappunten werden bepaald voor leukocyten (≥ 10 -200/ μ L) en/of bacteriën (≥ 50 -500/ μ L) in urine in het geval van flowcytometrie, en positiviteit voor leukocytanestrase (trace, 1+, 2+) en/of nitriet in het geval van dipstick analyse.

Ohja (2014) onderzocht de diagnostische waarde van 110 urinemonsters van kinderen jonger dan 14 jaar met een verdenking op UWI (geslacht niet gerapporteerd). De samples werden getest met dipstick (positiviteit voor leukocytanestrase en/of nitriet) en microscopie (afkappunt 10 leukocyten per high power field)) met urinekweek (afkappunt > 10⁵ CFU/mL) als referentietest.

Glissmeyer (2014) vergeleek de diagnostische waarde van dipstick analyse (leukocytanestrase en/of nitriet positief) en microscopie (afkappunt >10 leukocyten per high power field) of een combinatie van die testen met urinekweek (afkappunt >50.000 CFU/mL) bij kinderen tot 90 dagen oud. In totaal werden 6394 urinemonsters geïncubeerd. Er werden ook subgroepanalyses uitgevoerd voor de groepen kinderen van 1 tot 28 dagen (N=1745) en 29 tot 90 dagen oud.

Ramlakhan (2011) onderzocht de diagnostische waarde van dipstick analyse (Multistix 10SG) in 321 urinemonsters van kinderen jonger dan 2 jaar met een verdenking op UWI (37% jongen, gemiddelde leeftijd 9,3 maanden; range 2 dagen-24 maanden). Positiviteit voor leukocytanestrase, nitriet, erythrocyten, eiwit of combinaties van deze parameters werden

afgezet tegen urinekweek (afkappunt $>10^5$ CFU/mL bij clean catch en $>10^4$ CFU/mL bij katheter of suprapubische aspiratie).

Lunn (2010) analyseerde 280 urinemonsters van 263 kinderen tussen 1 maand en 9 jaar (54% jongen, mediale leeftijd 10 jaar en 2 maanden). De resultaten van dipstick analyse (Multistix 8 SG, positiviteit voor leukocytanesterase en/of nitriet) en flowcytometrie (Sysmex UF-100, combinatie van bacteriën en leukocyten in urine) werden afgezet tegen urinekweek (afkappunt $>10^5$ CFU/mL).

Coulthard (2010) onderzocht de diagnostische waarde van urineonderzoek met microscopie (bacterieconcentratie, afkappunt ≥ 10 bacteriën/high power field) en dipstick analyse (Combur 9, positiviteit voor leukocytanesterase en/of nitriet) vergeleken met urinekweek (afkappunt $<10^5$ CFU/ml).

Resultaten

In tabel 2.3 is een overzicht te vinden van de nauwkeurigheid van de verschillende teststrategieën. Hieronder worden de resultaten per parameter uitgewerkt.

1. Dipstick

1.1 Leukocytanesterase

1.1.1 Diagnostische waarde

De diagnostische waarde van de parameter leukocytanesterase door middel van dipstick analyse als criterium voor de aan- of afwezigheid van een UWI is in 6 van de geïnccludeerde studies bepaald ten opzichte van de gouden standaard urinekweek (Duong, 2016; Kanegaye, 2014; Ohja, 2014; Ramlakhan, 2011; Velasco, 2015; Yusuf, 2017). De sensitiviteit en specificiteit van leukocytanesterase met behulp van dipstick analyse voor UWI variëren van respectievelijk 73 tot 89% en 55 tot 99%. De positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV) variëren van respectievelijk 24 tot 92% en van 90 tot 99%.

Resultaten voor de uitkomstmaten belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid werden niet gerapporteerd.

1.2 Nitriet

1.2.1 Diagnostische waarde

De diagnostische waarde van de parameter nitriet door middel van dipstick analyse als criterium voor de aan- of afwezigheid van UWI is in 6 van de geïnccludeerde studies bepaald ten opzichte van de gouden standaard urinekweek (Duong, 2016; Kanegaye, 2014; Ohja, 2014; Ramlakhan, 2011; Velasco, 2015; Yusuf, 2017). De sensitiviteit en specificiteit voor UWI met behulp van de parameter nitriet in dipstick variëren van respectievelijk 33 tot 67% en 81 tot 100%. De PPV en NPV variëren van respectievelijk 45 tot 99% en van 82 tot 97%.

Resultaten voor de uitkomstmaten belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid werden niet gerapporteerd.

1.3 Leukocytanesterase en Nitriet

1.3.1 Diagnostische waarde

De diagnostische waarde van positiviteit voor de parameters nitriet én leukocytanesterase met behulp van dipstick analyse als criterium voor de aan- of afwezigheid van UWI is in 4 van de geïnccludeerde studies bepaald ten opzichte van de gouden standaard urinekweek (Lunn, 2010; Ohja, 2014; Ramlakhan, 2011; Velasco, 2015). De sensitiviteit en specificiteit voor UWI indien zowel nitriet als leukocytanesterase positief zijn met behulp van dipstick analyse

variëren van respectievelijk 35 tot 86% en 83 tot 99%. De PPV en NPV variëren van respectievelijk 51 tot 94% en van 82 tot 99%.

Resultaten voor de uitkomstmaten belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid werden niet gerapporteerd.

1.4 Leukocytanesterase of Nitriet

1.4.1 Diagnostische waarde

De diagnostische waarde van positiviteit voor de parameters leukocytanesterase of nitriet met behulp van dipstick analyse als criterium voor de aan- of afwezigheid van UWI is in 6 van de geïncludeerde studies bepaald ten opzichte van de gouden standaard urinekweek (Duong, 2016; Glissmeyer, 2014; Kanegaye, 2014; Lunn, 2010; Ramlakhan, 2011; Velasco, 2015). De sensitiviteit en specificiteit voor UWI indien leukocytanesterase of nitriet positief was met behulp van dipstick analyse variëren van respectievelijk 84 tot 95% en van 50 tot 98%. De PPV en NPV variëren van respectievelijk 20 tot 92% en van 95 tot 100%.

Resultaten voor de uitkomstmaten belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid werden niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor dipstick analyse versus urinekweek is met 2 niveaus verlaagd vanwege imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen) en inconsistentie (heterogeniteit tussen studies).

Conclusies

Dipstick

Laag GRADE	Voor de teststrategie dipstick met de parameter leukocytanesterase bij kinderen met een verdenking op een UWI lijkt de sensitiviteit te variëren tussen 73 en 89% en de specificiteit tussen 55 en 99%. <i>Bronnen: (Duong, 2016; Kanegaye, 2014; Ohja, 2014; Ramlakhan, 2011; Velasco, 2015; Yusuf, 2017)</i>
Laag GRADE	Voor de teststrategie dipstick met de parameter nitriet bij kinderen met een verdenking op een UWI lijkt de sensitiviteit te variëren tussen 33 en 67% en de specificiteit tussen 81 en 100%. <i>Bronnen: (Kanegaye, 2014; Ohja, 2014; Ramlakhan, 2011; Velasco, 2015; Yusuf, 2017)</i>
Laag GRADE	Voor de teststrategie dipstick met de parameter leukocytanesterase in combinatie met nitriet bij kinderen met een verdenking op een UWI lijkt de sensitiviteit te variëren tussen 35 en 86% en de specificiteit tussen 83 en 99%. <i>Bronnen: (Lunn, 2010; Ohja, 2014; Ramlakhan, 2011; Velasco, 2015)</i>
Laag GRADE	Voor de teststrategie dipstick met de parameter leukocytanesterase of nitriet bij kinderen met een verdenking op een UWI lijkt de sensitiviteit te variëren tussen 84 en 95% en de specificiteit tussen 50 tot 98%.

	Bronnen: (Duong, 2016; Glissmeyer, 2014; Kanegaye, 2014; Lunn, 2010; Ramlakhan, 2011; Velasco, 2015)
--	--

2. Dipslide

Er zijn geen studies geïncludeerd die de diagnostische waarde van dipslide bij verdenking op een UWI onderzochten.

3. Microscopie

3.1 Leukocyten

3.1.1 Diagnostische waarde

De diagnostische waarde van de parameter leukocyten is in 4 van de geïncludeerde studies bepaald ten opzichte van de gouden standaard urinekweek (Aaraj, 2017; Glissmeyer, 2014; Ohja, 2014; Yamasaki, 2017). De sensitiviteit en specificiteit voor UWI met behulp van de parameter leukocyten in microscopie variëren van respectievelijk 66 tot 91% en 56 tot 91%. De PPV en NPV variëren van respectievelijk 41 tot 68% en van 75 tot 99%.

Resultaten voor de uitkomstmaten belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid werden niet gerapporteerd.

3.2 Bacteriën

3.2.1 Diagnostische waarde

De diagnostische waarde van de parameter bacteriën bepaald met microscopie is in 1 van de geïncludeerde studies bepaald ten opzichte van de gouden standaard urinekweek (Coulthard, 2010). De sensitiviteit en specificiteit voor UWI met behulp van de parameter bacteriën bepaald met microscopie waren in deze studie respectievelijk 100% en 69%. De PPV en NPV waren respectievelijk 41% en 100%.

Resultaten voor de uitkomstmaten belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid werden niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor de parameters leukocyten met behulp van microscopie versus urinekweek is met 2 niveaus verlaagd vanwege imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen) en inconsistentie (heterogeniteit tussen studies).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor de parameters bacteriën in microscopie versus urinekweek is met 2 niveaus verlaagd vanwege imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen en het geringe aantal patiënten).

Conclusies

Microscopie

Laag GRADE	Voor de teststrategie microscopie met de parameter leukocyten bij kinderen met een verdenking op een UWI lijkt de sensitiviteit te variëren tussen 66 en 91% en de specificiteit tussen 56 tot 91%. <i>Bronnen: (Aaraj, 2017; Glissmeyer, 2014; Ohja, 2014; Yamasaki, 2017)</i>
-----------------------	--

Laag GRADE	<p>Voor de teststrategie microscopie met de parameter bacteriën bij kinderen met een verdenking op een UWI lijkt de sensitiviteit 100% en de specificiteit 69%.</p> <p><i>Bronnen: (Coulthard, 2010)</i></p>
-----------------------	--

4. Geautomatiseerde urinediagnostiek door middel van flowcytometrie

4.1 Bacteriën

4.1.1 Diagnostische waarde

De diagnostische waarde van de parameter bacteriën bepaald met geautomatiseerde urinediagnostiek door middel van flowcytometrie is in 2 van de geïncludeerde studies bepaald ten opzichte van de gouden standaard urinekweek (Kanegaye, 2014; Yusuf, 2017). De sensitiviteit en specificiteit voor UWI met behulp van de parameter bacteriën bepaald met flowcytometrie variëren van respectievelijk 86 tot 95% en 96 tot 100%. De PPV en NPV variëren van respectievelijk 50 tot 87% en 98 tot 100%.

Resultaten voor de uitkomstmaten belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid werden niet gerapporteerd.

4.2 Leukocyten

4.2.1 Diagnostische waarde

De diagnostische waarde van de parameter leukocyten bepaald met geautomatiseerde urinediagnostiek met behulp van flowcytometrie is in 3 van de geïncludeerde studies bepaald ten opzichte van de gouden standaard urinekweek (Duong, 2016; Kanegaye, 2014; Yusuf, 2017). De sensitiviteit en specificiteit voor UWI met behulp van de parameter leukocyten bepaald met flowcytometrie variëren van respectievelijk 63 tot 100% en 40 tot 98%, afhankelijk van de gekozen afkapgrens (10 tot 200 leukocyten/ μ l). De PPV en NPV variëren van respectievelijk 27 tot 79% en 95 tot 100%.

Resultaten voor de uitkomstmaten belasting van het kind, kosten en praktische haalbaarheid werden niet gerapporteerd.

4.3 Leukocyten én bacteriën

4.3.1 Diagnostische waarde

De diagnostische waarde van de parameter leukocyten in combinatie met bacteriën bepaald met flowcytometrie is in 2 van de geïncludeerde studies bepaald ten opzichte van de gouden standaard urinekweek (Ikli, 2017; Kanegaye, 2014). De sensitiviteit en specificiteit voor UWI met behulp van de parameters leukocyten en bacteriën bepaald met flowcytometrie waren in de studie van Ikli respectievelijk 100% en 65% bij afkapgrenzen van 10 tot 30 leukocyten/ μ l en 30 tot 50 bacteriën/ μ l. De PPV en NPV waren in deze studie respectievelijk 24% en 100%. In de studie van Kanegaye varieerden de sensitiviteit en specificiteit voor UWI tussen respectievelijk 79 tot 100% en 82 tot 99% bij afkapgrenzen van 10 tot 250 leukocyten/ μ l en 50 tot 500 bacteriën/ μ l.

4.3.2 Kosten

In de studie van Ikli werd de mogelijke kostenbesparing berekend voor het gebruik van flowcytometrie in vergelijking met urinekweek. Daarvoor werden de kosten van elk sample berekend op basis van de prijs van alleen flowcytometrie test (€1,18) in het geval van een negatieve kweek en flowcytometrie test plus kweek (€4) voor een positieve kweek. De kostenbesparing van het achterwege laten van een kweek bij urinemonsters die negatief waren op basis van flowcytometrie, werd berekend. De kostenanalyse liet zien dat het

routinematig gebruik van flowcytometrie een kostenbesparing van €4034 kan geven in de groep kinderen van 6 tot 17 jaar (n=2622).

Resultaten voor de uitkomstmaten belasting van het kind en praktische haalbaarheid werden niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor flowcytometrie versus urinekweek is met 3 niveaus verlaagd vanwege imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen en het geringe aantal patiënten) en inconsistentie (heterogeniteit tussen studies).

Conclusies

Geautomatiseerde urinediagnostiek met behulp van flowcytometrie

Ze er la ag G R A D E	Voor de teststrategie geautomatiseerde urinediagnostiek door middel van flowcytometrie met de parameter bacteriën bij kinderen met een verdenking op een UWI lijkt de sensitiviteit te variëren tussen 86 en 95% en de specificiteit tussen 44 en 100%. <i>Bronnen: (Kanegaye, 2014; Yusuf, 2017)</i>
Ze er la ag G R A D E	Voor de teststrategie geautomatiseerde urinediagnostiek door middel van flowcytometrie met de parameter leukocyten bij kinderen met een verdenking op een UWI lijkt de sensitiviteit te variëren tussen 63 en 100% en de specificiteit tussen 40 en 98%. <i>Bronnen: (Duong, 2016; Kanegaye, 2014; Yusuf, 2017)</i>
Ze er la ag G R A D E	Voor de teststrategie geautomatiseerde urinediagnostiek door middel van flowcytometrie met de parameters leukocyten in combinatie met bacteriën bij kinderen met een verdenking op een UWI kan de sensitiviteit mogelijk worden geschat op 79-100% en de specificiteit tussen 55 en 99%. <i>Bronnen: (Ikli, 2017; Kanegaye, 2014)</i>

Tabel 2.3 Diagnostische waarde van teststrategieën voor UWI in geïncludeerde studies

Studie	N	Leeftijd	Cut-off kweek (CFU/ml)	%UWI	Index test	Parameter	Cut-off	NPV	PPV	Sens	Spec
Aaraj, 2017	226	0.5 tot 15 jaar	>10 ⁴	43,8%	Microscopie	Leukocyten	>5/HPF	75%	68%	69%	75%
Coulthard, 2010	203	0 tot 18 jaar	>10 ⁵	17,7%	Microscopie	Bacteriën	>5/μL	100%	41%	100%	69%
Duong, 2016	1521	0 tot 16 jaar	>10 ⁴	16%	Dipstick	LE	Pos	97%	66%	89%	90%
					Flowcytometrie	Nitriet	Pos	93%	99%	67%	100%
						LE of nitriet	Pos	98%	67%	93%	90%
						Leukocyten	≥35/μL	100%	53%	100%	81%
Glissmeyer, 2014	6394	1 tot 90 dagen	>5.10 ⁴	12%	Dipstick Microscopie	LE of Nitriet	Pos	99%	67%	91%	94%
						Leukocyten	>10/μL	99%	59%	90%	91%
Ikli, 2017	3895	0 tot 17 jaar	>10 ⁴	10%	Flowcytometrie	Leukocyten of bacteriën	≥30 WBC/μL of ≥50 bact./μL	100%	23,7%	100%	65%
Kanegaye, 2014	342	0 tot 4 jaar	>10 ⁴	12%	Dipstick	LE	Pos	98%	92%	88%	99%
					Flowcytometrie	Nitriet	Pos	94%	88%	52%	99%
						LE of Nitriet	Pos	99%	87%	95%	98%
						Leukocyten	≥100/μL	99%	79%	86%	98%
					Bacteriën	≥250/μL	100%	87%	98%	98%	
Lunn, 2010	280 186	0 tot 19 jaar	>10 ⁵	10,2%	Dipstick	LE of nitriet	Pos	100%	20%	95%	72%
					Flowcytometrie	LE en Nitriet	Pos	97%	75%	63%	98%
						Bacteriën of leukocyten	>8040 bact./μl of <40 WBC/μl ¹	97%	75%	63%	98%
Ohja, 2014	110	0 tot 14 jaar	>10 ⁵	29%	Dipstick	LE	Pos	90%	44%	84%	55%
					Microscopie	Nitriet	Pos	85%	58%	66%	81%
						LE en Nitriet	Pos	92%	73%	86%	83%
						Leukocyten	≥10/HPF	84%	51%	66%	74%
Ramlahkan, 2011	321	0 tot 3 maanden	>10 ⁴	24,3%	Dipstick	LE	Pos	94%	42%	87%	61%
						Nitriet	Pos	82%	45%	43%	83%
						LE of nitriet	Pos	95%	37%	91%	50%
						LE en Nitriet	Pos	82%	70%	37%	95%

¹ En bacteriën aanwezig met een gemiddelde grootte > 18 μm.

Velasco, 2015	3401	0 tot 90 dagen	>5.10 ⁴	19.1%	Dipstick	LE	Pos	96%	72%	82%	92%
						Nitriet	Pos	87%	89%	37%	99%
						LE of nitriet	Pos	96%	71%	84%	92%
						LE en Nitriet	Pos	87%	94%	35%	99%
Yamasaki, 2017	438	0 tot 21 jaar	>10 ³	25.3%	Microscopie	Leukocyten	>20/μL	945%	41%	91%	56%
Yusuf, 2017	361	<2 jaar	>10 ⁵	14% ²	Dipstick	Nitriet	Pos	92%	76%	33%	99%
					Flowcytometrie	LE	≥50/μL	96%	31%	73%	79%
						Bacteriën	≥770/μl	98%	72%	86%	96%
	216	3 tot 17 jaar	>10 ⁵	14%	Dipstick	Leukocyten	≥52,5/μl	95%	31%	64%	64%
					Flowcytometrie	Nitriet	Pos	97%	50%	40%	100%
						LE	50/μL	99%	24%	86%	90%
Bacteriën	≥770/μl	100%	50%	95%	100%						
Leukocyten	≥52,5/μl	99%	27%	89%	80%						

AUC, Area under the curve; CFU, kolonie vormende eenheden; WBC, witte bloedcellen, LE, leukocytenesterase; sens; sensitiviteit; spec, specificiteit; NPV: negatief voorspellende waarde, PPV: positief voorspellende waarde, Pos: positief, UWI: urineweginfectie

² Percentage positieve urinekeek alleen berekend in de totale groep patiënten (0-99 jaar, n=2351)

Overwegingen

Voor urineonderzoek bij een verdenking op een UWI zijn er meerdere methoden beschikbaar. De urinekweek is de gouden standaard voor urineonderzoek bij verdenking op een UWI, maar heeft als nadeel dat een uitslag niet direct voor handen is. Snellere methoden zijn dipstick analyse op leukocytanestrase (met nitrietanalyse indien beschikbaar), microscopisch onderzoek op leukocyten en bacteriën en geautomatiseerde urinediagnostiek, bijvoorbeeld met behulp van flowcytometrie. De analyse dient plaats te vinden op een vers urinemonster, bij voorkeur binnen een uur na mictie.

Op grond van de gevonden verschillen tussen de methoden heeft de werkgroep besloten om bij kinderen van alle leeftijden ten minste leukocytanestrase en/of nitriet analyse middels dipstick uit te voeren, eventueel aangevuld met leukocyten of bacteriën bepaling middels geautomatiseerde urinediagnostiek of microscopie. De dipstick methode is eenvoudig implementeerbaar en heeft een acceptabele sensitiviteit en specificiteit voor UWI bij positiviteit voor leukocytanestrase of nitriet. Door dipstickanalyse te combineren met geautomatiseerde urinediagnostiek of microscopisch onderzoek kan de sensitiviteit verder worden verhoogd zodat het aantal vals negatieven tot een minimum wordt gereduceerd.

Microscopisch urineonderzoek heeft als voordeel dat zowel de leukocyten- als bacterieconcentratie kan worden ingeschat, maar is arbeidsintensief en vereist getraind personeel. Om deze reden wordt geautomatiseerde urinediagnostiek steeds meer toegepast in klinisch chemische laboratoria. De prestaties van deze apparatuur zijn afhankelijk van leverancier, type en patiëntpopulatie, maar moderne analyzers lijken vergelijkbare of betere resultaten te geven ten opzichte van microscopisch onderzoek of dipstick analyse (bijvoorbeeld Kanegaye, 2014) hetgeen de noodzaak voor manuele urinebeoordelingen reduceert.

De urinekweek blijft diagnostisch de gouden standaard. De diagnose UWI blijft altijd een combinatie van klachten van de patiënt en de uitslag van een betrouwbaar afgenomen urinekweek.

Aanbevelingen

Kinderen < 3 maanden

Verwijs kinderen jonger dan 1 maand met koorts en kinderen van 1 tot 3 maanden met koorts zonder focus naar de kinderarts voor verdere diagnostiek.

Vervolgens:

Neem een urinemonster af voor sneldiagnostiek (dipstick analyse op leukocytanestrase met nitrietanalyse indien beschikbaar), eventueel gecombineerd met geautomatiseerde of microscopische diagnostiek naar bacteriën en leukocyten).

Neem direct een urinemonster af voor een urinekweek.

Kinderen ≥ 3 maanden

Neem een urinemonster af voor sneldiagnostiek (dipstick analyse leukocytanestrase met nitrietanalyse indien beschikbaar, eventueel gecombineerd met geautomatiseerde of microscopische diagnostiek naar bacteriën en leukocyten).

Vervolgens:

- Zet een urinekweek in als een van de parameters positief zijn.

- Zet geen urinekweek in als alle parameters negatief zijn, tenzij daar aanwijsbare redenen voor zijn (zie aanbeveling urinekweek), en start geen antibiotica.

Geautomatiseerde urinediagnostiek

Stel bij gebruik van geautomatiseerde urinediagnostiek de diagnostische testkarakteristieken (sensitiviteit/specificiteit/negatief voorspellende waarde/positief voorspellende waarde) vast behorende bij de afkapgrenzen van de bacterie- en leukocytenconcentratie voor positiviteit van UWI.

Urinekweek

Neem altijd een urinekweek af:

- bij kinderen <jonger dan 1 maand met koorts;
- bij kinderen van 1 tot 3 maanden met koorts zonder focus;
- bij kinderen met een verdenking op een UWI voor start antibiotica;
- bij kinderen met een matig tot hoog risico op een ernstige ziekte;
- bij kinderen met koorts bij een andere focus dan een UWI, maar die niet conform de verwachting binnen 1 à 2 dagen reageert op een behandeling passend bij de werkdiagnose als klinische symptomen en uitslagen van sneltesten niet met elkaar overeenkomen.

Literatuur

- Aaraj, S., Farooqui, F., Halim, A., & Siddique, S. (2017). Validity of Pyuria in diagnosis of UTI in febrile pediatric patients keeping urine culture as gold standard. *Rawal Medical Journal*, 42(4), 550-553.
- Coulthard, M. G., Nelson, A., Smith, T., & Perry, J. D. (2010). Point-of-care diagnostic tests for childhood urinary-tract infection: phase-contrast microscopy for bacteria, stick testing, and counting white blood cells. *Journal of clinical pathology*, 63(9), 823-829.
- Duong, H. P., Wissing, K. M., Tram, N., Mascart, G., Lepage, P., & Ismaili, K. (2016). Accuracy of automated flow cytometry-based leukocyte counts to rule out urinary tract infection in febrile children: a prospective cross-sectional study. *Journal of clinical microbiology*, 54(12), 2975-2981.
- Ilki, A., Ayas, R., Ozsoy, S., & Soyletir, G. (2017). Cost-effectiveness of a new system in ruling out negative urine cultures on the day of administration. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36(7), 1119-1123.
- Kanegaye, J. T., Jacob, J. M., & Malicki, D. (2014). Automated urinalysis and urine dipstick in the emergency evaluation of young febrile children. *Pediatrics*, 134(3), 523-529.
- Lunn, A., Holden, S., Boswell, T., & Watson, A. R. (2010). Automated microscopy, dipsticks and the diagnosis of urinary tract infection. *Archives of disease in childhood*, 95(3), 193-197.
- Ojha, A. R., & Aryal, U. R. (2015). Profile of children with urinary tract infection and the utility of urine dipstick as a diagnostic tool. *Journal of Nepal Health Research Council*.
- Ramlakhan, S. L., Burke, D. P., & Goldman, R. S. (2011). Dipstick urinalysis for the emergency department evaluation of urinary tract infections in infants aged less than 2 years. *European journal of emergency medicine*, 18(4), 221-224.
- Velasco, R., Benito, H., Mozun, R., Trujillo, J. E., Merino, P. A., de la Torre, M., ... & Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. (2015). Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatrica*, 104(1), e39-e44.
- Yamasaki, Y., Uemura, O., Nagai, T., Yamakawa, S., Hibi, Y., Yamamoto, M., ... & Bo, Z. (2017). Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children. *Pediatrics International*, 59(7), 786-792.

Yusuf, E., Van Herendael, B., & van Schaeren, J. (2017). Performance of urinalysis tests and their ability in predicting results of urine cultures: a comparison between automated test strip analyser and flow cytometry in various subpopulations and types of samples. *Journal of clinical pathology*, 70(7), 631-636.

Bijlagen bij module 2.4

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – juli 2018	<p>1 exp Urinary Tract Infections/ or 'urinary tract infection*.ab,ti. or ((genitourinary or urogenitalis or urinary or urine or urologic) adj3 infect*).ab,ti. (64627)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2246972)</p> <p>3 ((test or urine) adj2 (strip or stick or dip* or bag or screening)).ti. or dipstick*.ti,ab,kw. or dipslide*.ti,ab,kw. or exp Diapers, Infant/ or diaper*.ti,ab,kw. or 'nappy pad*.ti,ab,kw. or MICROSCOPY/ or microscop*.ti,ab,kw. or (automated adj3 urinalysis).ti,ab,kw. or (flow adj2 cytometr*).ti,ab,kw. or ('uf 100*' or uf100* or iq200).ti,ab,kw. (782382)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (497)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2010 -Current") (188)</p> <p>= 188</p>	404
Embase (Elsevier)	<p>('urinary tract infection'/exp OR 'urinary tract infection*':ab,ti OR (((genitourinary OR urogenitalis OR urinary OR urine OR urologic) NEAR/3 infect*):ab,ti))</p> <p>AND (((((infan* OR newborn* OR new) AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under) AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm* OR 'pediatrics'/exp OR child*:ab,ti)</p> <p>AND ('test strip'/exp OR (((test OR urine) NEAR/2 (strip OR stick OR dip* OR bag OR screening)):ab,ti) OR dipstick*:ab,ti OR dipslide*:ab,ti OR 'infant diaper'/exp OR diaper*:ab,ti OR 'nappy pad*':ab,ti OR 'microscopy'/exp/mj OR microscop*:ab,ti OR ((automated NEAR/3 urinalysis):ab,ti) OR ((flow NEAR/2 cytometr*):ab,ti) OR 'uf 100*':ab,ti OR uf100*:ab,ti OR iq200:ab,ti)</p> <p>AND (english)/lim AND (2010-2018)/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 342</p>	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Uwaezuoke 2017	narrative review naar biomarkers
Stein 2015	EU guideline beschrijving
Larocco 2015	koelen, boorzuur valt m.i. onder vraag 2.6 hoe moet urinemonster bewaard en getransporteerd
Williams 2010	Resultaten en kwaliteitsbeoordeling individuele studies niet te herleiden.
Mori 2010	alle studies reeds in SR Williams 2010
Herráez 2018	andere populatie: volwassenen
Malia 2017	retrospective chart review, enkel meenemen indien niet genoeg prospectief
Hollingworth 2017	overlap Hay2016, test strategieën kosten vergelijking
Birnie 2017	overlap Hay2016, vergelijking labs

Velasco 2016	vergelijking threshold kweek in combinatie met dipstick, weinig toevoeging williams wellicht?
Milcent 2016	test niet specifiek voor UWI
Middelkoop 2016	Sysmex UF-1000i, echter volwassenen
Hay 2016	Development of score instrument with characteristics
Hay 2016	overlap Hay 2016
Hanna 2016	geen trial/review
Velasco 2015	risico UWI inschattingmodel na positieve dipstick
Shadgan 2015	kleine sample size voor alternatieve methode optical diagnosis, enkel n34
Sterry-Blunt 2015	andere populatie: volwassenen
Shah 2014	manuele vs geautomatiseerde microscopie
Lam 2014	andere populatie: volwassenen
Ho 2014	andere outcome
Dilek 2014	Microscopie: bloed parameters
Perkins 2012	overlap SR williams zonder analyses
Kjølvmark 2012	kleine sample size voor alternatieve methode: heparin binding protein, studie n78 met 15 UWI
Downing 2012	beschrijving DUTY study
Rahman 2011	No diagnostic accuracy data. Only 35 patients.
Shaikh 2018	ontwikkeling calculator voor inschatten UWI
Panghal 2018	Commentary
Herreros 2018	diagnostische waarde dipstick <90 dagen oud
Velasco 2017	Externe validatie predictiemodel
Chaudhari 2017	Prevalentie studie, geen diagnostische waarde
Chaudhari 2016	Retrospective automated microscopic urinalysis. Optimal urine white blood cell threshold for UTI
Kocer 2015	Onbekende leverancier van geautomatiseerde urine analyzer, enige bekende publicatie met dit apparaat.
Utsch 2014	narrative review
Clyne 2014	reactie op Glissmeyer
Laosu-Angkoon 2013	andere populatie, volwassenen
Knottnerus 2013	andere populatie
Kazi 2013	retrospective point of care urinalysis vs lab urinalysis (dipstick)
Huysal 2013	andere populatie: volwassenen
Williams 2012	narrative review
Luciano 2012	Development of combined score based on urinalysis
Rodriguez 2011	retrospectief dipstick vs sediment
Mintegi 2011	andere populatie: koorts eci
Hay 2011	narrative review
Lunn 2010	Hetzelfde artikel als 266
Concar 2018	Afwijkende cut-off voor positiviteit van urinekweek (10^3 KVE/ml)
Brilha, 2010	Flowcytometrie. Kinderen en volwassenen: geen separate analyse uitgevoerd voor kinderen

2.5 Anamnese en lichamelijk onderzoek na diagnose UWI bij kinderen

Inleiding

Jonge kinderen worden meestal verwezen naar aanleiding van afwijkend urineonderzoek bij evaluatie van koorts e.c.i. zonder specifieke klachten. De diagnose UWI is, afhankelijk van de kwaliteit van het urineonderzoek, met meer of minder waarschijnlijkheid gesteld. Bij deze patiëntengroep is alleen heteroanamnese mogelijk en zijn klachten vaak onduidelijk. De kans op het vinden van een congenitale afwijking is in deze groep het grootst. De focus in de anamnese moet liggen bij prenataal gevonden afwijkingen en familiere aandoeningen. Indien er sprake is van een prenataal gevonden afwijking valt het kind onder de richtlijn antenatale hydronefrose (2019: moet nog door de betrokken verenigingen definitief worden geaccordeerd bij voltooien van deze richtlijn, link toevoegen).

Oudere kinderen, zeker als ze zindelijk zijn, worden meestal verwezen naar aanleiding van specifiekere klachten en betrouwbaarder urineonderzoek. Naast heteroanamnese draagt autoanamnese bij aan duiding van de klachten. Bij deze patiëntengroep zijn congenitale afwijkingen minder waarschijnlijk en moet de anamnese worden toegespitst op functionele zaken zoals plas-, poep en drinkgedrag en incontinentie voor urine en/of ontlasting. Congenitale afwijkingen met name VUR worden ook in deze groep regelmatig gevonden maar zijn vaak minder ernstig dan in de groep van jonge kinderen en moeten doorgaans worden beschouwd als secundair aan de functionele problemen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht, maar wordt gebruik gemaakt van het verzamelde bewijs uit de oude richtlijn (2010).

Samenvatting literatuur

Resultaten

In de aanbeveling zijn die factoren opgenomen die van belang zijn om in kaart te brengen. Deze gegevens kunnen helpen om in te schatten of de patiënt met een UWI een normaal of hoog risico heeft op onderliggende oorzakelijke factoren voor een recidief UWI en/of nefropathie.

Overwegingen

Er zijn bij deze uitgangsvraag geen overwegingen geformuleerd.

Aanbevelingen

De volgende risicofactoren voor onderliggende pathologie dienen te worden vastgelegd.

Anamnestic

- geschiedenis van vorige (waarschijnlijke of bevestigde) UWIs;
- prenataal gediagnosticeerde afwijkingen van de nier (met name de 20 weken echo);
- familiegeschiedenis van VUR of nieraandoeningen;
- episodes van recidiverende koorts zonder focus;
- obstipatie;
- problemen met het legen van de blaas; onder andere persen tijdens het plassen;
- slechte urinestraal.

Lichamelijk onderzoek

- bloeddruk;
- lengtegroei;

- buik: aspect (abnormale welving?), palpatie: colon, blaasmassa of andere buikmassa voelbaar?
- wervelkolom: abnormale sacrale beharing?
- lumbale wervelkolom palpatoir gesloten?
- externe genitalia: meatus normale positie?

Bij mannelijke zuigelingen: zorgvuldig letten op klinische verschijnselen van een obstructieve uropathie; zoals onbegrepen onrust en/of buikkrampen, persgedrag tijdens de mictie, zwakke straal.

Bij zindelijke kinderen: bij anamnestiche aanwijzingen voor mictiestoornissen en obstipatie, verricht nader onderzoek zoals mictiedagboek, uroflowmetrie en echografische bepaling van urineresidue in de blaas.

Zie ook: richtlijn Urine-incontinentie bij kinderen ([link toevoegen](#))

2.6 Anamnese en onderzoek na diagnose UWI bij kinderen

Inleiding

Het is belangrijk om de lokalisatie van een UWI te weten want die bepaalt in belangrijke mate de behandeling. Als anamnese en lichamelijk onderzoek geen aanknopingspunten opleveren zullen andere onderzoeksmethodes moeten worden aangewend om de lokalisatie van de UWI vast te stellen. Feitelijk gaat het niet zozeer om de lokalisatie als wel om de ernst van de infectie; is er sprake van alleen een cystitis of is er sprake van (bijkomende) nierweefselinvasie en betrokkenheid van de hoge urinewegen met systemische lichamelijke verschijnselen?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht, maar wordt gebruik gemaakt van het verzamelde bewijs uit de oude richtlijn (2010).

Samenvatting literatuur

Resultaten

Lokalisatie van een UWI op geleide van symptomen

De resultaten van een systematische review van vijf studies (Whitingl, 2006) zijn in bijgaande tabel 2.4 samengevat.

Tabel 2.4 Studieoverzicht (Whitingl, 2006)

Studie	Test details	Definitie van positief resultaat	Referentietest; definitie van positief resultaat	Sens (%)	Spec (%)
1. Biggi, 2001	Temperatuur	≥ 39,1 C	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	64,3	40,0
2. Buyan, 1993	Pijn in de zij; rillingen; misselijkheid; braken; koorts, gevoeligheid van costovertebrale hoek	Aanwezigheid van symptomen	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	57,1	100,0
3. Everaert, 1998	Niet vermeld	Symptomen van acute pyelonefritis	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	70,5	100,0
4. Fretzayas, 2000	Temperatuur	≥ 38 C	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	86,7	64,2
5. Landau, 1994	Lichamelijk onderzoek; leukocyten in het bloed; linksverschuiving of staafkernigen; urineanalyse; leukocyten in faeces in geval van diarree	Aanwezigheid van symptomen	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	98,0	32,9

Range				57,1 – 98,0	32,9 – 100,0
-------	--	--	--	-------------------	-----------------

Sens, sensitiviteit; spec, specificiteit

Lokalisatie van een UWI met behulp van laboratoriumtests

Het doel van de laboratoriumtests is om acute pyelonefritis te onderscheiden van cystitis.

In de systematische review van Whiting (2006) zijn drie studies opgenomen waarin de CRP-waarde van 20 mg/ml als afkapwaarde werd gekozen. Referentietest was een DMSA-scan. De sensitiviteit varieerde van 86 tot 100%, terwijl de specificiteit varieerde van 19 tot 60%. In 3 andere studies in deze review werden variabele afkapwaarden voor de CRP bepaling gehanteerd, van >20 mg/l tot >880 mg/l. De sensitiviteit varieerde van 64 tot 70%, terwijl de specificiteit varieerde van 19 tot 60%. In een in de review opgenomen studie met een extreem lage concentratie van 20 µg/l werd een sensitiviteit bereikt van 14% en een specificiteit van 100%.

In een Taiwanese studie (Lin, 2000) werd de bruikbaarheid bekeken van laboratoriumparameters om een UWI op te sporen bij kinderen met koorts (N=162; leeftijd < 8 weken) die zich presenteerden bij een spoedeisende hulp van een ziekenhuis. Er waren geen significante verschillen tussen de standaard urineanalyse, CRP of bezinking, maar wel voor het aantal leukocyten (in bloed of urine, $P < 0,05$). De meest gevoelige indicator voor een UWI was leukocyturie (aantal leukocyten $\geq 10/\mu\text{l}$): de sensitiviteit was 82% en de specificiteit 94%.

In een Italiaanse studie (Pecile, 2004) werd naar CRP en procalcitonine (PCT) gekeken. Bij afkapwaarden variërend van 0,5 tot 1,0 ng/ml PCT varieerde de sensitiviteit van 81 tot 91% en de specificiteit van 70 tot 94%. Bij een afkapwaarde van 20 en 50 mg/l CRP was de sensitiviteit respectievelijk 74 en 94% en de specificiteit 32 en 77%. Kinderen met matige tot ernstige acute pyelonefritis waren langer koortsig ($p=0,002$), hadden hogere PCT-waarden (4,48 ng/ml versus 0,44 ng/ml; $p < 0,0001$), een hogere CRP-waarde (106,0 versus 36,4 mg/l; $p < 0,001$) en meer erythrocyten in sediment (79,1 versus 33,0 mm/uur; $p=0,03$) dan kinderen met milde of geen acute pyelonefritis.

In een Zwitserse studie (Benador, 1998) werden PCT-waarden gemeten bij kinderen (gemiddelde leeftijd voor UWI 3 jaar; gemiddelde leeftijd voor acute pyelonefritis 42 maanden; range 1 maand tot 16 jaar) met klinische tekenen van een acute pyelonefritis en beoordeeld op voorspellend vermogen voor betrokkenheid van de nieren, zoals vastgesteld met een DMSA-scan. Tussen kinderen met cystitis en kinderen met acute pyelonefritis verschilden de waarden van enkele markers significant (zie onderstaande tabel 2.5).

Tabel 2.5 Markers cystitis en acute pyelonefritis (Benador, 1998)

	Kinderen met cystitis /infectie onderste urinewegen	Kinderen met acute pyelonefritis	P-waarde met betrekking tot toets op verschil van markers
Aantal leukocyten in bloed	10,9 ± 0,8 x 10 ⁹ /l	17,4 ± 0,9 10 ⁹ /l	<0,001
Procalcitonine-waarde	0,38 ± 0,19 mg/l	5,37 ± 1,9 mg/l	<0,001
CRP	30,3 ± 7,6 mg/l	120,8 ± 8,9 mg/l	<0,0001

Met betrekking tot het voorspellen van betrokkenheid van de nieren had CRP een sensitiviteit van 100%, maar een specificiteit van 26,1%; voor PCT zijn de waarden 70,3 % respectievelijk 82,6%.

Leroy (2005) analyseerde de relatie tussen PCT en VUR tijdens het optreden van een eerste UWI met koorts. Zij berekenden een OR van 4,9 (95% BI: 1,7 tot 14,0) na correctie voor potentiële confounders. In een secundaire analyse van prospectieve op ziekenhuizen gebaseerde cohortstudies van kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 4 jaar heeft Leroy (2007) de resultaten van onderzoek van 8 centra in 7 Europese landen naar de relatie tussen PCT en VUR gepoold. Nu werd een OR berekend van 2,5 (95% BI: 1,4 tot 4,4) na correctie voor potentiële confounders. De sensitiviteit van PCT was 75% (95% BI: 66 tot 83) voor alle graden van VUR terwijl de specificiteit 43% bedroeg (95% BI: 37 tot 48). In geval van VUR graad III-V was de sensitiviteit 89% (95% BI: 77 tot 95). Uit deze secundaire analyse werd niet duidelijk welke verschillen in sensitiviteit en specificiteit er werden gevonden tussen de participerende centra.

Huang (2007) evalueerde de voorspellende waarde van klinische variabelen voor het diagnosticeren van acute pyelonefritis wanneer Te-99m-DMSA-scan niet beschikbaar is. De sensitiviteit en specificiteit van een CRP-waarde van $\geq 66,4$ mg/L bij patiënten met meer dan 2 dagen koorts waren respectievelijk 71,6% en 72,5% en de sensitiviteit en specificiteit van een CRP-waarde van $> 27,3$ mg/L bij patiënten met ≤ 2 dagen koorts waren respectievelijk 68,6% en 66,1%.

Lokalisatie van een UWI met behulp van beeldvormend onderzoek

In sommige gevallen kan het nuttig zijn om in de acute fase acute pyelonefritis te onderscheiden van een infectie van de onderste urinewegen (cystitis) met behulp van beeldvormend onderzoek zoals echo (met of zonder Doppler), DMSA-scan of een MRI. Een MCG wordt hier niet voor gebruikt.

1. Echo onderzoek versus DMSA-scan

In de systematische review van Whiting (2006) zijn 18 studies opgenomen waarbij conventioneel echo onderzoek werd vergeleken met nierscintigrafie; in 14 gevallen was dit een DMSA-scan. In 10 van de 18 studies was het spectrum van patiënten niet adequaat. In slechts 3 van de 18 studies was de sensitiviteit 60% of meer; in 14 van de 18 studies daarentegen was de specificiteit 80% of hoger. Er was aanzienlijke heterogeniteit tussen studies waardoor eenduidige conclusies over de waarde van conventioneel echo-onderzoek lastig te trekken zijn.

In een Israëliëse studie (Halevy, 2004) is de accuratesse van een Doppler echo onderzocht bij kinderen met een UWI (N=57; gemiddelde leeftijd 22 maanden). Voor het opsporen van een acute pyelonefritis liet de power Doppler echo een sensitiviteit zien van 87% en een specificiteit van 92%; met een Tc-99m-DMSA als referentietest. In een andere Israëliëse studie (Bykov, 2003) werd eveneens met een Tc-99m-DMSA als referentietest de accuratesse van een power Doppler echo nagegaan met het oog op een acute pyelonefritis. Sensitiviteit en specificiteit bedroegen 74 respectievelijk 94%.

Uit een systematische review bleek dat een echo geringe diagnostische waarde heeft vergeleken met een DMSA scan (Westwood, 2005).

2. MRI/CT-scans versus DMSA-scan

In de systematische review van Whiting (2006) zijn 2 studies opgenomen waarin een MRI met gadolinium respectievelijk een CT werd vergeleken met een Tc-99m-DMSA om acute pyelonefritis op te sporen. De sensitiviteit/specificiteit waren 92/44% respectievelijk 56/100%. Een DMSA-scan wordt als de gouden standaard beschouwd om een infectie van het nierparenchym te lokaliseren.

Bewijskracht van de literatuur

Voor deze uitgangsvraag is de bewijskracht niet opnieuw beoordeeld en worden de conclusies van de oude richtlijn aangehouden (niet volgens GRADE-methodiek beoordeeld).

Conclusies

- GRADE	<p>De in de onderzoeken bestudeerde klinische kenmerken waren tamelijk divers en kunnen niet gebruikt worden om veranderingen als gevolg van pyelonefritis op een acute DMSA te voorspellen. Koorts lijkt een belangrijke indicator voor het hebben van een pyelonefritis.</p> <p><i>Bronnen: (Whiting, 2006)</i></p>
- GRADE	<p>Van de laboratoriumbepalingen kan procalcitonine vanwege de hoge sensitiviteit, worden gebruikt om infecties van de hogere urinewegen te onderscheiden van die van de lagere urinewegen. De overige laboratoriumbepalingen als CRP, leukocyten in bloed en urine en BSE, laten uiteenlopende diagnostische accuratesse zien met betrekking tot het lokaliseren van een UWI. Vanwege het hanteren van verschillende afknapwaarden en het geringe aantal studies zijn geen eenduidige conclusies te trekken ten aanzien van de mogelijkheden om infecties van de hogere urinewegen te onderscheiden van die van de lagere urinewegen.</p> <p><i>Bronnen: (Leroy, 2007; Lin, 2000; Pecile, 2004; Whiting, 2006; Benador, 1998; Huang, 2007; Leroy, 2005)</i></p>
- GRADE	<p>Conventioneel echo onderzoek heeft een geringe diagnostische waarde ten aanzien van het lokaliseren van een UWI.</p> <p><i>Bronnen: (Westwood, 2005; Whiting, 2006)</i></p> <p>Mogelijk hebben Doppler echo's meer diagnostische waarde.</p> <p><i>Bronnen: (Bykov, 2003; Halevy, 2004)</i></p>
- GRADE	<p>Met betrekking tot de diagnostische waarde van van MRI/CT zijn geen conclusies te trekken vanwege het geringe aantal studies.</p> <p><i>Bronnen: (Whiting, 2006)</i></p>

Overwegingen

Bij een patiënt met een UWI met of zonder koorts die goed opknapt van de behandeling met antibiotica binnen 48 uur, raadt de werkgroep af om standaard aanvullend bloedonderzoek te verrichten. In alle andere gevallen dient de behandeld arts aanvullend bloedonderzoek in overweging te nemen, op grond van de voorgeschiedenis van de patiënt, de mate van ziek zijn en bevindingen uit aanvullend beeldvormend onderzoek.

Aanbevelingen

Symptomen en laboratoriumtests

Bij kinderen met bacteriurie en koorts (temperatuur ≥ 38 °C) dient men ervan uit te gaan dat er sprake is van acute pyelonefritis. Dit geldt evenzo voor kinderen die zich presenteren met een temperatuur < 38 °C met slagpijn in de flank en bacteriurie.

Bij alle kinderen die bacteriurie en klachten, maar geen systemische tekenen hebben, dient te worden aangenomen dat er sprake is van cystitis.

Beeldvormend onderzoek

Routinematig gebruik van beeldvormende technieken om een UWI te lokaliseren wordt niet aanbevolen.

In de zeldzame gevallen dat het klinisch van belang is acute pyelonefritis aan te tonen dan wel uit te sluiten, wordt een DMSA-scan aanbevolen.

Literatuur

- Benador, N., Siegrist, C. A., Gendrel, D., Greder, C., Benador, D., Assicot, M., ... & Girardin, E. (1998). Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*, 102(6), 1422-1425.
- Bykov, S., Chervinsky, L., Smolkin, V., Halevi, R., & Garty, I. (2003). Power Doppler sonography versus Tc-99m DMSA scintigraphy for diagnosing acute pyelonephritis in children: are these two methods comparable?. *Clinical nuclear medicine*, 28(3), 198-203.
- Halevy, R., Smolkin, V., Bykov, S., Chervinsky, L., Sakran, W., & Koren, A. (2004). Power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute childhood pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*, 19(9), 987-991.
- Huang, D. T., Huang, F., Tsai, T., Tsai, J., Chiu, N., & Lin, C. (2007). Clinical differentiation of acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in children. *JOURNAL OF MICROBIOLOGY IMMUNOLOGY AND INFECTION*, 40(6), 513.
- Leroy, S., Romanello, C., Galetto-Lacour, A., Smolkin, V., Korczowski, B., Rodrigo, C., ... & Gervaix, A. (2007). Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *The Journal of pediatrics*, 150(1), 89-95.
- Leroy, S., Adamsbaum, C., Marc, E., Moulin, F., Raymond, J., Gendrel, D., ... & Chalumeau, M. (2006). Procalcitonin as a Predictor of Vesicoureteral Reflux in Children With a First Febrile Urinary Tract Infection. *The Journal of Urology*, 175(2), 728-729.
- Lin, D. S., Huang, S. H., Lin, C. C., Tung, Y. C., Huang, T. T., Chiu, N. C., ... & Yang, D. I. (2000). Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics*, 105(2), e20-e20.
- Pecile, P., Miorin, E., Romanello, C., Falletti, E., Valent, F., Giacomuzzi, F., & Tenore, A. (2004). Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*, 114(2), e249-e254.
- Westwood, M. E., Whiting, P. F., Cooper, J., Watt, I. S., & Kleijnen, J. (2005). Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC pediatrics*, 5(1), 2.
- Whiting, P., Westwood, M., Bojke, L., Palmer, S., Richardson, G., Cooper, J., ... & Kleijnen, J. (2006). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. In *NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries*. NIHR Journals Library.

2.7 Empirische behandeling antibiotica

Inleiding

In de huidige richtlijn uit 2010 wordt een aantal antibiotica vermeld, geschikt voor de behandeling van UWIs bij kinderen. Sinds 2010 is de resistentie tegen antibiotica toegenomen. De vraag is of het huidige beleid ten aanzien van de empirische behandeling van UWIs bij kinderen nog voldoet.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een empirische behandeling met antibiotica vergeleken met een controle of alternatief antibioticum bij kinderen met een UWI?

P: kinderen met een cystitis/pyelonefritis;

I: empirische behandeling met antibiotica;

C: controle/alternatief antibioticum (nitrofurantoïne, trimethoprim, amoxicilline/clavulaanzuur, augmentin, 1e generatie cefalosporine);

O: microbiologische genezing (microbiological cure), klinische genezing (clinical cure), herhaling (recurrence).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte microbiologische genezing, klinische genezing en herhaling van een UWI voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: er is sprake van microbiologische genezing als er geen persisterende bacteriurie na de behandeling is, er is sprake van klinische genezing als er geen terugkerende symptomen zijn van UWI en recidief gaat om terugkerende UWIs met hetzelfde micro-organisme.

De werkgroep definieerde vooraf geen klinisch (patiënt) relevant verschil. Daarom wordt de GRADE default grens aangehouden van 25% risicoverschil voor dichotome uitkomstmaten (grenzen bij RR=0,75 en RR=1,25).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 21 november 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews (SRs) en randomized controlled trials (RCT's) die de effectiviteit van een empirische behandeling met antibiotica onderzochten en een vergelijking rapporteerden van 1) soort antibiotica, 2) duur/frequentie behandeling en 3) wijze van toediening (oraal vs intraveneus), gepubliceerd vanaf 2010.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 285 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: SRs en RCT's die een empirische behandeling met antibiotica (soort, duur en wijze van toediening) vergeleken met een controle of alternatief antibioticum bij kinderen met een UWI, en ten minste één van de volgende uitkomstmaten rapporteerden: microbiologische genezing (microbiological cure), klinische genezing (clinical cure) en recidief (recurrence).

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 20 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 16 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 4 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Drie systematische reviews en 1 aanvullende RCT zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

1. Pyelonefritis

Strohmeijer (2014) evalueerde de voordelen en nadelen van antibiotica voor het behandelen van kinderen met acute pyelonefritis, met betrekking tot de soorten antibiotica, verschillende doseringen, verschillende duur van de behandeling, en verschillende manieren van toediening. Er werd gezocht in het Cochrane Renal Group's Specialised Register, CENTRAL, Medline, Embase, referentie lijsten van artikelen en conferentie verslagen tot april 2014. Gerandomiseerde en quasi-gerandomiseerde gecontroleerde trials werden geïnccludeerd die verschillende antibiotica met elkaar vergeleken, manier van toediening, frequenties of duur van behandeling bij kinderen van 0 tot 18 jaar met bewezen UWI en acute pyelonefritis. Er werden 27 studies geïnccludeerd, met in totaal 4452 kinderen. Voor deze literatuuranalyse werden alleen de resultaten van de studies gebruikt die verschillende antibiotica vergeleken of verschillende manieren van toediening (n=20). Verschillende korte en lange termijn uitkomsten werden meegenomen, waaronder persisterende symptomen, persistente bacteriurie en terugkerende UWI.

Vazouras (2018) deed een systematische review naar antibiotica voor febrile UWIs (acute pyelonefritis) in pediatrie klinische trials en voerde een meta-analyse uit naar de geobserveerde genezing (subgroep analyses uitgevoerd voor microbiologische en klinische genezing) en falen van behandeling. Er werd gezocht in Medline, Embase en Cochrane centrale database tussen 1990 en 2016. RCT's die data over klinische en/of microbiologische effectiviteit van antibiotica of andere soorten van antibacteriële of anti-inflammatoire middelen bij kinderen met een acute febrile UWI. Er werden 30 studies geïnccludeerd in de analyse, met in totaal 3913 kinderen van 1 week tot 18 jaar oud, 59% van deze totale groep was meisje. De genezing werd in 24 studies gerapporteerd. Er werden 10 verschillende intraveneuze en 12 verschillende orale antibiotica gebruikt in de studies. Penicilline, cefalosporine en aminoglycoside waren de meest gebruikte antibiotica.

Munir (2018) vergeleek de effectiviteit van orale fosfomycine met intraveneuze ceftriaxon voor behandeling UWI bij kinderen tot 16 jaar (n=390). Kinderen met een eerste UWI werden gerandomiseerd naar een groep die fosfomycine kreeg (N=195, gemiddelde leeftijd 9,4; SD 2,4 jaar) en een groep die ceftriaxon kreeg (N=195, gemiddelde leeftijd 9,3; SD 2,2 jaar). Als uitkomstmaat werd een negatieve urinekweek na 5 dagen gebruikt.

2. Cystitis

Fitzgerald (2012) evalueerde de voordelen en nadelen van antibiotica voor behandeling van lagere UWIs (cystitis) bij kinderen. Er werd gekeken naar soort antibiotica, duur en dosering en wijze van toediening. Er werd gezocht in het Renal Group's Specialised Register, CENTRAL, Medline en Embase tot april 2012. Gerandomiseerde en quasi-gerandomiseerde gecontroleerde trials werden geïnccludeerd die een antibiotica behandeling onderzochten voor bacteriologisch bewezen, symptomatische, lagere UWI bij kinderen van 0 tot 18 jaar in de eerstelijns gezondheidszorg setting. Er werden 16 studies geïnccludeerd, met in totaal 1116 kinderen. Voor deze literatuuranalyse werden alleen de resultaten van de studies gebruikt die verschillende antibiotica vergeleken of verschillende manieren van toediening.

Verschillende korte en lange termijn uitkomsten werden meegenomen, waaronder persisterende symptomen, persisterende bacteriurie, terugkerende symptomatische UWI en ontwikkeling van resistentie.

Resultaten

1. Pyelonefritis

A. Orale therapie versus intraveneuze therapie gevolgd door orale therapie bij pyelonefritis

1. Microbiologische genezing

Op basis van 1 studie vond Strohmeier (2014) geen verschil in effect op het aantal aanhoudende UWIs na 72 uur na start van de behandeling van orale therapie versus intraveneuze gevolgd door orale therapie (RR 1,10; 95% BI 0,07 tot 17,41).

In de RCT van Munir (2018) had de groep met orale therapie (fosfomycine) minder vaak een persisterende UWI na 5 dagen (27,7%) vergeleken met de groep die intraveneuze therapie (ceftriaxon) kreeg (40%). Dit resulteerde in een RR van 0,69 (95% BI 0,52 tot 0,92) ten gunste van de fosfomycine groep. Echter, in de ceftriaxon groep werd de intraveneuze therapie niet gevolgd door orale therapie zoals in de vergelijking van Strohmeier.

2. Klinische genezing

Op basis van 2 studies vond Strohmeier (2014) geen verschil in effect op de tijd tot verdwijnen van koorts van orale therapie versus intraveneuze gevolgd door orale therapie (gepooled gemiddeld verschil 2,05; 95% BI -0,84 tot 4,94).

3. Recidief

Op basis van 1 studie vond Strohmeier (2014) geen verschil in effect op het aantal terugkerende UWIs binnen 6 maanden uur van orale therapie versus intraveneuze gevolgd door orale therapie (RR totale UWI 0,65; 95% BI 0,28 tot 1,51; RR symptomatische UWI 0,67; 95% BI 0,27 tot 1,67).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat microbiologische genezing is met 2 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (incomplete rapportage van uitkomsten) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klinische genezing is met 1 niveau verlaagd gezien de brede betrouwbaarheidsintervallen door de grote standaarddeviaties rondom de gemiddelde duur van koorts (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidief is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke toewijzing van behandeling en incomplete rapportage van uitkomsten) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Laag GRADE	Orale therapie lijkt even effectief als intraveneuze gevolgd door orale therapie als het gaat om microbiologische genezing bij kinderen met acute pyelonefritis. <i>Bronnen: (Strohmeier, 2014)</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	Orale therapie is waarschijnlijk even effectief als intraveneuze gevolgd door orale therapie als het gaat om klinische genezing bij kinderen met acute pyelonefritis. <i>Bronnen: (Strohmeier, 2014)</i>
-----------------------	---

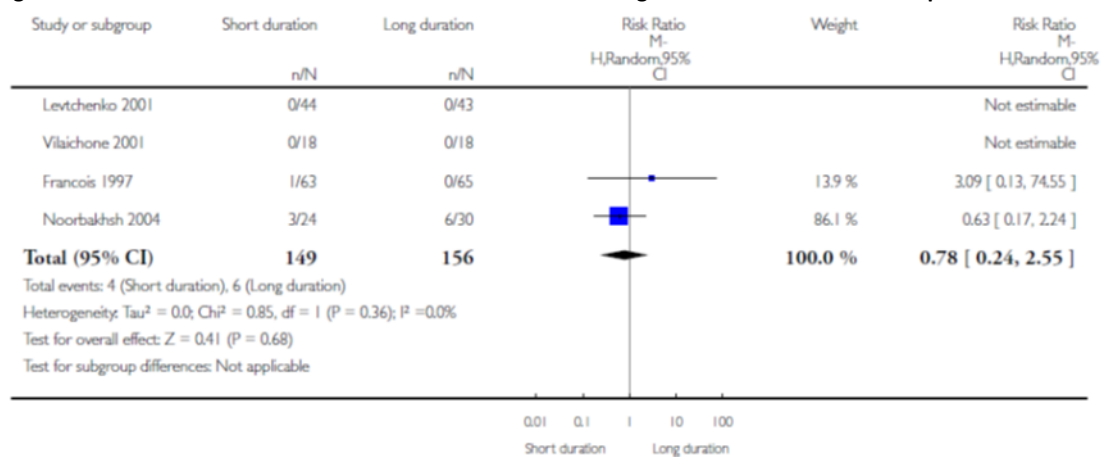
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van orale therapie op terugkeer van UWIs vergeleken met intraveneuze therapie bij kinderen met acute pyelonefritis. <i>Bronnen: (Strohmeier, 2014)</i>
------------------------	---

B. Kortdurende (3-4 dagen) intraveneuze gevolgd door orale therapie versus langdurende (7 tot 14 dagen) intraveneuze therapie bij pyelonefritis

1. Microbiologische genezing

Op basis van 4 studies (waarbij van 2 studies geen data gepoold kon worden) vond Strohmeier geen verschil in effect op persisterende bacteriurie na behandeling van kortdurende intraveneuze gevolgd door orale therapie versus langdurende intraveneuze therapie (gepoold RR 0,78; 95% BI 0,24 tot 2,55) (figuur 2.6).

Figuur 2.6. Persisterende bacteriurie van kortdurende versus langdurende intraveneuze therapie



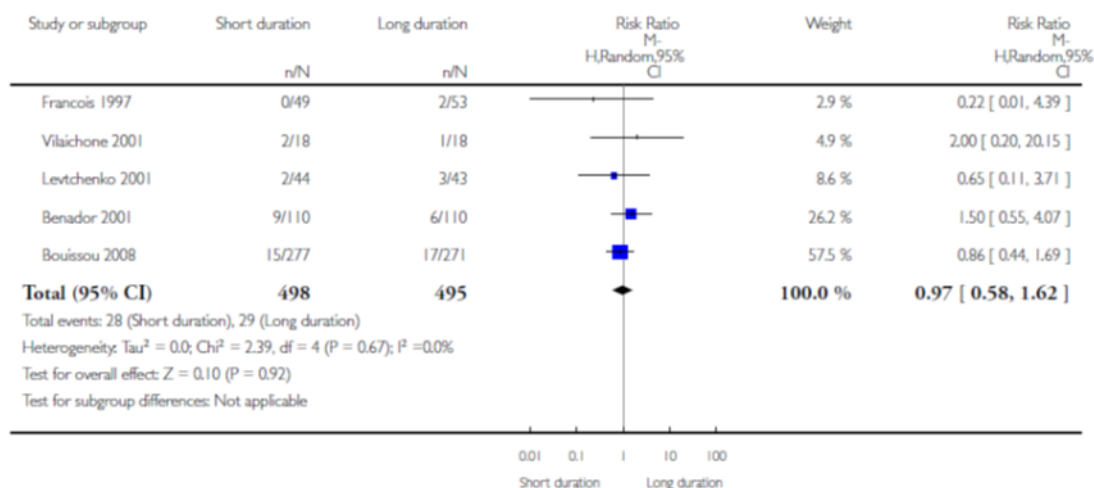
2. Klinische genezing

Strohmeier rapporteerde geen studies met als uitkomstmaat klinische genezing.

3. Recidief

Op basis van 5 studies vond Strohmeier geen verschil in effect op het aantal terugkerende UWIs binnen 6 maanden van kortdurende intraveneuze gevolgd door orale therapie versus langdurende intraveneuze therapie (gepoold RR 0,97; 95% BI 0,58 tot 1,62) (figuur 2.7).

Figuur 2.7 Terugkerende UWIs van kortdurende versus langdurende intraveneuze therapie



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat microbiologische genezing is met 2 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke of ontoereikende toewijzing van behandeling) en het geringe aantal patiënten en events (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidief is met 1 niveau verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke of ontoereikende toewijzing van behandeling).

Conclusies

Laag GRADE	Kortdurende (3 tot 4 dagen) intraveneuze gevolgd door orale therapie lijkt even effectief als langdurende (7 tot 14 dagen) intraveneuze therapie als het gaat om microbiologische genezing bij kinderen met acute pyelonefritis. <i>Bronnen: (Strohmeier, 2014)</i>
Redelijk GRADE	Kortdurende (3 tot 4 dagen) intraveneuze gevolgd door orale therapie is waarschijnlijk even effectief als langdurende (7 tot 14 dagen) intraveneuze therapie als het gaat om terugkeer van UWIs bij kinderen met acute pyelonefritis. <i>Bronnen: (Strohmeier, 2014)</i>

C. Verschillende antibiotica bij pyelonefritis

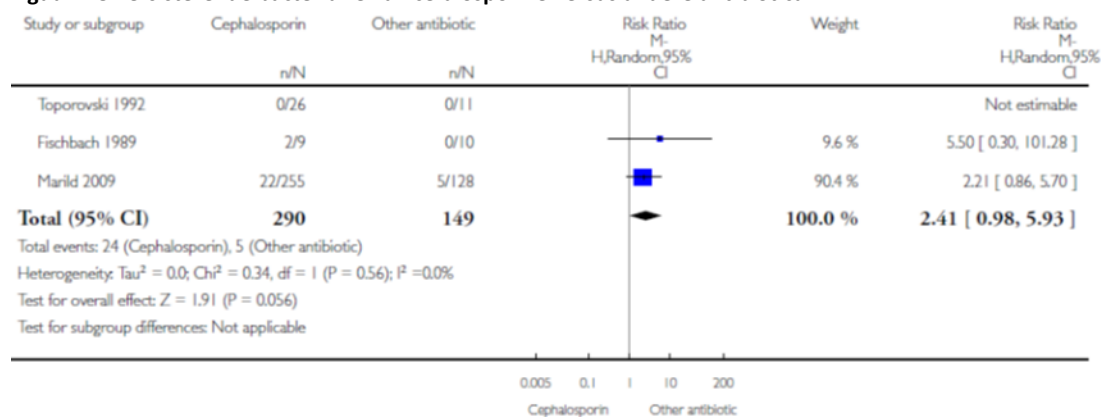
Strohmeier (2014) includeerde 7 studies die verschillende antibiotica met elkaar vergeleken. Geen van de onderzochte antibiotica had een voordeel bovenop het antibiotica waarmee het vergeleken werd. Vier studies vergeleken cefalosporine met amoxicilline/clavulaanzuur of TMP/SMX.

Vazouras (2018) extraheerde het genezingspercentage uit 24 studies, waarbij het genezingspercentage varieerde tussen 80 en 100% met een gemiddelde schatting van 95,3% (95% BI 82,8 tot 100%). Er was grote heterogeniteit tussen de studies (I² 76.7%). Daarom werden subgroepanalyses uitgevoerd voor type genezing (klinisch versus microbiologisch) en de timing van het meten van genezing (tijdens behandeling of aan het einde).

1. Microbiologische genezing

In een meta-analyse van 3 studies (waarbij van 1 studie geen data gepoold kon worden) vond Strohmeijer geen statistisch significant verschil op het aantal persisterende bacteriurie van derde generatie cefalosporine versus andere antibiotica (gepoold RR 2,41; 95% BI 0,98 tot 5,93) (figuur 2.8).

Figuur 2.8 Persisterende bacteriurie van cefalosporine versus andere antibiotica

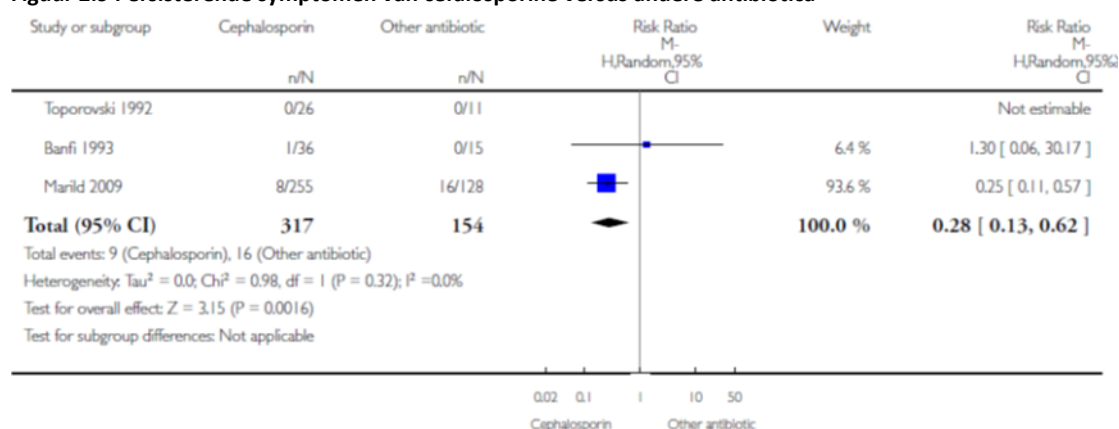


Vazouras (2018) vond een microbiologisch genezingspercentage van 97.3% (95% BI 98,7 tot 98,6) van alle antibiotica, gemeten in de intention to treat populatie. Dit waren echter maar 3 studies (Carpetsis, 2001; Francois, 1997; Marild, 2009).

2. Klinische genezing

In een meta-analyse van 3 studies (waarbij van 1 studie geen data gepoold kon worden) gaven orale ceftibuten een betere klinische genezing dan TMP/SMX (gepoold RR 0,28; 95% BI 0,13 tot 0,62) (figuur 2.9). Echter, 1 grote studie (Marild, 2009) droeg voor het grootste gedeelte bij aan de weging van de analyse. Marild definieerde klinische genezing als het verdwijnen van alle symptomen behorende bij de infectie binnen 10 dagen. Het is mogelijk dat er een cross-over was van symptomen behorende bij de infectie en symptomen door bijwerkingen van de medicatie zoals braken. Verder toonde de studie geen verschil in bacteriologische eliminatie ondanks dat 15% van de pathogenen verantwoordelijk voor de infectie resistent zijn tegen TMP/SMX vergeleken met 2% dat resistent was tegen ceftibuten.

Figuur 2.9 Persisterende symptomen van cefalosporine versus andere antibiotica

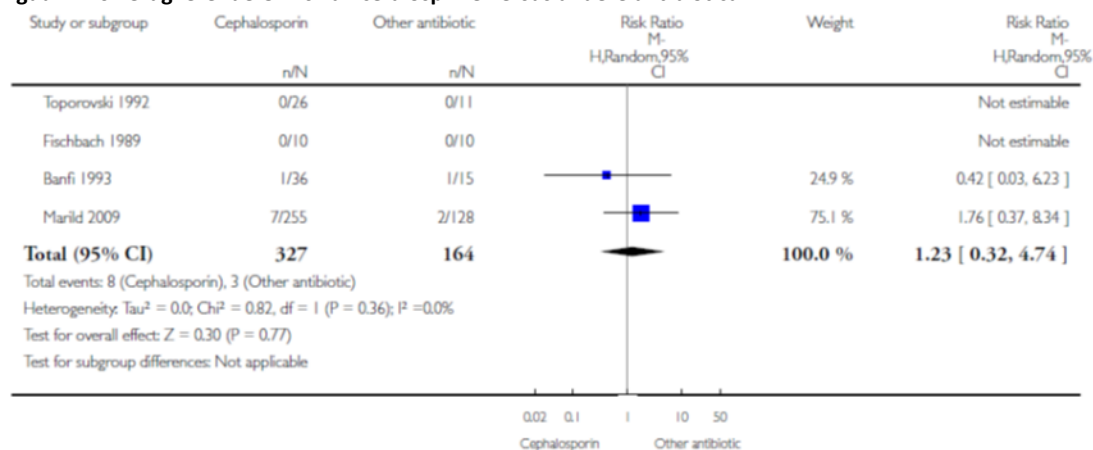


In de review van Vazouras (2018) was het klinische genezingspercentage 96,5% (91,1% BI tot 96,6), gemeten in de intention to treat populatie. Dit waren echter maar 3 studies (Carpetsis, 2001; Francois, 1997; Marild, 2009).

3. Recidief

In een meta-analyse van 4 studies (waarbij van 2 studies geen data gepoold kon worden) vond Strohmeijer geen verschil op het aantal terugkerende UWIs na de behandeling van derde generatie cefalosporine versus andere antibiotica (gepoold RR 1,23; 95% BI 0,32 tot 4,74) (figuur 2.10).

Figuur 2.10 Terugkerende UWIs van cefalosporine versus andere antibiotica



Bij 3,9% van kinderen (118/3002) met een pyelonefritis vond Vazouras een falende behandeling. Daarvan hadden 20 patiënten (16,9%) aanhoudende tekenen van een UWI tijdens de behandeling en 33 patiënten (28%) terugkerende UWI symptomen na de behandeling. Verder hadden 135 kinderen (4,5%) een microbiologisch gefaalde behandeling. Daarvan hadden 9 patiënten een aanhoudende positieve urinekweek en 77 patiënten (57%) een recidief van een uropathogeen. Onder de kinderen met een microbiologisch gefaalde behandeling werden bij 17,8% (24/135) pathogenen met resistentie tegen de gebruikte antibiotica gevonden en 29,6% (40/135) was gevoelig voor de gebruikte antibiotica. Resistentiegegevens ontbraken bij 51,1% (69/135) van de patiënten met microbiologisch falen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat microbiologische genezing is met 2 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke toewijzing van behandeling in verschillende studies) en het geringe aantal patiënten en events (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klinische genezing is met 2 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke toewijzing van behandeling in verschillende studies) en inconsistentie (meta-analyse wordt overheerst door enkele trial en inconsistentie met bacteriologische resultaten).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidief is met 2 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksofzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke toewijzing van behandeling in verschillende studies) het geringe aantal patiënten en events (imprecisie).

Conclusie

Laag GRADE	Derde generatie cefalosporinen lijken even effectief als andere antibiotica als het gaat om microbiologische en klinische genezing en terugkeer van UWIs bij kinderen met pyelonefritis. We zijn onzeker over het effect van andere antibiotica.
-----------------------	--

	Bronnen: (Strohmeier, 2014)
--	-----------------------------

2. Cystitis

A. Eenmalige dosis versus kortdurende (3-7 dagen) behandeling bij cystitis

1. Microbiologische genezing

Op basis van 2 studies vond Fitzgerald geen verschil in effect op persisterende bacteriurie na behandeling met een eenmalige dosis versus kortdurende behandeling (gepoold RR 1,30; 95% BI 0,65 tot 2,62).

2. Klinische genezing

Fitzgerald rapporteerde geen studies met als uitkomstmaat klinische genezing.

3. Recidief

Op basis van 2 studies vond Fitzgerald geen verschil in effect op het aantal terugkerende UWIs na behandeling met een eenmalige dosis versus kortdurende behandeling (gepoold RR 1.50; 95% BI 0,43 tot 5,26). In de groep met een eenmalige dosis antibiotica had 15% (11/75) een terugkerende UWI en in de groep met kortdurende behandeling 10% (7/70).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat microbiologische genezing is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke toewijzing van behandeling en blindering) en het geringe aantal patiënten en brede betrouwbaarheidsintervallen (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidief is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke toewijzing van behandeling en blindering) en het geringe aantal patiënten en brede betrouwbaarheidsintervallen (imprecisie).

Conclusie

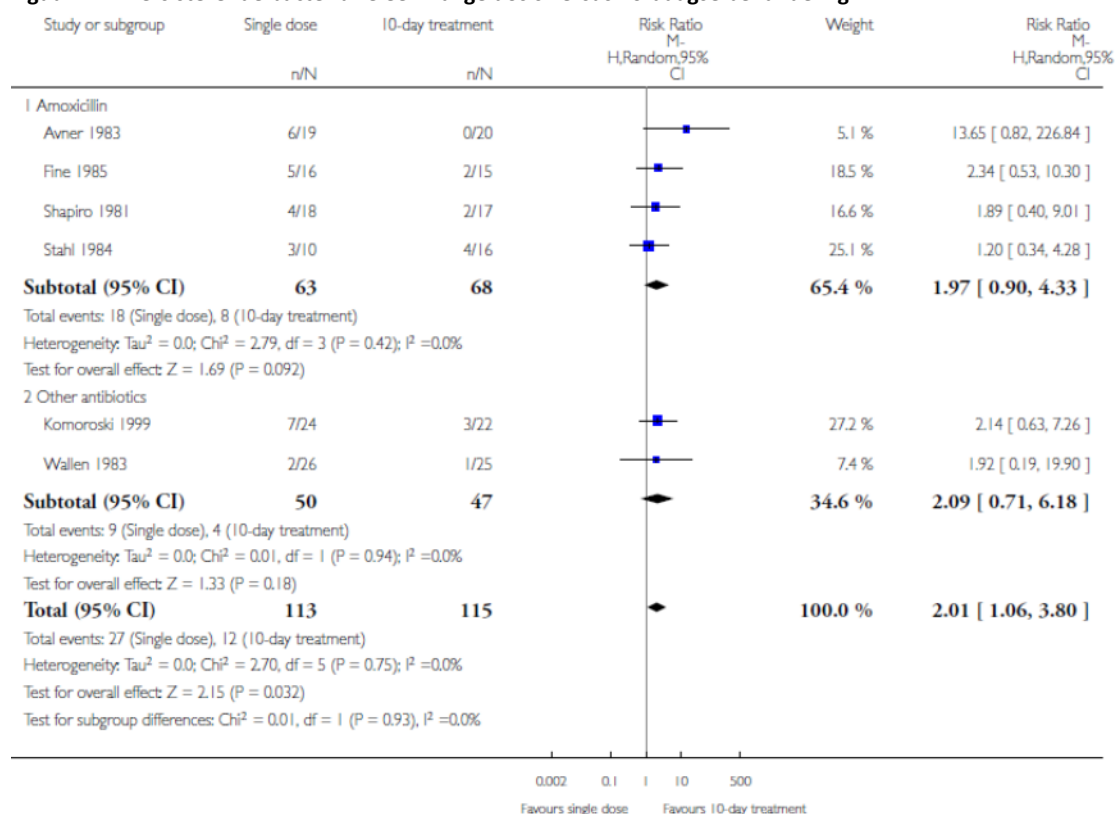
Ze er laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van een eenmalige dosis versus kortdurende (3 tot 7 dagen) behandeling op microbiologische genezing en recidief bij kinderen met cystitis. Bronnen: (Fitzgerald, 2012)
-------------------------------------	---

B. Eenmalige dosis versus langdurende (10 dagen) behandeling bij cystitis

1. Microbiologische genezing

Een conventionele 10-daagse antibiotische behandeling leidde tot statistisch significant meer kinderen zonder persisterende bacteriurie vergeleken met een eenmalige dosis antibiotica (gepoold RR 2,01; 95% BI 1,06 tot 3,80). Kinderen die een eenmalige dosis ontvingen hadden 2.01 hogere kans op een persisterende bacteriurie dan kinderen die een conventionele 10-daagse antibiotische behandeling ondergingen (figuur 2.11). De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt echter de default grens voor klinische besluitvorming. Een subgroep analyse voor type antibiotica (amoxicilline versus andere antibiotica) liet geen verschil zien.

Figuur 2.11 Persisterende bacteriurie eenmalige dosis versus 10-daagse behandeling



2. Klinische genezing

Op basis van 1 studie vond Fitzgerald geen verschil in effect op persistente symptomen na behandeling met een eenmalige dosis antibiotica versus conventionele 10-daagse antibiotica (RR 0,29; 95% BI 0,03 tot 2,50).

3. Herhaling

Op basis van 2 studies vond Fitzgerald geen verschil in effect op het aantal terugkerende symptomatische UWIs na behandeling met een eenmalige dosis antibiotica versus conventionele 10-daagse antibiotica (gepoold RR 1,38; 95% BI 0,55 tot 3,50). In de groep met een eenmalige dosis antibiotica had 22% (9/41) een terugkerende symptomatische UWI en in de groep met 10-daagse antibiotica 16% (6/38).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten microbiologische en klinische genezing is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke toewijzing van behandeling, randomisatie en blinding) en het geringe aantal patiënten en overlap van grens klinische besluitvorming (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidief is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias ten gevolge van onduidelijke toewijzing van behandeling en ITT-analyse) en het geringe aantal patiënten en brede betrouwbaarheidsintervallen (imprecisie).

Conclusies

Ze er laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van een conventionele 10-daagse antibiotische behandeling versus een eenmalige dosis antibiotica op persistente bacteriurie bij kinderen met cystitis.
-------------------------------------	--

Bronnen: (Fitzgerald, 2012)

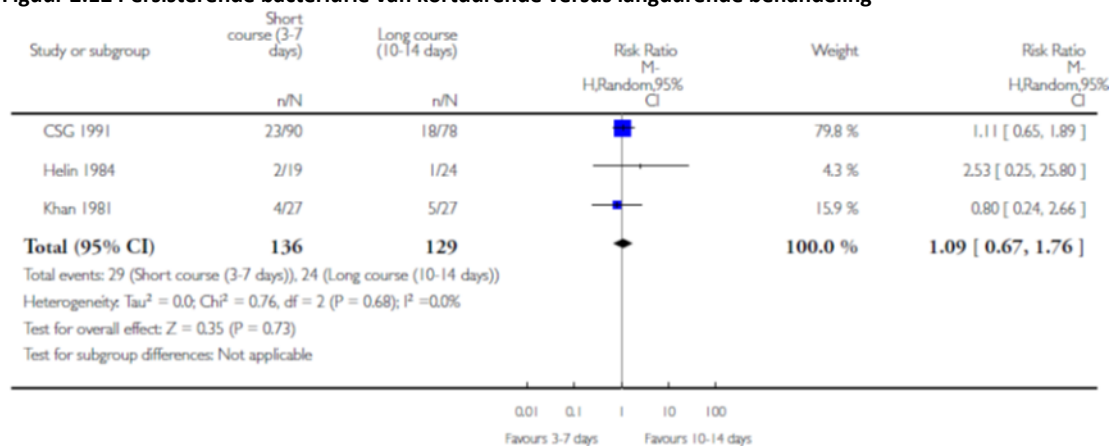
Zeer laag GRADE
 We zijn onzeker over het effect van een conventionele 10-daagse antibiotische behandeling versus een eenmalige dosis antibiotica op klinische genezing en recidief bij kinderen met cystitis.
 Bronnen: (Fitzgerald, 2012)

C. Kortdurende (3 tot 7 dagen) versus langdurende (10 tot 14 dagen) antibiotica bij cystitis

1. Microbiologische genezing

Op basis van 3 studies vond Fitzgerald geen verschil in effect op persisterende bacteriurie na behandeling met een kortdurende versus langdurende behandeling met antibiotica (RR 1,09; 95% BI 0,67 tot 1,76) (figuur 2.12).

Figuur 2.12 Persisterende bacteriurie van kortdurende versus langdurende behandeling



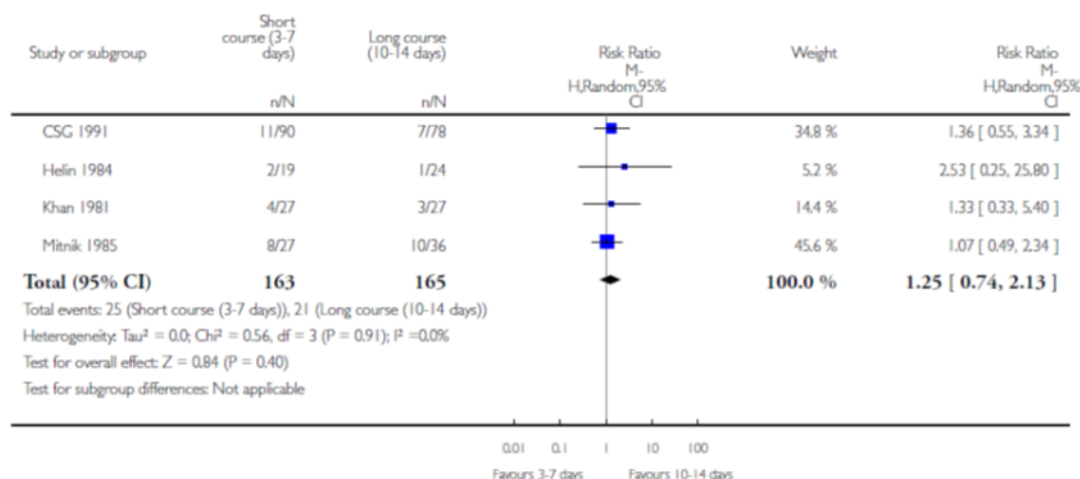
2. Klinische genezing

Fitzgerald rapporteerde geen studies met als uitkomstmaat klinische genezing.

3. Recidief

Op basis van 4 studies vond Fitzgerald geen verschil in effect op het aantal terugkerende symptomatische UWIs na behandeling met een kortdurende versus langdurende behandeling met antibiotica (RR 1,25; 95% BI 0,74 tot 2,13). In de groep met een 3-daagse behandeling had 15% (25/163) een terugkerende symptomatische UWI en in de groep met 10-daagse behandeling 13% (21/165).

Figuur 2.13 Terugkerende symptomatische UWIs van kortdurende versus langdurende behandeling



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten microbiologische genezing en herhaling is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias Ten gevolge van onduidelijke randomisering, blinding en toewijzing van behandeling) en het geringe aantal patiënten en brede betrouwbaarheidsintervallen (imprecisie).

Zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker over het effect van een kortdurende (3 tot 7 dagen) behandeling versus langdurende behandeling op microbiologische en klinische genezing en recidief bij kinderen met cystitis.</p> <p><i>Bronnen: (Fitzgerald, 2012)</i></p>
------------------------	--

D. Verschillende antibiotica bij cystitis

In de systematische review van Fitzgerald (2012) werden verschillende antibiotica met elkaar vergeleken, maar de resultaten zijn gebaseerd op weinig evidence en de vergelijkingen (netlimicine, trimetoprim en sulfamethoxazole) zijn niet meer relevant voor de huidige klinische praktijk. Daarom worden de verschillende antibiotica bij cystitis niet nader uitgewerkt.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

1. De keuze van antibioticum

Sinds de vorige richtlijn zijn geen relevante studies gepubliceerd, waarin verschillende antibiotica regimes met elkaar zijn vergeleken.

Voor de keuze van de empirische behandeling dient men rekening te houden met de lokale resistentiegegevens. Voor de gerichte behandeling is het gevoeligheidspatroon van de verwekker leidend.

De gevoeligheidspatronen van urinewegisolaten in Nederland zijn in te zien op de website van het RIVM (www.isis-web.nl). De vermelde resistentiegetallen zijn hoogstwaarschijnlijk hoger dan in werkelijkheid het geval is. Dit komt omdat lang niet altijd een kweek wordt

verricht bij een eerste episode van UWI en pas bij falen van de behandeling. *E. coli* is nog steeds veruit de meest voorkomende verwekker van UWIs, ook bij kinderen.

Cystitis

Nitrofurantoinen en fosfomycine tonen geringe resistentiepercentages (2016: 0.2 % respectievelijk 0.8 % en 2017: 0.2 % respectievelijk 0.6 %) bij *E. coli*. Beide middelen zijn geschikt voor de empirische behandeling van cystitis. Fosfomycine is niet geïndiceerd voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Nitrofurantoinen zijn ook geschikt voor de behandeling van enterokokken, maar onwerkzaam tegen *Proteus* soorten. Fosfomycine is niet werkzaam tegen enterokokken en bij *Proteus* en *Klebsiella* soorten moet rekening gehouden worden met resistentie.

Pyelonefritis

De op de ISIS-web vermelde resistentiepercentages van amoxicilline/clavulaanzuur zijn hoog, ca. een kwart van *E. coli* isolaten zou resistent zijn. De praktijk laat echter zien dat amoxicilline/clavulaanzuur nog steeds een bruikbaar middel is voor de behandeling van pyelonefritis bij kinderen, mede omdat het middel renaal geklaard wordt en daardoor hoge spiegels bereikt in de urine.

Ceftibuten werd in de richtlijn van 2010 genoemd als alternatief voor amoxicilline/clavulaanzuur. Dit is een oraal cefalosporine, dat qua werkzaamheid tussen die van 2e en 3e generatie cefalosporines in zit. Het middel kan gebruikt worden voor de orale behandeling van een pyelonefritis. Andere orale cefalosporines zoals cefuroximaxetil en cefalexin zijn alleen geschikt voor de behandeling van ongecompliceerde UWIs.

Voor de empirische intraveneuze behandeling van een pyelonefritis komen amoxicilline/clavulaanzuur, 2e (cefuroxim) of 3e generatie cefalosporines (cefotaxim of ceftriaxon) in aanmerking. Bij ernstig zieke kinderen is toevoeging van éénmalig gentamicine in de empirische behandeling gewenst. Ondanks dat er geen studies zijn naar empirisch cotrimoxazol of ciprofloxacin gebruik voor UWIs bij kinderen, zijn beide middelen bruikbaar ook omdat deze middelen oraal gegeven kunnen worden.

Onder druk van het gebruik van antibiotica worden bacteriën resistent. De in deze richtlijn aanbevolen antibiotica kunnen in de komende periode tot aan de volgende revisie onbruikbaar worden in de empirische behandeling. Kweken van urinemonsters is van groot belang om de gevoeligheidspatronen op de voet te kunnen volgen.

Aanbeveling

Behandel een eerste cystitis, na afname van een urinemonster voor kweek, empirisch met nitrofurantoinen of fosfomycine (≥ 12 jaar). Op basis van het antibiogram wordt therapie aangepast naar het meest smalle antibioticum..

2. De duur van de behandeling

Pyelonefritis

De literatuur, die sinds de vorige richtlijn is verschenen over de duur van de intraveneuze behandeling van pyelonefritis, geeft geen aanleiding het advies van 2010 aan te passen. Orale behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur gedurende 10 dagen bleek even goed als 3 dagen intraveneuze behandeling met ceftriaxon, gevolgd door 7 dagen amoxicilline/clavulaanzuur. Ook bij ceftibuten was er geen verschil tussen 14 dagen volledig orale behandeling met 3 dagen ceftriaxon gevolgd door 11 dagen ceftibuten. Pyelonefritis

kan dus met oraal amoxicilline/clavulaanzuur of ceftibuten behandeld worden zonder voorafgaande intraveneuze behandeling.

Cystitis

In de vorige richtlijn werden studies beschreven, die een kortdurende behandeling 2 tot 4 dagen vergeleken met behandeling gedurende 10 dagen. Sindsdien zijn studies gedaan naar het verschil tussen éénmalige dosering en 10 dagen behandeling. Alhoewel geen significant verschil werd gevonden tussen beide regimes, waren de aantallen onderzochte patiënten in alle studies gering en leek er een tendens naar vaker persisterende bacteriurie in de groepen, die één dosis kregen.

Een review uit 2012 over de vergelijking tussen 3 tot 7 dagen en 10 tot 14 dagen omvatte geen recente studies en levert geen aanvullende informatie op ten opzichte van de richtlijn uit 2010. Het advies om cystitis 2 tot 4 dagen te behandelen blijft gehandhaafd.

Aanbevelingen

Behandel een pyelonefritis met amoxicilline/clavulaanzuur of ceftibuten per os gedurende 10 tot 14 dagen. Pas zo nodig aan op geleide van het gevoeligheidspatroon van de verwekker van de infectie.

Wanneer orale antibiotica bij aanvang van behandeling niet gegeven kunnen worden, behandel dan eerst intraveneus gedurende 2 tot 4 dagen met een 2e of 3e generatie cefalosporine, gevolgd door orale antibiotica op geleide van het gevoeligheidspatroon.

Behandel cystitis gedurende 2 tot 4 dagen.

Regel, wanneer het kind niet wordt opgenomen, met de ouders of verzorgers een belafpraak voor 24 uur na starten van de behandeling om u ervan te vergewissen dat de behandeling is aangeslagen. Adviseer ouders om contact op te nemen wanneer het kind zieker wordt.

Literatuur

- Fitzgerald, A., Mori, R., Lakhanpaul, M., & Tullus, K. (2012). Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
- Strohmeier, Y., Hodson, E. M., Willis, N. S., Webster, A. C., & Craig, J. C. (2014). Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
- Vazouras, K., Basmaci, R., Bielicki, J., Folgori, L., Zaoutis, T., Sharland, M., & Hsia, Y. (2018). Antibiotics and cure rates in childhood febrile urinary tract infections in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*, 1-12.

Bijlagen bij module 2.7

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
1. Pyelonefritis							
Strohmeier, 2014	<p>Cochrane SR and meta-analysis of RCT's and quasi-RCT's</p> <p><i>Literature search up to April 2014</i></p> <p>A: Bakkaloglu, 1996 B: Banfi, 1993 C: Benador, 2001 D: Bocquet, 2012 E: Bouissou, 2008 F: Carapetis, 2001 G: Chong, 2003 H: Fischbach, 1989 I: Francois, 1997 J: Hoberman, 1999 K: Kafetzis, 2000 L: Levchenko, 2001</p>	<p>Inclusion criteria SR: Children 0-18 yrs with acute pyelonephritis treated either in hospital or as outpatients with antibiotics were Children with previously diagnosed urinary tract abnormalities including VUR or previous UTI could be included.</p> <p>Exclusion criteria SR: Patients considered to have asymptomatic bacteriuria or cystitis (UTI as</p>	<p>A: IV ceftriaxone: 50 mg/kg daily for 10 days B: Oral ceftibuten: 9 mg/kg/d (max 400 mg/d) for 10 days Treatment group 2 C: IV ceftriaxone: 50 mg/kg daily for 3 days; Oral cefixime: 4 mg/kg/dose, 2 doses/d for 12 days (days 4 to 15); Total 15 days D: Oral cefixime: 8 mg/kg single dose, then oral 4 mg/kg/dose twice daily for 10 days E: IV netilmicin: 7 mg/kg/d, days 1 and 2; • IV ceftriaxone: 50 mg/kg/d, days 1, 2 and 3; Oral antibiotics: days 4 to 8 (5 days) according to sensitivity; 8 days F: Daily IV gentamicin: < 5 years: 7.5 mg/kg/d; 5-10 years: 6 mg/kg/d; > 10 years: 4.5</p>	<p>A: IV cefotaxime: 50 mg/kg twice daily for 10 days B: Oral TMP/SMX: 8 mg/40 mg/kg/d (max 320/1600) for 10 days C: IV ceftriaxone: 50 mg/kg daily for 10 days; Oral cefixime: 4 mg/kg/dose, 2 doses/d for 5 days (days 11 to 15); Total 15 days D: IV ceftriaxone: 50 mg/kg daily for 4 days; • Oral cefixime: 4 mg/kg/dose twice daily for 6 days (days 5 to 10) E: IV netilmicin: 7 mg/kg/d, days 1 and 2; IV ceftriaxone: 50 mg/kg/d, days 1 to 8 F: IV gentamicin: same total dose each day as group 1 but given in three divided doses for 2.7 days (range 2 to 3.3) G: IV gentamicin: 6 mg/kg/d 8 hourly till</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u> A: NS B: 4-6 weeks C: 3 months D: 6-8 months E: 6-9 months F: 2 months G: 3 months H: 21 days I: 1 month J: 7 months K: 6 months L: 6 months M: 30 days N: 12 months O: 6 months P: 6 weeks Q: 6 weeks R: 5 weeks S: 6 weeks T: 6 months</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (total) A: not reported B: 34.6%</p>	<p><u>Outcome measures and effect size</u> A. Oral therapy versus sequential IV therapy and oral Therapy</p> <p><u>1. Microbiological cure</u> Defined as persistent UTI at 72 hours</p> <p>Effect measure: Risk Ratio (95% CI): N: 1.10 (0.07 to 17.41)</p> <p><u>2. Clinical cure</u> Defined as time to resolution of fever</p> <p>Effect measure: mean difference (95% CI): J: 0.80 (-4.41 to 6.01) N: 2.60 (-0.87 to 4.94)</p> <p>Pooled effect (random effects model): MD 2.05 (95% CI -0.84 to 4.94) favoring IV then oral therapy Heterogeneity (I²): 0.0%</p> <p><u>3. Recurrence</u> Defined as recurrent UTI <6 months</p>	<p>Brief description of author's conclusion: oral antibiotics alone are as effective as a short course (three to four days) of IV antibiotics followed by oral therapy for a total treatment duration of 10 to 14 days for the treatment of acute pyelonephritis in children</p> <p>Level of evidence: GRADE Comparison A. <u>1. Microbiological cure:</u> LOW Due to risk of bias (incomplete outcome data) and imprecision (small number of patients and events)</p> <p><u>2. Clinical cure:</u> MODERATE Due to imprecision (wide confidence intervals due to large standard</p>

<p>M: Marild, 2009 N: Montini, 2007 O: Neuhaus, 2008 P: Noorbakhsh, 2004 Q: Schaad, 1998 R: Toporovski, 1992 S: Vigano, 1992 T: Vilaichone, 2001</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: Turkey, tertiary IP B: South America/Europe, multicentre; IP/OP C: Switzerland, multicentre, tertiary hospitals D: France, multicentre (10); hospital ED E: France, multicentre (17) hospital IP</p>	<p>defined in Inclusions with no symptom or sign of systemic illness)</p> <p>27 studies included (20 for our analysis)</p> <p><u>N, mean age, sex</u> A: 100 patients, I1 8.1±3.6 yrs; I2 8.3±9 yrs, 22% male B: 124 patients, <12 y, 62% male C: 229 patients, 3 mo-16 yrs, 48% male D: 171 patients, I1 8.9±6 yrs; I2 10.6±7.6 yrs, 35% male E: 498 patients, I1 37; I2 31.3 yrs, 17% male F: 179 patients, 1 mo-12 yrs, 32% male G: 172 patients, 1 mo-13 yrs, 49% male, H: 20 patients, 0-18 yrs, 25% male</p>	<p>mg/kg/d; for 3.0 days (range 2 to 4) G: IV gentamicin: 5 mg/kg/d daily till resolution of fever (3.7 ±1.8 days) H: IV cefotaxime: 25 mg/kg/dose, 4 doses/d for 14 days I: IV ceftriaxone: 50 mg/kg/d, daily dose for days 1 to 4; IV netilmicin: 6 to 7.5 mg/kg/d in 3 divided doses for days 1 to 4; Oral cefixime: 4 mg/kg/dose, 2 doses/d for days 5 to 10 J: Oral cefixime: 16 mg/kg on day 1 then 4 mg/kg/dose, 2 doses/d for 13 days K: IV isepamicin: 7.5 mg/kg/dose, 2 doses/d for 10 to 14 days L: temocillin IV 3 days and then IV temocillin: dose (NS); Oral amoxicillin or amox/clav: 50 mg/kg/dose, 3 doses/d for further 14 days M: Oral ceftibuten: 9 mg/kg once/d for 10 days</p>	<p>resolution of fever (3.5 ± 1.8 days) H: IV amox/clav: 25 mg/kg/dose, 4 doses/d for 1 to 7; Oral amox/clav: 50 mg/kg/d days 8 to 14 I: V ceftriaxone: 50 mg/kg/d, daily dose for days 1 to 4; IV netilmicin: IV 6 to 7.5 mg/kg/d in 3 divided doses for days 1 to 4; IV ceftriaxone: 50 mg/kg/d as single dose for days 5 to 10 J: IV cefotaxime: 50 mg/kg/dose, 4 doses/d for 3 days or till afebrile for 24 hours; Oral cefixime: 16 mg/kg following IV cefotaxime for 1 day then 4 mg/kg/dose, 2 doses/d for 13 days K: IV amikacin: 7.5 mg/kg/dose, 2 doses/d for 10 to 14 days L: temocillin IV 3 days and then Oral amoxicillin or amox/clav: 50 mg/kg/dose, 3 doses/d for 18 days M: Oral TMP/SMX: 3 mg/15 mg/kg twice/d for 10 days</p>	<p>C: not reported D: 30% E: 30% F: 0% G: 18% H: not reported I: 13% J: not reported K: not reported L: 5% M: 9% N: 20% O: 30% P: 7% Q: 21% R: 0% S: 4% T: not reported</p>	<p>Effect measure: Risk Ratio (95% CI) J: total UTI 0.65 (0.28 to 1.51) / symptomatic UTI 0.67 (0.27 to 1.67)</p> <p>B. Short duration (3-4 days) versus long duration (7-14 days) IV therapy</p> <p><u>1. Microbiological cure</u> Defined as persistent bacteriuria after treatment</p> <p>Effect measure: Risk Ratio (95% CI) L: Not estimable T: Not estimable I: 3.09 (0.13 to 74.6) P: 0.63 (0.17 to 2.24)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 0.78 (95% CI 0.24 to 2.55) favoring long duration Heterogeneity (I²): 0.0%</p> <p><u>2. Clinical cure</u> Not reported</p> <p><u>3. Recurrence</u> Defined as recurrent UTI <6 months</p> <p>Effect measure: Risk Ratio (95% CI)</p>	<p>deviations around the mean durations of fever)</p> <p><u>3. Recurrence:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear allocation concealment and incomplete outcome data) and imprecision (small number of patients and events)</p> <p>Comparison B. <u>1. Microbiological cure:</u> LOW Due to risk of bias (unclear or inadequate allocation concealment) and imprecision (small number of patients and events)</p> <p><u>3. Recurrence:</u> MODERATE Due to risk of bias (unclear or inadequate allocation concealment)</p> <p>Comparison C. <u>1. Microbiological cure:</u> LOW Due to risk of bias (unclear allocation in several studies) and imprecision (few events)</p> <p><u>2. Clinical cure:</u> LOW</p>
--	---	--	---	---	---	---

	<p>F: Australia, tertiary centre IP G: Singapore, tertiary centre IP H: France, tertiary centre IP I: France, multicentre tertiary centres IP J: USA, multicentre (3) tertiary centre IP+ED K: Greece, tertiary centre IP L: Belgium, tertiary centre, IP/OPD M: Sweden, multicentre (7) tertiary IP/OPD N: Italy, multicentre tertiary centres (28) O: Switzerland, multicentre tertiary hospital IP/OPD P: Iran, single tertiary centre</p>	<p>I: 114 patients, I1 3.9±2.9 yrs; I2 4.3±2.7 yrs, 25% male J: 306 patients, I1 8.8±5.9 yrs; I2 8.3±5.6 yrs, 11% male K: 16 patients, median 3 mo (range 1-84), 38% male L: 87 patients, 6 weeks to 15 yrs, sex NS M: 383 patients, 1 mo to 12 yrs, 72% male N: 400 patients, 1 mo to 7 yrs, 45% male O: 152 patients, 6 mo to 16 yrs, 13% male P: 54 patients, age NS, 21% male Q: 225 patients, 1 mo to 12 yrs, 31% male R: 36 patients, age NS, 51% male S: 144 patients, 1 mo to 12 yrs, 31% male</p>	<p>N: Oral amox/clav: 50 mg/kg/d in three doses for 10 days O: Oral ceftibuten: 9 mg/kg once daily for 14 days P: IV ceftriaxone 50 mg/kg/d for 2 to 3 days; Oral cefixime: 8 mg/kg/d for 8 days Q: IV cefepime: 50 mg/kg/dose, 3 doses/d till afebrile for 48 hours; Oral TMP/SMX for 10 to 14 days or further IV therapy R: Oral cefetamet pivoxil: 10 mg/kg/dose (18) or 20 mg/kg/dose (8), 2 doses/d for 7 to 10 days S: IM netilmicin: 5 mg/kg/d in 1 dose for 10 days T: IV ceftriaxone: 75 mg/kg/d in single dose till fever resolved; Oral ceftibuten: 9 mg/kg/d (dose frequency NS); Total duration 10 days</p>	<p>N: IV ceftriaxone: 50 mg/kg/d till resolution of fever; Oral amox/clav: 50 mg/kg/d to complete 10 day course O: IV ceftriaxone: 50 mg/kg once daily for 3 days; Oral ceftibuten: 9 mg/kg once daily for 11 days P: IV Amikacin 15 mg/kg/d or IV gentamicin 3 mg/kg/d with IV ampicillin 100 mg/kg/d for 10 days Q: IV ceftazidime: 50 mg/kg/dose, 3 doses/d till afebrile for 48 hours; Oral TMP/SMX for 10 to 14 days R: Oral amox/clav: 30 to 50 mg/kg/dose, 3 doses/d for 7 to 10 days S: IM netilmicin: 2 kg/kg/dose, 3 doses/d for 10 days T: IV ceftriaxone: 75 mg/kg/d in single dose for 10 days</p>		<p>I: 0.22 (0.01 to 4.39) T: 2.00 (0.20 to 20.15) L: 0.65 (0.11 to 3.71) C: 1.50 (0.55 to 4.07) E: 0.86 (0.44 to 1.69)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 0.97 (95% CI 0.58 to 1.62) favoring short duration Heterogeneity (I²): 0.0%</p> <p>C. Third generation cephalosporins versus other antibiotics <u>1. Microbiological cure</u> Defined as persistent bactiuria</p> <p>Effect measure: Risk Ratio (95% CI) R: Not estimable H: 5.50 (0.30 to 101.28) M: 2.21 (0.86 to 5.70)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 2.41 (95% CI 0.98 to 5.93) favoring other antibiotic Heterogeneity (I²): 0.0%</p> <p><u>2. Clinical cure</u> Defined as persistent symptoms after end of treatment</p> <p>Effect measure: Risk Ratio (95% CI)</p>	<p>Due to risk of bias (unclear allocation in several studies) and inconsistency (meta-analysis dominated by single trial and inconsistent with bacteriologic results)</p> <p><u>3. Recurrence:</u> LOW Due to risk of bias (unclear allocation in several studies) and imprecision (few events)</p>
--	--	---	---	--	--	---	---

	<p>Q: Europe (13 countries), multicentre tertiary centres IP (39)</p> <p>R: Brazil, tertiary centre IP/OPD</p> <p>S: Italy, tertiary centre IP</p> <p>T: Thailand, tertiary centre IP/OPD</p> <p><u>Source of funding:</u> (commercial / non-commercial / industrial co-authorship)</p>	<p>T: 36 patients, 1 mo to 15 yrs, 53% male</p> <p><u>VUR %:</u></p> <p>G: I1 25%; I2 23%</p> <p>I: I1 46; I2 44%</p> <p>J: I1 40%; I2 35%</p> <p>P: I1 46%; I2; 28%</p> <p>R: 16%</p> <p>T: I1 17%; I2 22%</p>				<p>R: Not estimable</p> <p>B: 1.30 (0.06 to 30.17)</p> <p>M: 0.25 (0.11 to 0.57)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 0.28 (95% CI 0.13 to 0.62) favoring cephalosporin Heterogeneity (I²): 0.0%</p> <p><u>3. Recurrence</u> Defined as recurrent UTI after end of therapy</p> <p>Effect measure: Risk Ratio (95% CI)</p> <p>R: Not estimable</p> <p>H: Not estimable</p> <p>B: 0.42 (0.03 to 6.23)</p> <p>M: 1.76 (0.37 to 8.34)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.23 (95% CI 0.32 to 4.74) favoring other antibiotic Heterogeneity (I²): 0.0%</p>	
Vazouras, 2018	<p>SR and meta-analysis of RCT's</p> <p><i>Literature search up to November 2016</i></p> <p>A: Baker, 2001</p> <p>B: Bakkaloglu, 1996</p>	<p>Inclusion criteria SR: randomized CT's reporting on the clinical and/or microbiological efficacy of antibiotics or other types of</p>	<p>Q: Amikacin or ceftriaxone according to urine culture result and randomized to IV in the hospital</p> <p>S: IV gentamicin 4.5mg/kg/d once daily for 3 d followed by amoxicillin plus clavulanic acid 50</p>	<p>Q: Amikacin or ceftriaxone according to urine culture result and randomized to IV in outpatient facility then switched to oral cefadroxil or cefuroxime or nitrofurantoin or ciprofloxacin based on</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported</p>	<p><u>1. Microbiological cure</u> Defined as microbiological cure rate</p> <p>Pooled estimate (random effects model): 97.3% (95% CI 98.7 to 98.6) Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>2. Clinical cure</u></p>	<p>Brief description of author's conclusion: We observed high treatment cure rates, regardless of the investigational drug chosen, the route of administration, duration and dosing. This suggests that future research should prioritise</p>

	<p>C: Benador, 2001 D: Carapetis, 2001 E: Cheng, 2006 F: Chong, 2003 G: Dagan, 1992 H: Francois, 1997 I: Gok, 2001 J: Huang, 2011 K: Kafetzis, 2000 L: Levtschenko, 2001 M: Marild, 2009 N: Montini, 2007 O: Neuheus, 2008 P: Noorbaksh, 2004 Q: Pena, 2009 R: Schaad, 1998 S: Tapaneya-Olarn, 1999 T: Toporovski, 1992 U: Vigano, 1992 V: Vilaichone, 2001 W: Yousefichaijan, 2015 X: Yousefichaijan, 2016</p>	<p>antibacterial or anti-inflammatory agents in children presenting with acute febrile UTI.</p> <p>Exclusion criteria SR: trials with any cases of uncomplicated UTI, cystitis, or lower UTI. Studies including only: (a) patients with underlying conditions (e.g. known major urinary tract abnormalities, immunodeficiency, diabetes, and spinal cord injury), (b) long-term efficacy endpoints (> 1 month).</p> <p><i>30 studies included (24</i></p>	<p>mg/kg/d (in 3 divided doses) oral for 7 days W: IV ceftriaxone 50 - 75 mg/kg/d in 2 divided doses during hospitalization and 8 mg/kg/d of oral cefixime in 2 divided doses after discharge + 100 IU of oral vitamin E on a daily basis X: IV ceftriaxone at 50-75 mg/kg/d, + Zinc syrup (1 mg/kg/d) for 14 days. Both groups: treatment was continued after discharge using cefixime suspension for a total of 14 days</p>	<p>in vitro susceptibility completing 7 to 10 days of treatment S: IV gentamicin 4.5mg/kg/d in 3 divided doses for 3 d followed by amoxicillin plus clavulanic acid 50 mg/kg/d (in 3 divided doses) p.os for 7 days W: IV ceftriaxone 50 - 75 mg/kg/d in 2 divided doses during hospitalization and 8 mg/kg/d of oral cefixime in 2 divided doses after discharge + placebo 14 days X: IV ceftriaxone at 50-75 mg/kg/d. Both groups: treatment was continued after discharge using cefixime suspension for a total of 14 days</p>		<p>Defined as clinical cure rate</p> <p>Pooled estimate (random effects model): 96.5% (95% CI 91.1 to 96.6) Heterogeneity (I²): 87.3%</p> <p>Defined as overall cure rate</p> <p>Pooled estimate (random effects model): 95.3% (95% CI 93.5 to 96.9) Heterogeneity (I²): 76.7%</p> <p><u>Recurrence</u> Defined as clinically treatment failure, Total n/N. 118/3002, from which 20/118 persisting signs of UTI during treatment and 33/118 recurrent UTI signs.</p> <p>Defined as microbiological failure, Total n/N. 135/3002, from which 9/135 persistence of positive urine culture and 77/135 recurrence/relapse of a urinary pathogen. 24/135 growing pathogens resistance to the study drug and 40/135 susceptible to study drug</p>	<p>observational studies and clinical trials on children with multi-drug-resistant infections</p>
--	--	--	---	---	--	---	---

	(all included in Strohmeier 2014, except Q, S, W, X (A not described because other comparison), G, I excluded by Strohmeier) <u>Study design:</u> RCT <u>Setting and Country:</u> Q: Chile, tertiary care hospital IP/OP S: Thailand, setting NS W: Iran, inpatients X: Iran, tertiary care hospital IP <u>Source of funding:</u> non-commercial	<i>studies with cure rates</i> <u>N, mean age</u> A: XX patients, XX Q: 112 patients, 2 mo to 2 yrs, 38% male S: 24 patients, 6 mo to 12 yrs, 50% male W: 152 patients, 5 to 12 yrs, 0% male X: 200 patients, 3 to 12 yrs, sex NS					
2. Cystitis							
Fitzgerald , 2012	SR and meta-analysis of RCT's and quasi-RCT's <i>Literature search up to May 2012</i>	Inclusion criteria SR: Children aged ≤ 18 yrs with bacteriologically proven UTI in a child with first	A: 10-day TMP (monotherapy; 10 mg/kg/d) in 2 doses B: Single-dose amoxicillin: < 23 kg (1.0 g); 23 to 32 kg (1.5 g); 32 to 45 kg (2.0 g); > 45 kg (3.0 g)	A: 10-day TMP (8 mg/kg/d) + (SMX 40 mg/kg/d) in 2 doses B: Conventional 10-day amoxicillin: < 23 kg (125 mg); > 23 kg (250 mg); 3 times daily	<u>End-point of follow-up:</u> Not reported <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u>	A. Single-dose versus short-course (3-7 days) treatment <u>1. Microbiological cure</u> Defined as persistent bacteriuria at completion of treatment Effect measure: Risk Ratio (95% CI)	TMP = Trimethoprim SMP = sulfamethoxazole Brief description of author's conclusion: Although antibiotic treatment is effective for children with UTI, there

<p>A: Ahmed, 2001 B: Avner, 1983 C: CSG, 1991 D: Fine, 1995 E: Grimwood, 1988 F: Helin, 1984 G: Khan, 1981 H: Komoroski, 1999 I: Lidefelt, 1991 J: Malaka-Zafirui, 1984 K: Mitnik, 1985 L: Principi, 1990 M: Sanchez, 1990 N: Shapiro, 1981 O: Stahl, 1984 P: Wallen, 1983.</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: USA, outpatient department B: USA, emergency and outpatient department C: Denmark, hospital paediatric departments</p>	<p>time or recurrent UTI and who had ≥ 1 localised symptom of UTI treated with antibiotics in primary and community health care settings or an outpatient department. Children found to have renal abnormalities during the study</p> <p>Children with low grade (1-2) reflux. Studies with lower UTI and either upper UTI or covert bacteriuria patients were included if the data for the patients with lower UTI could be extracted separately. Any urine collection method was acceptable.</p>	<p>C: Pivmecillinam, 20-40 mg/kg/d in 2 doses for 3 days D: Single-dose amoxicillin 3.0 g E: Single intramuscular gentamicin injection 3 mg/kg F: 3-day cephalexin 25-50 mg/kg/d in 2 doses G: 3-day treatment. Antimicrobial agents were 'chosen at random' for both groups and included ampicillin, sulfisoxazole and cephalexin in conventional doses given orally 4 times/day H: Single intramuscular ceftriaxone 50 mg/kg (to a maximum of 500 mg). 27 received ceftriaxone (500 mg); 9 received ceftriaxone (250 mg) I: Single-dose TMP 6 mg/kg J: Cefadroxil 25 mg/kg once daily for 10 days K: I1: 3-day antibiotics I2: 5-day antibiotics Children were administered a first generation</p>	<p>C: Sulfamethizole, 40-80 mg/kg/d in 2 doses for 10 days D: 10-day amoxicillin 250 mg, 3 times/day E: 7-day course of appropriate antibiotic depending on culture sensitivity in standard doses (included TMP-SMX, amoxicillin, cephalosporins). F: 10-day nitrofurantoin 3-4 mg/kg/d in 2 or 3 doses G: 10-day treatment H: TMP-SMX 4-5 mg/kg twice daily for 10 days. 22 received TMP-SMX; 1 patient received amoxicillin because of sulfa hypersensitivity I: 5-day TMP 3 mg/kg/12 h Outcomes J: Ampicillin 50 mg/kg/d in 4 divided doses for 10 days K: 10-day antibiotics L: Single-dose netilmicin (5 mg/kg intramuscularly) M: NA N: 10-day amoxicillin 40 mg/kg/d in 3 divided doses (to a maximum of 500 mg/ dose)</p>	<p>Not reported</p>	<p>E: 0.91 (0.40 to 2.09) I: 1.86 (0.81 to 4.26)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.30 (95% CI 0.65 to 2.62) favoring short course Heterogeneity (I²): 30%</p> <p><u>2. Clinical cure</u> Not reported</p> <p><u>3. Recurrence</u> Effect measure: Risk Ratio (95% CI) E: 4.00 (0.51 to 31.54) I: 1.00 (0.35 to 2.89)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.50 (95% CI 0.43 to 5.26) favoring short course Heterogeneity (I²): 29%</p> <p>B. Single-dose versus conventional 10-day treatment <u>1. Microbiological cure</u> Defined as persistent bacteriuria at completion of treatment</p> <p>Effect measure: Risk Ratio Amoxicillin B: 13.65 (0.82 to 226.84) D: 2.34 (0.53 to 10.30) N: 1.89 (0.40 to 9.01) O: 1.20 (0.34 to 4.28)</p>	<p>are insufficient data to answer the question of which type of antibiotic or which duration is most effective to treat symptomatic lower UTI. This review found that 10-day antibiotic treatment is more likely to eliminate bacteria from the urine than single-dose treatments. No differences were observed for persistent bacteriuria, recurrence or re-infection between short and long-course antibiotics where the antibiotic differed between groups.</p> <p>Level of evidence: GRADE Comparison A. <u>1. Microbiological cure:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear allocation concealment and blinding) and imprecision (small number of patients and wide confidence intervals that crosses 1)</p> <p><u>3. Recurrence:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear allocation</p>
---	--	---	---	---------------------	--	---

	<p>D: USA, outpatients E: New Zealand, outpatients F: Sweden, setting NS G: USA, hospital H: USA, outpatients and emergency department I: Sweden, emergency department J: NS K: Chile, nephrology and paediatric clinic L: Italy, outpatients M: Spain, emergency department N: USA, emergency department O: USA, outpatients and emergency department P: USA, outpatients</p> <p><u>Source of funding:</u> non-commercial</p>	<p>Exclusion criteria SR: Studies that primarily included children with acute Pyelonephritis, children who present with fever. Children with known abnormalities prior to the study.</p> <p><i>16 studies included</i></p> <p><u>N, mean age, sex</u> A: 59 patients, 6 mo-12 yrs, sex NS B: 49 patients, 2 to 12 yrs, 8% male C: 168 patients, 1 to 15 yrs, 0% male D: 31 patients, 16.5 yrs, 0% male E: 45 patients, 4.9 yrs, sex NS F: 43 patients, 7.2 yrs, 2% male</p>	<p>cephalosporin, nitrofurantoin or TMP SMX depending on the sensitivity of the organism cultured L: Single-dose fosfomycin trometamol (2 g orally; 1 g in children < 1 year) M: Children received amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid, cephalixin, TMP or cotrimoxazole at standard doses for 7 days. N: Single-dose amoxicillin 50 mg/kg (to a maximum of 2.5 g) O: Single-dose amoxicillin 50 mg/kg orally (to a maximum of 3 g) P: Single-dose intramuscular amikacin sulfate 7.5 mg/kg (to a maximum of 240 mg)</p>	<p>O: 10-day amoxicillin 30 mg/kg/d in 3 divided doses (to a maximum of 250 mg/dose) P: 10-day sulfisoxazole 150 mg/kg/day in 4 divided doses</p>		<p>Pooled effect (random effects model): RR 1.97 (95% CI 0.90 to 4.33) favoring 10-day treatment Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>Other antibiotics H: 2.14 (0.63 to 7.26) P: 1.92 (0.71 to 6.18)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 2.09 (95% CI 0.71 to 6.18) favoring short course Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>Overall pooled effect (random effects model): RR 2.01 (95% CI 1.06 to 3.80) favoring 10-day treatment Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>2. Clinical cure</u> Defined as persistent symptoms at completion of treatment</p> <p>Effect measure: Risk Ratio D: 0.29 (0.03 to 2.50)</p> <p><u>3. Recurrence</u> N: 1.42 (0.27 to 7.46) P: 1.37 (0.45 to 4.19)</p> <p>Overall pooled effect (random effects model):</p>	<p>concealment and blinding) and imprecision (small number of patients and wide confidence intervals that crosses 1)</p> <p>Comparison B. <u>1. Microbiological cure:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear allocation concealment, randomization and blinding) and imprecision (small number of patients)</p> <p><u>2. Clinical cure:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear randomization, allocation concealment and blinding, no ITT analysis) and imprecision (small number of patients)</p> <p><u>3. Recurrence:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear allocation concealment and no ITT analysis) and imprecision (small number of patients and wide CIs that include 1)</p> <p>Comparison C.</p>
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p>G: 54 patients, 5.6 yrs, 7% male H: 59 patients, 1 to 19 yrs, sex NS I: 100 patients, 5 yrs, 13% male J: 32 patients, 8 mo to 11 yrs, sex NS K: 99 patients, 2 to 14 yrs, 11% male L: 135 patients, 1 mo to 16 yrs, 33% male M: 37 patients, 8 mo to 11 yrs, sex NS N: 35 patients, 5.6 yrs, 0% male O: 26 patients, 4.8 yrs, 0% male P: 49 patients, 5.5 yrs, 0% male</p>				<p>RR 1.38 (95% CI 0.55 to 3.50) favoring 10-day treatment Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>C. Short-course (3-7 days) versus long-course (7-10 days) treatment</p> <p>1. Microbiological cure Defined as persistent bacteriuria at completion of treatment</p> <p>Effect measure: Risk Ratio (95% CI) C: 1.11 (0.65 to 1.89) F: 2.53 (0.25 to 25.80) G: 0.80 (0.24 to 2.66)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 1.09 (95% CI 0.67 to 1.76) favoring 10-14 days Heterogeneity (I²): 0.0%</p> <p>2. Clinical cure Not reported</p> <p>3. Recurrence Defined as recurrent symptomatic UTI following treatment C: 1.36 (0.55 to 3.34) F: 2.53 (0.25 to 25.80) G: 1.33 (0.33 to 5.40) K: 1.07 (0.74 to 2.13)</p> <p>Pooled effect (random effects model):</p>	<p>1. Microbiological cure: VERY LOW Due to risk of bias (unclear blinding, allocation concealment) and imprecision (small number of patients and wide CIs and cross 1)</p> <p>3. Recurrence: VERY LOW Due to risk of bias (unclear blinding, allocation concealment) and imprecision (small number of patients and wide CIs and cross 1)</p> <p>Comparison D. 10 day TMP vs TMP+SMP</p> <p>1. Microbiological cure: VERY LOW Due to risk of bias (unclear blinding and allocation concealment, no ITT analysis) and imprecision (small number of patients and very wide CIs and crosses 1)</p> <p>2. Clinical cure: VERY LOW Due to risk of bias (unclear blinding, randomization and allocation concealment) and imprecision (small</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>RR 1.25 (95% CI 0.74 to 2.13) favoring 10-14 days Heterogeneity (I²): 0.0%</p> <p>Defined as re-infection following treatment C: 0.95 (0.44 to 2.02) F: 0.63 (0.13 to 3.09)</p> <p>Pooled effect (random effects model): RR 0.88 (95% CI 0.44 to 1.74) favoring 3-7 days Heterogeneity (I²): 0.0%</p> <p>D. Different antibiotics TMP (10 days) vs TMP+SMP (10 days), <u>1. Microbiological cure</u> Defined as persistent bacteriuria</p> <p>Effect measure: Risk Ratio A: 1.93 (0.38 to 9.76)</p> <p><u>2. Clinical cure</u> Defined as persistent symptoms</p> <p>Effect measure: Risk Ratio A: 4.84 (0.24 to 96.66)</p> <p><u>3. Recurrence</u> Effect measure: Risk Ratio A: 2.90 (0.12 to 68.50)</p> <p>Cefadroxil (10 days) vs ampicillin (10 days) <u>1. Microbiological cure</u></p>	<p>number of patients and very wide CIs and crosses 1)</p> <p><u>3. Recurrence:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear blinding, randomization and allocation concealment) and imprecision (small number of patients and very wide CIs and crosses 1)</p> <p>10 day cefadroxil vs ampicillin Single-dose fosfomycin vs single-dose netilmicin <u>1. Microbiological cure:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear blinding and allocation concealment) and imprecision (very small number of patients and very wide CIs and crosses 1)</p> <p><u>2. Clinical cure:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear blinding and allocation concealment) and imprecision (very small number of patients and very wide CIs and crosses 1)</p>
--	--	--	--	--	--	--

					<p>Defined as persistent bacteriuria</p> <p>Effect measure: Risk Ratio J: 0.33 (0.01 to 7.62)</p> <p><u>2. Clinical cure</u> Defined as persistent symptoms</p> <p>Effect measure: Risk Ratio J: 4.84 (0.01 to 7.62)</p> <p><u>3. Recurrence</u> Not reported</p> <p>Single-dose fosfomycin vs single-dose netilmicin</p> <p><u>1. Microbiological cure</u> Defined as persistent bacteriuria</p> <p>Effect measure: Risk Ratio L: 3.15 (0.68 to 14.64)</p> <p><u>2. Clinical cure</u> Not reported</p> <p><u>3. Recurrence</u></p> <p>Effect measure: Risk Ratio L: 0.63 (0.26 to 1.56)</p>	<p>Single-dose fosfomycin vs single-dose netilmicin</p> <p><u>1. Microbiological cure:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear randomization, blinding and allocation concealment) and imprecision (small number of patients and very wide CIs and crosses 1)</p> <p><u>2. Recurrence:</u> VERY LOW Due to risk of bias (unclear randomization, blinding and allocation concealment) and imprecision (small number of patients and very wide CIs and crosses 1).</p>
--	--	--	--	--	---	---

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Munir, 2018	Type of study: RCT Setting: Department pediatrics Country: Pakistan Source of funding: not reported	<u>Inclusion criteria:</u> UTI on urine culture, age 5-16 yrs. <u>Exclusion criteria:</u> history of intake of any type of antibiotic in the last week. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 195 Control: 195 <u>Important prognostic factors:</u> <i>age ± SD:</i> <i>I: 9.4±2.4 yrs</i> <i>C: 9.3±2.2 yrs</i> <i>Sex:</i> <i>I: 62% M</i> <i>C: 68% M</i> Groups comparable at baseline? Yes	Fosfomycin (oral), standard dose of the drug according to international protocols	Ceftriaxon (iv), standard dose of the drug according to international protocols	<u>Length of follow-up:</u> 5 days <u>Loss-to-follow-up:</u> 0	<u>1. Microbiological cure</u> Defined as positive urine culture after 5 days, n/N (%) I: 54/195 (27.7%) C: 78/195 (40.0%) RR: 0.69 (95% CI 0.52 to 0.92) P=0.01	

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/NA	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Fitzgerald, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes
Strohmeijer, 2014	Yes	Yes	No, excluded studies not described with reasons	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	No, only for the SR
Vazouras, 2018	Yes	Yes	No, excluded studies not described with reasons	Yes, in appendix	NA	Yes	Yes	No	No, only for the SR

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's).
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – november 2018	<p>1 exp Urinary Tract Infections/ or 'urinary tract infection*'.ab,ti. or ((genitourinary or urogenitalis or urinary or urine or urologic) adj3 infect*).ti,ab,kw. or exp PYELONEPHRITIS/ or exp CYSTITIS/ or (pyelonephrit* or cystitis).ti,ab,kw. (89365)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2285323)</p> <p>3 1 and 2 (16052)</p> <p>4 exp Anti-Bacterial Agents/ or exp NITROFURANTOIN/ or exp TRIMETHOPRIM/ or exp AMOXICILLIN/ or exp Clavulanic Acid/ or exp Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/ or exp CEPHALOSPORINS/ or (empir* or ((antibiotic or antibacterial) adj3 (treatment or therap*))) or nitrofurantoin or trimethoprim or amoxicillin or 'clavulanic acid' or augmentin or cephalosporin).ti,ab,kw. (839194)</p> <p>5 3 and 4 (3336)</p> <p>6 limit 5 to (english language and yr="2010 -Current") (759)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (375141)</p> <p>8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1805982)</p> <p>9 6 and 7 (69)</p> <p>10 6 and 8 (140)</p> <p>11 9 or 10 (162)</p> <p>= 162 (158 uniek)</p>	285
Embase (Elsevier)	<p>('urinary tract infection'/exp/mj OR 'urinary tract infection*':ti OR ((genitourinary OR urogenitalis OR urinary OR urine OR urologic) NEAR/3 infect*):ti OR 'pyelonephritis'/exp/mj OR pyelonephrit*:ti OR 'cystitis'/exp/mj OR cystitis:ti)</p> <p>AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR school*:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp)</p> <p>AND (empir*:ab,ti OR 'antibiotic agent'/exp/mj OR 'antibiotic therapy'/exp OR ((antibiotic OR antibacterial) NEAR/3 (treatment OR therap*)):ab,ti OR 'nitrofurantoin'/exp OR nitrofurantoin:ab,ti OR 'trimethoprim'/exp OR trimethoprim:ab,ti OR 'amoxicillin'/exp OR amoxicillin:ab,ti OR 'clavulanic acid'/exp OR 'clavulanic acid':ab,ti OR 'amoxicillin plus clavulanic acid'/exp OR augmentin:ab,ti OR 'cephalosporin'/exp OR cephalosporin:ab,ti)</p> <p>AND (english)/lim AND (2010-2018)/py NOT 'conference abstract':it</p>	

	<p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 199 (196 uniek)</p>	
--	---	--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Mogelijke systematische reviews	
Vazouras 2018	SR of effect of antimicrobials on observed cure rates (pyelonefritis)
Lashkar 2018	No meta-analysis of antibiotics performed (and only searched in Medline)
Jansaker 2018	Integrated literature review of effect of Mecillinam
Sutton 2017	No meta-analysis (management 1 of 4 topics searched)
Pinart 2017	Vergelijking verschillende pivmecillinam doseringen
Fitzgerald 2012	Benefits and harm of antibiotics (cystitis)
Seupaul 2010	Commentary op Cochrane Review Hodson 2009
Mathew 2010	SR of effect antibiotic prophylaxis on recurrence, renal scarring, long term complications
Larcombe 2010	Old SR: included Cochrane review Hodson 2007 (updated by Strohmeijer, 2014)
Mogelijke RCT's	
Munir 2018	RCT: Fosfomycin vs ceftriaxone (n=390 children)
Madhi 2018	Observational study of antibiotic treatment (no randomization)
Daniel 2018	Timing: RCT of 7 vs 10 days cefuroxime
Lewis-de Los Angeles, 2017	Retrospective study of trends in duration of intravenous antibiotics
Schroeder 2016	Retrospective cohort study about predictors of duration
Salomonsson 2016	Retrospective study about effective oral antibiotic treatment (no randomization)
Uberos 2012	Cranberry syrup vs trimethoprim. Randomization?
Bocquet 2012	Included in SR Strohmeijer. RCT: oral cefixime vs intravenous ceftriaxone (n=171 children). O=renal scarring
Bocquet 2012	Same article as B155
Seupaul 2010	Same article as A79
Brady 2010	Retrospective study of short vs long duration intravenous antibiotic therapy

2.8 Profylaxe na een UWI

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de effectiviteit van het gebruik van antibiotische profylaxe bij kinderen die een UWI hebben gehad?
2. Wat is de effectiviteit van het gebruik van niet-antibiotische profylaxe bij kinderen die een UWI hebben gehad?

Inleiding

Bij kinderen met recidiverende UWIs die conservatief behandeld worden kan antibiotische of niet-antibiotische profylaxe de kans op een nieuwe UWI verkleinen. Bij anatomische afwijkingen, met name ernstige vesico-ureterale reflux (VUR) en in mindere mate bij megaureters is het nut van antibiotische profylaxe wetenschappelijk aangetoond. Bij laaggradige VUR en functionele mictiestoornissen is die relatie veel minder duidelijk. Vanuit microbiologisch standpunt is het geven van langdurige laaggedoseerde antibiotica discutabel met het oog op resistentievorming. Ouders hebben vaak bezwaar tegen het jarenlang geven van medicatie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. *Wat is de effectiviteit van antibiotische profylaxe versus placebo bij kinderen die een UWI hebben gehad op recidiverende UWIs en/of nierschade?*

P: kinderen met een doorgemaakte UWI;

I: antibiotische profylaxe, profylaxe;

C: placebo, conservatief beleid;

O: recidiverende UWI, nierschade.

2. *Wat is de effectiviteit van niet-antibiotische profylaxe versus placebo bij kinderen die een UWI hebben gehad op recidiverende UWIs en/of nierschade?*

P: kinderen met een doorgemaakte UWI;

I: niet-antibiotische profylaxe: probiotische en cranberry profylaxe;

C: placebo, conservatief beleid;

O: recidiverende UWI, nierschade, antibioticaresistentie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte recidiverende UWI een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en nierschade en antibioticaresistentie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: Een recidiverende UWI is gedefinieerd als twee of meer episodes van UWIs met koorts en/of duidelijke flankpijn of een episode van één UWI met koorts en/of duidelijke flankpijn PLUS één of meer episodes met UWI zonder koorts, of drie of meer episodes van UWI zonder koorts. Nierschade is gedefinieerd als: Littekens in de vorm van wigvormige corticale, fotopene gebieden in het nierparenchym bij DMSA onderzoek waarbij moet worden opgemerkt dat congenitale parenchymafwijkingen/nierdysplasie niet te onderscheiden zijn van door pyelonefritis veroorzaakte schade.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een verschil van 25% op het relatief risico op recidiverende UWI als een klinisch patiënt relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 21 januari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde trials over antibiotische en niet-antibiotische profylaxe bij kinderen die een UWI hebben gehad. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 294 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: SRs en RCT's die antibiotische profylaxe of niet-antibiotische profylaxe vergeleken met een placebo of conservatief beleid of alternatief antibioticum bij kinderen die een UWI hebben gehad, en ten minste één van de volgende uitkomstmaten rapporteerden: recidiverende UWI, nierschade of antibioticaresistentie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 33 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 5 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan 4 systematische reviews en 1 RCT. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

A. Antibiotische profylaxe

Williams (2011) verrichte een systematische review naar de effectiviteit en schade van langdurige antibiotica om terugkerende UTI bij kinderen te voorkomen. De search werd verricht in november 2010 in Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL in de Cochrane Library) en the Cochrane Renal Group's Specialised Register. Er werden 4 studies geïnccludeerd en geanalyseerd die het effect van antibiotica op terugkerende UWIs onderzochten, met in totaal 1024 kinderen. De duur van de antibiotische profylaxe varieerde in deze studies van 10 weken tot 12 maanden en de follow-up van 6 tot 12 maanden. Maar 1 van deze studies (Craig, 2009) gebruikte een placebo als controle, de andere studies (Smellie, 1978; Savage, 1975; Montini, 2008) vergeleken met geen profylaxe.

Wang (2015) verrichte een systematische review naar de effectiviteit van het gebruik van continue antibiotische profylaxe versus geen behandeling bij kinderen met VUR na een eerste UWI. Er werd gezocht naar RCT's tussen januari 2010 en mei 2014 in Medline, Embase, Cochrane Controlled Trals Register en Google scholar. Er werden 8 RCT's geïnccludeerd met in total 1592 patiënten. De gemiddelde leeftijd varieerde tussen 8,6 en 21,3 maanden en gemiddeld 63% van de patiënten was jongen. De follow-up varieerde tussen 1 en 3 jaar. Blindering gaf in veel studies een belangrijk risico op bias: in maar 2 studies werd een placebo gegeven dat vergelijkbaar was met het actieve antibioticum (Craig, 2009; Hoberman, 2014). Deze studies werden uitgevoerd bij respectievelijk 243 kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar met VUR graad I-V (Craig, 2009) en bij 607 kinderen in de leeftijd van 2 tot 72 maanden met VUR graad I-IV (Hoberman, 2014).

B. Niet-antibiotische profylaxe

Hosseini (2017) verrichtte een systematische review naar de effectiviteit van probiotica om UWI bij kinderen te voorkomen. Er werd gezocht in Medline en Embase tot eind 2016. Van de 10 geïnccludeerde studies was er maar 1 RCT uitgevoerd bij kinderen met een eerste UWI om recidiverende UWIs te voorkomen (Cetin, 2014), 3 studies werden uitgevoerd bij kinderen met VUR. De resultaten van de andere 6 studies waren niet bruikbaar, omdat deze studies waren uitgevoerd ter voorkoming van een UWI en niet als profylaxe ter voorkoming van een recidiverende UWI (n=5) of een retrospectieve studie was (n=1). De studie van Cetin werd verricht bij 80 kinderen (leeftijd en geslacht werden niet gerapporteerd) en vergeleek *Saccharomyces boulardii* (5 x 10⁹ CFU) + antibiotica met alleen antibiotica gegeven voor 1 jaar. De studie had een onduidelijk risico op bias voor alle elementen. De studies bij kinderen met VUR includeerden 333 kinderen in totaal en vergeleken *Lactobacillus acidophilus* (en *Bifidobacterium lactis* + antibiotica in Mohseni, 2013) met alleen antibiotica.

Durham (2015) verrichtte een systematische review naar het effect van cranberry producten om UWI bij kinderen te voorkomen. De search werd verricht in juli 2015 in Pubmed. Er werden 3 studies geïnccludeerd die het effect onderzochten bij normaliter gezonde kinderen (Afshar, 2012; Ferrara, 2009; Salo, 2012) met in totaal 345 kinderen en 5 studies bij 338 kinderen met anatomische afwijkingen, zoals neuropatische blaas (Foda, 1995; Schlager, 1999; Mutli, 2012) en kinderen met VUR (Nishizaki, 2009; Uberos, 2012).

Er werd nog 1 RCT, gepubliceerd na de zoekdatum van Durham, geïnccludeerd die het effect van een cranberry supplement (N=19) vergeleek met een standaardbehandeling (N=17) bij kinderen die een UWI hadden gehad (Ledda, 2017). De interventiegroep kreeg een oraal supplement met 120 mg cranberry extract (Anthocran®) dat gelijk staat aan 36 mg proanthocyanidinen (PACs) voor 30 achtereenvolgende dagen.

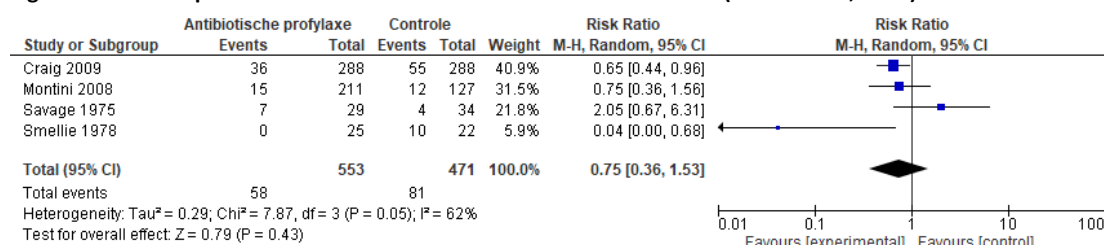
Resultaten

A. Antibiotische profylaxe

1. Terugkerende UWIs

In de systematische review van Williams was er geen effect van antibiotica op terugkerende UWIs vergeleken met placebo/geen behandeling (gepooled RR 0,75; 95% BI 0,36 tot 1,53) (figuur 2.14). Echter, de heterogeniteit tussen de studies bleek hoog ($I^2 = 62\%$) en de kwaliteit van de studies liep erg uiteen. In een sensitiviteitanalyse waarin alleen de 2 grote studies werden geïnccludeerd (Craig, 2009; Montini, 2008) was er wel een statistische significante afname van het aantal terugkerende UWIs bij gebruik van antibiotica ten opzichte van geen profylaxe of placebo (gepooled RR 0,68; 95% BI 0,48 tot 0,95), maar het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor klinische relevantie (RR 0,75).

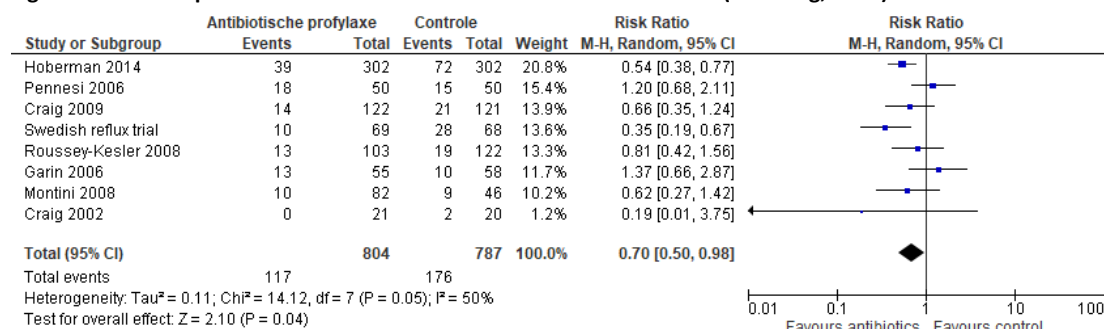
Figuur 2.14 Forest plot van recidiverende UWIs voor kinderen met UWI (uit Williams, 2011)



In de subgroepanalyses voor VUR was er in de meta-analyse van Williams geen effect van antibiotica op terugkerende UWIs in zowel de groep kinderen zonder VUR (gepooled RR 0,56; 95% BI 0,15 tot 2,12) als de groep met VUR (gepooled RR 0,65; 95% BI 0,39 tot 1,07). Een recentere review van Wang (2015), welke gericht was op kinderen met VUR, was er wel een

statistisch significant effect van antibiotica op terugkerende UWIs (gepoold RR 0,70; 95% BI 0,50 tot 0,98), maar het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor klinische relevantie (figuur 2.15). In een subgroepanalyse met alleen de studies met laag risico op bias (Craig, 2009; Hoberman, 2014) was het effect van antibiotica nog groter vergeleken met placebo (gepoold RR 0,57; 95% BI 0,42 tot 0,77). Dit komt doordat in deze meta-analyse naast de PRIVENT-studie van Craig (2009) ook de RIVUR-studie van Hoberman (2014) werd geïncludeerd die een nog groter effect liet zien.

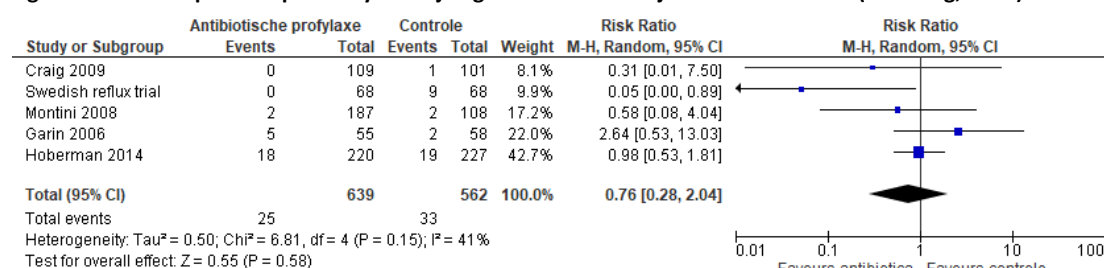
Figuur 2.15 Forest plot van recidiverende UWIs voor kinderen met VUR (uit Wang, 2015)



2. Nierschade

In de meta-analyse van Wang (2015) was er geen effect van antibiotica op het ontwikkelen van nieuwe parenchymafwijkingen in de nieren bij kinderen met VUR (gepoold RR 0,76; 95% BI 0,28 tot 2,04) (figuur 2.16). Ook in de subgroepanalyse met alleen de studies met laag risico op bias (Craig, 2009; Hoberman, 2014) was er geen effect op parenchymafwijkingen in de nieren (gepoold RR 0,94; 95% BI 0,51 tot 1,72).

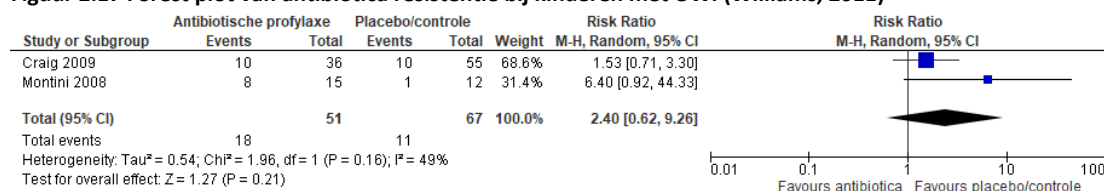
Figuur 2.16 Forest plot van parenchymafwijkingen in de nieren bij kinderen met VUR (uit Wang, 2015)



3. Antibioticaresistentie

Twee van de geïncludeerde studies in Williams rapporteerden resistentiecijfers voor de gegeven antibiotica (figuur 2.17). De kans op antibiotica resistentie was 2 keer hoger in de antibiotica groep vergeleken met de controlegroep, maar dit verschil was niet statistisch significant (gepoold RR 2,40; 95% CI 0,62 tot 9,26).

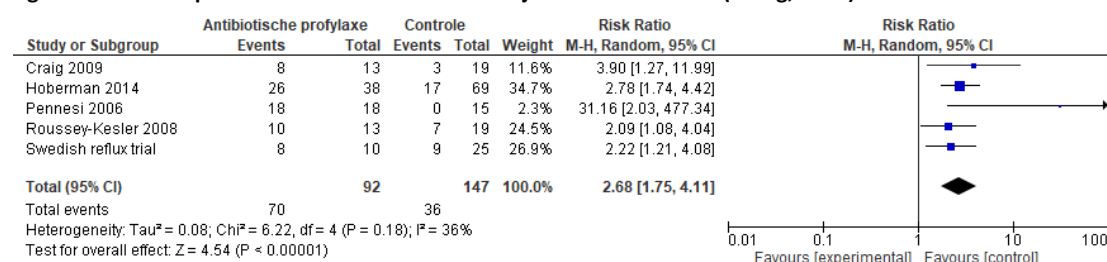
Figuur 2.17 Forest plot van antibiotica resistentie bij kinderen met UWI (Williams, 2011)



In de meta-analyse van Wang (2015) was antibiotica geassocieerd met een groter risico op het ontwikkelen van antibioticaresistentie bij kinderen met VUR (gepoold RR 2,92; 95% BI 1,90 tot 4,49) (figuur 2.18). Ook in de subgroepanalyse met alleen de studies met laag risico

op bias (Craig, 2009; Hoberman, 2014) was het risico op antibioticaresistentie nog iets hoger (gepooled RR 2,92; 95% BI 1,90 tot 4,49).

Figuur 2.18 Forest plot van antibiotica resistentie bij kinderen met VUR (Wang, 2015)



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat terugkerende UWIs bij kinderen met UWI is met 2 niveaus verlaagd gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie, vanwege verschillende resultaten afhankelijk van de analyse) en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor klinische relevantie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat terugkerende UWIs bij kinderen met VUR is met 2 niveaus verlaagd gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie, vanwege verschillende resultaten afhankelijk van de analyse) en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor klinische relevantie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat antibioticaresistentie bij kinderen met UWI is met 2 niveaus verlaagd vanwege imprecisie (gering aantal patiënten en betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide grenzen voor klinische relevantie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat antibioticaresistentie bij kinderen met VUR is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (gering aantal patiënten en breed betrouwbaarheidsinterval).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat nierschade bij kinderen met VUR is met 2 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias vanwege ontbreken van blindering in 2 studies) en extrapolatiebaarheid (bias ten gevolge van indirectheid door verschillende duur van antibiotische profylaxe).

Conclusies

Antibiotische profylaxe

Kinderen die een UWI hebben gehad (met of zonder VUR)

Laag GRADE	Antibiotische profylaxe (gegeven voor 6 tot 12 maanden) zou recidiverende UWIs bij kinderen die een UWI hebben gehad kunnen verminderen vergeleken met placebo of geen behandeling. <i>Bronnen: (Williams, 2011)</i>
-------------------	---

Laag GRADE	Antibiotische profylaxe (gegeven voor 6 tot 12 maanden) zou mogelijk de antibioticaresistentie kunnen verhogen bij kinderen met een UWI, maar dit effect is niet statistisch significant of klinisch relevant. <i>Bronnen: (Williams, 2011)</i>
-------------------	--

Kinderen met VUR (graad I-V)

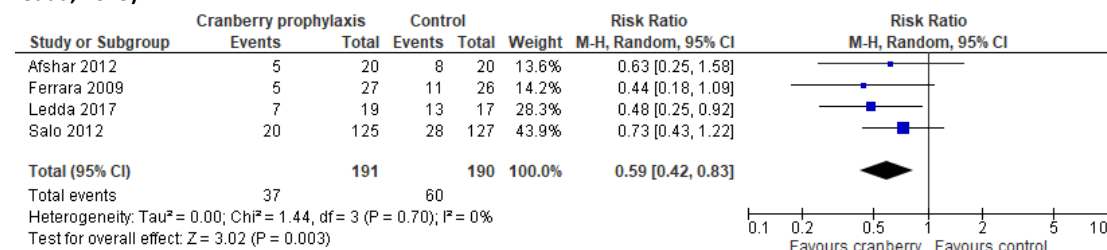
Laag GRADE	Antibiotische profylaxe (gegeven voor 12 tot 24 maanden) is mogelijk meer effectief dan placebo of geen behandeling in het verminderen van recidiverende UWIs bij kinderen met VUR (met name VUR graad III-V) die een UWI hebben gehad. <i>Bronnen: (Wang, 2015)</i>
Redelijk GRADE	Antibiotische profylaxe (gegeven voor 12 tot 24 maanden) verhoogt waarschijnlijk de antibioticaresistentie bij kinderen met VUR die een UWI hebben gehad. <i>Bronnen: (Wang, 2015)</i>
Laag GRADE	Antibiotische profylaxe (gegeven voor 1 tot 3 jaar) lijkt nierschade niet te verminderen bij kinderen met VUR na een eerste UWI vergeleken met placebo of geen behandeling. <i>Bronnen: (Wang, 2015)</i>

B. Niet-antibiotische profylaxe

1. Terugkerende UWIs

In de systematische review van Durham werden 3 studies geïncludeerd die het effect van cranberry profylaxe op terugkerende UWIs vergeleken met placebo bij normaliter gezonde kinderen. Er was een statistisch significante afname van het aantal terugkerende UWIs bij gebruik van cranberry profylaxe ten opzichte placebo (gepooled RR 0,64; 95% BI 0,43 tot 0,96), maar het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor klinische relevantie (RR 0,75). De proanthocyanidines (PAC) concentraties van de cranberry producten was niet bekend in 2 van de 3 RCT's en verschillende doseringen werden gebruikt. Ook werden in 2 van de 3 studies kinderen met VUR geïncludeerd (alhoewel kleine aantallen en lage graad VUR). De resultaten van de RCT van Ledda (2017) werden toegevoegd aan de meta-analyse, met als uitkomstmaat symptomatische UWI. Dit resulteerde in een lager relatief risico, maar het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor klinische relevantie nog steeds (gepooled RR 0.59; 95% BI 0,42 tot 0,83) (figuur 2.19).

Figuur 2.19 Forest plot van recidiverende UWIs bij normaliter gezonde kinderen met UWI (Durham, 2015; Ledda, 2015)

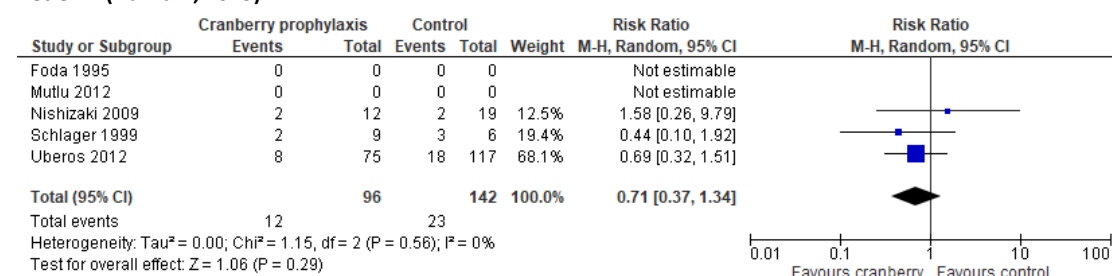


In de RCT van Cetin, geïncludeerd in de systematische review van Hosseini, was er geen verschil tussen de groep die probiotica (*Saccharomyces boulardii*) in combinatie met antibiotica kreeg in vergelijking met alleen antibiotica bij kinderen met UWI (RR 0,40; 95% BI 0,09 tot 1,83).

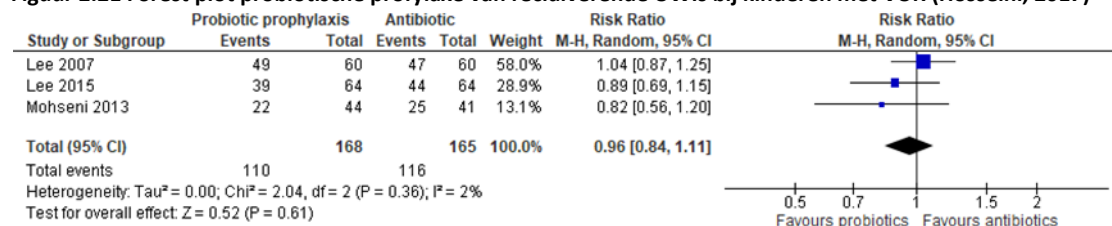
In de systematische review van Durham werden 5 studies geïncludeerd die het effect van cranberry profylaxe op terugkerende UWIs vergeleken met placebo bij kinderen met anatomische afwijkingen (gepooled RR 0,71; 95% BI 0,37 tot 1,34) (figuur 2.20). Van 2 studies werden geen aantallen van recidiverende UWIs genoemd, dus kon geen RR worden geschat. Twee van de drie studies in de meta-analyse (Nishizaki, 2009; Uberos, 2012) vergeleken cranberry profylaxe met antibiotica in de controlegroep.

In de systematische review van Hosseini was er bij kinderen met VUR geen verschil tussen de groep die probiotica (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*) kreeg in vergelijking met alleen antibiotica (gepooled RR 0,96; 95% BI 0,84 tot 1,11) (figuur 2.21).

Figuur 2.20 Forest plot cranberry profylaxe van recidiverende UWIs bij kinderen met anatomische afwijkingen met UWI (Durham, 2015)



Figuur 2.21 Forest plot probiotische profylaxe van recidiverende UWIs bij kinderen met VUR (Hosseini, 2017)



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat terugkerende UWIs bij normaliter gezonde kinderen met UWI voor cranberry profylaxe is met 2 niveaus verlaagd gezien extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid door verschillende doseringen) en imprecisie (gering aantal patiënten en betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide grenzen voor klinische relevantie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat terugkerende UWIs bij kinderen met UWI voor probiotische profylaxe is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door onbekende blinding); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid door verschillende vergelijking met antibiotica) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat terugkerende UWIs bij kinderen met anatomische afwijkingen voor cranberry profylaxe is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door beperkte of afwezigheid van blinding); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid door verschillende doseringen en vergelijking met placebo/niets/antibiotica) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat terugkerende UWIs bij kinderen met VUR voor probiotica profylaxe is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door beperkte of afwezigheid van blinding); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid door vergelijking met antibiotica als controle) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Niet-antibiotische profylaxe

Kinderen die een UWI hebben gehad (met of zonder VUR)

Laag GRADE	Cranberry profylaxe (gegeven voor 6 tot 12 maanden) zou recidiverende UWIs bij kinderen die een UWI hebben gehad enigszins kunnen verminderen vergeleken met placebo. <i>Bronnen: (Durham, 2015; Ledda, 2017)</i>
-----------------------	--

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van probiotica profylaxe op recidiverende UWIs bij kinderen die een UWI hebben gehad. <i>Bronnen: (Hosseini, 2017)</i>
----------------------------	---

Kinderen met anatomische afwijkingen

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van cranberry en probiotica profylaxe op recidiverende UWIs bij kinderen met anatomische afwijkingen die een UWI hebben gehad. <i>Bronnen: (Durham, 2015; Hosseini, 2017)</i>
----------------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Sinds de publicatie van de vorige richtlijn zijn twee systematische reviews gepubliceerd die een antwoord proberen te geven op de waarde van het voorschrijven van antibiotische profylaxe. De heterogeniteit en de kwaliteit van de geïncludeerde studies is zodanig wisselend dat een eensluidend advies niet te geven is.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Antibiotische profylaxe

De kwaliteit van studies die een antwoord proberen te geven op de vraag wat het effect is van AB profylaxe op het optreden van recidiverende UWI en parenchym schade is erg wisselend en in het algemeen matig. De meeste studies onderzochten profylaxe versus geen profylaxe. Bij het geringe aantal studies dat profylaxe versus placebo onderzochten was het placebo (ook door ouders) te onderscheiden van het werkzame medicijn. Behalve studies met maximaal behandelduur van 12 maanden en follow-up van 12 maanden zijn er ook studies met behandelduur beschreven van 10 dagen en follow up tot 6 maanden, tijdsspannes die niet voldoende lang zijn om iets te kunnen zeggen over de invloed op het in het algemeen weinig frequent voorkomen van recidiverende UWI. De meeste studies beschrijven kinderen met anatomische afwijkingen; meestal VUR.

De studies die een uitspraak doen over de waarde van profylaxe bij kinderen zonder anatomische afwijkingen baseren zich meestal op de anamnese van de ouders waarin gemeld wordt dat er geen anatomische afwijkingen bekend zijn en is geen specifieke beeldvorming gedaan bij inclusie in de studie. In de studies met de grootste geïncludeerde aantallen wordt voor de groep kinderen met terugkerende UWIs een voordeel beschreven

van AB profylaxe maar het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor klinische relevantie niet. In ieder geval is duidelijk dat geen enkele interventie invloed heeft op het optreden van nierparenchym schade.

Niet antibiotische profylaxe

De studies die een uitspraak doen over niet antibiotische profylaxe zijn zeer heterogeen en zeer matig van kwaliteit. In de studies over cranberrypreparaten was bij 2 van de 3 studies de toegediende hoeveelheid van proanthocyanidines (de vermoede werkzame stof in cranberrypreparaten) niet vermeld. In 2 van de 3 studies die gebruikt zijn in de systematische review dat een uitspraak probeert te doen over het nut van cranberrypreparaten bij “normale” kinderen met UWI zijn kinderen met VUR geïnccludeerd. Uit dit review blijkt dat kinderen die cranberry gebruiken significant minder UWI hebben dan kinderen die placebo gebruiken (maar de betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor klinische relevantie ook hier niet)

Hetzelfde systematische review dat het effect van cranberry profylaxe op terugkerende UWIs bij kinderen mét anatomische afwijkingen heeft vergeleken met placebo beschrijft geen voordeel voor cranberrypreparaten bij kinderen zonder anatomisch afwijkingen. Ook hier kennen geïnccludeerde studies kennen veel bias.

De literatuur die gepubliceerd is biedt zeer weinig houvast om routinematig gebruik van cranberrypreparaten ter voorkoming van recidiverende UWI bij kinderen zonder en mét anatomische afwijkingen van de urinewegen te rechtvaardigen.

De meeste studies naar de waarde van probiotica zijn uitgevoerd bij kinderen die nooit een UWI gehad hebben. Onderzoek naar de waarde van probiotica bij kinderen zónder anatomische afwijkingen en recidiverende UWI is niet gepubliceerd.

Er is in de literatuur geen bewijs dat toediening van probiotica aan kinderen met VUR die antibiotische profylaxe krijgen zinnig is.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De ouders hebben veelal bezwaren tegen het gedurende zo lange tijd moeten geven van medicatie maar het meest gegeven argument: het gevaar voor resistentievorming blijkt weinig valide. Het doel: voorkomen van UWIs is voor ouders duidelijk en wordt door hen onderschreven.

In het algemeen is het toedienen van antibiotische profylaxe geen grote belasting voor ouder en kind. De medicatie is verkrijgbaar in vloeibare vorm en hoeft maar één keer per dag, bij voorkeur voor het slapengaan, te worden toegediend. De hulpstoffen zoals smaakstoffen en fruitzuren maken het noodzakelijk dat de medicatie gegeven wordt vóór het tandenpoetsen om tandbederf als gevolg van de medicatie te voorkomen. Gastro-intestinale en pulmonale bijwerkingen van nitrofurantoïne zijn alleen bij volwassenen beschreven.

Kosten (middelenbeslag)

Wat betreft de kosten van het voorschrijven van AB profylaxe zijn weinig zorgen te verwachten. De gebruikte medicatie is al lang uit patent. De kosten van een therapeutische dagdosis nitrofurantoïne liggen, afhankelijk van de toedieningsvorm, tussen de 16 en 78 eurocent, bij trimethoprim is dit 41 en 50 eurocent (bron: farmacotherapeutisch kompas 2019). Bij profylactisch gebruik zijn de doses en dus de kosten nog aanzienlijk lager.

De kosten van niet antibiotische methoden van profylaxe vallen niet binnen de verzekerde zorg en zullen door de ouders moeten worden betaald. (Voor de volledigheid: een dagdosis cranberrypreparaat kost tussen 16 en 75 eurocent)

Voor de situatie in de VS is een onderzoek naar kosteneffectiviteit gedaan waarvoor ook de kosten van opname, eventueel operatie en met name ook inkomstenderving door de ouders is beschouwd (Palmer, 2018). Deze uitkomsten zijn niet geheel vergelijkbaar met de Nederlandse situatie. Deze studie rapporteert marginaal hogere kosten voor antibiotische profylaxe (\$ 3092) vergeleken met placebo (\$ 2932) waarbij er in de antibioticagroep 12,7 infecties per 100 kinderen minder voorkomen dan in de placebogroep.

Aanbevelingen

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Er is lage bewijskracht voor het voorschrijven van antibiotische profylaxe in de totale groep van kinderen met recidiverende UWIs en er is geen bewijs dat antibiotische profylaxe nierschade voorkomt. Naast het feit dat de meeste ouders bezwaren hebben tegen het langdurig moeten toedienen van medicatie aan hun kind zou toename van antibioticaresistentie een nadeel kunnen zijn van deze behandeling maar dit effect blijkt bij profylactisch gebruik statistisch noch klinisch relevant te zijn.

De kosten van behandelen zijn slechts marginaal hoger dan van niet behandelen. De commissie is van mening dat verkleining van de kans op het optreden van UWIs een doel om na te streven zou moeten blijven. In dat licht is het voorschrijven van antibiotische profylaxe aan kinderen met (ernstige) anatomische afwijkingen en kinderen met bijkomende geestelijke, lichamelijke of functionele beperkingen een valide optie.

Schrijf geen antibiotische profylaxe voor aan kinderen met recidiverende UWI waarbij anatomische afwijkingen zijn uitgesloten.

Overweeg voorschrijven van antibiotische profylaxe voor 12 tot 24 maanden bij kinderen die een UWI gehad hebben en zijn gediagnostiseerd met hooggradige VUR.

De werkgroep kan geen aanbevelingen geven over het gebruik van cranberrypreparaten en/of probiotica vanwege onvoldoende bewijs.

Literatuur

- Durham, S. H., Stamm, P. L., & Eiland, L. S. (2015). Cranberry products for the prophylaxis of urinary tract infections in pediatric patients. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(12), 1349-1356.
- Hosseini, M., Yousefifard, M., Ataei, N., Oraili, A., Razaz, J. M., & Izadi, A. (2017). The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of pediatric urology*, 13(6), 581-591.
- Ledda, A., Belcaro, G., Dugall, M., Riva, A., Togni, S., Eggenhoffner, R., & Giacomelli, L. (2017). Highly standardized cranberry extract supplementation (Anthocran®) as prophylaxis in young healthy subjects with recurrent urinary tract infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(2), 389-393.
- Palmer LS, Seideman CA, Lotan Y. Cost-effectiveness of antimicrobial prophylaxis for children in the RIVUR trial. 2018; *World Journal of Urology*. 36(9):1441-7.
- Wang, H. H. S., Gbadegesin, R. A., Foreman, J. W., Nagaraj, S. K., Wigfall, D. R., Wiener, J. S., & Routh, J. C. (2015). Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*, 193(3), 963-969.
- Williams, G., & Craig, J. C. (2011). Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Bijlagen bij module 2.8

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Durham, 2015	<p>SR of RCT's</p> <p><i>Literature search up to June 2015</i></p> <p>A: Ferrara, 2009 B: Salo, 2012 C: Afshar, 2012 D: Foda, 1995 E: Schlager, 1999 F: Mutlu, 2012 G: Nishizaki, 2009 H: Uberos, 2012</p> <p><u>Study design:</u> A: RCT B: RCT C: RCT D: RCT, crossover E: RCT, crossover F: RCT, crossover G: Not reported H: RCT</p>	<p>Inclusion criteria SR: none</p> <p>Exclusion criteria SR: none</p> <p><i>8 studies included</i></p> <p><u>N, age</u> A: 84 patients, 3-14 yrs B: 255 patients, 1-16 yrs C: 40 patients, 0-18 yrs D: 40 patients, 1-18 yrs E: 15 patients, 2-18 yrs F: 20 patients, 4-18 yrs G: 31 patients, 3-27 months H: 192 patients, 1 month-13 yrs</p> <p><u>Sex:</u> A: 0% Male B: Not reported C: Not reported D: Not reported E: 53% Male F: Not reported G: Not reported H: Not reported</p> <p><u>VUR included</u> A: not reported B: Grade III-IV</p>	<p>A1: Group 1: 50 mL cranberry juice daily for 6 months A2: Group 2: 100 mL of a Lactobacillus drink on 5 days per month for 6 months; 7.5 g cranberry concentrate, 1.7 g lingonberry concentrate per 50 mL Group 3: (n = 29) No description of PAC concentration B: 5 mL/kg, up to 300 mL, of cranberry juice per day given in 1-2 divided doses for 6 months; 41 g cranberry concentrate per 1 L; No description of PAC concentration C: 2 mL/kg/day of 37% PAC cranberry juice given for 1 year D: 15 mL/kg/day of 30% cranberry concentrate divided into 3-4 doses for 6 months, followed by crossover with water; No description of PAC concentration E: 2 ounces of cranberry concentrate per day for 3</p>	<p>A: No intervention B: Not described C: Cranberry juice with no PAC D: crossover with water E: Not described F: Not described G: 5-10 mg/kg/day cefaclor for an average of 10 months H: 0.2 mL/kg/day of trimethoprim suspension of 8 mg/mL for up to 1 year</p>	<p>A: 6 months B: 6 months C: 12 months D: 12 months E: 3 months F: 12 months G: 17 months H: 12 months</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: 4.75% B: 13.3% C: 30% D: 47.5% E: not reported F: not reported G: not reported H: not reported</p>	<p><u>1. Recurrent UTI</u></p> <p>Studies in otherwise healthy children Effect measure: RR (95% CI): A: 0.44 (0.18 to 1.09) B: 0.73 (0.43 to 1.22) C: 0.63 (0.25 to 1.58)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.64 (95% CI 0.43 to 0.96) favoring cranberry prophylaxis Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>Studies in children with anatomical abnormalities</p>	

	<p><u>Setting and Country:</u> Not reported</p> <p><u>Source of funding:</u> No funding</p>	<p>C: I: 4; C:2 D: not reported E: not reported F: 4 children with VUR G: Grade I-IV H: not reported</p> <p>Groups comparable at baseline? unknown</p>	<p>Months; No description of PAC concentration F: 6 months of a placebo capsule once daily, followed by 1 capsule per day of cranberry extract for 6 months; No description of PAC concentration G: 100 mL of a 50% concentrated cranberry juice per day for an average of 17 months No description of PAC concentration H: 0.2 mL/kg/day of cranberry syrup with 36 mg of PAC per 5 mL for up to 1 year</p>			<p>D: No significant difference, but no numbers reported E: 0.44 (0.10 to 1.92) F: Only infection rate reported G: Nishizaki, 2009 H: Uberos, 2012</p>	
Hosseini, 2017	<p>SR and meta-analysis of RCT's</p> <p><i>Literature search up to end 2016</i></p> <p>Children with first UTI A: Cetin, 2014</p> <p>Children with VUR B: Lee, 2007 C: Lee, 2015 D: Mohseni, 2013</p>	<p>Inclusion criteria SR: Controlled studies assessing the role of probiotics in the prevention of UTI in children</p> <p>Exclusion criteria SR: identification of UTI by odd methods, studies on adults, and lacking a control group in the study</p> <p><i>10 studies included (only 1 for our analysis)</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, % male</u> A: 80 patients, age not reported</p>	<p>A: Saccharomyces boulardii + antibiotics; 5 x 10⁹ CFU; twice a day for 1 year B: Lactobacillus acidophilus; 1 x 10⁸ CFU; twice a day for 1 year C: Lactobacillus acidophilus; 1 x 10⁸ CFU; twice a day for 1 year D: Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis; 1 x 10⁷ CFU; 3 times daily + Nitrofurantoin 1 mg/kg at night for 2 years</p>	<p>A: Antibiotics B: Trimethoprim + sulfamethoxazole C: Trimethoprim + sulfamethoxazole D: Nitrofurantoin 1 mg/kg at night</p>	<p>A: 1 year B: 1 year C: 1 year D: 3 years</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported</u></p>	<p><u>1. Recurrent UTI</u></p> <p>Children with first UTI Effect measure: RR (95% CI): A: 0.40 (0.09 to 1.83)</p> <p>Children with VUR Effect measure: RR (95% CI): B: 1.04 (0.87 to 1.25) C: 0.88 (0.68 to 1.15) D: 0.82 (0.56 to 1.20)</p>	Risk of bias: scored unclear risk on all elements

	<p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> First UTI children, Turkey</p> <p><u>Source of funding:</u> non-commercial</p>	<p>B: 120 patients, 13-36 months C: 128 patients, 13-36 months D: 85 patients, 36-180 months</p> <p><u>Sex:</u> A: not reported B: 44,5% Male C: 64% Male D: 34% Male</p> <p>Groups comparable at baseline? Not reported</p>				<p>Pooled effect (random effects model): 0.70 (95% CI 0.50 to 0.98) favoring continuous antibiotic prophylaxis Heterogeneity (I²): 50%</p>	
Wang, 2015	<p>SR and meta-analysis of RCT's</p> <p><i>Literature search from January 2010 up to May 2014</i></p> <p>A: Craig, 2009 B: Hoberman, 2014 C: Craig, 2002 D: Pennesi, 2006 E: Garin, 2006 F: Montini, 2006 G: Roussey-Kesler, 2008 H: Swedish reflux trial</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p>	<p>Inclusion criteria SR: age <18 years, history of VUR treated with CAP, only RCT's that described the number of patients treated as well as the fraction in whom treatment was successful.</p> <p>Exclusion criteria SR: none</p> <p><i>8 studies included</i></p> <p><u>N, mean age</u> A: 243 patients, 0-18 yrs B: 137 patients, median 12 months (range 2-72) yrs C: 41 patients, 0-3 months D: 100 patients, mean 8.6 months (range 3 mo – 12 yrs) E: 113 patients, median 24 months (range 3 mo – 12 yrs) F: 128 patients, 2-84 months</p>	<p>A: Trimethoprim-sulfamethoxazole B: Trimethoprim-sulfamethoxazole C: Trimethoprim-sulfamethoxazole D: Trimethoprim-sulfamethoxazole E: Trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin F: Trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin/clavulanic acid G: Trimethoprim-sulfamethoxazole H: Trimethoprim, nitrofurantoin, cefadroxil</p>	<p>A: Placebo B: Placebo C: No treatment D: No treatment E: No treatment F: No treatment G: No treatment H: No treatment</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: 1 year B: 2 years C: 3 years D: 2 years E: 1 year F: 1 year G: 1.5 year H: 2 years</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported</p>	<p><u>1. Recurrent UTI</u> Defined as febrile or symptomatic UTI</p> <p>Effect measure: RR (95% CI): A: 0.66 (0.35 to 1.24) B: 0.54 (0.38 to 0.77) C: 0.19 (0.01 to 3.75) D: 1.20 (0.68 to 2.11) E: 1.37 (0.66 to 2.87) F: 0.62 (0.27 to 1.42) G: 0.81 (0.42 to 1.56) H: 0.35 (0.19 to 0.67)</p>	<p>Subgroup analyses</p> <p><u>1. Recurrent UTI</u> <i>Low risk of bias (study A, B)</i> Pooled effect (random effects model): 0.57 (0.42 to 0.77) favoring continuous antibiotic prophylaxis Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><i>High risk of bias (study C tot en met H)</i> Pooled effect (random effects model): 0.76 (0.47 to 1.23) favoring continuous antibiotic prophylaxis Heterogeneity (I²): 57%</p> <p><u>3. Antibiotic resistance</u> <i>Low risk of bias (study A, B)</i></p>

	<p><u>Setting and Country:</u> not reported</p> <p><u>Source of funding:</u> Grants (B, H, A, F, G; others not reported)</p>	<p>G: 225 patients, mean 11.2 months (range 1-36) H: 137 patients, mean 21.3 months (range 12-24)</p> <p><u>Sex:</u> A: 38% Male B: 8% Male C: 63% Male D: 48% Male E: 9% Male F: not reported G: 31% Male H: 7% Male</p> <p><u>VUR included</u> A: GRADE I-V B: Grade I-IV C: Not reported D: Grade II-IV E: Grade IV-V F: Grade I-III G: Grade I-III H: Grade III-IV</p> <p>Groups comparable at baseline? Not reported</p>			<p>Pooled effect (random effects model): 0.70 (95% CI 0.50 to 0.98) favoring continuous antibiotic prophylaxis Heterogeneity (I²): 50%</p> <p><u>2. Renal scarring</u> Effect measure: RR (95% CI): A: 0.31 (0.01 to 7.50) B: 0.98 (0.53 to 1.81) E: 2.64 (0.53 to 13.03) F: 0.58 (0.08 to 4.04) H: 0.05 (0.00 to 0.89)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.76 (95% CI 0.28 to 2.04) favoring continuous antibiotic prophylaxis</p>	<p>Pooled effect (random effects model): 2.92 (95% CI 1.90 to 4.49) favoring continuous antibiotic prophylaxis Heterogeneity (I²): 0%</p>
--	--	---	--	--	--	--

						<p>Heterogeneity (I²): 41%</p> <p><u>3. Antibiotic resistance</u> Effect measure: RR (95% CI): A: 3.90 (1.27 to 11.99) B: 2.78 (1.74 to 4.42) D: 31.16 (2.03 to 477.34) G: 2.09 (1.08 to 4.04) H: 2.22 (1.21 to 4.08)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 2.68 (95% CI 1.75 to 4.11) favoring continuous antibiotic prophylaxis Heterogeneity (I²): 36%</p>	
Williams, 2011	<p>SR and meta-analysis of RCT's <i>Literature search up to November 2010</i></p> <p>A: Smellie, 1978 B: Savage, 1975</p>	<p>Inclusion criteria SR: All (quasi)RCT's of antibiotic treatment versus placebo/no treatment for the prevention of recurrent UTI, Children < 18 years who were at risk of recurrence, majority of participants (> 50%) did not</p>	<p>A1: Low dose cotrimoxazole: SMX 10 mg/kg/d for 6 to 12 months; or TMP 2 mg/kg/d for 6 to 12 months A2: Nitrofurantoin 1 to 2 mg/kg/d for 6 to 12 months B: Antibiotic treatment according to sensitivities:</p>	<p>A: no treatment B: No treatment for 10 weeks after 2 weeks of acute treatment with ampicillin C: No prophylaxis (no placebo)</p>	<p><u>End-point Of follow-up:</u></p> <p>A: 12 months B: 6 months C: 12 months D: 12 months</p>	<p><u>1. Recurrent UTI</u></p> <p>Effect measure: RR (95% CI): A: 0.04 (0.00 to 0.68) B: 2.05 (0.67 to 6.31)</p>	<p>Brief description of author's conclusion: Long-term antibiotics appear to reduce the risk of repeat symptomatic UTI in susceptible children but the benefit is small and must be</p>

	<p>C: Montini, 2008 D: Craig, 2009 (PRIVENT study)</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: not reported B: not reported C: paediatric units, Italy D: multicentre, Australia</p> <p><u>Source of funding:</u> (commercial / non-commercial / industrial co-authorship)</p>	<p>have a predisposing cause such as a renal tract abnormality, or a major neurological, urological or muscular disease, long-term (daily for ≥2 months) antibiotic versus placebo/no treatment, and studies that compared ≥2 antibiotics with each other</p> <p><i>5 studies included for antibiotics vs placebo/no treatment</i></p> <p><u>N, mean age</u> A: 47 patients, 2-12 yrs B: 63 patients, 5-7.10 yrs C: 338 patients, 2 mo – 7 yrs D: 576 patients, 0-18 yrs</p> <p><u>Sex:</u> A: 11% Male B: 0% Male C: not reported D: not reported</p> <p><u>VUR:</u> A: none B: 19 (30%) C: not reported D: not reported</p> <p>Groups comparable at baseline? Not reported</p>	<p>nitrofurantoin 4 mg/kg/d for 10 weeks after 2 weeks acute treatment; or ◦ cotrimoxazole 20 to 40 mg TMP; 100 to 200 mg SMX twice daily for 10 weeks after 2 weeks acute treatment.</p> <p>C1: Cotrimoxazole 15 mg/kg/d for 12 months C2: Co-amoxiclav 15 mg/kg/d for 12 months D: TMP 2 mg/kg/d; SMX 10 mg/kg/d</p>	<p>D: Colour and taste matched placebo in the same volume</p>	<p><u>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported</u></p>	<p>C: 0.75 (0.36 to 1.56) D: 0.65 (0.44 to 0.96)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.75 (95% CI 0.36 to 1.53) favoring antibiotics Heterogeneity (I²): 62%</p> <p><u>3. Antibiotic resistance</u> Defined as microbial resistance to prophylactic drug</p> <p>Effect measure: RR (95% CI): C: 6.40 (0.92 to 44.33) D: 1.53 (0.71 to 3.30)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 2.40 (95% CI 0.62 to 9.26) favoring</p>	<p>considered together with the increased risk of microbial resistance.</p> <p>Risk of bias: A: high risk of bias for blinding C: high risk of bias for blinding</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading</p> <p><u>Sensitivity analyses VUR status</u> <i>Children without VUR</i> A: 1.05 (0.26 to 4.26) C: 1.05 (0.26 to 4.26) D: 0.04 (0.00 to 0.68)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.56 (95% CI 0.15 to 2.12) favoring antibiotics Heterogeneity (I²): 62%</p> <p><i>Children with VUR</i> C: 0.62 (0.27 to 1.42) D: 0.66 (0.35 to 1.24)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.65 (95% CI 0.39 to 1.07) favoring antibiotics</p>
--	--	--	---	--	---	--	---

						placebo/no treatment Heterogeneity (I ²): 49%	Heterogeneity (I ²): 0% <u>Risk of bias fields</u> <i>Adequate allocation concealment studies</i> C: 0.65 (0.44 to 0.96) D: 0.75 (0.36 to 1.56) Pooled effect (random effects model): 0.68 (95% CI 0.48 to 0.95) favoring antibiotics Heterogeneity (I ²): 0%
--	--	--	--	--	--	--	---

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Ledda, 2017	Type of study: RCT Setting: children with a previous history of recurrent UTIs Country: Italy Source of funding: commercial	<u>Inclusion criteria:</u> 12-18 years, recurrent UTIs and previous negative experience or reaction with different antibiotics <u>Exclusion criteria:</u> any chronic clinical condition or risk factors, immunological diseases, concomitant infections of any nature, blood in the urines, antibiotic or corticosteroid treatment for any reason in the last 6 months, allergy or intolerance to cranberry <u>N total at baseline:</u> Intervention: 19 Control: 17	Oral supplementation: 1 capsule containing 120 mg of the highly-standardized cranberry extract (Anthocran [®]), corresponding to 36 mg PACs, for 60 consecutive days.	Standard management: lifestyle and hygiene advice	<u>Length of follow-up:</u> 2 months <u>Loss-to-follow-up:</u> none	<u>1. Recurrent UTI</u> Defined as number of UTIs, mean (SD) I: 0.32 (0.2) C: 2.3 (1.3) P=0.0001 Defined as symptoms of UTI I: 7/19 (36.8%)	

		<p>Important prognostic factors²: <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 15.1 ± 2.4</i> <i>C: 14.3 ± 2.7</i></p> <p><i>Sex:</i> <i>I: 42% M</i> <i>C: 53% M</i></p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p>					C: 13/17 (76.5%) RR: 0.48 (0.25 to 0.92)	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Durham, 2015	No	No, only Pubmed searched	No	No	NA	No	Unclear	No	No, only for systematic review
Hosseini, 2017	Yes	Yes	No, excluded studies not described	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	No, only for systematic review
Wang, 2015	Yes	Yes	No, excluded studies not described	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	No
Williams, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	No

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's).
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I²).
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ²	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴	Bias due to loss to follow-up? ⁵	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶
		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Ledda, 2017	Not described	Unclear, not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely, no loss to follow-up	Unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.

5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – januari 2019	<p>1 exp Urinary Tract Infections/ or 'urinary tract infection*'.ti,ab,ti. or ((genitourinary or urogenitalis or urinary or urine or urologic) adj3 infect*).ti,ab,kw. or exp PYELONEPHRITIS/ or exp CYSTITIS/ or (pyelonephrit* or cystitis).ti,ab,kw. (89882)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2303265)</p> <p>3 1 and 2 (16142)</p> <p>4 exp ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS/ or (prophyla* or profyla*).ti,ab,kw. or prevent*.ti. or probiotic*.ti,ab,kw. or cranberr*.ti,ab,kw. or exp LACTOBACILLUS/ or lactobacillus.ti,ab,kw. or exp MANNOSE/ or mannose.ti,ab,kw. or exp Pentosan Sulfuric Polyester/ or 'pentosan polysulfate'.ti,ab,kw. (491758)</p> <p>5 3 and 4 (1239)</p> <p>6 limit 5 to (english language and yr="2010 -Current") (440)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (382132)</p> <p>8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1822775)</p> <p>9 6 and 7 (61)</p> <p>10 6 and 8 (150)</p> <p>11 9 or 10 (168)</p> <p>12 10 not 9 (107)</p> <p>= 107 (105 uniek)</p>	294
Embase (Elsevier)	<p>('urinary tract infection'/exp/mj OR 'urinary tract infection*':ti,ab OR (((genitourinary OR urogenitalis OR urinary OR urine OR urologic) NEAR/3 infect*):ab,ti) OR 'pyelonephritis'/exp OR pyelonephrit*:ti,ab OR 'cystitis'/de OR cystitis:ti,ab)</p> <p>AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR school*:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp)</p> <p>AND ('prophylaxis'/exp OR prophyla*:ab,ti OR profyla*:ab,ti OR prevent*:ti OR cranberr*:ab,ti OR probiotic*:ab,ti OR 'lactobacillus'/exp OR lactobacillus:ab,ti OR 'mannose'/exp OR mannose:ab,ti OR 'pentosan polysulfate'/exp OR 'pentosan polysulfate':ab,ti)</p> <p>AND (english)/lim AND (2010-2018)/py NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR</p>	

	'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	
	= 263 (258 uniek)	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Mogelijke systematic reviews	
Lashkar 2018	Search only in Medline. Not only focus on prophylaxis. Studies included for prophylaxis also included in Williams or Wang (except 1 RCT among children with VUR: Hari, 2015=B103), no meta-analysis
Sutton 2017	Overview of studies about diagnosis, management, imaging and follow-up for UTI
Beytler 2017	No systematic review (probiotic profylaxis)
Schlager 2016	No systematic review
Tewary 2015	No systematic review
Stein 2015	No systematic review
Simoes 2015	No systematic review
Schwenger 2015	Probiotic therapy for preventing UTI
Larcombe 2015	Search date Dec 2013 (Williams 2013 and Nagler 2013 (VUR) included)
Paintsil 2013	No systematic review
Jepson 2013	Cochrane review: cranberries to prevent UTI. Only 2 studies included among children (Foda, 1995; Schlager, 1999), but not included in meta-analysis because data from pre-crossover period was not available.
Wang 2012	No focus on children (cranberries profylaxis)
Nickavar 2011	No systematic review
Finnell 2011	Antimicrobial prophylaxis to prevent febrile UTI when VUR is found
Dessi 2011	Cranberries to prevent UTI
Larcombe 2010	Larcombe 2015 is update from this review
Dai 2010	Studies also included in Williams, 2011
Mogelijke RCT's	
Palmer 2018	Cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis
Merrickhi 2018	Vitamin D supplementation to prevent recurrent UTI
Ghissari 2018	Preventief effect van L-carnitine op littekenvorming
Dlin 2018	Herbal medicinal product
Korbel 2017	No systematic review
Antachopoulos 2016	Crossover trial comparing cotrimoxazole vs second generation cephalosporins
Mattoo 2015	Secondary analysis of RIVUR trial in children with VUR
Mathews 2015	Secondary analysis of RIVUR trial in children with VUR
Mohseni 2013	Included in Hosseini 2017
Uberos 2012	Included in Hosseini 2017
Salo 2012	Included in Durham 2015
Beetz 2012	Non systematic review about management of UTI in the neonate
Afshar 2012	Included in Durham 2015
Perez-Gaxiola 2011	Commentary article
Pishi 2011	No RCT, 14 children received prophylactic cefdinir
Merguerian 2010	Critical appraisal of literature published in the past 5 years

Module 3 VUR/structurele afwijkingen: diagnostiek en behandeling

Uitgangsvragen

- 3.1 Hoe groot is de kans op VUR of andere anatomische afwijkingen bij kinderen met eerste urineweginfectie als de prenatale echo geen afwijkingen aan de urinewegen en nier liet zien?
- 3.2 Wat is de meest effectieve teststrategie (beeldvorming) voor het opsporen van VUR en andere structurele afwijkingen met behandelconsequenties na een UWI?
- 3.3 Wat is de meest effectieve interventie bij VUR en andere structurele afwijkingen voor het voorkomen van recidiverende infecties en lange termijn nierschade?

3.1 Kans op VUR en andere anatomische afwijkingen bij een normale prenatale echo

Inleiding

Een urineweginfectie (UWI) kan een eerste aanwijzing zijn voor een anatomische afwijkingen aan de nieren en urinewegen. Omdat bepaalde patiëntencategorieën (jongere leeftijd, atypische verwekker) hier mogelijk een hoger risico op hebben, wordt bij hen beeldvorming aangeraden om ernstige vesico-ureterale reflux (VUR) of structurele afwijkingen op te sporen. Nu de prenatale echografie een onderdeel van de basiszorg is geworden en een deel van de afwijkingen al antenataal bekend is, is de vraag hoe groot de kans op onderliggende afwijkingen is bij kinderen met een eerste UWI met een normale prenatale echografie, uitgesplitst naar leeftijd en verwekker.

De kinderen waarbij prenatale afwijkingen worden gevonden hebben een soms verhoogde kans op UWIs. Voor hen bestaan aparte handelwijzen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. *Wat is de prevalentie van VUR of andere anatomische afwijkingen bij kinderen met een eerste UWI als de prenatale echo geen afwijkingen aan de urinewegen liet zien?*
2. *Wat zijn risicofactoren voor VUR of andere anatomische afwijkingen bij kinderen met een eerste UWI als de prenatale echo geen afwijkingen aan de urinewegen liet zien?*

P: kinderen met (eerste) UWI met een normale prenatale echo (geen afwijkingen aan de urinewegen en nier);

I: prognostische factoren (leeftijd, ziekteverwekker);

C: afwezigheid van de prognostische factoren;

O: VUR gediagnosticeerd met MCUG, andere anatomische afwijkingen (hydronefrose/ reflux/ verdubbelingsanomalie/ urethra-klappen) gediagnosticeerd met echografie.

Van belang is de focus op afwijkingen met behandelconsequentie (interventie in vorm van therapie of profylaxe of adviezen) zoals VUR graad III-V.

Relevante prognostische factoren

De werkgroep achtte de leeftijd en atypische verwekker voor de besluitvorming kritieke prognostische factoren.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 18 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en overige designs die relevant zouden kunnen zijn voor de uitgangsvraag. De zoekverantwoording is weergegeven

onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 446 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: kinderen zonder congenitale afwijkingen die een eerste UWI hadden, bij wie een MCUG/MCUG was gedaan om VUR of een echografie of DMSA scan om andere urogenitale afwijkingen aan te tonen, en/of beschrijving van risicofactoren. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 70 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 53 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 17 studies definitief geselecteerd.

16 studies beschreven de prevalentie van VUR en andere urogenitale afwijkingen bij kinderen die geen afwijkingen hadden op basis van de prenatale echografie. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. Omdat dit geen vergelijkend onderzoek omvat, beschrijven we alleen de resultaten en is er geen GRADE-beoordeling gedaan.

Drie studies beschreven voorspellende factoren voor VUR. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

Samenvatting literatuur

Prevalentie VUR of andere anatomische afwijkingen

16 studies beschreven de prevalentie van VUR of andere anatomische afwijkingen bij kinderen die zich presenteerden met een eerste UWI en die niet bekend waren met urogenitale afwijkingen. Kanttekening is dat in de meeste studies niet expliciet werd beschreven of een prenatale echo verricht was, zodat onduidelijk bleef of een prenataal verrichte echo geen urogenitale afwijkingen liet zien, of deze tot nu toe niet bekend waren, zonder dat tot nu toe een echo was verricht.

Leeftijd < 3 maanden

Pauchard (2017) onderzocht in een observationeel onderzoek 122 kinderen jonger dan 3 maanden (gemiddelde leeftijd was 43±25 dagen; 80% jongen), met een eerste UWI met koorts. Patiënten die bekend waren met afwijkingen aan nieren en/of urinewegen werden geëxcludeerd. Alle kinderen hadden een MCUG en een renale echografie gehad. Het pathogeen was in 72% van de gevallen *E. coli*. VUR kwam in 15% van de kinderen voor, en VUR-III-V in 10% van alle kinderen.

Tsai (2012) includeerde 220 kinderen jonger dan 3 maanden met een eerste UWI met koorts en zonder bekende afwijkingen aan het urogenitaal stelsel. De kinderen kregen allemaal een echografie van de blaas en nieren, een DMSA scan en MCUG. De infecties werden grotendeels veroorzaakt door *E. coli* (89%). Bij 27,3% (n=60) van de patiënten werd VUR gevonden (77% jongens). Een VUR graad III-V werd bij 17,7% gevonden (79% jongens). Er was geen significant verschil tussen jongens en meisjes voor de incidentie van VUR. De echografie toonde in 62% van de gevallen abnormaliteiten. Hydronefrose of calyceoectasia graad III kwam bij 39,1% van alle kinderen voor. De volgende afwijkingen kwamen ook voor: focale, multifocale, of diffuse acute pyelonephritis (APN) (24,1%), verdikte blaaswand (2,7%), wisselende dilatatie van het verzamelsysteem (2,7%), verdikte pelviswand (1,8%), en hydroureter (3,6%).

Premature kinderen

Flannery (2017) voerde een retrospectieve studie uit bij 126 kinderen die op de NICU waren opgenomen en een UWI hadden (onduidelijk of het een eerste UWI betrof). Geen van deze

kinderen had grote prenataal gediagnosticeerde uretrale of nierafwijkingen; wel had 11,9% (15/126) een milde pyelectasis op de prenatale echo. De gemiddelde leeftijd was 37 dagen (interquartile range 19 tot 63 dagen) en 71% waren jongens. De infectie werd in 27% van de gevallen veroorzaakt door *E. coli*. MCUG werd uitgevoerd bij 56% van de kinderen, 4% was afwijkend. Geen van de kinderen had VUR graad III-V. In totaal kregen 115 kinderen (91%) een renale ultrasound, waarvan 60% werden gerapporteerd als abnormaal. Milde tot matige hydronefrose of gedilateerd pyelum kwamen het meest voor (n=34, 30%). Er waren 55 kinderen (48%) met mild tot matige afwijkingen op de echografie (hydronefrose graad 1-2, mild of matig verwijd pyelum, hydronefrose, of dilatatie) en 14 kinderen (12%) met ernstige afwijkingen (hydronefrose graad 3-4 of anatomische abnormaliteit).

Nowell (2011) includeerde 141 kinderen met een UWI die op de NICU waren opgenomen. Inclusie was niet gelimiteerd tot een normale prenatale echo en eerste UWI. De gemiddelde leeftijd was 29 dagen (95%CI 8, 56) en 9% had terugkerende UWI. De ziekteverwekker was in 17% van de gevallen *E. coli*. VUR graad III-V kwam in 1% van de kinderen voor, gediagnosticeerd met MCUG (n=82). Ultrasound (n=114) liet bij 30% van de kinderen hydronefrose zien (24% graad I, 4% graad II, 2% graad III), 8% had echogene gebieden/verkalkingen, 1% unilaterale agenesis, 1% dysplasie, 1% horseshoe. Mogelijke risicofactoren op structurele afwijkingen werden onderzocht. Geboortegewicht, terugkerende UWI, geslacht of ziekteverwekker waren niet geassocieerd met grote structurele afwijkingen.

Samenvattend, in de besproken studies zijn bij à terme kinderen jonger dan 3 maanden bij 342 kinderen een MCUG afgenomen. Gemiddeld had 24,9% (range 15 tot 27%) van de kinderen VUR, en 12,3% (range 10 tot 14%) van de kinderen had VUR graad III-V. Bij prematuren was dit percentage lager, mogelijk omdat de kans op infectie overall groter is in verband met een onrijp immuunsysteem, en UWI dus minder vaak duidt op onderliggende pathologie.

Tabel 3.1 Voorkomen van VUR bij kinderen jonger dan 3 maanden

Auteur	N	VUR	Hoog VUR	Andere structurele afwijkingen
Pauchard, 2017	122	25 (15%)	12 (10%)	Niet gerapporteerd
Tsai, 2012	220	60 (27,3%)	30 (13,6%)	Hydronefrose of calyceoectasia graad III: 39,1% focale, multifocale, of diffuse acute pyelonephritis (APN) (24,1%), verdikte blaaswand (2,7%), wisselende dilatatie van het verzamelsysteem in (2,7%), verdikte pelviswand (1,8%), en hydroureter (3,6%).
Flannery, 2017	126 premature kinderen (71 MCUG)	3/71 (4%)	0%	60% afwijkende echografie. Milde tot matige hydronephrosis of pelviectasis kwamen het meest voor (n=34, 30%). Er waren 55 kinderen (48%) met mild tot matige afwijkingen op de echografie
Nowell, 2011	114 premature kinderen	5 (5%)	1 (1%)	Echografie (n=114) liet bij 30% van de kinderen hydronefrose zien (24% graad I, 4% graad II, 2% graad III), 8% had echogene gebieden/verkalkingen, 1% unilaterale nier agenesis, 1% dysplasie, 1% horseshoe kidney.

Gemiddelde of mediane leeftijd < 2 jaar

Hung (2016) onderzocht 310 kinderen ≤2 jaar met een eerste UWI met koorts (mediane leeftijd 5 maanden, range 0,5 tot 24 maanden) die in een tertiair centrum werden opgenomen. De auteurs geven zelf aan een subgroep van ziekere kinderen te beschrijven. Bij

34,5% van de patiënten werd VUR graad I-V gediagnosticeerd; dit aantal verschilde niet tussen jongen en meisjes. In totaal had 25,5% VUR graad III-V (70% jongens, 30% meisjes). 85% van de infecties werd veroorzaakt door *E. coli*, echter werd dit niet uitgesplitst naar VUR/geen VUR. Echografie gaf afwijkende bevindingen in 105 kinderen (33,9%), waarvan het grootste deel duidde op verschillende graderingen van hydronefrose. Verdubbelingsanomalieën (uncomplicated duplex kidney, duplex kidney with obstructive ureterocele, bilateral duplex kidney) en mononier (solitary kidney) kwam voor bij 12 kinderen (3,9%).

Rianthavorn (2016) onderzocht 226 kinderen tussen de 2 en 72 maanden (mediane leeftijd was 7,8 maand, range 5,3 tot 23,3 maanden) met een eerste UWI en zonder geschiedenis van prenatale hydronefrose. Kinderen met gecompliceerde UWI (lage urineproductie, abdominale massa of urologische of neurogene afwijkingen of aanhoudende koorts >48h na start behandeling) werden geëxcludeerd. *E. Coli* was de verwekker bij 74% van de patiënten. Alle kinderen kregen echografie en MCUG. Van de kinderen die een echografie van nieren en blaas hadden (n=226), werd bij 29,2% VUR geïdentificeerd, waarvan 15,5% (35) een VUR graad III-V was. Van de groep kinderen met UWI hadden 5,3% (12/226) een normale echo hoewel op MCUG een VUR graad III-V te zien was. Van de patiënten die een abnormale echografie van nieren en blaas hadden (n=59), hadden er 23 (39%) VUR graad III-V.

Wongbencharat (2016) includeerde kinderen jonger dan 1 jaar met een eerste UWI met koorts. Kinderen die bekend waren met afwijkingen aan het urogenitaal stelsel werden geëxcludeerd. In totaal werden 508 kinderen geïncludeerd, waarvan 387 de volledige diagnostiek had gehad (met name bij de DMSA op 6 maanden waren veel patiënten lost-to-follow-up). 20,4% van de kinderen had VUR, en 2% had VUR graad III-V. Een afwijkende echografie was het geval bij 24,5% van de kinderen, maar er worden geen specifieke afwijkingen genoemd. De DMSA was bij 5,7% van de kinderen afwijkend.

Ristola (2015) onderzocht de gegevens van 394 kinderen tussen de 2 en 24 maanden oud die behandeld werden voor een eerste UWI. Kinderen die bekend waren met afwijkingen aan het urogenitaal stelsel werden geëxcludeerd. MCUG werd alleen bij geselecteerde kinderen gedaan en daarom nemen we de resultaten van de MCUG niet mee. Echografie werd bij alle kinderen gedaan. De echografie was in 87/394=22% van de kinderen afwijkend. Dilatation: 53/394=13%, hydronefrose 20/394=5%; mild pelvic or ureteral dilatation 33/394=8%; abnormal kidney size: 24/394=6%; duplicated ureter 13/394=3%.

La Scola (2013) onderzocht 304 kinderen tussen de 1 maand en 7 jaar (mediane leeftijd van 7,7 maand) met een eerste UWI met koorts en een normale prenatale echo. Alle kinderen kregen uitgebreide diagnostiek (echografie, DMSA en MCUG). VUR kwam voor in 22% van de kinderen, 8,5% van alle kinderen had VUR graad III-V.

Sasaki (2012) includeerde retrospectief 471 kinderen jonger dan 1 jaar (66% jongen) met een eerste UWI met koorts en een normale prenatale echo. Alle kinderen kregen een renale echografie en 368 kinderen kregen daarnaast een MCUG. Onduidelijk was welke kinderen wel of geen MCUG kregen. Van de kinderen met MCUG had 20,4% een abnormale uitslag. VUR graad III-V kwam voor bij 9% van de kinderen. De bevindingen van de echografie waren in 5,1% afwijkend; 1,9% van de kinderen had hydronefrose, 1,7% had dilatatie van het pyelum, kleine echodense nier met kleine cyste(s) en pyelo-ureterale overgang obstructie kwamen beide in 0,2% van de kinderen voor.

Fouzas (2010) onderzocht 296 kinderen (166 jongens) met een eerste UWI met koorts, jonger dan 24 maanden en met een normale prenatale echo. Alle kinderen kregen

echografie, MCUG en DMSA. De mediane leeftijd was 5 maanden (range 0,5 tot 23 maanden). VUR werd geïdentificeerd in 20,4% van de kinderen, 15,5% had VUR graad III-V (56.5% bij jongens).

Wong (2010) onderzocht 820 kinderen (70% jongens) jonger dan 24 maanden met een UWI. Kinderen die bekend waren met afwijkingen aan het urogenitaal stelsel werden geëxcludeerd. Kinderen met een UWI met koorts kregen een echografie en MCUG. 24% had VUR, en 10,5% had VUR graad III-V. Bij 9% van de kinderen waren afwijkingen op de echografie te zien, de meest voorkomende afwijking was *dilated renal pelvicaliceal system* (7,9%).

Een dwarsdoorsnedeonderzoek onder Zweedse kinderen jonger dan 2 jaar liet zien dat 30% van de kinderen die zich met een UWI presenteerden, VUR hadden: 36% van de meisjes en 24% van de jongens (Hansson, 1999). VUR is bij 46 tot 55% van de kinderen tweezijdig (Tsai, 2004; McKerrow, 1984). Bacteriëmie werd frequenter aangetroffen bij kinderen met ernstiger VUR (graad III-V) (Honkinen, 2000). Bij kinderen met VUR met een UWI komt koorts vaker voor (Smellie, 1981). In een review bestaande uit 11 studies werd gevonden dat 32% van de broertjes en zusjes van kinderen met VUR dit ook hadden. Slechts 2% had VUR graad IV (Hollowell, 2002). In een Australische studie van kinderen met een moeder die bekend is met VUR werd gevonden dat 43% ook VUR had (North, 2000).

Samenvattend zijn 2711 kinderen jonger dan 2 jaar gescreend met MCUG op VUR. Gemiddeld had 24,2% van de kinderen VUR (range 20 tot 35%), en 11,5% (range 2 tot 26%) VUR graad III-V.

Tabel 3.2 Voórkomen van VUR bij kinderen jonger dan 2 jaar (gemiddelde of mediane leeftijd)

Auteur	N	VUR	Hoog VUR	Andere structurele afwijkingen
Hung, 2016	310	107 (34,5%)	79 (25,5%)	34% echografie afwijkend, waarvan het grootste deel duidde op verschillende graderingen van hydronefrose. Verdubbelingsanomalieën (<i>uncomplicated duplex kidney, duplex kidney with obstructive ureterocele, solitary kidney, bilateral duplex kidney</i>) kwam voor bij 12 kinderen (3,9%).
Rianthavorn, 2016	226	66 (29,2%)	35 (15,5%)	Niet gerapporteerd
Wongbencharat, 2016	387	79 (20,4%)	8 (2%)	24,5% afwijkende echografie
Ristola, 2015a	394	-	-	De echografie was in 87/394=22% van de kinderen afwijkend. Dilatation: 53/394=13%, hydronefrose 20/394=5%; mild pelvic or ureteral dilatation 33/394=8%; abnormal kidney size: 24/394=6%; duplicated ureter 13/394=3%.
La Scola, 2013	304	66 (22%)	26 (8,5%)	
Sasaki, 2012	368	75 (20,4%)	33 (9%)	5,1% echografie afwijkend. 1,9% van de kinderen had hydronefrose, 1,7% had dilatatie van het pyelum, kleine echodense nier met kleine cyste(s) en pyelo-ureterale overgang obstructie kwamen beide in 0,2% van de kinderen voor
Fouzas, 2010	296	62 (20,9%)	46 (15,5%)	
Wong, 2010	820	203 (24%)	86 (10,5%)	9% afwijkend; dilated renal pelvicaliceal system 65/820=7,9%
Totaal	2711	658 (24,2%)	313 (11,5%)	

Leeftijd >2 jaar

Nickavar (2015) onderzocht 425 kinderen in Iran (18% jongens) met een eerste acute pyelonefritis. Patiënten met congenitale en verworven urologische abnormaliteiten werden geëxcludeerd. De gemiddelde leeftijd was 39,2±1,56 (range 2 tot 120) maanden. VUR werd in 42% van de patiënten (n=179) gevonden; 138 kinderen hadden VUR graad III-V (32%).

Logvinenko (2015) onderzocht in een retrospectieve studie 2259 patiënten tussen de 0 en 60 maanden (79.1% meisjes) (eerste UWI bij 69%). VUR was geïdentificeerd in 41,7% van de gevallen, waarvan 20.9% VUR graad III-V.

Ristola (2015b) onderzocht de gegevens van 672 kinderen tussen de 0 en 36 maanden oud die behandeld werden voor een UWI (data tussen 2000 en 2009). MCUG werd alleen gedaan op indicatie. Alle 672 patiënten kregen een echografie en in 21% van de gevallen was deze afwijkend. Bij 92 kinderen (14%) was er sprake van renale en/of ureterale dilatatie, waarvan bij 30 van de 672 kinderen (4%) hydronefrose en bij 62 van de 672 (9%) milde bekken- of ureterdilatatie. Andere afwijkingen waren abnormal kidney size (34/672; 5%) en duplicated ureter (21/672; 3%).

Sorkhi (2012) includeerde 100 kinderen met een eerste acute pyelonefritis. Exclusiecriteria waren onder andere congenitale afwijkingen. Alle patiënten kregen echografie, DSMA en MCUG. De gemiddelde leeftijd was 38 maanden (range 1 tot 147). VUR werd gevonden in 39% van de patiënten en was in 22% van de gevallen bilateraal. Graad III-IV kwam voor bij 15% van de kinderen.

Mohkam (2012) voerde een prospectieve studie uit bij patiënten met acute pyelonefritis, met een leeftijd tussen de 1 maand en 4 jaar oud (gemiddelde leeftijd was 36,2±33,9 maanden). Patiënten werden geëxcludeerd als er enig bewijs was voor renale insufficiëntie, hypertensie, voorgaande chirurgische ingrepen of bekende urologische problemen. Een totaal van 1500 patiënten werd geïnccludeerd. Alle kinderen kregen echografie, DMSA en MCUG. Afwijkingen op de echografie werd gevonden in 31,5% van de patiënten (milde hydronefrose 9,2%; matig tot ernstige hydronefrose: 1,5%, overige abnormaliteiten 8,8%, niet gespecificeerd). Middels MCUG werd VUR gevonden in 25,9% van de kinderen, met VUR graad III-V in 7,9%. De VUR was in 37% van de gevallen bilateraal.

Samenvattend zijn 4284 kinderen gescreend met MCUG op VUR. Gemiddeld had 36,1% (range 26 tot 42%) van de kinderen VUR, en 6,0% (range 3 tot 16%) VUR graad III-V.

Tabel 3.3 Voórkomen van VUR bij kinderen ouder dan 2 jaar

Auteur	N	VUR	Hoog VUR	Andere structurele afwijkingen
Sorkhi, 2012	100	39 (39%)	16 (16%)	
Nickavar, 2015	425	178 (42%)	55 (13%)	
Mohkam, 2012	1500	388 (26%)	120 (8%)	31,5% van de patiënten (milde hydronefrose 9,2%; matig tot ernstige hydronefrose: 1,5%, overige abnormaliteiten 8,8%)
Logvinenko	2259	942 (41,7%)	66 (2,9%)	
Ristola, 2015	672			21% afwijkende echografie. Bij 92/672 (14%) was er sprake van renale en/of urethrale dilatatie, waarvan bij 30/672 (4%) hydronefrose en bij 62/672 (9%) milde bekken of ureterverwijding; Andere afwijkingen abnormal kidney size: 34/672 (5%); duplicated ureter 21/672 (3%)

Risicofactoren

Rianthavorn (2016) onderzocht risicofactoren voor VUR graad III-V in kinderen met een eerste UWI en die een normale prenatale echografie van nieren en blaas hadden (jonger dan 2 jaar, n=226). Univariate analyses lieten zien dat de leeftijd van de patiënt en non-*E. coli* infecties geassocieerd waren met VUR graad III-V. In de multivariate analyse bleven leeftijd en non-*E. coli* onafhankelijke voorspellers voor VUR graad III-V. De gecorrigeerde OR voor leeftijd was 1,04 (95%CI 1,01 tot 1,07), wat betekent dat iedere extra maand in leeftijd 4% meer risico geeft op VUR graad III-V. De gecorrigeerde OR voor non-*E. coli* 3,76 (95%CI 1,05 tot 13,39). Vrouwelijk geslacht was niet geassocieerd (OR 1,85, 95%CI 0,43 tot 7,91).

Pauchard (2017) vond geen associaties tussen geslacht of leeftijd met VUR graad III-V bij kinderen jonger dan 3 maanden (n=120). Een non-*E. coli* infectie was wel geassocieerd met VUR graad III-V, en gaf een sensitiviteit van 75% (95%CI 51 tot 100% en een specificiteit van 77% (95%CI 69 tot 85%). Ook abnormale bevindingen op de echografie waren geassocieerd met VUR graad III-V (sensitiviteit 58%, 95% CI 30%, 86%) en een specificiteit van 86% (95%CI 80%, 93%). In een model met de factoren abnormale echografie en non-*E. coli* infectie werd de waarschijnlijkheid om VUR graad III-V te detecteren verhoogd van 26% tot 55%.

Leroy (2012) onderzocht 595 kinderen tussen de 1 maand en 4 jaar oud met een eerste UWI met koorts. Data werden verzameld in 8 Europese ziekenhuizen. Alle kinderen ondergingen MCUG. Voorspellende factoren die werden beoordeeld waren: serum procalcitonin (PCT), afwijkingen op de echografie, familiegeschiedenis van uropathie, jonge leeftijd, mannelijk geslacht en serum C-reactive protein (CRP). Middels logistische regressie werd bekeken welke factoren bijdragen aan het voorspellen van VUR graad III-V. Volledige data waren beschikbaar voor 494 patiënten (83%). De gemiddelde leeftijd was 12,1±11,2 maanden en 40% waren jongens. Van de kinderen had 11% (n=56) VUR graad III-V. Serum PCT en CRP, ureterale dilatatie en dilatatie van het pyelum waren geassocieerd met een hoger risico op VUR graad III-V, maar na correctie voor andere factoren bleven alleen PCT (OR=-0.13, 95%CI -0.19, -0.07) en ureterale dilatatie (OR=4.6, 95%CI 1.9, 14.4) als voorspellers over. Dilatatie van het pyelum was net niet significant (OR=2.0, 95%CI 0.97, 4.0). Geslacht, leeftijd, familiegeschiedenis en abnormale niergrootte waren niet geassocieerd met een hoger risico op VUR graad III-V.

Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat prevalentie van VUR en andere urogenitale afwijkingen is kwaliteitsbeoordeling van de studies niet mogelijk, gezien het beschrijvende karakter van de studies. De gevonden percentages zijn mogelijk een overschatting aangezien het vaak niet duidelijk was of een prenatale echo was verricht die zonder afwijkingen was, of dat de geïnccludeerde patiënten geen bekende nefrologische of urologische afwijkingen hadden, zonder dat ze waren onderzocht. Ook werden vaak alleen in ziekenhuis opgenomen kinderen geïnccludeerd, wat met name bij de oudere patiëntengroepen kan duiden op een ziekere populatie met een hogere kans op onderliggende afwijkingen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat risicofactoren is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

- GRADE	<p>De prevalentie van VUR graad III-V ligt rond de 12,3% (range 10 tot 14%) bij kinderen jonger dan 3 maanden met een eerste UWI en zonder bekende afwijkingen aan nieren of urinewegen. Bij prematuren is de prevalentie rond 0,3%.</p> <p><i>Bronnen: (Tsai, 2016; Pauchard, 2016; Flannery, 2011; Nowell, 2011)</i></p>
- GRADE	<p>De prevalentie van VUR graad III-V ligt rond de 11,5% (range 2 tot 26%) bij kinderen jonger dan 2 jaar met een eerste UWI en zonder bekende afwijkingen aan nieren of urinewegen. Dit is mogelijk een overschatting (zie bewijskracht literatuur)</p> <p><i>Bronnen: (Sasaki, 2012; Fouzas, 2010; Hung, 2016; La Scola, 2013; Rianthavorn, 2016; Wongbencharat, 2016; Ristola, 2015a; Wong, 2010)</i></p>
- GRADE	<p>De prevalentie van VUR graad III-V ligt rond de 6% (range 2,9 tot 16%) bij kinderen ouder dan 2 jaar met een eerste UWI. Dit is mogelijk een overschatting (zie bewijskracht literatuur)</p> <p><i>Bronnen: (Sorkhi, 2012; Niackavar, 2015; Mohkam, 2012; Logvinenko, 2015; Ristola, 2015b)</i></p>
- GRADE	<p>De prevalentie van structurele afwijkingen, gemeten met een echografie, bij kinderen met een UWI, lijkt te variëren tussen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afwijkende echografie van de nieren en blaas: 21 tot 22% • Renal and/or ureteral dilatation: 4 tot 14%. • abnormale niergrootte: 5 tot 6%. • duplicated ureter: 3 tot 4%. <p><i>Bronnen: (Hung, 2016; Ristola, 2015a; Ristola, 2015b; Tsai, 2012; Flannery, 2016; Nowell, 2011)</i></p>
Laag GRADE	<p>Een infectie met een andere verwekker dan <i>E. coli</i> lijkt het risico op VUR graad III-V te verhogen.</p> <p><i>Bronnen: (Rianthavorn, 2016; Pauchard, 2017)</i></p>
Laag GRADE	<p>Geslacht lijkt niet geassocieerd te zijn met het risico op VUR graad III-V na een eerste UWI en zonder bekende afwijkingen aan nieren of urinewegen.</p> <p><i>Bronnen: (Rianthavorn, 2016; Pauchard, 2017; Leroy, 2012)</i></p>
Laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of leeftijd geassocieerd is met het risico op VUR graad III-V bij een eerste UWI en zonder bekende afwijkingen aan nieren of urinewegen. Echter, het percentage VUR graad III-V bij kinderen met een eerste UWI lijkt het hoogst bij à terme geboren kinderen onder de 3 maanden, en het laagst bij premature kinderen en kinderen ouder dan 2 jaar.</p> <p><i>Bronnen: (Rianthavorn, 2016; Pauchard, 2017)</i></p>

Zeer laag GRADE	Serum procalcitonine is mogelijk geassocieerd met een hoger risico op VUR graad III-V. <i>Bronnen: (Leroy, 2012)</i>
Zeer laag GRADE	Ureter dilatatie is mogelijk geassocieerd met een hoger risico op VUR graad III-V. <i>Bronnen: (Leroy, 2012)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of dilatatie van het pyelum geassocieerd is met het risico op VUR graad III-V. <i>Bronnen: (Leroy, 2012)</i>

Overwegingen

Bij deze uitgangsvraag zijn geen overwegingen geformuleerd.

Aanbevelingen

Voor deze uitgangsvraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Literatuur

- Flannery DD, Brandsma E, Saslow J, Mackley AB, Paul DA, Aghai ZH. Do infants in the neonatal intensive care unit diagnosed with urinary tract infection need a routine voiding cystourethrogram? 2017; *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.1-6.
- Fouzas S, Krikelli E, Vassilakos P, Gkentzi D, Papanastasiou DA, Salakos C. DMSA scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. 2010; *Pediatrics*. 126(3):e513-9.
- Hung TW, Tsai JD, Liao PF, Sheu JN. Role of Renal Ultrasonography in Predicting Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Children Hospitalized with a First Febrile Urinary Tract Infection. 2016; *Pediatrics and Neonatology*. 57(2):113-9.
- La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. 2013; *Pediatrics*. 131(3):e665-71.
- Logvinenko T, Chow JS, Nelson CP. Predictive value of specific ultrasound findings when used as a screening test for abnormalities on VCUG. 2015; *Journal of Pediatric Urology*. 11(4):176.e1-.e7.
- Mohkam M, Maham S, Khatami A, Naghi I, Otukesh B, Shamshiri AR, et al. Kidney ultrasonography and dimercaptosuccinic acid scans for revealing vesicoureteral reflux in children with pyelonephritis: A 7-year prospective cohort study of 1500 pyelonephritic patients and 2986 renal units. 2012; *Nephro-Urology Monthly*. 4(1):350-5.
- Nickavar A, Safaeian B, Biglari Abhari M. Radiologic and clinical evaluation of children with first febrile urinary tract infection. 2015; *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2(1):24-8.
- Nowell L, Moran C, Smith PB, Seed P, Alexander BD, Cotten CM, et al. Prevalence of renal anomalies after urinary tract infections in hospitalized infants less than 2 months of age. 2010; *Journal of Perinatology*. 30(4):281-5.
- Pauchard JY, Chegade H, Kies CZ, Girardin E, Cachat F, Gehri M. Avoidance of voiding cystourethrogram in infants younger than 3 months with *Escherichia coli* urinary

- tract infection and normal renal ultrasound. 2017; Archives of Disease in Childhood. 102(9):804-8.
- Rianthavorn P, Tangngamsakul O. Probabilities of Dilating Vesicoureteral Reflux in Children with First Time Simple Febrile Urinary Tract Infection, and Normal Renal and Bladder Ultrasound. 2016; Journal of Urology. 196(5):1541-5.
- Ristola MT, Löyttyniemi E, Hurme T. Factors Associated with Abnormal Imaging and Infection Recurrence after a First Febrile Urinary Tract Infection in Children. 2017; European Journal of Pediatric Surgery. 27(2):142-9.
- Ristola MT, Hurme T. Consequences of following the new American Academy of Pediatrics guidelines for imaging children with urinary tract infection. 2015; Scandinavian Journal of Urology. 49(5):419-23.
- Sasaki J, Parajuli N, Sharma P, Nanda M, Shah R, Gershel J, et al. Utility of post-urinary tract infection imaging in patients with normal prenatal renal ultrasound. 2012; Clinical Pediatrics. 51(3):244-6.
- Sorkhi H, Nooreddini HG, Amiri M, Osia S, Farhadi-Niake S. Prediction of vesicoureteral reflux in children with first urinary tract infection by dimercaptosuccinic acid and ultrasonography. 2012; Iranian Journal of Pediatrics. 22(1):57-62.
- Tsai JD, Huang CT, Lin PY, Chang JH, Lee MD, Huang FY, et al. Screening high-grade vesicoureteral reflux in young infants with a febrile urinary tract infection. 2012; Pediatric Nephrology. 27(6):955-63.
- Wong SN, Tse NKC, Lee KP, Yuen SF, Leung LCK, Pau BCK, et al. Evaluating different imaging strategies in children after first febrile urinary tract infection. 2010; Pediatric Nephrology. 25(10):2083-91.
- Wongbencharat K, Tongpenyai Y, Na-Rungsri K. Renal ultrasound and DMSA screening for high-grade vesicoureteral reflux. 2016; Pediatrics International. 58(3):214-8.

Bijlagen bij module 3.1

Evidencetabellen

Evidence table for incidence studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Incidence of VUR (assessed by VCUG)	Incidence other abnormalities
Premature children				
<p>Nowell, 2011</p> <p>Country: USA</p> <p>Design: retrospective chart review</p> <p>Aparte categorie: prematuren</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - infants < 2 months with UTI - admitted to NICU - positive urine culture for a single organism - from January 1996 to August 2006 <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>Not reported</p> <p><i>Not limited to first UWI or normal prenatal US</i></p>	<p>N=141; data from .. children</p> <p>Age: 29 days (95%CI 8-56 days)</p> <p>Sex: 64% boys</p> <p>Pathogen E.coli: 17%</p> <p>Staphylococcus: 28%</p> <p>Recurrent UTI: 9%</p>	<p>VCUG data: 82 patients</p> <p>VUR: %</p> <p>VUR grade III-V: 1%</p>	<p>US data: n=114</p> <p>US abnormalities: 33%</p> <p>Hydronephrosis: 30% (24% grade 1, 4% grade II, 2% grade III), “</p> <p>Echogenic foci/stones: 8%</p> <p>unilaterale agenesis: 1%</p> <p>dysplasie: 1%</p> <p>horseshoe: 1%</p> <p>DMSA abnormalities: %</p> <p>Infant birth weight, occurrence of second UTI, gender and infecting species were not associated with the presence of major structural abnormalities.</p>
<p>Flannery, 2017</p> <p>Country: USA</p> <p>Design: retrospective chart review</p> <p>Aparte categorie maken: prematuren</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - infants <3 months - infants born between 2000 and 2013 and admitted to one of the three participating NICUs - diagnosed with UTI during hospitalization. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>Not reported</p> <p><i>No report of first UTI or normal prenatal US.</i></p>	<p>N=126</p> <p>Age: 37 days (IQR 19-63 days)</p> <p>Gestational age 29 weeks.</p> <p>Sex: 71% boys</p> <p>Pathogen E.coli: 27%</p> <p>None of the infants had major prenatally diagnosed renal or urethral abnormalities; 15/126 (11.9%) had</p>	<p>VCUG data: n=72</p> <p>VUR: 4%</p> <p>VUR grade III-V: 0%</p>	<p>US data from 115 children.</p> <p>US abnormalities: 60%</p> <p>Mild to moderate hydronephrosis of pelviectasis: n=34 (30%).</p> <p>Mild to moderate abnormalities (hydronephrosis grade 1-2, mild or moderate pelviectasis, hydronephrosis, or “fullness of kidneys): n=55 (48%)</p> <p>Severe abnormalities (hydronephrosis grade 3-4 or anatomical abnormalities): n=14 kinderen (12%)</p> <p>DMSA abnormalities: Not available</p>

		reported mild pyelectasis on prenatal ultrasound.		
Age < 3 months				
Pauchard, 2017 Country: Switzerland Design: retrospective chart review	<p><u>Inclusion criteria:</u> infants <3 months of age with a first febrile UTI ever $\geq 38^{\circ}$ - a first UTI confirmed by urine culture - completion of a renal US (1–6 days from admission) and a VCUG (2–8 weeks after UTI)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with known abnormalities of the kidney or/and urinary tract were excluded.</p>	<p>N=122; data from 122 children</p> <p>Age: 43±25 days</p> <p>Sex: 79.5% boys</p> <p>Pathogen E.coli: 72%</p>	<p>VUR: 20% VUR grade III-V: 10%</p> <p>Neither gender (10% for boys vs 8% for girls, $p>0.1$) nor age (below 1 month vs between 1 and 3 months) was associated with high-grade VUR. Results also showed that non-<i>E. coli</i> urinary infection and abnormal renal US were significantly associated with high-grade VUR ($p<0.001$). The presence of urinary non-<i>E. coli</i> infection alone was able to predict a high-grade VUR with a sensitivity of 75% (95% CI 51% to 100%) and a specificity of 77% (95% CI 69% to 85%)</p> <p>If pathogen E Coli: probability high grade VUR 3%, if ultrasound normal this decreases to 1%. If non E Coli, then probability of high Grade VUR is 26%. In case of abnormal ultrasound this increases to 55%.</p>	<p>US abnormalities: 18% No specifications given</p> <p>DMSA abnormalities: Not available</p>
Tsai, 2012 Country: Taiwan Design: prospective cohort, multicenter	<p><u>Inclusion criteria:</u> - age <3 months - hospitalized with first febrile UTI</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Babies with known genitourinary tract</p>	<p>N=231; data from 220 children</p> <p>Age: 60.2±22.8 days (range 6-90 days)</p>	<p>VCUG was performed 7-10 days after appropriate antibiotic treatment</p> <p>VUR: 27,3% VUR grade III-V: 17,7%</p>	<p>US abnormalities: 62%</p> <ul style="list-style-type: none"> - hydronephrosis or calyceoectasia: 39% - focal, multifocal, or diffuse APN: 24% - thickened bladder wall: 2,7% - cyclic dilatation of the collecting system: 2,7% - thickened pelvic wall: 1,8%

(research group includes Hung)	anomalies, detected by prenatal US, and history of UTI or neurologic disease.	Sex: 76% boys Pathogen E.coli: 89%	Incidence of VUR did not differ between boys and girls.	- hydroureter: 3,6% - severe infections or congenital urinary tract anomalies other than VUR: 4,5% DMSA abnormalities (DMSA performed within 5 days): 50.5% - Renal hypodysplasia: 2.3%
Mean or median age <2 year				
Rianthavorn, 2016 Country: Thailand Design: retrospective medical record review, but RBUS en VCUg were systematically reviewed in all patients with febrile UTI.	<u>Inclusion criteria:</u> - first febrile UTI, with a normal renal and bladder US - age between 2 and 72 months old <u>Exclusion criteria:</u> - history of prenatal hydronephrosis or familial VUR, which conferred a risk of VUR and indicated administration of RBUS or VCUg before the UTI episode - positive urine culture of organisms traditionally considered nonpathogenic contaminants (eg corynebacterium species) - complicated UTI	N=246; complete RBUS and VCUg data: n=226 patients. N=167 with normal RBUS (study population); n=59 with abnormal RBUS. Age (median): 7,8 months (range 5,3-23,3) Pathogen e.coli: 73.9%	VUR: 29,2% VUR grade III-V: 15,5% <u>Risk factors for dilating VUR, adjusted OR (95%CI)</u> Age: 1.04 (1.01-1.07); increasing age gives a higher risk (4% increased risk of dilating VUR with every month increase of age). Gender: 1.85 (0.43-7.97) Pathogen: 3.76 (1.05-13.39) (276% increased risk with nonE.coli UTI compared to those with E.coli UTI) 5.3% of children had normal US but VUR>=3, With E Coli 1/5 hiervan	Abnormal renal and bladder US: 26.1%
Wongbencharat (2016) Country: Thailand Design: prospective cohort	<u>Inclusion criteria:</u> All infants aged <1 year presenting with first febrile UTI, between 2000 end 2010. All children underwent RBUS, VCUg and DMSA. <u>Exclusion criteria:</u> Infants with known genitourinary tract anomalies, history of UTI, abnormal voiding pattern or neurologic disease.	N=508; data from 387 children Age: <1 year Sex: 61% boys Pathogen E.coli: not reported	VUR: 20.4% (male 18.1%, female 24.0%) VUR grade III-V: 2.1% (male 2.1%, female 2.0%)	US abnormalities: 24.5% - hydronephrosis: 23% - single kidney: 0.5% - Renal cyst: 0.8% - Polycystic kidney: 0.3% - Unilateral small pelvic kidney: 0.3% DMSA abnormalities: 5.7%

<p>Ristola, 2015a</p> <p>Country: Finland</p> <p>Design: retrospective chart review</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - aged 2–24 months treated for UTI, between 2000 and 2009.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - previously diagnosed urological abnormalities (e.g. hydronephrosis in antenatal ultrasound) - any neurological or anatomical abnormalities known to be associated with recurrent UTIs or renal damage - no RBUS - having had the imaging studies performed in another healthcare district or moving to another healthcare district before the imaging studies.</p>	<p>N=394</p> <p>Age: <24 months</p> <p>Sex: 37% boys</p> <p>Pathogen E.coli: not reported</p>	<p>VCUG was done only in selected children, so we do not describe data for VUR.</p>	<p>US abnormalities: 22%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dilatation: 53/394=13% - hydronephrosis 20/394=5% - mild pelvic or ureteral dilatation 33/394=8% - abnormal kidney size: 24/394=6% - duplicated ureter 13/394=3%. <p>DMSA abnormalities: only selected patients</p>
<p>Nelson, 2014</p> <p>Country: USA</p> <p>Design: review of institutional billing records</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Children < 60 months who underwent VCUG and RBUS on the same day, whose indication was UTI.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients who had previous postnatal GU imaging (VCUG, RBUS, or other ultrasound or cross-sectional studies during which the urinary tract was imaged), based on review of the medical record. Children who had a history of prenatal hydronephrosis or other prenatal GU abnormalities were also excluded.</p>	<p>N=2259; data from 2259 children</p> <p>Mean age: not reported, median is <1 year.</p> <p>Sex: 21% boys</p> <p>Pathogen E.coli: not reported</p> <p>First UTI: 69%</p>	<p>VUR: 938, 41.5%</p> <p>VUR grade III-V: n=469, 21 %</p>	<p>US abnormalities:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peri-ureteral (Hutch) diverticulum: 2,9% (n=65) - Bladder abnormality, minor: 1.2% (n=28) - Bladder abnormality, major: 0.8% (n=18) - Urethral abnormality: 0.5% (n=11) <p>DMSA abnormalities: %</p> <p>-</p>
<p>La Scola, 2013</p> <p>Country: Italy</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - age between 1 months and 7 years - uncomplicated first febrile UTI - normal antenatal ultrasound</p>	<p>N=304</p> <p>Age (median): 7,7 months (range 2-36)</p> <p>Sex: 36% boys</p>	<p>VCUG was performed within 2 months.</p> <p>VUR: 22%</p> <p>VUR grade III-V: 8,5%</p>	<p>DMSA and US were performed within 10 days of the UTI.</p> <p>US: 14%</p>

Design: multicenter prospective controlled trial	<u>Exclusion criteria:</u> Children with severe clinical sepsis, dehydration and vomiting, and creatinine clearance were excluded from the trial.			Abnormal DMSA: - acute pyelonephritis: 53%
Sasaki, 2012 Country: USA Design: retrospective multicenter chart review	<u>Inclusion criteria:</u> - first febrile UTI - normal kidneys noted during a routine anatomical prenatal US performed between 17 en 22 weeks gestation - post-UTI RUS and/or VCUg - age <1 year <u>Exclusion criteria:</u> - Prematurity (<36 weeks gestation) - prenatal US performed after 22 weeks gestation or a suboptimal image obtained - twin pregnancy - radiology reports unavailable for the prenatal US and/or post-UTI imaging studies	N= 471 Age: NR Sex: 66% boys	VCUG data of 368 patients VUR: 20,4% VUR grade III-V: 9%	Abnormal US: 5,1% - hydronephrosis: 1,9% - renal pelvis dilatation: 1,7% - atrophic echogenic kidney with small cyst: 0,2% - ureteropelvic junction obstructie: 0,2%
Fouzas, 2010 Country: Greece Design: retrospective analyses based on prospectively registered data	<u>Inclusion criteria:</u> - age ≤ 24 months - first documented febrile UTI <u>Exclusion criteria:</u> Patients with abnormal prenatal renal ultrasound findings or known urogenital or anorectal malformations were excluded.	N=315; data available from 296 Age (median): 5 months (range: 0,5-23 months) Sex:56% boys Pathogen: NR	VCUG was performed a median of 33 days (range 28-39 days) after admission. VUR: 20,4% VUR grade III-V: 15,5%	Abnormal renal US: 21.3% - dilation, various grades: 55/296 - hypoplastic kidney: 3/296 DMSA scans were performed a median of 10 days after admission (range 7-14 days). Abnormal DMSA: 39,9% - acute lesions: 39.2% - Hypoplastic kidney: 3.7% - Renal hypodysplasia: 0.7%
Wong, 2010 Country: China (Hong Kong)	<u>Inclusion criteria:</u> - Children aged below 24 months who were admitted to these hospitals and	N=820; data from 820.. children Age: ± (range 6-90 days)	VUR: 23.8%; bilateral 11% VUR grade III-V: 10.5%	US abnormalities: 8.9% - dilated renal pelvicaliceal system 65/820=7.9% - renal hypoplasia: 3/820=0.4% - duplex kidney: 1/820= 0.1%

Design: chart review	<p>diagnosed to have febrile UTI from 1 January 2005 to 31 December 2006</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Children with a definite history of previous UTI were excluded. - Children with known urological abnormalities but no previous UTI were excluded in the analysis of the selective imaging strategies since they would have been subjected to full imaging studies once they developed UTI. 	<p>Sex: % boys</p> <p>Pathogen E.coli: %</p>		<ul style="list-style-type: none"> - crossed ectopia: 1/820= 0.1% - renal abscess: 1/820 =0.1% - renal stone causing obstructive hydronephrosis and requiring pyelotomy: 1/820=0.1% Nephrocalcinosis: 3/820= 0.4% (one also had hydronephrosis). <p>DMSA abnormalities: DMSA scan was not performed in all patients.</p>
Leroy, 2012 Prospective study	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - children 1 month to 4 years old who were hospitalized with a first febrile UTI. All patients underwent VCUG. 	<p>N=595 (8% lost to follow up); data available from 494 children.</p> <p>Age: 12.1±11.2 months</p> <p>Sex: 40% boys</p> <p>Pathogen: not mentioned</p>	VUR grade III-V: 11% (n=56)	Predictors: PCT>0.63 ng/ml and abnormal US (ureteral dilatation OR 4.6)
Mean or median age >2 year				
Logvinenko, 2015 Country: USA Design: database review (zelfde database als Nelson)	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>Patients age <60 months who underwent both RBUS and VCUG on the same day for a history of UTI, and who had no prior history of postnatal genitourinary imaging (based on either records of prior imaging in the system or documentation of prior outside imaging in the report) or prenatal hydronephrosis.</p> <p>AAP guidelines (1999) recommended both RBUS and MCUG in children <2 yrs, Inclusion between 2006-2010.</p>	<p>N=2259; data from 2259 children</p> <p>Age: 2-24 months: 75% > 24 months: 21%</p> <p>Sex: 21% boys</p> <p>Pathogen E.coli: %</p> <p>First UTI: 69%</p>	VUR: 41.7% VUR grade III-V: 2.8%	<p>US abnormalities: %</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ureter dilation: 4% (n=90) - Parenchymal abnormality: 10.8% (n=244) - Bladder abnormality: 2.7% (n=62) <p>DMSA abnormalities: %</p> <p>-</p>

	Unclear which selection of children >2 yrs received RVUS and MCUG <u>Exclusion criteria:</u> -			
Nickavar, 2015 Country: Iran Design: retrospective study Same hospital and overlapping inclusion period as Mohkam	<u>Inclusion criteria:</u> - first time acute pyelonephritis, admitted to hospital <u>Exclusion criteria:</u> Patients with congenital and acquired urologic abnormalities, voiding dysfunction, neurogenic bladder, nephrolithiasis, recurrent UTI, extra-renal infections, inflammatory conditions, hypertension, renal insufficiency, incomplete radiologic procedures, mixed bacterial growth, lower UTI, and incomplete follow-up were excluded	N=425 Age: 39.2±1.56 months (range 2-120 months) Sex: 18% boys	VUR: 42% VUR grade III-V: 19%	
Ristola, 2015b Country: Finland Design: retrospective chart review	<u>Inclusion criteria:</u> 0-36 months, treated for UTI, between 2000 and 2009. <u>Exclusion criteria:</u> - previously diagnosed urological abnormalities (e.g. hydronephrosis in antenatal ultrasound) - any neurological or anatomical abnormalities known to be associated with recurrent UTIs or renal damage - no RBUS - having had the imaging studies performed in another healthcare district or moving to another healthcare district before the imaging studies.	N=627 Age: between 0-36 months Sex: nr Pathogen E.coli: not reported	VCUG was done only in selected children, so we do not describe data for VUR.	US abnormalities: 21% - Dilation: 14% - hydronephrosis 4% - mild pelvic or ureteral dilatation 9% - abnormal kidney size: 24/394=5% - duplicated ureter 13/394=3%. DMSA abnormalities: only selected patients

<p>Sorkhi, 2012</p> <p>Country: Iran</p> <p>Design: prospective study</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - first time acute pyelonephritis, referred to hospital</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Children with congenital abnormality, ureteroplevic junction obstruction, ureterovesical junction obstruction and posterior urethral valve in final diagnosis were excluded.</p>	<p>N=100 Age (mean): 38±37 months (range 1-147 months) Sex: 12% boys</p>	<p>VCUG was done during 2-5 days after diagnosis when urine cultures were negative.</p> <p>VUR: 39% VUR grade III-V: 15%</p>	<p>Ultrasonography and DMSA renal scan were done during 2-5 days after diagnosis when urine cultures were negative.</p> <p>Abnormal DMSA: 86%</p>
<p>Mohkam, 2011</p> <p>Country: Iran</p> <p>Design: prospective cohort</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with documented urinary tract infection and clinical and paraclinical evidence of upper tract involvement. Unclear whether admitted to hospital</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Any evidence of renal insufficiency, hypertension, previous surgical intervention or known urological problems, recent history of antibiotic administration, and concomitant extra renal infection.</p> <p>All children received DMSA, US and VCUG.</p>	<p>N=; 1500; data from 1243 children</p> <p>Age: 36.2±33.9 months (range 1 month- 14 years)</p> <p>Sex: 23% boys</p> <p>Pathogen E.coli: %</p>	<p>Data from 1243 children</p> <p>VUR: 25.9% VUR grade III-V: 7.9%</p>	<p>US abnormalities (data from 1184): 31.5% - mild hydronephrosis: 9.2% - moderate to severe hydronephrosis: 9.1% - stone formation: 3.1% - decreased cortical thickness: 1.5% - other abnormalities: 8.8%</p> <p>DMSA abnormalities (data from 1402): 79.8% - mildly reduced cortical uptake: 45% - moderately reduced cortical uptake: 12.3% - severe decreased cortical uptake: 12% - scar formation: 10.5%.</p>

VUR, vesicoureteral reflux; VCUG, voiding cysourethrography; DMSA, dimercaptosuccinic acid; US, ultrasound

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 - april 2018	<p>1 exp Urinary Tract Infections/ or 'urinary tract infection*.ab,ti. or ((genitourinary or urogenitalis or urinary or urine or urologic) adj3 infect*).ab,ti. (64049)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2220530)</p> <p>3 exp *Ultrasonography/ or ultrasonograph*.ab,ti. or ultrasound*.ab,ti. or echograph*.ab,ti. (369355)</p> <p>4 exp Vesico-Ureteral Reflux/ or Ureteral Obstruction/ or exp HYDRONEPHROSIS/ or ('vesicoureteral reflux' or 'ureteropelvine junction obstruction' or 'ureteropelvine junction stenosis' or 'collecting system' or hydronephros* or dilatation or ((congenital or anatomical) adj2 (abnormalit* or anomal* or deformit*))).ab,ti. (113040)</p> <p>5 1 and 2 and 3 and 4 (797)</p> <p>6 limit 5 to (english language and yr="2010 -Current") (273)</p> <p>= 273</p>	446
Embase (Elsevier)	<p>('urinary tract infection'/exp OR 'urinary tract infection*':ab,ti OR (((genitourinary OR urogenitalis OR urinary OR urine OR urologic) NEAR/3 infect*):ab,ti))</p> <p>AND (((((infan* OR newborn* OR new) AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under) AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm* OR 'pediatrics'/exp OR child*:ab,ti)</p> <p>AND ('ultrasound'/exp/mj OR ultrasound:ab,ti OR 'echography'/exp/mj OR echograph*:ab,ti)</p> <p>AND ('vesicoureteral reflux'/exp OR 'vesicoureteral reflux':ab,ti OR 'ureteropelvic junction obstruction'/exp OR 'ureteropelvine junction obstruction':ab,ti OR 'ureteropelvine junction stenosis':ab,ti OR 'collecting system':ab,ti OR 'hydronephrosis'/exp OR hydronephros*:ab,ti OR dilatation:ab,ti OR 'congenital disorder'/exp OR 'congenital anomalies of the kidney and urinary tract'/exp OR (((congenital OR anatomical) NEAR/2 (abnormalit* OR anomal* OR deformit*)):ab,ti))</p> <p>AND (english)/lim AND (2010-2018)/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 345</p>	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Mogelijke systematische reviews	
Shaikh, 2016	Cochrane review, bekijkt de accuraatheid van 2 testen (DMSA en RBUS); niet gelimiteerd tot eerste uwi; data van VUR gehaald uit Shaikh 2014; voor UV 3.13
Saltychev, 2016	bekijkt de accuraatheid van RBUS in het voorspellen van VUR; geen data van VUR; UV 3.13
Stein, 2015	guidelines van EAU/ESPU; verwijst naar 1 studie met data van prevalentie VUR
Paintsil 2013	narrative review
Nasir 2011	narrative review; referentie 19 wellicht interessant. ('Most PUVs are diagnosed after detection of hydronephrosis by routine prenatal ultrasound.(19)')
Finnell, 2011	AAP; beschrijving van prevalentie maar niet duidelijk of het met normale prenatale echo was. Geincludeerde studies zijn weliswaar los op te zoeken, maar met ons eigen review van recentere literatuur is ervoor gekozen deze studies niet meer nader te bekijken
Skoog 2010	screening of siblings
Mogelijke gerandomiseerde trials	

Abdulaziz Kari, 2013	narrative review en geen getallen
Mohkam, 2012	onderzoekt de accuraatheid van verschillende testen in het voorspellen van VUR. Onduidelijk wat prenatale echo was en of het bij 1e UWI was; Patients were excluded from our study when: any evidence of renal insufficiency, hypertension, previous surgical intervention or known urological problems, recent history of antibiotic administration, and concomitant extra renal infection
Subcommittee on UTI SCoQI	wel getallen, maar onduidelijk of het bij normale prenatale echo is.
Ismaili, 2011	6/43 kinderen had afwijkingen op prenatale echo.
Soccorso, 2010	wel data hoeveel patienten VUR hadden (obv echografie en MCUG), maar onduidelijk of het bij normale prenatale echo was
Mogelijke overige designs	
Ristola, 2017	normale prenatale echo, maar niet eerde UWI
Rasmussen, 2017	geen data van gezonde kinderen; uitkomstmaat was UWI
Asgar, 2017	Children with known genitourinary anomalies were excluded from study
Yilmaz, 2016	Children who had suffered previous febrile UTIs and had known genitourinary anomalies, a neurogenic bladder, and abnormal renal function were excluded
Wongbencharat, 2016	Infants with known genitourinary tract anomalies were excluded from the study
Hsu, 2016	Overlap patiënten met studie Hung/Tsai. Deze studie gaat over antimicrobiele resistentie
De Grauw, 2016	wordt gekeken naar patienten met (antenatal) hydronephrosis (wel vergeleken met normale groep patienten met UWI)
Capone, 2016	Patients with a genetic syndrome or another disease associated to urinary tract conditions and those with previously known immunodeficiencies were excluded.
Broadis, 2016	Children under review for an antenatal-diagnosed urinary tract abnormality would not routinely be seen in this clinic.
Wallace, 2015	onderzoekt de accurateses van renal ultrasound (met VCUG als controle) in het detecteren van VUR. Patienten met abnormale prenatal ultrasound werden geexcludeerd. % VUR wordt gegeven voor ultrasound, met sens/Spec en PVW. Geen getallen voor VCUG (of berekenen?)
Ristola, 2015	Patients were excluded from the final analysis for the following reasons: (1) previously diagnosed urological abnormalities (e.g., hydronephrosis in antenatal ultrasound),
Park, 2015	We excluded patients who had other types of urinary problems except hydronephrosis, such as postoperative status, a duplex system, ectopic ureter insertion, ureterocele, cystic renal disease, and horseshoe kidney
Narchi, 2015	VUR diagnosed with VCUG; congenital abnormalities were excluded; geen risicofactoren
Logvinenko, 2015	niet gelimiteerd tot eerste UWI (69% maar)
Kurtz, 2015	history of prenatal hydronephrosis was excluded. Vergelijking tussen RBUS en MCUG; GEEN EERSTE UWI
Kido, 2015	niet gelimiteerd tot normale prenatale echo
Hogan, 2015	niet gelimiteerd tot normale prenatale echo;
Ghobrial, 2015	niet gelimiteerd tot normale prenatale echo;
Suson, 2014	niet gelimiteerd tot normale prenatale echo;
Robinson, 2014	Canadese richtlijn; geen getallen van VUR bij normale prenatale echo.
Ristola, 2015	exclusion criteria: previously diagnosed urological abnormalities (e.g., hydronephrosis in antenatal ultrasound)
Pukajto-Marczyk, 2014	2 case reports
Nelson, 2014	niet gelimiteerd tot eerste UWI (69% maar) (zelfde cohort als Logvinenko)
Liao, 2014	Overlap patiënten met studie Hung/Tsai. Inclusie: No previous history of UTI, kidney, bladder, or urogenital disorder.
Leung, 2014	reply to paper
Ristola, 2013	evaluatie van NICE; exclusion criteria: previously diagnosed urological abnormalities (e.g., hydronephrosis in antenatal ultrasound)
Massanyi, 2013	niet gelimiteerd tot normale prenatale echo
Kimata, 2013	Patients with known urological abnormalities were excluded

Kari, 2013	narrative review, evt te gebruiken voor de overwegingen
Juliano, 2013	includeerde ook abnormal prenatal ultrasound
Cruz-Diaz, 2013	n=13, Anterior urethral valves (AUVs) included
Corbett, 2013	narrative review over pelviureteric junction dysfunction. Incidentie wordt beschreven, maar zonder referentie en niet specifiek voor normale prenatale echo.
Zingg-Schenk, 2012	case report
Tekgul, 2012	narrative review
Roberts, 2012	samenvatting van de AAP guideline; geen data uit studies
Pennesi, 2012	predictiemodel van NICE wordt getest; niet gelimiteerd tot patienten met normale prenatale echo
Schroeder, 2011	predictiemodel van NICE wordt getest; known genitourinary abnormalities at the time of UTI diagnosis were excluded
Quirino, 2011	cohort omvat patienten vanaf 1985. Patienten met nierziekten werden weliswaar geexcludeerd, maar of dat op een prenatale echo gezien is, is onduidelijk
Nafisi-Moghadam, 2011	mogelijk data, recurrent UTI, niet gelimiteerd tot normale prenatale echo
Ismaili, 2011	niet gelimiteerd tot normale prenatale echo; All but 11 (5%) of these children had available antenatal US examination data. Only 17 of 198 (9%) of them had known congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT) (Table 1).
Ismaili, 2011	reply
Hannula, 2011	niet gelimiteerd tot normale prenatale echo
Adiego, 2011	lijkt geen controlegroep met normale prenatale echo mee te hebben genomen
Wong, 2010	children with known urological abnormalities were excluded; of dit obv was van prenatale echo is onduidelijk
Venhola, 2010	niet gelimiteerd tot normale prenatale echo
Venhola, 2010 (Acta Ped)	occurrence, maar niet gelimiteerd tot normale prenatale echo
Tabel, 2010	niet gelimiteerd tot UWI en normale prenatale echo
Nowell, 2010	niet geexcludeerd op prenatale echo, wel voorspellende factoren bekeken voor structural abnormalities
Leroy, 2010	vergelijkt renal US with MCUG. Niet specifiek voor patienten met normale prenatale echo
Herz, 2010	We excluded those with neurological abnormality, anatomical genitourinary anomaly
Gunsar, 2010	geen melding van normale prenatale echo; n=19

3.2 Beeldvorming VUR en andere structurele afwijkingen

Inleiding

Kinderen die een urineweginfectie (UWI) hebben doorgemaakt hebben een hogere kans op een onderliggende structurele afwijking, zoals VUR. In verband met dit verhoogde risico is de vraag wie van hen profiteren van beeldvorming om VUR of eventuele andere structurele veranderingen op te sporen voor de klinische besluitvorming ten aanzien van complicaties op lange termijn.

De werkgroep heeft zich gericht op reflux graad III-V, aangezien hooggradige reflux minder vaak spontaan verdwijnt (link naar 3.3), samengaat met hogere kans op recidiverende UWIs en een hogere kans op (ernstige) parenchym schade (Keren, 2015), en gepaard gaat met een hoger risico op lange termijn gevolgen als hypertensie en verminderde nierfunctie (link naar module 4). Deze effecten worden versterkt in aanwezigheid van blaas- en darmfunctie stoornis (onder andere Keren, 2015).

Interventies bij kinderen met VUR graad III-V verminderen het aantal UWI recidieven, maar mogelijk niet de kans op parenchym schade. Antibiotische profylaxe heeft ook nadelige consequenties, met name op het gebied van resistentieontwikkeling (link naar 3.3). De gouden standaard voor het opsporen van VUR is MCUG. DMSA kan worden gebruikt om parenchym schade op te sporen, en in de kinderen die schade hebben een MCUG te doen om VUR op te sporen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de meest effectieve beeldvorming teststrategie voor het opsporen van VUR en andere structurele afwijkingen na een doorgemaakte UWI met betrekking tot betrouwbaarheid, kosten en patiëntbelasting?

P: kinderen met een UWI;

I1: renale echografie;

I2: late dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan (DMSA >6 maanden na infectie);

I3: beeldvorming strategie;

C: mictiecystourethrografie (MCUG) (voor opsporen VUR); andere beeldvorming strategie

O: betrouwbaarheid opsporen afwijkingen (VUR, verwijde ureteren, structurele afwijkingen), belasting, kosten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het onderkennen van VUR graad III-V van belang in verband met een verhoogde kans op UWIs, parenchym schade en lange termijngevolgen als hypertensie, verminderde nierfunctie en zwangerschapscomplicaties.

De betrouwbaarheid van de test, de belasting en kosten ervan per patiënt en number needed to detect en de gevolgen van het initieel missen van de diagnose VUR graad III-V werden afgewogen t.o.v. de positieve consequenties van het opsporen van VUR graad III-V.

De gevolgen van testen zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 3.4 Positieve en negatieve gevolgen van het wel en niet opsporen van VUR graad III-V met MCUG als gouden standaard

Opsporen VUR graad III-V na eerste UWI
--

Positief gevolg	Negatief gevolg
	Belasting van MCUG (Number needed to detect) of DMSA en MCUG (afhankelijk van strategie). Belasting MCUG: catheterplaatsing en 20 minuten stilliggen, stralenblootstelling (maximaal 0,44 mSv) DMSA: infuus en stralenblootstelling (maximaal 0,44 mSv) Echografie: weinig belastend
Antibiotische profylaxe/endoscopische interventie met verminderde kans op recidief UWI, met geen duidelijk effect op parenchym schade (UV 4.14)	Toegenomen frequentie UWIs met resistente bacteriën (Selekman, 2018)
Mogelijk alerter op recidieven	
Mogelijk meer aandacht voor dysfunctional voiding	
Controle ivm lange termijngevolgen VUR graad III-V (hypertensie, verminderde nierfunctie, zwangerschapscomplicaties) en intermediaire uitkomst parenchym schade (module 4)	
Missen VUR graad III-V door niet uitvoeren MCUG	
Positief gevolg	Negatief gevolg
	Verhoogde kans op recidief UWI door niet geven van antibiotische profylaxe en delay in diagnose door pas na 2-3 ^e UWI of op andere gronden doorvoeren MCUG module 3.3

Opsporen andere afwijkingen binnen CAKUT (Congenital anomalies kidney urinary tract) spectrum

Het opsporen van prenataal niet opgespoorde CAKUT afwijkingen is van belang omdat een subgroep van deze met een verhoogde kans op UWIs samen kunnen gaan en tot een verminderde nierfunctie kunnen leiden. Chirurgische en conservatieve interventies kunnen dit risico verminderen.

Afwijkingen, die kunnen leiden tot UWIs zijn pelviene-ureterale overgang stenosen, primaire niet refluerende mega-ureter en de vaak antenataal al gediagnosticeerde urethrakleppen. Geschat wordt dat ongeveer 40% van de afwijkingen al antenataal wordt opgespoord (Beetz, 2018; Choi, 2016).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 04 september 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 168 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: SRs en RCT's die renale echografie, late DMSA scan, of een combinatie van testen vergeleken met mictiecystogram en ten minste één van de volgende uitkomstmaten rapporteerden: betrouwbaarheid opsporen van afwijkingen (VUR, verwijde ureteren, structurele afwijkingen), belasting, kosten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 73 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 67 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 6 studies definitief geselecteerd.

Daar zijn 3 studies aan toegevoegd: een zeer recente uit 2019 die op basis hiervan buiten de search viel, en 2 die niet werd geselecteerd omdat gezocht werd op meta-analyse of RCT.

Zes onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Echografie ter opsporing van VUR

Shaikh (2016) verrichtte een Cochrane meta-analyse naar echografie als screening voor VUR en VUR graad IIIV op MCUG bij kinderen met een UWI. De literatuursearch (1985-2016) leverde 20 studies naar echografie op. Echografie werd in alle studies binnen 10 dagen na opname verricht, MCUG doorgaans 1 tot 6 weken na een UWI. Elke echografische afwijking werd als positief beschouwd, gevonden afwijkingen werden tevens specifiek beschreven. Voor accuratesse werd uitgegaan van een pre-test waarschijnlijkheid van 40% voor VUR en 13% voor VUR graad III-V. In zeven studies was sprake van incomplete test data (2 tot 19%). De analyses voor DMSA zijn geëxcludeerd voor deze uitgangsvraag, omdat enkel studies naar DMSA < 1 maand na een UWI werden beschreven.

Saltychev (2016) verrichtte een meta-analyse naar echografie als screening voor alle graden VUR bij kinderen na een eerste UWI includeerde 14 studies, waarvan 8 overlappend met de review van Shaikh (2016). Studies waarbij conventionele echografie en MCUG werden vergeleken voor het aantonen van VUR bij kinderen onder de 16 jaar werden geïnccludeerd. In de meeste studies varieerde de leeftijd tussen de 1 en 24 maanden oud. Positieve echo was gedefinieerd als enkel of primair dilatatie van de urinewegen van elke graad. De timing van beeldvorming werd niet beschreven. Prenatale anomalieën en niet-conventionele echografie werden geëxcludeerd.

Pauchard (2017) onderzocht in een observationeel onderzoek 122 kinderen jonger dan 3 maanden (gemiddelde leeftijd was 43±25 dagen; 80% jongen), met een eerste, UWI met koorts. Patiënten die bekend waren met afwijkingen aan nieren en/of urinewegen werden geëxcludeerd. Alle kinderen ondergingen een MCUG en een renale echografie.

Hsu (2016) onderzocht in een prospectief cohortonderzoek 388 kinderen jonger dan 2 maanden (N=61) en tussen 2 en 24 maanden (N=327) die in het ziekenhuis werden opgenomen met een eerste UWI. Alle kinderen ondergingen renale echografie, DMSA en MCUG.

Beeldvorming strategieën

La Scola (2013) bekeek retrospectief de accuratesse, stralingsbelasting en kosten van vijf verschillende diagnostische strategieën voor kinderen tussen 2 maanden en 3 jaar oud met een eerste febrile UWI. Kinderen met ernstige sepsis, dehydratie, braken en verminderde kreatinineklaring warden geëxcludeerd.

In tabel 3.5 zijn deze strategieën samengevat. Primaire uitkomstmaten waren VUR (alle graden en graad 3 tot 5) en UWI-gerelateerde littekens. Secundaire uitkomstmaten waren economische kosten en de stralingsbelasting per strategie. Van de 304 geïnccludeerde kinderen was de mediane leeftijd 7 maanden en 64% meisje. Abnormale echobevindingen werden gezien in 42 kinderen (14%).

Tabel 3.5 Samenvatting van de strategieën geëvalueerd in La Scola (Bron: La Scola, 2013)

Guidelines	Year	Ultrasound	Voiding Cystogram	Late DMSA Scan
RCH	2006	Yes	If boys <6 mo and/or positive	No

		ultrasonography		
NICE	2007			
<6 mo		Yes	If positive ultrasonography and/or atypical UTI ^a	If atypical UTI ^a
≥6 mo				
		If atypical UTI ^a	If children with risk factors ^b	If atypical UTI ^a
TDA	2007	No	If positive acute DMSA	If positive acute DMSA
AAP	2011	Yes	If positive ultrasonography	No
ISPN	2011	Yes	If positive ultrasonography and/or children with risk factors ^c	If positive ultrasonography and/or VUR

AAP, American Academy of Pediatrics; ISPN, Italian Society of Pediatric Nephrology; NICE, National Institute of Clinical Excellence; RCH, Royal Children's Hospital of Melbourne; TDA, top down approach.

a Seriously ill, poor urine flow, abdominal or bladder mass, raised creatinine, septicemia, failure to respond to correct antibiotic treatment within 48 hours, or infection with non-*Escherichia coli* organisms.

b Dilatation on ultrasonography, poor urine flow, non-*E. coli* infection, or family history of VUR.

c Abnormal prenatal ultrasonography of the urinary tract, family history of VUR, septicemia, renal failure, age <6 months in a male infant, likely noncompliance of the family, abnormal bladder emptying, no clinical response to correct antibiotic treatment within 72 h, or non-*E. coli* infection. Abnormal ultrasonography: hydronephrosis, ureteric dilatation, hypoplasia, duplicated system, bladder abnormalities.

Narchi (2015) bekeek in een retrospectief cohort van kinderen tussen de 2 maanden en 2 jaar oud met een eerste febriële UWI hoeveel afwijkingen aan de nieren werden gemist bij het toepassen van de NICE (2007) en AAP (2011) richtlijnen. Echografie werd 3 tot 14 dagen na de diagnose UWI verricht om hydronefrose of anatomische afwijkingen op te sporen. Contrast MCUG werd na ongeveer 1 maand na de diagnose uitgevoerd, en een DMSA scan werd 6 maanden na de diagnose gedaan om littekens in de nieren op te sporen. Er werden 43 kinderen geïnccludeerd met een mediane leeftijd van 7,6 maanden, 65% was meisje.

Soccorso (2010) bekeek retrospectief de rol van MCUG bij kinderen onder 1 jaar oud met een eerste febriële UWI. Echografie werd tijdens de opname verricht, DMSA minimaal 3 maanden na de UWI en MCUG op een ongedefinieerd moment. Er werden 427 kinderen geïnccludeerd (40% meisje, mediane leeftijd 5 maanden) en opgesplitst in 2 groepen: groep A met normale echografie (n=354) en groep B met abnormale echografie (n=73). De meest voorkomende echografische afwijkingen waren matige tot ernstige hydroureteronefrose en duplex systeem. In beide groepen werd gekeken naar het aantal patiënten met littekens op DMSA en vervolgens naar het verschil in aantal patiënten met VUR alle graden in af- en aanwezigheid van littekens.

Wong (2010) bekeek retrospectief de voorspellende waarde van verschillende beeldvorming strategieën die aanbevolen worden in de NICE richtlijn voor het identificeren van urologische afwijkingen (afwijkingen die chirurgische of medische ingreep vereisen) voor kinderen tot 2 jaar oud met een eerste febriële UWI. In totaal werden 820 kinderen, verspreid over 9 pediatrie afdelingen van regionale ziekenhuizen in China, geïnccludeerd. Echografie en MCUG werd zo snel mogelijk uitgevoerd na succesvolle behandeling (niet nader gespecificeerd). DMSA werd na 4 tot 6 maanden gedaan als VUR (alle graden) was geïdentificeerd op de MCUG. Voor de overige groep was DMSA optioneel. De mediane leeftijd bij de diagnose van eerste febriële UWI was 3,8 maanden en 30% meisje.

Recent werd een retrospectieve studie van Alberici (2019) gepubliceerd naar de effectiviteit van de Italiaanse richtlijn om kinderen met VUR graad III-V of parenchymafwijkingen op te

sporen en de rol van risicofactoren. Er werden 414 kinderen tussen 2 en 36 maanden met een eerste UWI retrospectief geanalyseerd. Allen kregen een echografie en patiënten met 1 of meer risicofactoren voor VUR of een afwijkende echografie kregen een MCUG. Ook kinderen met een recidief kregen een MCUG. 35% had geen verdere risicofactoren en een normale echografie, 65% had een afwijkende echografie of andere risicofactoren zoals gedefinieerd in de ISPN guideline (zie La Scola, 2013). Bij 84% was E-coli de verwekker van UWI. Bij 23% van hen kwam VUR graad III-V voor.

Resultaten

Echografie

1. Betrouwbaarheid opsporen afwijkingen (VUR)

Shaikh (2016) verrichtte een bivariabele analyse met 20 studies voor het detecteren van VUR. De summary sensitiviteit was 0,44 (95% BI 0,34 tot 0,54) en de specificiteit 0,78 (95% BI 0,68 tot 0,86). De post-test waarschijnlijkheid van VUR bij positieve echografie was 57%, bij negatieve echografie 32%. Er was sprake van heterogeniteit, echter rapporteerde geen enkele studie een hoge accuratesse. Sensitiviteitsanalyses lieten een nog lagere specificiteit (0,72) zien voor studies met een laag biasrisico. Voor VUR graad III-V (n=11) liet de bivariabele analyse een summary sensitiviteit van 0,59 (95% CI 0,45 tot 0,72) en een specificiteit van 0,79 (95% BI 0,65 tot 0,87) zien. Hierbij werd een post-test waarschijnlijkheid van hoge graad VUR van 30% berekend bij positieve echografie en 8% bij negatieve echografie. NB. De percentages pretest zijn hoger bij Shaikh dan bij LaScola. Een verklaring hiervoor kan zijn dat het een geselecteerde groep kinderen betreft met een hoger a priori risico: het is niet bekend is of een prenatale echografie is verricht, alleen dat kinderen geen bekende afwijkingen hebben.

Saltchichev (2016) vond een sensitiviteit van echo om VUR I-V aan te tonen tussen 0,11 en 0,94 met een gepoolde sensitiviteit van 0,37 (95% BI 0,34 tot 0,40) met substantiële heterogeniteit (I^2 96%). De specificiteit varieerde tussen 0,40 en 0,94 met een gepoolde specificiteit van 0,81 (95% BI 0,80 tot 0,83) en een I^2 van 97% (figuur 2). De negatief voorspellende waarde was 0,75 (95% BI 0,65 tot 0,86).

In beide studies werden geen resultaten gerapporteerd met betrekking tot belasting van het kind of kosten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat betrouwbaarheid voor opsporen VUR is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias door patiënten selectie) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie, betrouwbaarheidsintervallen overlappen niet en statistische heterogeniteit).

Conclusie

Laag GRADE	Echografie heeft, afhankelijk van de VUR graad, een gepoolde sensitiviteit van 59-70% voor VUR graad III-V, en een gepoolde sensitiviteit van 37 tot 44% voor VUR graad I-V. <i>Bronnen: (Shaikh, 2016; Saltchichev, 2016; Hsu 2016; Pauchard, 2017)</i>
-------------------	---

Strategieën

1. Betrouwbaarheid opsporen afwijkingen (VUR en littekens)

In de retrospectieve analyse van La Scola (2013) had 22% van de kinderen (66/304) VUR, waarvan 8,5% (26/304) VUR graad III-V. Voor alle 5 strategieën werd berekend hoeveel VUR

gemist werden. Het percentage gemiste VUR graad III-V was voor RCH, NICE, TDA, AAP en ISPN respectievelijk: 46%, 50%, 15%, 61% en 27%. De diagnostische accuratesse per strategie voor het opsporen van VUR graad III-V is weergegeven in figuur 3.6. TDA beveelt aan om de resultaten van een acute DMSA scan te gebruiken voor de vervolgstappen. Daarmee werden de meeste kinderen met VUR graad III-V opgespoord (sensitiviteit 0,85), maar kregen de meeste kinderen zonder VUR 3 tot 5 een DMSA (number needed to detect van 14 voor DSMA en 7 voor MCUG). De andere strategieën bevelen vervolgstappen aan na een positieve echografie of aanwezigheid van risicofactoren. De ISPN richtlijn had een sensitiviteit van 73%, met een number needed to detect (MCUG voor VUR graad III-V) van 6. Met AAP werden de minste kinderen met VUR graad III-V opgespoord (sensitiviteit 0,38), met NICE werd het grootste percentage kinderen zonder VUR ook als zodanig getest (specificiteit 0,90).

Als de getallen gerapporteerd in La Scola omgerekend worden naar het aantal kinderen dat een MCUG zou moeten krijgen om bij 1 kind VUR graad III-V op te sporen (number needed to detect), is dat voor de strategieën AAP 4,2 (42/10), ISPN 6,1 (116/19), NICE 2,4 (26/11) bij kinderen <6 maanden en 7 (14/2) bij kinderen >6 maanden, RCH 6,6 (92/14) en TDA 7,3 (160/22).

Tabel 3.6 Vergelijking van de verschillende test strategieën ten aanzien van sensitiviteit en number needed to detect (NntD), bij kinderen <3 jaar met 1e UWI en normale antenatale echo (La Scola, 2012)

Test strategie	VUR graad III-V		Parenchymafwijkingen	
	NntD	Sensitiviteit	NntD	Sensitiviteit
NICE	<6 maanden: MCUG 26/11	13/26 (50%)	DMSA 11/7	17/45 (38%)
	6-36 maanden: MCUG 14/2		DMSA 47/10	
AAP	MCUG 42/10	10/26 (39%)	nvt	0%
TDA	DMSA 304/22 MCUG 160/22	22/26 (85%)	DMSA 160/45	45/45 (100%)
RCH	MCUG 92/14	14/26 (54%)	nvt	0%
ISPN	MCUG 116/19	19/26 (73%)	DMSA 56/20	20/45 (47%)

In de retrospectieve analyse van Narchi (2015) werd bij 32% van de kinderen (14/43) hydronefrose op de echo gezien, allemaal graad 2. Bij 37% van de kinderen (16/43) werd VUR graad II-V gezien op de MCUG. Bij 58% van de kinderen (25/43) werd parenchym schade op DMSA gevonden. Van de kinderen met parenchym schade op DMSA zou 44% gemist worden (11/25) met NICE en 100% met AAP (geen van de kinderen zou DMSA scan ondergaan). Van de kinderen met VUR-graad 2 tot 5 zou 63% (10/16) gemist worden met NICE en 56% (9/16) met AAP. De number needed to detect werden niet gegeven, en graad II werd ook als relevante uitkomstmaat gerekend.

In een retrospectieve review (Soccorso, 2010) werden littekens op DMSA gezien in 38/354 (11%) in groep A (normale echografie, 83%), waarvan 21/38 (55%) VUR-graad I-V op MCUG liet zien. Van de patiënten met een normale DMSA in deze groep werd VUR gezien in 48/316 (15%). In totaal werd bij 69/354 (19%) VUR, doorgaans laaggradig, gezien in groep A waarbij allen werden behandeld met antibiotische profylaxe en geen doorbraak UWI werden gezien.

In groep B (abnormale echografie, 17%) werd parenchym schade gezien in 43/73 (59%) van de patiënten, waarvan 23 (53%) met VUR. Echter van de patiënten zonder parenchym schade in groep B werd VUR gezien in 22/30 (73%) patiënten. In totaal had 45/73 (62%) VUR in

groep B, waarvan bij follow-up sprake van doorbraak UWIs was in 12% en noodzaak tot operatieve behandeling in 5%.

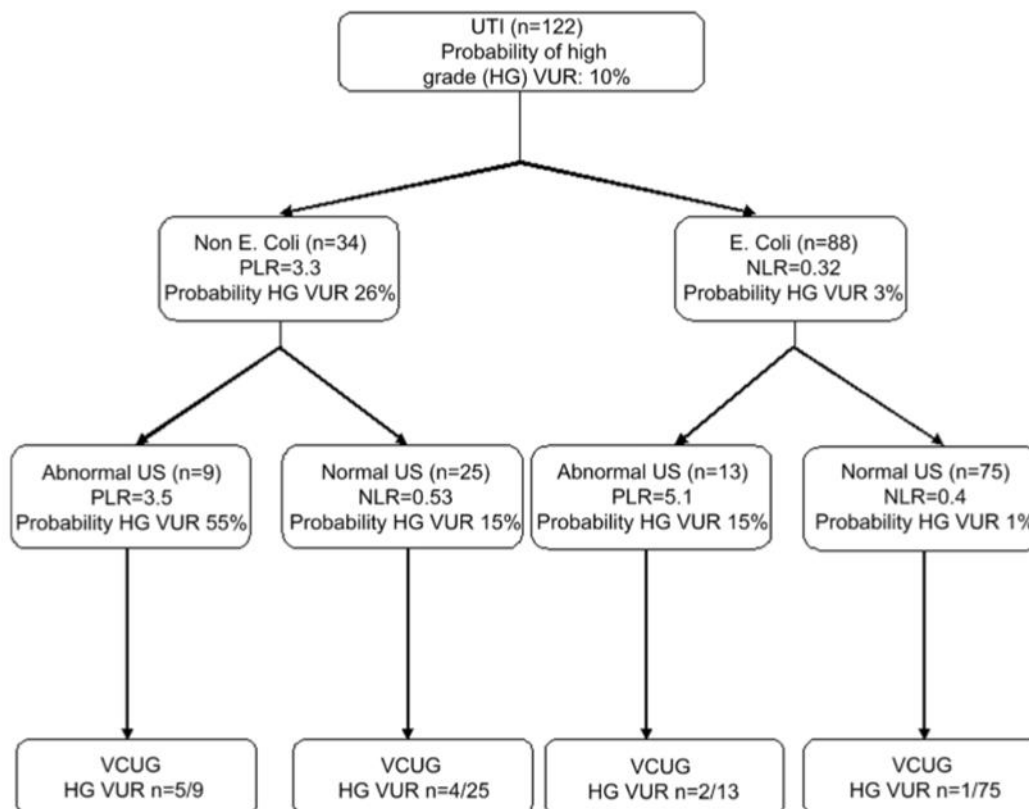
In de studie van Wong (2010) werden bij 73 van de 820 kinderen (9%) abnormale echobevindingen gezien. Van de 65 kinderen met een verwijd renale bekken werd bij 27 kinderen (42%) VUR-graad I-V gevonden, waarvan 21 kinderen met VUR-graad 3 tot 5. Echter, van de 747 kinderen met normale echobevindingen hadden 168 kinderen (22%) ook VUR, waarvan 65 kinderen VUR graad III-V (8,7%). De MCUG was abnormaal bij 203 kinderen (25%), 195 kinderen (24%) hadden VUR, waarvan 86 kinderen graad 3 tot 5. De DMSA werd gedaan bij 612 kinderen, na een mediaan van 6 maanden, om parenchym schade vast te stellen. 66 kinderen (11%) hadden littekens op DMSA in verschillende graden. Het risico op abnormale DMSA was hoger bij patiënten met een hogere VUR-graad. De mate van littekens was ook erger bij patiënten met een hogere VUR-graad. Als het protocol van de NICE-richtlijn werd toegepast op het cohort, was de negatieve voorspellende waarde (NPV) voor urologische afwijkingen 92,6% voor jongens en 100% bij meisjes jonger dan 6 maanden. Bij kinderen in de leeftijd tussen 6 en 24 maanden was de NPV 91% voor jongens en 97,3% voor meisjes

In de studie van Alberici (2019) werd overall bij 23% van de kinderen met normale prenatale echografie VUR graad III-V gevonden. Bij afwijkende echografie werd bij 39% VUR graad III-V gediagnosticeerd (vaak ook in aanwezigheid van andere RF), bij afwijkende echo zonder risicofactoren werd 29% VUR gediagnosticeerd, en bij kinderen met normale echografie zonder risicofactoren na FU van 24 maanden 9% VUR graad III-V. In de kinderen met *E. coli* verwekker (meestal in aanwezigheid van andere RF) werd bij 31% VUR graad III-V gediagnosticeerd. Bij niet *E. coli* was dit 54%.

Bij de kinderen zonder risicofactoren werd geen MCUG verricht. Bij 18% van hen trad bij een mediane FU van 24 maanden een recidief van UWI met koorts op en werd alsnog een MCUG verricht. In 44% van hen werd VUR-graad III-V aangetoond.

In de studie van Pauchard (2017) had 20% van de kinderen (25/122) VUR, waarvan 9,8% (12/122) VUR-graad 3 tot 5. In de groep waarbij E-coli de verwekker was van UWI (88/122) was de kans op VUR-graad 3 tot 5 veel kleiner (3%) dan in de groep waarbij E-coli niet de verwekker was (26%). De kans op VUR-graad 3 tot 5 was het grootst in de groep waarbij E-coli niet de verwekker was en een abnormale echo (55%) (figuur 3.7). In de groep waarbij E-coli de verwekker was met een abnormale echo was de kans op VUR-graad 3 tot 5 15%.

Figuur 3.7 Kans op VUR bij non *E. coli* versus *E. coli* en normale versus abnormale echo (bron: Pauchard, 2017)



Kosten en belasting van de patiënt

La Scola (2013) berekende de kosten die benodigd zouden zijn voor het uitvoeren van de verschillende protocollen en vergeleek dit met de kosten van een totaal-protocol waarbij alle kinderen alle testen zouden ondergaan. De kosten per patiënt zouden voor een totaal protocol €249 zijn. Voor het toepassen van RCH, NICE, TDA, AAP en ISPN op deze patiëntengroep zouden de gemiddelde kosten per kind respectievelijk €108, €88, €172, € en €145 zijn.

Bovendien werd de stralingsbelasting berekend van elke strategie. De stralingsbelasting voor een bedraagt 1 mSv voor een DMSA scan en 0,5 tot 3,2 mSv voor een MCUG. Voor het toepassen van RCH, NICE, TDA, AAP en ISPN op deze patiëntengroep zou de stralingsbelasting per kind respectievelijk 0,3; 0,5; 2,05; 0,14 en 0,75 mSv zijn.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat betrouwbaarheid voor opsporen van afwijkingen is met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten kosten en belasting van de patiënt voor opsporen van afwijkingen zijn met 1 niveau verlaagd vanwege imprecisie (berekening gebaseerd op kleine aantallen patiënten).

Conclusies

Redelijk GRADE	De top down approach (TDA) geeft waarschijnlijk de hoogste sensitiviteit (85%) met de hoogste number needed to detect van 14 voor DMSA voor VUR graad III-V en 7,3 voor aansluitende MCUG in patiënten met parenchymische schade. De American Academy of Pediatrics (AAP) strategie geeft
-----------------------	---

	<p>de laagste sensitiviteit (38%) met een number needed to detect van 4,2 voor MCUG voor het opsporen van VUR graad III-V. De National Institute of Clinical Excellence (NICE) strategie heeft een sensitiviteit van 50% met een Number needed to detect van 2,4 voor kinderen < 6 maanden, en 7 voor kinderen 6 tot 36 maanden.</p> <p>Welke strategie wordt gekozen hangt af van de voordelen van het opsporen van VUR graad III-V, het gevolg van het in eerste instantie missen van VUR graad III-V, de belasting en kosten van diagnostiek en de number needed to detect die afhankelijk is van de a priori kans.</p> <p><i>Bronnen: (La Scola, 2013)</i></p>
--	---

Redelijk GRADE	<p>De kosten zijn het hoogst bij toepassing van de top down approach (TDA) strategie en het laagst bij toepassing van strategieën, waarbij het verrichten van MCUG (of DMSA met daarna in subgroep MCUG) afhangt van de uitkomst van de echografie. De stralingsbelasting is afhankelijk van de gekozen strategie en kan variëren van 0 wanneer alleen een echografie wordt gemaakt tot maximaal 4,2 mSv wanneer zowel een MCUG als een DMSA scan aan de test strategie worden toegevoegd.</p> <p><i>Bronnen: (La Scola, 2013)</i></p>
-----------------------	--

TDA (top down approach) strategie: geen echografie, MCUG en late DMSA bij positieve acute DMSA

AAP (American Academy of Pediatrics) strategie: echografie, MCUG bij positieve echografie

NICE strategie: echografie bij alle kinderen <6 maanden; bij atypische UWI bij kinderen ≥6 maanden, MCUG bij positieve echografie en/of atypische UWI bij kinderen <6 maanden; bij risicofactoren bij kinderen ≥6 maanden, late DMSA bij atypische UWI.

Laag GRADE	<p>Het is onduidelijk hoe groot de kans is op VUR graad III-V bij verschillende risicogroepen. Studies rapporteren verschillende definities van afwijkende echografie en risicofactoren, en depatiëntengroepen verschillen.</p> <p>Bij een vooraf kans van 10% op VUR III-V, is bij kinderen zonder risicofactoren (dus <i>E. Coli</i> verwekker) en een normale echografie na uwi de kans op VUR III-V zeer laag (<2 %; Pauchard, 2017). Ureterdilatatie en non <i>E. Coli</i> zijn belangrijke risicofactoren, en de kans op VUR graad III-V wordt afhankelijk van de a priori kans en echografie definities op 20-30% geschat als 1 van deze risicofactoren aanwezig is. Als een kind meerdere risicofactoren heeft, stijgt de kans op VUR graad III-V tot 40-50%. Dat geldt ook bij het optreden van een recidief in het eerste levensjaar.</p> <p><i>Bronnen: (Pauchard, 2017, Alberici, 2019, module 3.1).</i></p>
-------------------	---

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs is matig, en er is veel onzekerheid omtrent de number needed to detect gezien wisselende a priori kansen (afhankelijk van de geïncludeerde patientengroep) en wisselende definities van afwijkende echografie of risicofactoren.

Het verrichten van een echografie is weinig belastend en biedt de mogelijkheid om structurele afwijkingen en VUR graad III-V op te sporen die antenataal gemist zijn. Een voldoende kwaliteit van de echografie is hiervoor vereist.

Bij de afweging omtrent het verrichten van een MCUG (of DSMA als screening, en aansluitend MCUG in kinderen met afwijkingen op DMSA) worden de voor- en nadelen van opsporen van VUR graad III-V, en de nadelen van het missen van VUR graad III-V betrokken. De testeigenschappen en de number needed to detect, die afhankelijk is van de vooraf kans, worden meegenomen in de besluitvorming.

Het belang van het opsporen van VUR graad III-V bestaat erin, dat deze kinderen in aanmerking komen voor antibiotische profylaxe wat leidt tot een vermindering van het aantal infectierecidieven (maar geen zeker aangetoond effect heeft op het ontstaan van parenchym schade, module 3). Daarnaast zijn deze kinderen onder poliklinische controle zodat bij obstipatie en dysfunctional voiding kan worden behandeld (deze zijn geassocieerd met een verhoogde infectiekans- link naar richtlijn Urine-incontinentie bij kinderen). Bovendien wordt op tekenen van nierschade gelet en op termijn een DMSA verricht (module 4).

Belangrijke nadeel van antibiotische profylaxe is resistentieontwikkeling en doorbraakinfecties met resistente bacteriën en dagelijkse toediening van medicijnen door ouders.

De grootste nadelen van het verrichten van een MCUG en DMSA zijn belasting van de patiënt door het discomfort door katheter of infuus. Ook stralenbelasting speelt een rol.

Bij kinderen bij wie geen MCUG is verricht, zal in ongeveer 12% van de kinderen in het eerste jaar opnieuw een UWI optreden en 17% in de eerste 2 jaar (Soccorso, 2010; Alberici, 2019; Keren 2015). Door bij deze groep opnieuw een echografie van goede kwaliteit en met gevulde blaas te doen om gemiste CAKUT en VUR op te sporen en bij afwijkingen alsnog een MCUG te verrichten kunnen deze worden opgespoord. Een voorwaarde is wel dat ouders en behandelaars alert zijn op het verhoogde recidiefrisico van UWIs en het belang van vroegtijdige behandeling en diagnose hiervan kennen.

Aanbevelingen

Kinderen onder de 6 maanden

Verricht een echografie na een eerste UWI¹.

Verricht bij kinderen die niet opknappen 48 h na start van adequate antibiotische behandeling direct een echografie.

Herhaal de echografie met een goed gevulde blaas indien de blaas ten tijde van de echografie niet gevuld was.

¹ UWI met en zonder koorts, aangezien kinderen onder de 6 maanden een pyelonefritis zonder koorts kunnen hebben

Verricht een MCUG bij kinderen met de volgende risicofactoren voor VUR graad III-V:

- Kinderen met een afwijkende echo. Afwijkend: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of dikke blaaswandafwijkingen
- Van belang is dat de blaas voldoende gevuld is.

Overweeg een MCUG bij de volgende risicofactoren:

- een non *E. coli* verwekker
- urosepsis
- abnormale mictie
- verhoogd kreatinine

Verricht geen MCUG na een 1^e UWI bij kinderen met een echografie van goede kwaliteit bij gevulde blaas zonder afwijkingen en zonder bijkomende risicofactoren.

Herhaal een echografie bij een recidief van een UWI met koorts binnen 6 maanden na de eerste UWI.

Verricht een MCUG bij een recidiverende UWI als de echo afwijkend is.

Overweeg een MCUG bij een recidief UWI of bij aanwezigheid van een andere risicofactor, gezien de hoge kans op VUR graad III-V.

Bij alle kinderen na doorgemaakte UWI geldt dat er een verhoogde kans op recidieven is, en verhoogde alertheid (ook door ouders) gevraagd is om een recidief zo vroeg mogelijk te herkennen en adequaat te behandelen.

Kinderen 6-36 maanden met eerste UWI met koorts

Verricht echografie in de groep kinderen met een verhoogde kans op structurele afwijkingen (CAKUT) of VUR graad III-V. Dit zijn de kinderen met de volgende kenmerken (conform boven):

- een non *E. coli* verwekker
- urosepsis
- abdominale massa
- abnormale mictie (hierbij ook denken aan onderliggende blaas- en darmfunctie stoornis)
- geen klinische respons binnen 48 h na start van adequate antibiotische therapie
- verhoogd kreatinine

Verricht een echografie bij recidiverende UWIs. Met name bij kinderen onder 1 jaar is een vroeg recidief een risicofactor voor structurele afwijkingen.

Verricht bij kinderen die niet opknappen 48 h na start van adequate antibiotische behandeling direct een echografie

Overweeg een MCUG bij kinderen met

- afwijkende echografie (afwijkend: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of dikke blaaswandafwijkingen); van belang is dat de blaas voldoende gevuld is,
- risicofactoren voor VUR graad III-V of
- een recidiverende UWI.

Kinderen > 36 maanden met eerste UWI met koorts

Verricht echografie in de groep kinderen met een verhoogde kans op onderliggende problematiek, zoals dysfunctioneel plassen. Bepaal ook het blaasresidu na uitplassen.

Dit zijn de kinderen met de volgende kenmerken (conform boven):

- non *E. coli* verwekker
- abnormale mictie (hierbij ook denken aan onderliggende blaas- en darmfunctie stoornis)
- recidiverende UWIs
- geen klinische respons binnen 48 h na start van adequate antibiotische therapie, urosepsis, abdominale massa of verhoogd kreatinine. Verricht bij deze laatste groep de echografie in de acute fase.

Overleg over verrichten van MCUG bij sterke verdenking op hooggradige VUR op echo.

Literatuur

- Alberici, I., La Manna, A., Pennesi, M., Starc, M., Scozzola, F., Nicolini, G., ... & Maringhini, S. (2019). First urinary tract infections in children: the role of the risk factors proposed by the Italian recommendations. *Acta Paediatrica*, 108(3), 544-550.
- Beetz, R. (2018). Konnatale Dilatationen der oberen Harnwege. *Der Urologe*, 57(8), 969-986.
- Choi, H. A., Lee, D. J., Shin, S. M., Lee, Y. K., Ko, S. Y., & Park, S. W. (2016). The prenatal and postnatal incidence of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) detected by ultrasound. *Childhood Kidney Diseases*, 20(1), 29-32.
- Hsu, C. C., Tsai, J. D., Ku, M. S., Chen, S. M., Liao, P. F., Hung, T. W., ... & Sheu, J. N. (2016). Antimicrobial Resistance and Diagnostic Imaging in Infants Younger Than 2 Months Old Hospitalized With a First Febrile Urinary Tract Infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 35(8), 840-845.
- La Scola, C., De Mutiis, C., Hewitt, I. K., Puccio, G., Toffolo, A., Zucchetta, P., ... & Montini, G. (2013). Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics*, peds-2012.
- Narchi, H., Marah, M., Khan, A. A., Al-Amri, A., & Al-Shibli, A. (2015). Renal tract abnormalities missed in a historical cohort of young children with UTI if the NICE and AAP imaging guidelines were applied. *Journal of pediatric urology*, 11(5), 252-e1.
- Saltychev, M., Ristola, M. T., Laimi, K., & Hurme, T. (2016). Accuracy of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux in children: A meta-analysis. *Scandinavian journal of urology*, 50(4), 239-245.
- Selekman, R. E., Shapiro, D. J., Boscardin, J., Williams, G., Craig, J. C., Brandström, P., ... & Copp, H. L. (2018). Uropathogen Resistance and Antibiotic Prophylaxis: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 142(1), e20180119.
- Shaikh, N., Spingarn, R. B., & Hum, S. W. (2016). Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *The Cochrane Library*.
- Soccorso, G., Wagstaff, J., Blakey, K., Moss, G. D., Broadley, P., Roberts, J. P., & Godbole, P. (2010). Investigating febrile UTI in infants: Is a cystogram necessary?. *Journal of pediatric urology*, 6(2), 148-152.
- Wong, S. N., Tse, N. K. C., Lee, K. P., Yuen, S. F., Leung, L. C. K., Pau, B. C. K., ... & Yip, C. M. S. (2010). Evaluating different imaging strategies in children after first febrile urinary tract infection. *Pediatric Nephrology*, 25(10), 2083-2091.

Bijlagen bij module 3.2

Evidencetabellen

Evidence table for systematic reviews of diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Shaikh, 2016	<p>SR and meta-analysis for US</p> <p><i>Literature search up to March 2016</i></p> <p>A: Alon 1986 B: Alon 1999 C: Calisti 2005 D: Cleper 2004 E: El Shenoufy 2009 F: Goldman 2000 G: Hoberman 2003 H: Ismaili 2011 I: Kim 2006 J: Lee 2009a K: Lee 2012a L: Lopez Sastre 2007 M: Mahant 2002 N: Montini 2009 O: Morin 1999 P: Muller 2009 Q: Sheu 2013 R: Soyulu 2007 S: Supavekin 2013a T: Tsai 2012</p> <p><u>Study design:</u> Cross-sectional and cohort,</p>	<p>Inclusion criteria SR: children from 0-19 with culture confirmed UTI, US compared to VCUG</p> <p>Exclusion criteria SR: case-control studies</p> <p><i>20 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics:</u></p> <p><u>N, mean age,</u></p> <p>A: n81, 0.2-12yr, symp UTI B: n100, 0.1-18yr, fUTI C: n147, 1-24mo, first UTI D: n64, 0-1mo, neonatal UTI E: n45, 1-5yr, symp UTI F: n45, 0-2mo, UTI G: n309, 1-24mo, first fUTI H: n209, 0.2-204 mo, first fUTI I: n52, first fUTI</p>	<p>Describe index test and cut-off point(s):</p> <p>Renal US</p> <p>US with any abnormality was considered positive.</p> <p>A: <4 days admission B: during admission, only "major" US abnormalities C: Unclear timing D: during admission E: 1 wk after UTI F: acute phase G: <48 hours, dilatation H: <48 hours I: <72 hours J: immediately after diagnosis K: <4 days admission L: after infectious episode M: during admission N: < 10 days O: on admission P: 1 wk after diagnosis Q: <3 days admission R: Unclear timing S: Unclear timing</p>	<p>Describe reference test and cut-off point(s):</p> <p>VCUG</p> <p>A: in 4-6 wks after completing antibiotics B: in 4-6 wks after fUTI C: Unclear timing D: in 3-4 wks after UTI E: in 4-6 wks after UTI F: in 4-6 wks after UTI G: in 1 mo after UTI H: in 1 mo after UTI I: in 1-4 wks after UTI J: after resolution of fever</p>	<p>Endpoint of follow-up:</p> <p>Not applicable</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available?</p> <p>N (%) B: 24 (19%) F: 1 (2%) G: 7 (2%) L: 39 (13%) M: 8 (5%) N: 17 (4%) O: 35 (11%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? G: 5/7 abnormality without dilatation L: 10/301 no US</p>	<p><u>VUR grade 1-5</u></p> <p>Sensitivity / specificity (95% CI)</p> <p>A: 0.39 (0.17, 0.64) / 0.18 (0.02, 0.52) B: 0.21 (0.10, 0.37) / 0.97 (0.89, 1.00) C: 0.58 (0.42, 0.72) / 0.70 (0.60, 0.78) D: 0.46 (0.19, 0.75) / 0.86 (0.74, 0.94) E: 0.38 (0.14, 0.68) / 0.94 (0.79, 0.99) F: 0.38 (0.18, 0.62) / 0.83 (0.61, 0.95) G: 0.12 (0.07, 0.20) / 0.89 (0.83, 0.93) H: 0.34 (0.22, 0.48) / 0.87 (0.80, 0.91) I: 0.60 (0.32, 0.84) / 1.00 (0.91, 1.00) J: 0.70 (0.58, 0.81) / 0.71 (0.63, 0.78) K: 0.60 (0.50, 0.68) / 0.72 (0.67, 0.76) L: 0.46 (0.33, 0.60) / 0.68 (0.61, 0.75) M: 0.40 (0.24, 0.58) / 0.76 (0.68, 0.83)</p>	<p><u>Study quality (ROB):</u></p> <p>A: low B: high, pt selection + flow C: low D: high, pt selection E: low, applicability concerns F: low, applicability concerns G: low H: low, but did not exclude pt with known urinary tract abnormalities I: high, pt selection J: high, index test + selection K: high, pt selection L: low, applicability concerns M: low N: low, applicability concerns O: low, applicability concerns P: low Q: low R: high, pt selection S: low T: low, applicability concerns</p> <p><u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> replacement/ triage</p> <p><u>Heterogeneity</u></p>

	<p>prospective: n 14 Retrospect: n 6</p> <p><u>Setting and Country:</u> Hospital, outpatient clinic</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not described</p>	<p>J: n220, 0-2yr, first fUTI, M>F K: n618, 0-12yr, first fUTI L: n301, 4-40d, neonatal UTI M: n170, <5 yr, first UTI N: n300, 0.1-2yr, first fUTI O: n70, 0.1-17yr, first fUTI P: n325, <1yr, first UTI Q: n473, <2yr, first fUTI R: n88, 0-204mo, fUTI S: n67, 0.02-7 yr, m 1yr, first UTI T: n231, 0-3mo, first fUTI</p>	<p>T: <3 days admission, increased bladder wall thickness were counted as abnormal</p>	<p>K: in 2 wks after resolution of fever L: after infectious episode M: Unclear timing N: in 2 mo O: in 4 wks P: in 2 mo Q: in 4 wks after UTI R: Unclear timing S: Unclear timing T: 7-10 days after end of antibiotic therapy</p> <p>Prevalence (%) (based on reference test at specified cut-off point)</p> <p>For accuracy calculation a pretest probability of 40% was assumed for VUR and of 13% for VUR 3-5.</p>	<p>39/301 no VCUG M: 8/70 no VCUG N: 17/438 no US/VCUG O: 35/325 no US 12/325 no VCUG</p>	<p>N: 0.27 (0.17, 0.40) / 0.91 (0.87, 0.95) O: 0.91 (0.71, 0.99) / 0.15 (0.06, 0.28) P: 0.56 (0.41, 0.70) / 0.62 (0.55, 0.68) Q: 0.39 (0.31, 0.47) / 0.78 (0.73, 0.83) R: 0.13 (0.04, 0.28) / 0.92 (0.81, 0.98) S: 0.53 (0.28, 0.77) / 0.72 (0.58, 0.84) T: 0.67 (0.53, 0.78) / 0.40 (0.32, 0.48)</p> <p>Bivariate analysis: 0.44 (34 to 0.54) / 0.78 (0.68 to 0.86)</p> <p>Accuracy in detecting VUR Post-test probability of VUR given a positive test: 57% Post-test probability of VUR given a negative test: 32%</p> <p><u>VUR grade 3-5 (n=11 studies)</u> Sensitivity / specificity (95% CI) A: 0.56 (0.21, 0.86) / 0.45 (0.23, 0.68) E: 0.57 (0.18, 0.90) / 0.92 (0.79, 0.98)</p>	<p>Although there was substantial heterogeneity between studies, none of the studies reported high sensitivity and specificity values. None of the covariates investigated in the meta-regression had a significant effect on either the sensitivity or specificity values. Limiting the analysis to low risk of bias studies resulted in an even lower summary specificity value (0.72, 95% CI 0.59 to 0.82).</p> <p><u>Author's conclusion</u> Since the US lacks accuracy, this test cannot replace the VCUG in detecting VUR. Nor can it serve to rule in or rule out VUR or high-grade VUR.</p> <p>DMSA analyses were only performed on acute DMSA scans (< 1 mo after UTI) and thus excluded for this research question.</p>
--	--	---	---	---	---	---	---

						<p>G: 0.24 (0.13, 0.38) / 0.91 (0.87, 0.94) I: 0.82 (0.48, 0.98) / 1.00 (0.91, 1.00) J: 0.86 (0.72, 0.95) / 0.69 (0.62, 0.76) K: 0.79 (0.66, 0.88) / 0.70 (0.66, 0.74) M: 0.46 (0.19, 0.75) / 0.74 (0.67, 0.81) P: 0.63 (0.42, 0.81) / 0.61 (0.55, 0.67) Q: 0.52 (0.41, 0.62) / 0.79 (0.74, 0.83) R: 0.19 (0.05, 0.42) / 0.93 (0.83, 0.98) T: 0.77 (0.61, 0.89) / 0.41 (0.34, 0.49)</p> <p>Bivariate analysis: 0.59 (0.45 to 0.72) / 0.79 (0.65 to 0.87) Heterogeneity: Substantial between studies, yet only Kim 2006 reported sensitivity and specificity values close to 90%. Collection with urine bags; sensitivity with and without bags was 0.78 (0.55 to 0.91) and 0.49 (0.33 to 0.66), P = 0.045. Sensitivity analyses: NS difference</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						Accuracy in detecting VUR 3-5 Post-test probability given a positive test: 30% Post-test probability given a negative test: 8%	
Saltychev, 2016	SR and meta-analysis for US <i>Literature search up to June 2015</i> A: Oostenbrink 2000 B: Mahant 2002 C: Hoberman 2003 D: Zamir 2004 E: Alshamsan 2009 F: Lee 2009 G: Montini 2009 H: Müller 2009 I: Tse 2009 J: Preda 2010 K: Wong 2010 L: Ismaili 2011 M: Tsai 2012 N: Kido 2015 <u>Study design:</u> observational studies (prospective and retrospective) <u>Setting and Country:</u>	Inclusion criteria SR: children < 16yrs with first UTI, abnormal finding US, compared with MCUG Exclusion criteria SR: focused exclusively on a particular grade of VUR; results per kidney and not per person; investigated prenatal anomalies of the urinary tract; used other than conventional RBUS <i>14 studies included</i> <u>Important patient characteristics:</u> <u>N, mean age</u> A: n140, m 1.4yr B: n162, m 85d C: n309, 1-24mo D: n255, m 16mo E: n130, m 22mo F: n220, m 4.5mo	Describe index test and cut-off point(s): Renal US Abnormal finding on US, defined exclusively or primarily as urinary tract dilatation of any grade An Area Under the Curve (AUC) of 0.91–1 was considered excellent, 0.81–0.9 good, 0.71–0.8 fair, 0.61–0.7 poor and 0.51–0.6 a failure. A likelihood ratio greater than 10 was considered large, 5–10 moderate, 2–5 small and 1–2 minimal increase in the likelihood of disease, 1 no change, and 1–0.5 minimal, 0.5–0.1 small, 0.2–0.1 moderate and less than 0.1 a large decrease in the likelihood of disease	Describe reference test and cut-off point(s): VCUG Timing not reported	Endpoint of follow-up: Not applicable For how many participants were no complete outcome data available? unknown	VUR grade 1-5 Sensitivity / specificity A: 0.57 / 0.81 B: 0.32 / 0.82 C: 0.10 / 0.90 D: 0.16 / 0.88 E: 0.50 / 0.80 F: 0.70 / 0.71 G: 0.27 / 0.91 H: 0.44 / 0.89 I: 0.11 / 0.94 J: 0.56 / 0.62 K: 0.14 / 0.94 L: 0.34 / 0.87 M: 0.67 / 0.40 N: 0.94 / 0.56 Range sensitivity: 0.11 to 0.94 Range specificity: 0.40 to 0.94 <u>Pooled characteristic Random effects model</u> Sensitivity 0.37 (95% CI 0.34 to 0.40) Heterogeneity I ² : 96%	<u>Study quality (ROB):</u> A: low risk B: high, applicability concern C: low D: low E: low F: low G: low H: low I: high, applicability concern J: low K: low L: high, applicability concern M: low N: high, applicability concern <u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> replacement/triage <u>Heterogeneity:</u> can probably be explained by the differences in the age and gender distribution of the samples, diverse guidelines used in different settings, the subjective nature of sonography, the differences

	<p>Netherlands, United States, Canada, Israel, Saudi Arabia, China, South Korea, Italy, Hong Kong, Belgium, Taiwan, Japan, Sweden</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> No conflicts, funds not reported</p>	<p>G: n300, m 7 mo H: n191, m 2.7mo M/7.2mo F I: n98, > 6mo J: n290, m 2.7mo M/7.4mo F K: n820, m 3.8mo L: n209, m 10mo M: n220, m 60d N: n200, m 4.5mo</p>				<p>Specificity 0.81 (95% CI 0.80 to 0.83) Heterogeneity I²: 97%</p> <p>Positive likelihood ratio 2.0 (95% CI 1.61 to 2.50), I²: 72%</p> <p>Negative likelihood ratio 0.75 (95% CI 0.65 to 0.86), I²: 88%</p> <p>AUC 0.72 (standard error 0.03)</p>	<p>in sonography machines and transducers, the dissimilar definitions of “normal” or “abnormal” RBUS findings, and the dissimilarities in definitions of the grade of dilatation of the urinary tract and the grade of VUR. Diverse timing of RBUS and VCUG may also cause inconsistencies in the reported figures.</p> <p><u>Author’s conclusion:</u> they found RBUS to be specific (0.8) but insensitive (0.4) and AUC was only fair. There is no evidence that RBUS should be recommended as a test to predict a VUR in children with their first UTI.</p>
--	---	--	--	--	--	---	--

DMSA, dimercaptosuccinic acid; fUTI, febrile urinary tract infection; pt, patient; US, ultrasound

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Soccorso, 2010	<p>Type of study: 10-year retrospective review</p> <p>Setting: Tertiary hospital</p> <p>Country:</p>	<p>Inclusion criteria: Children <1yr, first fUTI</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>N= 427</p> <p>Prevalence VUR: 27%</p>	<p>Describe index test: DMSA</p> <p>Cut-off point(s): > 3 mo after UTI</p> <p>Comparator test: Renal US</p>	<p>Describe reference test: VCUG</p> <p>Cut-off point(s):</p> <p>Timing unclear</p>	<p>Time between the index test and reference test: unclear</p> <p>For how many participants were no complete</p>	<p>Group A: normal US</p> <p>DMSA scarring 38/354 (11%) Of these pt VUR 21/38 (55%) Mostly low grade VUR + scarring 21/354 (6%)</p>	<p>Abnormal US: most common findings were moderate to severe hydronephrosis and duplex system.</p> <p><u>Conclusions:</u> We recommend - US and DMSA in all infants <1</p>

	<p>United Kingdom, 1996-2006</p> <p>Conflicts of interest: None reported</p>	<p>Median age: 5.2 mo (0-12)</p> <p>Sex: 40% F</p> <p>Other important characteristics: Group A: n354 normal renal US Group B: n73 abnormal US E.coli 67%</p>	<p>Cut-off point(s): During admission Normal = bilateral normal kidneys, no evidence of hydroureteronephrosis or bladder abnormality.</p>		<p>outcome data available? None</p>	<p>DMSA normal 316/354 (89%) Of which VUR 48/316 (15%) low-grade</p> <p>Overall VUR 69/354 (19%) mostly low, 54% unilateral</p> <p>Follow-up All group A pt successfully treated with AB prophylaxis</p> <p>Group B: abnormal US DMSA scarring 43/73 (59%) Of these VUR 23/43 (53%)</p> <p>DMSA normal 30/73 (41%) Of which VUR 22/30 (73%)</p> <p>Overall VUR 45/73 (62%) Follow-up Break through UTI 9/73 (12%) Surgical intervention 4/73 (5%)</p>	<p>year of age following a first febrile UTI. - normal US: MCUG only if scarring on DMSA and if surgical/ medical intervention is contemplated for the VUR if demonstrated. - abnormal US: MCUG irrespective of DMSA findings</p>
--	--	--	---	--	---	--	---

La Scola, 2014	<p>Type of study: Retrospective</p> <p>Setting: data collected from the multicentre Italian Renal Infection Study 1</p> <p>Country: Italy</p> <p>Conflicts of interest: none reported</p>	<p>Inclusion criteria: Children 2mo-3 yrs old who completed diagnostic follow-up, first fUTI,</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>N= 304</p> <p>Prevalence VUR: 22% (8.5% grade III-V)</p> <p>Median age: 7.7 mo</p> <p>Sex: 64% F</p>	<p>Describe index test:</p> <p>Diagnostic algorithms of guidelines: RCH: US, VC if boys <6 mo and/or positive US NICE: < 6 months: US, VC if positive ultrasonography and/or atypical UTI, late DMSA if atypical UTI ≥6 months: US if atypical UTI, VC if children with risk factors, late DMSA if atypical UTI TDA: VC if positive acute DMSA, late DMSA if positive acute DMSA AAP: US, VC if positive US ISPN: US, VC if positive US and/or children with risk factors, late DMSA if positive US and/or VUR.</p> <p>Cut-off point(s):</p> <p>Timing unclear</p>	<p>Describe reference test:</p> <p>All tests performed protocol, where US, VCUG and late DMSA scan are theoretically performed on all children.</p> <p>Cut-off point(s):</p> <p>Timing unclear</p>	<p>Time between the index test and reference test: unclear</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? None (only children with complete data included in analysis)</p>	<p>Diagnostic accuracy detecting VUR grade 3-5, sens / spec (95% CI)</p> <p>AAP: 0.38 (0.20 to 0.59) / 0.88 (0.83 to 0.92) ISPN: 0.73 (0.52 to 0.88) / 0.65 (0.59 to 0.70) NICE: 0.50 (0.30 to 0.70) / 0.90 (0.86 to 0.93) RCH: 0.54 (0.33 to 0.73) / 0.72 (0.62 to 0.80) TDA: 0.85 (0.65 to 0.96) / 0.50 (0.44 to 0.56)</p> <p>Costs, per patient/ total</p> <p>AAP: €94 / €28.457 ISPN: €145 / €44.139 NICE: €88 / €26.838 RCH: €108 / €32.743 TDA: €172 / €52.268</p> <p>Radiation, per patient/ total</p>	<p>AAP = American Academy of Pediatrics ISPN = Italian Society of Pediatric Nephrology NICE = National Institute of Clinical Excellence RCH = Royal Children's Hospital of Melbourne TDA = top down approach US = Ultrasound VS = Voiding cystogram</p>
----------------	---	--	--	--	--	--	---

						AAP: 0.14 mSv / 42 mSv ISPN: 0.75 mSv / 228 mSv NICE: 0.5 mSv / 156 mSv RCH: 0.3 mSv / 92 mSv TDA: 2.05 mSv / 624 mSv	
Narchi, 2015	Type of study: retrospective cohort study Setting: 2 general hospitals Country: United Arab Emirates Conflicts of interest: none	Inclusion criteria: Children between 2 mo and 2 yrs managed for first febrile UTI between 2000 and 2008. Exclusion criteria: children already diagnosed to have congenital anomalies predisposing to UTI, presenting with UTI without fever, or if all the imaging studies could not be performed. N=43 Prevalence VUR: 47% Median age (range): 7.6 (2-24 mo) Sex: 35% M / 65% F	Describe index test: Diagnostic algorithms of guidelines: NICE: < 6 months: US, VCUG if positive ultrasonography and/or atypical UTI, late DMSA if atypical UTI ≥6 months: US if atypical UTI, VCUG if children with risk factors, late DMSA if atypical UTI AAP: US, VCUG if positive US	Describe reference test: All tests performed protocol VUR on VCUG Renal scars on DMSA Hydronephrosis on US	Time between the index test and reference test: US 3-14 days after diagnosis UTI VCUG 1 month after diagnosis DMSA 6 months after diagnosis For how many participants were no complete outcome data available? None	VUR (grade 2-5) missed AAP: 9/16 (56%; 95% CI 29-80%) NICE: 10/16 (63%, 95% CI 35-85%) Renal scarring missed AAP: 25/25 (100%) NICE: 11/25 (44%; '95% CI 37-69%) Hydronephrosis missed AAP: 0/14 (0%) NICE: 1/14 (7%; 95% CI 0.1 to 34%)	VCUG = voiding cystourethrogram
Wong, 2010	Type of study: retrospective	Inclusion criteria: Children < 24 mo, admitted to hospitals	Describe index test: Atypical UTI alone	Describe reference test: Full imaging findings	Time between the index test	Urological abnormality NICE: NPV %	

	<p>multicenter review</p> <p>Setting: 9 pediatric units of major regional hospitals</p> <p>Country: China</p> <p>Conflicts of interest: not reported</p>	<p>and diagnosed to have febrile UTI from 1 January 2005 to 31 December 2006.</p> <p>Exclusion criteria: Children with a definite history of previous UTI, or incomplete investigations (missing either USG or MCUG)</p> <p>N=820</p> <p>Prevalence VUR: 23.8%</p> <p>Median age (interquartile range): 3.83 (2.29-7.14) mo</p> <p>Sex: 70% M / 30% F</p>	<p>Atypical UTI OR abnormal US</p> <p>Atypical UTI OR abnormal US OR abnormal DMSA</p> <p>NICE also calculated</p>		<p>and reference test:</p> <p>US and MCUG as soon as possible</p> <p>DMSA after 4-6 months</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? None</p>	<p>Boys <6 months: 92.6%</p> <p>Boys 6-24 months: 91%</p> <p>Girls <6 months: 100%</p> <p>Girls 6-24 months: 97.3%</p>	
--	--	---	--	--	---	--	--

DMSA ,dimercaptosuccinic acid; fUTI, febrile urinary tract infection; UTI, urinary tract infection; VCUG, voiding cystourethrography.

Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Assessment of scientific quality of included studies? ⁵	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁶	Potential risk of publication bias taken into account? ⁷	Potential conflicts of interest reported? ⁸
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Shaikh, 2016	Unclear, any US abnormality considered positive	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, not reported	Yes
Saltychev, 2016	Yes	Yes	No	Yes, however definition of index and reference not described per study	Yes	Yes	No, due to software limitations	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate (in relation to the research question to be answered in the clinical guideline) and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to the research question (PICO) should be reported.
5. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (preferably QUADAS-2; COSMIN checklist for measuring instruments) and taken into account in the evidence synthesis.
6. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, diagnostic tests (strategy) to allow pooling? For pooled data: at least 5 studies available for pooling; assessment of statistical heterogeneity and, more importantly (see Note), assessment of the reasons for heterogeneity (if present)? Note: sensitivity and specificity depend on the situation in which the test is being used and the thresholds that have been set, and sensitivity and specificity are correlated; therefore, the use of heterogeneity statistics (p-values; I²) is problematic, and rather than testing whether heterogeneity is present, heterogeneity should be assessed by eye-balling (degree of overlap of confidence intervals in Forest plot), and the reasons for heterogeneity should be examined.
7. There is no clear evidence for publication bias in diagnostic studies, and an ongoing discussion on which statistical method should be used. Tests to identify publication bias are likely to give false-positive results, among available tests, Deeks' test is most valid. Irrespective of the use of statistical methods, you may score "Yes" if the authors discuss the potential risk of publication bias.
8. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
La Scola, 2013	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Soccorso, 2010	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear, no exclusion criteria</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes, blinded researcher</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes, blinded researcher</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear, timing VCUG unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u></p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Patient selection not clearly described</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p>

				Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Unclear	<u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	
Wong, 2010	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear, full imaging studies used as gold standard <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes <u>Did all patients receive a reference standard?</u> No, those were excluded <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	

Judgments on risk of bias are dependent on the research question: some items are more likely to introduce bias than others, and may be given more weight in the final conclusion on the overall risk of bias per domain:

Patient selection:

- Consecutive or random sample has a low risk to introduce bias.
- A case control design is very likely to overestimate accuracy and thus introduce bias.
- Inappropriate exclusion is likely to introduce bias.

Index test:

- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.
- Selecting the test threshold to optimise sensitivity and/or specificity may lead to overoptimistic estimates of test performance and introduce bias.

Reference standard:

- When the reference standard is not 100% sensitive and 100% specific, disagreements between the index test and reference standard may be incorrect, which increases the risk of bias.
- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.

Flow and timing:

- If there is a delay or if treatment is started between index test and reference standard, misclassification may occur due to recovery or deterioration of the condition, which increases the risk of bias.
- If the results of the index test influence the decision on whether to perform the reference standard or which reference standard is used, estimated diagnostic accuracy may be biased.
- All patients who were recruited into the study should be included in the analysis, if not, the risk of bias is increased.

Judgement on applicability:

Patient selection: there may be concerns regarding applicability if patients included in the study differ from those targeted by the review question, in terms of severity of the target condition, demographic features, presence of differential diagnosis or co-morbidity, setting of the study and previous testing protocols.

Index test: if index tests methods differ from those specified in the review question there may be concerns regarding applicability.

Reference standard: the reference standard may be free of bias but the target condition that it defines may differ from the target condition specified in the review question.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – oktober 2018	<p>1 exp Urinary Tract Infections/ or 'urinary tract infection*'.ti,ab,kw. or ((genitourinary or urogenitalis or urinary or urine or urologic) adj3 infect*).ti,ab,kw. or exp PYELONEPHRITIS/ or pyelonephritis.ti,ab,kw. (78884)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2268987)</p> <p>3 exp Ultrasonography/ or exp Radioisotope Renography/ or (ultrasound or echograph* or ((mict* or voiding) adj2 cysto*) or ((dmsa or dimercapto* or succi*) adj4 scan*) or renograph* or renogram*).ti,ab,kw. (513935)</p> <p>4 exp Vesico-Ureteral Reflux/ or Ureteral Obstruction/ or ('vesicoureteral reflux' or 'ureteropelvine junction obstruction' or 'ureteropelvine junction stenosis' or 'retrograde urine flow' or ((renal or kidney or structural) adj2 (abnormalit* or malformation* or anomal* or deformit*))).ab,ti. (39754)</p> <p>5 1 and 2 and 3 and 4 (1278)</p> <p>6 limit 5 to (english language and yr="2010 -Current") (426)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (369060)</p> <p>8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1791710)</p> <p>9 6 and 7 (13)</p> <p>10 6 and 8 (59)</p> <p>11 9 or 10 (67)</p> <p>= 67 (63 uniek)</p>	168
Embase (Elsevier)	<p>('urinary tract infection'/exp OR 'urinary tract infection*':ab,ti OR ((genitourinary OR urogenitalis OR urinary OR urine OR urologic) NEAR/3 infect*):ab,ti OR 'pyelonephritis'/exp OR pyelonephrit*:ab,ti)</p> <p>AND (((((infan* OR newborn* OR new) AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under) AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm* OR 'pediatrics'/exp OR child*:ab,ti)</p> <p>AND ('ultrasound'/exp OR ultrasound:ab,ti OR 'echography'/exp OR echograph*:ab,ti OR 'micturition cystourethrography'/exp OR ((mict* OR voiding) NEAR/2 cysto*):ab,ti OR ((dmsa OR dimercapto* OR succi*) NEAR/4 scan*):ab,ti OR 'renography'/exp OR renograph*:ab,ti OR renogram*:ab,ti)</p> <p>AND ('vesicoureteral reflux'/exp OR 'vesicoureteral reflux':ab,ti OR 'ureteropelvic junction obstruction'/exp OR 'ureteropelvine junction obstruction':ab,ti OR</p>	

	<p>'ureteropelvine junction stenosis':ab,ti OR 'retrograde urine flow':ab,ti OR 'urinary tract malformation'/exp OR 'congenital anomalies of the kidney and urinary tract'/exp OR ((renal OR kidney OR structural) NEAR/2 (abnormalit* OR malformation* OR anomal* OR deformit*)):ab,ti)</p> <p>AND (english)/lim AND (2010-2018)/py NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 154 (152 uniek)</p>	
--	--	--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Weitz 2017	populatie met UPJO als risicogroep voor VUR, echter volgens Joop nauwelijks relatie tussen UWI en UPJO
Springarn 2013	protocol Shaikh 2014
Paintsil 2013	narrative review guidelines, mogelijk interessant voor overwegingen
Nagler 2011	interventie VUR
Mantadakis 2011	meta-analyse van accuratesse DMSA (<3 maanden na UWI) voor hoge VUR vs MCUG
Leroy 2011	geen beeldvorming, procalcitonine als predictor voor VUR
Shaikh 2010	andere outcome: DMSA defecten ipv VUR
Yilmaz 2018	andere outcome: geen accuratesse
Shabbeer 2018	kopie artikel Hung 2016
Freeman 2018	vergelijking MRI als vervanging voor DMSA voor renal scarring ipv MCUG
Alizadeh 2018	andere populatie (UPJO) en andere interventie (biomarker)
Schaeffer 2017	accuratesse en grading variability van MCUG, niet relevant voor deze vraag want MCUG = reference test toch? Wellicht wel interessant voor de overwegingen
Prasad 2017	narrative review
Pastore 2017	andere interventie: geen beeldvormingstrategie vergeleken
Kawai 2017	andere outcome: geen accuratesse VUR
Babu 2017	narrative review
Rubenwolf 2016	andere populatie
Miklaszewska 2016	andere populatie
Mattoo 2016	andere interventie: behandeling ipv diagnosticeren
Lee 2016	narrative review, mogelijk interessant voor overwegingen
Karakurt 2016	andere populatie
Hung 2016	alleen accuratesse echo voor DMSA afwijkingen
Hsu 2016	alleen accuratesse echo voor DMSA afwijkingen
Chang 2016	andere outcome: geen accuratesse
Arlen 2016	andere interventie: geen beeldvormingstrategie vergeleken
Saleh Farghaly 2015	andere interventie: spect versus dmsa voor scarring opsporen
Keren 2015	andere interventie: geen beeldvormingstrategie vergeleken
Corbetta 2015	andere interventie: geen beeldvormingstrategie vergeleken
Carovac 2015	andere interventie: geen beeldvormingstrategie vergeleken
Babu 2015	andere interventie: geen beeldvormingstrategie vergeleken

Awais 2015	narrative review, mogelijk interessant voor overwegingen
Wong 2014	vergelijking contrastenhanced voiding urosonography met MCUG, niet relevante nieuwe techniek?
Vegar-Zubović 2014	vergelijking voiding urosonography vs ultrasound, geen MCUG check
Papadopoulou 2014	andere interventie/outcome: veiligheid voiding urosonography contrastvloeistof
Mahyar 2014	MCUG en DMSA alleen in acute fase, wel klinische predictoren
Kirsch 2014	andere interventie
Halimi-Asl 2014	andere interventie
Cara-Fuentes 2014	andere interventie
Supavekin 2013	inclusie in SR Shaikh
St Aubin 2013	andere populatie: prenatale afwijking
Hubertus 2013	populatie met UPJO als risicogroep voor VUR, echter nauwelijks relatie tussen UWI en UPJO
Hekmatnia 2013	andere interventie: vergelijking magnetic resonance voiding cystourethrogram en MCUG
Drnasin 2013	andere populatie: gezonde kinderen zonder UTI
Badeli 2013	andere interventie
Tsai 2012	inclusie in SR Saltychev + shaikh
Sorkhi 2012	inclusie in SR Shaikh
Sasaki 2012	accuratesse echo voor VUR in kinderen met normale prenatale echo
Mohkam 2012	accuratesse echo en DMSA (alleen acute fase dmsa)
Leroy 2012	geen beeldvorming, wel clinical decision rule
Lee 2012	inclusie in SR Shaikh
Hannula 2012	andere outcome: geen accuratesse
Gokce 2012	andere populatie: prenatale afwijking
Gökaslan 2012	andere populatie: prenatale afwijking
Bogaert 2012	narrative review
Beiraghdar 2012	andere interventie
Beetz 2012	narrative review
Roberts 2011	UTI guideline
Otukesh 2011	vergelijking voiding urosonography en n=25
Long 2011	narrative review
Leroy 2011	Dubbel
Ismaili 2011	associatie VUR per echobevinding
Soccorso 2010b	timing MCUG <4 weken versus >8 weken, geen vergelijking echo of DMSA (B130)
Mohkam 2010	andere interventie: alleen acute DMSA
Mohammad 2010	andere interventie
Merguerian 2010	oude guideline
Anderson 2010	andere populatie: prenatale afwijking
Alsawid 2010	andere outcome: scarring, geen accuratesse voor VUR etc

3.3 Interventies bij VUR

Inleiding

Doel van de behandeling van vesico-ureterale reflux (VUR) is het voorkomen van febrile urineweginfecties (UWI) en diensgevolge (progressieve) schade van het nierparenchym. Er zijn diverse conservatieve behandelingen variërend van kritisch volgen tot antibiotische of probiotische behandeling. Operatieve behandelopties zijn: circumcisie bij jongens ter verlaging van de infectiekans, cystoscopische subureterale injectie (STING) met een bulkvormer (dextranomeren in hyaluronzuur) of een formele ureterreïmplantatie, die "open", laparoscopisch, vesicoscopisch of robot-geassisteerd kan worden uitgevoerd. In de praktijk wordt formele ureterreïmplantatie gereserveerd voor ernstige vormen van reflux of bij onvoldoende effect na STING. De vraag is wat de waarde is van de verschillende behandelingen op het optreden van UWIs en het ontstaan van nierschade in de toekomst in relatie met de ernst van de reflux.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de meest effectieve interventie bij VUR en andere structurele afwijkingen voor het voorkomen van recidiverende infecties en lange termijn nierschade?

P: kinderen met VUR/andere structurele afwijkingen;

I: chirurgische interventie, endoscopische interventie, (antibiotica) profylaxe;

C: surveillance;

O: recidiverende UWIs, parenchymafwijkingen nieren.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het voorkomen van febrile UWI en parenchymafwijkingen in de nieren voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: febrile UWI gedefinieerd als een UWI met koorts > 38°C en een positieve urinekweek. Parenchymafwijkingen in de nieren gedefinieerd als nieuwe parenchymafwijkingen op dimercaptosuccinicacid scintigrafie (DMSA) bij follow-up na acute fase (>6 maanden).

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde 10% als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor voorkomen van febrile UWI en parenchymafwijkingen in de nieren.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 26 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 144 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studies naar het effect van verschillende interventies op recidiverende UWIs en parenchymafwijkingen in de nieren bij kinderen met VUR of andere structurele afwijkingen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 53 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 46 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 7 studies definitief geselecteerd.

Zeven onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De literatuurzoekactie leverde in totaal 1 systematisch review op en 6 RCT's. Er werden alleen studies geïnccludeerd naar interventies bij VUR en geen studies gevonden naar interventies bij andere structurele afwijkingen.

Antibiotische profylaxe

Een Cochrane systematisch review (Nagler, 2011) includeerde 20 RCT's, die verschillende interventies (chirurgisch en non-chirurgisch) voor primaire VUR bij kinderen <18 jaar beschreven. Uitkomstmaten waren het voorkomen van (febriele) UWI of afwijkingen van het nierparenchym op DMSA oftewel parenchymafwijkingen in de nieren. Er werd onderscheid gemaakt tussen symptomatische UWI (symptomen passend bij UWI met en zonder koorts) en febriele UWI (UWI met koorts). VUR door bekende onderliggende urologische afwijkingen werd uitgesloten. Zes studies vergeleken antibiotische profylaxe met placebo/surveillance, waarbij voornamelijk trimethoprim, cotrimoxazol of nitrofurantoin in onderhoudsdosering gebruikt werd. Vier van deze studies excludeerden VUR graad III-V. Een incidentie voor symptomatische UWI van 12 tot 35% werd beschreven in de profylaxe-groep en 2 tot 41% in de placebo-groep.

Tevens verrichtte de Bessa (2015) subgroepanalyses op dezelfde 6 RCT's in de review van Nagler (2011) voor het effect van antibiotische profylaxe op voorkomen van febriele UWI in kinderen met gedilateerde VUR (graad III-IV, N=471) en niet-gedilateerde VUR (graad I-II, N=515). Van de 986 kinderen was 33% man. Voor zowel gedilateerde als non-gedilateerde VUR werd een niet-significant verschil in aantal febriele UWIs gezien. Een tweede subgroepanalyse werd gedaan met inclusie van de RIVUR-trial (2014) waarbij een significant verschil in het voorkomen van febriele UWI werd gezien ten voordele van profylaxe, ongeacht VUR-grad (RR 0,72 (0,56 tot 0,92) voor gedilateerde VUR en 0,51 (0,32 tot 0,79) voor ongedilateerde VUR).

De Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) trial (2014) is een dubbelblinde multicenter RCT naar het effect van cotrimoxazol profylaxe bij kinderen van 2 tot 71 maanden met VUR-grad I-IV gediagnosticeerd na een eerste of tweede UWI (Hoberman, 2014). Kinderen met urologische anomalieën werden uitgesloten. Er werden 302 kinderen gerandomiseerd naar 3/15 mg/kg/dag cotrimoxazol of placebo met een 2-jaar follow-up. Parenchymafwijkingen werden vastgesteld middels DMSA onderzoek na 1 en 2 jaar. In beide groepen was de mediane leeftijd 12 maanden en slechts 8% man. Laaggradige VUR (I-II) kwam bij 52 tot 54% voor en dysfunctioneel plassen bij 56% van de populatie. Parenchymafwijkingen in de nieren kwamen voor bij 12% in de interventiegroep en 10% in de placebogroep. De hazard ratio voor recidieven voor kinderen met dysfunctioneel plassen was 0,21 (95% BI 0,08 tot 0,58) ten voordele van cotrimoxazol terwijl de hazard ratio 1,40 (95% BI 0,43 tot 4,58) was ten voordele van placebo voor kinderen zonder dysfunctioneel plassen.

Hari (2014) verrichtte een dubbelblinde RCT naar antibiotische profylaxe met cotrimoxazol 2 mg/kg vergeleken met placebo onder kinderen van 1 tot 12 jaar met VUR-grad I-IV na een febriele UWI. Kinderen met een urologische obstructie (urethrale kleppen, neurogene blaas,

primaire megaureter), dysfunctioneel plassen en verminderde nierfunctie werden uitgesloten. Er werden 47 kinderen gerandomiseerd naar de interventiegroep en 46 naar de controlegroep met een gemiddelde leeftijd van 4,6 jaar. Bij inclusie waren de groepen vergelijkbaar wat betreft geslacht (66% versus 67% man) en VUR graad (79% versus 67% graad III-IV). Patiënten waarbij 2 of meer UWIs optraden binnen 6 maanden werden beschouwd als therapie falen en uit de studie verwijderd volgens intention-to-treat principe. Er werd een hoger maar niet-significant risico op resistentie gezien in de interventiegroep.

Endoscopische/chirurgische interventie

In de systematische review van Nagler (2011, 4 studies) werd effectiviteit van open chirurgische reïmplantatie óf endoscopische injectie met dextranomen in hyaluronzuur (STING) vergeleken met antibiotische profylaxe gedurende 1 tot 10 jaar. Verschillende technieken voor chirurgische ureterreïmplantatie werden beschreven. Allen die chirurgische of endoscopische interventie ondergingen, kregen tevens 1 tot 24 maanden antibiotische profylaxe. Doorgaans werden vooral kinderen met hooggradige (dilaterende) VUR meegenomen. Er waren geen RCT's naar de vergelijking van endoscopische met open chirurgische correctie.

Nordenström (2017) beschreef de effectiviteit van endoscopische injectie en antibiotische profylaxe met enkel profylaxe als controle in een multicenter RCT bij kinderen <8 maanden met VUR-graad IV en V. Verminderde nierfunctie en onderliggende urologische malformaties (duplicatiesystemen uitgezonderd) werden uitgesloten. Er werden 38 kinderen gerandomiseerd naar de interventiegroep en 39 naar de controlegroep op een gemiddelde leeftijd tussen de 6 en 7 maanden. Op moment van diagnose werd in beide groepen gestart met antibiotische profylaxe naar keuze van de behandelaar. In de interventiegroep werd een endoscopische subureteraleinjectie (STING) verricht waarna profylaxe werd gegeven tot VUR-graad 0-II bereikt was. Mictiecystogram en DMSA werden verricht 1 jaar na inclusie. Bij inclusie waren de groepen vergelijkbaar wat betreft geslacht en VUR-graad. Echter was de verwekker van de eerste UWI significant verschillend tussen de groepen: 69% in de interventie- versus 20% in de controlegroep werd veroorzaakt door *E. coli*. In de interventiegroep zijn 3 kinderen geruild naar controle wegens stenose, spontane resolutie van VUR of verzoek van ouders. In de controlegroep is 1 kind geruild naar interventie op verzoek van ouders.

Probiotica

In de systematische review van Nagler werd een ongeblindeerde RCT (Lee, 2007) beschreven naar effectiviteit van probiotica bij 120 kinderen met persisterende VUR (graad I-IV) na 1 jaar co-trimoxazol profylaxe. Kinderen van 13 tot 36 maanden oud (mediane leeftijd 19 tot 21 maanden en 74% man) werden gerandomiseerd naar 1 jaar Lactobacillus acidophilus 1.0 x 10⁸ CFU/g ATCC 4356 tweemaal daags of continuatie van cotrimoxazol 2/10 mg/kg/dag. Het risico op selectie en performance bias werd hoog beoordeeld. Enkel bij kinderen met schade op de acute DMSA werd een DMSA na 6 maanden verricht en alleen nieuwe schade werd genoemd. Wegens de hierdoor ontstane selectiebias is de uitkomstmaat parenchymafwijkingen in de nieren niet meegenomen in de analyse.

In een prospectieve ongecontroleerde ongeblindeerde studie (Lee, 2015) werd probiotica vergeleken met antibiotische profylaxe bij 128 kinderen met primaire VUR na een eerste UWI. Kinderen tot 1 jaar oud werden gerandomiseerd naar tweemaal daags Lactobacillus acidophilus, 1.0x10⁸ CFU/g of cotrimoxazol 2/10 mg/kg/dag voor 1 jaar. Het aantal recidiverende symptomatische UWI binnen een jaar werd gemeten. Enkel bij kinderen met schade op de acute DMSA werd een DMSA na 6 maanden verricht. Wegens de hierdoor

ontstane selectiebias is de uitkomstmaat parenchymafwijkingen in de nieren niet meegenomen in de analyse.

Mohseni (2013) beschreef een RCT naar effectiviteit van probiotica en antibiotica vergeleken met alleen antibiotica gedurende 3 jaar bij 85 kinderen met recidiverende UWI bij unilaterale VUR en slechte respons op antibiotische profylaxe. Slechte respons werd gedefinieerd als 4 of meer symptomatische UWIs tijdens 1 jaar profylaxe. Kinderen met secundaire VUR, urogenitale anomalieën of dysfunctioneel plassen werden geëxcludeerd. Er werd gerandomiseerd naar een 3-jarig schema van *Lactobacillus acidophilus* en *bifidobacterium lactis* 107/ml en nitrofurantoin met wisselend probioticavrije perioden of alleen nitrofurantoin 1mg/kg. Urine werd maandelijks gekweekt en geanalyseerd. Gemiddelde waren kinderen 8 jaar, 32-37% was man en 58-65% had VUR-grad I-II.

Circumcisie

Güçük (2013) beschrijft een prospectieve studie naar effectiviteit van circumcisie voor VUR. Jongens <3 jaar met VUR grad I-III geconstateerd na een febrile UWI werden gerandomiseerd naar circumcisie en cotrimoxazol of alleen cotrimoxazol 2/10 mg/kg/dag gedurende een jaar. Jongens met VUR-grad IV-V of urologische afwijkingen (neurogene blaas, blaasdivertikels, ureterocele) werden uitgesloten. In de controlegroep kregen 6 jongens 9 episodes van febrile UWI gedurende de studie versus geen in de interventiegroep. Als primaire uitkomst werd de uropathogene kolonisatie gemeten waarbij circumcisie en antibiotica effectiever de periurethrale flora veranderde. Enkel nieuwe parenchymafwijkingen op DMSA na 1 jaar werd vermeld.

Resultaten

Antibiotische profylaxe

1. Febrile UWI

Voor febrile UWI beschreven 6 studies (Nagler, 2011) na een tijdsbestek van 2 jaar een niet-significant voordeel voor antibiotica met een grote mate van onverklaarbare heterogeniteit (N=946 kinderen, RR 0,77; 95% BI 0,47 tot 1,24). De enige studie hiervan met adequate blinding liet een significant voordeel voor antibiotica zien (n576, hazard ratio 0,49; 95% CI 0,28 tot 0,86). De RIVUR trial (Hoberman 2014; N=607 kinderen) beschreef een hazard ratio van 0,50 (95% BI 0,34 tot 0,74) ten voordele van antibiotica voor febrile en symptomatische UWI.

2. Parenchymafwijkingen

De systematische review (Nagler, 2011) beschreef een significante reductie van parenchymafwijkingen in de nieren door profylaxe (N=446, RR 0,35; 95% BI 0,15 tot 0,80) waarbij sprake was van weinig heterogeniteit. De RIVUR-trial (2014, N=607 kinderen) toonde een niet-significant voordeel voor placebo aan met een absoluut risicoverschil van -1,7 (95% BI -7,4 tot 4,0) voor parenchymafwijkingen na 2 jaar.

Endoscopische injectie

1. Febrile UWI

In de systematische review (Nagler, 2011) werd na 2 jaar geen verschil in febrile UWI gezien tussen endoscopische injectie en alleen profylaxe (2 studies, N=179, RR 0,73; 95% BI 0,15 tot 3,60). In een RCT (Nordenström, 2017, N=77) werd een niet-significant voordeel voor endoscopische injectie beschreven met een OR van 1.84 (95% CI 0,59 tot 5,69) onder kinderen met VUR-grad IV-V.

2. Parenchymafwijkingen

Nagler (2011) beschreef geen significant verschil in parenchymafwijkingen op DMSA na endoscopische injectie (1 studie, N=133, RR 2,09; 95% BI 0,66 tot 6,61). Een RCT (Nordenström, 2017, N=77) beschreef tevens een niet-significant verschil in kinderen met VUR IV-V (OR 1,72 (95% BI 0,38 tot 7,79)).

Chirurgische reïmplantatie

1. Febriele UWI

In de systematische review (Nagler, 2011) werd in 2 studies (N=429) een verschil in risico op een febriele UWI na 5 jaar gezien versus profylaxe ten voordele van reïmplantatie (RR 0,43; 95% BI 0,27 tot 0,70) voor kinderen met VUR-graad III-V. In een tijdsbestek van 10 jaar bleef dit verschil significant (N=252, RR 0,54; 95% BI 0,32 tot 0,92). Er was geen significant verschil in symptomatische UWI vergeleken met profylaxe.

2. Parenchymafwijkingen

Er werd geen significant verschil gezien in parenchymafwijkingen op DMSA na chirurgische reïmplantatie (1 studie, N=287, RR 0,97; 95% BI 0,58 tot 1,62).

Probiotica

1. Febriele UWI

Voor febriele UWI beschreef Nagler (2011, 1 studie, N=24) geen verschil tussen probiotica en antibiotische profylaxe met een risk ratio van 0,82 (95% BI 0,37 tot 1,83) bij kinderen met persisterende VUR na een jaar antibiotica. Lee (2015) beschreef een niet-significant verschil (P=0.348) in symptomatische UWI na 1 jaar bij kinderen met primaire VUR. Mohseni (2013) toonde een niet-significant verschil aan gedurende het 1e en 2e jaar follow-up, over het 3e jaar werd een significant verschil in febriele UWIs gezien tussen probiotica en antibiotica versus alleen antibiotica (incidentie per persoon per jaar: 0 versus 0,13 (SD 0,40; P 0,03).

2. Parenchymafwijkingen

Er is onvoldoende bewijs voor het effect van probiotica op de uitkomstmaat parenchymafwijkingen in de nieren.

Circumcisie

1. Febriele UWI

In de enige RCT (Gücük, 2013) naar het effect van circumcisie en cotrimoxazol vergeleken met alleen cotrimoxazol bij 99 jongens < 3 jaar met VUR I-III beschreef een voordeel voor circumcisie met 0% febriele UWI gedurende 1 jaar follow-up vergeleken met 12% in de cotrimoxazolgroep (6/49 patiënten, waarbij 9 episodes).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat febriele UWI voor antibiotische profylaxe is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat parenchymafwijkingen in de nieren voor antibiotische profylaxe is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat febriele UWI voor endoscopische injectie is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat parenchymafwijkingen in de nieren voor endoscopische injectie is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat febrile UWI voor chirurgische reïmplantatie is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat parenchymafwijkingen in de nieren voor chirurgische reïmplantatie is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat febrile UWI voor probiotica is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat febrile UWI voor circumcisie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Redelijk GRADE	<p>Antibiotische profylaxe ter behandeling van VUR verlaagt waarschijnlijk het risico op febrile UWI vergeleken met surveillance.</p> <p>Antibiotische profylaxe ter behandeling van VUR heeft waarschijnlijk geen effect op parenchymafwijkingen in de nieren vergeleken met surveillance.</p> <p><i>Bronnen: (De Bessa, 2015; Nagler, 2011; Hoberman, 2014)</i></p>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	<p>Endoscopische injectie ter behandeling van ernstige VUR (graad III-V) heeft waarschijnlijk geen effect op het voorkomen van febrile UWI vergeleken met antibiotische profylaxe.</p> <p>Endoscopische injectie ter behandeling van ernstige VUR (graad III-V) heeft waarschijnlijk geen effect op parenchymafwijkingen in de nieren vergeleken met antibiotische profylaxe.</p> <p><i>Bronnen: (Nagler, 2011; Nordenström, 2017)</i></p>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	<p>Ureterreïmplantatie ter behandeling van VUR (graad III-V) verlaagt waarschijnlijk het risico op febrile UWI vergeleken met antibiotische profylaxe.</p> <p>Ureterreïmplantatie ter behandeling van VUR (graad III-V) heeft waarschijnlijk geen effect op parenchymafwijkingen in de nieren vergeleken met antibiotische profylaxe.</p> <p><i>Bronnen: (Nagler, 2011)</i></p>
-----------------------	---

Laag GRADE	<p>Probiotica ter behandeling van VUR lijkt geen verschil in effect te hebben op het voorkomen van febrile UWI vergeleken met antibiotische profylaxe.</p>
-------------------	--

	<i>Bronnen: (Nagler, 2011; Lee, 2015; Mohseni, 2013)</i>
Laag GRADE	Er zijn beperkte aanwijzingen dat circumcisie en antibiotica profylaxe het risico op febrile UWI bij jongens met VUR graad I-III verlaagt vergeleken met enkel profylaxe. <i>Bronnen: (Gücük, 2013)</i>
- GRADE	Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over het effect van probiotica voor het effect van circumcisie met antibiotica profylaxe op parenchymafwijkingen in de nieren. Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over het effect van interventie in kinderen met andere structurele afwijkingen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Antibiotische profylaxe

Hoewel de getallen van Nagler groot zijn is er veel heterogeniteit tussen de studies, er is veel laaggradige reflux geïnccludeerd, intention-to-treat analyse is niet altijd gevolgd. In de RIVUR-studie zijn de aantallen kleiner maar de kinderen hebben in ongeveer 50% van de gevallen VUR graad III-V en bilaterale reflux. Hoewel de relatieve risicoreductie in kinderen met laaggradige VUR groter is, is de absolute risicoreductie waarschijnlijk gelijk in de groepen VUR graad I-II en VUR graad III-V gezien de hogere kans op recidiverende UWI in het geval van VUR graad III-V.

Endoscopische injectie en ureterreïmplantatie

Endoscopische injectie geeft slechtere resultaten als wordt gekeken naar resolutie van reflux en optreden van febrile UWIs. Het is mogelijk dat een subgroep van kinderen met VUR graad III-V en recidiverende febrile UWIs onder profylaxe baat zou kunnen hebben bij endoscopische injectie. Ureterreïmplantatie geeft betere en consistentere resultaten. Endoscopische injectie vergt korte narcose en kan in dagbehandeling worden gedaan. De behandeling kan worden herhaald. De kosten zijn lager dan die van ureterreïmplantatie; de laatste vergt langere narcose en opname van enkele dagen tot een week.

Probiotica

Gezien de zeer matige kwaliteit van de probiotica studies en de inclusie van veel laaggradige reflux (waarvan inmiddels is aangetoond dat antibiotische profylaxe óók geen verschil maakt) kan de commissie niet de conclusie trekken dat probiotica een gelijkwaardig alternatief zijn voor antibiotica

Circumcisie

Gücük (2013) is de enige als RCT gepubliceerde studie die circumcisie + antibiotische profylaxe versus alleen antibiotische profylaxe vergelijkt. De powerberekening is gedaan op basis van de kans op verandering van periureterale flora bij gecircumcideerde en niet gecircumcideerde jongens en niet op basis van een aanname dat circumcisie de kans op een UWI zou verlagen. Alleen jongens met laaggradige reflux (I en II) zijn geïnccludeerd terwijl op theoretische basis verwacht zou kunnen worden dat jongens met VUR graad III-V méér baat zouden kunnen hebben van circumcisie. Er wordt niet vermeld welke graad reflux de jongens met febrile UWI hadden. Er is geen arm met circumcisie alleen. Jongens tot 3 jaar zijn geïnccludeerd. De follow-up is met 1 jaar kort en daarnaast zal na een jaar zal een aantal

jongens in de studie zindelijk zijn en daarmee een lager risico op UWI hebben, zelfs als reflux nog aanwezig is. Waarschijnlijk kunnen sommige jongens met VUR graad III-V en recidiverende doorbraakinfecties onder antibiotica profylaxe baat hebben bij circumcisie vóór de leeftijd van zindelijkheid maar ook deze enige RCT geeft geen antwoord over de waarde van circumcisie in deze patiëntengroep.

Aanbevelingen

Adviseer antibiotica profylaxe als conservatieve behandeling van VUR graad III-V en niet bij VUR graad I-II.

Bespreek circumcisie bij een jongen met VUR en meerdere doorbraakinfecties onder antibiotica profylaxe.

Bespreek chirurgische interventie in geval van VUR met meerdere doorbraakinfecties onder antibiotica profylaxe.

Wees ervan bewust dat geen enkele interventie (antibiotica profylaxe, probiotica en operatieve interventie) waarschijnlijk effect heeft op het ontstaan van schade aan het nierparenchym.

Literatuur

- de Bessa, J., de Carvalho Mrad, F. C., Mendes, E. F., Bessa, M. C., Paschoalin, V. P., Tiraboschi, R. B., ... & Bastos Netto, J. M. (2015). Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*, 193(5S), 1772-1777.
- Gücük, A., Burgu, B., Gökçe, İ., Mermerkaya, M., & Soygür, T. (2013). Do antibiotic prophylaxis and/or circumcision change periurethral uropathogen colonization and urinary tract infection rates in boys with VUR?. *Journal of pediatric urology*, 9(6), 1131-1136.
- Lee, S. J., & Lee, J. W. (2015). Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux. *Pediatric Nephrology*, 30(4), 609-613.
- Mohseni, M. J., Aryan, Z., Emamzadeh-Fard, S., Paydary, K., Mofid, V., Joudaki, H., & Kajbafzadeh, A. M. (2013). Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iranian journal of pediatrics*, 23(4), 430.
- Nagler, E. V., Williams, G., Hodson, E. M., & Craig, J. C. (2011). Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Nordenström, J., Sjöström, S., Sillén, U., Sixt, R., & Brandström, P. (2017). The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage. *Journal of pediatric urology*, 13(2), 146-154.
- RIVUR Trial Investigators. (2014). Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *New England Journal of Medicine*, 370(25), 2367-2376.

Bijlagen bij module 3.3

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Nagler, 2011	<p>SR and meta-analysis of RCT's</p> <p><i>Literature search up to August 2010</i></p> <p>AB versus placebo/no treatment</p> <p>A: Garin, 2006 B: Montini, 2008 C: Pennesi, 2006 D: Reddy, 1997 E: Roussey-Kessler, 2008 F: Swedish Reflux Trial, 2010 G: Craig, 2002 H: PRIVENT Study, 2009</p> <p>Surgery vs AB</p> <p>I: IRS EUR, 1981-2003 J: IRS USA, 1992</p> <p>Endoscopic injection vs AB</p>	<p>Inclusion criteria SR: Children <18 yr, primary VUR diagnosed by VCUG, treatment</p> <p>Exclusion criteria SR: VUR associated with posterior urethral valves, spina bifida, other urological abnormalities or kidney transplants</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: n218, <12yrs Acute pyelonefritis n113 with VUR, I-III</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>A: TMP-SMX 1-2 or nitro 1.5 mg/kg/d B: TMP-SMX or amox/clav 15 mg/kg/d C: TMP-SMX 1-2/5-12 mg/kg/d, 1 yr D: Intermittent AB 3 d/wk E: TMP-SMX 2/10 mg/kg/d 18 mo F: Nitro 1mg/kg, TMP 0.5-1mg/kg or cefadroxil 5mg/kg G: TMP-SMX 2/10 mg/kg/d H: TMP-SMX 2/10 mg/kg/d I: Surgery PL, Cohen, LG + AB 6 mo J: Surgery PL, Cohen, or other + AB 6 mo K: endoscopic injection of Deflux + 1 mo AB L: endoscopic injection of Deflux + AB</p>	<p>Describe control:</p> <p>A: none B: none C: none D: AB continuous E: none F: none G: matched placebo H: matched placebo mg/kg, mean 17 mo I: TMP or nitro 1-2 mg/kg, 6 mo J: TMP or nitro 1-2 mg/kg, till resolution, max 5 yrs K: AB L: Nitro 1mg/kg, TMP 0.5-1mg/kg, cefadroxil 5mg/kg M: TMP-SMX 2/10 mg/kg/d</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: 1 yr B: 1 yr C: 2 yrs D: 1 yr E: 1.5 yr F: 2 yrs G: 3 yrs H: 1 yr I: 5 yrs J: 5 yrs K: 3 yrs? L: 2 yr M: 1 yr</p> <p>1. Symptomatic UTI AB vs placebo/no treatment 1-2 yr follow-up</p> <p>Surgery/endoscopic injection 10 yrs follow-up (with AB during 24 mo)</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u></p>	<p><u>1. Symptomatic UTI</u> Defined as symptoms consistent with a UTI with a positive urine culture (febrile and non-febrile)</p> <p>Pooled effect (random effects model / fixed effects model):</p> <p>AB vs placebo/none - Symptomatic UTI 5 studies, n846 RR 0.68, 95% CI 0.39-1.17 - Febrile UTI 6 studies, n946 RR 0.77, 95% CI 0.47-1.24 both favoring AB but NS I² large</p> <p>Surgery/endoscopic, AB vs AB - Symptomatic UTI non-significant at any time point (RR 0.88 till 1.06) - Febrile UTI surgical reimpl vs AB</p>	<p>Author's conclusion: AB vs placebo/none Large heterogeneity 1. Non-significant, only 1 study adequately blinded 2. Significant reduction by 60% NNT 33 to prevent scarring over 2-3 yrs (baseline risk 8%) Compliance 70-100% Prophylactic drug resistance 3x increase in subsequent UTIs (however heterogeneity and imprecision)</p> <p>Surgery, AB vs AB 1. Significant benefit surgery only for febrile UTI NNT 8 to prevent 1 febrile UTI over 5 yrs (baseline risk 22%) 2. Non-significant Adverse events: (1 study) N 10 (7%)</p> <p>Endoscopic, AB vs AB</p>

	<p>K: Dite 2007 L: Swedish Reflux Trial 2010</p> <p>Probiotics vs AB M: Lee, 2007</p> <p><u>Study design:</u> RCT's</p> <p><u>Setting and Country:</u> The USA, Europe, Australasia and South Korea.</p> <p><u>Source of funding:</u> the Australian Kidney Foundation. F, R: RCT funded by Deflux manufacturer</p>	<p>B: n132, 2-72 mo VUR I-III C: n100. <30 mo Acute pyelonephritis VUR II-IV D: n43 E: n225, <3 yrs acute pyelonephritis VUR I-III F: n203, 1-2 yrs VUR III-IV G: n46, < 3 mo isolated VUR H: n243, <18 yrs all VUR I: n321, >11 yrs VUR III-V J: n142, <10 yrs VUR III-IV K: n44, 1-32 mo VUR III-V L: n203, 1-2 yrs VUR III-IV M: n120, 13-36mo, persisting VUR I-IV after 1 yr TMP-SMX prophylaxis</p>	<p>M: Lactobacillus acidophilus 1.0 x 10⁸ CFU/g</p> <p>Amox/clav: amoxicillin clavulanic acid Nitro: nitrofurantoin TMP: Trimethoprim TMP-SMX: Trimethoprim-sulfamethoxazol</p>		<p>(intervention/control)</p> <p>A: 21, 9% B: 26, 8% C: 0 D: 0 E: 13, 6% F: 0 G: 5, 11% H: 3, 1% I: 0 J: 10, 7% K: 0 L: 0 M: 4%</p>	<p>5 yrs: 2 studies, n429 RR 0.43, 95% CI 0.27-0.70 10 yrs: 1 study, n252 RR 0.54, 95% CI 0.32-0.92 favoring surgery endoscopic injection vs AB 2 yrs: 2 studies, n179 RR 0.73, 95% CI 0.15-3.60</p> <p>Probiotics - Febrile UTI 1 study, n120 0.82 (95% CI 0.37-1.83)</p> <p><u>2. Renal scarring</u> Defined as new, progression from pre-existing damage, resolution, end-stage kidney disease (ESKD), diagnosed by ultrasound or DMSA</p> <p>AB vs placebo/no treatment - new and progressed damage 3 studies, n446 RR 0.35, 95% CI 0.15-0.80 favoring AB</p> <p>Surgery/endoscopic, AB vs AB - new and progressed damage</p>	<p>2 small studies, contradicting point estimates 1. Non-significant 2. Non-significant Significantly reduced the number of children with persistent VUR at 2 yr follow-up (1 study, 117 children): RR 2.50, 95% CI 1.28-4.86.</p> <p>Bias risk A: high risk B: high risk C: low risk D: unclear risk E: high risk F: high risk G: low risk H: low risk I: low risk J: unclear risk K: unclear L: high risk M: high risk</p> <p>For the primary outcome of symptomatic UTI and febrile UTI, study participants had mostly lower grades of VUR.</p> <p>The studies that compared surgery and antibiotics with antibiotics alone only</p>
--	---	---	--	--	---	--	--

						<p>surgery: 1 study, n287 RR 0.97, 95% CI 0.58-1.62 - new and progressed damage</p> <p>endoscopic: 1 study, n133 RR 2.09, 95% CI 0.66-6.61</p> <p>Probiotics Only new scars reported</p>	<p>included participants with higher degrees of VUR.</p> <p>AB adherence, 4 studies 71-100%, no group difference</p> <p>Adverse events, 3 studies 'Nothing reported', '2 patients with thrush versus 5 with rash' and 'total 12% minor events'.</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

DMSA scan - 99m-technetium dimercaptosuccinic acid scan; Deflux, Dextranomer/hyaluronic acid copolymer;

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Nordenström, 2017	<p>Type of study: Prospective, randomized, controlled, multicenter trial.</p> <p>Setting: Secondary care</p> <p>Country: Sweden</p> <p>Source of funding: Sahlgrenska</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Infants <8 mo, VUR IV or V</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> renal function of <40%, a split function of <15% in refluxing kidney, vesicoureteral obstruction, other urological malformations except duplication, neurogenic bladder dysfunction</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 38</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Endoscopic treatment with AB until resolution</p> <p>At diagnosis both groups received AB prophylaxis, choice of agent left to the treating paediatrician. -Mostly trimethoprim (TMP) 0.5-1 mg/kg/d daily or with sulfamethoxazole (TMP-SMX) - Optional agents nitrofurantoin 1 mg/kg,</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Continuous antibiotics (AB)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 1 yr</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 4 (10%) Reasons (describe) 1 stenosis detected 1 spontaneous resolution 1 parental decline</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Recurrent febrile UTI</u> I 6 (16%) C 10 (26%) OR 1.84 (95% CI 0.59-5.69)</p>	<p>Bacterial agent at first UTI was the only variable that differed significantly between the treatment groups (p 0.00). <i>E. coli</i> I 69% vs C 20%</p> <p>Recurrent UTIs were more likely to occur in girls than in boys (8/22; 36%, versus 8/55; 15%, p 0.04) independent of treatment group.</p>

	University Hospital and The Freemasons' Orphanage Foundation.	Control:39 <u>Important prognostic factors</u> ² : Age: I: 6.8 mo C: 6.7 mo Sex: I: 68% M C: 74% M VUR grade I: 40% IV, 60% V C: 39% IV, 62% V VUR diagnosis: 55 after febrile UTI 21 antenatal hydronephrosis 1 family history Groups not comparable at baseline.	cefadroxil 5 mg/kg, ciprofloxacin 1 mg/kg.		→ 3 switched to control 1 reimplantation Control: N 2 (5%) Reasons (describe) Parental request to switch to intervention <u>Incomplete outcome data</u> : 1 excluded from analysis in both arms, reimplantation before start and VCUG not assessable	<u>2. Renal scarring</u> I 3 (8%) C 5 (14%) OR 1.72 (95% CI 0.38-7.79)	6/8 children with renal scarring had ≥1 febrile UTI, confirming that UTI increases the probability of renal deterioration (p 0.00). Five infants changed treatment arm. No adverse event during or after anesthesia was reported. In three patients, the prophylaxis was changed from nitrofurantoin to another agent because of nausea and/or vomiting. No other side-effects were reported in the CAP group.
Lee, 2015	Type of study: Prospective randomized uncontrolled trial Setting: Secondary care hospital Country: South Korea	<u>Inclusion criteria</u> : Children 1wk-12mo primary VUR after first UTI <u>Exclusion criteria</u> : congenital renal hypodysplasia and secondary VUR <u>N total at baseline</u> : Intervention: 64 Control: 64	Describe intervention (treatment/procedure/test): Probiotic Lactobacillus acidophilus, 1.0×10 ⁸ CFU/g ATCC4356 twice daily Recurrent UTI was diagnosed by significant bacteriuria in symptomatic children, such as fever, dysuria, and pus in a diaper.	Describe control (treatment/procedure/test): Antibiotic TMP-SMX 2/10 mg/kg	<u>Length of follow-up</u> : 1 yr <u>Loss-to-follow-up</u> : None <u>Incomplete outcome data</u> : None	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Recurrent UTI</u> Intervention 21/64 (33%)	Probiotics could be considered a natural alternative regimen for prophylaxis in infants with primary VUR. Causative organisms of recurrent UTI, resolution rate of VUR, and development of renal scarring were not

	Source of funding: not reported	<p><u>Important prognostic factors:</u> age ± SD: I: 4.7±3.6 mo C: 5.9±5.5 mo Sex: I: 59% M C: 69%% M VUR Grade I-II 11-12% Grade III 24-29% Grade IV 19-23%</p> <p>Groups comparable at baseline.</p>				Control 26/64 (41%) P=0.348	<p>different between the probiotic and antibiotic prophylaxis groups.</p> <p>The incidences of antibiotic resistance of causative organisms in recurrent UTI were significantly lower in the probiotic group than in the antibiotic group.</p>
RIVUR, 2014	<p>Type of study: Multisite, randomized, placebo-controlled trial</p> <p>Setting: 19 clinical sites</p> <p>Country: the United States</p> <p>Source of funding: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases and the</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Children 2-71 mo, VUR I-IV diagnosed after 1st or 2nd UTI</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Coexisting urologic anomalies, antibiotic contraindications</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 302 Control: 305</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Median age: 12 mo Sex: I: 8% M, 5% uncircumcised</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): TMP-SMX 3/15 mg/kg</p> <p>Treatment failure was defined as: 2 febrile recurrences, 1 febrile and 3 symptomatic recurrences, or 4 symptomatic recurrences over the course of the study or as new or worsening scarring at 1 year.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Matched placebo</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 2 yrs</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> -</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: n24 (8%) Control: n25 (8%) Intention-to-treat-analysis</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Recurrent UTI</u> Absolute risk difference (95% CI) in percentage points Missing data classified as event 11.9 (4.6-19.2) relative risk</p>	<p>Adherence: 77% administered study drug at least 75% of time.</p> <p>Intention-to-treat Imputation was applied to 38 children in intervention group and 42 children in placebo group.</p> <p>The study-group effect remained unchanged after we controlled for age, whether the index UTI was the first or second episode, degree of</p>

	National Institutes of Health	<p>C: 8% M, 6% uncircumcised VUR: Grade I-II 52-54% Grade III 37-39% Grade IV 8% Dysfunctional voiding 56% Hydronephrosis 5% Ureter duplication 5%</p> <p>Groups comparable at baseline (race,VUR, educational level)</p>				<p>0.68 (0.53-0.87)</p> <p>classified as non-event 12.6 (6.1-19.0) relative risk, 0.55 (0.38-0.78)</p> <p>Treatment failure 4.5 (0.2-8.8)</p> <p>hazard ratio 0.50; 95% CI 0.34-0.74 favouring AB</p> <p><u>2. Renal scarring</u> Intervention 27/227 (11.9) Placebo 24/235 (10.2) Absolute risk difference -1.7 (-7.4-4.0) favouring placebo</p>	<p>reflux, and baseline renal scarring.</p> <p>Among 87 children with a first febrile or symptomatic recurrence with <i>E. coli</i>, the proportion of isolates that were resistant to TMP-SMX was 63% with prophylaxis and 19% with placebo (P<0.001). Hazard ratios for recurrent UTI for children with and without bladder/bowel dysfunction at baseline were 0.21 (95% CI, 0.08-0.58) and 1.40 (95% CI, 0.43-4.58).</p>
Hari, 2014	Type of study: randomized double-blind placebo-controlled trial	<p><u>Inclusion criteria:</u> Children 1-12 yrs, VUR I-IV after febrile UTI</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>AB prophylaxis TMP-SMX 2 mg/kg</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Matched placebo</p>	<u>Length of follow-up:</u> 1 yr	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-</p>	<p>Patients in either group who developed ≥ 2 UTI within 6 mo during follow-up period</p>

	<p>Setting: Tertiary care</p> <p>Country: India</p> <p>Source of funding: Indian Council of Medical Research.</p>	<p>VUR secondary to urinary tract obstruction (posterior urethral valves, neurogenic bladder, primary megaureter), voiding dysfunction, drug sensitivity, eGFR <30</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 47 Control: 46</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> age ± SD: I: 5.7±3.2 yr C: 4.8±3.1 yr Sex: I: 66% M C: 67% M VUR III-IV I: 79% C: 67%</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>			<p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 10 (21%) Reasons (describe) 7 loss to follow-up 2 recurrent UTI 1 adverse drug reaction</p> <p>Control: N 3 (7%) Reasons (describe) 1 lost to follow-up 1 recurrent UTI 1 UT obstruction detected</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intention to treat analysis</p>	<p>value if available):</p> <p><u>1. Recurrent febrile UTI</u> - Symptomatic UTI I: 10 (21%) C: 3 (7%) HR in antibiotic group 3.9, 95% CI 1–14 Risk difference -14.8%, 95% CI -28 to -1 favoring control - Febrile UTI Risk difference -10.5, 95% CI -22.3 to 1.2 favoring control</p> <p>Difference in the risk of UTI persisted after adjustment for age, gender and grade of VUR.</p>	<p>were considered to be treatment failures and withdrawn from the study.</p> <p>Compliance to the study medication was not different.</p> <p>UTI isolates resistant to TMP-SMX 58% versus 20% but Risk difference -38.3 (95% CI -83 to 6.4).</p> <p>In conclusion, our study showed a higher risk of symptomatic UTI in children with VUR treated with TMP-SMX as compared to those receiving placebo. This is likely due to increased bacterial resistance in those treated with antibiotic prophylaxis.</p>
--	---	---	--	--	---	--	--

						<u>2. Renal scarring</u> DMSA >12 wks after UTI I: 4 (11%) C: 3 (7%) Risk difference -3.8, 95% CI -16.4 to 8.7 favoring control	
Mohseni, 2013	Type of study: Preliminary randomized clinical trial Setting: Secondary care hospital Country: Iran Source of funding: not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Children 3-5 yrs, history of recurrent UTI, unilateral VUR, poor response to antibiotic prophylaxis <u>Exclusion criteria:</u> secondary VUR, urogenital anomalies (e.g. urethral anomalies, ano-rectal malformations, neuropathic bladder, ureterocele, upper tract anomalies, UPJO, megaureter etc.), voiding dysfunction <u>N total at baseline:</u> Intervention: 41 Control: 44	Describe intervention (treatment/procedure/test): Regimen of probiotics and probiotic-free intervals Lactobacillus acidophilus and bifidobacterium lactis, 10 ⁷ /ml, as 0.25 ml/kg three times a day in addition to Nitrofurantoin 1mg/kg daily <u>Probiotic regimen 3 yrs</u> - First 2,5 mo 100 ml package of probiotic yogurts 0.25 ml/kg 3x daily - Pause 15 days - Second 2,5 mo Repeat 0.25 ml/kg 3x daily - alternating periods of probiotics and probiotic-free intervals	Describe control (treatment/procedure/test): Nitrofurantoin, 1 mg/kg daily	<u>Length of follow-up:</u> 3 yr <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 12 (23%) Reasons Meeting exclusion criteria or quit follow-up Control: N 9 (17%) Reasons Meeting exclusion criteria or quit follow-up <u>Incomplete outcome data:</u>	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Recurrent febrile UTI</u> incidences of febrile UTIs per person per year (SD) - 1 yr Intervention 0.07 (0.26) Control 0.25 (0.65) P 0.1 - 2 yr Intervention 0.04 (0.21)	Poor response to antibiotic prophylaxis defined as ≥4 symptomatic UTIs 1 year prior to enrolment Urinalysis and culture examinations were done monthly. Incidence of UTI was assessed annually and decreased in both groups throughout three years of receiving prophylaxis. All the patients in both arms underwent a run in period of

		<u>Important prognostic factors:</u> age ± SD: I: 8.3±3.1 yr C: 8.0±3.0 yr Sex: I: 37% M C: 32% M VUR Grade I-II 58-64% Grade III 23-27% Groups comparable at baseline.			Intention to treat	Control 0.15 (0.42) P 0.1 - 3 yr Intervention 0 Control 0.13 (0.40) P 0.03 Total incidence and afebrile UTI incidence: not significant	receiving plain yogurt 100 ml daily which was produced by the same company.
Gücük, 2013	Type of study: Randomized trial Setting: Secondary care Country: Turkey Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Uncircumcised boys <3 yrs, VUR I-III after febrile UTI <u>Exclusion criteria:</u> recently received antibiotics, phimosis, balanitis, concomitant urinary tract pathology (neurogenic bladder, bladder diverticula, ureterocele), allergy to sulphonamide <u>N total at baseline:</u> Intervention: 50 Control: 49 <u>Important prognostic factors:</u>	Describe intervention (treatment/procedure/test): Circumcision and TMP-SMX 2/10 mg/kg Circumcision was performed using the dorsal-ventral slit technique in the operating room with adequate analgesia and/or sedation.	Describe control (treatment/procedure/test): TMP-SMX 2/10 mg/kg	<u>Length of follow-up:</u> 1 yr <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 3 (6%) Control: N 2 (4%) <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N 5 (%) Reasons (describe) 3 lost to follow-up 2 discontinued	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Recurrent febrile UTI</u> Intervention 0 (0%) Control 6/49 (12%) 6 patients had 9 episodes of febrile UTI	No child with VUR was randomized to observation alone (due to the lack of recommendations from guidelines in 2006). Primary outcome: periurethral uropathogen colonization - In boys with low-grade VUR, circumcision plus antibiotic prophylaxis more effectively changes the periurethral flora when compared to prophylaxis alone.

		age \pm SD: 19.4 \pm 8.72mo Groups comparable at baseline.			Control: N 3 (6%) Reasons (describe) 2 lost to follow-up 1 discontinued		
--	--	---	--	--	--	--	--

AB, antibiotic treatment; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TMP, trimethoprim; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; UPJO, urethra-pelvic junction obstruction

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.

Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Nagler, 2011	Yes, clearly defined	Yes, comprehensive search	Yes, excluded studies described	Yes, included studies described	No	Yes, bias risk assessment included	Yes, however variation in used techniques and antibiotics	Unclear, insufficient studies to create a funnel plot, however >10 studies.	Yes, conflicts per study reported

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's).
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Nordenström, 2017	Matched and randomized by a computerized minimization procedure	Unclear	Not possible	Not possible	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely, intention-to-treat analysis
Lee, 2015	Stratified randomization	Unclear	Likely, no blinding	Likely, no blinding	Likely, no blinding	Unlikely	Unlikely, no loss to follow-up	Unlikely, intention-to-treat analysis
RIVUR, 2014	Permuted-blocked randomization	Unlikely	Unlikely, blinded, identical placebo	Unlikely, blinded, identical placebo	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Hari, 2014	Permuted-blocked randomization	Unlikely, opaque sealed envelopes	Unlikely, blinded patients	Unlikely, blinded investigators	Unlikely, blinded investigators	Unlikely	Likely, loss to follow-up 21% in intervention	Unlikely, intention-to-treat analysis
Mohseni, 2013	Random numerals table in a 1:1 manner with stratification	Unclear	Likely, no blinding	Likely, no blinding	Likely, no blinding	Unlikely	Likely, loss to follow-up 23% versus 17%	Unlikely, intention-to-treat analysis
Gücük, 2013	Unclear	Unclear	Not possible	Not possible	Unclear	Unlikely	Unlikely, low loss to follow-up	Unlikely, no intention-to-treat however low loss to follow-up

- 1. Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
- 2. Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.

3. **Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – april 2018	<p>1 exp Urinary Tract Infections/ or 'urinary tract infection*.ab,ti. or ((genitourinary or urogenitalis or urinary or urine or urologic) adj3 infect*).ab,ti. (64075)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2221783)</p> <p>3 (prevent* or predict* or long-term or longterm).ab,ti. (3050299)</p> <p>4 exp Vesico-Ureteral Reflux/ or Ureteral Obstruction/ or ('vesicoureteral reflux' or 'ureteropelvine junction obstruction' or 'ureteropelvine junction stenosis' or 'retrograde urine flow' or ((renal or kidney or structural) adj2 (abnormalit* or malformation* or anomal* or deformit*))).ab,ti. (39191)</p> <p>5 1 and 2 and 3 and 4 (786)</p> <p>6 limit 5 to (english language and yr="2010 -Current") (291)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (351888)</p> <p>8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1748370)</p> <p>9 6 and 7 (23)</p> <p>10 6 and 8 (61)</p> <p>11 9 or 10 (73)</p> <p>= 73 (72 uniek)</p>	144
Embase (Elsevier)	<p>((('urinary tract infection'/exp OR 'urinary tract infection*':ab,ti OR (((genitourinary OR urogenitalis OR urinary OR urine OR urologic) NEAR/3 infect*):ab,ti))</p> <p>AND (((((infan* OR newborn* OR new) AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under) AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm* OR 'pediatrics'/exp OR child*:ab,ti)</p> <p>AND (prevent*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'long-term':ab,ti OR longterm:ab,ti)</p> <p>AND ('vesicoureteral reflux'/exp OR 'vesicoureteral reflux':ab,ti OR 'ureteropelvine junction obstruction'/exp OR 'ureteropelvine junction obstruction':ab,ti OR 'ureteropelvine junction stenosis':ab,ti OR 'retrograde urine flow':ab,ti OR 'urinary tract malformation'/exp OR 'congenital anomalies of the kidney and urinary tract'/exp OR (((renal OR kidney OR structural) NEAR/2 (abnormalit* OR malformation* OR anomal* OR deformit*)):ab,ti))</p> <p>AND (english)/lim AND (2010-2018)/py NOT 'conference abstract':it)</p>	

	<p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 132 (130 uniek)</p>	
--	--	--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Wong 2017	narrative review
Hewitt 2017	overlap studies SR Nagler
Hajiyev 2017	narrative review
Tewary 2015	narrative review
Stein 2015	richtlijn ESPU
Durrham 2015	effect subgroep VUR niet beschreven
de Bessa 2015	overlap studies SR Nagler, enkel subanalyses Vur graad noemen
Routh 2012	overview guidelines
Williams 2011	enkele studies voor VUR groep overlappend met Nagler 2011
Nasir 2011	narrative review
Peters 2010	overview guidelines
Larcombe 2010	overlap studies SR Nagler
Dai 2010	overlap studies SR Nagler
Weng 2017	comment op de Bessa 2015
Nordenström 2017	overlap 9 Nordenstrom, geen additionele relevante evidence
Nordenström 2017	overlap 9 Nordenstrom, geen additionele relevante evidence
Jude 2017	reimplantatie <1 jaar of >1 jaar, geen relevante vergelijking
Braga 2017	geen outcomes per interventie, outcomes per graderingssysteem
Babu 2017	narrative review
Supavekin 2016	geen interventie
Menon 2016	geen relevante populatie
Mattoo 2016	overlap RIVUR trial
Arlen 2016	geen relevante vergelijking
Teoh 2015	comment op RIVUR trial
Mattoo 2015	interpretatie data RIVUR trial
Matthews 2015	narrative review
Keren 2015	alleen placebo arm van RIVUR trial
Awais 2015	narrative review
Arlen 2015	narrative review
Hoberman 2014	identiek aan 54
Hari 2014	RIVUR trial letters to editor
Celik 2014	narrative review
Brandstrom 2014	narrative review
Kose 2013	enkel beschrijvend niet-vergelijkend cohort
Park 2012	narrative review
Afshar 2012	andere behandeling VUR ook toegestaan
Szymanski 2011	predictors of VUR-surgery
Giordano Pérez-Gaxiola 2011	comment SR Dai 2010

Coleman 2011	narrative review
Wald 2010	commentaar PRIVENT studie in SR Nagler
Sillen 2010	overlap 9 Nordenstrom, geen resultaten per interventie
Merguerian 2010	narrative review
Kitchens 2010	geen vergelijking tussen groepen
Hayashi 2010	narrative review
Brandstrom 2010	geincludeerd in SR Nagler, 2011
Alsawid 2010	geen randomisatie op interventie, beschrijft outcome per interventie minimaal

Module 4 Lange termijn gevolgen en follow up UWI

Uitgangsvraag

Wat is de kans (en de lag time) op lange termijn complicaties (proteïnurie, hypertensie, dalende GFR, zwangerschapshypertensie) na een UWI al dan niet in combinatie met VUR of anatomische afwijkingen?

Inleiding

Kinderen met doorgemaakte urineweginfectie (UWI) kunnen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van lange termijn effecten zoals verminderde nierfunctie, hypertensie (HT), proteïnurie en zwangerschapshypertensie. Mogelijk zijn er factoren die deze kans verhogen, bijvoorbeeld wanneer er sprake is van recidiverende UWIs, er sprake is van littekens of vesico-ureterale reflux (VUR) en met name VUR graad III-V.

De vraag is: hoe groot is de kans op deze lange termijn complicaties na een UWI, al dan niet in combinatie met VUR of anatomische afwijkingen, en op welke leeftijd treden deze op?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. *Wat is de kans op lange termijn complicaties na een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd?*
2. *Wat is de kans op lange termijn complicaties na een UWI in combinatie met VUR/littekens/anatomische afwijking?*

P: patiënten met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd;

O: lange termijn complicaties van een UWI op de kinderleeftijd;

Definities

De werkgroep achtte de volgende lange termijn complicaties voor de besluitvorming als kritieke uitkomstmaten: verminderde nierfunctie, hypertensie en obstetrische complicaties.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

1. Verminderde nierfunctie gedefinieerd als een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van $< 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, chronische nierinsufficiëntie of niertransplantatie.
2. Hypertensie gedefinieerd als een systolische bloeddruk $\geq 140 \text{ mmHg}$ en/of diastolische bloeddruk $\geq 90 \text{ mmHg}$.
3. Obstetrische complicaties gedefinieerd als zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, proteïnurie. Premature partus en foetale groeivertraging werden aanvankelijk ook meegenomen als obstetrische complicaties maar de werkgroep definieerde deze niet als relevante uitkomstmaten wegens beperkte literatuur en vermoedelijk weinig gerelateerd risico.

De werkgroep definieerde de patiënt subcategorieën als volgt:

- *Kinderen met UWI*: kinderen met een doorgemaakte UWI en geen tot een wisselend percentage aan recidiverende UWI, aanwezigheid VUR of littekens, met follow-up tot aan adolescentie.
- *Kinderen met UWI en VUR*: kinderen met een doorgemaakte UWI en 100% aanwezigheid van VUR graad I-V op mictiecystogram, met follow-up tot aan adolescentie.

- *Kinderen met UWI en VUR graad III-V:* kinderen met een doorgemaakte UWI en 100% aanwezigheid van VUR graad III-V, met follow-up tot aan adolescentie.
- *Kinderen met UWI, VUR en littekens:* kinderen met een doorgemaakte UWI, 100% aanwezigheid van VUR graad I-V en 100% littekens in de nieren op DMSA met follow-up tot aan adolescentie.
- *Kinderen met recidiverende UWI:* kinderen met recidiverende UWI met wisselend percentage febriele UWI, VUR en littekens met follow-up tot aan adolescentie.
- *Volwassenen met UWI:* volwassenen met UWI doorgemaakt op kinderleeftijd en een wisselend percentage aan recidiverende UWI, aanwezigheid VUR of littekens, met follow-up tot voorbij adolescentie.
- *Volwassenen met UWI en VUR:* volwassenen met UWI doorgemaakt op kinderleeftijd en 100% aanwezigheid van VUR graad I-V op mictiecystogram, met follow-up tot voorbij adolescentie.
- *Volwassenen met UWI en VUR graad III-V:* volwassenen met UWI doorgemaakt op kinderleeftijd en 100% aanwezigheid van VUR-graad III-V, met follow-up tot voorbij adolescentie.
- *Volwassenen met UWI en littekens:* volwassenen met UWI doorgemaakt op kinderleeftijd en 100% littekens in de nieren op DMSA, met follow-up tot voorbij adolescentie.
- *Volwassenen met UWI, VUR en littekens:* volwassenen met UWI doorgemaakt op kinderleeftijd, 100% aanwezigheid van VUR-graad I-V en 100% littekens in de nieren, met follow-up tot voorbij adolescentie.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is op 12 juli 2018 (Medline) en 18 februari 2019 (Embase) met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en overige designs die relevant zouden kunnen zijn voor de uitgangsvraag. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 490 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: UWI op de kinderleeftijd, lange termijn complicaties. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 29 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 9 studies definitief geselecteerd.

Negen studies beschreven de prevalentie van lange termijn complicaties na een UWI op de kinderleeftijd. Omdat dit geen vergelijkend onderzoek omvat, beschrijven we alleen de resultaten en is er geen GRADE-beoordeling gedaan.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Een systematische review (Toffolo, 2012) beschreef het voorkomen van lange termijn complicaties na een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd waarbij werd gekeken naar nierfunctie, bloeddruk en obstetrische complicaties met een minimale follow-up van 2 jaar. Twintig cohortstudies (totaal 3573 kinderen met een wijde leeftijdsrange) werden geïnccludeerd, waarbij sprake was van een grote heterogeniteit en significante selectiebias. VUR en littekens in de nieren kwamen voor in wisselende percentages. De nierfunctie van 3479 kinderen (n=3148 geanalyseerd) werd beschreven na een follow-upduur tussen de 0,5 en 41 jaar. Nierfunctie als GFR werd op verschillende manieren gemeten waaronder klaring van creatinine, ureum, Cr51 EDTA, inuline of DTPA. Hypertensie werd beschreven in 17 studies (n=2938) met een follow-upduur tussen de 0,5 en 41 jaar. Hypertensie werd in 3/17 studies gedefinieerd als > 140/90 mmHg, de overige studies beschreven geen definitie.

Obstetrische complicaties werden beschreven in 5 studies in een totaal van 282 zwangerschappen (n=159 vrouwen).

Calderon-Margalit (2018) beschreef een populatiecohort van 1,5 miljoen adolescenten (mediane leeftijd 17,7 jaar) die gescreeend werden voor militaire dienst in 1967-1997. Bij inclusie werd de geschiedenis van febriële UWI (totaal n=7231) en van congenitale anatomische afwijkingen aan de urinewegen (totaal n=3198) beschreven. Eindstadium nierfalen werd beschreven in patiënten met een UWI op de kinderleeftijd en normale baseline bloeddruk en nierfunctie. De mediane follow-up bedroeg 30 jaar. Patiënten met een nieraandoeningen op de kinderleeftijd kregen nierfalen op een significant jongere leeftijd dan patiënten zonder geschiedenis (41.6±10.7 versus 48.6±10.0 jaar). De gecorrigeerde hazard ratio voor febriële UWI was 4,03 (95% CI 3,16 tot 5,14).

Kang (2016) beschreef retrospectief chronische nierziekte en hypertensie in 101 kinderen met geopereerde VUR na een follow-up van 100 maanden. Operatie-indicaties waren: hoge VUR graad, recidiverende febriële UWI ondanks profylaxe, ernstige littekens of voorkeur van ouders. In dit cohort had 51% VUR ≥ graad 3, 80% littekens op DMSA, 40% 1 febriële UWI en 30% recidiverende febriële UWI. Chronische nierziekte werd gedefinieerd als een eGFR < 60 voor minstens 3 maanden. Een bloeddruk tussen 140/90 mmHg en 159/99 mmHg werd gedefinieerd als hypertensie stadium 1, en bloeddruk ≥ 160/100 mmHg als stadium 2.

Gebäck (2014; 2015) beschreef de bloeddruk en nierfunctie van 86 vrouwen met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd, gemeten op een mediane leeftijd van 27 jaar en 41 jaar. In dit cohort had 67% littekens op DMSA bij studie inclusie. Bloeddruk werd gemeten met 24uurs ambulante meting, nierfunctie met klaring van 51Cr-EDTA. In deze groep had 59% VUR, waarvoor 21% chirurgische reïmplantatie onderging (op onbekende leeftijd). Tevens werden obstetrische complicaties beschreven (Gebäck, 2016) van 72 vrouwen uit dit cohort met en zonder littekens in de nieren.

Een cross sectionele studie (Roihuvuo-Leskinen, 2015) naar 85 vrouwen met primaire non-obstructieve VUR gediagnosticeerd op de kinderleeftijd, bekeek nierfunctie en proteïnurie op een mediane leeftijd van 40 jaar. In dit cohort had 63% ernstige VUR op kinderleeftijd waarvan 33% geopereerd en 55% littekens in de nieren vastgesteld middels echo op volwassen leeftijd. Tevens bekeken zij 175 zwangerschappen van 85 vrouwen.

In een prospectieve cohort (Ladomenou, 2015) werden 76 kinderen gediagnosticeerd met een UWI (mediane leeftijd 30 maanden), waarvan 63 gevolgd werden tot een mediane leeftijd van 6 jaar. Verminderde nierfunctie voor kinderen > 3 jaar oud werd gedefinieerd als GFR < 75 mL/min/1,73 m².

In een prospectieve studie (Hannula, 2012) werden 228 kinderen ingedeeld in 4 groepen met en zonder VUR of echoafwijkingen en uitgenodigd voor follow-up. Echoafwijkingen waren onder andere hydronefrose, dilatatie of parenchymdefecten. De gemiddelde leeftijd van de 193 participanten tussen 0 en 14 jaar was 13 jaar en de follow-upduur 11 jaar, 10% was ouder dan 18 jaar. Renale dysplasie en obstructieve uropathie op primaire echo werden geëxcludeerd.

Resultaten

Follow-up kinderleeftijd

1. Kinderen met UWI

- **Nierfunctie.** In 2 prospectieve studies (totaal n=94) wordt verminderde GFR beschreven in 0% van de kinderen na een UWI (waarvan 61 tot 65% febrile UWI). Hannula (2012) beschreef een normale nierfunctie in alle 31 kinderen na een mediane follow-up van 11 jaar, waarbij obstructieve uropathie uitgesloten werd. Op een mediane leeftijd van 6 jaar beschreef Ladomenou (2015) een creatinine klaring < 75 ml/min/1,73m² in 0% van de kinderen zonder VUR. Er werd een GFR < 75 gezien in 3,2% van het totale cohort, beiden met VUR graad III-V waarvoor profylaxe en operatie.
- **Hypertensie.** Hannula (2012) beschreef 0% hypertensie, gedefinieerd als een bloeddruk > 140/90 mmHg, onder kinderen met een doorgemaakte UWI (n=31 waarvan 61% febrile UWI, 24% recidiverende UWI, obstructieve uropathie uitgesloten). De mediane bloeddruk in deze groep was 104/58 mmHg.

2. Kinderen met UWI en VUR

- **Nierfunctie.** Zes studies in de review van Toffolo (2012) beschrijven een verminderde GFR in 0 tot 7.8% onder 1494 kinderen met een UWI en VUR (alle graden). Allen werden behandeld met profylaxe of chirurgie voor VUR. Heterogeniteit werd gezien in definiëring van GFR en ernst van VUR. Twee retrospectieve studies (Silva, 2006; Sharbaf, 2006) beschrijven chronische nierinsufficiëntie onder 34/1065 (3,2%) kinderen met primaire VUR, waarvan 91-95% gediagnosticeerd na een UWI en 43 tot 48% met littekens, na een mediane follow-up van 6 en 4,5 jaar. Chronische nierinsufficiëntie werd gedefinieerd als gemiddelde GFR < 31 (Silva, 2006) en zonder definitie (Sharbaf, 2006). In het cohort (Nielsen, 2000) met 7.8% verminderde GFR werden bij 4/51 kinderen (waarvan 59% van 51 kinderen VUR graad III-V), een GFR (51Cr-EDTA klaring) van 65 tot 80 genoemd na een mediane follow-up tijd van 13 jaar. In een cohort (Beetz, 1989) van 189 kinderen met chirurgisch behandelde VUR werd in 0% nierfunctiedaling gezien, waarbij VUR-graden en definitie van GFR niet vermeld werd. In een ander cohort (Smellie, 1998) van 142 kinderen met VUR zonder littekens werd in 0% verhoogd plasma creatinine (> 80) gemeten.
- **Hypertensie.** Zes studies in de review van Toffolo (2012) beschrijven hypertensie in 0 tot 5,2% onder kinderen (totaal n=1433) met een UWI en VUR (alle graden). Allen werden behandeld met profylaxe of chirurgie voor VUR. In deze groepen werden littekens gezien bij 34-48% en heterogeniteit gezien in definitie van hypertensie en ernst van VUR. Hypertensie werd gedefinieerd als bloeddruk > 140/90 mmHg, > 95e of 96e percentiel of niet gedefinieerd.

3. Kinderen met UWI en VUR graad III-V

- **Nierfunctie.** Vijf studies in de review van Toffolo (2012) beschreven een verminderde GFR in 0 tot 5,7% onder 687 kinderen met een UWI en VUR graad III-V. Allen werden behandeld met profylaxe of chirurgie voor VUR. In deze groep werd heterogeniteit gezien in definitie van GFR en ernst van VUR. In 3 van deze cohorten (totaal n= 474) werd een verminderde GFR in 0 tot 0,7% gezien na een follow-up tijd van 4 tot 11 jaar waarbij 2 studies enkel patiënten met baseline GFR > 70 includeerden. De overige 2 cohorten beschreven een verminderde GFR in 3,7% (van n= 80) en 5,7% (van n= 104) waarbij in vrijwel alle gevallen reeds sprake was van een slechtere baseline GFR (respectievelijk Cr51 EDTA klaring < 40 en serum creatinine < 60).
- **Hypertensie.** Vijf studies in de review van Toffolo (2012) beschreven hypertensie in 0 tot 4% onder 658 kinderen met een UWI en VUR graad III-V. Allen werden behandeld met profylaxe of chirurgie voor VUR. In deze groep werd heterogeniteit gezien in definitie van GFR en ernst van VUR. Hypertensie werd gedefinieerd als bloeddruk > 140/90 mmHg, als hoger dan verwachte waardes op basis van lengte, als > 95e

percentiel of niet gedefinieerd. In een retrospectief cohort (Jansen, 1990) van 80 kinderen werd milde hypertensie in 5,6% beschreven, waarbij milde hypertensie niet werd gedefinieerd.

4. Kinderen met VUR en littekens

- **Nierfunctie.** Twee prospectieve studies in de review van Toffolo (2012) beschreven verminderde GFR in 186 kinderen met een UWI, VUR en littekens. In het cohort van Smellie (1998) werd verhoogd plasma creatinine (> 80) gemeten in 7% waarvan 5 anderen met borderline verhoogd creatinine. McKerrow (1984) beschreef nierfalen leidend tot nefrectomie in 10,8%. In dit cohort had 71% recidiverende UWIs en 34% VUR. Een derde cohort (Smellie, 2001) noemde een GFR < 80 in 56,2% waarbij de gemiddelde GFR reeds verlaagd was bij inclusie (gemiddelde Cr51 EDTA GFR van 72). Een retrospectieve studie (Kang, 2016) beschreef verminderde nierfunctie, gedefinieerd als eGFR < 60 , in 10,9% van de 101 kinderen met geopereerde VUR. In dit cohort ($n= 101$) had 51% VUR \geq graad 3 en 80% littekens.
- **Hypertensie.** Drie studies in de review van Toffolo (2012) beschreven hypertensie in 3,9% tot 11.4% onder 247 kinderen met een UWI, VUR en littekens na 10 jaar follow-up. Beetz (1989) beschreef milde hypertensie bij 11.4% van de kinderen met chirurgisch behandelde VUR en littekens. Een ander cohort (Smellie, 1998) met VUR (55% graad III-V) en littekens beschreef hypertensie (bloeddruk > 97 percentiel) in 7% waarvoor medicamenteuze behandeling op 7-12 jarige leeftijd. McKerrow (1984) beschreef 3,9% hypertensie waarvan 2 van 4 kinderen met nierfalen. Een vierde cohort (Smellie, 2001) rapporteerde hypertensie in 18% van de 52 kinderen met VUR graad III-V, bilaterale littekens en verminderde baseline GFR (gemiddeld 72). Kang (2016) beschreef retrospectief hypertensie in 12,2% van kinderen met geopereerde VUR ($n= 73$) op een mediane leeftijd van 7 jaar, waarvan 8,2% stadium I en 4,1% stadium 2 hypertensie. Postoperatief (mediane leeftijd 16 jaar) daalde dit naar 8,2% hypertensie.

5. Kinderen met recidiverende UWI

- **Nierfunctie.** Twee studies in de review van Toffolo (2012) beschreven verminderde GFR in kinderen met recidiverende UWIs. Huland (1984) beschreef een normaal serum creatinine in alle 155 kinderen met recidiverende UWI, waarvan 65% VUR, na een mediane follow-up van 4 jaar. Baseline nierfunctie was niet beschreven. In het cohort van Berg (1992) had 1,7% van de kinderen met een normale baseline nierfunctie een inuline GFR < 101 na een mediane follow-up van 8,5 jaar. In het totale cohort werd VUR in 63% beschreven en een baseline GFR < 101 in 51%.
- **Hypertensie.** Er zijn geen studies binnen deze categorie gevonden.

6. Kinderen met echoafwijkingen

- **Nierfunctie.** In een prospectieve studie (Hannula, 2012) wordt verminderde GFR beschreven in 0% van de kinderen met een UWI én echoafwijkingen na een mediane follow-up van 11 jaar. Normale nierfunctie werd beschreven in zowel kinderen mét VUR ($n=26$) en kinderen zonder VUR ($n=27$). Onder echoafwijkingen werden hydronefrose, gedilateerde ureter, parenchymale defecten, dubbel systemen, renale agenesie, groeiretardatie of ureterocele genoemd, waarbij obstructieve uropathie uitgesloten werd.
- **Hypertensie.** Hannula (2012) beschreef 0% hypertensie, gedefinieerd als een bloeddruk $> 140/90$ mmHg, in de hierboven beschreven kinderen met UWI én echoafwijkingen, zowel in de subgroep mét VUR ($n=26$) als zonder VUR ($n=27$).

Follow-up volwassenen

1. Volwassenen met UWI

- **Nierfunctie.** Een prospectieve studie uit de review (Wennerström, 2000) beschreef een GFR (Cr51 EDTA) van 79 ml/min/1.73m² in 1 uit 51 personen (2%) na een mediane follow-up van 22 jaar. VUR werd gezien in 43% en littekens in 0%. Een retrospectief cohort (Calderon-Margalit, 2018) beschreef eindstadium nierfalen (start dialyse of transplantatie) in 1% van personen met een febrile UWI op de kinderleeftijd versus 0,2% van personen zonder nieraandoeningen.
- **Hypertensie.** Een prospectieve studie (Wennerström, 2000) beschreef hypertensie in 6%: 3 van de 47 patiënten had een mediane systolische of diastolische bloeddruk > 2 SD met ambulante metingen.
- **Obstetrische complicaties.** Er zijn geen studies binnen deze categorie gevonden.

2. Volwassenen met UWI en VUR

- **Nierfunctie.** Drie retrospectieve cohorten beschrijven verminderde GFR in 2% tot 5.5% onder 365 volwassenen met een UWI op de kinderleeftijd en VUR (alle graden). Na een gemiddelde follow-up van 38 jaar beschreef Roihuvuo- Leskinen (2015) een eGFR < 60 in 2 van 39 vrouwen (VUR graad III-V 46%). Smellie (1998) beschreef 3 patiënten met eindstadium nierfalen en 6 patiënten met een serum creatinine > 2 SD na een mediane follow-up van 20 jaar. Mor (2003) beschreef verminderde GFR in 2% van 100 patiënten met chirurgisch gecorrigeerde VUR: 1 patiënt met serum creatinine van 1.5 mg/dL en 1 patiënt met eindstadium nierfalen. In dit cohort had 66% ernstige VUR en 22% een anatomische anomalie (divertikel of duplex systeem).
- **Hypertensie.** Een studie (Smellie, 1998) beschreef hypertensie in 6.6% van 226 volwassenen met een UWI op de kinderleeftijd en VUR (alle graden, waarvan 30% VUR graad III-V) na een mediane follow-up van 20 jaar. Van de 15 patiënten met hypertensie werden 6 medicamenteus behandeld en 2 patiënten middels niertransplantatie. In 14 van de 15 personen waren littekens op DMSA aanwezig. Een cohort (Mor, 2003) beschreef hypertensie in 4% onder 100 volwassenen met UWI en chirurgisch gecorrigeerde VUR (66% ernstige VUR). In 2 patiënten was hypertensie enkel tijdens de zwangerschap aanwezig.
- **Obstetrische complicaties.** Drie studies beschreven obstetrische complicaties bij vrouwen met een UWI op de kinderleeftijd en VUR. Smellie (1998) beschreef zwangerschapshypertensie in 16 van 52 vrouwen (31%) met VUR (19% persisterende VUR). Tien van deze vrouwen hadden tevens littekens. Roihuvuo- Leskinen (2015) rapporteerde zwangerschapshypertensie in 13% met VUR zonder littekens. In de groep met VUR en littekens was de prevalentie 33%. Verder werd proteïnurie in 8% en pre-eclampsie in 5% gezien in de groep zonder littekens. Mor (2003) rapporteerde zwangerschapshypertensie in 4,3% van de 47 vrouwen met chirurgisch gecorrigeerde VUR. Pre-eclampsie kwam voor bij 7,4% van de zwangerschappen. In 2 vrouwen trad nierfalen op basis van ureter obstructie op tijdens de zwangerschap. In beide gevallen trad progressieve hydro-ureteronefroze en nierfalen op, waarvoor percutane nefrostomie.

3. Volwassenen met UWI en VUR graad III-V

- Er zijn geen studies binnen deze categorie gevonden.

4. Volwassenen met UWI en littekens

- **Nierfunctie.** Drie prospectieve cohorten (Toffolo, 2012) beschrijven verminderde GFR in 10,5% tot 25,9% onder 87 volwassenen met een UWI op de kinderleeftijd en littekens. Jacobson (1989) beschrijft verminderde GFR in 5 van de 30 patiënten (16,6%)

waarvan 2 met een GFR (inuline) < 65 en 3 patiënten met eindstadium nierfalen na een mediane follow-up van 27 jaar. In deze groep had 37% bilaterale littekens en 81% VUR. Wennerström (2000) rapporteert in 6 van 57 patiënten (10,5%) een GFR (Cr51 EDTA) < 80 waarvan allen boven de 65. In dit cohort had 12% bilaterale littekens en 77% VUR. Gebäck (2015) beschreef verminderde GFR in 15 van de 58 vrouwen (25,9%) met littekens na UWI waarvoor follow-up, na een mediane periode van 35 jaar (geboren in 1950-1968). Ernst van VUR op de kinderleeftijd was gecorreleerd met laag GFR op de volwassenleeftijd.

- **Hypertensie.** Twee prospectieve cohorten beschrijven hypertensie in 9% tot 26% onder 137 volwassenen met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd en littekens. Gebäck (2014) beschrijft hypertensie in 26% van de 58 vrouwen (mediane leeftijd 41 jaar) met een doorgemaakte UWI en littekens, waarbij hypertensie gedefinieerd werd naar de NICE richtlijnen (gemiddelde dag bloeddruk \geq 135/85 mmHg). Wennerström (2000) rapporteert een ambulant gemeten bloeddruk > 2 SD in 5 van de 53 patiënten (9%) na een mediane follow-up van 22 jaar. In dit cohort had 12% bilaterale littekens en 77% VUR.
- **Obstetrische complicaties.** Twee prospectieve cohorten beschrijven obstetrische complicaties bij vrouwen met UWI en littekens op de kinderleeftijd. Gebäck (2016) rapporteerde zwangerschapshypertensie in 15% van de 48 vrouwen met littekens waarvan tevens 31% met persisterende VUR. De mediane systolische bloeddruk was significant hoger in de groep met littekens versus zonder littekens. In het totale cohort (n=72, zowel met als zonder littekens) kregen 4 vrouwen pre-eclampsie. Jacobson (1989) rapporteerde pre-eclampsie in 2 vrouwen en proteïnurie tijdens de zwangerschap in 4 van de 16 vrouwen. Getallen voor zwangerschapshypertensie werden niet genoemd.

5. Volwassenen met UWI, VUR en littekens

- **Nierfunctie.** Een retrospectief cohort (Roihuvuo-Leskinen, 2015) rapporteerde een verminderde GFR (gedefinieerd als eGFR < 60) bij 17% van de 48 volwassenen met een UWI op de kinderleeftijd en non-obstructieve VUR en littekens na een mediane follow-up van 38 jaar. Ernstige littekens kwamen voor bij 77%.
- **Hypertensie.** Er zijn geen studies binnen deze categorie gevonden.
- **Obstetrische complicaties.** Roihuvuo-Leskinen (2015) beschreef obstetrische complicaties in bovengenoemde cohort van 48 vrouwen met VUR en littekens. In deze groep werd zwangerschapshypertensie gezien bij 33%, proteïnurie bij 40% en pre-eclampsie bij 8%. Tevens werd de groep met littekens vergeleken met een groep zonder littekens waarbij zwangerschapshypertensie en proteïnurie significant vaker voorkwam in de groep met littekens.

6. Volwassenen met recidiverende UWI

- **Nierfunctie.** Gebäck (2014) beschrijft verminderde nierfunctie in 0% van de 28 vrouwen met recidiverende UWI op de kinderleeftijd zonder littekens, waarbij hypertensie gedefinieerd werd naar de NICE richtlijnen (gemiddelde dag bloeddruk \geq 135/85 mmHg). Deze subgroep is afkomstig uit een historisch cohort van vrouwen geselecteerd voor follow-up wegens risico op complicatie (in dit geval wegens recidiverende UWI, 0% wegens littekens).
- **Hypertensie.** Onder 28 vrouwen met langdurige follow-up wegens recidiverende UWI (Gebäck, 2015) werd de bloeddruk ambulant gemeten op een mediane leeftijd van 41 jaar. Hierbij werd in 11% hypertensie gevonden (mediane bloeddruk overdag \geq 135/85 mmHg). In dit cohort kwam een onbekende hoeveelheid VUR en 0% littekens voor.

- **Obstetrische complicaties.** Een prospectief cohort (Gebäck, 2016) beschrijft obstetrische complicaties bij 49 zwangerschappen van 24 vrouwen met een UWI op de kinderleeftijd. Na een gemiddelde follow-up van 36 jaar werd in 49 zwangerschappen 0 gevallen van zwangerschapshypertensie beschreven onder de vrouwen zonder littekens op DMSA. In het totale cohort (n= 72, zowel met als zonder littekens) kregen 4 vrouwen pre-eclampsie.

Tabel 4.1 Complicaties: verminderde GFR

Subgroup	Studies	N Sex	Study characteristics Type of study, enrolment time	Patient characteristics Inclusion criteria	Age of enrolment (years)	Follow-up (years)	Outcome measures and effect size	Prevalence	Comments
Children									
UTI	Hannula, 2012	31	Follow-up cohort 1993-2003, Finland	UTI (61% febrile), recurrent UTI 24%, Obstructive uropathy excluded	m 2.2	m 11.2	All RF in normal limits CysC eGFR mean 144, range 115-195	0%	No baseline RF No difference defects between VUR/US
	Ladomenou, 2015	63	Prospective cohort, 2004-2005	UTI (65% febrile), recurrent UTI 38%, malformation 8%, scar 6%, VUR 13%		m age 6	0/55 without VUR GFR < 75 2/63 CrCl < 75 2/2 high grade VUR, normal RF at baseline	0% of pt without VUR (3.2% of total cohort)	Both 30% fall in RF despite AB prof and VUR surgery
+ VUR	Holland (SR), 1990	38 F 92%	Prospective cohort 1977-1981, US	VUR 2-5 (with VUR 3 in 56%) surgery 32%, Scar 34%	0.04-5 m 1.8	6-13 m 9.5	1/38 sCr 2 mg/dL 10 years of age	3%	AB prof or surgery normal RF in rest of cohort
	Smellie (SR), 1998	142 of total n226	1955-1980	VUR (30% severe), Scarring 0%	0-12 m5	10-35 m 20.4	0/142 plasma creatinine > 80 µmol/l or urea > 6.6 mmol/l	0%	AB prof or surgery
	Nielsen (SR), 2000	60 F 80%	Prospective cohort 1981-1982, Denmark	VUR (59% high grade), recurrent UTI 52%, nocturnal enuresis 55% Scars ?%	2-16 m 7.8	m 13.7	4/51 surface-corrected Cr51 EDTA GFR < 80 (GFR 66, 74, 78, 69)	7.8%	All AB prof
	Silva (SR), 2006	735 F 72%	Retrospective cohort 1970-2004, Brazil	VUR (bilateral 51.8%), UTI 92%, fetal hydronephrosis 7%, duplex 9%, Scar 43%, constipation 15% Obstructive uropathy excluded	m 1.3	0.5-34 m 6	21 / 684 CKD mean GFR 31 with 3/21 dialysis, 3/21 transplantation	3%	Baseline GFR 32 in 17 CKD pts. CKD defined as GFR < 75 All AB prof
	Sharbaf (SR), 2006	330 F 82%	Retrospective cohort 1985-2004, Iran	VUR, UTI 95% (febrile 35%), Scar 48% Obstructive uropathy excluded	0.15-16 m 4.1	m 4.5	13 / 330 CKD (no GFR reported)	3.9%	No baseline RF AB prof or surgery CKD not defined
	Beetz (SR), 1989 #	189 F 85%	Follow-up cohort 1968-1980	Surgically treated VUR, UTI (71% febrile), Scar 17% of kidneys	0.25-13.6 m 5.6	m 10.8	0 / 189 RF deterioration	0%	No baseline RF, VUR grade not mentioned
+severe VUR	Hannula, 2012	36	Follow-up cohort 1993-2003, Finland	VUR 3-5, Surgery 40%, US defects 0%, recurrent UTI 57% Obstructive uropathy excluded	m 1.2	m 11.0	All RF in normal limits eGFR mean 151, range 109-204	0%	No baseline RF No difference defects between VUR/US
	Birmingham (SR), 1987	104	Prospective trial 1975-1986, UK	VUR 3, (6% VUR 2 with scarring) Obstructive uropathy excluded	< 1-14	2-5	6/104 CKD or ESCKD all 6 with baseline Cr51 EDTA GFR < 70	5.7%	Baseline 2 pt Cr51 EDTA cl < 40, 4 pt 45-70. AB prof or surgery, no difference in RF

	Jansen (SR), 1990 #	80 F 64%	Retrospective cohort 1972–1983, NL	Surgically treated VUR 4-5, UTI, Scar 34% of kidneys	0–15	0.5–13	3 / 80 sCr < 80 sCR 44, 72 and 18	3.7%	Baseline sCr 53, 96 and 30 respectively
	IRCS-USA (SR), 1992 #	132 F 90%	Prospective trial 1980–1985, USA	VUR 3-4, VUR 4 87%, UTI (90% febrile) Scar 51%. Dysfunctional voiding, urinary tract abnormalities or GFR < 70 excluded	0–10	m 4.5	0 / 116 with CrCl < 70	0%	AB prof or surgery
	IRCS-EU (SR), 2006	306	Prospective trial 1980–1985, EU/USA	Non-obstructive grade 3/4 VUR, UTI, Scar 49%, baseline GFR > 70 Obstructive uropathy or bladder dysfunction excluded	0–10	5 and 10	1/133 CrCl GFR < 70 after 10 yrs (GFR 67)	0.7%	Normal baseline GFR AB prof or surgery, no difference in GFR
+ VUR + scarring	Kang, 2016	101 F 44%	Retrospective cohort 1991-2013, Republic of Korea	Surgically treated VUR, VUR ≥ 3 51%, scarring 80%, recurrent fUTI 40%, no fUTI 30%	m 8	m age 16	11/101 CKD eGFR < 60 for at least 3 mo	10.9%	No baseline RF
	Smellie (SR), 1998	84 of total n226	1955–1980	VUR (55% severe), Scar 100%	0–12 m 5	10–35	6/84 plasma creatinine > 80 μmol/l or urea > 6.6 mmol/l	7%	AB prof or surgery 3/6 also HT 5/226 creatinine at the upper limit of normal
	McKerrow (SR), 1984	102 of total n524	Prospective cohort 1968- 1977, Scotland	VUR + scarring, recurrent UTI 71%, referral to surgical outpatient clinic, 26% surgery Obstructive uropathy excluded	<13	1–15	11/102 renal failure leading to nephrectomy	10.8%	No baseline GFR 1/11 death
+ VUR + scarring + low baseline GFR	Smellie (SR), 2001	52 F 52%	Prospective trial 1985–1989	Bilateral severe VUR + bilateral scars, mean baseline GFR 72.4 Obstructive uropathy excluded	1–12	10	27 / 48 with 23/27 Cr51 EDTA GFR <79 and 4/27 ESCKD	56.2%	m GFR 71 AB prof or surgery 4/4 with proteinuria and recurrent UTI before enrollment
+ US defects	Hannula, 2012	26	Follow-up cohort 1993-2003, Finland	US defects ¹ , VUR 0%, recurrent UTI 26% Obstructive uropathy excluded	2.2	11.4	All RF in normal limits eGFR mean 150, range 119-214	0%	No baseline RF No difference defects between VUR/US
+ VUR + US defects	Hannula, 2012	27	Follow-up cohort 1993-2003, Finland	VUR 3-5 + US defects ¹ , Surgery 52%, recurrent UTI 52% Obstructive uropathy excluded	1.7	11.2	All RF in normal limits eGFR mean 142, range 115-191	0%	No baseline RF No difference defects between VUR/US

+ recurrent UTI	Huland (SR), 1984	155 F 92%	1974-1981	Recurrent UTI, VUR 65%,	3-18	2-8 m 4	sCr in normal limits	0%	No baseline RF
	Berg (SR), 1992 #	161	Follow-up cohort	Recurrent UTI (≥ 1 febrile), VUR 63%, Scar 35%	0-15.2	1-21 m 8.5	85/151 Inuline Cl GFR < 101 1.7% of pt with normal baseline GFR 5/85 proteinuria 3/85 ESKKD	1.7% (52.7% of total cohort)	Baseline GFR < 101 in 51% of total cohort
Adults: childhood UTI with follow-up into adulthood									
UTI	Wennerstrom (SR), 2000	51 F 75%	Prospective cohort 1970-1979, Sweden	Symptomatic UTI (92% febrile) Scars 0%, VUR 43%	0-15	16-26 m22	1/51 Cr51 EDTA GFR < 80 (GFR of 79)	2%	m GFR 99 in both with and without scarring
	Calderon-Margalit, 2018	7231 F 45%	Retrospective cohort 1967-1997, Israel	Febrile UTI with/without scarring, recurrent UTI, anatomical anomalies	0-17	m 30.4 m age 53	73/7231 ESKKD	1%	2350/1,5 million (0,2%) in group without childhood UTI history
+ VUR	Roihuvuo-Leskinen, 2015	39 F100%	Retrospective cohort 1955-1965, Finland	Non-obstructive VUR (severe 46%), surgery 20%, Scars 0%	m 4.5	27-43 m 38	2/39 eGFR < 60 GFR not defined	5%	No baseline GFR
	Smellie (SR), 1998	226 F 84%	1955-1980	Symptomatic UTI + VUR (30% severe) Scar 37% Obstructive uropathy excluded	0-12 m5	10-35 m 20.4	9/162 with 6/9 sCr and/or urea > 2 SD and 3/9 ESKKD + transplantation with impaired RF as child	5.5%	No baseline GFR AB prof or surgery most of 9 with scarring
	Mor (SR), 2003	100 F 79%	Retrospective cohort 1970-1979, Israel	Surgically corrected VUR (66% massive VUR), UTI 94%, recurrent UTI 26%, anatomical anomalies 22% (e.g. duplex collecting system or Hutch diverticulum)	m 6	20-30	2/100 sCr 1.5 mg/dL 1 pt + ESKKD in 1 pt + 4 others proteinuria	2%	No baseline GFR normal RF in rest of cohort
+ scarring	Jacobson (SR), 1989	30 F 87%	Follow-up cohort 1951-1967, Sweden	Non-obstructive focal scarring after UTI, bilateral scar 37%, VUR 81% 47% recurrent upper UTI Obstructive uropathy excluded	1-11 m 4	22-41 m 27	5/30 with 2/5 Inulin Cl GFR < 65 and 3/5 ESKKD	16.6%	No baseline RF 3/30 dialysis or grafts m GFR = 91
	Wennerstrom (SR), 2000	57 F 72%	Prospective cohort 1970-1979, Sweden	Symptomatic UTI (91% febrile) + scars Bilateral scarring 12%, VUR 77%	0-15	16-26 m22	6/57 Cr51 EDTA GFR < 80 (all GFR > 65) 1 pt albuminuria 32 mg/mmol	10.5%	Median GFR 99 in both with and without scarring
	Gebäck ² , 2015	58 F100%	Follow-up cohort born 1950-1968, Sweden	UTI with scarring (19% bilateral) ² VUR 60% of total cohort	0.1-16.1 m5	23-50 m 35	15/58 CKD ≥ stage 2 meaning 14/15 GFR 60-89 and 1/15 GFR 30-59	25.9% ²	Unilat baseline GFR 109 Bilat baseline GFR 93 Unilat m GFR diff - 5.0

				(n85) of which surgically treated 21%					Bilat m GFR diff -12.4 Correlation severity of childhood VUR and low GFR in adult age. No baseline GFR
+ VUR + scarring	Roihuvuo-Leskinen, 2015	48 F100%	Retrospective cohort 1955-1965, Finland	Non-obstructive VUR (severe 77%) and scarring on ultrasound, VUR surgery 43%,	m 4.5	27-43 m 38	8/48 eGFR < 60 GFR not defined	17%	
+ recurrent UTI	Gebäck ² , 2015	28 F100%	Follow-up cohort born 1950-1968, Sweden	UTI + referred to adult follow-up ² , VUR 60% of total cohort (n85), surgically treated 21%, 0% scarring	0.1-16.1 m5	23-50 m 35	0/28 with CKD m GFR 113 (SD 17)	0% ²	
+ clinical risk complication	Martinell ² (SR), 1996	111 F100%	Prospective cohort 1975-1983 ²	Clinical risk for complication: ² renal scarring 54/111, predisposition to UTI 57/111. UTI symptomatic in 78%, covert bacteriuria in 22%. VUR 62%, Scar 48%. Obstructive uropathy excluded	0.1-16.1 m5	5.9-32.2 m 14.8	7/111 Cr51 EDTA GFR < 80 yet ≥ 70 2/7 albuminuria > 100 with severe renal scarring	6.3%	No baseline GFR 2/7 with decreased GFR had earlier nephrectomies

AB prof, antibiotic prophylaxis; Bilat, bilateral; CKD, chronic kidney disease; Cr Cl, creatinine clearance; Cr51 EDTA, 51chromium-edetic acid clearance; CysC, serum cystatin C concentration; ESCKD, end-stage chronic kidney disease; F, female; GFR, glomerular filtration rate; m, mean; sCr, serum creatinine; RF, renal function; Unilat, unilateral; US, ultrasound; UTI, urinary tract infection; VUR, vesicoureteral reflux.

(SR) Included in systematic review Toffolo, 2012

No original article available, study details extracted from Toffolo, 2012

*** No patient specifications available**

1 US defects: ultrasound defects including hydronephrosis, dilated ureter, parenchymal defect, duplex system, renal agenesis, growth retardation of the kidney, or ureterocele

2 From same cohort of 111 women born 1950-1968 and referred to adult follow-up clinic due to clinical risk for complication: renal scarring 54/111, predisposition to UTI 57/111

Tabel 4.2 Complicaties: Hypertensie

Subgroup	Studies	N Sex	Study characteristics Type of study, enrolment time	Patient characteristics Inclusion criteria	Age of enrolment (years)	Follow-up (years)	Outcome measures and effect size	Prevalence	Comments
Children									
UTI	Hannula, 2012	31	Follow-up cohort 1993-2003, Finland	UTI (61% febrile), recurrent UTI 24% Obstructive uropathy excluded	m 2.2	m 11.2	0/31 BP > 140/90	0%	m sBP 104 range 85-128 m dBP 58 range 34-77
+ VUR	Beetz (SR), 1989 #	128	Follow-up cohort 1968-1980	Surgically treated VUR, UTI (71% febrile), Scar 0%	0.25-13.6 m 5.6	m 10.8	3/128 mild HT * HT not defined	2.3%	VUR grade not mentioned
	Holland (SR), 1990	38 F 92%	Prospective cohort 1977-1981, US	VUR 2-5, VUR 3 56%, surgery 32%, Scar 34%	0.04-5 m 1.8	6-13 m 9.5	2/38 HT not defined	5.2%	AB prof or surgery BP controlled with low-dose medication
	Smellie (SR), 1998	142 of total n226	1955-1980	VUR (30% severe), Scar 0%	0-12 m 5	10-35	0/142 BP > 97th percentile for height and age	0%	AB prof or surgery
	Nielsen (SR), 2000	60 F 80%	Prospective cohort 1981-1982, Denmark	VUR (59% high grade), recurrent UTI 52%, nocturnal enuresis 55% Scars ?%	2-16 m 7.8	m 13.7	1/51 BP 140/95 +1 borderline (135/90)	2%	All AB prof
	Silva (SR), 2006	735 F 72%	Retrospective cohort 1970-2004, Brazil	VUR (bilateral 51.8%), UTI 92%, fetal hydronephrosis 7%, duplex 9%, Scar 43%, constipation 15% Obstructive uropathy excluded	m 1.3	0.5-34 m 6	20/664 BP > 95th percentile 7/20 only systolic HT	3%	All AB prof HT only 9/663 1.4% with normal RF. With scars HT 5% without scars 1%
	Sharbaf (SR), 2006	330 F 82%	Retrospective cohort 1985-2004, Iran	VUR, UTI 95% (febrile 35%), Scar 48% Obstructive uropathy excluded	0.15-16 m 4.1	m 4.5	13/330 HT not defined	4%	AB prof or surgery,
+ severe VUR	Hannula, 2012	36	Follow-up cohort 1993-2003, Finland	VUR 3-5, Surgery 40%, US defects 0%, recurrent UTI 57% Obstructive uropathy excluded	m 1.2	m 11.0	0/36 BP > 140/90	0%	m sBP 103 range 80-123 m dBP 57 range 40-64
	Birmingham (SR), 1987	104	Prospective trial 1975-1986, UK	VUR 3 or 2 + scarring, VUR 3 94% Obstructive uropathy excluded	< 1-14	2-5	4/104 HT not defined	4%	All 4 > 6 years old + at entry bilateral scars
	Jansen (SR), 1990 #	80 F 64%	Retrospective cohort 1972-1983	Surgically treated VUR 4-5, UTI, Scar 34% of kidneys	0-15	0.5-13	4/71 moderate HT * HT not defined	5.6%	5 other pts regained normal dBP after surgical treatment of severe VUR
	IRCS-USA (SR), 1992 #	132 F 90%	Prospective trial 1980-1985, USA	VUR 3-4, VUR 4 87%, UTI (90% febrile) Scar 51%. Dysfunctional voiding, urinary tract	0-10	m 4.5	2/116 BP > normal values for height but no HT	0% (1.7%)	AB prof or surgery 2 pt HT at baseline

				abnormalities or GFR < 70 excluded				elevated BP without HT)	
	IRCS-EU (SR), 2006	306	Prospective trial 1980–1985, EU/USA	Non-obstructive grade 3/4 VUR, UTI (90% febrile, Scar 49%, baseline GFR > 70 Obstructive uropathy or bladder dysfunction excluded	0–11 m 3.6	10	3 / 252 sBP or dBP > 95th centile on at least 2x, 1/3 HT at baseline	1.2%	AB prof or surgery +3/252 transient
+ VUR + scarring	Kang, 2016	101 F 44%	Retrospective cohort 1991-2013, Republic of Korea	Surgically treated VUR, VUR ≥ 3 51%, scarring 80%, recurrent fUTI 40%, no fUTI 30%		m age 7	9/73 HT preoperatively 6/73 stage I 3/73 stage II	12.3%	Stage I: bp 140/90 – 159/99 Stage II: bp ≥ 160/100 Postoperatively: 8.2% HT (m age 16)
	Beetz (SR), 1989 #	61	Follow-up cohort 1968–1980	Surgically treated VUR, UTI (71% febrile)	0.25–13.6 m 5.6	m 10.8	7/61 mild arterial * HT, not defined	11.4%	VUR grade not mentioned
	Smellie (SR), 1998	84 of total n226	1955–1980	VUR (55% severe) and scarring	0–12 m5	10–35	6/84 HT (> 97th percentile for height and age) requiring treatment at 7–12 yr. 4/6 BP range 155/110 to 225/150	7%	AB prof or surgery Another 10/226 borderline HT (sBP ≥ 140 or dBP ≥ 90), 4/226 labile HT, all 10 normal BP as adult. All 20 with scarring
	McKerrow (SR), 1984	102 of total n524	Prospective cohort 1968-1977, Scotland	VUR + scarring, recurrent UTI 71%, referral to surgical outpatient clinic, 26% surgery Obstructive uropathy excluded	< 13	1–15	4/102 HT undefined	3.9%	2/4 nephrectomy due to renal failure
+ VUR + scarring + low baseline GFR	Smellie (SR), 2001	52 F 52%	Prospective trial 1985–1989	Bilateral severe VUR + bilateral scars, mean baseline GFR 72.4 Obstructive uropathy excluded	1–12	10	9 / 48 HT after 10 yrs, HT not defined	18%	AB prof or surgery 2/9 HT at baseline
+ US defects	Hannula, 2012	26	Follow-up cohort 1993-2003, Finland	US defects ¹ , VUR 0%, recurrent UTI 26% Obstructive uropathy excluded	2.2	11.4	0/26 BP > 140/90	0%	m sBP 109 range 94 to 133 m dBP 61 range 47 to 74
+ VUR + US defects	Hannula, 2012	27	Follow-up cohort 1993-2003, Finland	VUR 3-5 + US defects ¹ , Surgery 52%, recurrent UTI 52% Obstructive uropathy excluded	1.7	11.2	0/27 BP > 140/90	0%	m sBP 108 range 94 to 124 m dBP 59 range 46 to 74
Adults: childhood UTI with follow-up into adulthood									
UTI	Wenners (SR), 2000	51 F 75%	Prospective cohort 1970–1979, Sweden	Symptomatic UTI (92% febrile) Scars 0%, VUR 43%	0–15 m0.2	16–26 m22	3/47 HT with ABPM, m sBP or dBP > 2SD 1/3 > 3SD	6%	No sign difference with/without scars

+ VUR	Smellie (SR), 1998	226 F 84%	1955–1980	Symptomatic UTI + VUR (30% severe) Scar 37% Obstructive uropathy excluded	0–12 m5	10–35 m 20.4	15/226 BP > 140/90 2/15 transplant 6/15 HT medication + 9/226 borderline HT	6.6%	AB prof or surgery 3/15 normal BP as child, 14/15 scarring, 1/15 died from cerebral haemorrhage associated with HT
	Mor (SR), 2003	100 F 79%	Retrospective cohort 1970–1979, Israel	Surgically corrected VUR (66% massive VUR), UTI 94%, recurrent UTI 26%, anatomical anomalies 22% (e.g. duplex collecting system or Hutch diverticulum)	m 6	20–30	4/100 HT not defined	4%	2 pt only HT present during pregnancy
+ scarring	Gebäck ² , 2014	50 F100%	Follow-up cohort born 1950-1968, Sweden	UTI with scarring (16% bilateral) ² VUR 60% of total cohort (n85) of which surgically treated 21%		m age 27 + at m age 41 yr	15/58 defined as m daytime BP ≥ 135/85	26% ²	m sBP 113 range 86 to 147 m dBP 72 range 57 to 98
	Wennergrom (SR), 2000	57 F 72%	Prospective cohort 1970–1979, Sweden	Symptomatic UTI (91% febrile) + scars Bilateral scarring 12%, VUR 77%	0–15 m0.2	16–26 m22	5/53 HT with ABPM, m sBP or dBP > 2SD	9%	No sign difference with/without scars
+ clinical risk complication	Martinelli ² (SR), 1996	111 F100%	Prospective cohort 1975–1983	Clinical risk for complication: renal scarring 54/111, predisposition to UTI 57/111. UTI symptomatic in 78%, covert bacteriuria in 22%. VUR 62%, Scar 48%. Obstructive uropathy excluded	0.1–16.1 m5	5.9–32.2 m 14.8	4/111 BP > 140 / 90	2.7%	mdBP higher in severe (78 mmHg) than in moderate scarring (75 mmHg)
+ recurrent UTI	Gebäck ² , 2014	28 F100%	Follow-up cohort born 1950-1968, Sweden	UTI + referred to adult follow-up ² 0% scarring VUR 60% of total cohort (n85) of which surgically treated 21%		m age 27 + ABPM at m age 41 yr	3/28 HT defined as m daytime BP ≥ 135/85	11% ²	m sBP 111 range 92 to 147 m dBP 72 range 55 to 88

ABPM, Ambulatory blood pressure monitoring; CKD, chronic kidney disease; m, mean; sBP, systolic blood pressure; dBP, diastolic blood pressure; RF, renal function; UTI, urinary tract infection; VUR, vesicoureteral reflux

(SR) Included in systematic review Toffolo, 2012

No original article available, study details extracted from Toffolo, 2012

* No patient specifications available

1 US defects: ultrasound defects including hydronephrosis, dilated ureter, parenchymal defect, duplex system, renal agenesis, growth retardation of the kidney, or ureterocele

2 From same cohort of 111 women born 1950-1968 and referred to adult follow-up clinic due to clinical risk for complication: renal scarring 54/111, predisposition to UTI 57/111.

Table 4.3 Complicaties: Obstetrische complicaties

Subgroup	Studies	N pt / n preg	Study characteristics Type of study, enrolment time	Patient characteristics Inclusion criteria	Age of enrolment (years)	Follow-up (years)	Pregnancy complications Prevalence	Comments
Adults								
UTI	-							
+ VUR	Smellie (SR), 1998	52 / 91	1955–1980	Symptomatic UTI + VUR (30% severe) Scar 46%. Persistent VUR 19% Obstructive uropathy excluded	0–12 m5	10–35 m 20.4	26/52 pt normal pregnancies (n43) 26/52 pt with 37/48 preg with ≥ 1 complications: 16/52 pregnancy HT (31%) 15/52 UTI during preg 7/26 infants birthweight < 2500 g	10/16 with HT had scarring and 2/10 persistent VUR. More often complication in pt with scars
	Roihuvuo - Leskinen, 2015	39	Retrospective cohort 1955-1965, Finland	Non-obstructive VUR, 0% scarring Surgery 33% Obstructive uropathy excluded	0.2–12 m 4.5	27–43 m 38	5/39 pregnancy HT 13% 8/39 proteinuria 21% which also had HT more often 2/39 preeclampsia 5% 0/39 febrile UTI 0%	Fetal complications (preterm birth, low birthweight, poor intrauterine growth < 10th percentile) were seen in 13% of total cohort
	Mor (SR), 2003	47 / 94	Retrospective cohort 1970–1979, Israel	Surgically corrected VUR (66% massive VUR), UTI 94%, recurrent UTI 26%, anatomical anomalies 22% (e.g. duplex collecting system or Hutch diverticulum)	m 6	20–30	7/94 preg: pre-eclampsia (7.4%) causing early labour in 2 women 2/47 pregnancy HT (4.3%) 28% of women UTIs in preg 2/47 progressive obstructive hydroureteronephrosis	
+ scarring	Gebäck *, 2016	48 / 102	Follow-up cohort born 1950-1968, Sweden	UTI + scarring (19% bilateral) * Persistent VUR 31%		m 36	7/48 Pregnancy HT (15%) * in preg n10 Unilateral m sBP 115 (SD 11) Bilateral m sBP 124 (SD 13) No scars m sBP 112 (SD 9) m sBP sign higher in scarring group 4/72 (5.5% of total cohort) preeclampsia	Scarring/no scar no diff in birth weight, premature birth, cesarean delivery. No baseline HT
+ VUR + scarring	Roihuvuo - Leskinen, 2015	48	Retrospective cohort 1955-1965, Finland	Non-obstructive VUR (severe 77%) and 100% scarring on ultrasound VUR surgery 43% Obstructive uropathy excluded	m 4.5	27-43 m 38	16/48 pregnancy HT 33% 19/48 proteinuria 40% which also had HT more often 4/48 preeclampsia 8% 5/48 febrile UTI (10% HT + proteinuria significantly higher with scarring vs no scarring	Fetal complications (preterm birth, low birthweight, poor intrauterine growth < 10th percentile) were seen in 13% of total cohort
+ recurrent UTI	Gebäck *, 2016	24 / 49	Retrospective cohort born 1950-1968, Sweden	UTI + referred to adult follow-up * 0% scarring		m 36	0/24 Pregnancy-related * hypertension (0%) m sBP 112 (SD 9) m dBP 68 (SD 9) 4/72 (5.5% of total cohort) preeclampsia	History of UTI in adulthood were more prone to UTIs during their pregnancies

+ clinical risk complication	Martinelli* (SR), 1990	41 / 65	Retrospective cohort 1975–1983	Clinical risk for complication: * renal scarring or predisposition to UTI. UTI 78% symptomatic, 22% covert bacteriuria. VUR 61%, Scar 46%. Obstructive uropathy excluded. Matched healthy controls	0.1–16.1 m5	15-37 m21.6	Hypertension during 1st preg: 4 / 11 with severe scarring (36%) 2 / 22 without scarring (9%) 3 / 44 controls (7%) mdBP 81 mmHg in women with severe scarring (p < 0.05 versus controls) Hypertension during 2nd and 3rd preg: none; mBP not significantly different between the groups	None HT before preg HT: sBP > 140 mm Hg, dBP > 90 mm Hg. Problems during pregnancy (abd pain, pruritus) or low birth weight uncommon and similar incidence in all groups. Infants generally good outcome.
-------------------------------------	------------------------	---------	--------------------------------	--	-------------	-------------	--	---

BP, blood pressure; dBP, diastolic blood pressure; m, mean; preg, pregnancies; pt, patient; sBP, systolic blood pressure; UTI, urinary tract infection; VUR, vesicoureteral reflux.

(SR) Included in systematic review Toffolo, 2012

*** From same cohort of 111 women born 1950-1968 and referred to adult follow-up clinic due to clinical risk for complication: renal scarring 54/111, predisposition to UTI 57/111.**

Conclusies

Follow-up kinderleeftijd

- GRADE	<p>Bij kinderen met een normale baseline GFR na een UWI wordt geen verminderde nierfunctie of hypertensie op de kinderleeftijd gevonden. (NB kleine patiënten aantallen)</p> <p>Bij kinderen met normale baseline GFR en recidiverende UWI wordt geen verminderde nierfunctie op de kinderleeftijd gevonden.</p> <p>(NB historische cohorten)</p> <p><i>Bronnen: (Toffolo, 2012; Ladomenou, 2015; Hannula, 2012)</i></p>
--------------------	--

- GRADE	<p>Bij kinderen met een doorgemaakte UWI en VUR (alle graden) komt verminderde nierfunctie en hypertensie op de kinderleeftijd zelden voor, met name in afwezigheid van littekens in de nieren (circa 0 tot 8% en 0 tot 5%).</p> <p>(NB historische cohorten, wisselende afkapwaarden, heterogene populatie)</p> <p><i>Bronnen: (Toffolo, 2012)</i></p>
--------------------	---

- GRADE	<p>Bij kinderen met een doorgemaakte UWI en VUR graad III-V komt een verminderde nierfunctie of hypertensie op de kinderleeftijd zelden voor (circa 0 tot 6%).</p> <p>(NB historische cohorten, wisselende afkapwaarden, heterogene groepen)</p> <p><i>Bronnen: (Toffolo, 2012; Hannula, 2012)</i></p>
--------------------	--

- GRADE	<p>Bij kinderen met doorgemaakte UWI en VUR en littekens in de nieren komt een verminderde nierfunctie op de kinderleeftijd voor bij circa 7 tot 11% en hypertensie bij 4 tot 12%.</p> <p>(NB wisselende afkapwaarden, heterogene groepen)</p> <p><i>Bronnen: (Toffolo, 2012; Kang, 2016)</i></p>
--------------------	---

Follow-up volwassenleeftijd

- GRADE	<p>Bij volwassenen met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd (waarvan 43% met VUR) komt een verminderde nierfunctie en hypertensie weinig voor (circa 2% en 6%).</p> <p>(NB historisch cohort, heterogene groepen)</p> <p><i>Bronnen: (Toffolo, 2012)</i></p>
--------------------	--

- GRADE	<p>Bij volwassenen met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd en VUR (alle graden) komt een verminderde nierfunctie en hypertensie weinig voor (circa 2 tot 5% en 4 tot 7%). (NB historische cohorten)</p>
--------------------	--

	<p>Bij vrouwen met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd en VUR (alle graden) is er mogelijk een verhoogd risico op zwangerschapshypertensie, met name in aanwezigheid van littekens (circa 4 tot 33%). Pre-eclampsie komt voor bij circa 5 tot 8%.</p> <p>(NB historische cohorten, kleine patiënten aantallen)</p> <p><i>Bronnen: (Toffolo, 2012; Roihuvuo-Leskinen, 2015)</i></p>
- GRADE	<p>Bij volwassenen met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd en littekens is er mogelijk een verhoogd risico op verminderde nierfunctie en hypertensie (circa 10 tot 25%). In deze groepen heeft > 60% van de patiënten VUR (waarvan merendeel VUR graad III-V).</p> <p>(NB historische cohorten, kleine patiënten aantallen, wisselende uitkomsten en afkapwaarden)</p> <p>Bij vrouwen met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd en littekens is er mogelijk een verhoogd risico op zwangerschapshypertensie, met name in aanwezigheid van VUR (circa 15 tot 33%).</p> <p><i>Bronnen: (Toffolo, 2012; Gebäck, 2016)</i></p>
- GRADE	<p>Er is onvoldoende bewijs gevonden voor de volgende groepen: GFR en tensie op volwassenleeftijd bij VUR graad III-V als kind, GFR op volwassenleeftijd na recidiverende UWI als kind, en RR op kinderleeftijd na recidiverende UWI, en obstetrische complicaties na een doorgemaakte UWI zonder VUR/littekens.</p> <p>Deze conclusies berusten op (kleine aantallen) historische cohorten met hoog risico op selectiebias voor follow-up, waardoor de genoemde prevalenties naar alle waarschijnlijkheid een overschatting zijn.</p>

Overwegingen

Voor deze uitgangsvraag zijn geen overwegingen geformuleerd.

Aanbeveling

Bij deze uitgangsvraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Literatuur

- Calderon-Margalit, R., Golan, E., Twig, G., Leiba, A., Tzur, D., Afek, A., ... & Vivante, A. (2018). History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 428-438.
- Gebäck, C., Hansson, S., Himmelmann, A., Sandberg, T., Sixt, R., & Jodal, U. (2014). Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in adult women with urinary tract infection in childhood. *Journal of hypertension*, 32(8), 1658-1664.
- Gebäck, C., Hansson, S., Martinell, J., Milsom, I., Sandberg, T., & Jodal, U. (2016). Obstetrical outcome in women with urinary tract infections in childhood. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 95(4), 452-457.
- Gebäck, C., Hansson, S., Martinell, J., Sandberg, T., Sixt, R., & Jodal, U. (2015). Renal function in adult women with urinary tract infection in childhood. *Pediatric Nephrology*, 30(9), 1493-1499.

- Hannula, A., Perhomaa, M., Venhola, M., Pokka, T., Renko, M., & Uhari, M. (2012). Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(12), 1117-1122.
- Kang, M., Lee, J. K., Im, Y. J., Choi, H., & Park, K. (2016). Predictive factors of chronic kidney disease in patients with vesicoureteral reflux treated surgically and followed after puberty. *The Journal of urology*, 195(4 Part 1), 1100-1106.
- Ladomenou, F., Bitsori, M., & Galanakis, E. (2015). Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatrica*, 104(7), e324-e329.
- Roihuvuo-Leskinen, H. M., Vainio, M. I., Niskanen, K. M., & Lahdes-Vasama, T. T. (2015). Pregnancies in women with childhood vesicoureteral reflux. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 94(8), 847-851.
- Toffolo, A., Ammenti, A., & Montini, G. (2012). Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatrica*, 101(10), 1018-1031.

Bijlagen bij module 4

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – juli 2018	<p>1 exp Urinary Tract Infections/ or 'urinary tract infection*.ab,ti. or ((genitourinary or urogenitalis or urinary or urine or urologic) adj3 infect*).ab,ti. (64516)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2241355)</p> <p>3 ('long term*' or longterm* or sequela* or future or childhood).ti,ab,kw. (1563247)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (2213)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2010 -Current") (597)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (359473)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1767645)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (2996132)</p> <p>9 5 and 6 (49)</p> <p>10 5 and 7 (83)</p> <p>11 5 and 8 (318)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (369)</p> <p>= 369</p>	490
Embase 2010 – februari 2019	<p>'urinary tract infection'/exp/mj OR 'urinary tract infection*.ab,ti OR (((genitourinary OR urogenitalis OR urinary OR urine OR urologic) NEAR/3 infect*).ab,ti)</p> <p>AND (infan*.ti,ab OR newborn*.ti,ab OR 'new born*.ti,ab OR perinat*.ti,ab OR neonat*.ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*.ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*.ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*.ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*.ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*.ti,ab OR children*.ti,ab OR schoolchild*.ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*.ti,ab OR juvenil*.ti,ab OR youth*.ti,ab OR teen*.ti,ab OR pubescen*.ti,ab OR pediatric*.ti,ab OR paediatric*.ti,ab OR peadiatric*.ti,ab OR school:ti,ab OR school*.ti,ab OR prematur*.ti,ab OR preterm*.ti,ab OR 'pediatrics'/exp)</p> <p>AND ('longterm effects'/exp OR 'long term*.ab,ti OR longterm*.ab,ti OR sequela*.ab,ti OR future:ab,ti OR childhood:ab,ti)</p> <p>AND (english)/lim AND (2010-2019)/py NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p>	

	<p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p><u>Observationeel onderzoek:</u> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 365</p>	
--	---	--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Mogelijke systematic reviews & RCT's	
Tewary 2015	narrative review
Costantini 2018	recurrent adult UTI en overactive bladder lower urinary tract outcomes
Hari 2015	andere outcome: follow-up tot 12 maanden, geen lange termijn
Brandstrom 2015	narrative review
Merguerian 2010	narrative review
Hayashi 2010	narrative review
Alvarez 2018	andere outcome: alleen renal scarring
Byun 2017	andere outcome: renal scarring en graad van VUR
Matsell 2016	andere populatie: geen UWI
Broadis 2016	andere outcome: alleen renal scarring
Bilgutay 2016	andere populatie: antenatale diagnose
Tullus 2015	beschrijving Gebäck 2014 en 2015 welke wel inclusie
Renata 2013	andere outcome: alleen renal scarring
Ghasemi 2013	andere outcome: alleen renal scarring
Ferreiro 2013	andere outcome: alleen renal scarring
Cruz Diaz 2013	kleine sample size n13 en geen outcome voor UWI groep
Heikkila 2011	andere populatie: antenatale diagnose
Alsawid 2010	andere outcome: alleen renal scarring
Lambert 2011	andere populatie: geen UWI

Module 5 Voorspellen lange termijn gevolgen parenchymafwijkingen

Uitgangsvragen

- 5.1 Welke kinderen met UWI zijn at risk voor parenchymafwijkingen van de nieren en hoe groot is de kans hierop?
- 5.2 Bij welke kinderen is het opsporen van parenchymafwijkingen in de nieren met DMSA na een doorgemaakte UWI van toegevoegde waarde om lange termijn complicaties te voorspellen?
- 5.3 Wat is de beste follow up strategie na een UWI?

5.1 Parenchymafwijkingen nieren na UWI

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Hoe groot is de kans op parenchymafwijkingen in de nieren?
2. Welke prognostische factoren zijn geassocieerd met het voorkomen van parenchymafwijkingen in de nieren?

Inleiding

Pyelonefritis, met name indien laat (of on-) behandeld, kan leiden tot blijvende beschadiging van het nierparenchym met eventuele lange termijn gevolgen. Ook vesico-ureterale reflux (VUR) kan leiden tot nierparenchym schade, onafhankelijk van een pyelonefritis. In Nederland wordt bij bepaalde patiëntencategorieën aangeraden beeldvorming te doen om parenchymdefecten op te sporen, voor eventuele periodieke follow up om deze potentiële gevolgen in een asymptomatisch stadium op te sporen. De vraag is welke kinderen at risk zijn voor parenchymafwijkingen in de nieren en hoe groot het risico erop is, afhankelijk van wel/geen onderliggende afwijkingen, soort verwekker en leeftijd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

- P: kinderen met UWIs;
I: prognostische factoren;
C: afwezigheid prognostische factoren;
O: parenchymafwijkingen nieren.

Relevante prognostische factoren

De werkgroep achtte de aanwezigheid van VUR, atypische verwekker, recidiverende UWI, leeftijd, procalcitonine (PCT) en c-reactief proteïne (CRP) voor de besluitvorming kritieke prognostische factoren.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaat parenchymafwijkingen in de nieren als volgt: focale of diffuse verminderde uptake op Tc-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) 6 maanden na initiële UWI.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 24 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 290 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: betreffende kinderen met een UWI waarbij een DMSA is verricht na de acute fase ter opsporing van parenchymafwijkingen in de nieren. Op basis van titel en

abstract werden in eerste instantie 87 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens x studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 12 (+1 geen full tekst, volgen mogelijk) studies definitief geselecteerd.

Elf onderzoeken zijn beschreven zonder literatuuranalyse voor deelvraag 1. Er zijn 12 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse voor deelvraag 2. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Deelvraag 1: Prevalentie parenchymafwijkingen

In 11 studies (2 systematische reviews en 9 studies) wordt een range beschreven van 10 tot 44% parenchymafwijkingen op late DMSA bij kinderen met een UWI met koorts oftewel een acute pyelonefritis. In de meerderheid van de studies werden kinderen met een normale acute DMSA verondersteld geen parenchymafwijkingen op late DMSA te hebben. Deze 11 studies zijn onder deelvraag 2 verder beschreven. De prevalentie van parenchymafwijkingen bij kinderen zonder VUR of met laaggradige VUR ligt tussen de 6-18%. De prevalentie van parenchymafwijkingen bij VUR graad III-V ligt tussen de 14-68%.

Drie aanvullende studies beschreven enkel een prevalentie van parenchymafwijkingen.

- Keren (2015) beschrijft een studie waarbij data van 2 prospectieve cohorten werden samengevoegd. Het VUR-cohort bevat de placeboarm van de multicenter RIVUR-trial, waarbij 259 (15% lost to follow-up) kinderen van 2 tot 71 maanden met VUR na een eerste/tweede UWI de antibiotische profylaxeplacebo kregen. Het non-VUR cohort (CUTIE-trial) includeerde 176 kinderen (10% lost to follow-up) zonder VUR na een eerste/tweede UWI. Van de kinderen zonder VUR (88% meisjes) had 6% parenchymafwijkingen op de DMSA na 2 jaar, in de VUR-groep 10%, in VUR graad III-V 14%. De vergelijking van parenchymafwijkingen in kinderen met VUR versus geen VUR was niet significant (gecorrigeerde OR 2,05; 95% BI 0,77 tot 5,48). Er was een hoog percentage dysfunctioneel plassen bij inclusie (46 tot 59%).
- Hari (2014) randomiseerde in een dubbelblinde RCT kinderen tussen 1 tot 12 jaar (mediaan 4,6 jaar) met VUR na een acute pyelonefritis naar de placeboarm van antibiotische profylaxe. In de placeboarm (n= 43, 67% VUR graad III-V) werd in 16% nieuwe of verergering van bestaande parenchymafwijkingen gezien.
- Renata (2013) beschreef parenchymafwijkingen onder 31 kinderen (0 tot 8 jaar) met acute pyelonefritis in een prospectieve observationele studie. Op de DMSA na 6 maanden werden parenchymafwijkingen gezien in 16%.

Samenvattend laten de studies een prevalentie van parenchymafwijkingen na acute pyelonefritis bij kinderen zien variërend tussen de 10 tot 44% (mediaan 18,8; IQR 13,5 tot 26,5). De prevalentie van parenchymafwijkingen bij kinderen zonder VUR of met laaggradige VUR ligt tussen de 6 tot 18%. De prevalentie van VUR graad III-V ligt tussen de 14 tot 68%. Keren (2015) liet zien dat kinderen zonder VUR 2 jaar na de UWI met koorts geen ernstige parenchymaschade hadden, en maar 1 patiënt matige schade had.

Deze prevalenties zijn berekend als het percentage parenchymafwijkingen op late DMSA van de totale populatie. Hierbij worden kinderen met een normale acute DMSA verondersteld geen parenchymafwijkingen te hebben op late DMSA. Aangezien de meerderheid van de studies alleen een late DMSA verrichtte indien er afwijkingen op acute DMSA gezien werden

en gezien de heterogene populatie, dienen de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Deelvraag 2: Risicofactoren parenchymafwijkingen

Drie systematische reviews onderzochten risicofactoren voor parenchymafwijkingen.

- Een systematische review (Shaikh, 2014) includeerde studies waarbij parenchymafwijkingen op late DMSA beschreven werden bij kinderen na een 1e UWI zonder VUR. Negen studies werden meegenomen (totale populatie n=1280). Koorts werd gezien in 48% en afwijkende echobevindingen in 20%. Kinderen met een normale acute DMSA werden verondersteld geen parenchymafwijkingen op late DMSA te hebben. Er werd een multivariabele regressie verricht met 3 modellen voor het voorspellen van parenchymafwijkingen: model A bevatte klinische variabelen (koorts, pathogeen anders dan *E. coli*, abnormale echo). Model B bevatte additionele biomarkers (polymorfonucleaire cellen (PMN) en CRP). In model C werd VUR toegevoegd. Per model werd de accuratesse als voorspeller voor parenchymafwijkingen gegeven als Area Under the Curve (AUC).
- Leroy (2013) includeerde 13 studies (totale populatie n=1011) naar kinderen met acute pyelonefritis waarbij PCT gemeten werd. Er zijn 3 studies meegenomen die ook door Shaikh (2014) geïnccludeerd zijn. In een multivariabele regressie werd de associatie van parenchymafwijkingen met PCT, CRP en WBC berekend. De gemiddelde leeftijd was 27 maanden, de prevalentie van parenchymafwijkingen op late DMSA was 13,4%.
- Shaikh (2010) includeerde 9 studies naar acute pyelonefritis. Kinderen met een normale acute DMSA werden verondersteld geen parenchymafwijkingen op late DMSA te hebben. Er werden geen absolute getallen voor de prevalentie van parenchymafwijkingen gegeven. De associatie van parenchymafwijkingen en de aanwezigheid en graad van VUR werd berekend in een random effects model.

Er zijn 10 retro en prospectieve cohortstudies meegenomen.

- In een prospectieve cohortstudie (Hsu, 2016) werd onder 388 kinderen met acute pyelonefritis parenchymafwijkingen op DMSA gezien in 28,6%. DMSA werd alleen herhaald na 6 maanden indien schade op acute DMSA zichtbaar was. Echoafwijkingen werden gezien in 34%. Multivariabele regressie werd gedaan met de volgende variabelen: procalcitonine, CRP, WBC, VUR, echoafwijkingen, leeftijd en geslacht.
- In een retrospectieve multicenter studie (Lucas-Sáez, 2014) werden parenchymafwijkingen beschreven in 219 kinderen tussen 1 tot 14 weken oud met acute pyelonefritis zonder urologische afwijkingen. Parenchymafwijkingen werden gezien in 10,1%. Echoafwijkingen werden gezien in 27%. Logistische regressieanalyse en diagnostische accuratesse voor PCT als voorspeller van parenchymafwijkingen werd gedaan.
- Sheu (2011) includeerde prospectief 112 kinderen <2 jaar met acute pyelonefritis zonder andere urinewegaandoeningen. Kinderen met intermitterende UWI voor herhaalde DMSA werden uitgesloten. Parenchymafwijkingen werden gezien in 30,4%. In 21% werden afwijkende echobevindingen gezien (hydronefroze, dubbelnier, agenesie). Multivariabele regressie met: leeftijd, geslacht, procalcitonine, CRP, WBC, VUR, acute DMSA.
- In een retrospectieve cohortstudie (Swerkersson, 2017) werden parenchymafwijkingen beschreven in 1003 kinderen met een eerste symptomatische UWI (mediane leeftijd 3 maanden). Kinderen met urinewegobstructie, urogenitale malformatie en asymptomatische bacteriurie werden uitgesloten. Parenchymafwijkingen werden gezien in 20,2%. Multivariabele regressie voor kinderen <2 jaar met acute pyelonefritis en abnormale acute DMSA: VUR, recidiverende UWI, pathogeen, acute schade. Bij analyses

werden kinderen zonder acute schade meegenomen in de groep zonder parenchymafwijkingen bij DMSA na 90 dagen.

- Karavanaki (2017) includeerde retrospectief 244 kinderen <24 maanden oud met acute pyelonefritis zonder ernstige urinewegafwijkingen, eerdere UWI of antibioticagebruik. DMSA werd herhaald na 6 maanden tot 1 jaar indien acute schade op DMSA. Parenchymafwijkingen op late DMSA werden beschreven in 13,9%. Afwijkende echobevindingen werden gezien in 30%. Multivariabele regressie: leeftijd, geslacht, WBC, ANC, CRP, PCT, echoafwijkingen, VUR en therapie delay.
- Hussein (2015) beschreef prospectief parenchymafwijkingen in 414 kinderen met acute pyelonefritis waarbij urogenitale operatie of anomalieën behalve VUR uitgesloten werden. Parenchymafwijkingen werden beschreven in 11,1%. Multivariabele regressie voor parenchymafwijkingen op DMSA na 4 tot 6 maanden: VUR, polymorfisme ACE gen en DD genotypes.
- In een cross-sectionele studie (Bush, 2015) werden parenchymafwijkingen in 618 kinderen beschreven van 0-18 jaar (mediaan 3,4 jaar) met acute pyelonefritis. Kinderen met een solitaire nier, ectopische ureter, ureterocele of urethrakleppen werden uitgesloten. Er werden parenchymafwijkingen op late DMSA (gemiddeld na 3,5 maand verricht) beschreven in 18,5% van kinderen na een eerste UWI. In 45% waren meer dan 1 UWI opgetreden voor inclusie. Afwijkende echobevindingen werden gezien bij 17%. Multivariabele regressie: leeftijd geslacht, VUR, echoafwijkingen, eerdere UWIs.
- Sheu (2013) includeerde prospectief 518 kinderen <2 jaar met acute pyelonefritis waarbij kinderen met urogenitale aandoeningen uitgesloten werden. Parenchymafwijkingen na 6 maanden werden gevonden in 20,7%. In 54% werden afwijkende echobevindingen gezien (VUR-geassocieerd, dilatatie, dubbelnier, agenesie). Multivariabele regressie met: leeftijd, geslacht, VUR, recidiverende UWI.
- Hussein (2010) includeerde prospectief 104 kinderen met acute pyelonefritis waarvan in 44% parenchymafwijkingen beschreven werden 6 maanden na acute DMSA. Multivariabele regressie met: leeftijd, geslacht, VUR, pathogeen, polymorfisme TGF en VEGF gen. Voor polymorfisme werd vergeleken met een gezonde controlecohort.

Resultaten Prognostische factoren

Laaggradige VUR

Een systematische review en vier cohortstudies beschrijven laaggradige VUR (graad 1 tot 2) als prognostische factor voor parenchymafwijkingen na een UWI. In de systematische review (Shaikh, 2014) gaf een gepoolde analyse van 9 studies een niet-significant verschil in risico op parenchymafwijkingen voor laaggradige VUR vergeleken met geen VUR. Tevens beschreven 3 cohortstudies (Sheu, 2011; Bush, 2015; Sheu, 2013) geen associatie. Echter beschreef een enkele studie (Hsu, 2016) een significante OR van 6,43 (95% BI 1,69 tot 24,53) VUR I-II versus geen VUR, met zeer grote spreiding in betrouwbaarheidsinterval.

VUR graad III-V

Een systematische review en vijf cohortstudies beschrijven VUR graad III-V als prognostische factor voor parenchymafwijkingen na een UWI. In de systematische review (Shaikh, 2014) gaf een gepoolde analyse van 9 studies een verhoogd risico op parenchymafwijkingen bij een hogere VUR-graad: graad 3 een OR van 2,90 (95% BI 1,48 tot 5,71) en graad 4 tot 5 een OR van 23,70 (95% BI 6,56 tot 85,63). Eveneens beschreef Bush (2016) een hoger risico per toename in graad: graad 3 met OR 2,93 (95% BI 1,64 tot 5,24), graad 4 een OR van 7,85 (95% BI 3,76 tot 16,38) en graad 5 een OR van 103,1 (95% BI 12,53 tot 848,99). Hsu (2016) beschreef een OR van 9,52 (95% BI 3,68 tot 24,64). Swerkersson (2017) beschreef een OR van 4,5 (95% BI 1,3 tot 5,3) bij graad 3-5 voor progressie van parenchymaschade. Echter beschreef een enkele studie (Sheu, 2011) geen associatie met parenchymafwijkingen bij VUR graad III-V.

Verwekker anders dan E. coli

Een systematische review en een cohortstudie met lage bias risico beschrijven een verwekker anders dan *E. coli* als prognostische factor voor parenchymafwijkingen na een UWI. In de systematische review (Shaikh, 2014) werd deze factor in 3 multivariabele modellen berekend, waarbij een significante OR van 2,31 (95% BI 1,36 tot 3,94) en 2,33 (95% BI 1,14 tot 4,76) werd gevonden in de modellen zonder VUR. Echter in het model met VUR (hoogste AUC) gaf een verwekker anders dan *E. coli* geen significante OR voor parenchymafwijkingen. Eveneens beschreef Hussein (2010) dat een verwekker anders dan *E. coli* geen onafhankelijke prognostische factor was in een regressie model welke VUR bevatte.

Recidiverende UWI

Drie cohortstudies beschrijven recidiverende UWI als prognostische factor voor parenchymafwijkingen na acute pyelonefritis. Een retrospectieve studie (Swerkersson, 2017) beschreef een OR van 3,8 (95% BI 1,3 tot 11,5) voor progressie van parenchymafwijkingen. Een prospectieve studie (Sheu, 2013) een OR 4,35 (95% CBI 2,33 tot 8,09) met een hoger risico voor kinderen met recidiverende UWI. Bush (2015) beschreef een hoger risico op parenchymafwijkingen bij kinderen met 2 pyelonefritis episodes voor inclusie (OR 1,92; 95% BI 1,08 tot 3,42) en bij ≥ 3 episodes (OR 2,35; 95% BI 1,40 tot 3,93).

Leeftijd

Een systematische review en vijf cohortstudies beschrijven leeftijd als onafhankelijke prognostische factor voor parenchymafwijkingen na een UWI. Volgens de systematische review (Shaikh, 2014) en 4 cohortstudies (Sheu, 2011; Karavanaki, 2017; Sheu, 2013; Hussein, 2010) is leeftijd geen onafhankelijke prognostische factor van parenchymafwijkingen na UWI. Bush (2015) noemt een minimaal verhoogd risico voor oudere leeftijd (per jaar OR 1,14; 95% BI 1,07 tot 1,21) in een model met VUR. In deze studie werden ook kinderen geïnccludeerd met meerdere UWIs bij inclusie, waarvoor werd gecorrigeerd in de analyse.

Geslacht

Een systematische review en vijf cohortstudies beschrijven geslacht als onafhankelijke prognostische factor voor parenchymafwijkingen na een UWI. Alle studies beschrijven geen significant verschil in risico op parenchymafwijkingen tussen mannelijk en vrouwelijk geslacht.

Procalcitonine

Een systematische review en vier cohortstudies beschrijven een verhoogd PCT als prognostische factor voor parenchymafwijkingen na een acute pyelonefritis. De systematische review (Leroy, 2013) beschrijft op basis van 1011 patiënten waarbij PCT gemeten (n135 met parenchymafwijkingen) een adjusted OR (aOR) van 1,7 (95% BI 1,5 tot 2,0) voor PCT als continue variabele, en bij een afkapwaarde van $PCT \geq 0.5$ een aOR van 3,4 (95% BI 2,1 tot 5,7) met een AUC van 0,75. Er is gecorrigeerd voor VUR. Sheu (2011) beschrijft tevens een hoger risico op parenchymafwijkingen bij verhoogd PCT (OR 3,13; 95% BI 1,55 tot 6,34) met een AUC van 0,94 indien $PCT \geq 3,5$ bij opname en een AUC van 0,96 bij $PCT \geq 1,0$ na behandeling. Hierbij is gecorrigeerd voor andere variabelen zoals VUR en leeftijd. Hsu (2016) noemt PCT als prognostische factor voor parenchymafwijkingen (OR 2,11; 95% BI 1,74 tot 2,57). Twee retrospectieve studies (Lucas-Sáez, 2014, kleine sample size; Karavanaki, 2017, hoog risico op bias) beschrijven een niet-significant verschil in risico op parenchymafwijkingen (OR 1,0; 95% BI 0,9 tot -1,1, en coefficient 0,06; SE 0,03).

C-reactief proteïne

Twee systematische reviews (Shaikh, 2014; Leroy, 2013) en drie cohortstudies beschrijven een verhoogd CRP als prognostische factor voor parenchymafwijkingen na een UWI. Er zijn drie studies die door beide systematische reviews geïnccludeerd zijn. Shaikh (2014) beschrijft een OR van 2,66 (95% BI 1,57 tot 4,52) voor CRP >40 mg/L (n963 kinderen met een UWI waarbij CRP gemeten, n163 met scarring). Leroy (2013) beschrijft een OR van 2,2 (95% BI 1,7 tot 2,9; met een AUC van 0,70) voor CRP als continue variabele (n479 kinderen waarbij CRP gemeten in analyse) die hoger wordt bij CRP als dichotome uitkomstmaat (CRP≥20 geeft een OR van 4,6; 95% BI 2,3 tot 9,4; CRP≥30 van 4,2; 95% BI 2,3 tot 7,9). Echter, drie cohortstudies (Hsu, 2016; Sheu, 2011; Karavanaki, 2017) beschrijven een niet-significant verschil in risico op parenchymafwijkingen (OR 0,90; 95% BI 0,77 tot 1,06 en coefficient 0,00; SE 0,00).

Overige factoren

- In een systematische review (Shaikh, 2014) werd een significant hoger risico op parenchymafwijkingen beschreven bij kinderen met koorts: OR 1,78 (1,05 tot 3,03) met VUR en OR 2,30 (1,56 tot 3,40) zonder VUR.
- In twee cohortstudies werd geen verschil in risico voor parenchymafwijkingen beschreven voor polymorfisme in het ACE gen en het VEGF gen. Het TGFβ-1 509T allel zou mogelijk een voorspeller van parenchymafwijkingen kunnen zijn, onafhankelijk van VUR. (OR 6,1; 95%BI 2,4 tot 15,5).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat laaggradige VUR is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat VUR graad III-V is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat atypische verwekker anders dan *E. coli* is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidiverende UWI is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat leeftijd is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat geslacht is met 0 niveaus verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat procalcitonine is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat CRP is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

Conclusies

- GRADE	De prevalentie van parenchymafwijkingen in de nieren na een acute pyelonefritis bij kinderen ligt tussen de 10 tot 44% (mediaan 18,8; IQR 13,5 tot 26,5).
--------------------	---

	<p>De prevalentie van parenchymafwijkingen na een acute pyelonefritis bij kinderen zonder VUR of met laaggradige VUR ligt tussen de 6 tot 18%. De prevalentie van parenchymafwijkingen bij VUR graad III-V ligt tussen de 14 tot 68%.</p> <p>Bij kinderen zonder VUR of CAKUT komen na een eerste UWI met koorts geen ernstige parenchymafwijkingen voor (DMSA na 2 jaar).</p> <p>De gevonden percentages zijn waarschijnlijk een overschatting in verband met waarschijnlijke selectiebias; de meeste studies bevatten hoge percentage kinderen met VUR graad III-V en kinderen die in het ziekenhuis zijn opgenomen (selectie van kinderen die ernstiger ziek zijn die ook een hogere kans op parenchymafwijkingen hebben) en waarbij DMSA vaker wordt gedaan (exclusie van minder zieke kinderen zonder DMSA).</p> <p><i>Bronnen: (Shaikh, 2014; Leroy, 2013; Shaikh, 2010; Hsu, 2016; Lucas-Sáez, 2014; Sheu, 2011; Bush, 2015; Sheu, 2013; Hussein, 2010; Keren 2015)</i></p>
Redelijk GRADE	<p>Laaggradige VUR (graad 1 tot 2) heeft waarschijnlijk geen hoger risico op parenchymafwijkingen na een acute pyelonefritis.</p> <p><i>Bronnen: (Shaikh, 2014; Hsu, 2016; Sheu, 2011; Bush, 2015; Sheu, 2013)</i></p>
Redelijk GRADE	<p>VUR graad III-V (graad 3 tot 5) heeft waarschijnlijk een hoger risico op parenchymafwijkingen na een acute pyelonefritis, waarbij het risico toeneemt per VUR-graad.</p> <p><i>Bronnen: (Shaikh, 2014; Hsu, 2016; Sheu, 2011; Swerkersson, 2017; Bush, 2015; Sheu, 2013)</i></p>
Redelijk GRADE	<p>Een verwekker anders dan <i>E. coli</i> geeft, onafhankelijk van VUR, waarschijnlijk geen verhoogd risico op parenchymafwijkingen na een acute pyelonefritis.</p> <p><i>Bronnen: (Shaikh, 2014; Hussein, 2010)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker over de associatie tussen recidiverende UWIs en parenchymafwijkingen.</p> <p><i>Bronnen: (Swerkersson, 2017; Bush, 2015; Sheu, 2013)</i></p>
Laag GRADE	<p>Leeftijd waarop een UWI opgelopen wordt lijkt niet voorspellend te zijn voor parenchymafwijkingen.</p> <p><i>Bronnen: (Shaikh, 2014; Sheu, 2011; Karavanaki, 2017; Bush, 2015; Sheu, 2013; Hussein, 2010)</i></p>
Hoog GRADE	<p>Geslacht is geen onafhankelijke voorspeller voor parenchymafwijkingen na een acute pyelonefritis.</p> <p><i>Bronnen: (Shaikh, 2014; Sheu, 2011; Karavanaki, 2017; Bush, 2015; Sheu, 2013; Hussein, 2010)</i></p>

Laag GRADE	Er zijn beperkte aanwijzingen dat een verhoogd procalcitonine voorspellend is voor parenchymafwijkingen na een acute pyelonefritis. <i>Bronnen: (Leroy, 2013; Hsu, 2016; Lucas-Sáez, 2014; Sheu, 2011; Karavanaki, 2017)</i>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	Een verhoogd CRP resulteert waarschijnlijk in een hoger risico op parenchymafwijkingen na een acute pyelonefritis, waarbij het risico toeneemt bij een hoger CRP. <i>Bronnen: (Shaikh, 2014; Leroy, 2013; Hsu, 2016; Sheu, 2011; Karavanaki, 2017)</i>
---------------------------	---

Overwegingen

De huidige vraag dient als informerende literatuur voor de uitgangsvragen met betrekking tot de follow-up van UWI. Voor deze uitgangsvraag volgen geen overwegingen of aanbevelingen. De werkgroep doet een aanbeveling voor het onderzoeken van optreden van parenchymafwijkingen bij de groep patiënten zonder VUR en bij patiënten met recidiverende UWIs.

Aanbevelingen

Bij deze uitgangsvraag zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Literatuur

- Bush, N. C., Keays, M., Adams, C., Mizener, K., Pritzker, K., Smith, W., ... & Snodgrass, W. T. (2015). Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound, in children with febrile UTI. *Journal of pediatric urology*, 11(3), 126-e1.
- Hari, P., Hari, S., Sinha, A., Kumar, R., Kapil, A., Pandey, R. M., & Bagga, A. (2015). Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatric Nephrology*, 30(3), 479-486.
- Hsu, C. C., Tsai, J. D., Ku, M. S., Chen, S. M., Liao, P. F., Hung, T. W., ... & Sheu, J. N. (2016). Antimicrobial Resistance and Diagnostic Imaging in Infants Younger Than 2 Months Old Hospitalized With a First Febrile Urinary Tract Infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 35(8), 840-845.
- Hussein, A., Askar, E., Elsaeid, M., & Schaefer, F. (2009). Functional polymorphisms in transforming growth factor-beta-1 (TGFβ-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(3), 779-785.
- Hussein, A., Elderwy, A. A., Askar, E., Afifi, N., Askar, G., Metwalley, K. A., & Elsaeid, M. (2015). Impact of common functional polymorphisms in renin angiotensin system genes on the risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Journal of pediatric urology*, 11(3), 152-e1.
- Karavanaki, K. A., Soldatou, A., Koufadaki, A. M., Tsentidis, C., Haliotis, F. A., & Stefanidis, C. J. (2017). Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatrica*, 106(1), 149-154.
- Keren, R., Shaikh, N., Pohl, H., Gravens-Mueller, L., Ivanova, A., Zaoutis, L., ... & Pope, M. (2015). Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*, 136(1), e13-e21.

- Leroy, S., Fernandez-Lopez, A., Nikfar, R., Romanello, C., Bouissou, F., Gervais, A., ... & Stefanidis, C. J. (2013). Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics*, 131(5), 870-879.
- Lucas Sáez, E., Lucas-Sáez, E., Ferrando Monleón, S., Ferrando-Monleón, S., Marin Serra, J., Marín-Serra, J., ... & Peris Vidal, A. (2014). Predictive factors for kidney damage in febrile urinary tract infection. Usefulness of procalcitonin. *Nefrología (English Edition)*, 34(4), 451-457.
- Renata, Y., Jassar, H., Katz, R., Hochberg, A., Nir, R. R., & Klein-Kremer, A. (2013). Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. *European journal of pediatrics*, 172(6), 769-774.
- Shaikh, N., Craig, J. C., Rovers, M. M., Da Dalt, L., Gardikis, S., Hoberman, A., ... & Shope, T. (2014). Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA pediatrics*, 168(10), 893-900.
- Shaikh, N., Ewing, A. L., Bhatnagar, S., & Hoberman, A. (2010). Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*, 126(6), 1084-1091.
- Sheu, J. N., Chang, H. M., Chen, S. M., Hung, T. W., & Lue, K. H. (2011). The role of procalcitonin for acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in infants and young children. *The Journal of urology*, 186(5), 2002-2008.
- Sheu, J. N., Wu, K. H., Chen, S. M., Tsai, J. D., Chao, Y. H., & Lue, K. H. (2013). Acute 99mTc DMSA scan predicts dilating vesicoureteral reflux in young children with a first febrile urinary tract infection: a population-based cohort study. *Clinical nuclear medicine*, 38(3), 163-168.
- Swerkersson, S., Jodal, U., Sixt, R., Stokland, E., & Hansson, S. (2017). Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatric Nephrology*, 32(10), 1907-1913.

Bijlagen bij module 5.1

Evidencetabellen

Evidence table for prognostic studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Shaikh, 2014	<p>Type of study: Meta-analysis</p> <p><i>Literature search</i> MEDLINE, EMBASE. 1950 to 2011</p> <p>A: Bressan, 2009 B: Craig, 1998 C: Hoberman, 1999 D: Kotoula, 2009 E: Levtschenko, 2001 F: Montini, 2007 G: Prat, 2003 H: Taskinen, 2005 I: Tuerlinckx, 2005</p> <p><i>Study design</i> Six observational and 3 RCT's.</p> <p><i>Setting and Country:</i> in- and outpatient setting in Europe, Australia and United States</p>	<p>Inclusion criteria: children aged 0-18 yr; first UTI; DMSA >5 mo</p> <p>509/1054 (48%) temp>39 163/1247 (13%) VUR III-V 8,4 % non E Coli pathogen Abnormal US 224/1126 (20%)</p> <p>Exclusion criteria: If UTI was not the main inclusion criterium, only neonates included, VUR, n < 25, >30% loss to follow-up.</p> <p><u>N, age range (mo)</u> A: 72, 0.2-36 B: 304, 0-60 C: 309, 1-24 D: 57, 2-108 E: 80, 1.5- 180 F: 450, 1-84 G: 77, 1-144 H: 62, 0.2-186 I: 68, 1-168</p> <p>Total patient group N= 1280 64.6% Female 48.1% fever Abnormal US 19.9%</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Scarring on DMSA: any photopenia with or without a change in the renal contour</p> <p>PMN = polymorphonuclear cell count % CRP = C-reactive protein mg/L</p> <p>US no clear definition</p>	<p>Endpoint of follow- up: DMSA >5mo</p> <p>For how many studies were no complete outcome data available? N (%): 14/23 (61%)</p> <p>The authors of the other 14 articles did not respond to requests for data or could not provide data. Studies with >30% loss to follow-up were excluded.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Renal scarring (n 1280)</u> 199 (15.5%) of first UTI 97 (19.1%) of febrile UTI 59 (10.7%) of non-febrile UTI VUR none 98 (11.1%) VUR I-II 35 (17.5%) VUR III 30 (26.8%) VUR IV+V 35 (68.6%)</p> <p><u>2. Associated factors</u> Multivariate model OR (95% CI) Model A: Temperature $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 2.30 (1.56-3.40), $P < .001$ Organism other than <i>E.coli</i> 2.31 (1.36-3.94), $P .002$ Abnormal ultrasound 3.61 (2.42-5.37), $P < .001$ Accuracy sens/spec Score ≥ 1 84.6 / 40.8 Score ≥ 2 44.9 / 82.4</p> <p>Model B: Temperature $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 1.81 (1.08-3.03), $P .03$ Organism other than <i>E.coli</i> 2.33 (1.14-4.76), $P .02$ Abnormal ultrasound 2.13 (1.22-3.72), $P .01$</p>	<p>In some of the included studies, a late renal scan was not performed if results of an early scan were shown to be normal. These children were presumed to have a normal outcome on the renal scan.</p> <p>Multivariate regression models A: routine clinical practice variables The Hosmer-Lemeshow goodness of fit χ^2 is 0.83; the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve is 0.69 (95%CI, 0.65- 0.73). B: addition of serum inflammatory markers. χ^2 is 0.46; AUC ROC 0.72 (95%CI, 0.67-0.77). C: addition of VUR χ^2 is 0.17; the area under the ROC curve is 0.74 (95%CI, 0.69-0.79). Variable CRP overlapping analysis with Leroy, 2013</p> <p>Predictors included: age, sex, temperature at diagnosis, duration of fever before presentation, grade of VUR, the organism (<i>Escherichia coli</i>)</p>

					<p>PMN count >60% 2.17 (1.33-3.56), P <.01 CRP level >40 2.66 (1.57-4.52), P <.01</p> <p>Accuracy sens/spec Score ≥2 87.0 / 42.5 Score ≥4 43.0 / 84.4</p> <p>Model C: Temperature ≥39°C 1.78 (1.05-3.03) P .03 Female sex 1.89 (1.03-3.48) P .04 PMN count >60% 2.34 (1.40-3.93) P <.01 VUR III 2.90 (1.48-5.71) P <.01 VUR IV-V 23.70 (6.56-85.63) P <.01</p> <p>Accuracy sens/spec Score ≥3 82.0 / 49.2 Score ≥5 49.0 / 87.8 Not independently associated factors Age, sex, VUR I-II, duration of fever before presentation</p>	vs other), results of renal ultrasonography (normal vs any abnormality), and levels of inflammatory markers.
Leroy, 2013	<p>Type of study: Meta-analysis Objective: individual patient data to investigate PCT as a predictor for both APN and renal scarring in children with a febrile UTI</p> <p><i>Literature search</i> MEDLINE</p>	<p>Inclusion criteria: children aged 0-18 yr; febrile UTI; PCT measured; DMSA >3 mo</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N= 1011 mean age (SD) 26.66 mo (33.8) VUR ≥3 10.4%</p> <p><u>N, median age (IQR)</u></p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Renal scarring late DMSA No clear definition of APN</p> <p>PCT = procalcitonin (ng/mL) CRP = c-reactive protein (mg/L) WBC = white blood cell</p>	<p>Endpoint of follow-up: DMSA >3 mo later</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 9 (69.2%) centers performed both early and late DMSA scans.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Renal scarring (n 1011)</u> 135/1011 (13.4%) of febrile (>38graden) UTI 135/525 (25.7%) of APN with abnormal acute DMSA</p> <p><u>2. Associated factors</u> Multilevel regression model Adjusted OR (95% CI) PCT as a continuous variable</p>	<p>Multilevel logistic regression model PCT: N= 479 patients. The final multivariate model was based on PCT and high-grade VUR; PCT was transformed as follows to assess the model linearity assumption: ln (PCT/100) + 3.293186643. CRP: N= 478 patients. The final multivariate model was based on CRP and high-grade VUR; CRP was transformed in the</p>

	<p>January 1993 to September 2011.</p> <p>A: Belhadj-Tahar, 2008 B: Benador, 1998 C: Bressan, 2009 F: Gervaix, 2001 G: Güven, 2006 H: Pecile, 2004 I: Tuerlinckx, 2005 K: Gürgöze, 2005 L: Karavanaki, 2007 N: Kotoula, 2009 O: Kotoula, 2009 P: Galetto-Lacour, 2003 Q: Andreola, 2007</p> <p>Funding postdoctoral fellowship grant from the French Society of Nephrology and from the Fondation Bettencourt.</p>	<p>A: 59, 20.0 (8.8–64.9) B/F/P: 59, 8.9 (2.4–21.5) C/Q: 61, 4.5 (1.1–9.8) G: 23, 48.0 (24.0–72.0) H: 79, 8.0 (4.0–17.5) I: 52, 37.2 (12.5–78.4) K: 76, 30.0 (10.5–72) L: 59, 0.6 (0.2–2.0) N/O: 57, 16.0 (7.0–40.0)</p>	<p>count (cell/mm3)</p>		<p>1.7 (1.5–2.0), P < .0001 PCT as a binary variable (≥0.5) 3.4 (2.1–5.7), P < .0001 CRP as a continuous variable 2.2 (1.7–2.9), P < .0001 CRP as a binary variable (≥20) 4.6 (2.3–9.4), P < .0001 CRP as a binary variable (≥30) 4.2 (2.3–7.9), P < .0001 WBC count as a continuous variable 1.0 (1.0–1.0), P < .0001 WBC count, binary variable (≥15 000) 2.1 (1.3–3.3), P < .0001</p> <p>Diagnostic accuracy AUC ROC PCT as continuous variable 0.75 (95% CI: 0.70–0.80) CRP 0.70 (95% CI: 0.65–0.76) WBC 0.66 (95% CI: 0.60–0.72)</p>	<p>same purpose as above into: ln (CRP/100) + 0.439036841. WBC: 478 patients. The final multivariate model was based on WBC count and high-grade VUR.</p> <p>Significant heterogeneity</p>
Hsu, 2016	<p>Type of study: Prospective cohort study Objective: to study clinical characteristics of children <2 mo and > 2 mo with first febrile UTI</p> <p>Setting: Urban tertiary referral center and</p>	<p>Inclusion criteria: Children ≤24 mo; first febrile UTI (Temp > 38)</p> <p>Exclusion criteria: Previous UTI, urinary tract or neurologic abnormalities known to be associated with recurrent UTIs or renal damage.</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Presence of focal or generalized areas of persistent uptake</p> <p>If there was an abnormal acute DMSA scan, a late DMSA scan was obtained at least 6</p>	<p>Endpoint of follow-up:</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 0</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Renal scarring</u> 111/388 (28.6%) of febrile UTI No VUR, febrile UTI: 16,7% 26% of Group A 29% of Group B VUR 68 (52.3%) VUR 0-II 51 (17.3%) VUR III-V 60 (64.5%)</p>	

	<p>academic teaching hospital, hospitalized</p> <p>Country: Taiwan</p> <p>Source of funding: Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan and National Science Council</p>	<p>N= 388 Group A 61 Group B 327 Abnormal US: 33.5% VUR 33.5% VUR III-V 24% 14% non E coli Mean age \pm SD: Group A aged \leq2 mo 34.9 \pm 14.1 d Group B aged 2–24 mo 7.0 \pm 5.0 mo</p> <p>Sex: % M / % F Group A 77/23 Group B 63/37</p>	<p>mo after the acute infection</p>		<p><u>2. Associated factors</u> Multivariate logistic analysis OR (95% CI) Procalcitonin 2.114 (1.740–2.568) P <0.001 VUR I-II 6.433 (1.688–24.525), P 0.006 VUR III-V 9.522 (3.679–24.641), P <0.001 Abnormal ultrasound OR (95 CI) 6.680 (2.860–15.605) P <0.001</p> <p>Not associated factors age, sex, CRP, WBC</p>	
Lucas-Sáez, 2014	<p>Type of study: Retrospective multicenter study</p> <p>Setting: In-patient setting</p> <p>Country: Spain</p> <p>Source of funding:</p>	<p>Inclusion criteria: Children, febrile UTI, PCT measurement, early or late DMSA.</p> <p>Exclusion criteria: Uropathy, previous UTI</p> <p>N= 219 N= 99 abnormal acute DMSA</p> <p>Age range 1-14 wks Sex: 40% M / 60% F US disorders 27%</p> <p>Other important characteristics (confounders and effect modifiers): only late DMSA if pathological early DMSA</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Pathological DMSA defined as focal or diffuse areas of uptake defects, without evidence of cortical loss.</p> <p>PCT = procalcitonin (ng/mL)</p>	<p>Endpoint of follow-up: Late DMSA 9 mo after early DMSA</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 22 (10%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Renal scarring</u> 22/219 (10.1%) of febrile UTI</p> <p><u>2. Associated factors</u> Non-conditional logistic regression PCT non-significant OR 1.0 (95% CI 0.9-1.1, P=.6),</p> <p>PCT AUC ROC OR 0.62 (95% CI 0.44-0.80)</p> <p>Accuracy PCT Cutoff \geq0.85 Sens 80% Spec 30</p> <p>Cutoff \geq1.17</p>	<p>No statistically significant association was observed between PCT and renal scarring.</p>

					Sens 80% Spec 37%	
Sheu, 2011	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting: In-patient</p> <p>Country: Taiwan</p> <p>Source of funding: National Science Council, Taiwan, and Chung Shan Medical University Hospital</p>	<p>Inclusion criteria: Children <2 yrs; febrile UTI: APN and lower UTI</p> <p>Exclusion criteria: history of UTI, kidney or bladder disease or other coincidental infections</p> <p>N= 112</p> <p>Median age: 5.0 mo Sex: 59% M / 41% F US abnormal 21% VUR 32% VUR III-V 21%</p> <p>Other important characteristics (confounders and effect modifiers): Only late DMSA >6 mo in APN cases</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>APN: DMSA focal or diffuse areas of decreased uptake without evidence of cortical loss</p> <p>mild lesions = <10% surface area moderate lesions = 10-30% severe lesions = >30%</p> <p>PCT = procalcitonin (ng/mL) ≥0.5 ng/ml was considered abnormal</p>	<p>Endpoint of follow-up: 3 yrs</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 4 (5%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Late DMSA not performed in 36 lower UTI patients. 4 APN patients excluded due to interim UTI</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Renal scarring</u> 34/112 (30.4%) of febrile UTI</p> <p><u>2. Associated factors</u> Multivariate logistic regression OR (95% CI) Age 1.085 (0.851–1.583), P .510 Gender 0.261 (0.024–2.790), P .267 PCT 3.133 (1.549–6.336), P .001 CRP 0.903 (0.769–1.060), P .211 WBC1.000 (1.000–1.000), P .230 Post treatment PCT 2.451 (1.368–4.389), P 0.003 VUR I-II 0.051 (0.000–27.294), P .353 VUR III-V 0.354 (0.045–2.780), P .324 Early DMSA moderate lesions 0.568 (0.050–6.445), P .648 Early DMSA severe lesions 0.897 (0.067–11.99), P.935</p> <p>Accuracy PCT Cutoff 3.5 at hospitalization Sens 94.1 / Spec 94.7 /pos LR 17.8 AUC 0.942, p <.001 Cutoff 1.0 post treatment</p>	<p>21% abnormal US: n= 89 normal n= 20 hydronephrosis n= 2 duplex kidney n= 1 unilateral renal agenesis not included in regression analyses</p>

					Sens 67.6 / Spec 94.7 / pos LR 12.8 AUC 0.963, P <.001	
Swerkersson, 2017	Type of study: Retrospective cohort study Setting: Emergency room Country: Sweden Source of funding: Non reported	Inclusion criteria: Children <2 yr; first symptomatic UTI; damage on early DMSA Exclusion criteria: asymptomatic bacteriuria, urinary tract obstruction, urogenital malformation, neurogenic bladder, and severe neurological or systemic disease N= 1003 DMSA performed in 869 patients (selection and further 91 excluded because scan < 3 months. 3/91 moderate/pronounced damage). 575/778 scans were normal Median age: 3 / 8 mo Sex: 45% M / 55% F Other important characteristics (confounders and effect modifiers): Acute normal DMSA included in no scarring group.	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: Kidneys were classified as normal if differential renal function (DRF) was ≥45% and no uptake defect, as a minor defect if DRF was ≥45% with one or more uptake defects, as a moderate defect if DRF was 40-45%, and as a pronounced defect if DRF <40%.	Endpoint of follow-up: >2 yrs DMSA >90 days after acute DMSA For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 100 (49%) Reasons for incomplete outcome data described? No follow-up DMSA (77% minor early damage), kidney anomalies	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. Renal scarring</u> 203 /778 (selected patients)(26%) of sympt UTI <u>DMSA > 2 yrs after index UTI</u> <u>Regression 20/103 (20%) and progression 20.103.</u> <u>Unchange 63/103.</u> <u>2. Factors associated with progression</u> Multivariable logistic analysis OR (95% CI) VUR grade III-V 4.5 (1.3–15.3), P .011 Recurrent UTI 3.8 (1.3–11.5), P.001 Not associated Organism other than <i>E.coli</i> , early renal damage	Area under the ROC curve was 0.77 with the variables in the multivariable model. In the analyses, the progression group is compared with the combined groups of regression and unchanged damage compared to early DMSA.
Karavanaki, 2017	Type of study: Retrospective observational study	Inclusion criteria: Children <24 mo; first febrile UTI; DMSA	Describe prognostic factor(s) and method of measurement:	Endpoint of follow-up: 1 yr	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	Model characteristics R2 = 0.678, F(9,16) = 3.75, p = 0.0104.

	<p>Setting: In-patient</p> <p>Country: Greece</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p>Exclusion criteria: previous UTI, relevant severe urinary tract abnormality, received any antibiotics prior to admission</p> <p>N= 148</p> <p>Median age: 2.4 mo US abnormal: 30% VUR I-II 6.1% VUR III-IV 14.2% Sex: 48-68% M</p> <p>Other important characteristics (confounders and effect modifiers): only late DMSA if pathological early DMSA</p>	<p>DMSA 6mo-1yr grade 1: parenchymal lesions, grade 2: mild photopenia <25% of one kidney grade 3: moderate or severe photopenia, 25–50% of one kidney or mild involvement in both kidneys grade 4: for moderate or severe photopenia > 50% of both</p> <p>Permanent scars on the follow-up scan: volume loss in conjunction with wedge-shaped defects or thinning and flattening of the cortex</p> <p>FBT= duration of fever before treatment</p>	<p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 26 (34%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? N 9 parental refusal late DMSA N 17 loss to follow-up</p>	<p><u>1. Renal scarring</u> 34/244 (13.9%) of febrile UTI</p> <p><u>2. Associated factors</u> Multiple regression analysis Coefficient (SE coef) P Non-significant: Age 0.011 (.033), P .75 Gender 0.032 (.173), P .85 WBC -0.000 (.000), P .28 ANC 0.000 (.000), P .55 CRP 0.002 (.0018), P .35 PCT 0.056 (.034), P .12 US 0.077 (.191), P .69 VUR 0.040 (.199), P .84 Significant: FBT ≥72 hours 0.629 (.192), P .005</p>	
Hussein, 2015	<p>Type of study: Prospective</p> <p>Setting: In-patient</p> <p>Country: Egypt</p> <p>Source of funding: scholarship grant from the Culture Affairs and Missions Sector, Assiut University,</p>	<p>Inclusion criteria: Children; acute pyelonephritis APN</p> <p>Exclusion criteria: previous UTI, urinary tract operation or indwelling catheter; chronic infections or diabetes; and urinary anomalies other than VUR.</p> <p>N= 414 UTI N= 112 abnormal acute DMSA</p> <p>Mean age ± SD:</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>APN: urinary symptoms and/or fever, pyuria and/or bacteruria on urine analysis, culture proven infection, and DMSA-confirmed APN</p> <p>Renal scars: loss of the contour or cortical thinning on DMSA</p>	<p>Endpoint of follow-up: 4-6 mo</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 8/112 (7%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Incomplete data, refusal to participate,</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Renal scarring</u> 46/414 (11.1%) of febrile UTI</p> <p><u>2. Associated factors N 104</u> Multivariate logistic regression VUR OR 6.82, (95% CI 2.78-16.76) P .001</p> <p>No independent risk factor ACE gene D allele</p>	<p>Logistic regression (interaction model): On comparing the crude VUR risk (OR 6.82) with its risk adjusted to DD allele (OR 6.72, 95% CI 2.723-16.56), we found minimal confounding effect. Moreover, despite being significant (P .029), the interaction of DD genotype with VUR is less likely to occur (OR 0.12, 95% CI 0.018-0.81).</p> <p>Abnormal US 14% parenchymal echogenicity</p>

	and by a grant from the Dietmar Hopp Foundation to Center for Child and Adolescent Medicine, Heidelberg, Germany	Scarring 62.4 ± 45.6 mo VUR 35.6% VUR IV-V 17.3%	US abnormal: parenchymal echogenicity or dilatation of renal pelvis/ureter	or dropping the follow-up.	OR 6.1 (95% CI 0.878-19.7) P .05 DD genotypes OR 2.4, (95% CI 0.81-7.25) P .10	22% dilatation renal pelvis + ureter
Bush, 2015	<p>Type of study: Cross-sectional study</p> <p>Objective: determine test characteristics US for detecting renal damage using DMSA as gold standard.</p> <p>Setting: In-patient</p> <p>Country: United States</p> <p>Source of funding: None</p>	<p>Inclusion criteria: children 0-18 yr, at least one febrile UTI, US and DMSA</p> <p>46% >1 febrile UTI 34% VUR III-V, no VuR 22%</p> <p>Exclusion criteria: solitary kidney, ectopic ureter, ureterocele, PUV, prune belly syndrome, neurogenic bladder</p> <p>N= 618</p> <p>Median age: 3.4 yr US abnormal 17% Sex: 21% M / 79% F</p> <p>Other important characteristics (confounders and effect modifiers):</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>abnormal DMSA: any focal uptake defects and/or ipsilateral renal function <44%</p> <p>US = ultrasound US abnormal: hydronephrosis; hydroureter ≥7 mm in transverse diameter; renal scar defined by abnormal focal renal contour with parenchymal thinning; and/or size discrepancy ≥1 cm between kidneys</p>	<p>Endpoint of follow-up: >3 mo</p> <p>On average, DMSA 3.5 mo after baseline US.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 0</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>2. Associated factors</u> Multiple logistic regression Model A OR (95% CI) Abnormality on US 3.1 (1.8-5.2) VUR Grade III 2.93 (1.64-5.24) VUR Grade IV 7.85 (3.76-16.38) VUR Grade V 103.1 (12.53-848.99) 2 Baseline FUTIs 1.92 (1.08-3.42) ≥3 Baseline FUTIs 2.35 (1.40-3.93) Age (per year) 1.14 (1.07-1.21) VUR I-II and gender not associated</p> <p>Univariate analysis US prediction for scarring Sens 34% Spec 88% PPV 47% NPV 81% FN 19%</p>	<p>Selected cohort. Not suitable to estimate percentage parenchymal damage.</p> <p>Model A with VUR status included model AUC = 0.762</p> <p>Model B without VUR status model AUC = 0.685 (not shown)</p>

Sheu, 2013	<p>Type of study: Prospective cohort study</p> <p>Setting: Tertiary center</p> <p>Country: Taiwan</p> <p>Source of funding: National Science Council of Taiwan and Chung Shan Medical University Hospital</p>	<p>Inclusion criteria: Children <2yr, first febrile UT</p> <p>Exclusion criteria: history of UTI, kidney, bladder, or urogenital disease; any other coincidental infections</p> <p>N= 518 N= 282 abnormal acute DMSA</p> <p>Median age: 5 mo Sex: 61% M / 39% F Abnormal US: 54% VUR 32.3%</p> <p>Other important characteristics (confounders and effect modifiers): Only DMSA >6mo if abnormal acute DMSA</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p>Renal scarring: focal or generalized areas of persistent diminished uptake at the same locations as in the acute DMSA and/or loss of the contour of the kidney or cortical thinning with reduced volume</p>	<p>Endpoint of follow-up: For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 45 (7%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? VCUG not performed (n24) DMSA not performed (n10) lost to follow-up (n11)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Renal scarring</u> 107/518 (20.7%) of febrile UTI</p> <p><u>2. Associated factors</u> Multivariate logistic regression Predictors new renal scars OR (95 CI) VUR Grade III-V 2.49 (1.42-4.37), P .001 UTI recurrence 4.35 (2.33-8.09), P<.001</p> <p>Not associated: Age 1.34 (0.64-2.78), P .442 Sex 0.83 (0.47-1.38), P .433 VUR I-II 0.62 (90.27-1.44), P .266</p>	<p>Abnormal US n= 130 VUR associated abnormality n= 109 dilatation n= 4 duplex kidney n= 2 unilateral agenesis n= 15 dysplastic kidney</p>
Hussein, 2010	<p>Type of study: Prospective observational study</p> <p>Setting: In-patient children's hospital</p> <p>Country: Egypt</p> <p>Source of funding: scholarship grant from the Culture Affairs and Missions</p>	<p>Inclusion criteria: Children; APN DMSA confirmed</p> <p>Exclusion criteria: N= 104</p> <p>Mean age ± SD: 4.7yr ± 3.4 VUR 35.6%</p> <p>Sex: 61% M / 39% F</p> <p>Other important characteristics (confounders</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p>	<p>Endpoint of follow-up: 6 mo after initial scans</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): -</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Renal scarring</u> 46/104 (44%)</p> <p><u>2. Associated factors</u> Multivariate logistic regression VUR OR 12.4, CI 3.8–40, P < .001 TGFB-1 -509T allele OR 6.1, CI 2.4–15.5, P < .001</p>	<p>Initial DMSA found 19 patients with renal scarring, late DMSA found 46.</p> <p>Three single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the TGFB-1 (-800 A/G, -509 C/T and 869 C/T) and four SNPs in the VEGF gene (-2578 C/A, -1154 G/A, -460 T/C and +405 G/C) were genotyped in all subjects.</p>

	Sector, Assiut University and from the Dietmar Hopp Foundation	and effect modifiers): all received follow-up DMSA			Age, gender, the type of causative organism and the other tested SNPs were not independently predictive of renal scarring	
--	--	--	--	--	---	--

Abbreviations: PMN, polymorphonuclear cell count; VUR, vesicoureteral reflux; APN, Acute pyelonephritis; DMSA, dimercaptosuccinic acid; MPV mean platelet volume, CRP C-reactive protein, WBC white blood cell, ESR erythrocyte sedimentation rate.

Table of quality assessment – prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)
Shaikh, 2014	Yes, clearly defined selection criteria: only first UTI without VUR, studies excluded if UTI was not the main inclusion criterium	Yes, DMSA > 5 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined	Yes, clearly defined	Yes, several attempts for data request described. Number of scarring in excluded studies not significantly different.	Yes, multivariate model
Leroy, 2013	Yes, clearly defined selection criteria: only febrile UTI	Yes, DMSA > 3 months	Unclear, scarring on DMSA not clearly defined	Yes, clearly defined	Yes, low loss to follow-up	Yes, multivariate model
Shaikh, 2010	Yes, clearly defined selection criteria: only febrile UTI	Yes, DMSA > 5 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined	Yes, clearly defined	Yes, only low loss to follow-up studies included	Yes, random effects model
Hsu, 2016	Yes, clearly defined selection criteria: only first UTI.	Yes, DMSA > 6 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined. Blinded observers.	Yes, clearly defined	Yes, only late DMSA if acute damage: 'unnecessary and unethical to perform a late DMSA study on patients with previously normal scans'	Yes, multivariate model
Kitao, 2015	No, Selective selection, only patients with high risk for scarring	Yes, DMSA > 4 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined. Blinded observers.	Yes, clearly defined	Yes, low loss to follow-up	Yes, multivariate model
Lucas-Sáez, 2014	Yes, clearly defined selection criteria: only febrile UTI. Retrospective study.	Yes, DMSA > 9 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined	Yes, clearly defined	Yes, low loss to follow-up	Yes, multivariate model

Sheu, 2011	Yes, clearly defined selection criteria: only febrile UTI	Yes, DMSA > 6 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined	Yes, clearly defined	Yes, low loss to follow-up	Yes, multivariate model
Swerkersson, 2017	Yes, only first-time symptomatic UTI	Yes, DMSA > 3 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined	Yes, clearly defined	No, 46% no late DMSA despite acute damage (77% minor damage)	Yes, multivariate model
Karavanaki, 2017	Yes, clearly defined selection criteria: only febrile UTI however retrospective study	Yes, DMSA > 6 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined	Yes, clearly defined	No, 34% loss to follow-up	Yes, multivariate model
Hussein, 2015	Yes, clearly defined criteria: only DMSA confirmed APN	Yes, DMSA > 4 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined	Yes, clearly defined	Yes, low loss to follow-up	Yes, multivariate model
Bush, 2015	No, only 54% first UTI, 46% several baseline UTI. However included as variable in regression model.	Yes, DMSA > 3 months (average 3.5)	Yes, scarring on DMSA clearly defined	Yes, clearly defined	Yes, low loss to follow-up	Yes, multivariate model
Sheu, 2013	Yes, clearly defined selection criteria: only febrile UTI	Yes, DMSA > 6 months	Yes, scarring on DMSA clearly defined	Yes, clearly defined	Yes, low loss to follow-up	Yes, multivariate model
Hussein, 2010	Yes, clearly defined criteria: only DMSA confirmed APN	Yes, DMSA > 6 months	Unclear definition, however blinded observers.	Yes, clearly defined	Yes, no loss to follow-up	Yes, multivariate model

A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2

A2: Prospective inception cohort* (patients enrolled at same point in disease course), adequate study size and follow-up (≥80%), adequate control for confounding and no selective loss to follow-up

B: Prospective cohort* but not fulfilling all criteria for category-A2, retrospective cohort study or, case-control study, or cross-sectional study

C: non-comparative study

* untreated controls from a RCT can also be considered as a cohort.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – april 2018	<p>1 exp Urinary Tract Infections/ or 'urinary tract infection*.ab,ti. or ((genitourinary or urogenitalis or urinary or urine or urologic) adj3 infect*).ab,ti. (64089)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2221957)</p> <p>3 ((kidney or renal or parenchyma) adj2 (scar* or damage or defect)).ab,ti. (15713)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (1123)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2010 -Current") (309)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (351930)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1748321)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (2957468)</p> <p>9 5 and 6 (30)</p> <p>10 5 and 7 (57)</p> <p>11 5 and 8 (171)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (207)</p> <p>= 207</p>	290
Embase (Elsevier)	<p>('urinary tract infection'/exp OR 'urinary tract infection*.ab,ti OR (((genitourinary OR urogenitalis OR urinary OR urine OR urologic) NEAR/3 infect*):ab,ti))</p> <p>AND (((((infan* OR newborn* OR new) AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR 'school'/exp) AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under) AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm* OR 'pediatrics'/exp OR child*:ab,ti)</p> <p>AND ('kidney scar'/exp OR (((kidney OR renal OR parenchyma) NEAR/2 (scar* OR damage OR defect)):ab,ti))</p> <p>AND (english)/lim AND (2010-2018)/py NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><i>Systematische reviews:</i> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><i>RCT's:</i> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p>	

	<p><i>Observationeel onderzoek:</i> 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p>	
	= 219	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Mogelijke systematische reviews	
Weitz 2017	geen UWI populatie
Schlager 2016	narrative review
Greenfield 2016	populatie is VUR op profylaxe
Wang, 2015	niet uitsluitend VUR na UWI
Strohmeier, 2014	interventie studie, geen aparte resultaten voor placebo groep
Paintsel	narrative review
Toffolo, 2012	geen scarring outcome, past beter bij 4.15
Fitzgerald, 2012	interventie studie, geen aparte resultaten voor placebo groep
Canning, 2012	reactie op studie
Zaffanello 2013	niet uitsluitend VUR na UWI
nasir, 2011	management narrative review
Nagler, 2011	interventie studie, geen aparte resultaten voor placebo groep
Dai, 2010	interventie studie, geen aparte resultaten voor placebo groep
Mogelijke RCT's	
Pietrzak-Stelasiak 2017	focus op imaging methode scarring
Nordenstrom 2017	vergelijking 2 interventies (endoscopic vs profylaxis)
Lee 2017	narrative review
Kawai 2017	profylaxe arm
Supavekin 2016	prognostische factoren scarring alleen in n17
Shaikh 2016	interventiearm meegenomen
Shaikh 2016	overlap 15. Shaikh, geen toevoegende outcome
Schwaderer 2016	ook profylaxe arm
Mattoo 2016	interventie arm meegenomen in analyses
Hung 2016	focus op imaging methode scarring
Tekin 2015	regressie op n=17
Mattoo 2015	not designed to address renal scarring as a primary study endpoint
Mathews 2015	narrative review
Kitao 2015	geen relevante outcomes
Jackson 2015	narrative review
Seo, 2014	gaat niet over lange termijn scarring, DMSA binnen 5 dagen
Sammour 2014	niet over kinderen met 'gewone' UWI
Investigators, 2014	dezelfde studie als 43. Hoberman
Hoberman, 2014	dezelfde studie als Shaikh en Keren
Hari, 2014	zelfde studie als 43
Brandström, 2014	narrative review
Akhtar, 2014	niet over kinderen met UWI
Supavekin, 2013	gaat niet over lange termijns scarring
Drnasin, 2013	gezonde kinderen zonder UWI
Yilmaz, 2012	niet uitsluitend scarring na UWI
Tramma, 2012	deel populatie ontving profylaxe
Park, 2012	narrative review, mogelijk wel interessant voor overwegingen?
Beiraghdar, 2012	lange termijn scarring niet duidelijk beschreven per leeftijdsgroep
Beetz, 2012	narrative review
Wittenhagen, 2011	gaat niet over lange termijn scarring, DMSA binnen 5 dagen
Preda, 2011	vergelijkt methoden

Jaksic, 2011	gaat niet over lange termijn scarring
Boubnova, 2011	chirurgische interventie + profylaxe, geen regressie analyse
Ayazi 2011	interventie studie
Sillén, 2010	niet uitsluitend VUR na UWI
Cheng, 2010	niet over kinderen met 'gewone' UWI
Brandström, 2010	alleen VUR graad III-V, niet uitsluitend na UWI
Mogelijke diverse designs	
García Nieto, 2018	niet over kinderen met 'gewone' UWI
Ozen 2017	vergelijking methoden, deel populatie ontvangt profylaxe, geen onderscheid in resultaten
Byun, 2017	primary VUR, onduidelijk of alleen door UWI opgevallen VUR
Yilmaz, 2016	retrospectief, niet uitsluitend na UWI
Swerkersson, 2016	analyse voor outcome bacterial count
Han 2016	gaat niet over lange termijn scarring, DMSA binnen 5 dagen
Lee, 2015	alleen n=12 renal scarring
snodgrass, 2013	21/500 VUR zonder UWI
Rodríguez 2013	n=8 renal scarring
Mir, 2013	nightly dosis profylaxis voor deel populatie, onduidelijke rapportage
Hunziker 2013	niet uitsluitend VUR na UWI
Chen 2013	niet uitsluitend VUR na UWI
Berger 2013	vergelijking diagnostische methoden
Ipek 2012	VUR als outcome, geen scarring
Akil 2012	geen % scarring, geen regressie analyse
Mohammadjafari, 2011	n=10 renal scarring
Cheng 2011	niet uitsluitend na UWI
Avlan 2011	niet uitsluitend UWI populatie
spasojevidimitrijeva 2010	n=16 renal scarring
Savidou 2010	n=15 renal scarring
Gokce 2010	niet uitsluitend UWI populatie

5.2 Parenchymafwijkingen risicofactor complicaties

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de voorspellende waarde van parenchymafwijkingen op DMSA (of andere voorspellende factoren) voor het ontwikkelen van lange termijn complicaties?
2. Wat is de voorspellende waarde van andere klinische factoren?

Inleiding

In de vorige richtlijn was de vraag: Wat is het risico op nier-gerelateerde morbiditeit bij kinderen die parenchymafwijkingen in de nieren hebben ontwikkeld. Om te bepalen of DMSA ter opsporing van parenchymafwijkingen gerechtvaardigd is, is het van belang om te weten of parenchymafwijkingen een additioneel risico geven op lange termijn complicaties, al dan niet in combinatie met aanwezigheid van andere risicofactoren.

Deze vraag overlapt deels met module 4. Deze was gericht op het kwantificeren van lange termijncomplicaties na UWIs op kinderleeftijd. Een risicogroep is de groep met kinderen met parenchymafwijkingen, die in deze module nader werd onderzocht, gezien het belang voor de aanbeveling omtrent het verrichten van DMSA ter opsporing van parenchymafwijkingen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

- P: patiënten met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd;
I: prognostische factoren: 1. Parenchymafwijkingen op DMSA; 2. Parenchymafwijkingen op DMSA en of andere risicofactoren (VUR, leeftijd, geslacht);
O: lange termijn complicaties na UWI op de kinderleeftijd.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de volgende lange termijn complicaties voor de besluitvorming als kritieke uitkomstmaten: verminderde nierfunctie, hypertensie en obstetrische complicaties.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: 1. verminderde nierfunctie gedefinieerd als een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van < 80 mL/min/1.73 m², afname van GFR t.o.v. controlegroep, chronische nierinsufficiëntie of niertransplantatie. 2. Hypertensie gedefinieerd als een systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg. 3. Obstetrische complicaties gedefinieerd als zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, proteïnurie. Premature partus en foetale groeivertraging werden aanvankelijk ook meegenomen als obstetrische complicaties maar de werkgroep definieerde deze niet als relevante uitkomstmaten wegens beperkte literatuur en vermoedelijk weinig gerelateerd risico.

De werkgroep definieerde vooraf geen klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) is op 13 september 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en overige designs. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 573 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: UWI op de kinderleeftijd, lange termijn complicaties. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 20 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden

vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 9 studies definitief geselecteerd.

Negen onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Gebäck (2014; 2015) beschreef de bloeddruk en nierfunctie van 86 vrouwen met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd en een klinisch risico op complicatie (te weten parenchymafwijkingen in de nieren of recidiverende UWIs), gemeten op een mediane leeftijd van 27 jaar en 41 jaar. In dit cohort hadden 58 vrouwen parenchymafwijkingen op DMSA bij inclusie, 47 met unilaterale en 9 met bilaterale parenchymafwijkingen. Bloeddruk werd gemeten met 24uurs ambulante meting, nierfunctie met klaring van $^{51}\text{Cr-EDTA}$. In deze groep had 59% VUR, waarvoor 21% chirurgische reïmpantatie onderging (op onbekende leeftijd). Tevens werden obstetrische complicaties beschreven (Gebäck, 2016) van 72 vrouwen uit dit cohort met en zonder parenchymafwijkingen.

Yiee (2010) rapporteerde de voorspellende waarde van parenchymafwijkingen op DMSA na 6 maanden voor nierfunctie na korte follow-up in een cohort van kinderen met VUR na pyelonefritis. In een lineair regressie model werd de correlatie berekend voor unilaterale versus bilaterale parenchymafwijkingen en voor de ernst van parenchymafwijkingen.

Kang (2016) beschreef perioperatieve prognostische factoren voor chronische nierziekte in kinderen met geopereerde VUR na een follow-up van 100 maanden, waaronder DMSA parenchymafwijkingen status en VUR-graad. Operatie-indicaties waren: hoge VUR-graad, recidiverende pyelonefritis ondanks profylaxe, ernstige parenchymafwijkingen of voorkeur van ouders. In dit cohort had 32% VUR-graad 4 tot 5. Chronische nierziekte, gedefinieerd als een $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ voor minstens 3 maanden, werd geconstateerd in 11%. Het was onduidelijk hoeveel kinderen in dit cohort een UWI hadden doorgemaakt.

Yavuz (2014) beschreef voorspellende waarde van parenchymafwijkingen voor verminderde GFR in een cohort met kinderen met primaire VUR na een UWI (gemiddeld 9 jaar oud). DMSA werd 3 tot 6 maanden na een UWI verricht en voorafgaand aan de start van de studie. De GFR meting werd minimaal 4 weken na een UWI gedaan, echter is exacte follow-up duur onbekend. In de groep met parenchymafwijkingen had 25% VUR-graad 1 tot 2, 60% graad 3 en 16% graad 4 tot 5. In de groep zonder parenchymafwijkingen had 53% VUR-graad 1 tot 2, 39% graad 3 en 8% graad 4 tot 5.

Fidan (2013) rapporteerde voorspellende waarde van de mate van parenchymafwijkingen voor hypertensie na 2 jaar follow-up in een cohort van kinderen met VUR (mediane leeftijd 7 jaar, range: 1 tot 9). Van de 240 kinderen werden parenchymafwijkingen in 48% gezien, VUR-graad 2 in 17% en \geq graad 3 in 83%. De aanleiding voor VUR diagnose en geschiedenis van UWI werd niet vermeld. Bij follow-up werd hypertensie gezien in 30 kinderen (13%), waarvan 13 reeds hypertensie had bij inclusie (allen met parenchymafwijkingen).

Chen (2013) beschreef retrospectief voorspellende factoren voor chronische nierziekte en hypertensie in 173 kinderen met VUR (mediane leeftijd 10 maanden bij VUR diagnose, range: 4 tot 43 maanden) na een onbekende follow-up duur. Vrijwel alle kinderen waren gediagnosticeerd na een UWI (95%) en 17% had anatomische afwijkingen (onder andere renale agenesie, obstructie, dysplasie). VUR ernst werd verdeeld in 4 groepen: unilateraal en

graad 1 tot 3, unilateraal en graad 4 tot 5, bilateraal en graad 1 tot 3 en bilateraal en graad 4 tot 5.

Een cross-sectionele studie (Roihuvuo-Leskinen, 2015) van 85 vrouwen gediagnosticeerd met primaire non-obstructieve VUR na een UWI op de kinderleeftijd bekeek nierfunctie en proteïnurie. De gemiddelde leeftijd was 41 jaar, 63% van dit cohort had ernstige VUR op kinderleeftijd (33% geopereerd) en 55% parenchymafwijkingen in de nieren. Tevens bekeken ze retrospectief 175 zwangerschappen van 85 vrouwen.

Resultaten

Parenchymafwijkingen op DMSA

Nierfunctie. Vijf studies beschreven de voorspellende waarde van parenchymafwijkingen in de nieren voor verminderde GFR; vier cohorten met kinderen met VUR na een UWI en follow-up tot aan volwassen leeftijd, en een cohort met volwassen vrouwen met een UWI doorgemaakt op de kinderleeftijd, waarvan 59% VUR had. Yiee (2010) beschreef een lagere GFR (kreatinineklaring) op de kinderleeftijd in de bilaterale parenchymafwijkingen groep versus geen of unilaterale parenchymafwijkingen: 100 mL/min/1.73 m² versus 123 mL/min/1.73 m², p = 0,048. Bilaterale parenchymafwijkingen waren significant gecorreleerd met lagere kreatinineklaring vergeleken met unilaterale parenchymafwijkingen, maar de ernst van parenchymafwijkingen niet. Dit cohort telde slechts 8 kinderen in de bilaterale litteken groep, 18 in de unilaterale en 3 in de groep zonder parenchymafwijkingen. Yavuz (2014) beschreef in een cohort met VUR (n=93) en follow-up tijdens kinderleeftijd een GFR van 125 mL/min/1.73 m² in kinderen mét versus 188 mL/min/1.73 m² in kinderen zonder parenchymafwijkingen (p = 0,01). De ernst van parenchymafwijkingen was tevens significant gecorreleerd met verminderde GFR. Echter was follow-up duur onbekend in deze studie en werd DMSA 3 tot 6 maanden na een UWI verricht. Een retrospectief cohort (Chen, 2013) van kinderen met VUR (onbekende follow-up, n=173) berekende een hazard ratio (HR) van 3,66 (95% C.I. 1,32 tot 10,16, p = 0,01) voor parenchymafwijkingen als risicofactor voor chronische nierinsufficiëntie (≥stadium 2) in multivariabele analyse. Er was slechts beperkte evidence voor lange termijn follow-up. Gebäck (2015, n=86, mediane leeftijd 41 jaar) beschreef een GFR van 81 mL/min/1.73 m² in vrouwen met bilaterale parenchymafwijkingen (n=9) versus 107 mL/min/1.73 m² in vrouwen zonder of met unilaterale parenchymafwijkingen (n=75) (p < 0.001). Vanwege een sterke correlatie met VUR-grad was littekengraad niet gecorreleerd met GFR in een multivariabele analyse. Slechts één retrospectief cohort (Kang, 2016) van geopereerde VUR noemde een niet-significant verschil in chronische nierinsufficiëntie (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) na 8 jaar follow-up: parenchymafwijkingen graad 4 tot 5 (gecontraheerde of niet-zichtbare nier) versus graad 0-3 (geen, enkel of multipale defecten op DMSA) HR 6.0 (0.76 tot 47.65, p =0,09) in univariabele analyse. In dit cohort had 30% geen UWI doorgemaakt voor inclusie en werd een DMSA scan perioperatief verricht.

Hypertensie. Gebäck (2014) rapporteerde bij 86 vrouwen (n58 met parenchymafwijkingen) geen significant verschil in het aantal patiënten met hypertensie in de groep met en zonder parenchymafwijkingen (26 versus 11%, p = 0,18) na 35 jaar follow-up. De gemiddelde systolische bloeddruk was wel significant hoger in de groep met parenchymafwijkingen vergeleken met de groep zonder parenchymafwijkingen voor zowel de gemiddelde 24-uurs bloeddruk (117.6 versus 114.2 mmHg; P=0.03), dagbloeddruk (121.2 versus 118.4 mmHg; P=0.04) en nachtbloeddruk (106.5 versus 101.7 mmHg, P=0.01).

Na 2 jaar follow-up (Fidan, 2013) van 240 kinderen (22 met milde en 93 met ernstige parenchymafwijkingen) ontwikkelden 17 patiënten hypertensie in de parenchymafwijkingen groep (15%) versus geen patiënten in de groep zonder parenchymafwijkingen. Er was geen

significant verschil in hypertensieve patiënten in de groep met ernstige parenchymafwijkingen versus milde parenchymafwijkingen (19 versus 11, $p = 0,21$). De gemiddelde ambulante gemeten bloeddruk was 139/87 mmHg in de groep met ernstige parenchymafwijkingen en 130/80 mmHg in de milde groep ($p < 0,05$). Echter werd het percentage patiënten met een doorgemaakte UWI niet vermeld.

Zwangerschapshypertensie. Een retrospectief cohort (Gebäck, 2016; 72 vrouwen) beschreef zwangerschapshypertensie in 15% in de groep met parenchymafwijkingen en 0% in de groep zonder parenchymafwijkingen. De gemiddelde systolische bloeddruk bij laatste antenatale bezoek was significant hoger in de groep met parenchymafwijkingen dan in de groep zonder parenchymafwijkingen (115 in de groep zonder parenchymafwijkingen, 120 in de groep met unilaterale parenchymafwijkingen en 134 in de groep met bilaterale parenchymafwijkingen; $P < 0,05$). In een retrospectief cohort van 86 vrouwen met non-obstructieve VUR (Roihuvuo-Leskinen, 2015) werd een significant verschil beschreven in zwangerschapshypertensie tussen vrouwen met en zonder parenchymafwijkingen (33% versus 13%; $P = 0,04$). De gemiddelde bloeddruk van beide groepen werd niet vermeld.

VUR

Nierfunctie. Een retrospectief cohort (Chen, 2013) van kinderen met VUR ($n=173$, 41% geopereerde VUR, onbekende follow-up) verrichte een multivariabele analyse met VUR-grad als risicofactor voor chronische nierinsufficiëntie (\geq stadium 2). Een niet significante HR werd berekend voor bilaterale VUR-grad 4 tot 5 versus unilaterale VUR grad I-III (1,73 (95% C.I. 0,62 tot 4,78, $p = 0,29$). Gebäck (2014, $n=86$, mediane leeftijd 41 jaar) beschreef een correlatie tussen ernst van VUR en verminderde nierfunctie in een model zonder parenchymafwijkingen ($p = 0,02$). Vanwege een sterke correlatie met littekengrad in de nieren was VUR grad niet gecorreleerd met verminderde GFR in multivariabele analyse inclusief parenchymafwijkingen ($P = 0,10$). Echter beschreef Kang (2016) een HR van 7.4 ($P = 0,02$) voor VUR-grad 4 tot 5 ($n=32$) versus grad 1 tot 3 ($n=68$) in een model met parenchymafwijkingen. Dit retrospectieve cohort beschreef chronische nierinsufficiëntie ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) na 8 jaar follow-up onder kinderen met geopereerde VUR.

Bewijskracht van de literatuur

Parenchymafwijkingen in de nieren

De bewijskracht voor verminderde nierfunctie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid).

De bewijskracht voor hypertensie is met 3 niveaus verlaagd gezien de tegenstrijdige resultaten (inconsistentie), de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor zwangerschapshypertensie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

VUR

De bewijskracht voor verminderde nierfunctie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

Conclusies

Laag GRADE	Parenchymafwijkingen in de nieren na een UWI geven mogelijk een verhoogd risico op verminderde GFR bij patiënten met UWI en VUR grad III-V.
-----------------------	---

	<p>Er zijn aanwijzingen dat dit risico samenhangt met de mate van parenchymafwijkingen en met aanwezigheid van VUR.</p> <p>De geïnccludeerde studies bevatten geen data over parenchymafwijkingen bij patiënten zonder VUR met UWI en de kans op verminderde nierfunctie.</p> <p><i>Bronnen: (Kang, 2016; Gebäck, 2015; Yavuz, 2014; Chen, 2013; Yiee, 2010)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of parenchymafwijkingen in de nieren na een UWI bij VUR het risico op hypertensie beïnvloeden. Er zijn aanwijzingen dat parenchymafwijkingen in de nieren (voornamelijk met VUR) een verhoging in de systolische bloeddruk kunnen geven.</p> <p><i>Bronnen: (Gebäck, 2014; Fidan, 2013)</i></p>
Laag GRADE	<p>Parenchymafwijkingen in de nieren geven mogelijk een verhoogd risico op zwangerschapshypertensie (overwegend met VUR).</p> <p><i>Bronnen: (Gebäck, 2016; Roihuvuo-Leskinen, 2015)</i></p>
Laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de aanwezigheid van VUR een verhoogd risico op verminderde nierfunctie geeft onafhankelijk van parenchymafschade. Ernstige VUR (graad 4 tot 5) lijkt een verhoogd risico te geven op verminderde nierfunctie vergeleken met milde VUR (graad 1 tot 3).</p> <p><i>Bronnen: (Kang, 2016; Gebäck, 2015; Chen, 2013)</i></p>
- GRADE	<p>Er is te weinig bewijs gevonden om een uitspraak te doen over het risico op lange termijn complicaties van de volgende factoren: anatomische afwijkingen, geslacht en recidiverende UWI.</p>

Overwegingen

Met name bilaterale en ernstige parenchymafwijkingen bij patiënten met VUR en een UWI lijken de kans te verhogen op een daling van de GFR. (Hooggradige) VUR lijkt gecorreleerd met het optreden van parenchymafschade (module 5.1) en de beschikbare evidence laat geen conclusie toe over VUR als onafhankelijke risicofactor voor verminderde GFR (zonder parenchymafschade). Ook zijn er hierdoor onvoldoende follow up data van nierfunctie bij kinderen met UWIs met parenchymafschade zonder VUR, met een of meerdere UWIs, mogelijk omdat er een sterke correlatie is tussen VUR en parenchymafschade. Hoewel de mate van schade voorspellend is, maken de meeste onderzoeken die prevalentie/incidentie van schade beschrijven hierin geen onderscheid.

Resultaten

Beeldvorming strategieën

De studies van La Scola, Narchi, Soccorso en Wong zijn beschreven in module 3.2.

La Scola (2013) bekeek retrospectief de accuratesse, stralingsbelasting en kosten van vijf verschillende diagnostische strategieën voor kinderen tussen 2 maanden en 3 jaar oud met een eerste febriële UWI. Deze studie is beschreven in module 3.2 (link naar 3.2).

Het percentage gemiste parenchymafschade was voor de verschillende strategieën in de richtlijnen van RCH, NICE, TDA, AAP en ISPN respectievelijk: 100%, 62%, 0%, 100% en 53%.

De AAP en RCH strategie bevelen geen late DMSA aan voor het opsporen van littekens, dus daarvoor kan ook geen sensitiviteit en specificiteit berekend worden. De TDA strategie beveelt een late DMSA aan bij alle kinderen die een afwijking hebben op de acute DMSA, dus daar is de sensitiviteit 100%. NICE en ISPN bevelen een late DMSA aan om littekens op te sporen bij atypische UWI (NICE) en afwijkende echografie/in aanwezigheid VUR(ISPN) en hadden een vergelijkbare sensitiviteit (respectievelijk 0,38 en 0,44) en specificiteit (respectievelijk 0,84 en 0,86).

Als de getallen gerapporteerd in La Scola omgerekend worden naar het aantal kinderen dat een DMSA zou moeten krijgen om bij 1 kind parenchym schade op te sporen (number needed to detect), is dat voor de strategieën ISPN 2,8 (56/20), NICE 1,6 (11/7) bij kinderen <6 maanden en 4,7 (47/10) bij kinderen >6 maanden, TDA 3,6 (160/45). Bij AAP en RCH wordt geen DMSA gedaan.

Narchi (2015) bekeek in een retrospectief cohort van 43 kinderen tussen de 2 maanden en 2 jaar oud met een eerste febrile UWI hoeveel afwijkingen aan de nieren werden gemist bij het toepassen van de NICE (2007) en AAP (2011) richtlijnen en kwam tot iets lagere percentages voor NICE (44% gemist) dan La Scola (62% gemist).

Soccorso (2010) bekeek retrospectief de rol van MCUG bij kinderen onder 1 jaar oud met een eerste febrile UWI. Echografie werd tijdens de opname verricht, DMSA minimaal 3 maanden na de UWI en MCUG op een ongedefinieerd moment. Er werden 427 kinderen geïnccludeerd (40% meisjes, mediane leeftijd 5 maanden) en opgesplitst in 2 groepen: groep A met normale echografie (n=354) en groep B met abnormale echografie (n=73). De meest voorkomende echografische afwijkingen waren matige tot ernstige hydronefrose en duplex systeem. In beide groepen werd gekeken naar het aantal patiënten met littekens op DMSA en vervolgens naar het verschil in aantal patiënten met VUR alle graden in af- en aanwezigheid van littekens.

In groep A werd parenchym schade op DMSA gezien in 38/354 (11%), waarvan 21/38 (55%) VUR op MCUG liet zien. Van de patiënten met een normale DMSA in deze groep werd VUR gezien in 48/316 (15%). In totaal werd bij 69/354 (19%) VUR, doorgaans laaggradig zonder specificatie naar VUR graad, gezien in groep A waarbij allen werden behandeld met antibiotische profylaxe en geen doorbraak UWI werden gezien.

In groep B werden littekens gezien in 43/73 (59%) van de patiënten, waarvan 23 (53%) met VUR. Echter van de patiënten zonder littekens in groep B werd VUR graad II-V gezien in 22/30 (73%) patiënten. In totaal had 45/73 (62%) VUR in groep B, waarvan bij follow-up sprake van doorbraak UWIs was in 12%.

Wong (2010) bekeek retrospectief de voorspellende waarde van verschillende beeldvorming strategieën die aanbevolen worden in de NICE richtlijn voor het identificeren van urologische afwijkingen (afwijkingen die chirurgische of medische ingreep vereisen) voor kinderen tot 2 jaar oud met een eerste febrile UWI. In totaal werden 820 kinderen, verspreid over 9 pediatrische afdelingen van regionale ziekenhuizen in China, geïnccludeerd. Echografie en MCUG werd zo snel mogelijk uitgevoerd na succesvolle behandeling (niet nader gespecificeerd). DMSA werd na 4 tot 6 maanden gedaan als VUR was geïdentificeerd op de MCUG. Voor de overige groep was DMSA optioneel. De mediane leeftijd bij de diagnose van eerste febrile UWI was 3,8 maanden en 30% meisje.

De DMSA werd gedaan bij 612 kinderen, na een mediaan van 6,03 maanden, om littekens op de nieren vast te stellen. 66 kinderen (11%) hadden littekens op DMSA in verschillende

graden. Het risico op abnormale DMSA was hoger bij patiënten met een hogere VUR-graad. De mate van littekens was ook erger bij patiënten met een hogere VUR-graad.

Tabel 5.1 Positieve en negatieve gevolgen van het wel en niet opsporen van parenchym schade met DMSA als gouden standaard¹

Opsporen parenchym schade na 1 ^e UWI	
Positieve gevolgen	Negatieve gevolgen
Gezien de prognostische waarde van parenchym schade voor lange termijn complicaties, stelt het kennen van parenchym schade ons in staat de follow up (nierfunctie en RR) te richten op kinderen met grootste kans hierop. Bovendien kan dit bij de groep met onderliggende pathologie zoals VUR graad III-V in sommige gevallen helpen bij behandelkeuzes.	Verrichten DMSA (Number needed to detect) met nadelen belasting en stralenblootstelling (gering)
Als nog geen MCUG verricht, alsnog overwegen om VUR op te sporen in geval van relevante parenchym schade	
Mogelijk alerter op recidieven van uwi	
Mogelijk meer aandacht voor dysfunctioneel plassen	
Missen parenchym schade door niet uitvoeren DMSA	
Positief gevolg	Negatieve gevolg
	Mogelijk missen van hypertensie of afname GFR en daardoor delay in (preventieve) behandeling daarvan (antihypertensiva of medicatie ter vermindering proteinurie)

¹Achtergrondinformatie

module 5.2: parenchym schade en VUR/rec UWI verhoogt de kans op lange termijn gevolgen van UWI

module 5.1: kinderen met VUR graad III-V en recidiverende UWI hebben een verhoogde kans op parenchym schade. Ook een procalcitonine > 0,5 mg/l geeft een hogere kans op parenchym schade (en koorts en mogelijk CRP).

module 4: lange termijn gevolgen komen bij kinderen met 1 UWI, geen VUR graad III-V en geen ernstige/bilaterale parenchym schade (dat laatste is gecorreleerd met VUR graad III-V en recidiverende UWI) op kinderleeftijd niet voor en zijn op volwassenleeftijd zeer zelden.

Lange termijn complicaties treden met name op bij kinderen met bilaterale/ernstige parenchym schade al dan niet in combinatie met VUR graad III-V.

Bewijskracht van de literatuur

Voor de uitkomstmaat risico op parenchym schade is kwaliteitsbeoordeling van de studies niet mogelijk, gezien het beschrijvende karakter van de studies.

Conclusies

GRADE	<p>Op basis van de beschikbare evidence en analyses zijn de verschillende risicogroepen gedefinieerd die deels overlappen:</p> <p>Hoger risico op parenchym schade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kinderen met bewezen VUR graad III-V (27-69%); • kinderen met hoge koorts (>39 graden), een non <i>E. coli</i> verwekker en/of afwijkende echografie (waarbij afwijkingen niet nader zijn gedefinieerd (Shaikh, 2014; 31%)- dit is een groep die overlapt met VUR graad III-V);
--------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Kinderen met recidiverende UWIs met koorts (22% (Najib, 2009), in kinderen < 3 jaar vaak in combinatie met VUR graad III-V). <p>Laag risico op parenchym schade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kinderen met een temp > 39 graden of een non <i>E. coli</i> verwekker, met een normale echografie (5 tot 14%); • kinderen met een temp < 39 graden, een <i>E. coli</i> verwekker, met een normale echografie (5 tot 6%); • kinderen met een temp > 38 graden zonder differentiatie naar VUR-graad (10%). <p>Bronnen: Coulthard, 1997; Hsu, 2016; Keren, 2015; Najib, 2009; Shaik, 2014; Sheu, 2013)</p>
--	--

Overwegingen

Bij de overwegingen worden bovenstaande voor- en nadelen uit tabel 5.1 meegewogen en afgezet tegen de number needed to detect van DSMA in verschillende risicogroepen.

Hiervoor wordt de prevalentie van littekens in verschillende risicogroepen gebruikt, en de kans op lange termijn gevolgen (link naar module 4).

Bij het formuleren van de aanbevelingen werd de kans op parenchymafwijkingen, de voorspellende waarde ervan op het optreden van lange termijn consequenties meegenomen, evenals de belasting van dit onderzoek en de number needed to detect (die afhankelijk is van de vooraf kans).

Hierbij moet worden vermeld dat de data in verband met selectiebias in de follow-up waarschijnlijk een overschatting geven van alle gemeten parameters.

Ernstige en bilaterale parenchym schade lijkt een voorspeller van lange termijnschade. Ernstige en bilaterale littekens komen bij ongecompliceerde UWIs met koorts niet of nauwelijks voor, en milde littekens bij 5-10% van de kinderen. Bij deze groep kinderen is bekend dat de kans op lange termijn complicaties op kinderleeftijd zeer laag-0% is, en de kans op complicaties op volwassenleeftijd <1%. Daarom verandert de aanbeveling ten opzichte van de richtlijn uit 2011, en wordt DMSA bij kinderen < 6 maanden met typische UWI (zonder risicofactoren) niet meer aangeraden en dus ook geen follow-up gedaan in deze kinderen.

Kinderen met VUR graad III-V hebben een grote kans op parenchym schade, waarvan deels ernstige en bilaterale schade. Parenchym schade is een extra voorspeller voor lange termijn complicaties, en kan helpen bij het vaststellen van behandeling van VUR en follow up beleid. Jonge kinderen met recidiverende UWIs hebben ook een verhoogde kans op parenchym schade, en de kans stijgt met het aantal recidieven. Het meest bepalend voor de uitkomst is het onderzoeken en behandelen van onderliggende oorzaken van recidiverende UWIs. Het vaststellen van parenchym schade kan helpen bij het bepalen van de follow-up.

In verband met de dynamiek van parenchymveranderingen wordt aangeraden de DMSA tenminste 6 maanden na de infectie te verrichten.

Echter kan ook daarna nog progressie en regressie van parenchym schade optreden (Swerkersson, 2017; Keren 2015).

Aangezien complicaties zelden zijn en meestal pas na jaren optreden, kan ook gewacht worden met DMSA tenzij de uitslag van de DMSA van invloed is op een therapiebeslissing ten aanzien van onderliggende pathologie.

Aanbevelingen

Verricht een DSMA bij kinderen met VUR graad III-V, bij voorkeur ten minste 6 maanden na UWI.

Overweeg bij kinderen met recidiverende UWI met koorts een DMSA (bij recidiverende UWIs of bij intercurrente infecties hoeft de DMSA niet te worden uitgesteld tot 6 maanden na de laatste infectie).

Verricht geen DMSA bij kinderen met een typische UWI met koorts.

Literatuur

- Gebäck, C., Hansson, S., Himmelmann, A., Sandberg, T., Sixt, R., & Jodal, U. (2014). Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in adult women with urinary tract infection in childhood. *Journal of hypertension*, 32(8), 1658-1664.
- Gebäck, C., Hansson, S., Martinell, J., Milsom, I., Sandberg, T., & Jodal, U. (2016). Obstetrical outcome in women with urinary tract infections in childhood. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 95(4), 452-457.
- Gebäck, C., Hansson, S., Martinell, J., Sandberg, T., Sixt, R., & Jodal, U. (2015). Renal function in adult women with urinary tract infection in childhood. *Pediatric Nephrology*, 30(9), 1493-1499.
- Hannula, A., Perhomaa, M., Venhola, M., Pokka, T., Renko, M., & Uhari, M. (2012). Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(12), 1117-1122.
- Ladomenou, F., Bitsori, M., & Galanakis, E. (2015). Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatrica*, 104(7), e324-e329.
- Najib, K. H., Fallahzadeh, E., Fallahzadeh, M. K., Fallahzadeh, M. H., & Erjaee, A. (2009). Renal scar formation in children with recurrent urinary tract infections. *Iran Red Crescent Med J*, 11(1), 93-5.
- Roihuvuo-Leskinen, H. M., Vainio, M. I., Niskanen, K. M., & Lahdes-Vasama, T. T. (2015). Pregnancies in women with childhood vesicoureteral reflux. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 94(8), 847-851.
- Toffolo, A., Ammenti, A., & Montini, G. (2012). Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatrica*, 101(10), 1018-1031.

Bijlagen bij module 5.2

Evidencetabellen

Evidence table for prognostic studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Geback, 2014 Geback, 2015	Type of study: Prospective follow-up study from original cohort Setting: Follow-up clinic Cohort born 1950-68 Country: Sweden Source of funding: grants from the West Region, Sweden and the Gothenburg Medical Society	Inclusion criteria: UTI at age 0-16 yr (median age 5 yr), referral to adult follow-up clinic due to clinical risk for complication Exclusion criteria: - (original cohort n111) N= 86 Mean age ± SD: t1 27 yr t2 41 yr Sex: 100% F Other characteristics: Risk for complication: renal scarring 54/111 and predisposition to UTI 57/111.	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: <u>Scarring</u> DMSA > 6 mo after UTI Class 1: split function ≥45% Class 2: 40–44% Class 3: less than 40% No scarring 28/86 Unilateral scarring 47/58 Bilateral scarring 9/58 Class 1 9/58 Class 2 15/58 Class 3 34/58 <u>VUR 51/86</u> Grade 1 8/51 Grade 2 15/51 Grade 3 14/51 Grade 4 14/51	Endpoint of follow-up: 23-50 yr, median 35 yr For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 25 (22.5%) Reasons for incomplete outcome data described? 14/111 declined 5 non response 3 emigrated 2 deceased (non-related cause) 1 pelvoureteric stenosis 9/86 excluded from correlations analyses: 2 with unilateral nephrectomy and 7 with hypertension before study entry, similar results in sensitivity analysis with all (n= 86)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Decreased GFR</u> mGFR 81 in bilateral scarring (n11) mGFR 107 in no or unilateral (n75) P < 0.0001 mGFR class 3 scarring vs class 1/2 P = 0.07 correlation severity of VUR in child hood and low GFR in adult age (r _s = -0.26, p = 0.02) also when adjusted for hypertension or age (p=0.01) Model including scarring: non-significant correlation with GFR Maximum grade VUR p=0.10 Grade scarring p=0.36 due to a strong relationship between these two variables (p<0.0001) <u>Hypertension</u> 15/58 (26%) with scarring 3/28 (11%) without scarring P = 0.18 (threshold mean daytime BP ≥ 135/85 mmHg) With vs without scarring: significantly different mean BP for systolic 24-h, systolic daytime and systolic night-time BP	No difference in age, BMI, mean office BP or ambulatory diastolic BP in pt with and without scarring. C/ In univariate analysis severe VUR in childhood is correlated with decreased GFR in adulthood, also when adjusted for hypertension and age in multivariate analysis. However, when also including grade of renal scarring in the model showed non-significant relationship to GFR for both variables, due to a strong relationship between these two variables.

					(P = 0.03, P = 0.04, and P = 0.01)	
Geback, 2016	Type of study: Retrospective cohort, follow-up study from original cohort Setting: Follow-up clinic Cohort born 1950-68 Country: Sweden Source of funding: grants from the West Region, Sweden and the Gothenburg Medical Society	Inclusion criteria: UTI at age 0-16 yr (median age 5 yr), referral to adult follow-up clinic due to clinical risk for complication Exclusion criteria: - (original cohort n111) N= 72(151 pregnancies) Mean age ± SD: 41 yr Sex: 100% F Other characteristics: Scarring group (n 48): VUR 31% No scarring (n 24): VUR 17%	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: <u>Scarring</u> DMSA > 6 mo after UTI Class 1: split function ≥45% Class 2: 40–44% Class 3: less than 40% Scarring 48/72 Class 1 8/48 Class 2 10/48 Class 3 30/48 Unilateral 39/48 Bilateral 9/48	Endpoint of follow-up: 26–50 yr, median 36 yr For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 25 (22.5%) Reasons for incomplete outcome data described? 14/111 declined 5 non response 3 emigrated 2 deceased (non-related cause) 1 pelvoureteric stenosis (14 no pregnancy)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pregnancy hypertension</u> sBP during pregnancy no scarring 114 ± 9 unilateral scars 118 ± 10 bilateral scars 126 ± 14 P = 0.0005 with vs without scarring At last antenatal visit no scarring 116 ± 9 unilateral scars 120 ± 11 Bilateral scars 134 ± 14 P 0.005 N pregnancy hypertension 7/48 with scarring (15%) 0/24 without scarring (0%)	C/ Women with unilateral or bilateral renal damage had significantly higher SBP compared with women without renal damage
Roihuvuo-Leskinen, 2015	Type of study: Retrospective cohort Setting: Children's hospital, diagnosis in 1955-1965 Country: Finland	Inclusion criteria: History of non-obstructive VUR diagnosed after UTI Exclusion criteria: outflow obstruction or any neurological pathology N= 87(175 pregnancies) Mean age ± IQR: 7 ± 5-9 Age at VUR diagnosis: 4.5 yr (0.2-12) Sex: 48% F	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: <u>Scarring</u> Renal scars refer to unilateral or bilateral scars detected by ultrasound in adulthood.	Endpoint of follow-up: 38 yr (range 27-43) For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 21/213 (10%) Reasons for incomplete outcome data described? 14/21 died, cause not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Pregnancy hypertension</u> With vs without scarring: 33% vs 13% P = 0.04	Results for GFR not included in analysis due to indirectness of scarring measurement and insufficient body of evidence.

	Source of funding: Tampere University Hospital, grant 3101	VUR surgery: 33%		7/21 ESRD		
Yiee, 2010	Type of study: Prospective cohort Setting: pediatric urology clinics, 2005-07 Country: United States Source of funding: National Institutes of Health grant	Inclusion criteria: History of febrile UTI resulting in diagnosis of VUR Exclusion criteria: DMSA < 6 mo, non-toilet-trained, renal transplant, other renal anomalies. N= 29 Mean age ± IQR: 7 ± 5-9 Sex: 48% F	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: <u>Scarring</u> DMSA > 6 mo after UTI Grade 0 no scar Grade 1 scars in 1-2 segments Grade 2 in 3-4 segments Grade 3 scars in >4 segments Grade 4 global atrophy No scarring 3 (10%) Unilateral 18 (62%) Bilateral 8 (28%)	Endpoint of follow-up: 6 mo + median 3.2 mo(IQR 1.7-8.2) For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 1/29 (3%) Reasons for incomplete outcome data described? Missing measurements	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Decreased GFR</u> mean creatinine clearance 100.1, 95% CI (79.6, 120.6) with bilateral disease 123, 95% CI (110, 135.7) with unilateral or no disease P = 0.048 Unilateral grade 3 or 4 scars (n16) vs grade 3 or 4 scars and any degree of contralateral scar (n8) P = 0.043 overall average scar grade P 0.189	Linear regression model (no VUR included in model). Median 24-hr protein excretion and serum creatinine not significant between unilateral and bilateral. C/ Severity of scarring taking both kidneys into account does not predict creatinine clearance with short-term follow-up. Unilateral scarring carries a statistically significant higher creatinine clearance compared with bilateral scarring.
Kang, 2016	Type of study: Retrospective cohort Setting: University Children's Hospital, 1991-2013 Country: Republic of Korea	Inclusion criteria: Surgically treated VUR and post pubertal follow-up Exclusion criteria: CKD preoperatively and other urological anomalies (UPJO, ureterocele, posterior urethral valves, neurogenic bladder) N= 101	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: <u>Scarring</u> DMSA peri-operative Grade 0 normal Grade 1 equivocal Grade 2 single renal defect Grade 3 multiple renal defects Grade 4 contracted kidney	Endpoint of follow-up: 100.0 mo (IQR 69-137) For how many participants were no complete outcome data available? N (%): none Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Decreased GFR</u> Perioperative predictors of CKD Univariate model DMSA grade 4-5 vs 0-3 HR 6.0 (0.76-47.65) P 0.089 VUR grade 4-5 vs 1-3 HR 4.3 (1.23-15.08) P 0.022 Multivariate model VUR grade 4-5 vs 1-3 HR 7.4 P 0.015	Cox regression model (VUR included in model). CKD = eGFR <60 for at least 3 mo Indications for surgical correction of VUR: low probability of spontaneous resolution, high grade reflux, recurrent febrile UTI despite antibiotic prophylaxis, extensive renal scarring and parent preference.

	Source of funding: Not reported	Mean age (IQR): 16 (14-18) on follow-up Sex: 45% F Other characteristics: 0 fUTI 30% 1 fUTI 40% Recurrent fUTI 30%	in comparison to contralateral side Grade 5 nonvisualized kidney <u>VUR</u> VUR 1-3 68% VUR 4-5 32%			De novo CKD manifested in 10.9% of the patients during a median follow-up of 97 mo. C/ preoperative uric acid levels and the presence of high grade reflux were significant predictors of de novo CKD.
Yavuz, 2014	Type of study: Prospective cohort Setting: University Hospital, 2009-11 Country: Turkey Source of funding: None.	Inclusion criteria: Primary VUR Exclusion criteria: Additional renal malformations, eGFR < 30, recent UTI within 4 weeks, reflux surgery or spontaneous resolution. N= 93 Sex: 62% F Other characteristics: <u>Scarring group</u> Mean age 9 yr VUR 1-2 25% VUR 3 60% VUR 4-5 16% <u>Non scarring group</u> Mean age 8 yr VUR 1-2 53% VUR 3 39% VUR 4-5 8%	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: <u>Scarring</u> DMSA 3-6 mo after UTI none (no segments affected), mild (1-2 segments affected), moderate (2-3 segments affected) severe (≥4 segments affected) Scarring 57/93 Mild 32/57 Moderate 12/57 Severe 13/57 No scarring 36/93	Endpoint of follow-up: Unclear For how many participants were no complete outcome data available? N (%): none Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Decreased GFR</u> All GFR formulas: GFR significantly lower in scarring group (p = 0.01). Creat clearance Non scarring 188.3, SD 62.8 Scarring 125, SD 59.7 P = 0.01 Mild scar 142.8 (45.9-284.2) Moderate 118.1 (57.5-167.6) Severe 74.5 (8.9-234) Mild vs severe P < 0.05	No multivariate model with VUR VUR grade higher in scarring group (P = 0.02) C/ All eGFR equations were negatively correlated with grade of RS (p < 0.05).
Fidan, 2013	Type of study: Prospective cohort Setting: University Hospital	Inclusion criteria: VUR attending follow-up clinic Exclusion criteria: - N= 240	Describe prognostic factor(s) and method of measurement: <u>Scarring</u>	Endpoint of follow-up: Mean 24 mo For how many participants were no complete outcome data available?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Hypertension</u> Mean ABPM Mild scarring 130/80 Moderate/severe: 139/87	Hypertension: mean of 3 consecutive office measurements > 95th percentile for age, sex, and height.

	<p>Country: Turkey</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p>Mean age (range): 7 yr (1-19) Sex: 63% F</p> <p>Other characteristics: Scarring 115/240 (48%) N pt with UTI history unknown <u>VUR</u> Grade 2 41/240 Grade 3 62/240 Grade 4 73/240 Grade 5 64/240</p>	<p>Mild: focal defects in uptake, Moderate: uptake 20-40%, Severe: shrunken kidney with a relative uptake of less than 20%.</p> <p>Mild scarring: 22/240 Moderate-severe: 93/240</p>	<p>N (%): none</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>P < 0.05)</p> <p>N Hypertensive Non scarring 0/125 (0%) Scarring 17/115 (15%) No p value</p> <p>Severity of scarring Number of hypertensive patients not significant: 11 in mild scarring group vs 19 in moderate/severe group (P = 0.208)</p>	<p>Hypertension at baseline in 13/240 (5.4%), all with scarring Hypertension at follow-up in 30/240 (12.5%), all with scarring.</p>
Chen, 2013	<p>Type of study: Retrospective cohort</p> <p>Setting: University hospital, 1994-2009</p> <p>Country: Taiwan</p> <p>Source of funding: None</p>	<p>Inclusion criteria: Primary VUR (diagnosis with UTI 95%)</p> <p>Exclusion criteria: posterior urethral valves, ectopic ureterocele, neurogenic bladder, and other obstructive uropathies</p> <p>N= 173 Median age (IQR): 10 mo (4-43 mo) at VUR diagnosis Sex: 47% F</p> <p>Other characteristics: AB prophylaxis 85% VUR surgery 41% Structural anomaly 17%</p>	<p>Describe prognostic factor(s) and method of measurement:</p> <p><u>Scarring</u> DMSA > 6 mo after UTI</p> <p><u>VUR groups</u> 1. Unilateral, grade 1-3: 48/173 2. Unilateral, grade 4-5: 18/173 3. Bilateral, grade 1-3: 30/173 4. Bilateral, grade 4-5: 42/173</p>	<p>Endpoint of follow-up: Unknown</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 47 (27%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? No records of DMSA</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>CKD stage ≥2</u> Multivariate model adjusted hazard ratio: HR (95% CI)</p> <p>Younger age of VUR diagnosis: ≥ 5 yr vs < 1 yr aHR 0.16 (0.05-0.51) P = 0.002 Scarring: yes vs no aHR 3.66 (1.32-10.16) P = 0.01 APN: yes vs no aHR 3.10 (1.05-9.14) P = 0.04</p> <p>Not associated: VUR grade: bilateral, high vs unilateral low aHR 1.73 (0.62-4.78) P = 0.293 Gender: aHR 1.06 (0.51-2.24) P = 0.871 Structural anomaly: aHR 1.37 (0.72-2.60) P = 0.336 Recurrent UTI; aHR 2.37 (0.53-10.62) P = 0.260</p> <p><u>Hypertension</u> VUR grade: P = 0.085</p>	<p>Regression model included: gender, age of diagnosis of VUR, grade of primary VUR, presence of bilateral VUR, and corrective surgery for VUR</p> <p>C/ a younger age of VUR diagnosis, renal scarring, and a history of APN were risk factors for developing CKD stage 2 or higher.</p> <p>No significant differences in the incidence of hypertension among the four VUR grade groups.</p> <p>No significant differences in either systolic or diastolic blood pressure among the four VUR grade groups after adjusting for age at VUR diagnosis and gender</p>

					Group 1: 4 (11.1%) Group 2: 1 (7.1%) Group 3: 5 (23.8%) Group 4: 10 (33.3%)	
--	--	--	--	--	--	--

Table of quality assessment – prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Study reference (first author, year of publication)	Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease? (yes/no/unclear)	Was follow-up sufficiently long and complete? (yes/no/unclear)	Was the outcome of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured? (yes/no/unclear)	Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable? (yes/no/unclear)	Was there statistical adjustment for all important prognostic factors? (yes/no/unclear)	Level of evidence
Gebäck, 2014, 2015	Unclear, potential bias due to inclusion of patients with clinical risk for complication	Yes, median 35 yr	Yes	yes	22.5% loss to follow-up, acceptable reasons	Yes for kidney function, not for blood pressure	B
Gebäck, 2016	Unclear, potential bias due to inclusion of patients with clinical risk for complication	Yes, median 36 yr	Unclear	Yes	Yes, Gebäck, 2014/15 and additional n=14 without pregnancy	No	B
Yiee, 2010	Yes	No, relatively short follow-up (8-14 mo)	Yes	Yes	Yes, low loss 3%	Yes, linear regression model. However, no correction for VUR	B
Kang, 2016	Yes, however 30% no UTI	Yes, median 8 yr	Yes	Yes	Yes, none lost	Yes, multivariate analysis	B
Yavuz, 2014	Yes	Unclear, timing follow-up not described	Unclear when GFR was measured	Unclear, DMSA timing 3-4 mo after UTI	Yes, none lost	No, no correction for VUR	B
Fidan, 2013	No, unclear number of VUR patients with UTI history	Yes, 24 mo	Yes	Yes, however timing DMSA unknown	Yes, none lost	No	B
Chen, 2013	Yes	Unclear	Yes	Yes	27% loss to follow-up, no DMSA records found	Yes, multivariate model	B

A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2

A2: Prospective inception cohort* (patients enrolled at same point in disease course), adequate study size and follow-up (≥80%), adequate control for confounding and no selective loss to follow-up

B: Prospective cohort* but not fulfilling all criteria for category-A2, retrospective cohort study or, case-control study, or cross-sectional study

C: non-comparative study

* untreated controls from a RCT can also be considered as a cohort.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – september 2018	<p>1 exp Urinary Tract Infections/ or 'urinary tract infection*'.ti,ab,kw. or ((genitourinary or urogenitalis or urinary or urine or urologic) adj3 infect*).ti,ab,kw. or exp PYELONEPHRITIS/ or pyelonephritis.ti,ab,kw. or exp Vesico-Ureteral Reflux/ or VUR.ti. or 'vesico-ureteral reflux'.ti,ab,kw. (83386)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2262243)</p> <p>3 ('long term*' or longterm* or sequela* or sequela* or future or childhood).ti,ab,kw. or exp PROTEINURIA/ or proteinur*.ti,ab,kw. or exp *HYPERTENSION/ or hypertension.ti,ab,kw. or exp Glomerular Filtration Rate/ or ('glomerular filtration rate' adj3 decreas*).ti,ab,kw. or exp Hypertension, Pregnancy-Induced/ or exp Kidney Transplantation/ or (kidney adj3 transplant*).ti,ab,kw. (2112095)</p> <p>4 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (366605)</p> <p>5 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1785482)</p> <p>6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3032933)</p> <p>7 1 and 2 and 3 (3932)</p> <p>8 limit 7 to (english language and yr="2010 -Current") (929)</p> <p>9 4 and 8 (64)</p> <p>10 5 and 8 (126)</p> <p>11 6 and 8 (500)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (573)</p> <p>= 573 (205 na ontdebellen met zoekresultaten van UV4.15)</p>	205

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Toffolo 2012	andere outcome: geen prognostische factoren
Hannula 2012	andere interventie: parenchymafwijkingen gemeten met echo
Ladomenou 2015	andere outcome: geen prognostische factoren
Yilmaz, 2012	andere outcome
Rodriguez, 2011	Narrative review en andere outcome: geen complicaties
Calderon-Margalit, 2018	andere populatie: onduidelijk hoeveel afwijkingen diagnose nav UWI
Jung, 2016	andere outcome: voorspellen acute schade op DMSA
Ishikura, 2016	andere populatie: geen resultaat voor alleen diagnose nav UWI
Yavuz, 2016	andere populatie: geen resultaat voor alleen diagnose nav UWI
Soliman, 2015	andere populatie: geen resultaat voor alleen diagnose nav UWI
Garcia-Nieto, 2012	andere outcome: geen lange termijn, GFR rondom DMSA
Lee, 2011	andere outcome: voorspellen acute schade op DMSA

5.3 Follow-up strategie complicaties

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat zijn de indicaties voor follow-up?
2. Welke follow-up onderzoeken zijn vereist bij kinderen met nierschade?

Inleiding

Er is in de literatuur geen directe evidentie gevonden die bepaalde follow-up strategieën zou kunnen ondersteunen. Het doel van de follow-up is het voorkomen van (verdere) nierschade door het tijdig onderkennen en behandelen van de gevolgen van de nierschade.

Zoals eerder beschreven, zijn er aanwijzingen dat er voor de lange termijn diverse mogelijke risicofactoren zijn, zoals recidiverende UWIs, VUR en progressieve nierschade. De werkelijke incidentie van deze secundaire schade is nog onvoldoende onderzocht.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht, maar wordt gebruik gemaakt van het verzamelde bewijs uit de oude richtlijn (2010).

Samenvatting literatuur

Er is bij deze uitgangsvraag geen samenvatting van de literatuur.

Aanbevelingen

Na vaststellen UWI (korte termijn)

Ga voor korte termijn follow-up na starten van de UWI behandeling de volgende zaken na:

1. Is er een adequate inname van de medicatie?
2. Is het betreffende kind in staat om gerelateerd aan de leeftijd een adequate vochtinname tot zich te nemen?
3. Knapt het kind goed op binnen 48 uur?

Ouders/verzorgers en patiënten ouder dan 12 jaar hebben hierin een cruciale rol. Het advies van de werkgroep is om aan alle ouders/verzorgers en patiënten ouder dan 12 jaar die thuis met orale antibiotica worden behandeld, bij het starten van de behandeling te informeren over de noodzakelijkheid van bovengenoemde punten. Als aan één van deze 3 punten niet kan worden voldaan, dient door hen contact te worden opgenomen met de behandeld arts of diens waarnemer.

Lange termijn follow up

Verricht follow-up voor het opsporen van lange termijn complicaties bij kinderen met VUR graad III-V en CAKUT of met ernstige/bilaterale parenchymische schade door gespecialiseerde kinderartsen of urologen

Geadviseerd wordt om bij kinderen met VUR graad III-V jaarlijks RR en eens per 1-2 jaar GFR/proteinurie te bepalen.

Geadviseerd wordt om bij kinderen met ernstige/bilaterale parenchymische schade jaarlijks RR en GFR/proteinurie te bepalen.

Licht bij transitie naar volwassenzorg patiënten en behandelaars voor over de verhoogde kans op zwangerschapscomplicaties.

Verricht geen follow-up bij kinderen met 1. Uwi zonder DMSA en bij kinderen zonder of met milde parenchymische schade.

NB. Bij elk kind met 1. Uwi: advies tav recidiefkans, blaas- en darmfunctie stoornis.

Verwijzen vanuit de 1ste naar de 2de lijn bij:

1. Atypische UWI (zie aanverwant voor definitie).
2. Recidiverende UWI (zie aanverwant voor definitie).
3. Alle kinderen onder de 3 maanden voor afname adequate (catheter)urine, voor behandeling en voor aanvullend beeldvormend onderzoek.
4. Afwijkingen aan de urinewegen en/of chronische nierziekte.

Test de urine niet routinematig opnieuw op aanwezigheid van een infectie bij kinderen zonder symptomen na het optreden van een UWI.

Doe geen follow-up bij asymptomatische bacteriurie.

Module 6 Informatie

Uitgangsvraag

Welke adviezen moeten aan kinderen en ouders/verzorgers worden gegeven wanneer zij een UWI hebben gehad?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht, maar wordt gebruik gemaakt van het verzamelde bewijs uit de oude richtlijn (2010).

Samenvatting literatuur

Urineweginfectie (UWI) is een veelvoorkomende bacteriële infectie en leidt vaak tot ziekte bij kleine kinderen. UWI wordt weleens gezien als een onbelangrijke aandoening. Maar een jong kind kan heel erg ziek worden van een UWI met soms serieuze gevolgen zoals VUR en parenchym schade. Ook minder ernstige infecties kunnen leiden tot zorgen. Het is belangrijk dat ouders en verzorgers in het algemeen goed op de hoogte zijn van de signalen en symptomen van UWI bij jonge kinderen, zodat ze tijdig medische hulp kunnen zoeken.

Overwegingen

Er zijn bij deze uitgangsvraag geen overwegingen geformuleerd.

Aanbevelingen

Professionals in de gezondheidszorg dienen ervoor te zorgen dat ouders of verzorgers van kinderen met een vermoeden van een UWI de juiste informatie ontvangen over de noodzaak van behandeling en het belang van het volledig afmaken van een behandelingskuur. Ook dienen ze advies te krijgen over preventiemogelijkheden en mogelijk langetermijn management.

Professionals in de gezondheidszorg horen ouders of verzorgers te informeren over de mogelijkheid van terugkerende UWI en uit te leggen dat het belangrijk is om tijdig medische hulp te zoeken als men een terugkerende UWI vermoedt.

Professionals in de gezondheidszorg behoren kinderen en/of ouders of verzorgers het juiste advies en de juiste informatie te geven over:

- tijdige herkenning van symptomen;
- urineverzameling, opslag en urinetesten; met name moet er aandacht en uitleg zijn over de quickwee methode, om de kwaliteit van de urineverzameling te verhogen en de belasting te verminderen;
- geschikte behandelingsmogelijkheden;
- preventieve maatregelen voor voorkomen van UWI;
- aard van en reden voor urinewegonderzoek;
- prognose;
- redenen voor en organisatie van lange-temijn management als dit vereist is.

Bijlage 1 Verslag invitational conference

Datum 11 januari 2018

Tijd 16.00-18.00 uur

Locatie Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht

Aanwezig Dasja Pajkrt (NVK, voorzitter richtlijn werkgroep), Fabienne Ropers (NVK), Natasja Kok (V&VN), Tamara Platteel (NHG), Eva Schmidt – Cnossen (Stichting Kind en Ziekenhuis), Vivian Bongers (NVNG), Eric van der Horst (NVU)

Genodigd maar niet aanwezig: ZKN, NVvR, NVKC, NVMM, ZonMW, NFU, NVZ, Patiëntenfederatie Nederland, STZ, ZiNL, ZN, JBZ

1. **Opening en voorstelronde**

Dasja Pajkrt, voorzitter van de richtlijnwerkgroep Urineweginfecties bij kinderen, opent de invitational conference en heet iedereen van harte welkom. De aanwezigen stellen zich kort voor. Een aantal personen die zich wel hadden aangemeld voor de invitational, konden vandaag toch niet aanwezig zijn: Liesbeth Bouter (ZKN), Volkher Scharnhorst (NVKC), Sandra Bernards (NVMM, wg-lid) en Anne Brands (NVvR, wg-lid).

2. **Toelichting doel van de middag en proces richtlijnontwikkeling:**

Doel van de middag is het verzamelen van input van verschillende partijen om uiteindelijk een complete richtlijn op te stellen. Hierbij wordt rekening gehouden met wat de stakeholders belangrijk vinden en wat er leeft. Door de werkgroep zal bepaald worden welke punten wel en welke niet worden meegenomen in de richtlijn. Het zal een multidisciplinaire richtlijn worden met een plan de implementatie te verbeteren, welke aansluit op de praktijk en de bestaande zorgprocessen.

De doelstelling is het ontwikkelen van een multidisciplinaire, helder afgebakende richtlijn waarin de patiënt centraal staat.

Dasja en Janneke geven een korte toelichting bij het richtlijnontwikkelproces.

3. **Impact probleem urineweginfecties bij kinderen en richtlijn**

De richtlijn uit 2010 zal herzien worden, omdat in de afgelopen jaren nieuwe inzichten omtrent vroege diagnostiek en behandeling van urineweginfecties bij kinderen naar voren zijn gekomen. De diagnostiek en behandeling van UWIs bij kinderen is complex en vaak multidisciplinair met betrokkenheid van een groot aantal zorgverleners vanuit verschillende disciplines. Met de huidige begroting kunnen 16 uitgangsvragen worden uitgewerkt, waarbij 14 searches kunnen worden uitgezet.

Momenteel zijn er nog vier andere richtlijnen in herziening over urineweginfecties (NHG, NVU SWAB, Verenso). Vooral met de NHG-standaard zal er waarschijnlijk overlap zijn bij bepaalde onderdelen, vooral in de onderdelen over diagnostiek en behandeling. Daarom is het van belang om gedurende het richtlijnproces onderling goed kort te sluiten, zodat er geen discrepanties in de richtlijnen komen of zaken dubbel worden gedaan. Het voorstel is om de definitieve raamwerken van NHG en NVK naast elkaar te leggen en de overlappende searches te verdelen (in ieder geval niet dubbel te doen). De uitwerking van de literatuur kan door één van beide partijen worden gedaan en de overwegingen en aanbevelingen apart worden geschreven.

4. **Bespreken raamwerk & prioriteiten (afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen van de richtlijn)**

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor kinderen met een urineweginfectie. Grofweg komen in de richtlijn de volgende onderdelen aan de orde:

- Risicofactoren voor urineweginfecties bij kinderen
- Diagnostiek van urineweginfecties bij kinderen
- Acut beleid bij een urineweginfectie bij kinderen
- Beleid op de lange termijn bij kinderen met een urineweginfectie. Hierin staat welke informatie en adviezen kinderen met een urineweginfectie en hun ouders/verzorgers moeten krijgen.

De onderdelen en deelvragen daarbij worden doorgenomen en door de aanwezigen aangevuld/aangescherpt. Hieronder worden de belangrijkste genoemde punten bij de verschillende onderdelen beschreven.

Epidemiologie

Vraag 6 (Anatomische afwijkingen bij een UWI): valt eigenlijk onder vraag 5 (Percentage VUR en andere anatomische afwijkingen bij normale prenatale echo).

Vraag 7 (Disfunctioneel plassen bij een UWI): hier is een aparte richtlijn voor, waarnaar verwezen kan worden.

Vraag 8 (Defecten van het nierparenchym bij een UWI): waarschijnlijk wordt het huidige beleid onvoldoende toegepast in de praktijk. Belangrijk om deze vraag uit te zoeken.

Vraag 9 (Langetermijncomplicaties) en vraag 10 (Nierinsufficiëntie bij een UWI) hangen met elkaar samen. Vraag 10 kan worden verwijderd. Vraag 9 moet uitgesplitst worden in type lange termijn complicaties: hypertensie, dalende GFR, zwangerschapshypertensie. Vraag 9 is zowel voor de patiënt als de zorgprofessional heel belangrijk.

Diagnostiek

Vraag 1 (Lokalisatie bij diagnose UWI bij kinderen): hierbij moet het onderscheid gemaakt worden tussen cystitis en pyelonefritis. Voor huisartsen is dit onderdeel erg actueel. Bij jonge kinderen is vaak twijfel en wordt een behandeling ingezet, omdat huisartsen bang zijn om onder te behandelen. Het NHG gaat deze vraag waarschijnlijk niet in het raamwerk voor de NHG-standaard opnemen.

Vraag 5 (Verzamelen van urine voor diagnose UWI): Wellicht is hier geen nieuwe literatuur over, maar dat weten we niet zeker.

Vraag 7 (Urinetests voor diagnose UWI bij kinderen): dit is voor zowel NHG als NVKC een hele relevante vraag, omdat er veel verschuivingen zijn.

Vraag 5 en 7 horen eigenlijk samen, dus daar kan 1 vraag van worden gemaakt.

Acut beleid

Vraag 1 (Acut beleid bij een UWI bij kinderen): dit is voor iedereen een relevante vraag.

Langetermijn beleid

Vraag 1 (Langetermijneffect bij een UWI bij kinderen): dit omvat eigenlijk alle deelvragen. We weten niet precies wat de langetermijneffecten zijn van een UWI. Mogelijk is hier ook geen onderzoek naar gedaan. Huisartsen zijn ook benieuwd wat de consequenties voor hen zijn. Daarom is het belangrijk om deze vraag af te stemmen met het NHG.

Vraag 5 (Langetermijnbeleid bij kinderen met littekens in de nieren): valt eigenlijk onder nazorg, dus deze vraag kan mogelijk worden verwijderd.

Nazorg

Vraag 2 (Informatie en advies voor kinderen met een UWI en hun ouders/verzorgers): V&VN geeft aan dat het interessant is om uit te zoeken of er sinds de oude richtlijn onderzoek is gedaan naar adviezen voor ouders. Informatie moet op een andere manier uitgerold worden (niet alleen in de richtlijn staan), om het bij ouders binnen te laten komen. Er staat al een en ander op thuisarts.nl, dus daar kunnen we mogelijk op aanvullen. V&VN wil wel meedenken over de implementatie van de informatie. Natasja neemt hierover contact op met Janneke.

Overige knelpunten/aandachtspunten

Er worden geen overige knelpunten genoemd voor het raamwerk.

V&VN geeft aan dat de methoden die verpleegkundigen gebruiken om urine op te vangen er zo in zijn gesleten, dat het lastig is om andere methoden te implementeren. De richtlijn voor verpleegkundigen moet ook aansluiten op deze richtlijn.

Benadrukt wordt dat ouders goed betrokken moeten worden.

Rol van partijen in werkgroep

Stichting Kind en Ziekenhuis (Eva Schmidt – Cnossen) wil graag als meelezer bij de richtlijn betrokken worden. Dit houdt in dat ze aan het eind van de richtlijnontwikkeling zullen meelesen en eventueel tijdens de ontwikkeling geconsulteerd kunnen worden als het gaat om specifieke vragen omtrent patiëntinformatie.

NVNG (Vivian Bongers) willen graag toch als werkgroep lid participeren. Vivian zal met NVNG kortsluiten of zij zelf wordt afgevaardigd, of iemand anders.

5. Vervolgprocedure

De notulen van deze avond worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep zal alle besproken knelpunten bespreken, en een prioritering moeten maken (voor de richtlijn is maar beperkt budget en tijd beschikbaar, dus er zal een keuze gemaakt moeten worden). Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld. Alle aanwezigen ontvangen de overwegingen voor prioritering en het raamwerk.

Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn. Autorisatie van de wetenschappelijke verenigingen in de kerngroep is nodig. Andere partijen krijgen de richtlijn ook ter informatie of autorisatie vastgesteld (procedures hiervoor verschillen per partij/vereniging).

6. Sluiting

Iedereen bedankt voor de komst en actieve participatie.

Bijlage 2 Implementatieplan

Inleiding

Dit hoofdstuk is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Urineweginfecties bij kinderen. Voor het opstellen van dit hoofdstuk is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijnwerkgroep een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die voor verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijk barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Voor iedere aanbeveling is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon ieder punt worden beantwoord. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Het implementatiehoofdstuk geeft een kort overzicht van de wijze waarop barrières geïnventariseerd zijn.

Aanbeveling	Tijdsplan voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdsplan)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³
Module 2 Initiële diagnostiek, behandeling en preventie						
<ul style="list-style-type: none"> • Vang bij zindelijke kinderen de urine op door middel van een gewassen midstream. • Vang bij niet-zindelijke kinderen de urine op door middel van een gewassen midstream of, wanneer hiermee geen urine wordt verkregen, een eenmalige katheterisatie met reiniging met water vooraf. • Overweeg bij niet-zindelijke kinderen een urinescreeningstest afgenomen middels een urinezak ter uitsluiting van een UWI. Bij een afwijkende screening dient men, voor het starten van behandeling, eerst urine te verkrijgen op een betrouwbare methode wegens het hoge risico op contaminatie in een urinezak monster. 	<1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennismaken van de richtlijn	Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren: meer tijdsinvestering	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name huisartsen, kinderartsen en urologen	Kinderartsen, huisartsen NVK, NHG en alle betrokken verenigingen die de richtlijn autoriseren
Module 3 VUR/structurele afwijkingen: diagnostiek en behandeling						
<p>Teststrategie bij vermoeden UWI</p> <p><i>Kinderen < 3 maanden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwijs kinderen jonger dan 1 maand met koorts en kinderen van 1 tot 3 maanden met koorts zonder focus naar de kinderarts voor verdere diagnostiek. <p>Vervolgens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neem een urinemonster af voor sneldiagnostiek (dipstick analyse op leukocytanestrase met nitrietanalyse indien beschikbaar), eventueel gecombineerd met geautomatiseerde of 	<1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennismaken van de richtlijn	Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren: meer tijdsinvestering	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, huisartsen, medisch microbiologen, klinisch chemici en urologen	Kinderartsen, huisartsen, medisch microbiologen, klinisch chemici, urologen, etc Alle betrokken verenigingen die de richtlijn autoriseren

<p>microscopische diagnostiek naar bacteriën en leukocyten) en een urinekweek.</p> <p><i>Kinderen ≥ 3 maanden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neem een urinemonster af voor sneldiagnostiek (dipstick analyse leukocytanestrase met nitrietanalyse indien beschikbaar, eventueel gecombineerd met geautomatiseerde of microscopische diagnostiek naar bacteriën en leukocyten). <p>Vervolgens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zet een urinekweek in als een van de parameters positief zijn. • Zet geen urinekweek in als alle parameters negatief zijn, tenzij daar aanwijsbare redenen voor zijn (zie aanbeveling urinekweek), en start geen antibiotica. <p><i>Geautomatiseerde urinediagnostiek</i> Stel bij gebruik van geautomatiseerde urinediagnostiek de diagnostische testkarakteristieken (sensitiviteit/specificiteit/negatief voorspellende waarde/positief voorspellende waarde) vast behorende bij de afkapgrenzen van de bacterie- en leukocytenconcentratie voor positiviteit van UWI.</p> <p><i>Urinekweek</i> Neem altijd een urinekweek af:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <1 maand met koorts • 1-3 maanden met koorts zonder focus • bij kinderen met een verdenking op een UWI voor start antibiotica; 					
---	--	--	--	--	--

<ul style="list-style-type: none"> • bij kinderen met een verdenking op een UWI voor start antibiotica; • bij kinderen met een matig tot hoog risico op een ernstige ziekte; <p>bij kinderen met koorts bij een andere focus dan een UWI, maar die niet conform de verwachting binnen 1 à 2 dagen reageert op een behandeling passend bij de werkdiagnose als klinische symptomen en uitslagen van sneltesten niet met elkaar overeenkomen.</p>						
<p>Empirische behandeling antibiotica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandel een eerste cystitis, na afname van een urinemonster voor kweek, empirisch met nitrofurantoin of fosfomycine (≥ 12 jaar) en pas zo nodig aan op geleide van het gevoeligheidspatroon • Behandel een pyelonefritis met amoxicilline/clavulaanzuur of ceftibuten per os gedurende 10 tot 14 dagen. Pas zo nodig aan op geleide van het gevoeligheidspatroon van de verwekker van de infectie. • Wanneer orale antibiotica niet gegeven kunnen worden, behandel dan eerst intraveneus gedurende 2 tot 4 dagen met een 2e of 3e generatie cefalosporine, gevolgd door orale antibiotica op geleide van het gevoeligheidspatroon. • Behandel cystitis gedurende 2 tot 4 dagen. <p>Regel, wanneer het kind niet wordt opgenomen, met de ouders of verzorgers een belafsprak voor 24 uur na starten van de behandeling om u ervan te vergewissen dat de behandeling is aangeslagen. Adviseer ouders om contact op te nemen wanneer het kind zieker wordt.</p>	<1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn	<p>Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren: meer tijdsinvestering.</p> <p>Onbekendheid met geneesmiddel.</p>	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, huisartsen en urologen	<p>Kinderartsen, huisartsen, urologen, etc</p> <p>Alle betrokken verenigingen die de richtlijn autoriseren</p>
Module 3 VUR/structurele afwijkingen: diagnostiek en behandeling						

<p>Teststrategie opsporen VUR en andere structurele afwijkingen</p> <p><i>Kinderen < 6 maanden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verricht een echografie na een eerste UWI. • Verricht bij kinderen die niet opknappen 48 h na start van adequate antibiotische behandeling direct een echografie • Herhaal de echografie met een goed gevulde blaas indien de blaas ten tijde van de echografie niet gevuld was. • Verricht een MCUG bij kinderen met de volgende risicofactoren voor VUR graad III-V: <ul style="list-style-type: none"> - Kinderen met een afwijkende echo (verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of dikke blaaswandafwijkingen; van belang is dat de blaas voldoende gevuld is). • Overweeg een MCUG bij <ul style="list-style-type: none"> - een non E. coli verwekker - urosepsis - abdominale massa - abnormale mictie - verhoogd kreatinine • Verricht geen MCUG na een 1e UWI bij kinderen met een echografie van goede kwaliteit bij gevulde blaas zonder afwijkingen en zonder bijkomende risicofactoren. • Herhaal een echografie bij een recidief van een UWI met koorts binnen 6 maanden na de eerste UWI. Verricht een MCUG bij een recidiverende UWI als de echo afwijkend is. 	<p><1 jaar</p>	<p>Mogelijk lagere kosten. De aanbevelingen t.a.v. het verrichten van aanvullende diagnostiek zijn verscherpt. Echografie wordt niet aanbevolen na een eerste UWI tenzij het kind < 6 maanden is. Een MCUG wordt alleen geadviseerd bij kinderen met een verhoogde kans een VUR III-IV.</p>	<p>Kennisnemen van de richtlijn</p>	<p>Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren</p>	<p>Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, huisartsen en urologen</p>	<p>Kinderartsen, huisartsen, urologen, etc</p> <p>Alle betrokken verenigingen die de richtlijn autoriseren</p>
---	-------------------	--	-------------------------------------	--	---	--

<p>Overweeg een MCUG bij een recidiverende UWI als risicofactoren aanwezig zijn, gezien de hoge kans op VUR graad III-V.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bij alle kinderen na doorgemaakte UWI geldt dat er een verhoogde kans op recidieven is, en verhoogde alertheid gevraagd is om een recidief zo vroeg mogelijk te herkennen en adequaat te behandelen. <p><i>Kinderen 6-36 maanden met eerste UWI met koorts</i> Verricht echografie in de groep kinderen met een verhoogde kans op structurele afwijkingen (CAKUT) of VUR graad III-V. Dit zijn de kinderen met de volgende kenmerken (conform boven):</p> <ul style="list-style-type: none"> - een non E. coli verwekker - urosepsis - abdominale massa - abnormale mictie (hierbij ook denken aan onderliggende blaas- en darmfunctie stoornis) - geen klinische respons binnen 48 h na start van adequate antibiotische therapie - verhoogd kreatinine <p>Verricht een echografie bij recidiverende UWIs. Met name bij kinderen onder 1 jaar is een vroeg recidief een risicofactor voor structurele afwijkingen.</p> <p>Verricht bij kinderen die niet opknappen 48 h na start van adequate antibiotische behandeling direct een echografie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg een MCUG bij kinderen met afwijkende echografie (afwijkend: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of dikke blaaswandafwijkingen); van belang is dat de blaas 						
---	--	--	--	--	--	--

<p>voldoende gevuld is, risicofactoren voor VUR graad III-V of een recidiverende UWI.</p> <p><i>Kinderen > 36 maanden met eerste UWI met koorts</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verricht echografie in de groep kinderen met een verhoogde kans op onderliggende problematiek, zoals dysfunctioneel plassen. Bepaal ook het blaasresidu na uitplassen. <p>Dit zijn de kinderen met de volgende kenmerken (conform boven):</p> <ul style="list-style-type: none"> - non E. coli verwekker - abnormale mictie (hierbij ook denken aan onderliggende blaas- en darmfunctie stoornis) - recidiverende UWIs - geen klinische respons binnen 48 h na start van adequate antibiotische therapie, urosepsis, abdominale massa of verhoogd kreatinine. Verricht bij deze laatste groep de echografie in de acute fase. 						
Module 5 Voorspellen lange termijn gevolgen parenchymafwijkingen						
<ul style="list-style-type: none"> • Verricht een DSMA bij kinderen met VUR graad III-V, bij voorkeur ten minste 6 maanden na UWI. • Overweeg bij kinderen met recidiverende UWI een DMSA (bij recidiverende UWIs of bij intercurrente infecties de DMSA niet te worden uitgesteld tot 6 maanden na de laatste infectie). • Verricht geen DMSA bij kinderen met een typische UWI met koorts. 	<1 jaar	Mogelijk lagere kosten. De aanbevelingen t.a.v. het verrichten van aanvullende diagnostiek zijn verscherpt. Een DMSA wordt slechts	Kennismaken van de richtlijn	Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen en urologen	Kinderartsen, urologen Alle betrokken verenigingen die de richtlijn autoriseren

		aanbevolen bij VUR III-IV.				
--	--	-------------------------------	--	--	--	--

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang. Echter, aangezien de richtlijn vaak enkel wordt geautoriseerd door de (participerende) wetenschappelijke verenigingen is het aan de wetenschappelijke verenigingen om deze problemen bij de andere partijen aan te kaarten.

Implementatietermijnen

Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor alle geformuleerde aanbevelingen betekent dat dat zij komend jaar direct geïmplementeerd moeten worden en dat per 2021 dus iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen.

Impact op zorgkosten

Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten. Een aantal aanbevelingen doet dit echter wel. In onderstaande tabel wordt per module beschreven welke aanbevelingen een mogelijk effect met zich meebrengen op de zorgkosten en welk effect dit is.

Aanbeveling	Verwachte impact op zorgkosten
Teststrategie voor opsporen VUR en andere structurele afwijkingen, en voorspellen lange termijn gevolgen parenchymafwijkingen	Mogelijk kunnen de aangescherpte aanbevelingen ten aanzien van het verrichten van aanvullende diagnostiek in de vorm van een echografie, MCUG en DMSA tot lagere zorgkosten leiden. Echografie wordt niet aanbevolen na een eerste UWI tenzij het kind < 6 maanden is. Een MCUG wordt alleen geadviseerd bij kinderen met een verhoogde kans een VUR III-IV. Een DMSA wordt slechts aanbevolen bij VUR III-IV.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVK, NVMM, NVR, NVU, NVKC, NHG, NVNG, Stichting Kind en Ziekenhuis)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, onder andere voor kinderartsen
- Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie/keuzehulpen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisite.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGZ)

Ten aanzien van de financiering van de zorg voor kinderen met UWIs van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen (zie hierboven bij impact op zorgkosten) om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk.

Van zorgverzekeraars wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden. De “sterk geformuleerde aanbevelingen” in deze richtlijn kunnen, na verloop van

de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Toevoegen van richtlijn aan richtlijndatabase. Daarbij opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.

Bijlage 3 Kennislacunes

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn Urineweginfecties bij kinderen is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat op het terrein van UWIs bij kinderen nog lacunes in de beschikbare kennis bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is, om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep de belangrijkste lacunes in kennis geprioriteerd en vervolgens per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is. De volgende kennislacunes werden per onderwerp benoemd.

Initiële diagnostiek, behandeling en preventie

- Waar ligt de leeftijdsgrens om kinderen met focus door te verwijzen naar de kinderarts?
- Er zijn geen studies naar de optimale duur van behandeling met antibiotica.
- Studies naar de waarde van antibiotische profylaxe bij normale kinderen met UWI ontbreken, waarbij anatomische afwijkingen met adequaat beeldvormend onderzoek is uitgesloten.
- Studies naar de waarde van antibiotische profylaxe bij kinderen met recidiverende UWI bij specifieke anatomische of functionele afwijkingen ontbreken, zoals: megacoureter, ureterocèle/dubbelsysteem, “kleppenblaas”, neurogene blaasfunctiestoornis.
- Studies naar de waarde van antibiotische profylaxe bij kinderen met en zonder VUR met mictiefunctiestoornissen (urgency incontinentie, mictieuitstel en dysfunctioneel plassen) ontbreken.
- Studies naar het aandeel van infectiegerelateerde nierparenchym schade en het aandeel nierdysplasie bij kinderen met recidiverende UWI ontbreken.
- Studies naar de waarde van antibiotische profylaxe na 24 maanden bij kinderen die een UWI hebben gehad ontbreken.
- Studies naar de bijwerking van antibiotische profylaxe bij kinderen ontbreken.

VUR/structurele afwijkingen: diagnostiek en behandeling

- Hoeveel kinderen vallen in de groep atypische/typische infectie (zowel eerste als 2e lijn)
- Hoeveel CAKUT worden opgespoord prenataal en hoeveel vallen op met een eerste UWI?
- Hoeveel kinderen met non *E. coli* verwekker en normale echo van goede kwaliteit krijgen een 2e UWI?
- Welk deel van hen blijkt VUR graad III-V of andere eerder gemiste structurele afwijkingen te hebben?
- De getallen uit figuur (pdf Parenchym schade en lange termijn complicaties) zijn allen schattingen. Op grond van de huidige literatuur is er enige onzekerheid over de relatie tussen het soort afwijking gevonden op echografie en parenchym schade, de sterkte van de associaties tussen risicofactoren voor parenchym schade gevonden in module 5.1 en de ernst van parenchym schade, en onzekerheid over de frequentie van lange termijn gevolgen in de verschillende risicogroepen (VUR graad III-V, recidiverende urineweginfecties et cetera) al dan niet in aanwezigheid van verschillende ernst van parenchym schade. Op grond van deze gegevens acht de werkgroep het van belang hier verder onderzoek naar te doen.

Voorspellen lange termijn gevolgen parenchymafwijkingen

Het is onvoldoende onderzocht wat de lange termijn effecten zijn van parenchymafwijkingen op DMSA bij kinderen met een doorgemaakte UWI.

Bijlage 4 Overzicht beeldvormend onderzoek bij UWI

Tabel 1. Aanbevolen schema voor beeldvormend onderzoek bij kinderen met UWI

Leeftijd	UWI	Echo [‡]	MCUG	DMSA
<6 maanden	Eerste UWI [§]	Verricht: <ul style="list-style-type: none"> • zo snel mogelijk bij niet opknappen <48 uur na start behandeling • bij eerste UWI 	Verricht bij afwijkende echo** Overweeg bij risicofactoren voor VUR graad III-V ^{††}	Verricht bij kinderen met VUR graad III-V ^{††}
	Recidiverende UWI	Herhaal zo snel mogelijk	Verricht bij afwijkende echo [‡] Overweeg sterk bij recidief en bijkomende risicofactoren [§]	Overweeg
6-36 maanden	Eerste UWI met koorts	Verricht: <ul style="list-style-type: none"> • zo snel mogelijk bij niet opknappen <48 uur na start behandeling • risicofactoren voor VUR graad III-V[§] 	Overweeg: <ul style="list-style-type: none"> • bij afwijkende echo • bij risicofactoren voor VUR graad III-V[§] 	Verricht bij kinderen met VUR graad III-V ^{**}
	Recidiverende UWI	Herhaal zo snel mogelijk	Overweeg	Overweeg
>36 maanden	Eerste UWI met koorts	Verricht: <ul style="list-style-type: none"> • zo snel mogelijk bij niet opknappen <48 uur na start behandeling • zo snel mogelijk bij aanwijzingen voor dysfunctioneel plassen en obstipatie of risicofactoren voor VUR graad III-V[§] 	Overleg bij sterke verdenking op hooggradige VUR	Verricht bij kinderen met VUR graad III-V ^{**}
	Recidiverende UWI	Herhaal zo snel mogelijk	Overleg bij sterke verdenking op hooggradige VUR	Overweeg

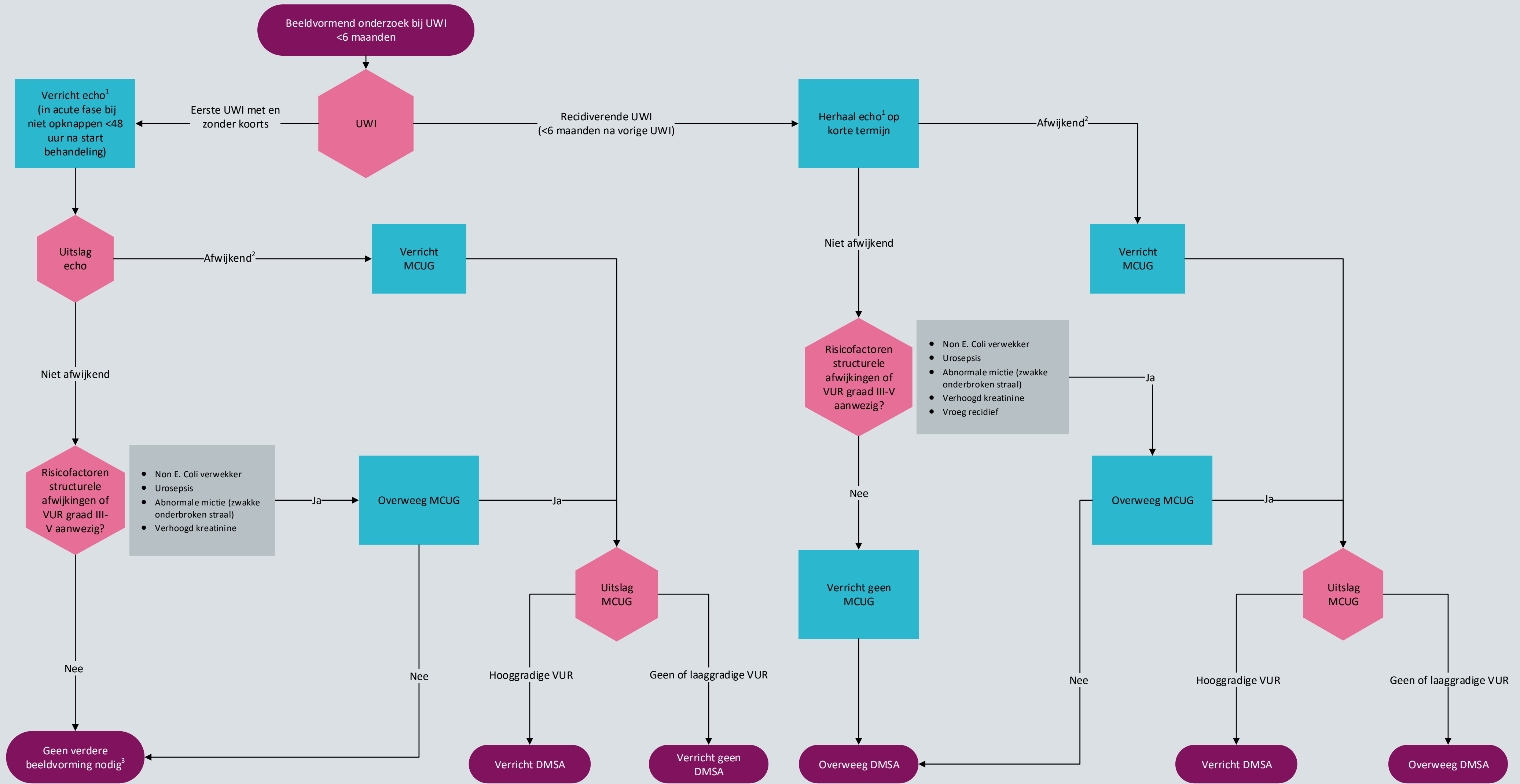
[‡] Let op goede kwaliteit van de echografie: gevulde blaas, ervaren radioloog. Bij zindelijke kinderen: bepaal blaasresidu na uitplassen. Herhaal echografie als de kwaliteit onvoldoende was, met name bij aanwezigheid van risicofactoren voor VUR

[§] UWI met en zonder koorts, aangezien kinderen onder de 6 maanden een pyelonefritis zonder koorts kunnen hebben

^{**} Afwijkende echo: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of blaaswandafwijkingen

^{††} Risicofactoren: een non E. coli verwekker, urosepsis, abnormale mictie, verhoogd kreatinine

^{††} Bij voorkeur ten minste 6 maanden na UWI.



Voetnoten:

¹ Echografie van goede kwaliteit bij gevulde blaas, bepaal ook blaasresidu. Indien blaas niet goed gevuld, echo op korte termijn herhalen.

² Afwijkende echo: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of blaaswand afwijkingen

³ Voorlichting over recidiefrisco en het belang van vroegtijdig behandelen is bij alle kinderen na eerste uwi geïndiceerd.



NB1: Dit stroomschema hoort bij de richtlijn Urineweginfecties bij kinderen. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

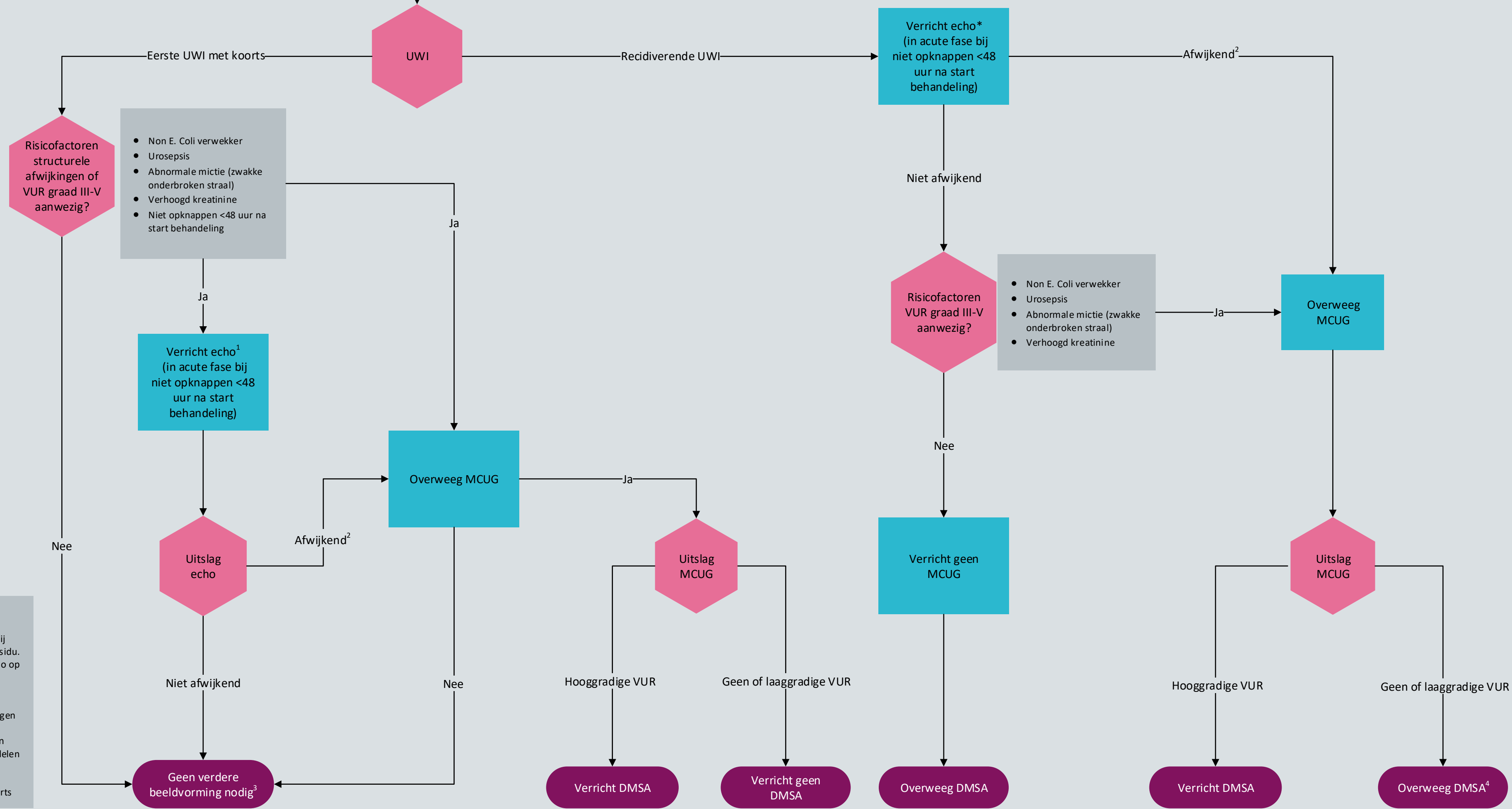
NB2: Betrek de ouders en/of verzorgers bij de besluitvorming.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2019 Versie 1 (15-10-2019)

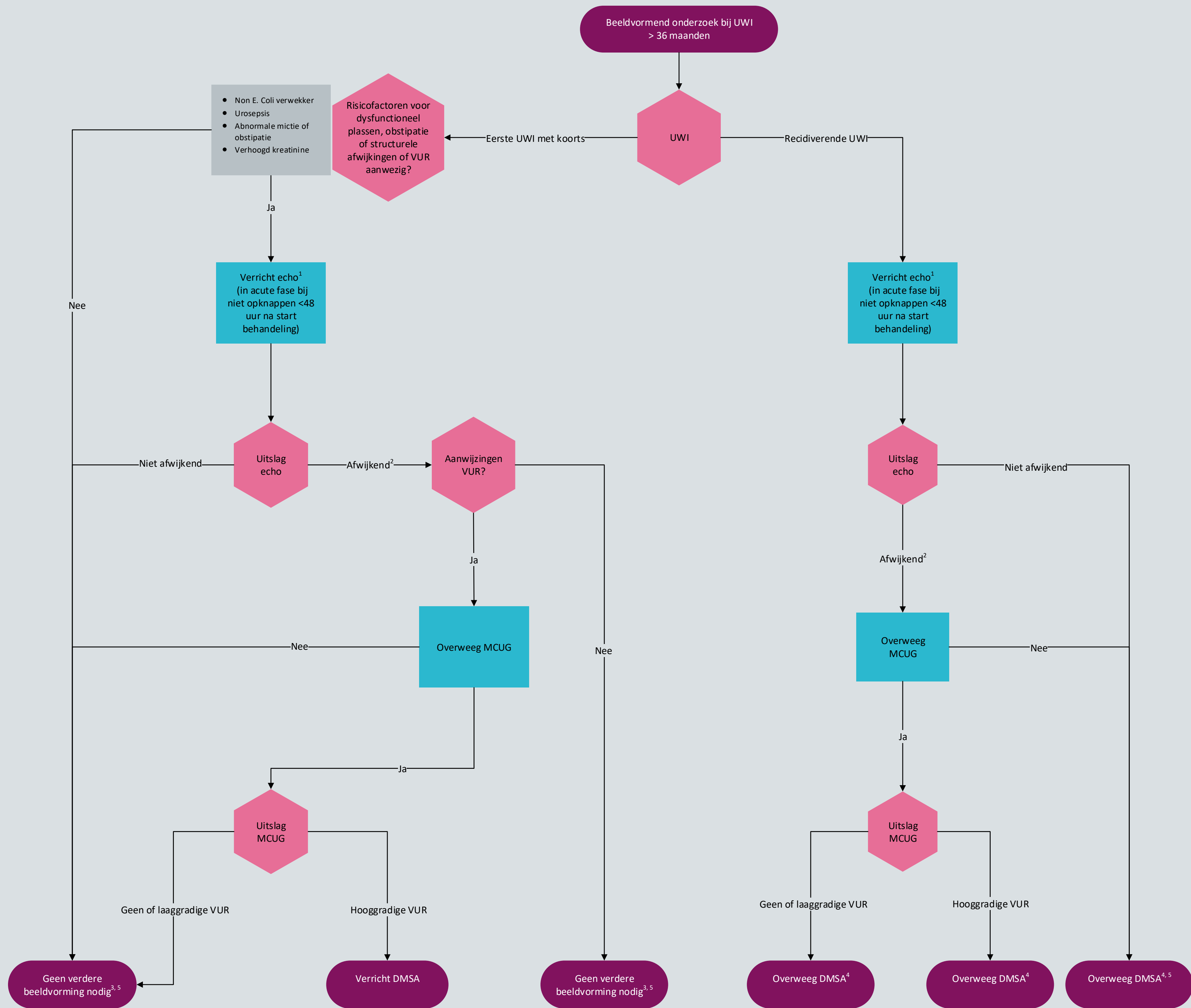
Beeldvormend onderzoek bij UWI
6 - 36 maanden



Voetnoten:
¹ Echografie van goede kwaliteit bij gevulde blaas, bepaal ook blaasresidu. Indien blaas niet goed gevuld, echo op korte termijn herhalen.
² Afwijkende echo: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of blaaswand afwijkingen
³ Voorlichting over recidiefrisco en het belang van vroegtijdig behandelen is bij alle kinderen na eerste uwi geïndiceerd.
⁴ Bij meerdere recidieven met koorts



NB1: Dit stroomschema hoort bij de richtlijn Urineweginfecties bij kinderen. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.
 NB2: Betrek de ouders en/of verzorgers bij de besluitvorming.



Voetnoten:

¹ Echografie van goede kwaliteit bij gevulde blaas, bepaal ook blaasresidu. Indien blaas niet goed gevuld, echo op korte termijn herhalen.

² Afwijkende echo: verwijde ureters met of zonder hydronefrose, parenchymafwijkingen en/of blaaswand afwijkingen

³ Voorlichting over recidiefrisco en het belang van vroegtijdig behandelen is bij alle kinderen na eerste uwi geïndiceerd.

⁴ Bij meerdere recidieven met koorts

⁵ Bij aanwijzing voor dysfunctioneel plassen en obstipatie: zie richtlijn urine-incontinentie bij kinderen.



NB1: Dit stroomschema hoort bij de richtlijn Urineweginfecties bij kinderen. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

NB2: Betrek de ouders en/of verzorgers bij de besluitvorming.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten