A gyermekkori felső húgyúti infekciók ellátásának fejlesztése a Székelyudvarhelyi Városi Kórházban

Koncsag-Szász Előd¹, Szőcs-Gazdi Uzonka¹, Magyar Izabella², Jancsó Réka¹, Szalai Mária¹, Molnár Ildikó¹, Máthé Edina¹, Bodoni-Imre Tímea¹

¹Székelyudvarhelyi Városi Kórház

²Maros Megyei Sürgősségi Kórház

AUTHOR AFFILIATION

¹Odorheiu Secuiesc Hospital

²Tirgu Mures Emergency Clinical County Hospital

CORRESPONDING AUTHOR

Koncsag-Szász Előd

Odorheiu Secuiesc Hospital,
Department of Pediatrics
str. Bethlen Gábor nr. 72, Odorheiu
Secuiesc, 535600, România
Email: koncsage@gmail.com

Improving the Management of Pediatric Upper Urinary Tract Infections at Odorheiu Secuiesc Hospital

ABSTRACT

The primary goal of our retrospective analysis was to check the correctness of the diagnosis, and to identify the potential diagnostic errors among patients coded with N10 diagnosis in 2009, 2014 and 2019 in the pediatric ward of Odorheiu Secuiesc Hospital; we also assessed protocol-adherence in treatment and prophylaxis, and changes in antibiotic resistance of the isolated E. coli strains.

During this 10 year-period significant improvements have been achieved in the treatment of upper urinary tract infections: in 2009 the diagnosis could be disputed in 31 out of 61 cases, while in 2019 this ratio is only 2 out of 31 cases; the number of cases pretreated with antibiotics decreased to a third, contaminated urine samples are rare to occur, the unmotivated antibiotics prophylaxis is essentially nonexistent, and there are no major documentation deficiencies either.

In our study we present the antibiotic susceptibility of 50 E. coli strains isolated from the study group, which suggests some favorable changes.

Keywords: urinary tract infection, pediatrics, antibiotic resistance, quality improvement

KIVONAT

Retrospektív elemzésünk elsődleges célja a diagnózis megalapozottságának ellenőrzése és a diagnosztikai hibaforrások azonosítása a 2009, 2014 és 2019-es években N10 diagnózissal kódolt betegek körében a Székelyudvarhelyi Városi Kórház gyermekosztályán. Felmértük továbbá a protokoll-adherenciát a kezelésben és profilaxisban, illetve az izolált E.Coli törzsek antibiotikum-rezisztenciájának változását.

A vizsgált időszakban jelentős javulást sikerült elérni a felső húgyúti infekciók ellátásának terén: 2009-ben 61-ből 31 esetben, ezzel szemben 2019-ben a 31-ből csak 2 esetben vitatható a diagnózis, az antibiotikummal előkezelt esetek száma harmadára csökkent, csak elvétve fordult elő kontaminált vizeletminta, nagyrészt elmaradt az indokolatlan antibiotikum profilaxis gyakorlata, a kibocsátókban nincsenek súlyosabb dokumentációs hiányosságok. Tanulmányunkban bemutatjuk a vizsgált betegcsoportból izolált 50 E.Coli törzs antibiotikum-érzékenységét, amely évek szerinti bontásban némi kedvező irányú változást sejtet.

Kulcsszavak: húgyúti infekció, gyermekgyógyászat, antibiotikum-rezisztencia, minőségfejlesztés

DOI: 10.2478/orvtudert-2020-0015

Orvostudományi Értesítő 2020, 93(2): 71-76

Bevezetés

A felső húgyúti infekciók az akut gyermekbetegségek egyik viszonylag gyakori okát képezik. A Székelyudvarhelyi Városi Kórház ellátási körzetében megközelítőleg 25000 gyermek él, közülük évente átlagosan negyvenet (30-60) kezelünk a Gyermekosztályon felső húgyúti infekcióval. Az elmúlt másfél évtizedben több olyan nemzetközi irányelv és metaanalízis jelent meg [1,2,3], amelyek változást hoztak a HUI (húgyúti infekciók) kivizsgálásában és kezelésében. Az alábbiakban bemutatjuk, hogy osztályunkon hogyan törekszünk megvalósítani az aktuális irányelveknek megfelelő betegellátást. A fejlődést több körülmény tette lehetővé: a gyermekosztályon az orvosok létszáma megduplázódott, 2011-ben megkezdődött a kórház akkreditációs folyamata, amely magába foglalta a kórházlabor akkreditálását (így a vizeletvizsgálati paraméterek bővültek és pontosabbak lettek), kezelési protokollok készültek [4] a vizeletfertőzések ellátására vonatkozóan is, a vizeletvételi hibákat elkövetőket nyilvántartottuk és munkájukat követtük, osztályos továbbképző előadásokat szerveztünk, amelyre a környék családorvosait is meghívtuk.

Célkitűzés, módszer

Retrospektív elemzésünk elsődleges célja a diagnózis megalapozottságának (helyességének) ellenőrzése és a diagnosztikai hibaforrások azonosítása a 2009, 2014 és 2019 években N10 diagnózissal kódolt betegek körében. Elvárásunk volt, hogy a diagnózist alátámasztó klinikai és paraklinikai érvek ne csak a kórlapokban, hanem a kibocsátókban is jelenjenek meg.

Felmértük továbbá az orvosok protokoll-adherenciáját a kezelésben és a profilaxisban, illetve az izolált E.Coli törzsek antibiotikum-rezisztenciájának változását.

Eredmények

A három vizsgált évben 126 beteg összesen 137 alkalommal (rendre 61, 45 és 31) kapott N10 diagnózist. Az életkor medián értéke 1.2 év (minimum 1 hónap, maximum 17 év), a nemek aránya 0-1 éves intervallumban kiegyenlített (25 fiú, 26 lány), 1 év felett a betegek többségét lányok teszik ki (12:74 $\approx$ 1:6). Releváns patológias kórelőzményt (korábbi húgyúti infekció, húgyúti

malformáció, stb) 41 esetben (a beutalások 30%-ban, a betegek 23,8%-ban) jegyeztünk fel. Leggyakrabban a láz volt a vezető tünet (78,8%), ritkábban egyéb általános tünet (27,7%), alsó húgyúti tünet (14,6%), deréktáji fájdalom (8,8%) vagy hasfájás (5,8%). Tesztcsíkon leukocita-észteráz az esetek 70,1%-ban volt mérhető, a nitrit a vizsgált esetek 45%-ban lett pozitív. Vizelet üledékben mikroszkópos vizsgálattal 81,9%-nál találtunk nagyobb számban leukocitákat. Vizelettenyésztés eredményt az esetek 68,6%-ban kaptunk, viszonylag gyakran volt negatív (23,4%) vagy contaminált (5,8%) a minta.

A betegcsoportban ellenőriztük a diagnózis bizonyítékait. Bizonyítottnak tekintjük azokat az eseteket, amelyeknél teljesül három kritérium: (1) felső húgyúti infekcióra jellemző tünetek (láz, alsó húgyúti infekció tünetei, deréktáji fájdalom, hasfájás), (2) pathológiás vizelet (leukocituria üledékvizsgálat és stick), (3) szignifikáns bacteriuria [5, 6] és a három kritérium fellelhető a kibocsátóban is. Ha legfeljebb egy kritérium hiányzott, de minden más körülmény egyértelműen a vizeletfertőzés diagnózisát támasztotta alá, akkor az „valószínű” besorolást kapott. Ugyanebbe a csoportba kerültek azok az esetek is, amelyeknél teljesült ugyan a három kritérium, de a kibocsátóban nem jelentek meg azok hiánytalanul. „Lehetséges” besorolást kapott minden olyan eset, amelynél fontos bizonyítékok hiányoztak a diagnózishoz, de a rendelkezésre álló adatok alapján a kórkép kompatibilis a HUI diagnózissal. „Nem valószínű” csoportba kerültek azok, akiknél más pathológia igazolódott, amely magyarázta a tüneteket és a laboreltéréseket (pl. egyéb, lázzal járó betegségben leucocyturia). A HUI utáni ellenőrző vizsgálatra visszahívott betegek is ebbe a csoportba kerültek.

Az így kialakított csoportok láthatók az **1. táblázatban**, éves bontásban.

Negyvenkét esetet fogadtunk el formailag is (tehát a kibocsátóban is jól dokumentáltan) bizonyítottnak, ezek aránya a kezdeti 11,5%-ról (2009) 40%-ra (2014), majd 54,8%-ra növekedett 2019-re. A **2. táblázatban** látható, hogy a hibák és hiányosságok statisztikáját az előkezelt esetek (33 eset) vezetik, olyan vizeletfertőzések, amelyek rendszerint mikroszkópos vizsgálattal vagy tenyésztéssel már nem bizonyíthatók. Csökkenő trendet tapasztaltunk, egyre kevesebb az előkezelt vizeletfertőzés, 2019-ben csak 6 ilyen eset volt. Negatív tenyésztési eredményt vagy nem szignifikáns mértékű bakteriuriát is ritkábban kapunk klinikailag vizeletfertőzés-gyanús esetekben, illetve lázas betegeknél nem diagnosztizálunk jobb híján vizeletfertőzést negatív vizeletminták mellett.

1. táblázat. EHUI eseteink megoszlása a diagnózisának megalapozottsága, illetve évek szerinti csoportosításban

Évszám		2009 (n, %)	2014 (n, %)	2019 (n, %)
Diagnózis megalapozottsága	Bizonyított	7 (11,5%)	18 (40,0%)	17 (54,8%)
	Valószínű	23 (37,7%)	17 (37,8%)	12 (38,7%)
	Lehetséges	24 (39,3%)	9 (20,0%)	2 (6,5%)
	Nem valószínű	7 (11,5%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)

2. táblázat. EHUI eseteink megoszlása a diagnózisának megalapozottsága, illetve évek szerinti csoportosításban

Fő hiányosság	előkezelt	Év		
		2009	2014	2019
		17	10	6
	tenyésztés negatív vagy nincs adat	13	0	5
	vizelet üledék normális	4	9	1
	vizelet üledék normális és tenyésztés is negatív	8	1	0
	dokumentációs hiányosságok	4	5	0
	contaminált vizeletminta	4	0	1
	nincs releváns tünet	1	2	1
	kódolási hiba (utóvizsgálat)	3	0	0

3. táblázat. EFelső HUI-t okozó E.Coli törzsek antibiotikum-sensibilitása éves bontásban

Antibiotikum	2009	2014	2014
Piperacillin+tazobaktam	100% (1/1)	- - -	100% (19/19)
Amikacin	- - -	100% (25/25)	100% (20/20)
Meropenem	- - -	100% (26/26)	100% (20/20)
Fosfomicin	- - -	100% (7/7)	100% (20/20)
Nitrofurantoin	16,7% (1/6)	100% (26/26)	94,4% (17/18)
Cefoperazon	100% (1/1)	50% (2/2)	93,8% (15/16)
Ciprofloxacin	100% (9/9)	96,2% (25/26)	90% (18/20)
Norfloxacin	- - -	96,2% (25/26)	90% (18/20)
Ceftazidim	- - -	88,5% (23/26)	90% (18/20)
Ceftriaxon	80% (8/10)	88,5% (23/26)	90% (18/20)
Cefotaxim	100% (1/1)	88,5% (23/26)	- - -
Cefuroxim	63,6% (7/11)	80,8% (21/26)	84,2% (16/19)
Gentamicin	55,6% (5/9)	92% (23/25)	80% (16/20)
Nalixid	63,6% (7/11)	92,3% (24/26)	77,8% (14/18)
TMP+SMX	30% (3/10)	61,5% (16/26)	65% (13/20)
Amoxicillin/Klavulánsav	0% (0/5)	38,5% (10/26)	50% (10/20)
Colistin	45,5% (5/11)	- - -	- - -
Ampicillin	9,1% (1/11)	24% (6/25)	35% (7/20)

Az utóbbi években csak elvétve fordul elő contaminált vizelet (összesen 5 eset). Tizenkét csecsemő esetében mikroszkóppal és tesztsíkkal egyaránt normálisnak találtuk a vizeletmintát, de a tenyésztés pozitív volt, ezen esetek besorolása vitatható, mindenképpen diagnosztikai nehézséget jelent [5]. Ehhez hasonlóan 3 csecsemő esetében a tünetek hiányát kifogásolhatjuk, korábbi vizeletfertőzés miatt időszakos kontroll vizeletvizsgálaton derült ki a leucocyturia ténye, ami nem jelent szükségszerűen reinfekciót. Nem előkezelt betegeknél erősen megkérdőjelezi a diagnózis helyességét a normális vizelet üledék és a negatív tenyésztési eredmény, az utóbbi években ilyen eseteink nincsenek a vizeletfertőzéssel nyilvántartott esetek között. Néhány helyen egyes paraklinikai vizsgálatok (pl. a csíraszám) nem jelentek meg hiánytalanul a kibocsátóban, ezeket dokumentációs hibának tekintjük, így azokat a diagnózisokat sem soroltuk a bizonyítottak közé. Kódolási hibának számítanak azok (3 eset), amelyek korábbi vizeletfertőzés után további vizsgálatokra (pl. retrocystographia) jelentkeztek és N10 diagnózist kaptak, jóllehet újabb akut vizeletfertőzésük nem volt.

Az izolált baktériumok 87,2%-a volt E. Coli, 4 esetben Enterobacter, 3-3 esetben Proteus ill. Klebsiella tenyésztett, 1-1 esetben azonosítottunk Pseudomonast és Citrobaktert. Az E.Coli antibiogramokat (50 eset, **3. táblázat**) vizsgálva 100%-os érzékenységet találtunk Amikacin, Meropenem, Fosfomicin, Piperacillin/

4. táblázat. Felső HUI kezelésére leggyakrabban használt antibiotikumok

	2009 (n, %)		2014 (n, %)		2019 (n, %)	
Cefuroxim inj.	36	59,0%	39	86,7%	29	93,5%
Ceftriaxon inj.	19	31,1%	3	6,7%	3	9,7%
Amikacin inj.	0	0,0%	5	11,1%	5	16,1%
Más inj. atb	9	14,8%	1	2,2%	1	3,2%

Tazobaktamra. A leggyakrabban használt Cefuroximra 84,2%, Ceftriaxonra 90%, Gentamicinre 80% a sensibilis E.Coli aránya. Kevésbé érzékeny trimetoprim/sulfamethoxazolra (65%), Amoxicillin/klavulánsavra (50%), Ampicillinre (35%). Az előző évekhez viszonyítva javuló trend sejtethető a TMP/SMX (30% --> 65%), a Cefuroxim (63% --> 84%), és az Ampicillin (9% --> 35%) esetében. Megkérdőjelezhetők a 2009-ben mért magasabb Nitrofurantoin-, Gentamicin- vagy TMP/SMX-rezisztencia helyessége.

A vérvizsgálatok releváns eredményei: emelkedett leukocita-szám 69%-ban, 20 mg/l feletti CRP szint 73,3%-ban volt mérhető. A kibocsátók 81,8%-ában találtuk meg az ultrahangvizsgálat leírását (jóllehet minden esetben elvégezték), ezek 15,2%-a írt le jelentős kóros eltérést.

A kezelésben is változásokat tapasztaltunk (4. táblázat). A protokollnak megfelelően az első választandó a Cefuroxim, amelynek használati aránya a vizsgált betegek körében 59%-ról 93,5%-ra nőtt 10 év alatt. Komplikált esetekben társítva vagy monoterápiában Amikacin a következő választás a kedvező antibiogram-profil miatt. Az injekciós kezelés időtartamának átlaga 2009-ben 6,74 nap volt, 2014-ben 6,98-ra nőtt, 2019-ben elérte a 7,19 napot.

A kezelés befejezése után antibiotikus profilaxisban egyre kevesebben részesülnek. 2009-ben a betegek 80,3%-a (49/61) kapott több hónapig antibiotikumot, 2014-re közel megfelelt ez az arány (19/45 = 42,2%), amely 2019-ben már nem érte el a 30%-ot (9/31).

Megbeszélés

A vizsgált időszakban jelentős javulást sikerült elérni a felső húgyúti infekciók ellátásának terén. A vizeletfertőzés bizonyítékainak vizsgálata során 2009-ben a 61-ből csak hét esetben találtunk kifogástalan dokumentációt, míg a betegek fele lehetséges vagy nem valószínű besorolást kapott. Ezzel szemben 2019-ben majdnem minden kórnap (2 kivételével) bizonyított vagy valószínű minősítést kapott. Ennek az eredménynek az elérését néhány körülmény szerencsés társulása tette lehetővé.

Általánosságban elmondható, hogy a kisvárosi kórházakban a minőségi betegellátás legnagyobb akadálya a személyzetihiány és az ebből adódó túlterheltség. A 35 ágyas székelyudvarhelyi Gyermekosztályon az elmúlt 10 évben az orvosok száma háromról hatra nőtt, mellettük 18 nővér

dolgozik. Ezzel a létszámmal már biztosított az osztályos, a járóbeteg-rendelői és a sürgősségi betegellátás is.

Az adminisztrációs teher és átláthatatlanság miatt rendkívül népszerűtlen intézkedésként jelent meg a kórházak akkreditációja, azonban el kell ismerni, hogy legalább néhány területen valóban elősegítette a fejlődést. A diagnosztikai és kezelési protokollok bizonyos mértékben egységesítették a betegellátást, az orvosokat ösztönözték a napi rutin újragondolására, az aktuális nemzetközi irányelvek adaptálására. Kórházunkban 2011-ben kezdődött az akkreditációs felkészülés, 2016 óta van írott protokoll a vizeletfertőzés ellátásáról. A kórházlabor RENAR-akkreditációja jelentős javulást hozott a vizeletvizsgálatok pontosságában, a vizsgált paraméterek is bővültek (pl. vizelet nitrit, vizelettenyésztésnél vizsgált antibiotikumok száma, stb).

A vizeletfertőzés bizonyítását lehetetlenné teszi a mintavétel előtti antibiotikus kezelés. Ezzel a problémával az elmúlt években több konferencián és házi továbbképzőn foglalkoztunk. Főként a családorvosokat dicséri a javuló trend, az előkezelt esetek száma rendre évi 17-ről 10-re, majd 6-ra csökkent a vizsgált években. A contaminált vizeletminta is bosszantó hiba, ugyanis az értékelhetetlen eredmény közlésének időpontjában a beteg már empirikus antibiotikummal kezelt áll. Amióta névre szóló nyilvántartást vezetünk a mintavételezési hibákról, azóta jóval ritkábbak lettek a contaminált minták.

Kiemelt figyelmet fordítottunk a leucocyturia helyes értelmezésére. Klinikailag HUI-gyanús, lázas betegeken vizsgálva a leucocyta-észteráz szenzitivitása magas (94%), de specificitása jóval alacsonyabb (78%). A vizeletüledék mikroszkópos vizsgálata során a magas leucocytaszám szenzitivitása 73%, specificitása 81% HUI-ra nézve. Jelentős leucocyturiát, vagyis steril pyuriát okozhat maga a láz, dehidráció, appendicitis, vesekövesség, Chlamydia-fertőzés, vírusinfekció, balanitis, TBC, idegentest, Kawasaki szindróma, autoimmun betegségek, stb. [4]. Nagyon ritkán előfordul negatív tenyésztés melletti pyuria ureter obstructio vagy gyors vizeletkiválasztás miatt

olyan esetekben is, ahol a háttérben valóban pyelonephritis áll. Szignifikáns bakteriuriát pyuria nélkül főként kis csecsemőkben látunk, de előfordulhat nagyobb gyermekeknél is Klebsiella, Enterococcus vagy Pseudomonas aeruginosa fertőzés esetében.

A '80-as években több cikk javasolt hosszas, kis dózisú antibiotikus kezelést a visszatérő HUI megelőzésére, azóta széles körben elterjedt gyakorlattá vált. Az elmúlt másfél évtizedben azonban több módszeres áttekintő tanulmány, metaanalízis bizonyította, hogy (a III-V. fokú VUR kivételével) a profilaktikus antibiotikus kezelés nem csökkenti a HUI számát, sem a hegeseések gyakoriságát a vesékben [1,2,9-11]. Tehát első HUI után rutinszerű antibiotikus prophylaxis nem javasolt sem csecsemőknek, sem nagyobb gyermekeknek. Recurrens HUI, III-V. fokú VUR és/vagy urológiai fejlődési rendellenesség esetén minden esetben elkezdjük a prophylaxist és a beteget gyermeknefrológushoz irányítjuk.

2009-ben a HUI-val kórházunkban kezelt betegek 80%-a kapott profilaktikus kezelést, ez az arány teljesen megfordult, 2019-ig 30% alá csökkent. Ez az érték megfelel a vizsgált betegcsoportban a pathológiás háttérrel (húgyúti anatómiai rendellenességek, visszatérő HUI stb.) rendelkező eseteink arányának.

A nem komplikált felső HUI kezelése az osztályos protokoll szerint 10 nap. A szakirodalom parenteralis kezelést javasol [7,8], ha: (1) hat hónaposnál fiatalabb csecsemőről van szó (az újabb irányelvek 2 hónapot jelölnek), (2) a beteg visszautasítja a folyadékokat, (3) a panaszokhoz hányás vagy hasmenés társul, (4) súlyos kiszáradás, (5) toxicus állapot, urosepsis, (6) immunhiányos állapot, (7) húgyúti obstrukció, (8) nem megfelelő együttműködés a szülők részéről. A parenteralis kezelés időtartama változó, de a láztalanodástól számított legalább 24 óra után kezdődhet meg az áttérés per oralis antibiotikumra, egyedi elbírálás alapján, a szájon keresztüli tolerancia figyelembevételével. A mi beteganyagunkban a parenteralis kezelés időtartama viszonylag magas, 2019-ben átlag 7.19 nap, és növekvő tendenciát is tapasztaltunk. Betegeink kormegoszlását figyelembe véve ez az érték valószínűleg 1-2 nappal csökkenthető lesz a jövőben.

A kezelés befejezése után végzett kontroll-vizelettenyésztés hasznosságára vonatkozó tanulmányok kedvezőtlen ár/haszon arányt írtak le, ezért nem javallottak. Az antibiotikus profilaxis együtt járt a gyakori vizeletvételezésekkel, amelyek előbb-utóbb falspozitív eredményt szolgáltatottak, további kivizsgálásokat tettek szükségessé, nem ritkán felesleges terhet róttak a betegre és családjára.

Bár számszerűen nem mértük fel, ezt a javallatot is csaknem teljesen elhagytuk.

Az N10-zel kódolt esetek számának trendszerű csökkenése (rendre 61, 45, majd 31) legalább részben azzal magyarázható, hogy a szigorúbb diagnosztikai kritériumok miatt a nem bizonyítható vizeletfertőzések egy része *baktérium fertőzések k.m.n.* diagnózist kap.

A mindennapi gyakorlatban ritkán történik meg a hibák és tévedések nyílt megbeszélése, feldolgozása, még ritkábban annak leírása, jóllehet mindenki egyetért abban, hogy hasznos lenne. Munkaközösségünkben az elmúlt évtizedben arra törekedtünk, hogy tárgyilagosan ítéljük meg az általunk nyújtott ellátás aktuális színvonalát, lehetőleg mérőszámokkal jellemezzük azt, és keressük a fejlesztés lehetőségét. Jelen dolgozattal arra biztatjuk a kollégákat, hogy az akkreditációs követelményeket ne csak adminisztrációs tehernek tartsák, hanem töltsék meg tartalommal és lássák meg benne a fejlesztés lehetőségét.

Rövidítések jegyzéke

HUI – húgyúti infekció,

TMP/SMX – trimetoprim/sulfamethoxazol

CRP – C-reaktív protein,

VUR – vesicoureteralis reflux.

Irodalom

1. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. BMJ. 2007;335(7616):395-397. doi:10.1136/bmj.39286.700891.AD
2. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management: Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months, 2011
3. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: Húgyúti fertőzések, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium, Budapest
4. A gyermekkori húgyúti infekciók ellátása, ERPE Gyermekgyógyász Szakcsoport, 2016.
5. Simões e Silva AC, Oliveira EA: Update on the approach of urinary tract infection in childhood. J Pediatr (RioJ). 2015; 91:S2-10
6. Taib F, Jamal B: Diagnostic accuracy on the management of acute paediatric urinary tract infection in a general paediatric unit. Journal of Acute Disease 4.1 (2015): 54-58.
7. Nanulescu M, Man S et al: Infecția de tract urinar la sugar și copil mic. Ghid de diagnostic și tratament, 2006

8. Stein R., Dogan H. S., Hoebeke P. et al: Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *European urology*, 2015, 67(3), 546-558.
9. Hellerstein S, Nickell E. Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection. *PediatrNephrol*. 2002;17:506–10
10. Montini G, Rigon L, Zucchetto P et al: Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatr*.2008;122:1064–71.
11. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, et al. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection–Related Renal Scarring: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163145