

Kirurgi jämfört medicinsk behandling av VUR

Evidens och erfarenhet för behandling av
refluxsjukdom hos barn ur urologiskt perspektiv

Reflektioner inför seminariet Bosön oktober 2018
Sofia Sjöström & Gundela Holmdahl

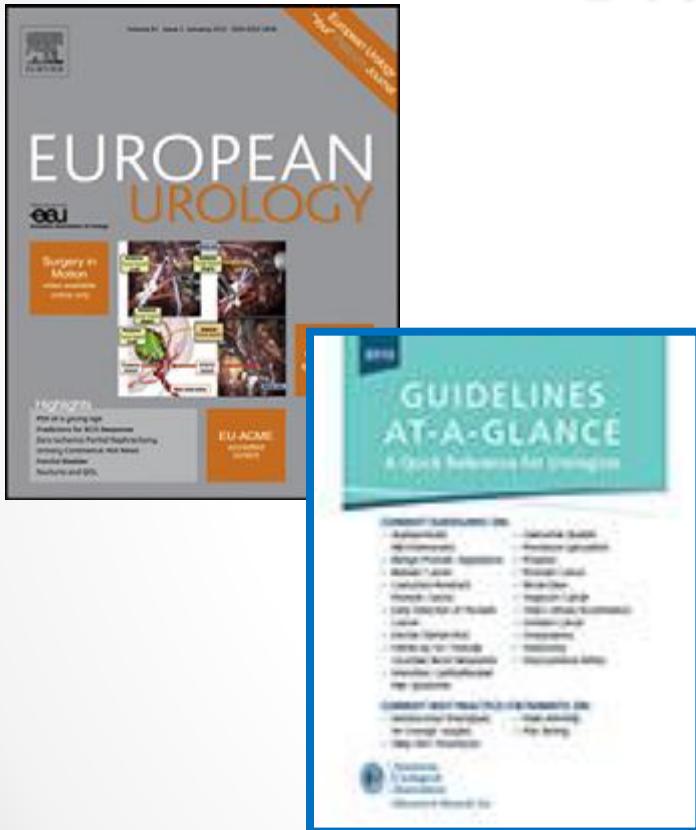
Drottning Silvias barn och
ungdomssjukhus, Göteborg



Vad ska vi prata om

- Evidensbaserad behandling av reflux ;kirurgi jämfört medicinsk behandling (litteraturgenomgång)
- Grad 5 reflux; varför konsultera barnurolog?
- Erfarenhetsbaserad behandling (urologperspektiv)
- Ett par patienter med urinvägsreflux och risk för komplikationer
- Sammanfattningsav Svenska spädbarnsrefluxstudien
- Appell för fortsatt uppföljande studie
-

Kirurgisk behandling av VUR- Nutid...?



Guidelines för behandling av VUR
EAU 2012

Guidelines för behandling av VUR
AUA 2010

Indikationer för kirurgi

EAU/ESPU vs AUA

Table 2 – Clinical guidelines for management of children with vesicoureteral reflux

Organization	Patient age, yr	LUTS	Febrile UTI	VUR grade	Initial management	Indication for surgery
EAU/ESPU [29]	<1	N/A	No	I–III	Observation	–
	<1	N/A	No	IV–V	CAP	Breakthrough UTI
	<1	N/A	Yes	All	CAP	Breakthrough UTI
	1–5	No	Either	All	CAP	Persistent VUR, breakthrough UTI
	1–5	Yes	Yes	I–III	Treat BBD, CAP	Persistent VUR, breakthrough UTI
	1–5	Yes	Yes	IV–V	Treat BBD, CAP vs surgery	Persistent VUR, breakthrough UTI
	>5	No	No	All	CAP	Persistent VUR, breakthrough UTI
	>5	Either	Yes	All	Treat BBD if present, CAP vs surgery	Persistent VUR, breakthrough UTI
	<1	N/A	No	I–II	Observation or CAP, consider circumcision in boys	Breakthrough UTI
	<1	N/A	No	III–V	CAP, consider circumcision in boys	Breakthrough UTI
AUA [25]	<1	N/A	Yes	All	CAP, consider circumcision in boys	Breakthrough UTI
	>1	Yes	Both	All	Treat BBD, CAP	Initial vs after breakthrough UTI
	>1	No	Both	All	Consider CAP (CAP recommended if renal scar, recurrent UTI)	Initial vs after breakthrough UTI

LUTS = lower urinary tract symptoms; UTI = urinary tract infection; VUR = vesicoureteral reflux; EAU = European Association of Urology; ESPU = European Society for Pediatric Urology; N/A = not applicable; CAP = continuous antibiotic prophylaxis; BBD = bladder/bowel dysfunction; AUA = American Urological Association.

Routh JC, Bogaert GA, Kaefer M, Manzoni G, Park JM, Retik AB, Rushton HG, Snodgrass WT, Wilcox DT. Vesicoureteral reflux: current trends in diagnosis, screening, and treatment. Eur Urol. 2012 Apr;61(4):773-82

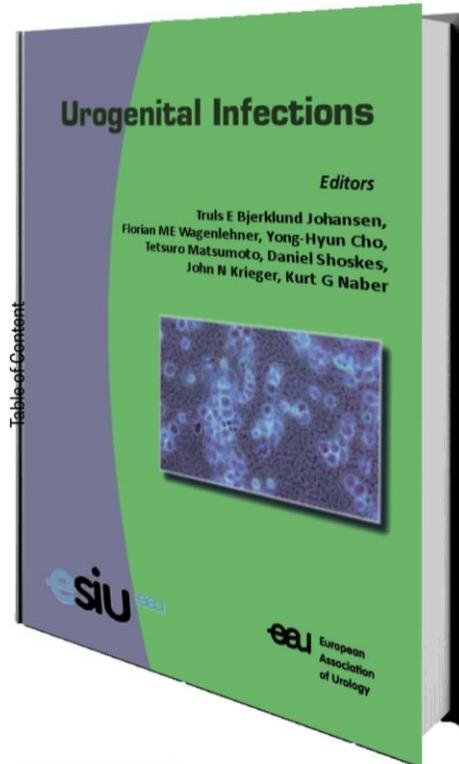


Table of Content



Urogenital Infections and Inflammations

T.E. Bjerklund Johansen, F. M.E. Wagenlehner, Y.-H. Cho, T. Matsumoto, J. N. Krieger, D. Shoskes, K. Naber

Vesicoureteral reflux: surgery versus medical treatment

Gundela Holmdahl
Sofia Sjöström

Citation note

Holmdahl G, Sjöström S. Vesicoureteral reflux: surgery versus medical treatment. In: Bjerklund Johansen TE, Wagenlehner FME, Matsumoto T, Cho YH, Krieger JN, Shoskes D, Naber KG, editors. Urogenital Infections and Inflammations. Duesseldorf: GMS; 2017-.

DOI: [10.5680/lhuji000020](https://doi.org/10.5680/lhuji000020)

Evidens och erfarenhet

• • •

Vad gäller urinvägsreflux hos barn har vi stort kunnande från observationsstudier vad gäller risker och möjligheter till behandling
men
sparsamt från interventionsstudier vad gäller bästa behandling

Metod

- Systematisk litteraturgenomgång tom mars 2016
- PUBMED, Cochraine
- Nyckelord; VUR AND treatment or therapy or surgery AND RCT; Systematic reviews; Meta-analyses
- 264 publikationer sorterade på titel och abstract
- 43 studier inkluderades i review (kompletterade av 2 studier kända av författarna)
- Graderade enligt evidensgrad (LoE) och rekommendation angående behandling(GoR)

Evidensläge

Level of evidence (LE)

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomization
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.

Rekommendation angående behandling

Grade of recommendation

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

Mål med behandling VUR

Strategi beroende på barnets ålder, kön, refluxgrad, samtidig obstruktion, febrila UVI, blåsdysfunktion och njurskada

- Förebygga urinvägsinfektioner
- Förebygga progressiv njurskada och hypertoni
- Minimera komplikationer eller besvär av onödig behandling

Rekommandationer

1. Givet hög chans till spontant försvinnande för alla grader av reflux bör de flesta handläggas konservativt, om ingen komplikation uppstår (GoR A)
2. Asymptomatiska barn med VUR grad 1-2 behöver ingen uppföljning eller behandling (GoR A)
3. Barn med VUR grad 3-5 rekommenderas profylax, pojkar under första levnadsåret, flickor tills toatränade (GoR A)
4. Vid antibiotikaprofylax bör biverkningar och antibiotikaresistens tas i beaktande (GoR A)
5. Diagnostik och behandling vid UVI bör vara snabb och effektiv och beakta högre andel infektioner med non e.coli vid VUR jfrt barn med okomplicerad UVI (GoR B)

Rekommendationer

6. Blåsdysfunktion och obstipation ökar risken för UVI och bör därför sannolikt behandlas (GoR B)
7. Circumcisio kan övervägas hos små pojkar med ökad risk för UVI (GoR C)
8. Kirurgisk behandling endoskopiskt, öppet eller genom titthålstecknik kan rekommenderas vid återkommande UVI och/eller progressiv njurskada. Kirurgi minskar risken för pyelonefriter och har troligen gynnsam effekt minskande risken för ny njurskada (GoR A)
9. Det finns ingen kirurgisk behandling eller metod bevisad överlägsen en annan i att ge minskad risk för UVI eller njurskada (GoR C)

VUR och UVI

- Urinvägsreflux är inte njurskadande i sig men ökar risk för bakterier i njurbäckenet som kan ge pyelonefrit och bestående ärr [4]
- Pyelonefrit hos barn bör behandlas prompt utan dröjsmål för att undvika progredierande njurskada [5], [6], som kan ge sänkt GFR, hypertoni och i värsta fall grav njursvikt (CKD) [7-10].
- Risken för UVI hos refluxpatienter multifaktoriell. Ökar med högre refluxgrad, BBD, tidigare UVI, njurskada, pojkar under spädbarnsåret och flickor därefter [10-11]

VUR och njurskada

- Njurskada vid reflux antingen förvärvad efter pyelonerfrit eller generaliserad medfödd dysplasi/hypoplasia som ses främst vid höggradig (4-5) VUR [16-18].
- Risk för njurskada, både förvärvad (fokal) och kongenital (generaliserad) ökar med ökande refluxgrad[10].

VUR och LUTD

- Blåsdysfunktion vanligt vid urinvägsreflux , [11], [19]
- ✓ Stor blåsa med ofullständig tömning (RU, residualurin)
- ✓ OAB, överaktiv blåsa med instabilitet
- ✓ Gleskissning, ofta samtidigt med förstoppling
- Ökar risken för urinvägsinfektioner, ny njurskada och kvarstående reflux [11], [17], [20-23]

Värdering av blåsfunktion (flöde, resurin, miktionsformulär) är därför avgörande för prognos och val av behandling



VUR hos flickor & pojkar, spädbarn & andra

- Könsfördelning flickor : pojkar, 4 : 1
- Undantaget spädbarn med hög refluxgrad och ofta samtidig njurdysplasi där pojkar domineras
- Högst risk för febrila UVI under spädbarnsåret, gäller särskilt pojkar
- Flickor löper fortsatt risk för febrila UVI även efter toaträning
- Extra angeläget med snabb behandling av UVI hos spädbarn pga ökad risk för bestående ärr på njurarna
- Referenser: [16], [24-30]
-

VUR spontant försvinnande

- Urinvägsreflux grad 1-2 försvinner hos 80%
- Urinvägsreflux grad 3-5 försvinner hos 30-50%
- Negativa prognostiska faktorer (minskar chans till tillfrisknande); ökande ålder, kvinnligt kön (särskilt hos spädbarn) bilateral reflux, blåsdysfunktion samt njurskada
- Ref; [17], [23], [31-32]
-

Evidens för behandling

• • •

Profylax jämfört observation

- För låggradig asymptotisk reflux finns mycket lite evidens för att profylax förhindrar UVI eller njurskada (LoE1a)
- Vid höggradig reflux eller återkommande UVI finns flera studier som visat profylax överlägset observation för att hindra nya UVI (LoE 1b)
- RIVUR visade (i kontrast till tidigare studier) att profylax minskade risken för UVI oavsett refluxgrad (VUR grad 2–4) vilket har påverkat guidelines därför
- Profylax ökar risken för UVI med resistenta bakterier (LoE 1a)
- Svenska refluxstudien, visade skillnad mellan pojkar och flickor, med högre risk för UVI hos flickor utan profylax. Detta gav rekommendationen att stoppa profylax efter 1 år hos pojkar men fortsätta tills flickor toatränats [41].

Profylax jämfört observation

- Evidens för att profylax hindrar njurskada är minimal enligt flera Cochrainerapporter (LoE 1a).
- Svenska refluxstudien en av de få som har kunnat visa skillnad [50].
- Enligt Cochrane report från 2011 behöver 33 barn behandlas med antibiotikaprofylax i 2-3 år för att förhindra att ett av barnen utvecklar ny njurskada [47].

Randomised Controlled Trials evaluating outcome of Medical treatment versus Surveillance of VUR in Children					
Author, year	Study size (N=)	Patient age, (years)	VUR grade	Intervention and Objectives	Results
Craig et al, 2002[40]	46	< 3 months	1-5	Low dose antibiotic prophylaxis versus placebo in infants with VUR diagnosed after antenatal hydronephrosis or heredity Primary objective reduction of UTI and prevention of new renal damage	Antibiotic prophylaxis to asymptomatic VUR infants did not significantly reduce the frequency of UTI or new renal damage during the first 3 years of life.
Garin et al, 2006[36]	236 (113 VUR patients)	<18	0-3	Antibiotic prophylaxis versus surveillance in children diagnosed with acute pyelonephritis Primary objectives to evaluate the role of VUR in the risk for UTI. Evaluating reduction of UTI and prevention of new renal damage with antibiotic prophylaxis	Mild/moderate VUR does not increase the risk for UTI, pyelonephritis or renal scarring in children after UTI. Antibiotic prophylaxis does not reduce the risk for UTI, pyelonephritis or renal scarring after 1 year follow-up
Montini et al (PREDICT), 2008[37]	338 (128 VUR patients)	<7	0-3	Antibiotic prophylaxis versus surveillance in children after a first febrile UTI. Primary objective reduction of UTI. Secondary objective reduction of new renal damage.	Antibiotic prophylaxis does not reduce the rate of febrile urinary tract infections. No difference in renal outcome between treatment groups.
Pennesi et al, 2008[39]	100	<3	2-4	Antibiotic prophylaxis versus surveillance in VUR children after a first acute pyelonephritis Primary objectives reduction of UTI and prevention of new renal damage.	No difference in pyelonephritic episodes or new renal damage between treatment groups after 2 years of follow-up
Rossey-Kesler et al 2008[35]	225	<3	1-3	Antibiotic prophylaxis versus surveillance in young children with low grade VUR. Primary objective reduction of UTI.	No difference in occurrence of UTI between treatment groups overall, but antibiotic prophylaxis significantly reduced UTI in boys with grade 3 VUR after 18 months follow-up.
PRIVENT Craig et al 2009[42]	576 (243 VUR patients)	<18	0-5	Low dose antibiotic prophylaxis versus surveillance in predisposed children Primary objective reduction of UTI	Low dose antibiotic treatment decreases the number of UTI in predisposed children
The Swedish reflux trial in children , Brandström et al, 2011[41, 50]	203	1-2	3-4	Three armed study evaluating surveillance versus antibiotic prophylaxis versus endoscopic treatment in young children with VUR Primary objectives reduction of UTI, prevention of new renal damage (and resolution of VUR)	Antibiotic prophylaxis and endoscopic treatment both reduced the number of UTI in girls compared to surveillance and prophylaxis reduced the frequency of new renal damage in girls. No difference between active treatment and surveillance in boys.
Hari et al, 2014[38]	93	1-12	1-2, 3-4	Antibiotic prophylaxis versus placebo in children with VUR and UTI Primary objectives reduction of UTI and prevention of new renal damage	Long-term antibiotic prophylaxis is associated with increased risk of UTI and increased risk of infections with resistant bacteria's No difference in new renal damage after 1 year follow-up.
RIVUR, Hoberman et al, 2014[44]	697	0.5-3	1-2, 3-4	Antibiotic prophylaxis versus placebo in children with VUR after first UTI. Primary objectives prevention of UTI and prevention of new renal damage	Antibiotic prophylaxis reduces the risk of UTI but no difference between treatment groups in new renal damage.



Behandling av LUTD eller BBD

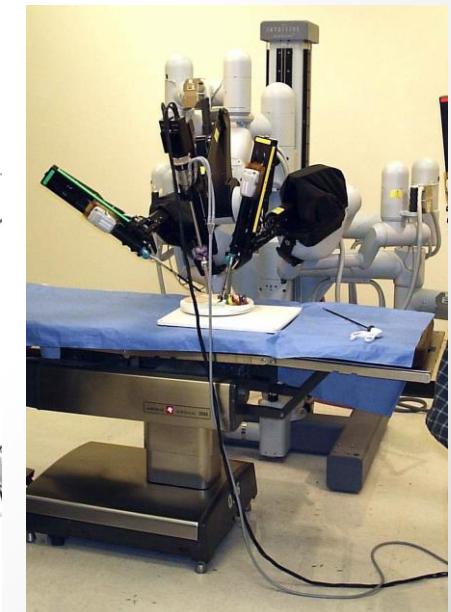
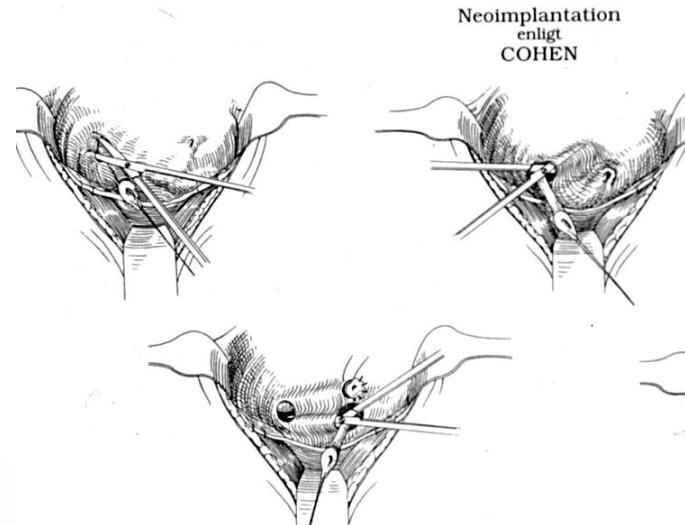
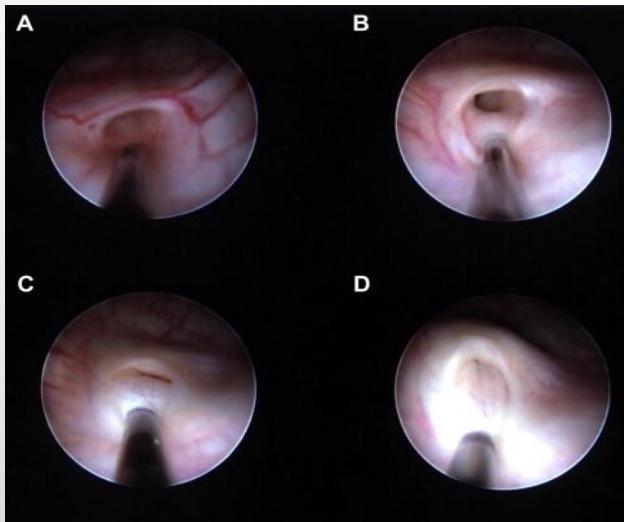
- Blåsdysfunktion riskfaktor för bestående reflux, UVI och njurskada, men mycket lite evidens för att generell eller specifik uroterapeutisk behandling kan påverka utfall UVI eller njurskada.
- Sillén studerade om RIK vid höggradig reflux kan öka refluxförsvinnande men visade ingen skillnad [53]
- Två studier har utvärderat behandling av LUTS hos refluxpatienter och inte funnit fördel av anticholinergika på varesig UVI eller refluxförsvinnande [21] [53]
- En studie visade att alfa-blockerare hos barn med BBD gav refluxförsvinnande men kunde inte visa skillnad i UVI eller njurskada [54].

Circumcisio

- Man kan överväga circumcisio hos spädbarn (pojkar) för att minska UVI men sparsamt med evidensbringande studier (LoE3)
- Studie från Turkiet visat minskad colonisering av patologiska förhudsbakterier vid circumsicio och att samtidig behandling med profylax gav minskad risk för UVI vid låggradig reflux (55).

Kirurgisk behandling

- Endoskopisk behandling
- Minimalinvasiv kirurgi (Laparoskopi alt robotassisterad laparoskopi)
- Öppen kirurgi



Kirurgi jämfört profylax, *öppen kirurgisk teknik*

- Om primära målet är att bli kvitt reflux har många studier visat upp till 97% framgång med öppen kirurgisk teknik vid VUR 1-4 och > 80% vid VUR grad 5 [56-61].
- Internationella reflux-studien visade att kirurgi var överlägsen profylax mot UVI men ingen visad skillnad i njurskada, ens efter 10 år [29], [62-65].
- Samma resultat har visats i andra jämförande studier, och även vid bilateral höggradig VUR, [66-67].

Kirurgi

endoskopisk injektionsterapi

- Endoskopisk behandling väletablerad och meta-analyser har visat bot eller nedgradering av reflux i 77% av behandlade uretärer [68].
- Resultat oberoende av typ av substans [69-71] och kan möjliggöras förbättras beroende på teknik [72].
- Lägre framgång vid behandling av högre refluxgrad och vid bilateral reflux [60], [73-74].
- Återfallsfrekvens av VUR efter endoskopisk behandling upp till 20%.
- Vad gäller effekt på UVI och njurskada endoskopisk behandling jämförbart med öppen kirurgi.

Kirurgi

minimalinvasiv titthålsteknik

- Minimal-invasiva anti-reflux metoder inklusive laparoskopi och robotassisterad kirurgi ökar i populäritet men randomiserade studier saknas som visar att detta skulle vara överlägset andra kirurgiska behandlingsalternativ(LoE 4)

Randomised Controlled Trials evaluating outcome of Surgical versus Medical treatment of VUR in Children					
Author, year	Study size (N=)	Patient age, (years)	VUR grade	Intervention and Objectives	Results
Birmingham reflux study group, 1983 & 1987[56, 57]	161	0-15	1-5* (*all grades)	Open surgery versus non operative management Primary objectives differences in UTI, renal damage and renal function	No difference between treatment groups in breakthrough UTI, renal function or renal damage. VUR resolved in 98% of surgical and 50% of medical treated
The International Reflux Study in Children, European branch, 1992, 1998, 2003, 2006 [29, 59, 62-64]	306 (5-years follow-up) 252 (10-years follow-up)	<11	3-4	Open surgery versus antibiotic prophylaxis Primary objectives differences in UTI, renal damage and renal function	Higher incidence of febrile UTI in medical group at 5 years. No difference between treatment groups in renal damage or renal function at 5 years Higher incidence of febrile UTI in medical group but no difference in renal outcome at 10 years
The International Reflux Study in Children, American branch, 1992[65, 78]	132	<11	3-4	Open surgery versus antibiotic prophylaxis	Higher incidence of febrile UTI in medical group. No differences in renal damage or renal function at 5 years
Smellie et al, 2001[67]	52	1-12	3-5 bilateral VUR and nephropathy	Open surgery versus antibiotic prophylaxis Primary objective change in renal function (GFR)	No difference between treatment groups in renal function (GFR) after 10 years
Capozza et al ,2002[73]	61	2-4	>1, mean 4	Endoscopic treatment versus antibiotic prophylaxis Primary objective differences in VUR resolution	Differences in UTI or renal damage not evaluated ET superior to antibiotic prophylaxis in VUR resolution.
The Swedish reflux trial in children, Brandström et al, 2011[41, 50, 75]	203	1-2	3-4	Endoscopic treatment versus antibiotic prophylaxis versus surveillance Primary objectives differences in UTI, Renal damage and VUR resolution.	Antibiotic prophylaxis and endoscopic treatment both reduce UTI in girls compared to surveillance and antibiotic treatment reduce new renal damage in girls. No difference between active treatment and surveillance in boys. ET superior to medical treatment or surveillance in VUR resolution
The Swedish Infant High-Grade Reflux Trial, Nordenström et al 2016 (submitted JPUrol)	77	< 8 months	4-5	Endoscopic treatment versus antibiotic prophylaxis Primary objectives differences in UTI, renal damage, VUR resolution and bladder function.	No differences in UTI or renal damage in total study population ET superior to antibiotic prophylaxis in VUR resolution

Brist vid jämförande studier

• • •

Många inkluderar bara patienter med låggradig reflux (god prognos oavsett behandling)

De flesta har heterogena studiepopulationer med varierande ålder, refluxgrad och utan hänsyn till övriga riskfaktorer

Få studier som jämför skarpa endpoint som njurskada och sänkt GFR

Ett intresseväckande patientfall

...

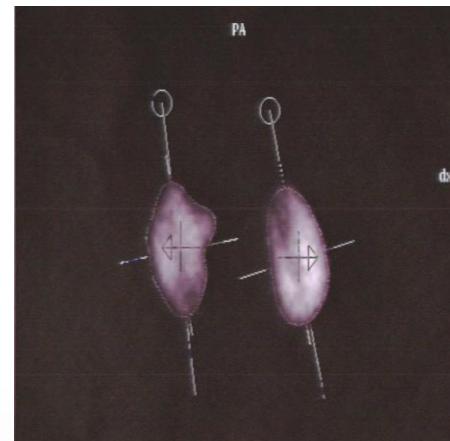
Patientfall;

7-årig flicka med upprepade febrila UVI...

- Söker BUM i oktober för fjärde gången på tre månader med febril UVI
- Tidigare odlingar visat e.coli, KNS, Actinomyces...
- S-Kreatinin 62
- Förslag till utredning?

7-årig flicka med febrila UVI...

- Har ett förflutet på urinvägsmottagningen DSBUS
- Vid ett års ålder haft en pyelonefrit
- MUCG visade VUR grad 4 hö
- DMSA visade fokal njurskada hö



7-årig flicka med febrila UVI...

- Antibiotikaprofylax ett år tills hon är pottränad
- Uppföljning därefter visade regress av njurskada och spontant refluxförsvinnande
- Remitterad för fortsatt uppföljning i öppenvården
- Dyker upp 5 år senare med febrila UVI...
- Hur tänker du kring kompletterande utredning för att undvika nya recidiv?

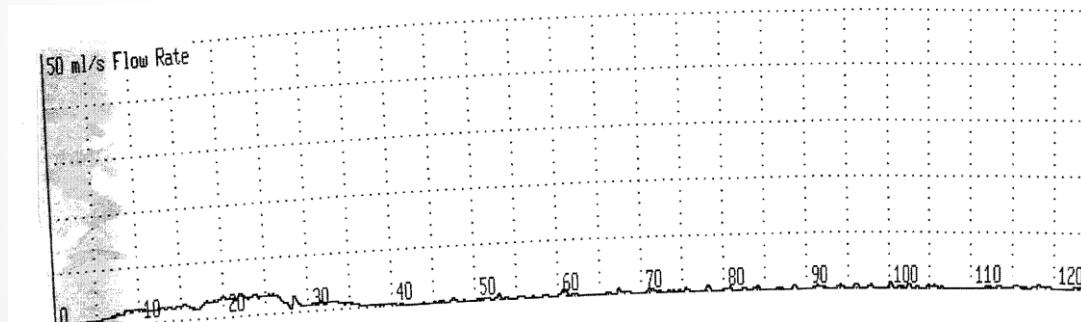


7-årig flicka med febrila UVI...

- Miktionsanamnes?
- Gleskissare, kissar vanligtvis endast 2 gånger per dag
- Inget urinläckage, vare sig dag eller natt (enures)
- Avföring var eller var annan dag, Bristol grad 3-4
- Blåsdysfunktion? Hur kompletteras utredningen bäst?

7-årig flicka med febrila UVI och blåsdysfunktion...

- Remitterad till uroterapeut för miktionsobservation
141222
- Uppvisar patologiska flödeskurvor
 - Q-max 4 ml/sek
 - Miktionstid 120 sek
 - Mikterad volym 94 ml
 - Residual urin 96 ml



Vår 7-åring verkar ha en uttalad blåsdysfunktion, hur fortsätter vi driva diagnostik och behandling? Kompletterande radiologi eller andra funktionella undersökningar?

7-årig flicka med febrila UVI, blåsdysfunktion och VUR.....

- MUCG – recidiv VUR grad 4 hö
- Cystoscopi and cystometri - Neurogen blåsdysfunktion?
- MR – inga spinala avvikeler
- DMSA – bilaterala fokala upptagsdefekter
- Clearance 42 ml/min kor (66%)

Vad gör vi nu åt infektionerna,
blåsdysfunktionen och refluxen?



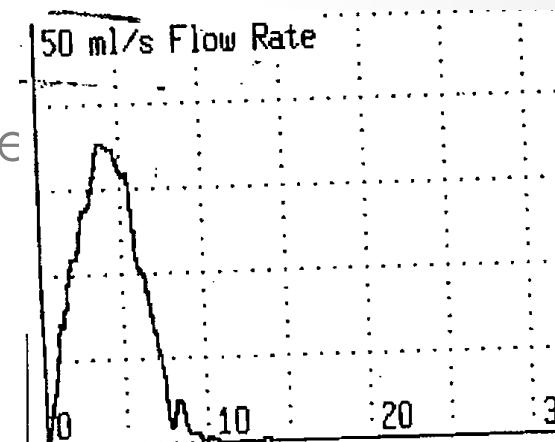
7-årig flicka med febrila UVI, blåsdysfunktion och VUR...

- Behandlingsalternativ?
 - Abx
 - Uroterapi
 - Sinalpha
 - RIK
 - SP/Mic Key knapp
 - Injektionsbehandling (Deflux)
 - Öppen eller laparoskopiassisterad antirefluxkirurgi

7-årig flicka med febrila UVI, blåsdysfunktion och VUR...

Vesicostomiknapp (MicKey) 151022

- Kontinuerligt dränage följt av blåsträning dagtid och fortsatt nattdränage 3 månader.
- Vid uppföljning 160113 normaliserade flöde
 - Q-max 36 ml/sek
 - Flödestid 13 sek
 - mikterad volym 167 ml
 - RU 3 ml
 - 6 månader senare inga UVI, normaliserad blåsfunktion, förbättrad DMSA scint och vesicostomiknapp avlägsnas.



Vid uppföljning maj 2017 fortfarande god blåsfunktion och inga infektioner.

Sortera och riskgradera

- Utvalda VUR patienter hör till dem som gynnas av kirurgisk behandling



Om allra värsta refluxen hos spädbarn

...

Ropa på urologen

Vesikoureteral reflux hos barn

Uppföljning

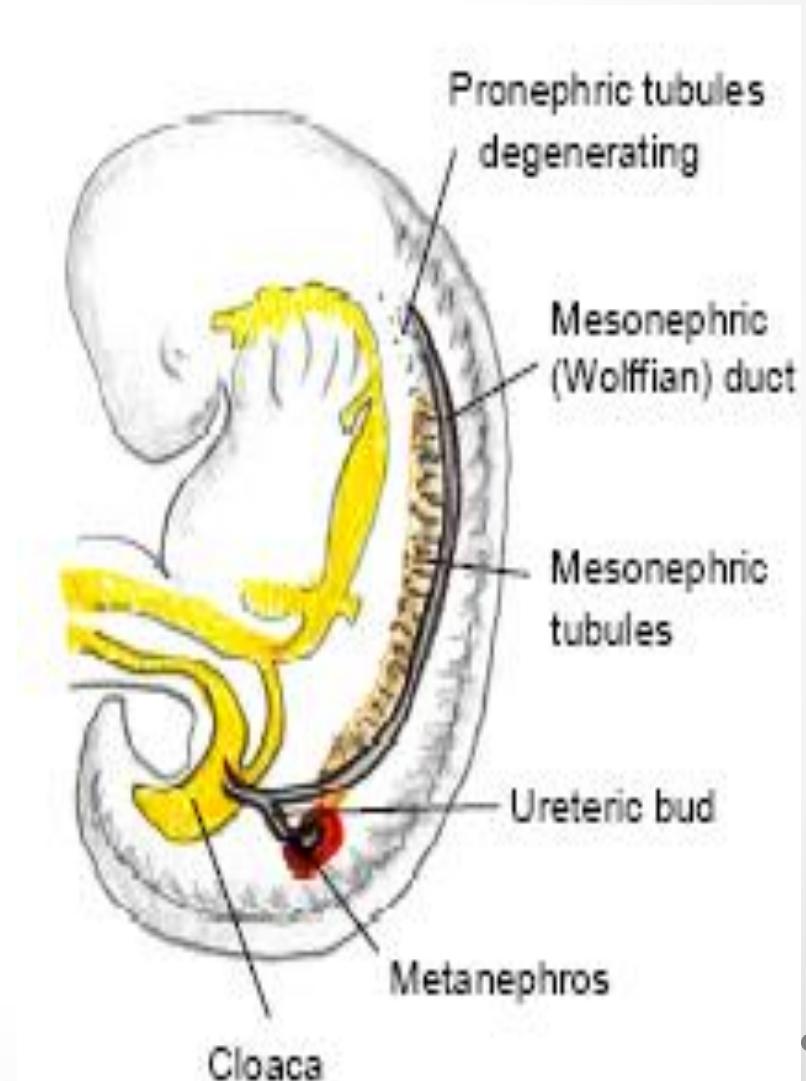
Flickor	Pojkar
VUR grad 0-II*	
Ingen specifik åtgärd	Ingen specifik åtgärd
VUR grad III*	
Profylax till ett år efter infektion	Profylax till 1 års ålder
1 recidiv febril UVI	
Byt profylax om genombrottsinfektion med resistent bakterie Förläng profylax tills blöjfri dagtid	Före 1 års ålder Byt profylax om genombrottsinfektion med resistent bakterie Efter 1 års ålder Avvaka med profylax
≥ 2 recidiv febril UVI	
Remiss för endoskopisk behandling**	Remiss för endoskopisk behandling**
VUR grad IV	
Profylax tills blöjfri dagtid	Som vid VUR grad III
1 recidiv febril UVI	
Remiss för endoskopisk behandling**	
VUR grad V	
Separat handläggning med barnurolog	Separat handläggning med barnurolog

* MUCG behöver ej omkontrolleras, om barnet har stabil funktion på DMSA och inte får UVI-recidiv

** Om upprepad skintigrafi (DMSA eller MAG-3) visar sjunkande funktionsandel ≥10% bör endo-

Grad 5 reflux oftast medfödd avvikelse

- Defekt uretärknopp
 - Reflux, ektoxi, stenos
 - Megauretär?
 - Duplex
 - Njurdysplasi
- Uretravalvel



Uteslut obstruktion

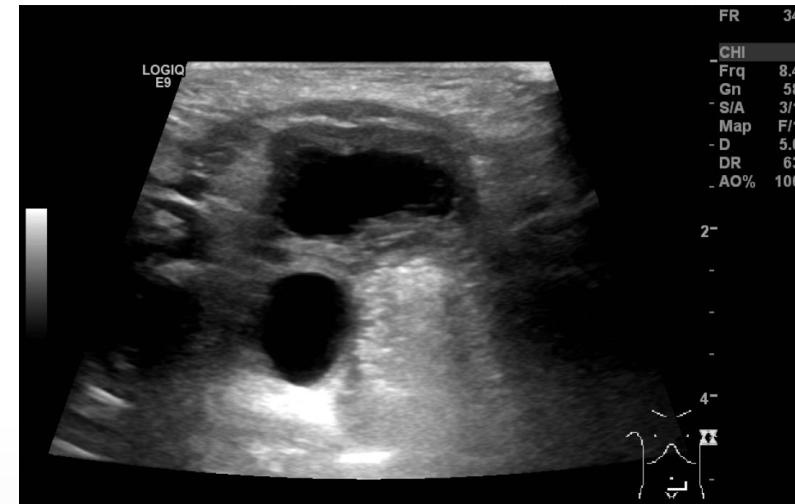
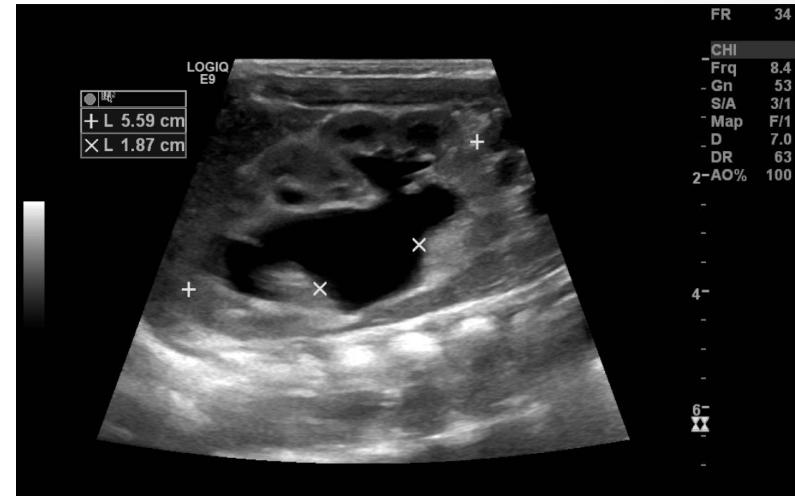
- Anatomisk obstruktion?
- Funktionell obstruktion?
 - Megauretär - reflux - blåsdysfunktion
 - Passagärt hinder i uretra under fosterlivet?
 - Yeung CK Br J Urol. 1997 The characteristics of primary vesicoureteric reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis
- Diagnostiska möjligheter – ingen perfekt
 - Ultraljud
 - MUC, senbilder
 - MAG-3
 - CT,MR
 - Urodynamik
 - cystoskopi

Olika kirurgiska behandlingsmetoder

- Öppen neoimplantation (inte före 1 års ålder?)
- Defluxinjektion
- Laparoskopiska intra och extravesikala metoder
- Vid duplex heminefrektomi versus olika åtgärder av refluxen
- Olika urinavledande åtgärder

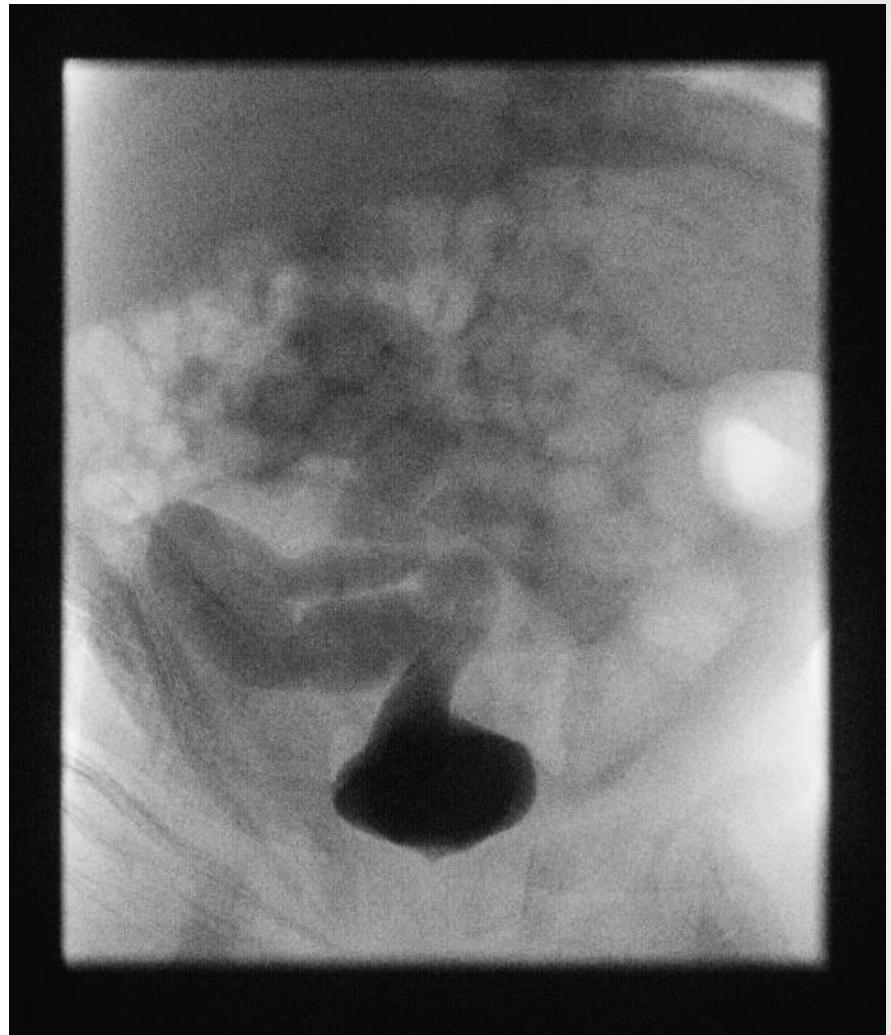
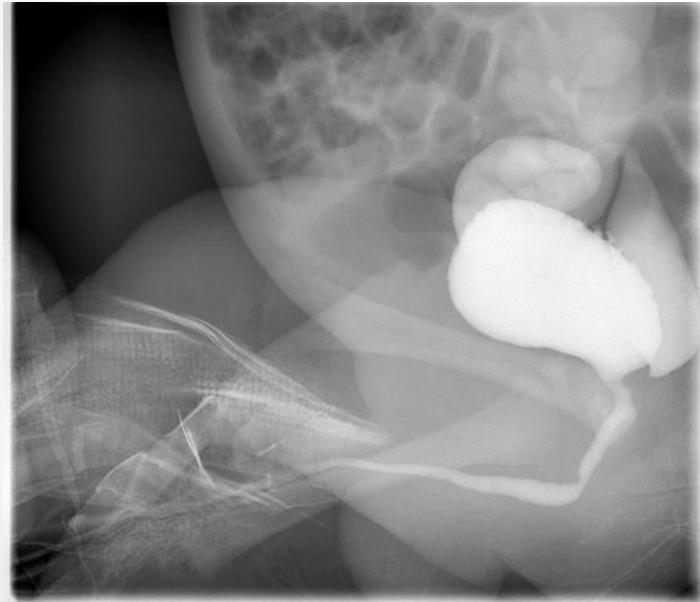
Ex 1, obstruktion eller inte

- Fullgången pojke med antenatal dilatation hö
- Postnatalt ultraljud vid 1 veckas ålder :
 - Singelnjure hö
 - AP mått 2 cm
 - Kalyxdilatation
 - Dilaterad uretär
- Normalt kreatinin
-



Tidig MUC

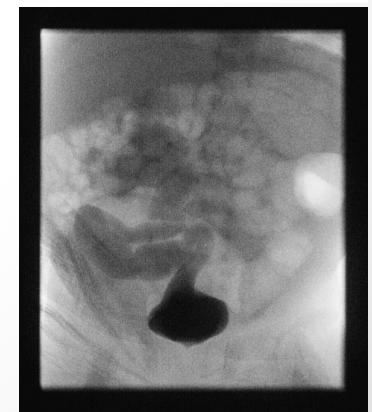
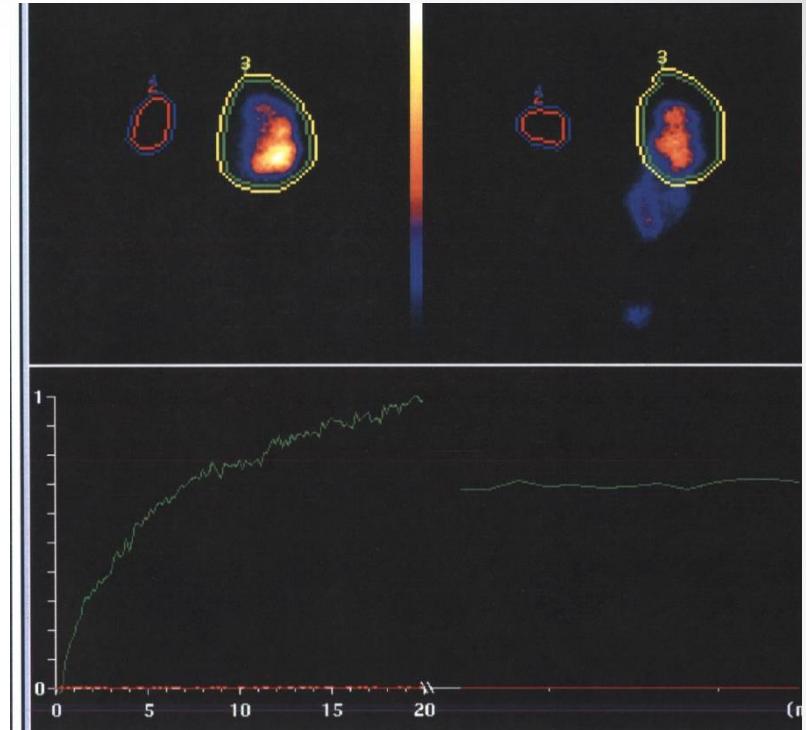
- Uretra u.a.
- Grad 5 reflux hö
vid påfyllnad
- Inga senbilder!



Ultraljud vid 1 mån ålder:
AP-mått ökat till 3 cm,
Uretären oförändrad vidd

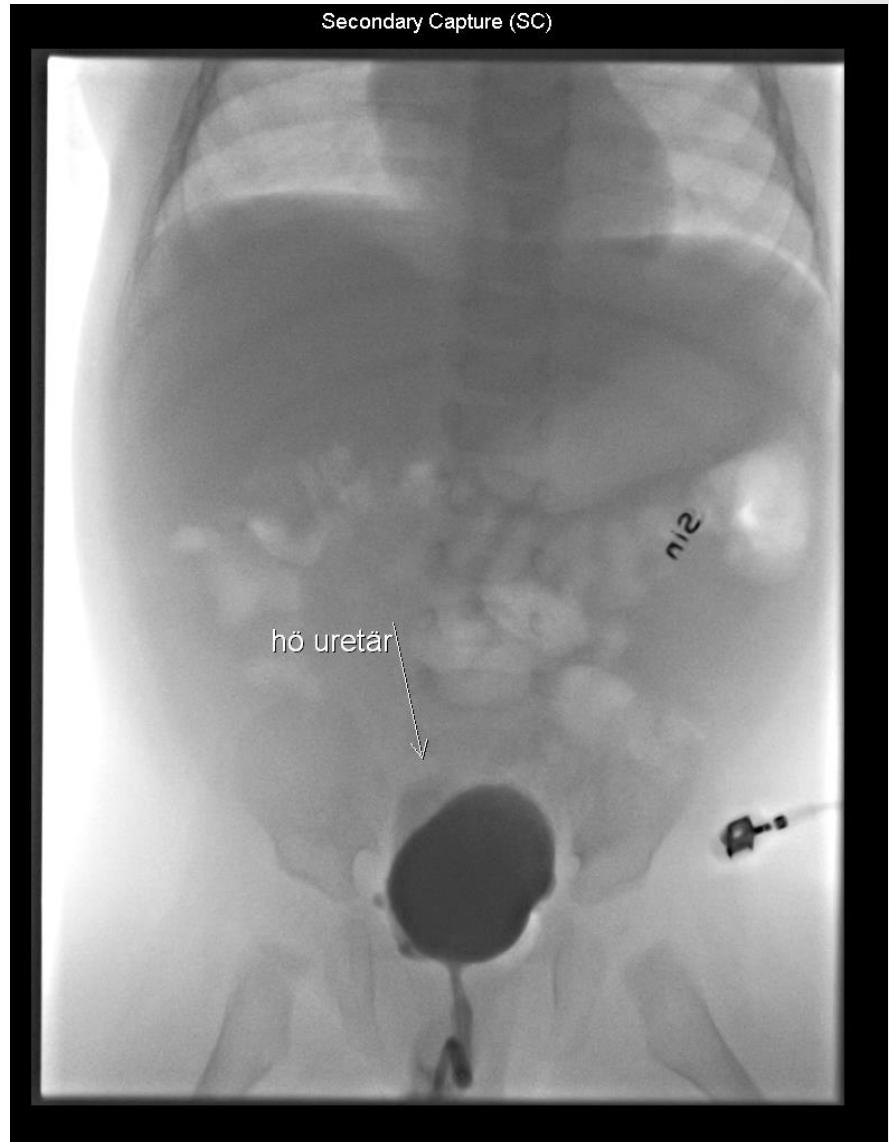
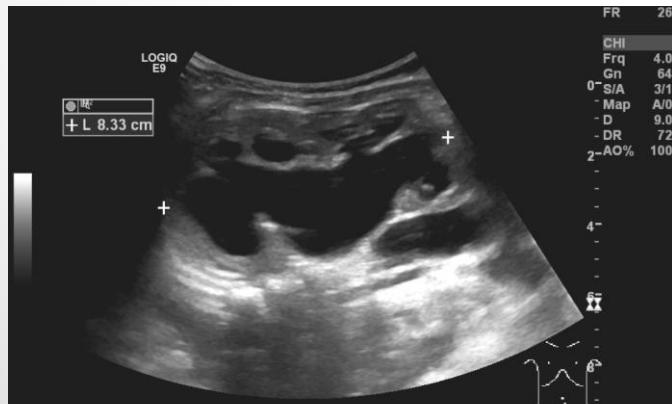
Fortfarande normalt krea
MAG-3 hydronefrosbild

Megauretär?
Proximalt och/eller distalt
hinder? Glöm aldrig senbilder!
Blåsproblem?

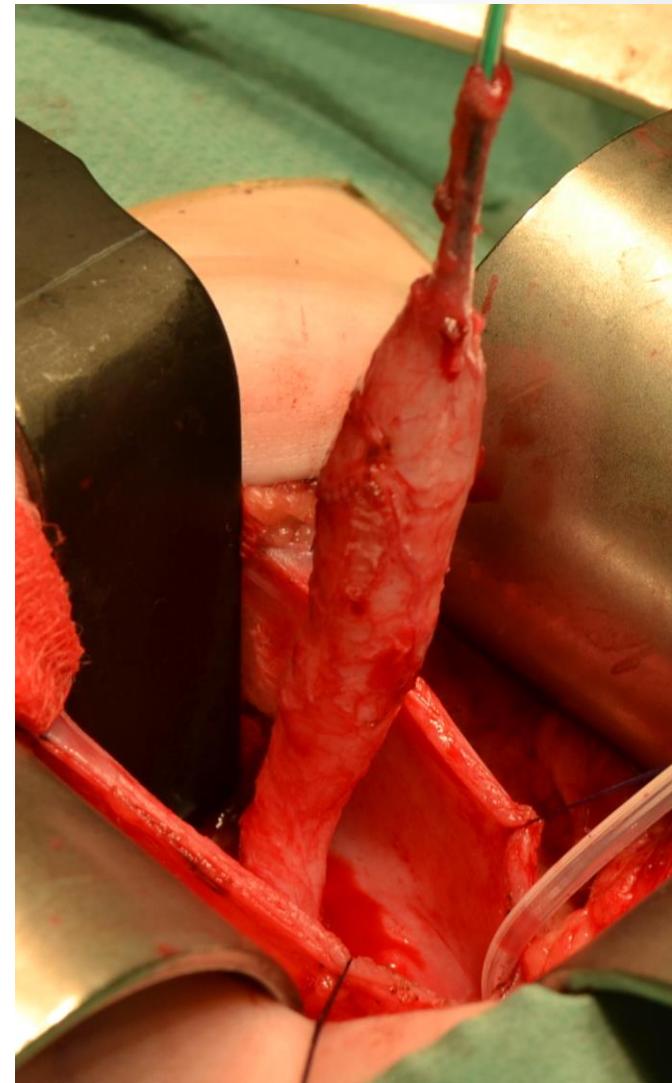
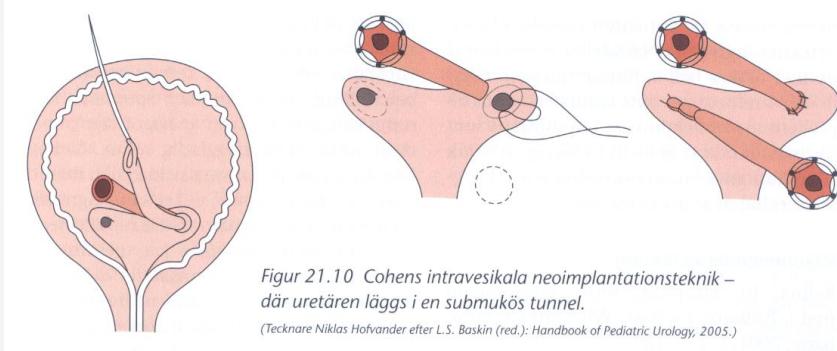


1 års ålder

- MKO
 - Tömmer blåsan ok
- Videocystometri
 - Normal blåskapacitet
 - Normala tryck
 - Sakta fylls dilaterade uretären
- Ultraljud
 - Lätt ökad dilatation



- Op 15 mån ålder
 - neoimplantation



På femte dagen åker uretärkatedern ut....

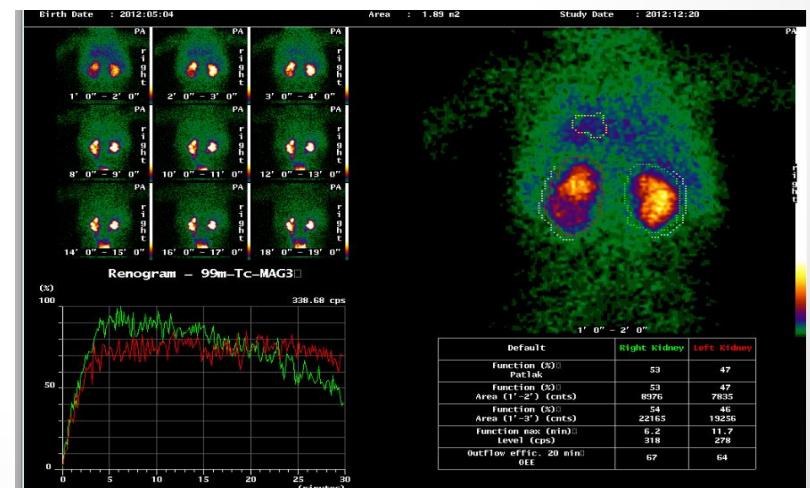


Uppföljning 2 månader
postop:

Ultraljud: AP 10mm, minskad
kalyxdilatation, uretären 5mm
MUC: 0 reflux

Ex 2, obstruktion eller inte

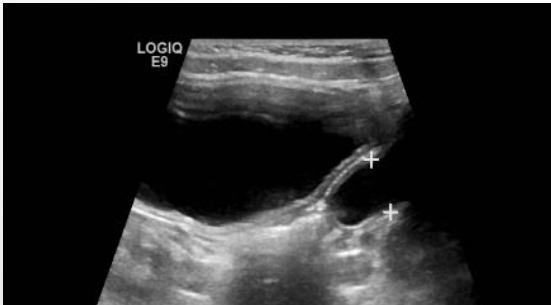
- Pojke p-nefrit vid 3 mån ålder
- Ultraljud duplex vä, nedre polen AP 17mm, ingen dilaterad uretär
- MUC gr 5 reflux nedre anlaget
- MAG-3 vä 47%, split function nedre anlaget 15% av total funktion



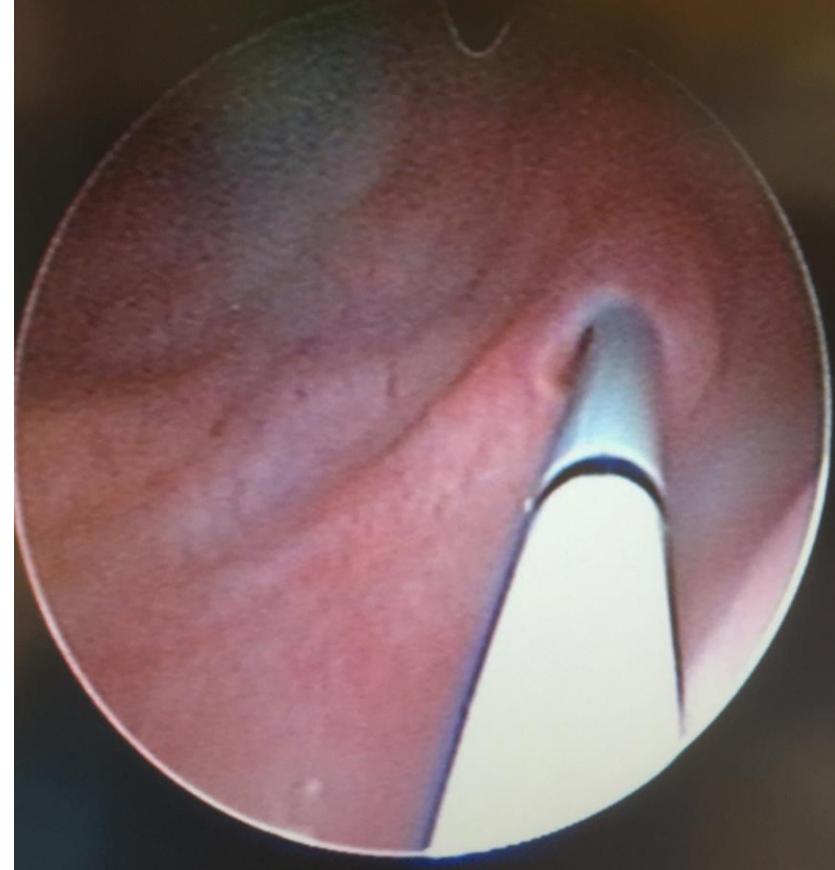
Spädbarnsrefluxstudien, randomiserad till injektionsbehandling



- 5 mån ålder 0,8+0,5 ml Deflux cystoscopi visade separata ostier – slitsformade, slutna
- 0 reflux vid uppföljning
- 2,5 års ålder urinretention o P-nefrit x2
- Ultraljud dilatation ↑, uretär 2 cm
- Mag-3: nedre anlaget 11% av total funktion
 - Vid 3 års ålder nedre heminefrektomi

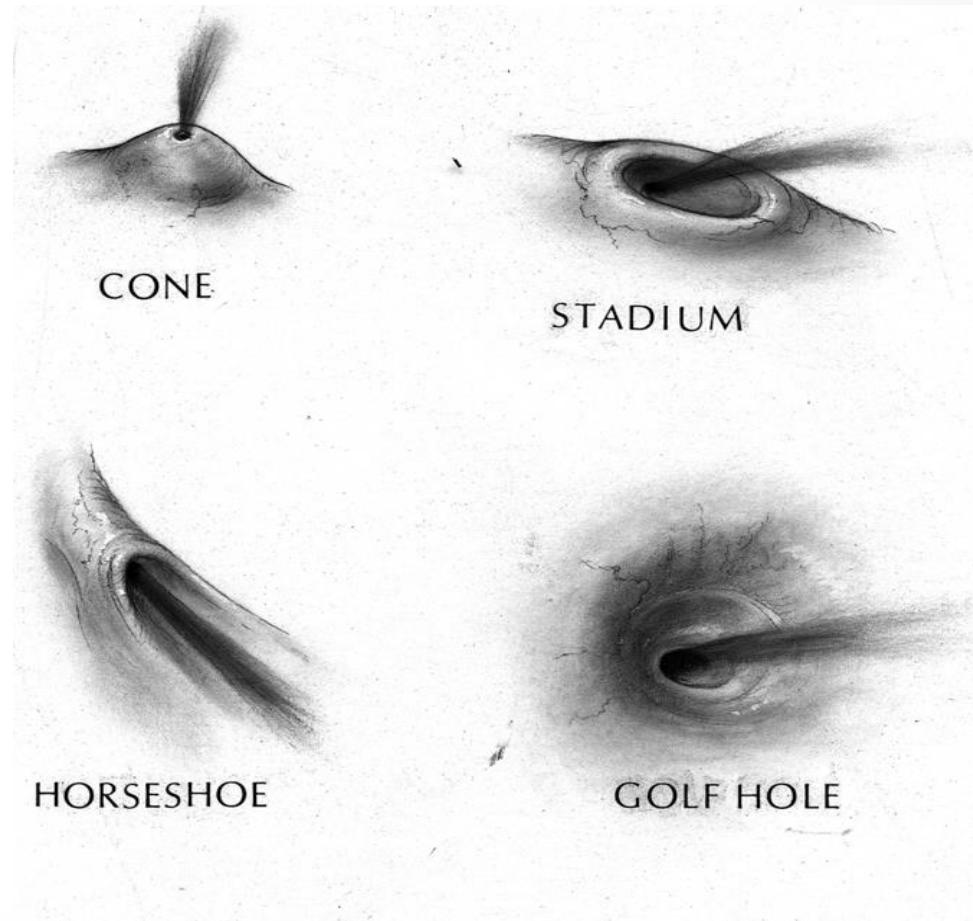


Kan man se obstruktion vid cystoskopi



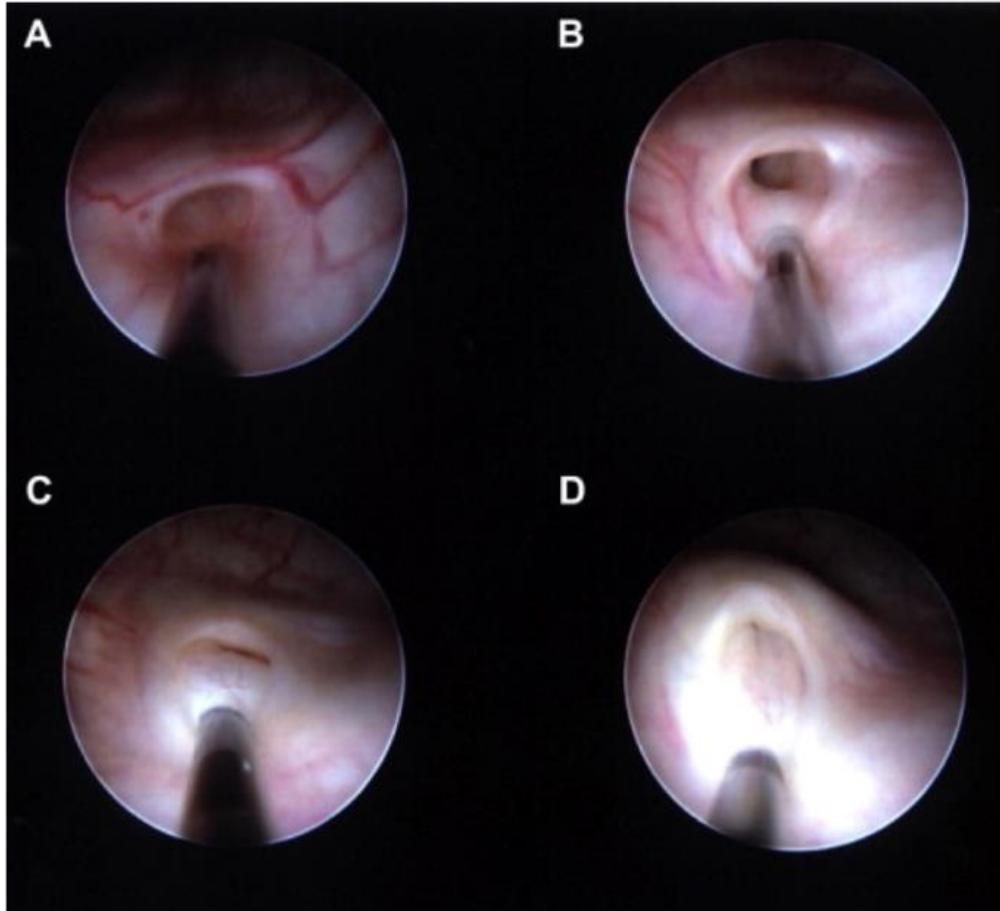
Varianter av ostier

- Kolla efter
 - Divertiklar
 - Ureterocele
 - Ektopiskt mynnande uretär





Det
perfekta
ostiet för
Deflux
injektion

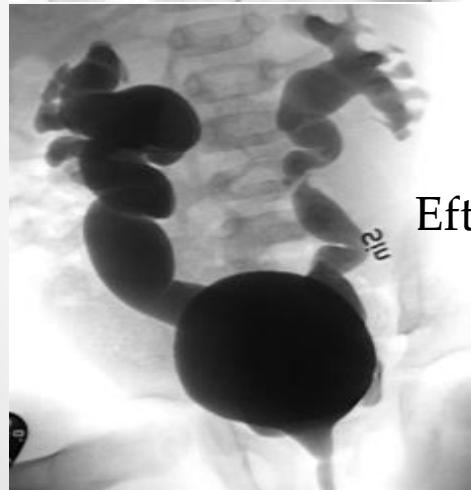


Ex 3, obstruktion eller inte

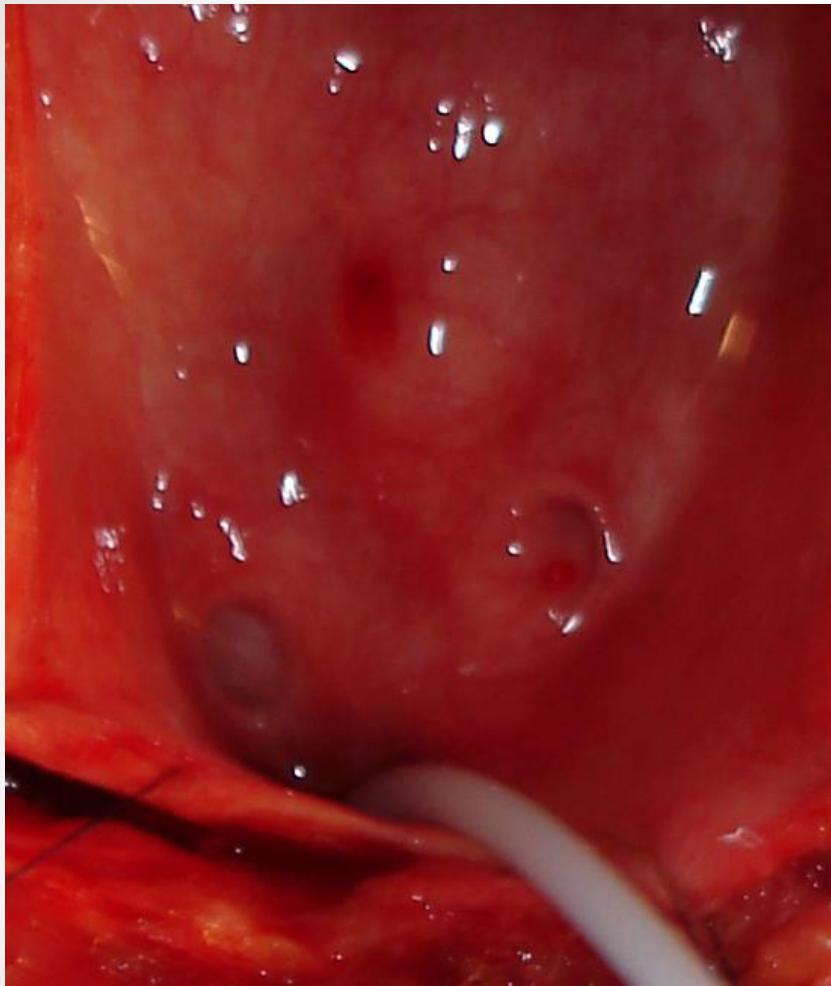
- Pojke med p-nefrit vid 6 mån ålder
- Ultraljud visar dilatation av uretärer ↑2cm
- MUC bilateral grad 5, tömmer de övre urinvägarna
- DMSA bilateral skador



Spädbarnsrefluxstudien, randomiserad till injektionsbehandling



- 1:a injektion – golfhålsostier (1,5ml+1,5ml)
- Start RIK pga stora resurinmängder
- 2 p-nefriter
- 2:a injektion (2+2ml)
- 2 p-nefriter
- Vid 3 års ålder
 - neoimplantation!

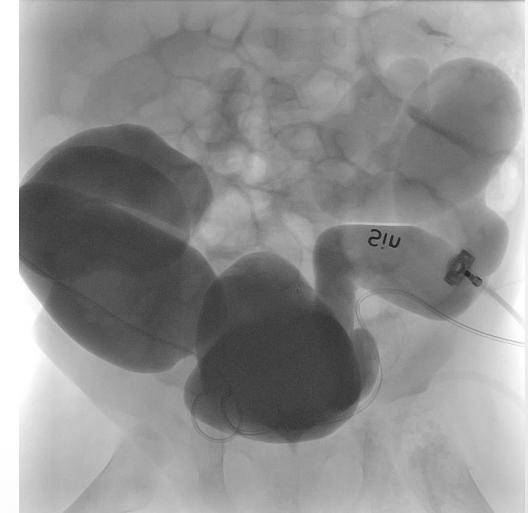


Ingen kvarvarande reflux, ingen dilatation,
inga p-nefriter, inget RIK behov

Urinavledande metoder

- sista utväg hos högriskpatienter

- SP-kateter neonatalt
- RIK
 - Sillén J Urol. 2007 Treatment of bladder dysfunction and high grade vesicoureteral reflux does not influence the spontaneous resolution rate
- Vesikostomi med eller utan knapp
- Refluxerande uretärostomi



“Ta med er hem”

- Grad 5 reflux – ett komplext tillstånd med missbildning och funktionella avvikelse, ofta med medfödda njurskador
- DIALOG MED UROLOG
- Viktigt vid utredning av obstruktion
 - dilatation på ultraljud – blåsbilder!
 - dränage på MUC- alltid senbilder
 - uteslut alltid hinder i uretra
 - split function och dränage på MAG-3
 - värdera blåsfunktion
- Vi behöver fler RCT studier med lång uppföljning

Svenska Spädbarnsrefluxstudien

Summering och reflektioner

Josefin Nordenström

*Sofia Sjöström, Per Brandström, Gundela Holmdahl,
Eira Stokland, Rune Sixt, Tina Linnér and Ulla Sillén*

Drottning Silvias Barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

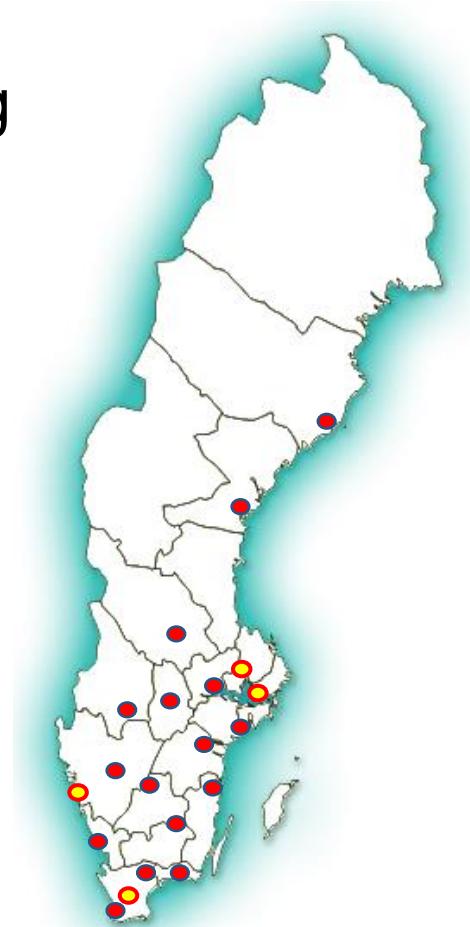


UNIVERSITY OF
GOTHENBURG

 VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Svenska Spädbarnsrefluxstudien

- Öppen, randomiserad, kontrollerad, 1-årig multicenterstudie
- 2004-2014
- Spädbarn (<8 mån) med VUR grad 4-5
- Jämföra antibiotikaprofylax med endoskopisk behandling (Deflux®)
 - VUR-grad
 - Blåsdysfunktion
 - UVI/njurskada



Deltagande studiecenter



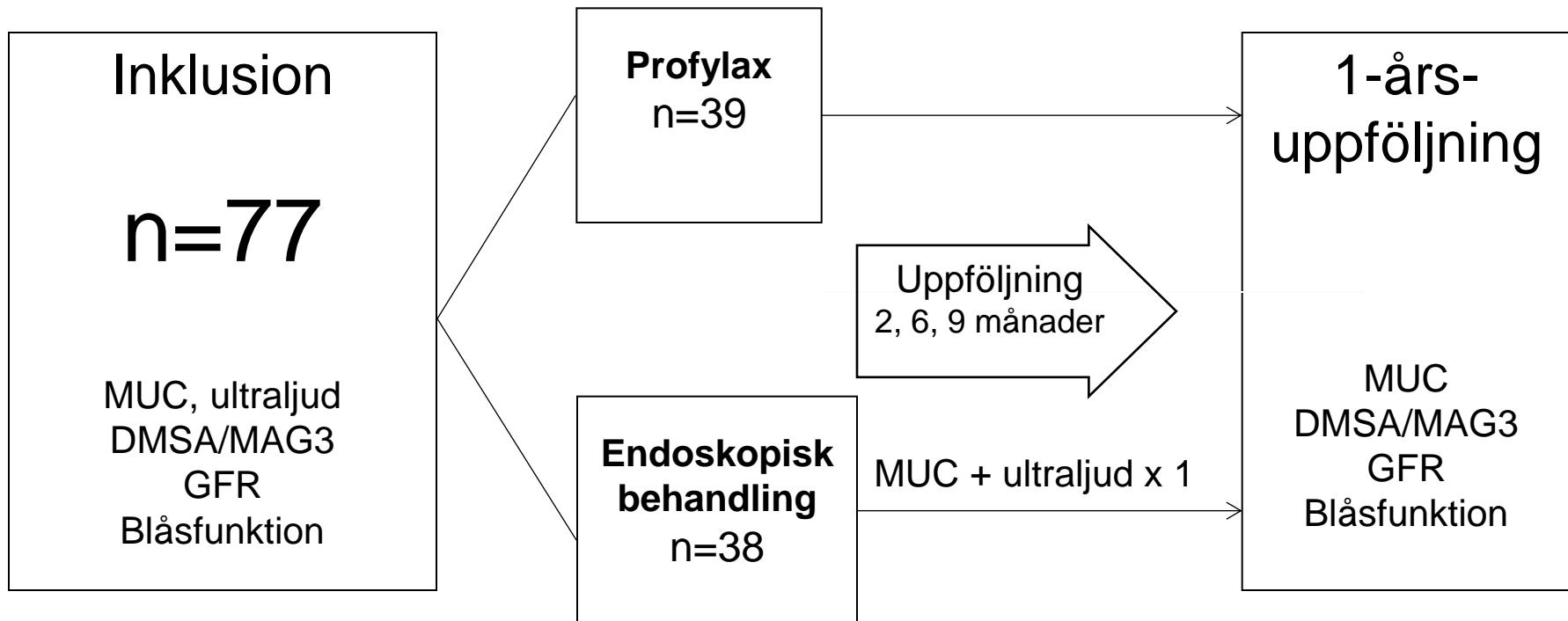
Frågeställningar

1. Kan spädbarnsreflux grad 4-5 botas med injektionsbehandling så som tidigare visats hos äldre barn med lägre grader av reflux?
2. Kan utvecklingen av **blåsdysfunktion**, med bl.a. stor blåsvolym, motverkas av tidig refluxfrihet?
3. Är injektionsbehandling att föredra framför enbart antibiotikaterapi vid VUR grad 4-5 avseende frekvens av **UVI** och uppkomst av nya **njurskador** under en period av ett år?



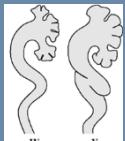
Svenska Spädbarnsrefluxstudien

Studiedesign



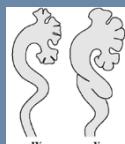
Studiestart jan 2004

Sista undersökning juli 2014



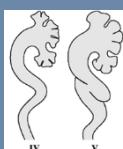
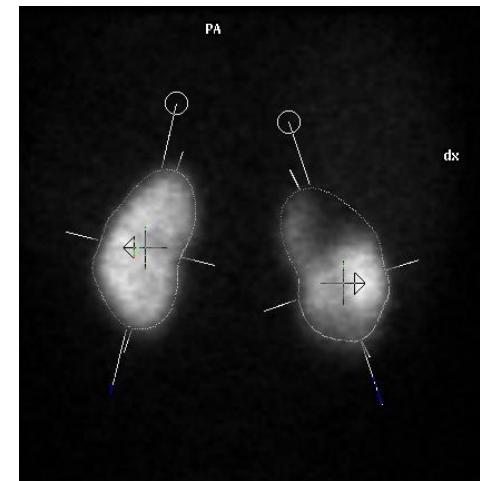
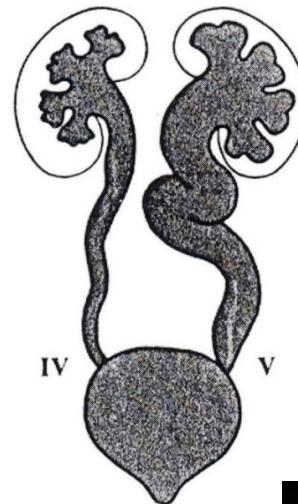
Patientdata

- 55 (71%) pojkar och 22 (29%) flickor
- Medelålder vid diagnos: 1,6 månader (0 - 6,6)
 - ♂ 1,5 månader / ♀ 2,0 månader
- Debutsymptom
 - UVI (55)
 - Antenatal urinvägsdilatation (21)
 - Hereditet (1)
- Medelålder vid inklusion: 6,7 månader

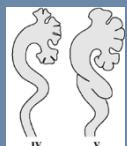


Forts. patiendata

- VUR-grad vid inklusion
 - VUR grad 4 (n=30)
 - VUR grad 5 (n=47)
- 68 % bilateral VUR
- 87 % parenkymdefekt på scintigrafi
 - Ingen skillnad mellan grupperna
 - med i randomiseringen
 - Signifikant skillnad mellan könen
 - Pojkarnas njurar mer skadade ($p=0,0016$)



Resultat VUR-status





ELSEVIER

Journal of Pediatric Urology (2016) xx, 1.e1–1.e9

The Swedish infant high-grade reflux trial: Study presentation and vesicoureteral reflux outcome

Josefin Nordenström ^a, Gundela Holmdahl ^a, Per Brandström ^b,
Rune Sixt ^c, Eira Stokland ^d, Ulla Sillén ^a, Sofia Sjöström ^a

^aDepartment of Paediatric Surgery, Paediatric Uronephrologic Centre, Queen Silvia Children's Hospital, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

^bDepartment of Paediatrics, Paediatric Uronephrologic Centre, Queen Silvia Children's Hospital, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

^cDepartment of Paediatric Clinical Physiology, Paediatric

Summary

Introduction

High-grade vesicoureteral reflux (VUR) in infants is associated with congenital renal abnormalities, recurrent UTI, and bladder dysfunction. Endoscopic treatment (ET) is a well-established method in children with low to moderate reflux grades, but there is a lack of randomised controlled trials regarding the use of ET versus continuous antibiotic prophylaxis in infants with high-grade VUR.

Objective

This study aimed to determine whether high-grade VUR in infants can be treated with endoscopic injection and whether ET is superior to antibiotic prophylaxis in the treatment of VUR.

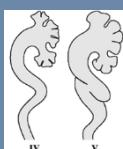
Materials and methods

This prospective, randomised, controlled, multicentre, 1-year

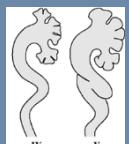
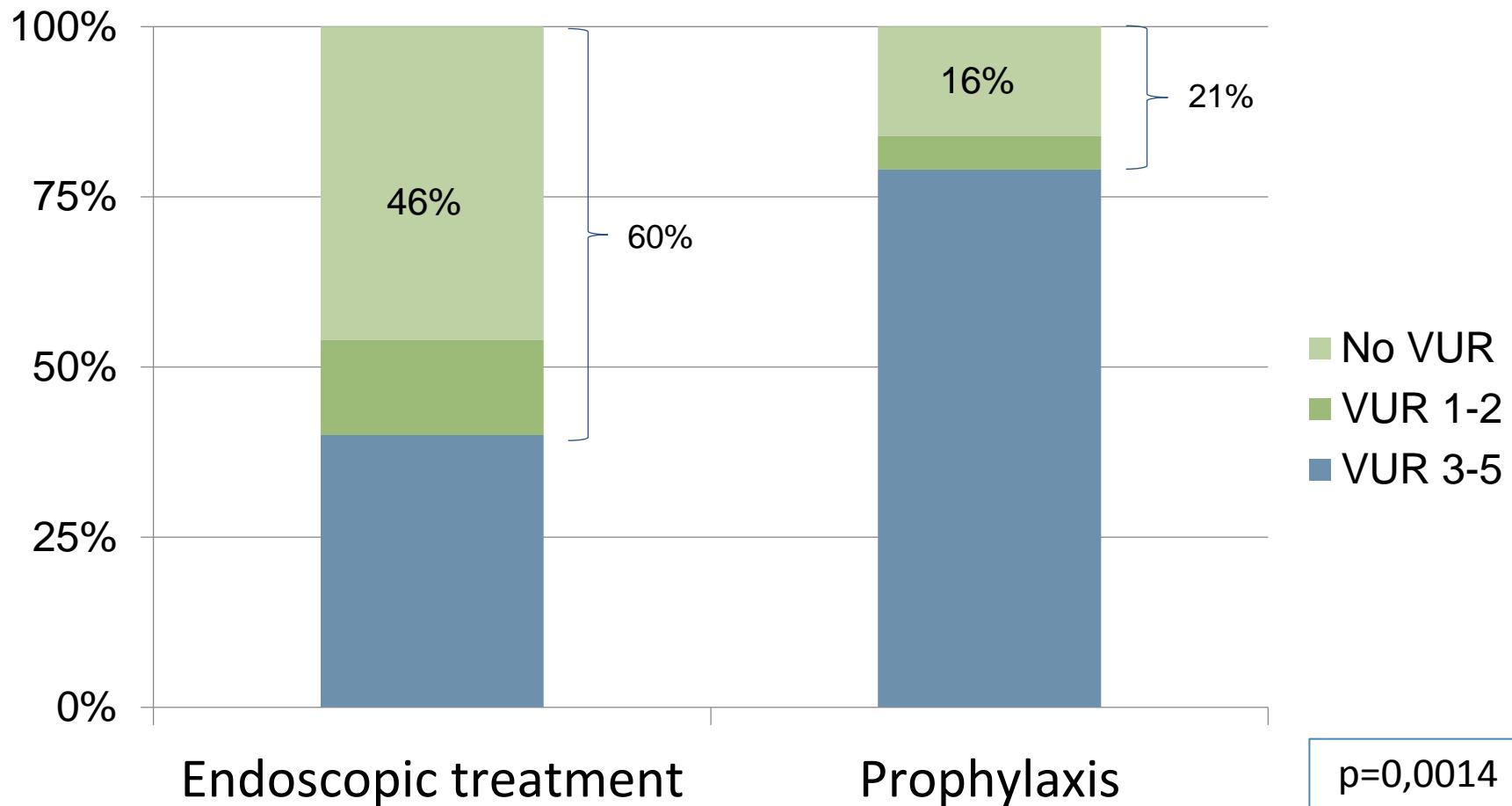
($p = 0.0014$). The success rate in the endoscopy group was 100% in unilateral grade 4, falling to 31% in bilateral grade 5 ($p = 0.0094$). Correspondingly, the results in the prophylaxis group were 40% in grade 4 down to 0% in bilateral grade 5 ($p = 0.037$) (Table). Logistic regression analyses identified ET, VUR grade 4, unilaterality, and low residual urine at baseline as positive predictors of VUR down-grading to ≤ 2 (area under ROC curve 0.88). In four patients with reflux resolution after one injection, dilating reflux recurred at the 1-year follow-up. One patient had a UTI possibly related to ET. In our material four patients required re-implantation, of whom one was obstructive after injection.

Discussion

The opportunity to offer even small infants with high-grade VUR an alternative, minimally invasive treatment option is a great advance in paediatric urology. In this high-risk group, bilateral VUR grade 5 stands out with its poor bladder function and low



VUR-status vid 1-årsuppföljning



VUR-grad vid 1-årsuppföljning relaterat till uni-/bilateralitet och VUR-grad vid inklusion

	Endoskopisk behandling		Antibiotikaprofylax			
	VUR ≤2 (n=22)	VUR >2 (n=15)	p-värde	VUR ≤2 (n=8)	VUR >2 (n=30)	p-värde
VUR-grad vid inklusion:						
Unilateral 4	7 (100%)	0 (0%)		2 (40%)	3 (60%)	
Bilateral 4	6 (75%)	2 (25%)		4 (40%)	6 (60%)	
Unilateral 5	4 (67%)	2 (33%)		2 (29%)	5 (71%)	
Bilateral 5	5 (31%)	11 (69%)	0,0094	0 (0%)	16 (100%)	0,037

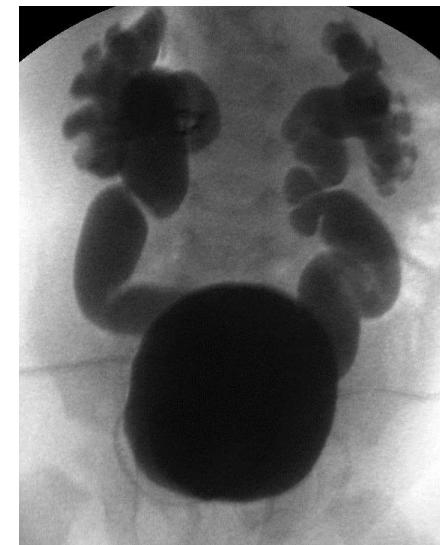


Regressionsanalys (uni – och multivariabel)

Positiva prediktorer för VUR \leq 2 vid 1-årsuppföljningen:

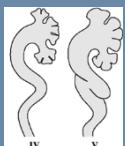
- Injektionsbehandling
- VUR grad 4
- Unilateralitet
- Låg residualurin

AUROC 0.88

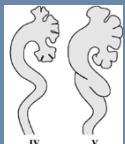


Sammanfattning VUR-status

- Endoskopisk behandling av höggradig VUR hos spädbarn är en säker metod som i vår studie ger bättre resultat än antibiotikaprofylax
- VUR-grad 4, unilateralitet, endoskopi och låg residualurin gynnar nedgraderingen av höggradig spädbarnsreflux
- Andelen recidiv av dilaterande VUR efter framgångsrik endoskopisk behandling stämmer väl med tidigare studier (ca 20 %)



Resultat UVI och njurskada





ELSEVIER

The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage

Josefin Nordenström ^a, Sofia Sjöström ^a, Ulla Sillén ^a, Rune Sixt ^b,
Per Brandström ^c

^aDepartment of Paediatric Surgery, Queen Silvia Children's Hospital, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

^bDepartment of Paediatric Clinical Physiology, Queen Silvia Children's Hospital, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

^cDepartment of Paediatrics, Queen Silvia Children's Hospital, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

Summary

Introduction

High-grade vesicoureteral reflux (VUR) in children is associated with recurrent urinary tract infection (UTI) and renal damage. Breakthrough UTI despite continuous antibiotic prophylaxis (CAP) during the first years of life is a matter of concern and evokes early intervention. We investigated whether early endoscopic treatment (ET) of VUR grade 4–5 can reduce the risk of UTI recurrence and renal scarring.

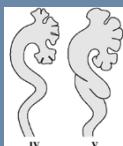
Materials and methods

This prospective, randomized, controlled, multicentre, 1-year follow-up trial comprised 77 infants, <8 months of age with VUR grade 4–5 (Table) randomized to CAP ($n = 39$) or ET (with prophylaxis until resolution) ($n = 38$). Voiding cystourethrogram, ultrasound, renal scintigraphy, and free voiding observation were performed at study entry and after 1 year. Parenchymal defects were seen in 67 (87%) children at entry, 39 (34 boys, 5 girls) of them characterized as generalized. At follow-up, renal deteri-

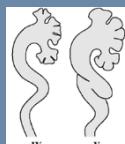
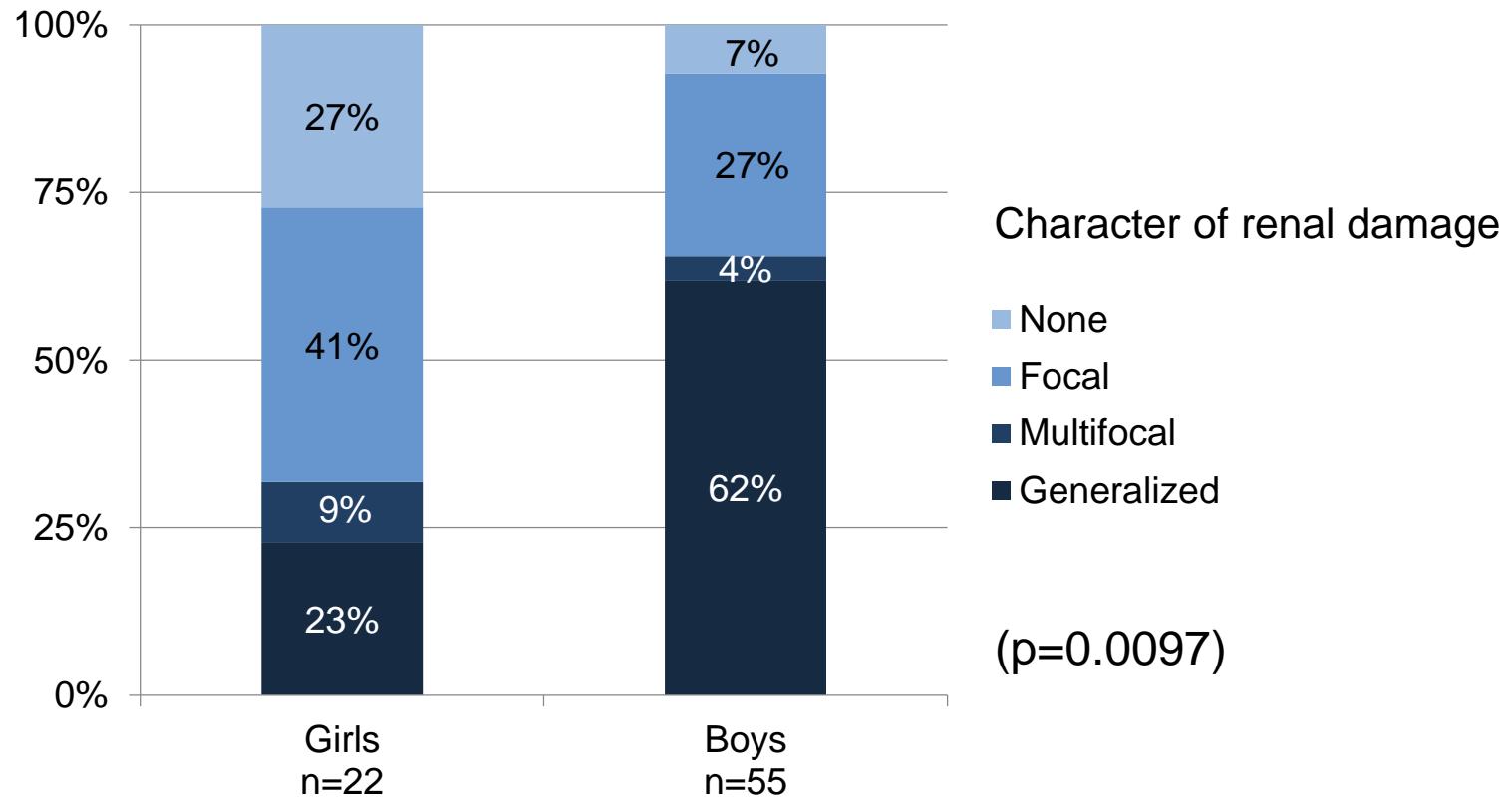
in the ET and eight (21%) in the CAP group ($p = 0.0014$). Multiple recurrences were only seen in patients with persistent dilating reflux at follow-up ($p = 0.019$). Deterioration on scintigraphy was seen in eight children (9 kidneys) with no difference between treatment groups ($p = 0.48$) or sex ($p = 0.17$). Renal deterioration was associated with high bladder capacity (BC) and large residual volume (PVR) at 1 year ($p = 0.0092$ and $p = 0.041$). Six of the eight children with renal deterioration had a recurrent UTI ($p = 0.0032$). Seven of nine renal units with deterioration were seen in children with persistent VUR 3–5 at follow-up. Univariable logistic regression identified female sex and high PVR as positive predictors for recurrent UTI ($p = 0.039$ and 0.034) and high PVR tended to predict renal deterioration ($p = 0.053$).

Discussion

No differences between the treatment groups regarding recurrent UTI and renal deterioration could be found. Increased PVR and female sex were positive predictors for UTI recurrences. VUR grade at follow-up was



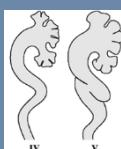
Njurskada vid inklusion



Resultat UVI och njurskada

- 27 febrila recidiv hos 16 patienter under studietiden
 - 11 e.coli (6 in ET, 5 in CAP)
 - 16 non-colí (3 in ET, 13 in CAP)
- Ingen skillnad mellan grupperna:
 - UVI (6 in ET, 10 in CAP) (p=0,43)
 - Ny/förvärrad njurskada (3 in ET, 5 in CAP) (p=0,74)

Ny eller förvärrad skada		Nej	Ja
Febril UVI	Nej	57 (97%)	2 (3%)
Ja	9 (60%)	6 (40%)	p < 0.001



Resultat UVI och njurskada

Post hoc analyser visade:

1. *Febrila recidiv* vanligare hos barnen med *hög VUR-grad* vid uppföljningen ($p=0,042$)
2. *Multipla recidiv* sågs enbart hos barn med kvarvarande *dilaterande VUR* vid uppföljningen ($p=0,019$)
3. *Ny/förvärrad njurskada* var associerad med *stor blåskapacitet och hög residualurin* vid uppföljningen ($p=0,0092$ resp. $0,041$)



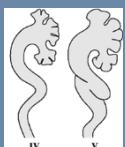
Prediktiva faktorer för UVI och ny/förvärrad njurskada

- Prediktionsanalys identifierade **hög residualurin** vid inklusion och **kvinnligt kön** som prediktorer för febril **UVI** ($p=0,039$ och $0,034$)
- Ingen av baseline variablerna kunde predica **ny** eller **förvärrad njurskada**, men **hög residualurin** verkar spela en roll ($p=0,051$)

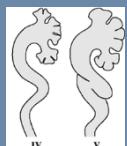


Sammanfattning UVI och njurskada

- Barn med höggradig VUR har en hög frekvens medfödda njurskador
- Vi kunde inte påvisa någon skillnad mellan behandlingsgrupperna avseende förekomst av UVI och njurskada
- Hög VUR-grad vid uppföljningen var relaterad till både febrila UVI:er och försämring av njurskada
- Prediktionsanalys identifierade hög residualurin och kvinnligt kön som prediktorer för febril UVI



Resultat blåsfunktion





ELSEVIER

The Swedish Infant High-grade Reflux Trial – Bladder function

J. Nordenström ^a, U. Sillen ^a, G. Holmdahl ^a, T. Linnér ^b,
E. Stokland ^c, S. Sjöström ^a

Summary

Introduction

It has been suggested that infants with high-grade vesicoureteral reflux (VUR) have lower urinary tract dysfunction (LUTD) that is characterised by large bladder capacity (BC) and increased post-void residual (PVR). However, most of these infants have normal or small BC in early infancy and develop large capacity during the first year of life.

Objective

This study aimed to see whether LUTD development during the infant years in children with high-grade VUR could be prevented by early reflux resolution.

Materials and methods

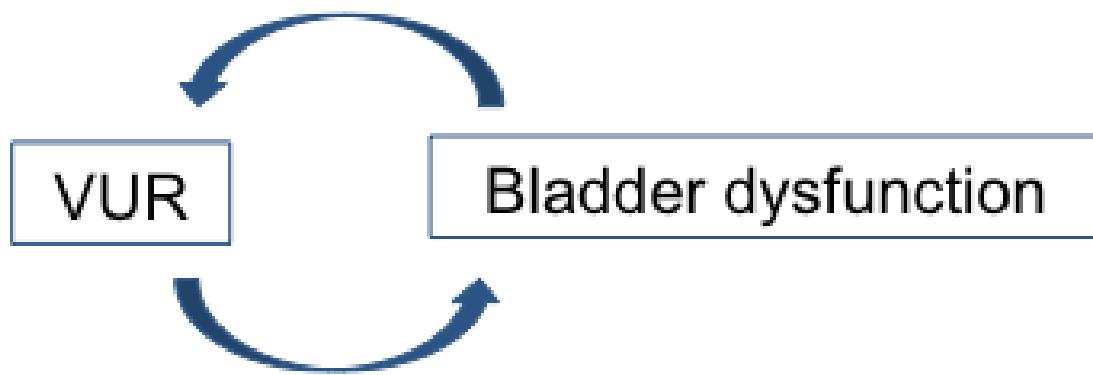
For early VUR intervention, endoscopic treatment (ET) was used in a randomised trial comprising 77 infants (55

differences in VUR resolution. Analysing bladder function related to VUR outcome (VUR grade ≤ 2 vs grade >2), independent of treatment, showed that VUR grade ≤ 2 was associated with a smaller BC at 1 year ($P = 0.050$) (a tendency already seen at baseline) and a lower PVR at baseline ($P = 0.010$). PVR increased from baseline to 1 year ($P = 0.037$) in children with grade ≤ 2 VUR (Summary Table).

The group with persistent bilateral grade 5 VUR at 1 year had more abnormal bladder variables compared with other study subjects, with a tendency of larger BC ($P = 0.057$), higher PVR ($P = 0.0073$) and more LUTD ($P = 0.029$) at baseline and a larger BC at 1 year ($P = 0.016$).

In explanatory analyses, using logistic regression, a high PVR at baseline was identified as a predictor of VUR grade >2 ($P = 0.046$), persistent bilateral grade 5 VUR ($P = 0.022$), recurrent urinary tract infection ($P = 0.034$), and only a tendency was seen regarding new renal damage ($P = 0.053$).





Syfte

Att bättre förstå relationen mellan blåsdysfunktion och höggradig spädbarnsreflux

Frågeställning

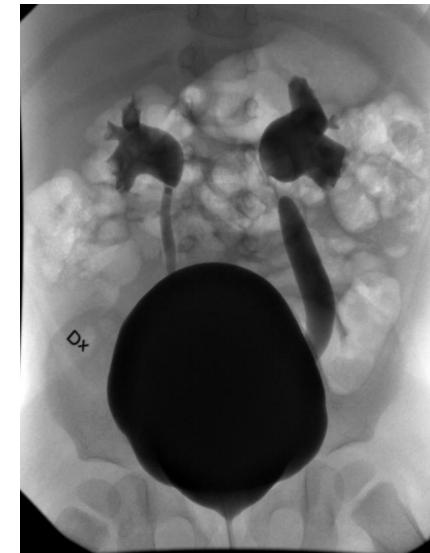
Kan blåsdysfunktion hos spädbarn med höggradig VUR förebyggas genom tidig intervention och refluxfrihet?



Resultat

Vid inklusion (medelålder 6,7 mån)

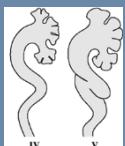
- Hög funktionell blåskapacitet hos 42%
- Hög residualurin hos 36%
- LUTD hos 25%



Resultat blåsfunktion vs. behandlingsgrupp

Trots signifikant skillnad i *refluxförsvinnande* mellan behandlingsgrupperna ($p=0,0007$) vid 1-årsuppföljningen...

Ingen skillnad { Blåskapacitet
Residualvolym
LUTD



Blåsfunktion och VUR-grad

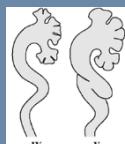
VUR 0-2 jmf 3-5 oberoende av behandlingsgrupp

	VUR \leq 2 vid uppföljning (n=29)	VUR > 2 vid uppföljning (n=45)	p-värde (mellan grupperna)
Blåskapacitet (%)			
- vid baseline	120 (49-283)	138 (65-466)	0,14
- vid uppföljning	90 (31-194)	121 (30-296)	0,050
Residualurin (ml)			
- vid baseline	6 (0-55)	11 (1-83)	0,010
- vid uppföljning	9 (0-84)	16 (0-108)	0,41



Blåsfunktion och UVI

Variabel (Medel)	Ingen febril UVI (n=61)	Febril UVI (n=16)	p-värde
Residualvolym vid inklusion (ml)	13 (0-59)	25 (6-83)	0.015



Blåsfunktion och njurskada

Variabel (Medel)	Ingen progress (n=65)	Progress (n=8)	p-värde
Residualvolym (ml)			
• Baseline	15	25	0.048
• 1-årsuppföljning	22	44	0.041
Funktionell blåskapacitet (%)			
• Baseline	148	148	0.86
• 1-årsuppföljning	121	207	0.0092



Sammanfattning blåsfunktion

- Höggradig spädbarnsreflux är associerad med stor blåskapacitet och hög residualurin
- Ingen skillnad i blåsfunktionsvariabler mellan endoskopisk behandling och antibiotika
- **Förhöjd residualurin** är en negativ prediktor för nedgradering av VUR (spontant och endoskopi) och en riskfaktor för febril UVI och njurskada



Vad vi inte kunde visa i den här studien:

Ingen skillnad avseende UVI eller njurskada mellan behandlingsgrupperna

Blåsdysfunktion kan inte förhindras genom tidig refluxfrihet



Möjliga skäl...

- Kort uppföljningstid
- Relativt få studiedeltagare
- Få infektioner totalt
- Endoskopisk behandling i denna grupp endast lämpad i utvalda fall
- Det finns faktiskt ingen skillnad
- Blåsdysfunktion vid VUR är väldigt komplext



Tack!

Deltagande pediatriker och barnkliniker:

Kerstin Salwén, Falun; Sverker Hansson, Göteborg; Magnus Lindén, Halmstad; Per Brandström, Jönköping; Kjerstin Ulveklint, Karlskrona; Karin Lidén, Karlstad; Roland Schmitt, Kristianstad; Christina Clementson Kockum and Zivile Bekassy, Lund; Ingrid Sjöberg, Malmö; Per Lewander, Norrköping; Faruk Porovic, Nyköping; Svante Swerkersson, Skövde; Märta Englund, Stockholm Sahsska; Magdalena Fossum, Stockholm ALB; Eva Hörlund, Sundsvall; Torbjörn Lind, Umeå; Tryggve Nevéus, Uppsala; Margaret Aldman, Västervik; Wanda Sikorska, Västerås; Kerstin Abelson Storby, Växjö; Elisabeth Esbjörner, Örebro

Deltagande kirurger och barnkirurgiska kliniker:

Gundela Holmdahl and Sofia Sjöström, Göteborg; Christina Clementson-Kockum and Magnus Anderberg, Lund; Jan Svensson, Jakob Stenman and Tamas Jozsa, Stockholm; Arne Stenberg, Göran Läckgren, Anders Stenbäck, Gillian Barker and Erik Sköldenberg, Uppsala

Funding

This study was funded by regional university grants from Sahlgrenska University Hospital and by grants from The Freemasons' Orphanage Foundation in Göteborg, Sweden.



Uppföljning 5-10 år efter inklusion i spädbarnsrefluxstudien

Frågeställning:

Finns långsiktig skillnad mellan behandlingsalternativen avseende:

- ABU, UVI, njurskador?
- Blåsfunktion?
- Obstruktion av övre urinvägar?
- Andel som behövt kirurgisk intervention?
- Vilken behandling som föredras av familjerna?



Metoder för att besvara nya frågor

- Journalgranskning och föräldraformulär
- Ultraljud urinvägar och om avvikande – ny scint (MAG3 eller DMSA)
- E-GFR (S-krea, längd i cm) och om sänkt – Crome-clearance
- Urinsticka samt odling
- Ny uroterapeutisk bedömning
 - FRO (blåskapacitet, resurin, flödesprofil), miktionsformulär, obstipation
- PRO



Metoder för att besvara nya frågor

- Journalgranskning och föräldraformulär
- Ultraljud urinvägar och om avvikande – ny scint (MAG3 eller DMSA)
- E-GFR (S-krea, längd i cm) och om sänkt – Crome-clearance
- Urinsticka samt odling
- Ny uroterapeutisk bedömning
 - FRO (blåskapacitet, resurin, flödesprofil), miktionsformulär, obstipation
- PRO

"Höggradig urinvägsreflux hos spädbarn– föräldrars upplevelse av barnets sjuklighet, utredning och behandling"



Vad har vi pratat om?

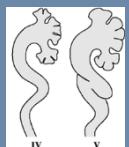
Budskap att ta med hem

- Urinvägsreflux hos barn generellt sett god prognos och de allra flesta bör handläggas konservativt
- Höggradig spädbarnsreflux särskiljer sig med hög andel njurskador, blåsdysfunktion och risk för UVI
- Riskpatienter behöver identifieras och kan gynnas av kirurgisk intervention med refluxminskande åtgärd, endoskopiskt, med öppen eller robotassisterad kirurgi
- Blåsdysfunktion och mer specifikt resurin viktig faktor att ta hänsyn till



A wide-angle photograph of a park during autumn. Large trees with yellow and orange leaves stand along a paved path where a couple is walking. A grassy bank with fallen leaves runs alongside a calm river. A small blue pedestrian bridge crosses the river. In the background, a city skyline with several buildings and a church tower is visible under a clear sky.

Tack!



Referenser

- [1] Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000 Sep;30(9):587-93. DOI: 10.1007/s002470000263 (<http://doi.org/10.1007/s002470000263>)
- [2] Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol.* 2010 Sep;184(3):1145-51. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.066 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.066>)
- [3] Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):105-9. DOI: 10.1007/BF02388714 (<http://doi.org/10.1007/BF02388714>) [4] Smellie JM, Ransley PG, Normand IC, Prescod N, Edwards D. Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Jun 29;290(6486):1957-60. DOI: 10.1136/bmj.290.6486.1957 (<http://doi.org/10.1136/bmj.290.6486.1957>)
- [5] Coulthard MG, Verber I, Jani JC, Lawson GR, Stuart CA, Sharma V, Lamb WH, Keir MJ. Can prompt treatment of childhood UTI prevent kidney scarring? *Pediatr Nephrol.* 2009 Oct;24(10):2059-63. DOI: 10.1007/s00467-009-1233-7 (<http://doi.org/10.1007/s00467-009-1233-7>)
- [6] Oh MM, Kim JW, Park MG, Kim JJ, Yoo KH, Moon du G. The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr.* 2012 Mar;171(3):565-70. DOI: 10.1007/s00431-011-1614-3 (<http://doi.org/10.1007/s00431-011-1614-3>)
- [7] Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol.* 1998 Nov;12(9):727-36. DOI: 10.1007/s004670050535 (<http://doi.org/10.1007/s004670050535>)
- [8] Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ.* 1989 Sep;299(6701):703-6. DOI: 10.1136/bmj.299.6701.703 (<http://doi.org/10.1136/bmj.299.6701.703>)
- [9] Round J, Fitzgerald AC, Hulme C, Lakanpaul M, Tullus K. Urinary tract infections in children and the risk of ESRF. *Acta Paediatr.* 2012 Mar;101(3):278-82. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02542.x (<http://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02542.x>)
- [10] Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol.* 2010 Jul;184(1):265-73. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.076 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.076>)
- [11] Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol.* 1998 Sep;160(3 Pt 2):1019-22. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)62686-7 ([http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62686-7](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62686-7))
- [12] Hidas G, Billimek J, Nam A, Soltni T, Kelly MS, Selby B, Dorgali C, Wehbi E, McAleer I, McLorie G, Greenfield S, Kaplan SH, Khoury AE. Predicting the Risk of Breakthrough Urinary Tract Infections: Primary Vesicoureteral Reflux. *J Urol.* 2015 Nov;194(5):1396-401. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.019 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.019>)
- [13] Arlen AM, Alexander SE, Wald M, Cooper CS. Computer model predicting breakthrough febrile urinary tract infection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2016 Oct;12(5):288.e1-288.e5. DOI: 10.1016/j.jpurol.2016.03.005 (<http://doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.03.005>)
- [14] Park S, Song SH, Lee C, Kim JW, Kim KS. Bacterial pathogens in first febrile urinary tract infection affect breakthrough infections in infants with vesicoureteral reflux treated with prophylactic antibiotics. *Urology.* 2013 Jun;81(6):1342-5. DOI: 10.1016/j.urology.2012.11.014 (<http://doi.org/10.1016/j.urology.2012.11.014>)
-
- [15] Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD001534. DOI: 10.1002/14651858.CD001534.pub3 (<http://doi.org/10.1002/14651858.CD001534.pub3>)
- [16] Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol.* 1997 Aug;80(2):319-27. DOI: 10.1046/j.1464-410X.1997.00309.x (<http://doi.org/10.1046/j.1464-410X.1997.00309.x>)
- [17] Sjöström S, Sillén U, Bachelder M, Hansson S, Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2004 Aug;172(2):694-8; discussion 699. DOI: 10.1097/01.ju.0000130747.89561.cf (<http://doi.org/10.1097/01.ju.0000130747.89561.cf>)
- [18] Risdon RA. The small scarred kidney in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1993 Aug;7(4):361-4. DOI: 10.1007/BF00857538 (<http://doi.org/10.1007/BF00857538>)
- [19] Ural Z, Ulman I, Avanoglu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1564-7. DOI: 10.1016/j.juro.2007.11.095 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.095>)
- [20] Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, Patel M, deBerardinis R, Parker A, Bhatnagar S, Haralam MA, Pope M, Kearney D, Sprague B, Barrera R, Viteri B, Egigueron M, Shah N, Hoberman A. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics.* 2015 Jul;136(1):e13-21. DOI: 10.1542/peds.2015-0409 (<http://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>)
- [21] Snodgrass W. The impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1998 Nov;160(5):1823-5. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)62425-X ([http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62425-X](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62425-X))
- [22] Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2006 Sep;176(3):1152-6; discussion 1156-7. DOI: 10.1016/j.juro.2006.04.053 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2006.04.053>)
- [23] Godley ML, Desai D, Yeung CK, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. The relationship between early renal status, and the resolution of vesico- ureteric reflux and bladder function at 16 months. *BJU Int.* 2001 Apr;87(6):457-62. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2001.00094.x (<http://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2001.00094.x>)
- [24] Gorelich MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics.* 1999 Nov;104(5):e54. DOI: 10.1542/peds.104.5.e54 (<http://doi.org/10.1542/peds.104.5.e54>)
- [25] Sjöström S, Jodal U, Sixt R, Bachelder M, Sillén U. Longitudinal development of renal damage and renal function in infants with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2009 May;181(5):2277-83. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.051 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2009.01.051>)
- [26] Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, Schor J, Bank D, Shaw KN, Kuppermann N; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics.* 2005 Sep;116(3):644-8. DOI: 10.1542/peds.2004-1825 (<http://doi.org/10.1542/peds.2004-1825>)
- [27] Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1991 Feb;66(2):232-4. DOI: 10.1136/adc.66.2.232 (<http://doi.org/10.1136/adc.66.2.232>)
- [28] Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ. Occurrence of renal scars in children after their first referral for urinary tract infection. *BMJ.* 1997 Oct;315(7113):918-9. DOI: 10.1136/bmj.315.7113.918 (<http://doi.org/10.1136/bmj.315.7113.918>)
- [29] Piepz A, Tamminen-Möbius T, Reiners C, Heikkilä J, Kivisaari A, Nilsson NJ, Sixt R, Risdon RA, Smellie JM, Söderborg B. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. *Eur J Pediatr.* 1998 Sep;157(9):753-8.

Referenser

- [30] Benador D, Benador N, Slosman D, Mermilliod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? Lancet. 1997 Jan 4;349(9044):17-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)06126-0 ([http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)06126-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)06126-0))
- [31] Estrada CR Jr, Passerotti CC, Graham DA, Peters CA, Bauer SB, Diamond DA, Cilento BG Jr, Borer JG, Cendron M, Nelson CP, Lee RS, Zhou J, Retik AB, Nguyen HT. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. J Urol. 2009 Oct;182(4):1535-41. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.053 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.053>)
- [32] Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM 3rd, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol. 1997 May;157(5):1846-51. DOI: 10.1097/00005392-199705000-00093 (<http://doi.org/10.1097/00005392-199705000-00093>)
- [33] Copp HL, Nelson CP, Shortliffe LD, Lai J, Saigal CS, Kennedy WA; Urologic Diseases in America Project. Compliance with antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: results from a national pharmacy claims database. J Urol. 2010 May;183(5):1994-9. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.036 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.036>)
- [34] Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khouri AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. J Urol. 2010 Sep;184(3):1134-44. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.065 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.065>)
- [35] Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, Raymond F, Grellier A, Hazart I, de Parscau L, Salomon R, Champion G, Leroy V, Guigonis V, Siret D, Palcoux JB, Taque S, Lemoigne A, Nguyen JM, Guyot C. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. J Urol. 2008 Feb;179(2):674-9; discussion 679. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.090 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.090>)
- [36] Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. Pediatrics. 2006 Mar;117(3):626-32. DOI: 10.1542/peds.2005-1362 (<http://doi.org/10.1542/peds.2005-1362>)
- [37] Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, Cecchin D, Pavanello L, Molinari PP, Maschio F, Zanchetta S, Cassar W, Casadio L, Crivellaro C, Fortunati P, Corsini A, Calderan A, Comacchio S, Tommasi L, Hewitt IK, Da Dalt L, Zucchello G, Dall'Amico R; IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. Pediatrics. 2008 Nov;122(5):1064-71. DOI: 10.1542/peds.2007-3770 (<http://doi.org/10.1542/peds.2007-3770>)
- [38] Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A, Pandey RM, Bagga A. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Pediatr Nephrol. 2015 Mar;30(3):479-86. DOI: 10.1007/s00467-014-2943-z (<http://doi.org/10.1007/s00467-014-2943-z>)
- [39] Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. Pediatrics. 2008 Jun;121(6):e1489-94. DOI: 10.1542/peds.2007-2652 (<http://doi.org/10.1542/peds.2007-2652>)
- [40] Craig J, Roy LP, Sureshkumar P, Burke J, Powell H, Hodson E. (2002). Long-term antibiotics to prevent urinary tract infection in children with isolated vesicoureteric reflux: A placebo-controlled randomized trial. Nephrology, suppl. 2002;13.
- [41] Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. J Urol. 2010 Jul;184(1):286-91. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.061 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.061>)
- [42] Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, et al. Antibiotic Prophylaxis and Recurrent Urinary Tract Infection in Children. New England Journal of Medicine. 2009 Oct 29;361(18):1748-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0902295 (<http://doi.org/10.1056/NEJMoa0902295>)
- [43] Leslie B, Moore K, Salle JL, Khouri AE, Cook A, Braga LH, Bägli DJ, Lorenzo AJ. Outcome of antibiotic prophylaxis discontinuation in patients with persistent vesicoureteral reflux initially presenting with febrile urinary tract infection: time to event analysis. J Urol. 2010 Sep;184(3):1093-8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.013 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.013>)
- [44] RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattock TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Mokey- Mims M, Chesney RW, Carpenter MA. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med. 2014 Jun 19;370(25):2367-76. DOI: 10.1056/NEJMoa1401811 (<http://doi.org/10.1056/NEJMoa1401811>)
- [45] de Bessa J Jr, de Carvalho Mrad FC, Menden EF, Bessa MC, Paschoalini VP, Tiraboschi RB, Sammour ZM, Gomes CM, Braga LH, Bastos Netto JM. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. J Urol. 2015 May;193(5 Suppl):1772-7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.092 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.092>)
- [46] Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, Routh JC. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. J Urol. 2015 Mar;193(3):963-9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.112 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.112>)
- [47] Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Hodson EM, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001532.pub4 (<http://doi.org/10.1002/14651858.CD001532.pub4>)
- [48] Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson E, Smith G, Craig J. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Hodson E, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2004. DOI: 10.1002/14651858.CD001532.pub2 (<http://doi.org/10.1002/14651858.CD001532.pub2>)
- [49] Hodson EM, Wheeler DM, Smith GH, Craig JC, Vimalachandra D. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Hodson EM, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD001532.pub3 (<http://doi.org/10.1002/14651858.CD001532.pub3>)
- [50] Brandström P, Nevéus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in Children: IV. Renal Damage. The Journal of Urology. 2010 Jul;184(1):292-7. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.060 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.060>)
- [51] Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol. 2007 Sep;22(9):1315-20. DOI: 10.1007/s00467-007-0507-1 (<http://doi.org/10.1007/s00467-007-0507-1>)
- [52] Sillén U, Holmdahl G, Hellström AL, Siöström S, Sölnes E. Treatment of bladder dysfunction and high grade vesicoureteral reflux does not influence the spontaneous resolution rate. J Urol. 2007 Jan;177(1):325-9; discussion 329-30. DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.009 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.009>)
- [53] Ahn SH, Shim SY, Lee JW, Cho SJ, Lee SJ. The Effect of an Anticholinergic Agent(Oxybutynin) on Spontaneous Resolution of Primary Vesicoureteral Reflux. Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology. 2003;7(2):174-80.
- [54] Kajbafzadeh A-M, Baradarani N, Sadeghi Z, Tourchi A, Saeedi P, Madani A, et al. Vesicoureteral Reflux and Primary Bladder Neck Dysfunction in Children: Urodynamic Evaluation and Randomized, Double-Blind, Clinical Trial on Effect of α-Blocker Therapy. The Journal of Urology. 2010 Nov;184(5):2128-33. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.132 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.132>)
- [55] Güçük A, Burgu B, Gökcé İ, Mermerkaya M, Soygür T. Do antibiotic prophylaxis and/or circumcision change periurethral uropathogen colonization and urinary tract infection rates in boys with VUR? Journal of Pediatric Urology. 2013 Dec;9(6):1131-6. DOI: 10.1016/j.jpurol.2013.04.014 (<http://doi.org/10.1016/j.jpurol.2013.04.014>)
- [56] Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteral reflux: two years' observation in 96 children. BMJ. 1983 Jul 16;287(6386):171-4. DOI: 10.1136/bmj.287.6386.171 (<http://doi.org/10.1136/bmj.287.6386.171>)
- [57] Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteral reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. BMJ. 1987 Jul 25;295(6602):237-41. DOI: 10.1136/bmj.295.6602.237 (<http://doi.org/10.1136/bmj.295.6602.237>)

Referenser

- [58] Garcia-Aparicio L, Rovira J, Blazquez-Gomez E, García-García L, Giménez-Llort A, Rodo J, et al. Randomized clinical trial comparing endoscopic treatment with dextranomer hyaluronic acid copolymer and Cohen's ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: Long-term results. *Journal of Pediatric Urology*. 2013 Aug;9(4):483–7. DOI: 10.1016/j.jpurol.2013.03.003 (<http://doi.org/10.1016/j.jpurol.2013.03.003>)
- [59] Hjälmås K, Löhr G, Tamminen-Möbius T, Seppänen J, Olbing H, Wikström S. Surgical Results in the International Reflux Study in Children (Europe). *The Journal of Urology*. 1992 Nov;148(5):1657–61. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)36996-3 ([http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36996-3](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36996-3))
- [60] Routh JC, Bogaert GA, Kaefer M, Manzoni G, Park JM, Retik AB, Rushton HG, Snodgrass WT, Wilcox DT. Vesicoureteral reflux: current trends in diagnosis, screening, and treatment. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4):773–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.002 (<http://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.002>)
- 10.1016/j.eururo.2012.01.002[61] Venhola M, Huttunen NP, Uhari M. Meta-analysis of vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(2):98–102. DOI: 10.1080/00365590500499529 (<http://doi.org/10.1080/00365590500499529>)
- [62] Jodal U, Koskimies O, Hansson E, Löhr G, Olbing H, Smellie J, et al. Infection Pattern in Children with Vesicoureteral Reflux Randomly Allocated to Operation or Long-Term Antibacterial Prophylaxis. *The Journal of Urology*. 1992 Nov;148(5):1650–2. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)36994-X ([http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36994-X](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36994-X))
- [63] Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatric Nephrology*. 2006 Mar 25;21(6):785–92. DOI: 10.1007/s00467-006-0063-0 (<http://doi.org/10.1007/s00467-006-0063-0>)
- [64] Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatric Nephrology*. 2003 Nov 1;18(11):1128–31. DOI: 10.1007/s00467-003-1256-4 (<http://doi.org/10.1007/s00467-003-1256-4>)
- [65] Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of A Randomized Clinical Trial of Medical Versus Surgical Management of Infants and Children with Grades III and IV Primary Vesicoureteral Reflux (United States). *The Journal of Urology*. 1992 Nov;148(5):1667–73. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)36998-7 ([http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36998-7](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36998-7))
- [66] Elo J, Tallgren LG, Alftman O, Sarna S. Character of Urinary Tract Infections and Pyelonephritic Renal Scarring After Antireflux Surgery. *The Journal of Urology*. 1983 Feb;129(2):343–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)52089-3 ([http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)52089-3](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)52089-3))
- [67] Smellie M, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *The Lancet*. 2001 Apr;357(9265):1329–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04520-7 ([http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04520-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04520-7))
- [68] Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):1010–9. DOI: 10.1542/peds.2009-2225 (<http://doi.org/10.1542/peds.2009-2225>)
- [69] Habeeb Abid M. 504 Comparative study between the use of dextranomer hyaluronic acid copolymer (Dexel) versus polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris) in the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux (VUR) in children. *European Urology Supplements*. 2015 Apr;14(2):e504. DOI: 10.1016/S1569-9056(15)60497-3 ([http://doi.org/10.1016/S1569-9056\(15\)60497-3](http://doi.org/10.1016/S1569-9056(15)60497-3))
- [70] Moore K, Bolduc S. Prospective Study of Polydimethylsiloxane vs Dextranomer/Hyaluronic Acid Injection for Treatment of Vesicoureteral Reflux. *The Journal of Urology*. 2014 Dec;192(6):1794–800. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.116 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.116>)
- [71] Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, Bartsch G, Radmayr C. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *Urology*. 2002 Nov;60(5):894–7. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01903-9 ([http://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01903-9](http://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01903-9))
- [72] Akin M, Erginbil B, Karadag CA, Yildiz A, Özçelik GS, Sever N, et al. A comparison of the double hydrodistention implantation technique (HIT) and the HIT with a polyacrylate/polyalcohol copolymer (PPC) for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *International Urology and Nephrology*. 2014 Jun 26;46(11):2057–61. DOI: 10.1007/s11255-014-0771-5 (<http://doi.org/10.1007/s11255-014-0771-5>)
- [73] Capoza N, Caione P. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: A randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *The Journal of Pediatrics*. 2002 Feb;140(2):230–4. DOI: 10.1067/mpd.2002.121380 (<http://doi.org/10.1067/mpd.2002.121380>)
- [74] Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic Therapy for Vesicoureteral Reflux: A Meta-Analysis. I. Reflux Resolution and Urinary Tract Infection. *The Journal of Urology*. 2006 Feb;175(2):716–22. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00210-7 ([http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00210-7](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00210-7))
- [75] Nordenström J, Holmdahl G, Brandström P, Sixt R, Stokland E, Sillén U, Sjöström S. The Swedish infant high-grade reflux trial: Study presentation and vesicoureteral reflux outcome. *J Pediatr Urol*. 2017 Apr;13(2):130–138. DOI: 10.1016/j.jpurol.2016.08.026 (<http://doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.08.026>)
- [76] Holmdahl G, Brandström P, Läckgren G, Sillén U, Stokland E, Jodal U, et al. The Swedish Reflux Trial in Children: II. Vesicoureteral Reflux Outcome. *The Journal of Urology*. 2010 Jul;184(1):280–5. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.059 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.059>)
- [77] Lee EK, Gatti JM, Demarco RT, Murphy JP. Long-term followup of dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued followup. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1869–74; discussion 1874–5. DOI: 10.1016/j.juro.2008.12.005 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2008.12.005>)
- [78] Ashley R, Vandersteen D. Outcome analysis of mini-ureteroneocystostomy versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for unilateral vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2008 Oct;180(4 Suppl):1611–3; discussion 1614. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.084 (<http://doi.org/10.1016/j.juro.2008.04.084>)
- [79] Duckett JW, Dixon Walker R, Weiss R. Surgical Results: International Reflux Study in Children—United States Branch. *The Journal of Urology*. 1992 Nov;148(5):1674–5. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)36999-9 ([http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36999-9](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36999-9))
- [80] Nordenström J, Sjöström S, Sillén U, Sixt R, Brandström P. The Swedish infant high-grade reflux trial: UTI and renal damage. *Journal of Pediatric Urology*. 2017 Feb;13(2):146–154. DOI: 10.1016/j.jpurol.2016.12.023 (<http://doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.12.023>)
- [81] Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Stein R, Dogan HS; European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):534–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.059 (<http://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.059>)

