

예방적 항생제 사용중에 발생한 요로감염: 단일 병원에서 경험한 임상연구

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실

배상인 · 전종근 · 김수영

= Abstract =

Breakthrough Urinary Tract Infection: A Clinical Study of Experience of a Single Center

Sang In Bae, M.D., Chong Kun Cheon, M.D. and Su Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Pusan National University College of Medicine

Purpose : It has been a common medical practice to use prophylactic antibiotics to prevent recurrent urinary tract infections (UTI) in high risk situations such as urinary tract obstruction, vesicoureteral reflux, neurogenic bladder, or urinary stones. But sometimes, we meet difficult situation of breakthrough infections (BI) which might cause new or progressive renal scarring. The clinical characteristics of children contracting breakthrough UTI experienced in a single center were studied.

Methods : The study was done retrospectively through medical records of 150 pediatric patients who had been cared in pediatric and urologic clinics of Pusan National University Hospital from Jan. 2001 till June 2006 and had prophylactic antibiotics to prevent recurrent UTI.

Results : The starting age of prophylactic antibiotics of 150 patient was 1-76 months, and median age was 5 months. The BI developed 61 times in 43 patients (28.7%), 1.5 times per 100 patient-months. The BI occurred more frequently in patients with higher grade of VUR, and in the cases with abnormal DMSA scan. Co-trimoxazole was more effective than 2nd and 3rd generation cephalosporins to prevent UTI. The distribution of causative organisms was more diverse than usual UTI. The causative organisms were sensitive to the antibiotics used for prophylaxis in 29.5%, and resistant in 59.1%. After experience of BI, 40 percents of patients went to the surgical treatment including endoscopic injection of Deflux, 35% to new antibiotics for prophylaxis, 26% remain on the same antibiotics as the previous one.

Conclusion : Based on our study results, preexisting renal scar might be one of the factors which should be considered in favor of early surgical interventions of VUR. Poor compliance and wrong selection of antibiotics such as cephalosporins are important underlying causes of breakthrough UTIs (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2010;14:203-209**)

Key Words : UTI, vesicoureteral reflux, breakthrough infection

*이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비 및 부산대학교병원 임상연구비에 의해 이루어진 것임
접수 : 2010년 9월 22일, 수정 : 2010년 10월 12일, 승인 : 2010년 10월 18일
책임저자 : 김수영, 경남 양산시 물금읍 범어리 부산대학교 소아병원 소아청소년과
Tel : 055)360-3151 Fax : 055)360-2181 E-mail:suyung@pusan.ac.kr

서 론

소아에서 요로의 폐색, 방광요관 역류, 신경성 방광, 요로 결석, 그 밖의 원인(배뇨 장애, infrequent voiding, 변비)으로 요로감염이 있을 때 감염의 재발을 방지하기 위해 예방적으로 항생제를 장기간 투여하는 수가 많다[1]. 하지만 항생제 투여에 의해 항생제에 대한 새로운 내성균의 출현으로 요로 감염이 재발하게 되는 소위 돌파 감염(breakthrough infection)이 있게 되면 그에 의한 새로운 신 반흔의 우려성이 생기게 된다.

또한 최근에는 예방적 항생제 사용의 효과에 대한 의문이 제기되고 있어서 [2], 예방적 항생제 사용의 효과에 대한 보다 광범위한 대조 연구가 진행되고 있다[3]. 이러한 대조 연구의 결과에 앞서 기존 예방적 항생제를 사용하는 환자 들에서 발생하는 돌파감염의 임상 양상을 검토하는 것도 의미 있는 것으로 생각되어 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2001년 1월부터 2006년 6월까지 부산대학교병원 소아청소년과에서 요로 감염의 재발을 방지하기 위하여 예방적 항생제를 사용한 150명의 환자를 대상으로 예방적 항생제를 사용하게 된 기저질환, 항생제의 종류, 돌파 감염의 유발 요인, 원인균 및 사용하는 항생제에 대한 감수성 결과, 돌파 감염 후의 치료 방침 등을 후향적으로 조사하였다. 요로 감염의 진단 기준은 청결배뇨중간뇨인 경우 10^5 /mL 이상의 균집락수(CFU), 도뇨관 체뇨의 경우는 10^5 CFU/mL 이상, 혹은 증상이 있으면서 10^4 CFU/mL 이상인 경우로 하였고, 이미 타 의료 기관에서의 항생제 투여를 시작하고 내원한 경우는 발열이나 요로 증상이 있으면서 요분석검사에서 질산염 양성 혹은 요현미경검사에서 백혈구가 고배율 시야에서 30개 이상인 경우로 하였다.

통계프로그램은 SPSS 15.0을 이용하여 chi-square test를 사용하여 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

예방적 항생제를 투여한 기준은 1회 이상의 요로 감염의 기왕력이 있으면서 Table1과 같은 요로계 이상이 발견된 경우 혹은 발견된 요로계 이상이 없이 반복적 요로 감염이 있는 경우였으며 예방적 항생제를 투여한 환자 총 150 중 남아가 98명(65.3%), 여아가 52명(34.7%)이었고, 예방적 항생제 투여를 시작한 연령 분포는 1에서 76개월이었으며 중간연령은 5개월이었다. 항생제 투여를 시작하고 추적한 기간은 평균 27.2 ± 12.5 개월이었으며 예방적 항생제 투여 시작부터 첫 돌파 감염까지의 기간은 5.9 ± 5.8 개월이었다. 돌파 감염은 총 43례(28.7%)에서 61회 발생하였고 이 중 1회 발생이 31명(72.1%), 2회 발생이 7명(16.2%), 3회 발생이 4명(9.3%), 3회 이상 발생이 1명(2.4%)이었고 발생빈도는 환자 100 patient-month 당 1.5회였다.

기저 질환에 따른 돌파 감염을 일으킨 빈도는 방광 요관 역류가 101명 중 28명, 신우 요관 이행부 폐색이 21명중 7명, 기저 질환이 없이 반복감염이 있는 경우가 13명중 5명 등 이었다(Table 1)

방광 요관 역류로 예방적 항생제를 사용한 경우,

Table 1. Breakthrough Infection According to Predisposing Conditions

Cause	No. (%)
Vesicourethral reflux	28/101 (27.7)
Uretero-pelvic junction obstruction	7/21 (33.3)
Recurrent UTIs	5/13 (38.5)
Posterior urethral valve	1/6 (16.7)
Uretero-vesical junction obstruction	1/5 (20.0)
Neurogenic bladder	1/4 (25.0)
Total	43/150 (28.7)

역류의 정도에 따른 돌파감염의 발생빈도는 grade I-II에서 18.5%, grade III에서 21.1%, grade IV-V에서 41.7%로써 grade가 높을수록 빈도가 높았으나 숫자가 적어 통계적 의의는 없었다($P=0.06$)

항생제 사용 전 DMSA 신 주사를 실시하였던 132례에서 photon 결손 유무에 따른 돌파감염의 여부는 이상이 있었던 경우가 47.3%에서 돌파감염을 일으켜서 이상이 없었던 경우의 14.7%보다 훨씬 쉽게 돌파 감염을 일으켰다($P=0.001$).

사용한 예방적 항생제는 trimethoprim/sulfamethoxazole이 가장 많았고 그 외 암피실린, 1, 2, 3세대 세파로스포린인 cefadroxil monohydrate, cefaclor, cefdinir 등이었고 사용 항생제 종류에 따른

Table 2. Breakthrough Infection According to Prophylactic Antibiotics

Prophylactic Antibiotics	No./Total (%)
Amoxicillin	7/24 (29.2)
1° cephalosporin	11/27 (40.7)
2° cephalosporin	13/31 (41.9)
3° cephalosporin	5/7 (71.4)
Co-trimoxazole	25/108 (23.1)*
Total	197 (100.0)

Abbreviations : 1°, first generation; 2°, second generation; 3°, third generation

* $P=0.0386, P=0.0128$ vs 2°, 3° cephalosporin

Table 3. Causative Organisms of the Breakthrough Infection

Organisms	No. (%)
Growth	44 (72.1)
<i>Escherichia coli</i>	13 (29.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (18.2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (11.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (9.1)
<i>Proteus spp.</i>	4 (9.1)
<i>Morganella morganii</i>	4 (9.1)
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (6.8)
<i>Citrobacter spp.</i>	3 (6.8)
No growth	17 (27.9)
Total	61 (100.0)

돌파 감염의 빈도는 Table 2와 같은데, trimethoprim/sulfamethoxazole을 사용한 경우가 2세대, 3세대 세파로스포린을 사용한 경우보다 요로 감염의 예방에 좋았다($P=0.0386, P=0.0128$).

돌파감염을 일으키고 배양검사에서 균이 동정된 44례 중 대장균에 의한 경우가 가장 많았지만(29.5%) 일반적인 요로감염의 경우에서처럼 절대 다수를 차지하지는 않았고 다양한 균주에 의해 고른 분포로 요로 감염이 발생한 것으로 보였다(Table 3).

실제 돌파감염을 일으킨 원인균에 있어서, 사용 중인 항생제에 감수성이 있었던 경우는 27.3%였고 59.1%는 저항성을 보였으며 2.3%에서 중등도의 감수성이 있는 것으로 나타났다.

돌파 감염 후 환자의 치료형태 변화는 예방적 항생제의 종류를 바꾼 경우가 15명(34.9%), 내시경적 방광 내 Deflux 주입을 포함한 외과적 처치가 17명(39.5%), 같은 예방적 항생제 투여의 지속이 11명(25.6%)이었다.

고 찰

요로 감염의 재발을 위해 사용하는 예방적 항생제는 주로 trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole)이나 nitrofurantoin 중 하나를 사용하며 amoxicillin이나 cephalixin도 효과적으로 사용할 수가 있으나 내성의 획득에 의한 돌파감염의 위험성이 더 크다[1]. 본 연구에서도 co-trimoxazole 사용군보다 세파로스포린 사용군에서 돌파감염의 빈도가 증가하였다. 또한 세파로스포린 사용군에서의 돌파 감염은 co-trimoxazole 사용군에서 보다 extended spectrum β -lactamase (ESBL) 생성 균주에 의한 요로 감염이 훨씬 많고 거의 모든 항생제에 대한 감수성이 감소한다[4]. co-trimoxazole이나 nitrofurantoin 같은 적당한 항생제 사용에도 불구하고 돌파 감염은 비교적 흔하여 5년 동안 항생제를 투여 받고 있는 동안 25-38%에서 발생하여 [5-7] 본 연구의 28.7%와 비슷하였지만, 본 병원

에서 효과가 의문시 되는 2, 3세대 세파로스포린제제를 무분별하게 사용하지 않았으면 이보다 훨씬 돌과 감염의 빈도를 줄일 수 있었을 것으로 보인다.

돌과 감염은 또한 사용하는 항생제의 종류에 따라 발생 빈도가 다르며, 한 보고에 의하면 co-trimoxazole 사용에서 연간 1.27회, nitrofurantoin 사용에서 년 0.43회의 돌과감염의 빈도를 보였다고 한다. [8] 한편, co-trimoxazole과 nitrofurantoin을 병합 사용한 경우에 한 가지를 사용한 경우보다 돌과 감염의 빈도를 1/5로 줄일 수 있었다고 한다[9].

요로 감염은 대변 균무리에 의한 요도 주위로의 집락화 후에 일어나며 co-trimoxazole을 투여하는 소아에서의 돌과 감염은 sulfamethoxazole이 대변 균무리를 변경시키고 요도에 정착하는 세균의 저항성에 변화를 가져오기 때문에 일어날 수 있다. nitrofurantoin은 대변 균무리를 변경시키지는 않지만 소변으로 배설되는 시간이 짧아서 정균적 활성이 하루 수 시간에 불과한 점이 돌과 감염의 요인이 될 수 있다. 돌과 감염의 다른 잠재적 원인으로는 약물에 대한 낮은 순응도, 요로의 구조적 이상, 배뇨장애, 변비 등이다 특히 배뇨장애가 있으면 잔뇨가 증가하고 소용돌이 배뇨 패턴(turbulent voiding pattern)을 보이게 되어 요로 감염을 잘 일으킨다. 본 연구에서도 돌과감염을 일으킨 균주의 항생제 감수성 검사 결과 27.3%는 사용 중인 예방적 항생제에 감수성이 있었던 것으로 봐서 상당수에서 돌과 감염의 원인이 약물에 대한 낮은 순응도에 의한 것으로 생각되었다.

소아에서 증상이 있는 첫 번째 요로감염에서 6-10% 가까이서 신 반흔이 형성되고 이러한 반흔은 경도의 방광 요관 역류 환자에서도 10-15%에서 발생한다. 또한 반복되는 요로감염에 의해 새로운 신 반흔과, 신 반흔의 만성적 진행이 계속되어 만성 신 부전이 초래될 수 있고 고혈압도 발생한다. 이러한 요로감염과 신 반흔, 고혈압사이의 관계에 의해 방광 요관 역류 환자의 관리가 큰 관심사가 되어왔다.

방광요관 역류 환자에서 예방적 항생제 투여는 그에 의해 새로운 신 반흔을 방지할 수 있다는 가정 하

에 전통적으로 사용되어 왔다. 이에 관한 주요한 관심은 역류와 감염에 의해서 신 손상을 초래할 수 있다는 것이었다.

1970년대에 이루어진 몇 가지 무작위 대조 연구 [10-13]에 의해 항생제의 예방적 사용이 요로 감염의 빈도를 낮춘다는 사실이 주장된 이래 항생제의 사용이 일반화 되었으나 사실 이 연구도 불분명한 무작위 처리 과정, 적은 대상자수 등 방법론적으로 많은 문제점을 포함하고 있어서 약물의 효과가 과대평가 되었을 수도 있다[2].

1997년 미주 비뇨기과협회(The American Urological Association)의 소아 방광 요관 역류 가이드라인 패널에서 발표한 바로는, 처음부터 수술적 요법을 해야 하는 경우로써, 반흔이 있으면서 1세 이후의 grade V, 5세 이후의 양측성 grade III-IV 역류를 들고 있고 그 외 대부분의 경우 즉 grade I-IV의 일차성 방광요관 역류환자의 적절한 초기 치료로써 5세까지 항생제 예방을 추천하였다[14].

이러한 항생제 투여의 효과를 옹호하는 연구는 드물지만 최근에도 발표되고 있다[15]. 하지만 예방적 항생제 투여가 도움이 될 것이라는 개념은 최근 많이 도전을 받고 있어 항생제의 효력이 의문시 되고 있다[16-18]. 또한 항생제 투여의 비용과, 부작용, 항생제 저항의 위험성의 증가 등도 문제가 되고 있다

소아의 방광요관 역류에 있어 항생제의 예방적 사용, 수술적 치료의 효과를 비교한 무작위 대조 연구(RCT)들[5, 7, 19-21]은 실제 많지는 않으며, 방광요관 역류의 교정(수술적 또는 내시경적 주사)과 항생제 사용을 병행한 그룹과 항생제만 사용한 그룹을 비교한 연구에서는 2년, 5년, 10년 동안의 요로 감염의 위험은 두 그룹에서 동일하였으며(2 years risk ratio(RR) 1.07, 95% CI 0.32 to 2.09; 5 years RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.26; 10 years RR 1.06, 95% CI 0.78 to 1.44), 10년 동안에 새로운 신 반흔의 발생, 진행된 신 손상의 빈도도 동일하였다(RR 1.03, 95% CI 0.53 to 2.00). 단지 10년 동안 열성 요로 감염의 빈도는 병행 그룹에서

50%정도 감소하였다(RR 0.54, 95% CI 0.55 to 0.92) [22].

예방적 항생제 투여와 무치료의 비교는 두개의 무작위 대조 연구만 있는데 이에 의하면 두 그룹간의 요로 감염의 위험성(RR 0.75, 95% CI 0.15 to 3.84)과 신 손상의 위험성(RR 1.70, 95% CI 0.36 to 8.07)에는 차이가 없었다[22].

단순히 수술적 요법과 항생제 사용을 비교한 연구는 무작위 대조 연구는 아니지만 두 그룹 상의 새로운 신 반흔의 빈도는 차이가 없었다[7, 19, 23].

현재 미국의 NIDDK (the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney)에 의해 방광요관 역류의 예방적 항생제 투여의 장기 효과에 대한 전향적 무작위적 연구가 진행되고 있으므로 그의 결과를 기다려 봐야하겠지만, 현재로써는 낮은 정도의 역류(Grade I or II) 환자에서는 일정기간의 예방적 항생제 사용 후 항생제 사용을 중단해도 요로 감염의 재발 가능성은 거의 없다고 사료된다[23].

돌과 감염 후의 환자의 치료는, 특히 grade III, IV, V의 방광 역류가 있는 환자에서 열성 돌과 감염이 있는 경우 표준적 비뇨기과 치료는 외과적 치료로 되어 있다. 하지만 Szlyk 등[24]은 돌과 감염에서도 발열을 동반한다 하더라도 신 실질의 염증을 초래하는 빈도는 낮으므로(17%), 발열을 동반한 돌과 감염이 있었다고 해서 모두 외과적 치료를 하는 것은 의문이며 발열성 돌과 감염을 반복 일으키거나 신실질의 염증이 DMSA 주사 등으로 확인될 때는 내시경적 Deflux 주사를 포함한 외과적 치료로 넘어가고 그런 경우가 아니면 예방적 항생제의 종류를 바꾸어 투여를 계속하기를 권장하고 있다.

본 연구에서 얻은 결과를 정리하면 신 반흔이 있는 경우는 돌과 감염이 쉽게 일어나므로 내시경적인 방법 등을 포함한 수술적 치료의 선택에 고려되어야 하며, 돌과 감염의 주요한 원인으로써 약물의 순응도와 항생제의 선택에 유의해야 할 것으로 사료된다.

요 약

목 적: 소아에서 여러 가지 원인으로 반복적 요로 감염의 위험성을 줄이기 위한 예방적 항생제 투여 시, 새로운 내성균의 출현으로 요로 감염이 재발하게 되는 소위 돌과 감염(breakthrough infection)이 있게 되면 그에 의한 새로운 신 반흔 형성이 문제가 된다. 하지만 지금까지 국내에서 돌과 감염의 임상 양상에 대한 보고는 드물었으므로 저자는 본 병원에서 실제 예방적으로 사용하고 있는 항생제의 실태와 그에 따른 돌과 감염의 임상 양상을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법: 약 5년 6개월간 부산대학교병원 소아과에서 요로감염의 재발을 방지하기 위하여 예방적 항생제를 사용한 150명의 환자를 대상으로 돌과감염의 양상에 대하여 차트와 검사결과를 후향적으로 조사하였다.

결 과: 예방적 항생제 투여를 시작한 연령 범위는 1-76개월, 중간 연령은 5개월이었으며, 돌과감염은 총 43례(28.7%)에서 61회 발생하였고 발생빈도는 환자 100 patient-months당 1.5회였다. 방광 요관 역류로 예방적 항생제를 사용한 경우, 역류의 정도에 따른 돌과감염의 발생빈도는 grade I-II에서 18.5%, grade III에서 21.1%, grade IV-V에서 41.7%로써 grade가 높을수록 높았으나 통계적 유의성은 없었다($P=0.06$). 또한 항생제 사용 전 실시한 DMSA 스캔에서 이상이 있었던 경우가 이상이 없었던 경우보다 쉽게(47.3% vs 14.7%) 요로 감염이 발생하였다.

돌과 감염의 원인균은 대장균에 의한 경우가 가장 많았지만(29.5%), 일반적인 요로 감염에서 보다 다양한 균주에 의해 고른 분포로 요로 감염이 발생하였다. 사용한 예방적 항생제 중 co-trimoxazole을 사용한 경우가 2세대, 3세대 세파로스포린을 사용한 경우보다 요로감염의 예방에 효과적이었으며($P=0.0386$, $P=0.0128$), 항생제 감수성 검사 결과

27.3%는 사용 중인 예방적 항생제에 감수성이 있었고 59.1%는 저항성을 보였다. 돌과 감염이 발생한 환자 중 39.5%에서 수술적 치료로 바꾸었으며 34.9%에서 항생제를 변경하였고 25.6%에서는 종래의 항생제를 계속 사용하였다.

결론: 신 반흔이 있는 경우는 돌과 감염이 쉽게 일어나므로 내시경적인 방법 등을 포함한 수술적 치료의 선택에 고려되어야 하며, 돌과 감염을 방지하기 위해 환자의 항생제 투여의 순응도를 고려해야 하며 세파로스포린 같은 항생제 사용은 자제해야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Elder JS. Urinary tract infection. In: Kligman RM, Behman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia:W.B. Saunders Co, 2007: 2223-8.
- 2) Dai B, Liu Y, Jia J, Mei C. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2010;95:499-508.
- 3) Ansari MS. Prophylactic antibiotics in vesicoureteric reflux: Evidence-based analysis. Indian J Urol 2009;25:276-7.
- 4) Cheng C, Tsai M, Huang Y, Su L, Tsau Y, Lin C, et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. Pediatrics 2008;122:1212-7.
- 5) Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years observation. Br Med J 1987;295:237-41.
- 6) Tamminen M, Bius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppänen U, et al. Cessation of vesicoureteral reflux for five years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. J Urol 1992; 148:1662-8.
- 7) 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 International Reflux Study in Children). J Urol 1992;148: 1667-73.
- 8) Brendstrup L, Hjelt K, Petersen KE, Petersen S, Andersen EA, Daugbjerg PS, et al. Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children. A randomized double-blind study. Acta Paediatr Scand 1990;79:1225-4.
- 9) Smith EM, Elder JS. Double antimicrobial prophylaxis in girls with breakthrough urinary tract infections. Urology 1994;43:708-12.
- 10) Savage DC, Howie G, Adler K. Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. Lancet 1975;1:358-61.
- 11) Stansfeld JM. Duration of treatment for urinary tract infections in children. Br Med J 1975;3:65-6.
- 12) Smellie JM, Katz G, Grüneberg RN. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. Lancet 1978; 2:175-8.
- 13) Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group. Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls. A four-year follow-up study. Lancet 1978; 1:889-93.
- 14) Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol 1997;157:1846-51.
- 15) Craig JC, Simpson JM, Williams GJ. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med 2009;361:1748-59.
- 16) Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Va-

- lenciano 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;117:626-32.
- 17) Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3. Art No. : CD001532.
- 18) Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004;172:1071-3.
- 19) Jodal U, Koskimies O, Hanson E. Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis. *J Urol* 1992; 148:1650-2.
- 20) Smellie JM, Barratt TM, Chantler C. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteral reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1329-33.
- 21) Capozza N, Caione P. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesicoureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J Pediatr* 2002; 140:230-4.
- 22) Hodson EM, Wheeler DM, Smith GH, Craig JC, Vimalachandra D. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art No. : CD001532. DOI 10.1002/14651858.cd001532.pub3.
- 23) Hellerstein S, Nickell E. Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002;17:506-10.
- 24) Szlyk GR, Williams SB, Majd M, Belman AB, Rushton HG. Incidence of new renal parenchymal inflammatory changes following breakthrough urinary tract infection in patients with vesicoureteral reflux treated with antibiotic prophylaxis: evaluation by 99m-Tc dimercapto-succinic acid renal scan. *J Urol* 2003;170:1566-8.