



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Πρόληψη ανθεκτικών ουροπαθογόνων: ανάπτυξη
προγνωστικού μοντέλου**

Εμμανουέλα Μαλτεζάκη

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2021

Επιβλέποντες:

- 1. Ελένη Βεργαδή, Επίκουρος Καθηγήτρια Παιδιατρικής Κλινικής,
Πανεπιστήμιο Κρήτης**
- 2. Εμμανουήλ Γαλανάκης, Καθηγητής Παιδιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης**
- 3. Κωνσταντίνος Στυλιανού, Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας,
Πανεπιστήμιο Κρήτης**

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Πρώτα από όλους, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον Καθηγητή Παιδιατρικής κύριο Εμμανουήλ Γαλανάκη για όλα όσα μας δίδαξε, για την εμπιστοσύνη, την έμπνευση και την καθοδήγηση που μας προσέφερε και μας προσφέρει καθημερινά. Ακολούθως, ευχαριστώ πολύ την Ιατρό Παιδονεφρολόγο Διευθύντρια του ΕΣΥ κυρία Μαρία Μπιτσώρη που είναι δίπλα μου σε κάθε μου βήμα, με διδάσκει, με εμπιστεύεται και μου μεταδίδει απλόχερα την εμπειρία και τις γνώσεις της.

Ακόμη, για τη σπουδαία συμβολή της ευχαριστώ την Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής και επιβλέπουσα της μεταπτυχιακής μου εργασίας κυρία Ελένη Βεργαδή για τη βοήθεια, την υπομονή και συμπαράσταση της, καθώς και όλα τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, αλλά και όλους τους διδάσκοντες του ΠΜΣ που ο καθένας με τον τρόπο του και τις γνώσεις του συνέβαλε σε αυτή μας την προσπάθεια.

Τέλος, εκφράζω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στην οικογένεια μου, τους γονείς μου, τις αδερφές μου και τους παππούδες μου που με στηρίζουν πάντα και πιστεύουν σε εμένα καθώς και σε όλους όσους συνέβαλαν, ώστε να εκπονήσω τη διπλωματική μου εργασία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Περίληψη	1
Abstract	3
Συνοτομογραφίες	5
1. Εισαγωγή / Γενικό μέρος	
1.1. Ουρολοιμώξεις στα παιδιά	6
1.2. Παθογόνα σε λοιμώξεις ουροποιητικού	8
1.2.1 Συνήθη παθογόνα	8
1.2.2 Ανθεκτικά και ασυνήθη στην κοινότητα παθογόνα	8
1.2.3 Gram (-) Εντεροβακτηριακά παθογόνα με ESBL φαινότυπο	9
1.3. Υποτροπιάζοντα επεισόδια ουρολοίμωξης και παράγοντες κινδύνου	10
1.4. Διαχείριση και θεραπεία	11
1.5. Ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά και πρότυπα ευαισθησίας	12
1.6. Ο ρόλος των προγνωστικών μοντέλων	13
1.7. Σκοπός	16
2. Μεθοδολογία / πληθυσμός και μέθοδοι	
2.1. Πληθυσμός μελέτης	17
2.2. Ορισμοί-Κριτήρια εισαγωγής	18
2.3. Κριτήρια αποκλεισμού	18
2.4. Δεδομένα	18
2.5. Στατιστική ανάλυση	19
3. Αποτελέσματα	
3.1. Παθογόνα	20
3.2. Αντοχές σε συνήθη αντιβιοτικά	21
3.3. Παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά και ασυνήθη παθογόνα	21
3.4. Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης-Συγκριτικές καμπύλες ROC	23
4 Συζήτηση	
4.1. Γενικό μέρος	24
4.2. Περιορισμοί μελέτης	29
4.3. Μελλοντικές προοπτικές	30
4.4. Σημαντικότερα ευρήματα - Συμπεράσματα	30
5. Χρηματοδοτήσεις, εγκρίσεις μελέτης, συμβολή ερευνητών/ιδρυμάτων	31
6. Βιβλιογραφία	32

Περίληψη

Τίτλος εργασίας: Πρόληψη ανθεκτικών ουροπαθογόνων: ανάπτυξη προγνωστικού μοντέλου

Της: Εμμανουέλας Μαλτεζάκη

Επιβλέποντες: Ελένη Βεργαδή, Εμμανουήλ Γαλανάκης, Κωνσταντίνος Στυλιανού

Ημερομηνία: Φεβρουάριος 2021

Εισαγωγή: Οι ουρολοιμώξεις είναι μια από τις πιο συχνές και σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις στα παιδιά. Συνήθως, προκαλούνται από *E. coli* παθογόνα και διαδράμουν ανεπίπλεκτα. Οι ουρολοιμώξεις από μη-*E. coli* παθογόνα έχουν συσχετιστεί με ανωμαλίες του ουροποιητικού, επιπλεγμένη πορεία και υποτροπές, ενώ η ανάπτυξη πολύπλοκων μηχανισμών αντίστασης στα αντιβιοτικά των Gram (-) ουροπαθογόνων τα τελευταία χρόνια δημιουργεί επιπλέον θεραπευτικές δυσκολίες.

Σκοπός: Η δημιουργία προγνωστικού μοντέλου ανθεκτικών παθογόνων και κινδύνου υποτροπών σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν με ουρολοίμωξη με βάση παράγοντες κινδύνου που προκύπτουν από το ιστορικό τους, με απώτερο σκοπό την αποτελεσματικότερη εμπειρική αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων στα παιδιά.

Υλικά και μέθοδος: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη κοορτής όπου συμπεριλήφθηκαν όλα τα περιστατικά ουρολοίμωξης σε παιδιά ηλικίας από 30 ημερών-15,9 ετών, που νοσηλεύτηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ηρακλείου από τον Ιανουάριο του 2007- Δεκέμβριο 2019 (13 έτη). Μελετήθηκαν 3 κατηγορίες ανθεκτικών ουροπαθογόνων, μη-*E. coli*, με φαινότυπο ESBL και ασυνήθη στην κοινότητα όπως *P. aeruginosa* και *Enterococcus* spp, καθώς και οι υποτροπές (εξαρτημένες μεταβλητές). Ως παράγοντες κινδύνου εξετάστηκαν το φύλο, η ηλικία, το είδος τοκετού, η παραμονή σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN), η έκθεση σε αντιβιοτικά είτε ως χημειοπροφύλαξη ή ως βραχύ θεραπευτικό σχήμα, η παθολογική απεικόνιση ουροποιητικού και οι υποτροπές, οι οποίες μελετήθηκαν επίσης και ως εξαρτημένη μεταβλητή. Για τον καθορισμό παραγόντων κινδύνου κάθε κατηγορίας ανθεκτικών παθογόνων και υποτροπών πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις. Στη συνέχεια οι παράγοντες κινδύνου ελέγχθηκαν με λογιστική παλινδρόμηση και η κατασκευή των μοντέλων πραγματοποιήθηκε με

συγκριτικές καμπύλες ROC (Receiver Operator Curve). Το μοντέλο θεωρήθηκε ικανοποιητικής ισχύος για οριζόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC) $\geq 0,8$.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν 866 περιστατικά (44,7% αγόρια) με μέση ηλικία 2,08 έτη (95% CI 1,88-2,29). Μη-*E. coli* παθογόνα διαπιστώθηκαν σε 315 περιστατικά (36,4% του πληθυσμού), ESBL φαινότυπος σε 96 (11,1%), ασυνήθη παθογόνα σε 118 (13,6%) και υποτροπές σε 21,9% των περιστατικών. Καισαρική τομή αναφέρθηκε στο 49,5% και νοσηλεία σε MENN στο 25,7% των περιπτώσεων. Παθολογική απεικόνιση παρατηρήθηκε στο 32%, ενώ σε αντιβιοτικά είχε εκτεθεί το 33% των περιστατικών. Οι αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης ανέδειξαν ως παράγοντες κινδύνου α) για μη-*E. coli* και ασυνήθη ουροπαθογόνα το φύλο, τη λήψη αντιβιοτικών, την απεικόνιση και τις υποτροπές, β) για ESBL φαινότυπο, το φύλο και τη λήψη αντιβιοτικών, ενώ γ) για την πιθανότητα υποτροπής την ηλικία, τη λήψη αντιβιοτικών και την παθολογική κυστεοουρηθρογραφία. Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιήθηκαν στα μοντέλα συγκριτικών ROC καμπυλών για κάθε κατηγορία. Τα μοντέλα ήταν ισχύος $> 0,8$ εκτός από το μοντέλο πρόβλεψης ESBL που ήταν 0,73. Για τα μη-*E. coli* ουροπαθογόνα συνδυάζοντας τους παράγοντες κινδύνου προβλέπεται περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC: 0,80 ($p < 0,0001$, 95% CI 0,75-0,84) με ευαισθησία 69,94% και ειδικότητα 76,41%, για τον ESBL φαινότυπο AUC: 0,73 ($p = 0,0001$, 95% CI 0,67-0,78) με ευαισθησία 56% και ειδικότητα 83,47%, για τα ασυνήθη παθογόνα AUC: 0,80 ($p < 0,0001$, 95% CI 0,76-0,84) με ευαισθησία 79,71% και ειδικότητα 70,24% και για τις υποτροπές AUC: 0,82 ($p < 0,0001$, 95% CI 0,77-0,86) με ευαισθησία 74,81% και ειδικότητα 77,09%.

Συμπεράσματα: Τα δεδομένα πλήρους ιστορικού (φύλο, ηλικία, είδος τοκετού, νοσηλεία σε MENN, έκθεση σε αντιβιοτικά, παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα) μπορούν να προβλέψουν ικανοποιητικά την πιθανότητα ανθεκτικού ή ασυνήθους παθογόνου σε ένα επεισόδιο ουρολοίμωξης. Η προσθήκη περισσότερων παραμέτρων από το περιγεννητικό και το οικογενειακό ιστορικό θα μπορούσαν να δώσουν ισχυρότερα μοντέλα πρόβλεψης και να αλλάξουν την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων στο μέλλον.

Λέξεις κλειδιά: ουρολοίμωξη, ανθεκτικά ουροπαθογόνα, μη-*E. coli*, ESBL, υποτροπές, προγνωστικό μοντέλο, καμπύλες ROC

Abstract

Title: Preventing resistant uropathogens: development of a predictive model

By: Emmanouela Maltezaki

Supervisors: Eleni Vergadi, Emmanouil Galanakis, Konstantinos Stylianou

Date: February 2021

Background: Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common serious bacterial infection in childhood. UTIs are usually caused by *E. coli* organisms and run an uncomplicated course. Non-*E. coli* UTIs have been associated with urinary tract abnormalities, infection recurrences and complications. Moreover, the increasingly complex resistance mechanisms of Gram (-) uropathogens challenge the usual therapeutic choices in UTIs.

The aim of this study was the development of a predictive model for unusual/resistant uropathogens in hospitalised children with UTI with the ultimate goal to select the proper empiric treatment in children with UTIs.

Materials and methods: A retrospective cohort study of all children aged 30 days-15,9 years hospitalised for UTI at Heraklion University Hospital of Crete, from January 2007-December 2019 (13years) was carried out. Three distinctive types of uncommon uropathogens were studied, non-*E. coli*, ESBL phenotype and unusual to the community pathogens, such as *P. aeruginosa* and *Enterococcus* spp. Risk factors included, gender, age, delivery type, hospitalisation in neonatal intensive care unit (NICU), exposure to antibiotics either as chemoprophylaxis or as a short therapeutic course, abnormal urinary tract imaging and UTI recurrence, which was also studied as a dependent variable. The identified risk factors, after they were controlled by logistic regression analysis, were used for the construction of comparative receiver operator curves (ROC). The predictive power of a model was regarded as adequate when the area under the curve (AUC) was $\geq 0,8$.

Results: The study included 866 UTI episodes (44,7% males) with a mean age of 2,08 years (95% CI 1,88-2,29). Non-*E. coli* pathogens were isolated in 36,4%, ESBL phenotype in 11,1% and unusual community pathogens in 13,6% of cases. Caesarian delivery was reported for 49,5% and NICU hospitalisation in 25,7%. Re-currences represented 21,9% of the episodes, abnormal imaging was recorded in 32% and antibiotic exposure in 33% of the episodes. Male gender, short course of antibiotics,

abnormal imaging and recurrences were identified as risk factors for non-*E. coli* and unusual community pathogens while gender and antibiotics exposure were identified as risk factors for ESBL phenotype in univariate analyses. Age, antibiotics and presence of vesicourteral reflux (VUR) were identified as risk factors for recurrences. The risk factors for each type of resistant pathogen and recurrences were used for the construction of predictive models with the use of comparative ROC curves, which were all of adequate predictive power except for ESBL phenotype pathogens. For non-*E. coli* AUC was 0.80 ($p < 0,0001$, 95% CI 0.75-0.84) with 69,94% sensitivity and 76,41% specificity, for ESBL AUC was 0,73 ($p=0,0001$, 95% CI 0,67-0,78) with 56% sensitivity and 83,47% specificity, for unusual community pathogens AUC was 0,80 ($p < 0,0001$, 95% CI 0,76-0,84) with 79,71% sensitivity and 70,24% specificity and for recurrences AUC was 0,82 ($p < 0,0001$, 95% CI 0,77-0,86) with 74,81% sensitivity and 77,09% specificity.

Conclusion: A thorough previous history (gender, age, type of delivery, NICU hospitalization, antibiotic use, abnormal imaging) can predict the probability of resistant or unusual pathogen in a UTI episode. The inclusion of additional parameters from perinatal or family history could increase the models' predictive power and contribute to wiser use of antibiotics in UTI management.

Key words: UTI, resistant uropathogens, non-*E. coli*, ESBL, recurrences, predictive model, ROC curves

Συντομογραφίες

E. coli: *Escherichia coli*

ESBL: Extended-spectrum-beta-lactamase

P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*

Enterococcus spp: *Enterococcus* species

MENN: Μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών

ROC: Receiver operator curve

AUC: Area under the curve

p: p-value

95% CI: 95% Confidence Interval (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

UTIs: Urinary tract infections

NICU: Neonatal intensive care unit

VUR: Vesicoureteral reflux

AAP: American Academy of Pediatrics (Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής)

CFU: Colony-forming unit

CPS: Canadian Paediatrics Society (Καναδική Παιδιατρική Εταιρεία)

ΚΟΠ: Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση

ΚΟΓ: Κυστεοουρηθρογραφία

DMSA: Dimercaptosuccinic acid

Klebsiella spp: *Klebsiella* species

Proteus spp: *Proteus* species

Pseudomonas spp: *Pseudomonas* species

Enterobacter spp: *Enterobacter* species

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

S. saprophyticus: *Staphylococcus saprophyticus*

ΠΚΣ: Πνελοκαλυκικό σύστημα

K. pneumonia: *Klebsiella pneumoniae*

NICE: National Institute for Health and Care Excellence (Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Φροντίδας)

In vitro: Σε δοκιμαστικό σωλήνα, έξω από ζωντανούς οργανισμούς

MDR: Multidrug resistant

KPC: *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase

NMD-1: New Delhi metallo-beta-lactamase-1

ΠΑΓΝΗ: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

SD: Standard deviation

ΚΤ: Καισαρική τομή

ΧΜΠ: Χημειοπροφύλαξη

US: Ultrasound

Staphylococcus spp: *Staphylococcus* species

Streptococcus spp: *Streptococcus* species

ΦΤ: Φυσιολογικός τοκετός

Citrobacter spp: *Citrobacter* species

Morganella spp: *Morganella* species

Serratia spp: *Serratia* species

CRP: C-reactive protein

ΤΚΕ: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών

1. Εισαγωγή/Γενικό Μέρος

Οι ουρολοιμώξεις αποτελούν μια από τις πιο συχνές και σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας και βασική αιτία νοσηλείας.¹⁻⁶ Ο όρος ουρολοίμωξη περιλαμβάνει τόσο λοιμώξεις ανώτερου ουροποιητικού όπως η πυελονεφρίτιδα όσο και λοιμώξεις κατώτερου ουροποιητικού όπως η κυστίτιδα, των οποίων ο διαχωρισμός είναι δυσχερής με βάση την κλινική εικόνα ιδίως σε μικρά βρέφη και παιδιά.⁷⁻⁹

1.1 Ουρολοιμώξεις στα παιδιά

Η επίπτωση των ουρολοιμώξεων εξαρτάται από την ηλικία και το φύλο.^{1,8} Στο πρώτο έτος ζωής, η συχνότητα για τα κορίτσια είναι 0,7% και για τα αγόρια 2,7%, ενώ μετά τη βρεφική ηλικία υπερέχουν τα κορίτσια.⁷ Συνολικά, κατά τα πρώτα 7 έτη ζωής, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού επηρεάζουν περίπου το 7-8% των κοριτσιών και το 2% των αγοριών. Το 30-50% των περιστατικών εμφανίζουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, συχνότερα τα κορίτσια.^{1,2,4,5,7-10}

Οι ουρολοιμώξεις είναι συχνό αίτιο πυρετού χωρίς εστία στις μικρότερες ηλικίες. Περίπου το 7% των νηπίων και των βρεφών που παρουσιάζουν μόνο πυρετό να διαγιγνώσκονται με ουρολοίμωξη.^{3,11,12} Στα νεογνά, η ουρολοίμωξη μπορεί να εκδηλωθεί ως εικόνα σήψης. Τα συμπτώματα της ουρολοίμωξης παραμένουν μη ειδικά και στη βρεφική ηλικία και γίνονται πιο συγκεκριμένα μετά το δεύτερο έτος ζωής.^{7,9,13,14}

Η υποψία λοίμωξης του ουροποιητικού αρχικά τίθεται από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, για την επιβεβαίωση όμως της διάγνωσης είναι απαραίτητος ο εργαστηριακός έλεγχος.^{1,4,8} Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Ακαδημίας Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics, AAP), η διάγνωση της ουρολοίμωξης σε παιδιά <2 ετών τίθεται όταν υπάρχουν ενδεικτικά ευρήματα στη γενική εξέταση ούρων (θετική δοκιμασία λευκοκυτταρικής εστεράσης και/ή νιτρώδη, μικροσκοπική εξέταση που αναδεικνύει πυουρία ή βακτηριουρία) και στην καλλιέργεια των ούρων αναπτύσσονται ≥ 50.000 CFU/ml μοναδικού ουροπαθογόνου, σε δείγμα που η λήψη του έγινε με καθετήρα ή υπερηβική παρακέντηση.^{15,16} Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Καναδικής Παιδιατρικής Εταιρείας (Canadian Paediatric Society, CPS) θετική δοκιμασία για λευκοκυτταρική εστεράση και/ή νιτρώδη στη γενική εξέταση ούρων και θετική καλλιέργεια ούρων με ανάπτυξη

μοναδικού ουροπαθογόνου $\geq 100.000\text{CFU/ml}$ σε δείγμα ούρων κατά το μέσο της ούρησης, $\geq 50.000\text{CFU/ml}$ (ή ≥ 10.000 , ανάλογα με το εργαστήριο) σε δείγμα ούρων που λήφθηκε με ουροκαθετήρα και οποιαδήποτε ανάπτυξη σε δείγμα από υπερηβική παρακέντηση) θέτουν τη διάγνωση.^{1,2,4,7,17}

Η καλλιέργεια ούρων θεωρείται η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της λοίμωξης ουροποιητικού.^{2,4,13} Το μειονέκτημα της εξέτασης έγκειται στο γεγονός ότι απαιτούνται 18 ώρες για να σχηματιστούν οι αποικίες του ουροπαθογόνου σε περίπτωση ουρολοίμωξης και 48-72 ώρες για την ανίχνευση των κατάλληλων αντιβιοτικών.^{2,4,9,18} Επομένως, εκτός της καλλιέργειας είναι σημαντικές και άλλες δοκιμασίες (λευκοκυτταρική εστεράση/νιτρώδη, μικροσκοπική εξέταση ούρων) που μπορούν να προβλέψουν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας άμεσα και να διευκολύνουν την ταχεία έναρξη αγωγής.^{1,2,4,15,17}

Μετά τη διάγνωση του πρώτου επεισοδίου εμπύρετης ουρολοίμωξης συστήνεται υπερηχογράφημα νεφρών-ουρητήρων-κύστης, ιδίως στα νεογνά και τα μικρότερα παιδιά. Σκοπός είναι η ανίχνευση ανατομικών ανωμαλιών που ίσως απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση και ουρολογική εκτίμηση. Σε παιδιά με ασυνήθη ή ανθεκτικά παθογόνα, παθολογικό υπερηχογράφημα ή επαναλαμβανόμενα επεισόδια εμπύρετης ουρολοίμωξης, η πιθανότητα σοβαρού βαθμού κυστεο-ουρητηρικής παλινδρόμησης (ΚΟΠ) είναι υψηλή και σε αυτές τις περιπτώσεις είναι σκόπιμη η διενέργεια κυστεοουρηθρογραφίας (ΚΟΓ). Τέλος, το στατικό σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc Dimercaptosuccinic acid (DMSA) είναι εξέταση ευαίσθητη στην ανίχνευση παρεγχυματικής βλάβης και διενεργείται για ανίχνευση πυελονεφρίτιδας είτε στην οξεία φάση ή 4-6 μήνες μετά από επεισόδιο ουρολοίμωξης για ανεύρεση μόνιμων νεφρικών ουλών.^{4,8-10,15-21}

Η πρόγνωση των ουρολοιμώξεων σε παιδιά χωρίς λειτουργική ή ανατομική ανωμαλία ή ανοσοανεπάρκεια είναι συνήθως καλή.⁷ Παιδιά με παρεγχυματικές νεφρικές βλάβες και ΚΟΠ κατά το πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης έχουν αυξημένο κίνδυνο προοδευτικής νεφρικής βλάβης. Ο συνδυασμός επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ουρολοίμωξης, σοβαρής ΚΟΠ και παρουσίας νεφρικών παρεγχυματικών βλαβών στο πρώτο επεισόδιο σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.⁶

1.2. Παθογόνα σε λοιμώξεις του ουροποιητικού

1.2.1. Συνήθη παθογόνα

Το ουροποιητικό σύστημα θεωρείται περιβάλλον στείρο μικροβίων ενώ είναι ανθεκτικό στον αποικισμό από βακτήρια. Ο βασικός μηχανισμός άμυνας έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών που υπάρχουν φυσιολογικά στην περιοχή του περινέου λόγω της γεινίασης με το έντερο είναι η τακτική κένωση της κύστης.^{4,5} Τα εντεροβακτηριοειδή (*Enterobacteriaceae*) αποτελούν τη συχνότερη αιτία ουρολοίμωξης στα παιδιά, με το *Escherichia coli* (*E. coli*) ουροπαθογόνο να έχει τα πρωτεία σε αναλογία 85-90% των επεισοδίων ουρολοίμωξης.⁴⁻⁹ Το υπόλοιπο 10-15% των επεισοδίων οφείλεται σε άλλα Gram (-) και σπανιότερα Gram (+) παθογόνα, τα οποία αναφέρονται συνολικά ως μη-*E. coli* ουροπαθογόνα, προερχόμενα από τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου.^{5,22} Συνηθέστεροι μη-*E. coli* μικροοργανισμοί είναι οι *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp και *Enterobacter* spp, ενώ από τα Gram (+) παθογόνα, ουρολοίμωξη προκαλούν κυρίως στελέχη εντεροκόκκου (*Enterococcus* spp) και πιο σπάνια στελέχη σταφυλοκόκκου, όπως *S. aureus* και *S. saprophyticus*.^{5-7,9,13,16,18,22}

1.2.2. Ανθεκτικά και ασυνήθη στην κοινότητα παθογόνα

Τα δεδομένα έως τώρα για τα ανθεκτικά και ασυνήθη παθογόνα και τους παράγοντες κινδύνου τους είναι περιορισμένα. Φαίνεται ότι στα παιδιά με ουρολοιμώξεις της κοινότητας που χρειάζονται νοσηλεία είναι αυξημένη η συχνότητα των μη-*E. coli* ουροπαθογόνων, σε σχέση με το παρελθόν, αν και συχνότερο ουροπαθογόνο παραμένει το *E. coli*. Τόσο τα *E.coli*, όσο και τα μη-*E.coli* στελέχη που απομονώνονται από τα περιστατικά που χρήζουν νοσηλείας, παρουσιάζουν υψηλή αντοχή στα συνήθη αντιβιοτικά.²³

Τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με ανθεκτικά στην εμπειρική αντιβιοτική αγωγή *E. coli* παθογόνα είναι η παρουσία ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού, προηγούμενες νοσηλείες το τελευταίο έτος, ηλικία > 2 έτη και έκθεση σε αντιβιοτικά τους τελευταίους 6 μήνες.²³⁻²⁹ Για τα μη-*E. coli* παθογόνα οι μελέτες είναι λιγότερες, ωστόσο από τα μέχρι τώρα δεδομένα, έχει φανεί ότι μη-*E. coli* ουροπαθογόνα σε νοσηλευόμενα παιδιά με ουρολοίμωξη παρατηρούνται συχνότερα στα αγόρια. Παιδιά τα οποία έχουν εκτεθεί σε βραχύ

σχήμα αντιβιοτικών τον τελευταίο μήνα για οποιαδήποτε λοίμωξη, είτε λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν ουρολοίμωξη από παθογόνα αυτής της κατηγορίας.³⁰⁻³² Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι παιδιά με ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού, όπως ΚΟΠ, υδρονέφρωση, νευρογενής κύστη, διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα (ΠΚΣ), εξωνεφρική πύελος παρουσιάζουν συχνότερα κατά 1,5 φορά ουρολοιμώξεις από μη-*E. coli* παθογόνα.²³

Ασυνήθη στην κοινότητα παθογόνα που παρατηρούνται συχνότερα σε νοσοκομειακές λοιμώξεις είναι τα *P. aeruginosa* και *Enterococcus* spp. Η *P. aeruginosa* απομονώνεται σε ένα ποσοστό 2-9% στις ουρολοιμώξεις της παιδικής ηλικίας. Προηγούμενη μελέτη από την Κρήτη έχει δείξει ότι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ουρολοίμωξη από *P. aeruginosa* είναι η προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά.³⁴ Στην Κρήτη, αυτό το παθογόνο δείχνει σταθερή συχνότητα σε αντίθεση με άλλες μελέτες που δείχνουν αυξητική τάση του στις παιδιατρικές ουρολοιμώξεις.³⁵⁻³⁷ Η *P. aeruginosa* έχει την ικανότητα να σχηματίζει βιομεμβράνες (biofilms) στην επιφάνεια των καθετήρων και γι'αυτό απομονώνεται και από ασθενείς με μόνιμο καθετήρα ή παροδικούς καθετηριασμούς π.χ. κατά τη διενέργεια ΚΟΓ. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι προηγούμενο χειρουργείο στην ουροποιητική οδό και υποκείμενα νοσήματα είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για απομόνωση αυτού του παθογόνου. Αν και δεν αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου, η μεγαλύτερη ηλικία, η προηγούμενη νοσηλεία, το ιστορικό ΚΟΠ και το ιστορικό υποτροπών ίσως πρέπει να εξεταστούν περισσότερο καθώς ασθενείς με αυτό το παθογόνο παρουσιάζουν συχνότερα αυτά τα χαρακτηριστικά.³³⁻³⁸ Για το ουροπαθογόνο *Enterococcus* spp εξίσου είναι περιορισμένες οι μελέτες για τους προδιαθεσικούς παράγοντες. Το άρρεν φύλο, το ιστορικό ΚΟΠ και δευτερευόντως άλλες ανωμαλίες του ουροποιητικού καθώς και η ακατάλληλη εμπειρική θεραπεία σχετίζονται με ουρολοιμώξεις από *Enterococcus* spp.^{39,40} Και για τα δύο αυτά παθογόνα, οι παράγοντες κινδύνου δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς και συχνά πρόκειται για παιδιά με σημαντικό ιστορικό, οπότε περαιτέρω μελέτες θα βοηθούσαν.

1.2.3. Gram (-) Εντεροβακτηριακά με ESBL φαινότυπο

Τις τελευταίες δεκαετίες, σε πολλές μελέτες έχει παρατηρηθεί αύξηση της αντοχής των ουροπαθογόνων στα συνήθη αντιβιοτικά και αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην παραγωγή ευρέως φάσματος βήτα-λακταμασών (Extended-Spectrum-Beta-lactamases, ESBL) κυρίως από τα ουροπαθογόνα *E.coli* και *K. pneumoniae*

αλλά και άλλα εντεροβακτηριοειδή.⁴¹ Τα παθογόνα που παράγουν ESBL είναι ανθεκτικά στις β-λακτάμες, τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και τις μονομακτάμες αλλά πιθανώς και σε άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών. Τα γονίδια αντοχής ESBL μεταφέρονται μεταξύ των παθογόνων μέσω πλασμιδίων. Στον παιδιατρικό πληθυσμό απομονώνονται κυρίως *E.coli* και *K. pneumoniae* ESBL στελέχη.⁵¹ Αρχικά, τα ESBL στελέχη απομονώνονταν σε νοσοκομειακές λοιμώξεις αλλά τα τελευταία χρόνια απομονώνονται και σε ουρολοιμώξεις της κοινότητας. Παράγοντες κινδύνου για ESBL στελέχη είναι οι υποτροπές, το ιστορικό ΚΟΠ, η προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά^{49,50,52}, η μικρότερη ηλικία και οι λοιμώξεις από *Klebsiella* spp. Ο βασικότερος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ανθεκτικών ουροπαθογόνων είναι η έκθεση σε αντιβιοτικά τους προηγούμενους 3 μήνες, κυρίως ως χημειοπροφύλαξη όπως υποδεικνύουν προηγούμενες μελέτες, ενώ επισημαίνεται και ο ρόλος της χρήσης αντιβιοτικών ευρέως φάσματος.^{41,42} Τα ESBL στελέχη είναι ανθεκτικά in vitro στις πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες που χρησιμοποιούνται ως εμπειρική θεραπεία και η μόνη επιλογή είναι οι καρβαπενέμες που όμως πρέπει να χορηγούνται με σύνεση λόγω του ενδεχομένου ανάπτυξης καρβαπενεμασών.⁴¹⁻⁴⁸ Οπότε, υπάρχει ανάγκη διερεύνησης των παραγόντων κινδύνου ESBL στελεχών αλλά και ανεύρεσης νέων θεραπευτικών επιλογών για αυτά τα παθογόνα.

1.3. Υποτροπιάζοντα επεισόδια ουρολοίμωξης και παράγοντες κινδύνου

Ο κίνδυνος υποτροπής στα παιδιά είναι υψηλός τους πρώτους 6-12 μήνες μετά το πρώτο επεισόδιο εμπύρετης ουρολοίμωξης. Παράλληλα ο κίνδυνος για εμφάνιση νεφρικών ουλών αυξάνει κυρίως μετά το τρίτο επεισόδιο υποτροπής.⁶¹ Παιδιά με ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, όπως ΚΟΠ, ιδίως υψηλού βαθμού είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση υποτροπών. Βέβαια υπάρχει και μελέτη που υποδεικνύει ότι ΚΟΠ κάθε βαθμού αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής.⁵³ Άλλοι παράγοντες κινδύνου για υποτροπιάζουσες ουρολοίμωξεις είναι η δυσλειτουργία κύστης-εντέρου^{53,54}, η λευκή φυλή, η ηλικία 4-5 ετών ή σε άλλες μελέτες η βρεφική ηλικία.^{18,53-55,58,59} Βασικός παράγοντας για τον καθορισμό του ηλικιακού εύρους υψηλού κινδύνου υποτροπών είναι και η ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου. Παιδιά με πρώτο επεισόδιο εμπύρετης ουρολοίμωξης κατά το πρώτο έτος ζωής εμφανίζουν συχνότερα υποτροπές. Συνολικά, το πρώτο έτος μετά το αρχικό επεισόδιο 30% των αγοριών και 40% των κοριτσιών θα έχουν μια υποτροπή. Μετά από κάθε

υποτροπή το ποσοστό αυτό διπλασιάζεται.⁵³ Από τα παιδιά με φυσιολογική απεικόνιση μετά το πρώτο επεισόδιο θα υποτροπιάζουν συχνότερα τα κορίτσια.^{56,57}

Τα άρρενα βρέφη <3μηνών που δεν έχουν υποβληθεί σε περιτομή έχουν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ουρολοίμωξης από εκείνα στα οποία έχει γίνει περιτομή. Άρα, σημαντικός παράγοντας για υποτροπή είναι η μη διενέργεια περιτομής στα αγόρια.⁶³ Τέλος, η προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών, καθώς επηρεάζει τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα σίγουρα είναι ισχυρός παράγοντας υποτροπής.⁶⁰ Το *E. coli*, που είναι το συχνότερο παθογόνο και στις υποτροπές παρουσιάζει αύξηση ανθεκτικών στελεχών τα τελευταία χρόνια, ενώ μεγαλύτερη είναι και η συχνότητα των μη-*E. coli* και ασυνήθων στην κοινότητα παθογόνων, όπως η *P. aeruginosa*. Έχει προσδιοριστεί ότι ESBL στελέχη απομονώνονται 6 φορές συχνότερα σε υποτροπή, παρά σε πρώτο επεισόδιο εμπύρετης ουρολοίμωξης και *P. aeruginosa* απομονώνεται 5 φορές συχνότερα σε υποτροπές από ότι σε πρώτο επεισόδιο.⁶² Συνεπώς, μελέτη των παραγόντων κινδύνου που οδηγούν σε υποτροπή για την πρόληψη νέων επεισοδίων και την καταλληλότερη θεραπεία και διερεύνηση των περιστατικών είναι ιδιαίτερα σημαντική.

1.4. Διαχείριση και θεραπεία

Η έγκαιρη διάγνωση της ουρολοίμωξης στα παιδιά έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη μόνιμων νεφρικών βλαβών, που μπορεί να αποτελούν αιτία μακροχρόνιας νοσηρότητας.² Συνήθως, οι ουρολοιμώξεις θεραπεύονται εμπειρικά, πριν να είναι διαθέσιμο το αποτέλεσμα της καλλιέργειας ούρων και το αντιβιοτικό επιλέγεται με βάση την τοπική ευαισθησία των πιο κοινών ουροπαθογόνων.^{8,9,20,64}

Στην εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, απαιτείται η επιλογή αντιμικροβιακών παραγόντων για κάλυψη έναντι κυρίως του *E. coli*, το οποίο είναι το συχνότερο ουροπαθογόνο και του *Enterococcus spp* για τα νεογνά και μικρά βρέφη. Τα μη-*E. coli* Gram (-) παθογόνα και η *P. aeruginosa* αναμένονται σε παιδιά με ανωμαλίες ή δυσλειτουργία του ουροποιητικού συστήματος, παιδιά σε προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή ή πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών και σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει ενδεχομένως να χορηγηθεί διαφορετική εμπειρική αγωγή. Λόγω της αυξανόμενης αντοχής των ουροπαθογόνων οι επιλογές για θεραπεία πρώτης γραμμής δεν είναι απερίοριστες. Παραδοσιακά αντιβιοτικά πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων στα παιδιά όπως η αμοξικιλίνη/αμπικιλίνη και η κοτριμοξαζόλη

δεν αποτελούν πλέον κατάλληλη επιλογή λόγω αυξημένων αντοχών, 50% και 30%, αντίστοιχα. Το *E. coli* παραμένει ευαίσθητο στις κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς και τη νιτροφουραντοΐνη, ο *Enterococcus* spp στην αμπικιλίνη και τα μη-*E. coli* Gram (-) παθογόνα και *P. aeruginosa* στις αμινογλυκοσίδες.^{1-4,8,13,15}

1.5. Ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά και πρότυπα ευαισθησίας

Η αντοχή στα αντιβιοτικά είναι εξελισσόμενο πρόβλημα παγκοσμίως, και επηρεάζει την επιλογή της θεραπείας πρώτης γραμμής κοινών λοιμώξεων, όπως οι ουρολοιμώξεις.^{41,68} Μεταξύ των μικροοργανισμών που παρουσιάζουν αυξανόμενη αντοχή στα αντιβιοτικά είναι και τα Gram (-) ουροπαθογόνα, όπως τα *E. coli*, *Klebsiella* spp και πιο σπάνια *Proteus* spp ή άλλα ουροπαθογόνα. Υπάρχουν παθογόνα με αντοχή σε ≥ 1 κατηγορίες αντιβιοτικών και πανανθεκτικά ουροπαθογόνα.⁶⁶

Οι μηχανισμοί αντοχής στα αντιβιοτικά είναι αρκετοί. Ο πιο συχνός μηχανισμός αντοχής των εντεροβακτηριοειδών είναι η παραγωγή β-λακταμασών ευρέως φάσματος (ESBL-extended-spectrum beta-lactamases).^{42,66} Τα βακτήρια που παράγουν ESBL είναι συχνά πολυανθεκτικά (multi-drug resistant, MDR) καθώς τα πλασμίδια μεταφέρουν και γονίδια αντοχής για άλλα αντιβιοτικά, όπως αμινογλυκοσίδες, φθοριοκινολόνες και σουλφοναμίδες.⁶⁶ Άλλες λιγότερο συχνές β-λακταμάσες ευρέως φάσματος είναι οι κεφαλοσπορινάσες AmpC που μπορούν να κωδικοποιηθούν από γονίδια ή να μεταφερθούν με πλασμίδια και έχουν παρόμοια δράση με τα ESBL: υδρολύουν τις πενικιλίνες, τις περισσότερες κεφαλοσπορίνες και την αζτρεονάμη, χωρίς να αναστέλλεται η δράση τους από το κλαβουλανικό οξύ. Τέλος, οι καρβαπενεμάσες είναι β-λακταμάσες που υδρολύουν επιπλέον και τις καρβαπενέμες και 2 από αυτές είναι οι συχνότερες, η KPC (*Klebsiella Pneumonia Carbapenemase*) και η NMD-1 (*New Delhi metallo-beta-lactamase-1*).^{42,66}

Το περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο στη διάδοση γονιδίων αντοχής μεταξύ ουροπαθογόνων. Παράγοντες κινδύνου για ουρολοίμωξη με ανθεκτικά στην αντιβιοτική αγωγή παθογόνα αποτελούν προηγούμενες νοσηλείες τους τελευταίους 3-6 μήνες, ιστορικό ταξιδιού σε άλλες χώρες, πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών, υποκείμενες ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού και φυσικά κυκλοφορούντα γονίδια αντοχής στην κοινότητα ή στο περιβάλλον διαβίωσης.⁶⁶

Το *E. coli* ουροπαθογόνο εκτός των υψηλών ποσοστών αντοχής που παρουσιάζει σε αμοξυκιλλίνη και κοτριμοξαζόλη, εμφανίζει αντοχή λόγω των ESBL στελεχών και

στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, στη νιτροφουραντοΐνη σε ποσοστό 7% και στην πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη σε ποσοστό έως 11%, από προηγούμενη μελέτη της Κρήτης.⁶⁵ Τα μη-*E. coli* παθογόνα παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά αντοχής σε αρκετές κατηγορίες αντιβιοτικών με μικρότερο ποσοστό αντοχής (25%) στην πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Σχετικά υψηλά ποσοστά αντοχής εμφανίζει η *P. aeruginosa* στις αμινογλυκοσίδες (28% στην γενταμυκίνη και 2,3% στην αμικασίνη). Το ποσοστό αντοχής για τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς είναι 14%, ενώ για την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 10%. Τέλος, τα στελέχη *Enterococcus* spp εμφανίζουν υψηλό ποσοστό αντοχής στην ερυθρομυκίνη και τη ριφαμυκίνη, ενώ το ποσοστό αντοχής για την αμοξυκιλλίνη και αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό φτάνει το 15% από προηγούμενη μελέτη της Κρήτης.^{30,49,65,67}

Συνεπώς, λόγω της αυξητικής τάσης των αντοχών, οι οποίες διαφέρουν ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή και τα αντίστοιχα πρότυπα ευαισθησίας, η προσαρμογή της εμπειρικής αγωγής είναι απαραίτητη.

1.6. Ο ρόλος των προγνωστικών μοντέλων

Τα προγνωστικά μοντέλα χρησιμοποιούνται ευρέως στη ιατρική και έχουν ποικίλες χρήσεις. Μπορούν να διακρίνουν καταστάσεις ασθένειας, να ταξινομήσουν τη σοβαρότητα μιας νόσου, να αξιολογήσουν τον κίνδυνο για μελλοντική νόσο και να κάνουν διαστρωμάτωση του κινδύνου για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.⁶⁹ Όμως, λίγα προγνωστικά μοντέλα χρησιμοποιούνται επιτυχώς στην κλινική πράξη.⁷⁰ Ο όρος πρόγνωση αναφέρεται στην πιθανή κλινική πορεία ενός ασθενούς, ωστόσο μπορεί να εφαρμοστεί και στην πρόβλεψη μελλοντικού κινδύνου για μια νόσο στο γενικό υγιή πληθυσμό. Τα προγνωστικά μοντέλα περιλαμβάνουν το στοιχείο του χρόνου και της τύχης και συνήθως είναι δυαδικά (π.χ. νόσος, μη νόσος).^{69,70} Κλινικά, η σημασία των προγνωστικών μοντέλων έγκειται κυρίως στην διαστρωμάτωση του κινδύνου ή του καθορισμού των επιπέδων κινδύνου, όπως υψηλή, ενδιάμεση ή χαμηλή, όπου μπορεί να αποτελέσει τη βάση των θεραπευτικών αποφάσεων.⁶⁹

Τα προγνωστικά μοντέλα πριν την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη πρέπει να αξιολογούνται. Η αξιολόγηση του κάθε μοντέλου πρέπει να λαμβάνει υπόψιν το σκοπό του μοντέλου. Το καλύτερο που μπορεί να επιτευχθεί με τα μοντέλα πρόβλεψης είναι η ακριβής εκτίμηση του ίδιου του κινδύνου και η ταξινόμηση του. Η ακρίβεια του μοντέλου έχει πολλές πτυχές που συχνά περιγράφονται από συστατικά τα οποία αντιστοιχούν στους εξής στόχους, τη διάκριση και τη

βαθμονόμηση του κινδύνου. Η διάκριση περιλαμβάνει την ικανότητα διαχωρισμού ατόμων με και χωρίς την ασθένεια (διαγνωστικά μοντέλα) και η βαθμονόμηση (πόσο καλά οι προβλέψεις ενός μοντέλου αντικατοπτρίζουν τις πραγματικές τιμές) είναι η δυνατότητα σωστής εκτίμησης του κινδύνου ή πιθανότητας μελλοντικού συμβάντος (προγνωστικά μοντέλα). Ωστόσο, αν και η διάκριση ενδιαφέρει κυρίως τα διαγνωστικά μοντέλα είναι εξίσου σημαντική, όσο και η βαθμονόμηση για τα προγνωστικά. Η βαθμονόμηση του κινδύνου αφορά τις εκτιμώμενες πιθανότητες. Η αξιολόγηση της βαθμονόμησης συγκρίνει άμεσα τις προβλεπόμενες και τις παρατηρούμενες πιθανότητες. Τα μοντέλα μετρούν πόσο καλά οι προβλεπόμενες πιθανότητες συνήθως από ένα μοντέλο ή αλγόριθμο συμφωνούν με τις παρατηρούμενες αναλογίες της ασθένειας αργότερα.^{69,73}

Τα μοντέλα αυτά αξιολογούν την ειδικότητα και την ευαισθησία της πρόβλεψης εύκολα. Η ευαισθησία είναι η πιθανότητα το τεστ να είναι θετικό από τα άτομα που έχουν το χαρακτηριστικό π.χ. τη νόσο και η ειδικότητα η πιθανότητα αρνητικού τεστ μεταξύ εκείνων χωρίς τη νόσο. Συγκρίνοντας διαφορετικά τεστ προτιμούνται εκείνα με την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα. Επειδή υπάρχει η πιθανότητα μια πρόβλεψη να έχει υψηλή ειδικότητα και χαμηλή ευαισθησία ή ανάποδα ορίζεται και ο λόγος θετικής πιθανότητας (likelihood ratio) $LR(+)=\text{ευαισθησία}/(1-\text{ειδικότητα})$ και ο λόγος αρνητικής πιθανότητας $LR(-)=(1-\text{ευαισθησία})/\text{ειδικότητα}$. Παρόλο που πιστεύεται ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα δεν επηρεάζονται από τον επιπολασμό μιας νόσου, ίσως σχετίζονται με άλλους παράγοντες όπως τη σοβαρότητα της νόσου, την επιλογή της ομάδας ελέγχου, την τεχνική μέτρησης και την ποιότητα της εξέτασης εκλογής. Επιπλέον, θετική προγνωστική αξία ορίζεται ως η πιθανότητα να υπάρχει το μελετούμενο χαρακτηριστικό π.χ. νόσος και αρνητική προγνωστική αξία ως η πιθανότητα να μην υπάρχει π.χ. νόσος. Στα προγνωστικά μοντέλα, η διαστρωμάτωση του κινδύνου είναι σημαντική για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.^{69,72}

Ο κύριος τρόπος αποτύπωσης των δεδομένων είναι οι καμπύλες ROC (Receiver Operator Curves), μια γραφική παράσταση της ευαισθησίας έναντι 1- ειδικότητας. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC) συνήθως κυμαίνεται από 0,5 (χωρίς προγνωστική αξία) έως 1 (τέλεια διάκριση). Οι καμπύλες ROC βασίζονται στις προβλεπόμενες πιθανότητες και συγκρίνουν άτομα με το χαρακτηριστικό π.χ. ασθένεια και χωρίς αυτό. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν παραμετρικές και μη μέθοδοι για την εκτίμηση των προβλεπόμενων πιθανοτήτων στις καμπύλες ROC.^{69,72-74}

Η ποιότητα του προγνωστικού μοντέλου εκτιμάται από την ικανότητα του να προβλέψει την τελική έκβαση. Αλλά η ακρίβεια του δεν εγγυάται ότι θα ληφθούν οι σωστές θεραπευτικές αποφάσεις. Στατιστικές μετρήσεις της προγνωστικής ακρίβειας, όπως διάκριση, βαθμονόμηση είναι συχνά δύσκολο για τους κλινικούς γιατρούς να ερμηνεύσουν αν το κλινικό μοντέλο βοηθά στο να λάβουν αποφάσεις. Οπότε έχουν ξεκινήσει να αξιολογούν αν τα προγνωστικά μοντέλα βοηθούν στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, χρησιμοποιώντας ανάλυση με καμπύλη για τη λήψη αποφάσεων (decision curve analysis, DCA). Είναι μια στατιστική προσέγγιση που υπολογίζει το καθαρό όφελος των κλινικών αποφάσεων σε μια προγνωστική βαθμολογία και το συγκρίνει με την τιμή άλλων στρατηγικών λήψης αποφάσεων.⁷⁰ Τα προγνωστικά μοντέλα λειτουργούν κατανέμοντας σε μεμονωμένους ασθενείς την πιθανότητα ανάπτυξης μιας έκβασης. Όταν η έκβαση είναι δυαδική (π.χ. ανάπτυξη χρόνιου πόνου ή όχι) τα προγνωστικά μοντέλα παράγουν εκτιμήσεις πιθανότητας. Επίσης γνωστές ως «απόλυτος κίνδυνος», αυτές οι πιθανότητες μπορούν να εκφραστούν ως ένας αριθμός από 0 έως 1 ή σαν ποσοστό (0-100), ώστε να συμβεί μια έκβαση.⁷⁰

Το πρώτο βήμα στη διαδικασία επικύρωσης είναι να προσδιοριστεί αν οι προβλέψεις είναι ακριβείς. Για την αξιολόγηση της ακρίβειας χρησιμοποιείται μια ομάδα επικύρωσης, δηλαδή ασθενείς που διαφέρουν από το δείγμα από το οποίο δημιουργήθηκε το μοντέλο. Σε αυτήν την ομάδα μπορούν οι ερευνητές να καθορίσουν σε ποιο βαθμό οι εκτιμήσεις κινδύνου από ένα προγνωστικό μοντέλο είναι υψηλότερες για εκείνους που έχουν κακή έκβαση, από εκείνους με καλή έκβαση (διάκριση) και πόσο καλά αυτοί οι προβλεπόμενοι κίνδυνοι αντιστοιχούν στους παρατηρούμενους κινδύνους (βαθμονόμηση). Όμως, δεν είναι εύκολο να γίνει διάκριση και βαθμονόμηση κλινικά.⁷³ Τα στατιστικά μοντέλα δεν παρέχουν καθοδήγηση για το πόσο καλά ένα μοντέλο μπορεί να διακρίνει την καλή από την κακή έκβαση και πόσο καλή είναι η βαθμονόμηση πριν ένας κλινικός γιατρός αποφασίσει αν θα χρησιμοποιήσει το προγνωστικό μοντέλο στην πράξη. Η εξέταση εκλογής για την αξιολόγηση των κλινικών συνεπειών της χρήσης των προγνωστικών μοντέλων γίνεται μέσω δοκιμής επίπτωσης, όπου οι ασθενείς κατανέμονται τυχαία είτε για προγνωστικό έλεγχο (στρωματοποιημένη περίθαλψη) ή σε συνήθη πρακτική. Τα αποτελέσματα από μια τέτοια δοκιμή παρέχουν μια αμερόληπτη εκτίμηση του εάν η στρωματοποιημένη φροντίδα βελτιώνει τα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη συνήθη πρακτική. Ωστόσο οι δοκιμές αυτές είναι δαπανηρές και χρονοβόρες. Οπότε οι Vickers και Elkin πρότειναν τη DCA όχι ως εναλλακτική μέθοδο των δοκιμών,

αλλά ως ένα βήμα προς τη λήψη αποφάσεων για το εάν ένα μοντέλο είναι χρήσιμο κλινικά ή όχι.⁷⁰

Τα προγνωστικά μοντέλα είναι χρήσιμα όταν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου/κόστους. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι αναφέρονται στις συνέπειες των θεραπευτικών αποφάσεων. Όφελος είναι το αποτέλεσμα της χορήγησης της κατάλληλης θεραπείας για τον κάθε ασθενή. Κίνδυνος η υπερ-θεραπεία ή υπο-θεραπεία. Το DCA ποσοτικοποιεί τη σχέση όφελος/κίνδυνος ώστε να προκύψει το καθαρό όφελος. Το καθαρό όφελος αντιπροσωπεύει τον τρόπο με τον οποίο ένας γιατρός στη λήψη των αποφάσεων που θα πάρει, μπορεί να εξισορροπήσει το όφελος της πρώιμης θεραπείας με τον κίνδυνο της υπερ- ή υπο-θεραπείας. Το καθαρό όφελος συνδυάζει διάκριση και βαθμονόμηση και η ερμηνεία του είναι εύκολη, πρόκειται για το ποσοστό των ασθενών υψηλού κινδύνου που θα λάβουν έγκαιρα κατάλληλη παρέμβαση, χωρίς να γίνουν περιττές παρεμβάσεις σε άτομα χαμηλού κινδύνου.^{70,71}

Βασικό πλεονέκτημα της προσέγγισης DCA είναι ότι μπορεί να εκτιμήσει μερικές από τις κλινικές συνέπειες της χρήσης ενός προγνωστικού μοντέλου. Εξετάζοντας μια καμπύλη DCA αποφασίζεται το κατώφλι και αποφασίζεται ποια στρατηγική λήψης αποφάσεων είναι πιθανό να οδηγήσει στο υψηλότερο καθαρό όφελος. Σημαντικός περιορισμός της μεθόδου DCA είναι ότι οι θεραπευτικές αποφάσεις βασίζονται σε προβλεπόμενες εκβάσεις και όχι σε εκτιμήσεις θεραπευτικών αποτελεσμάτων ή κινδύνων από τυχαιοποιημένες μελέτες. Μόνο οι τυχαιοποιημένες μελέτες μπορούν να καθορίσουν εάν η θεραπεία για διαφορετικές υποομάδες μπορεί να προσφέρει όφελος και όχι βλάβη.⁷⁰

1.7. Σκοπός

Από όσα αναφέρθηκαν ήδη γίνεται αντιληπτό ότι σε πολλά παιδιά με ουρολοίμωξη υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη είτε ασυνήθιστου είτε με ιδιαίτερες ιδιότητες αντοχής παθογόνου. Τα παθογόνα αυτά μπορεί να μην είναι ευαίσθητα στα συνήθως χορηγούμενα αντιβιοτικά και να καθυστερήσει η επιτυχής αντιμετώπιση της λοίμωξης. Επειδή, τα ασυνήθη παθογόνα έχουν συσχετιστεί με την ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών, η απόφαση για διενέργεια εκτενούς απεικονιστικού ελέγχου βασίζεται σύμφωνα με τις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες και στο είδος του παθογόνου. Επιπλέον, τα Gram (-) ουροπαθογόνα με ιδιαίτερες ιδιότητες αντοχής όπως τα ESBL έχουν συσχετιστεί με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και οι

υποτροπές με αυξημένο κίνδυνο μόνιμης νεφρικής βλάβης. Επομένως, θα είχε ιδιαίτερη κλινική σημασία η δυνατότητα αναγνώρισης των παιδιών με αυξημένες πιθανότητες για ασυνήθιστο ή ανθεκτικό παθογόνο, ώστε να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικότερα με κατάλληλη αγωγή, πρόληψη και στοχευμένο απεικονιστικό έλεγχο. Τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι αποσπασματικά, δεν βασίζονται σε διαχρονική παρακολούθηση των ίδιων ασθενών και εστιάζονται σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασυνήθων ή ανθεκτικών ουροπαθογόνων.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η δημιουργία προγνωστικών στατιστικών μοντέλων που να μπορούν να προβλέψουν ικανοποιητικά το ενδεχόμενο να προκύψει ανθεκτικό ή ασυνήθες ουροπαθογόνο σε νοσηλεύόμενα παιδιά με ουρολοίμωξη καθώς και το ενδεχόμενο υποτροπών, με βάση παράγοντες κινδύνου που προκύπτουν από το προηγούμενο ιστορικό τους.

2. Μεθοδολογία/Πληθυσμός και μέθοδοι

2.1. Πληθυσμός μελέτης

Η μελέτη αυτή συμπεριλαμβάνει βρέφη και παιδιά ηλικίας 30 ημερών ως 15,9 ετών, τα οποία νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ) με διάγνωση ουρολοίμωξης κατά τα έτη 2007-2019 (13 έτη). Πρόκειται για αναδρομική μελέτη κοορτής, που συγκρίνει επεισόδια ουρολοίμωξης νοσηλευόμενων παιδιών που οφείλονταν σε κοινά ουροπαθογόνα, αναμενόμενης ευαισθησίας στα συνήθη αντιμικροβιακά με εκείνα που οφείλονταν είτε σε ασυνήθη στην κοινότητα παθογόνα, όπως *P. aeruginosa* και *Enterococcus spp*, μη-*E. coli* παθογόνα και ανθεκτικά στα συνήθη αντιμικροβιακά παθογόνα με ESBL φαινότυπο. Ως παράγοντες κινδύνου εξετάστηκαν δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως το φύλο και η ηλικία, κλινικές παράμετροι όπως στοιχεία από το περιγεννητικό ιστορικό (είδος τοκετού, ΜΕΝΝ), η προηγηθείσα χορήγηση βραχέως σχήματος αντιβιοτικών ή η λήψη χημειοπροφύλαξης, παθολογικά ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο (υπερηχογράφημα νεφρών-ουρητήρων-κύστης, ΚΟΓ, DMSA) και παράμετροι έκβασης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, όπως οι υποτροπές.

2.2. Ορισμοί-Κριτήρια εισαγωγής

Ως ουρολοίμωξη ορίζεται σημαντική ανάπτυξη ενός μοναδικού μικροοργανισμού, που είναι γνωστό ότι προκαλεί ουρολοιμώξεις με δείγμα ούρων που έχει ληφθεί με κατάλληλο για την ηλικία του παιδιού τρόπο. Τα δείγματα ούρων συλλέχθηκαν είτε με ελεύθερη ούρηση (ανάπτυξη $> 10^5$ CFU/ml), με καθετηριασμό της κύστης (ανάπτυξη $> 10^4$ CFU/ml) και με υπερηβική παρακέντηση (κάθε αριθμός αποικιών).

Τα κριτήρια εισαγωγής στο νοσοκομείο παιδιών με ουρολοίμωξη περιλαμβάνουν: όλα τα βρέφη < 3 μηνών, σοβαρή συμπτωματολογία, ελλιπής συνεργασία του παιδιού ώστε να λάβει την αγωγή στο σπίτι και μη ικανότητα λήψης της θεραπείας από το στόμα, ιστορικό γνωστής ανατομικής ανωμαλίας του ουροποιητικού συστήματος με κακή ανταπόκριση στην αγωγή σε προηγούμενα επεισόδια.

Συμπεριλήφθηκαν όλα τα παιδιά με ουρολοίμωξη τεκμηριωμένη με θετική ουροκαλλιέργεια και σωστή λήψη δείγματος, που δεν εμπίπτουν στα κριτήρια αποκλεισμού.

2.3. Κριτήρια αποκλεισμού

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν επεισόδια παιδιών με ακατάλληλα δείγματα ούρων, όπως ανάπτυξη πολλαπλών παθογόνων στις καλλιέργειες, ελλιπείς πληροφορίες από το ιστορικό ή την παρακολούθηση τους και περιπτώσεις νοσοκομειακής λοίμωξης, δηλαδή λοίμωξη του ουροποιητικού που αναπτύχθηκε μετά από 48 ώρες παραμονής του ασθενούς στο νοσοκομείο ή έως 5 ημέρες μετά την έξοδο του από το νοσοκομείο. Επίσης, από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με άλλη διάγνωση και θετική καλλιέργεια ούρων η οποία θεωρήθηκε επιμόλυνση, παιδιά με σοβαρό υπόβαθρο και αυξημένη πιθανότητα αποικισμού του ουροποιητικού, όπως ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση και ασθενείς με νευρογενή κύστη και διαλείποντες καθετηριασμούς ή φέροντες μόνιμο ουροκαθετήρα.

2.4. Δεδομένα

Οι ασθενείς εντοπίστηκαν από το ηλεκτρονικό αρχείο ασθενών με διάγνωση εξόδου ουρολοίμωξη και έγινε διασταύρωση των καλλιεργειών με το αρχείο του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου ΠαΓΝΗ. Οι απαραίτητες για τη μελέτη πληροφορίες ελήφθησαν από τους φακέλους νοσηλείας των ασθενών, καθώς και από το αρχείο παρακολούθησης του Παιδονεφρολογικού Εξωτερικού Ιατρείου ΠαΓΝΗ.

Καταγράφηκαν φύλο, ημερομηνία γέννησης, ημερομηνίες εισόδου και εξόδου, είδος τοκετού, παραμονή σε MENN, λήψη βραχέως σχήματος αντιβιοτικών για οποιαδήποτε λοίμωξη, λήψη χημειοπροφύλαξης πριν το επεισόδιο, παθογόνα, αντιβιογράμματα, είδος καλλιέργειας, ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο (υπερηχογράφημα νεφρών- ουρητήρων-κύστης, κυστεοουρηθρογραφία και στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών-DMSA), υποτροπές. Όταν ολοκληρώθηκε η συλλογή των δεδομένων δημιουργήθηκε υπολογιστικό φύλλο Excel με καταγραφή όλων των παραμέτρων και μετατροπή τους σε ονομαστικές ποιοτικές μεταβλητές πλην της ηλικίας που ήταν ποσοτική μεταβλητή και ακολούθησε επεξεργασία τους.

2.5. Στατιστική ανάλυση

Αρχικά έγινε περιγραφική στατιστική του πληθυσμού και προσδιορίστηκαν η συχνότητα των δύο φύλων, η μέση ηλικία περιστατικών, η συχνότητα νοσηλείας σε MENN, το είδος τοκετού, η συχνότητα παθολογικών ευρημάτων από τον απεικονιστικό έλεγχο, η έκθεση σε αντιβιοτικά χημειοπροφύλαξη ή βραχύ σχήμα, το είδος παθογόνου και οι αντοχές παθογόνων σε συνήθη αντιβιοτικά. Ακολούθησαν τέσσερις μονοπαραγοντικές αναλύσεις προς εντοπισμό παραγόντων κινδύνου. Ως παράγοντες κινδύνου εξετάστηκαν το άρρεν φύλο, ο τοκετός με καισαρική τομή (ΚΤ), η νοσηλεία σε MENN, οι υποτροπές της λοίμωξης, ο παθολογικός απεικονιστικός έλεγχος ως σύνολο και ξεχωριστά το US, η ΚΟΓ και το DMSA και η έκθεση σε αντιβιοτικά ως σύνολο και ξεχωριστά η χορήγηση ΧΜΠ ή το βραχύ σχήμα αντιβιοτικών για οποιαδήποτε λοίμωξη. Οι αναλύσεις που διεξήχθησαν περιελάμβαναν 3 αναλύσεις για ιδιαίτερα παθογόνα όπως μη-*E. coli*, παθογόνα με ESBL φαινότυπο και ασυνήθη στην κοινότητα παθογόνα (*P. aeruginosa* και *Enterococcus spp*) και μια ανάλυση για υποτροπές. Για τις ποιοτικές ονομαστικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Fisher's, ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές (ηλικία) η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney. Ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για την αξιολόγηση της συμβολής του κάθε παράγοντα κινδύνου και τον αποκλεισμό τυχόν αλληλεπίδρασης μεταξύ παραγόντων. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε για καθεμία από τις τέσσερις κατηγορίες. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval, CI) και τιμή στατιστικής σημαντικότητας (p-value). Τέλος, ακολούθησε η κατασκευή των

στατιστικών μοντέλων χωριστά για κάθε κατηγορία. Δημιουργήθηκαν συνολικά μοντέλα και μοντέλα για κάθε παράγοντα κινδύνου κάθε κατηγορίας χωριστά και τέλος δημιουργήθηκαν συγκριτικές καμπύλες ROC (Receiver Operator Curves). Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC) με 95% CI (95% διάστημα εμπιστοσύνης) και τιμή σημαντικότητας (*p*-value). Η ανάλυση όλων των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα MedCalc. Στα παιδιά με πολλαπλές νοσηλείες λόγω ουρολοίμωξης, η κάθε νοσηλεία αξιολογήθηκε ξεχωριστά ως νέα καταγραφή, οπότε τα δεδομένα εκτιμήθηκαν ως περιστατικά.

3. Αποτελέσματα

Στη μελέτη καταγράφηκαν συνολικά 1075 περιστατικά θετικών ουροκαλλιιεργειών σε νοσηλευόμενα παιδιά κατά τα έτη 2007 έως 2019 (13 έτη). Από αυτές τις καταγραφές υπήρχαν πλήρη δεδομένα για 960 περιστατικά. Τελικά, στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 866 περιστατικά με βάση τα κριτήρια εισαγωγής που αντιστοιχούν σε 740 παιδιά, 331 αγόρια (44,8%) και 409 κορίτσια (55,2%). Από τη μελέτη αφαιρέθηκαν 14 παιδιά με νοσοκομειακή λοίμωξη ή μικτή ανάπτυξη παθογόνων, 8 παιδιά με επιμόλυνση δείγματος σε ασθενείς με άλλη διάγνωση, 19 ασθενείς με σοβαρό υπόβαθρο (εγκεφαλική παράλυση) και 53 καταγραφές (8 παιδιά) με νευρογενή κύστη. Από τα 866 περιστατικά, τα 676 αντιστοιχούν σε πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης και τα 190 σε υποτροπές (Εικόνα 1).

Από το σύνολο των περιστατικών, τα κορίτσια είναι περισσότερα από τα αγόρια κατά 1,2 φορές και η μέση ηλικία των περιστατικών είναι τα 2,08 έτη (SD 3,13, 95% CI 1,87-2,29) και η διάμεση ηλικία 0,72 έτη (0,01-15,9 έτη) (Εικόνα 2). Από το σύνολο των καταγραφών, ο τοκετός έγινε με καισαρική τομή στα μισά παιδιά και σε MENN νοσηλεύτηκε το 29% των περιστατικών. Από το σύνολο των περιστατικών, τα 287/866 (33,14%) είχαν λάβει πριν το επεισόδιο αντιβιοτική αγωγή είτε ως χημειοπροφύλαξη, είτε ως βραχύ σχήμα θεραπείας (Πίνακας 1).

3.1. Παθογόνα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το συχνότερο απομονωθέν ουροπαθογόνο ήταν το *E. coli* (63,6%). Μη-*E. coli* ουροπαθογόνα απομονώθηκαν σε 315 περιστατικά (36,4%), εκ των οποίων 306 ήταν Gram (-) εντεροβακτηριοειδή.

Από το σύνολο των Gram (-) μη-*E. coli* ουροπαθογόνων τα συχνότερα ήταν *Klebsiella* spp (11,7%) και *Proteus* spp (4,7%). Σε 13,6% των περιστατικών απομονώθηκαν ασυνήθη στην κοινότητα παθογόνα, όπως *P. aeruginosa* (5,6%) και *Enterococcus* spp (7,9%). (Πίνακας 2).

3.2. Αντοχές σε συνήθη αντιβιοτικά

Τα *E. coli* ουροπαθογόνα παρουσιάζουν υψηλή αντοχή στην αμοξυκιλλίνη (47,8%) και στην κοτριμοξαζόλη (29,6%), ενώ υπολογίσιμη είναι και η αντοχή τους σε αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό (22,5%). Τα πρότυπα ευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς είναι ικανοποιητικά και η αντοχή οφείλεται κυρίως στα ESBL στελέχη (6,17%) (Πίνακας 3).

Τα μη-*E. coli* ουροπαθογόνα παρουσιάζουν υψηλές αντοχές στα περισσότερα συνήθη αντιβιοτικά. Η αντοχή τους στην αμοξυκιλλίνη ανέρχεται στο 71,2% και στην κοτριμοξαζόλη στο 55,6%, ενώ σημαντική αντοχή παρουσιάζουν και στα υπόλοιπα συνήθη αντιβιοτικά, με ESBL φαινότυπο να αναγνωρίζεται στο 25% των στελεχών. Επισημαίνεται η υπολογίσιμη αντοχή των στελεχών αυτών σε εναλλακτικές επιλογές αντιμικροβιακών όπως οι αμινογλυκοσίδες, οι κινολόνες και οι καρβαπενέμες (Πίνακας 3).

3.3. Παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά και ασυνήθη παθογόνα

Πραγματοποιήθηκαν τέσσερις διαφορετικές μονοπαραγοντικές αναλύσεις για ανεύρεση παραγόντων, εκείνων που πιθανά επηρεάζουν διαφορετικά κάθε είδος παθογόνου και την πιθανότητα υποτροπών. Έτσι συγκρίθηκαν οι ομάδες *E. coli*-μη-*E. coli*, ESBL-μη-ESBL, ασυνήθη-συνήθη παθογόνα, θεωρώντας ως ασυνήθη τα *P. aeruginosa* και *Enterococcus* spp και υποτροπές-πρώτο επεισόδιο. Οι παράγοντες κινδύνου που ελέγχθηκαν ήταν η ηλικία, το φύλο, το είδος τοκετού, η νοσηλεία σε ΜΕΝΝ, η προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών συνολικά και ξεχωριστά ως χημειοπροφύλαξη ή ως βραχύ θεραπευτικό σχήμα για οποιαδήποτε αιτία, οι υποτροπές και τα απεικονιστικά ευρήματα συνολικά και ξεχωριστά σε υπερηχογράφημα νεφρών-ουρητήρων-κύστης, DMSA, και ΚΟΓ. Επιβαρυντικοί παράγοντες θεωρούνται το αρρεν φύλο, η βρεφική ηλικία ιδιαίτερα για τα αγόρια, η καισαρική τομή, η νοσηλεία σε ΜΕΝΝ, η έκθεση σε αντιβιοτικά προ του επεισοδίου, οι υποτροπές και τα παθολογικά ευρήματα κατά την απεικόνιση. Για τις αναλύσεις

προτιμήθηκαν οι μη παραμετρικές δοκιμασίες θεωρώντας ότι τα δεδομένα δεν κατανέμονται σε κανονική κατανομή κατά Gauss.

Η μονοπαραγοντική σύγκριση *E. coli*- μη-*E. coli* ουροπαθογόνων έδειξε ότι οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου διαφέρουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των δύο ομάδων, εκτός από την ηλικία και το είδος τοκετού. Το 65,1% των περιστατικών με μη-*E. coli* ουροπαθογόνο ήταν αγόρια, το 53% είχε εκτεθεί προηγουμένως σε αντιβιοτικά και το 49,2% είχε παθολογικά ευρήματα στην απεικόνιση. (Πίνακας 4).

Στη δεύτερη μονοπαραγοντική σύγκριση ESBL-μη-ESBL φαινότυπου μεταξύ των επεισοδίων από Gram (-) εντεροβακτηριακό διαπίστωσε αντιστοίχως διαφορές στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τους περισσότερους παράγοντες κινδύνου, εκτός από την ηλικία, το είδος τοκετού και τα απεικονιστικά ευρήματα του DMSA, ενώ οι υποτροπές διέφεραν οριακά ($p=0,05$). Από τα περιστατικά με ESBL φαινότυπο Gram (-) εντεροβακτηριακού 57,8% ήταν αγόρια, 48,2% νοσηλεύτηκαν σε MENN, 65,1% είχε εκτεθεί σε αντιβιοτικά και 53% είχε παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα (Πίνακας 5).

Στη μονοπαραγοντική σύγκριση συνήθων-ασυνήθων παθογόνων (*P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp) παρατηρήθηκε ότι όλοι οι παράγοντες κινδύνου που ελέγχθηκαν εκτός από το είδος τοκετού διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των δύο ομάδων. Από τα περιστατικά με ασυνήθες στην κοινότητα παθογόνο 67,8% ήταν αγόρια, 40,7% είχαν αναμνηστικό νοσηλείας σε MENN, 55,9% είχε παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα και 59,3% είχε ιστορικό προηγούμενης έκθεσης σε αντιβιοτικά (Πίνακας 6).

Τέλος, στη μονοπαραγοντική σύγκριση πρώτων επεισοδίων και υποτροπών παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σε όλους τους παράγοντες κινδύνου που εξετάστηκαν εκτός του φύλου. Τα επεισόδια που αντιπροσώπευαν υποτροπές ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (διάμεση ηλικία 2,07 έτη έναντι 0,5 έτη για περιστατικά που αντιπροσώπευαν πρώτο επεισόδιο), 58,9% γεννήθηκαν με καισαρική τομή, 66,8% είχαν προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά, 54,7% οφειλόταν σε ασυνήθιστο ή ανθεκτικό παθογόνο και 71,1% είχε παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα (Πίνακας 7).

3.4. Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης-Συγκριτικές καμπύλες ROC

Με βάση τους παράγοντες κινδύνου κάθε κατηγορίας, ακολούθησε επεξεργασία με λογιστική παλινδρόμηση ώστε να αναγνωριστούν οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για κάθε κατηγορία ιδιαίτερου παθογόνου και για τις υποτροπές. Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιήθηκαν για να κατασκευαστεί το τελικό μοντέλο για κάθε εξεταζόμενη κατηγορία με τον υπολογισμό προβλεπόμενων πιθανοτήτων και την κατασκευή καμπυλών ROC στις οποίες απεικονίζεται τόσο το συνολικό μοντέλο όσο και η συμβολή του κάθε ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου.

Η πιθανότητα να προκύψει μη-*E. coli* ουροπαθόγνο καθορίζεται κυρίως από το άρρεν φύλο, την προηγούμενη χορήγηση ΧΜΠ, την προηγούμενη χορήγηση βραχέως σχήματος αντιβιοτικού και το παθολογικό US. Το μοντέλο είναι ικανοποιητικής διακριτικής ισχύος με περιοχή κάτω από την καμπύλη $AUC=0,803$, 69,94% ευαισθησία, 74,41% ειδικότητα, 71,2% θετική προγνωστική αξία και 75,3% αρνητική προγνωστική αξία (Διάγραμμα 1 και Πίνακας 8) και είναι ισχυρότερο αν χρησιμοποιηθούν το φύλο μαζί με τις επιμέρους παράμετρος της απεικόνισης και της έκθεσης σε αντιβιοτικά παρά το σύνολο. Η πιθανότητα για Gram (-) εντεροβακτηριακό με ESBL φαινότυπο καθορίζεται από το άρρεν φύλο και την έκθεση σε αντιβιοτικά, ενώ οι λοιπές παράμετροι δεν είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου. Το συγκεκριμένο μοντέλο είναι ασθενέστερο με $AUC=0,730$, 56% ευαισθησία, 83,47% ειδικότητα, 41,8% θετική προγνωστική αξία και 90% αρνητική προγνωστική αξία και ισχυροποιείται αν η έκθεση σε αντιβιοτικά τεθεί σαν συνολική παράμετρος (Διάγραμμα 2 και Πίνακας 9). Η πιθανότητα απομόνωσης ασυνήθους στην κοινότητα παθογόνου, δηλαδή *P. aeruginosa* και *Enterococcus* spp σχετίζεται και πάλι με το άρρεν φύλο και παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα στο υπερηχογράφημα και το σπινθηρογράφημα, ενώ δεν σχετίζεται με την ύπαρξη ΚΟΠ ή την έκθεση σε αντιβιοτικά. Το μοντέλο είναι και στην περίπτωση αυτή ικανοποιητικής ισχύος με $AUC=0,802$, με 79,71% ευαισθησία, 70,24% ειδικότητα, 37,4% θετική προγνωστική αξία και 93,4% αρνητική προγνωστική αξία (Διάγραμμα 3 και Πίνακας 10). Η πιθανότητα υποτροπών δεν σχετίζεται με το φύλο αλλά σχετίζεται όπως είναι αναμενόμενο με την ηλικία, με την ύπαρξη ΚΟΠ και πρωτίστως με την έκθεση σε αντιβιοτικά, ιδίως υπό τη μορφή ΧΜΠ, καθώς είναι ο βασικότερος παράγοντας που συμβάλλει στο τελικό μοντέλο. Το μοντέλο είναι ικανοποιητικής ισχύος με $AUC=0,819$ με 74,81% ευαισθησία, 77,09% ειδικότητα,

65,3% θετική προγνωστική αξία και 84,1% αρνητική προγνωστική αξία (Διάγραμμα 4 και Πίνακας 11).

4. Συζήτηση

4.1. Γενικό μέρος

Στη μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε ότι οι ουρολοιμώξεις είναι συχνότερες στα κορίτσια με υπεροχή των αγοριών μόνο κατά τη βρεφική ηλικία. Σε προηγούμενες μελέτες καταγράφεται ότι η συχνότητα ουρολοιμώξεων στα κορίτσια έως 8 ετών είναι 7-8% του συνόλου των παιδιατρικών ασθενών, ενώ για τα αγόρια είναι μόλις 2% και είναι γνωστή η υπεροχή των αγοριών κατά τη βρεφική ηλικία.^{2,7,75}

Το συχνότερα απαντώμενο παθογόνο του ουροποιητικού είναι το *E. coli*, το οποίο απαντάται στο 85-90% των επεισοδίων.^{4,5} Στη μελέτη μας το *E. coli* ουροπαθογόνο είχε μικρότερη συχνότητα και τα μη-*E. coli* μεγαλύτερη από αυτή που έχει καταγραφεί από άλλες μελέτες, εύρημα που πιθανότατα οφείλεται στο ότι τα δεδομένα μας προέκυψαν από νοσηλεύόμενα παιδιά που συνήθως είναι οι πιο σοβαρές περιπτώσεις.^{22,49} Για τον ίδιο λόγο, ασυνήθη στην κοινότητα παθογόνα, όπως η *P. aeruginosa* και *Enterococcus* spp απομονώθηκαν σε σημαντικές συχνότητες στον πληθυσμό μας που όμως δεν διαφέρουν από περιγραφές σε ανάλογο πληθυσμό από άλλες μελέτες.^{37,39,81}

Τις τελευταίες 2 δεκαετίες, η αυξανόμενη αντοχή των ουροπαθογόνων στα κοινώς χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά λόγω επικράτησης γονιδίων αντοχής, έχουν περιορίσει τις θεραπευτικές επιλογές στις ουρολοιμώξεις.^{2,4,6,66,76} Παραδοσιακά πρώτης γραμμής αντιβιοτικά για ουρολοιμώξεις στα παιδιά, όπως είναι η αμοξυκιλλίνη και η κοτριμοξαζόλη, με ποσοστά αντοχής > 50% και > 30% αντίστοιχα, καθίστανται πλέον ανεπαρκή ως εμπειρική αγωγή και η μελέτη μας επιβεβαιώνει αυτά τα δεδομένα.^{2,5,67,76} Οι κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς από το στόμα ή παρεντερικά μπορούν ακόμη να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια ως εμπειρική αγωγή.^{77,78} Όμως, αυτό δεν ισχύει για κάθε περίπτωση, καθώς συχνά παρατηρείται αντοχή των παθογόνων και σε αυτές τις θεραπευτικές επιλογές.³⁰ Στη μελέτη μας, παρά την αυξητική τάση της αντοχής στις κεφαλοσπορίνες λόγω κυρίως των ασυνήθιστων παθογόνων, η ευαισθησία παραμένει σε ικανοποιητικά επίπεδα.

Βασικός μηχανισμός αντοχής στα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, που συχνά επιλέγονται ως εμπειρική αγωγή στις ουρολοιμώξεις, είναι η παραγωγή β-λακταμασών ευρέως φάσματος (ESBL). Τα στελέχη που παράγουν ESBL, είναι κυρίως *E. coli* και *Klebsiella spp* και αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για τους ασθενείς με ουρολοίμωξη, νοσηλεύομενους και μη, με παγκόσμια αυξανόμενη συχνότητα και στην κοινότητα.⁴² Το πρόβλημα είναι μεγαλύτερο στις ενδημικές χώρες, όμως και στην Ευρώπη το ποσοστό τους προσεγγίζει το 20%.^{79,80} Στη δική μας μελέτη, η συνολική αναλογία των ESBL στελεχών σε *E. coli* και μη-*E. coli* παθογόνα φτάνει το 11,1%, ενώ στα μη-*E. coli* παθογόνα ανευρίσκεται ιδιαίτερα υψηλή (24,9%). Σε περιοχές με μεγάλη συχνότητα ESBL στελεχών, υψηλού κινδύνου είναι τα παιδιά με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, εύρημα που επιβεβαιώνει και η δική μας μελέτη.^{79,80}

Πέρα από τη γενική αποτύπωση των δεδομένων των σοβαρών παιδιατρικών ουρολοιμώξεων που χρειάζονται νοσηλεία, στη μελέτη αυτή καταγράψαμε κλινικές και απεικονιστικές παραμέτρους που θα μπορούσαν να συνδυαστούν ώστε να προκύψουν στατιστικά μοντέλα πρόβλεψης ασυνήθιστων ή ανθεκτικών παθογόνων καθώς και τις πιθανότητες υποτροπών. Η καταγραφή αυτή απαιτεί λεπτομερή αποτύπωση κλινικών παραμέτρων και στοιχείων του αναμνηστικού καθώς και διαχρονική παρακολούθηση για την ανάκτηση πληροφοριών που προέκυψαν μετά τη νοσηλεία, όπως οι υποτροπές και δεδομένα του απεικονιστικού ελέγχου, οπότε οι μελέτες που βασίζονται σε τέτοιους συνδυασμούς δεδομένων είναι περιορισμένες.^{78,82,83} Επιπλέον, λόγω ελλιπών δεδομένων, πληροφοριών που συνελλέγησαν από διαφορετικές μελέτες και έλλειψης διαχρονικής παρακολούθησης οι μελέτες αυτού του είδους εστιάζονται σε συγκεκριμένα παθογόνα και περιλαμβάνουν περιορισμένο αριθμό ασθενών. Στη δική μας μελέτη έγινε προσπάθεια συμπερίληψης του μεγαλύτερου αριθμού των ασθενών μας, που συγκεντρώνονται για παρακολούθηση στο τμήμα μας καθώς πρόκειται για κλειστό, νησιωτικό πληθυσμό και έγινε προσπάθεια συνολικής πρότασης που να μπορεί να εξετάσει ευρύτερο αριθμό ερωτημάτων ως προς τα παθογόνα.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας, τα μη-*E. coli* παθογόνα καθορίζονται από το άρρεν φύλο, την προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά και το παθολογικό υπερηχογράφημα νεφρών. Υπάρχουν δύο προηγούμενες μελέτες που εστιάζουν στο ερώτημα αυτό.^{23,78} Η πρώτη περιλαμβάνει δεδομένα ενός έτους και διαπιστώνει τους ίδιους ακριβώς παράγοντες κινδύνου με την παρούσα μελέτη.²³ Η δεύτερη περιλαμβάνοντας παιδιά με ουρολοίμωξη νοσηλεύομενα και μη, που συμμετείχαν σε

προηγούμενες μελέτες, έχει διαφορετικό σχεδιασμό και εντοπίζει ως παράγοντες κινδύνου την εθνικότητα, το άρρεν φύλο και τη σοβαρή ΚΟΠ αλλά όχι την προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά.⁷⁸ Αξιοσημείωτο στη μελέτη αυτή ήταν η μεγαλύτερη συχνότητα των μη-*E. coli* παθογόνων σε παιδιά με απύρετες ουρολοιμώξεις, κάτι που είναι δύσκολο να εξηγηθεί και πιθανά σχετίζεται με το είδος του πληθυσμού που περιελάμβανε νοσηλεύόμενα και μη παιδιά και περισσότερα παιδιά με σοβαρή ΚΟΠ.⁷⁸ Στη δική μας μελέτη διαπιστώθηκε συσχέτιση των μη-*E. coli* παθογόνων με παθολογικό υπερηχογράφημα και όχι με την ύπαρξη ΚΟΠ, εύρημα που θέτει ερωτηματικά στην τακτική διερεύνησης με ΚΟΓ παιδιών με ουρολοιμώξεις από μη-*E. coli* παθογόνα που προτείνεται από πολλές κατευθυντήριες οδηγίες.⁸³⁻⁸⁷

Ως παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από παθογόνα με ESBL φαινότυπο εντοπίστηκαν το άρρεν φύλο και η προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά, τόσο η χρόνια χημειοπροφύλαξη για πρόληψη ουρολοιμώξεων όσο και η πρόσφατη λήψη βραχέως σχήματος αντιβιοτικών για τυχαία λοίμωξη. Η συζήτηση για την αύξηση των ESBL παθογόνων στην κοινότητα είναι ευρεία στη βιβλιογραφία και έχει επισημανθεί σε πολλές μελέτες στα παιδιά από διαφορετικά μέρη του κόσμου. Η προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά ή σε περιβάλλον νοσοκομείου είναι οι παράγοντες κινδύνου που ανευρίσκονται συνηθέστερα^{50,88,89}, οι υποτροπές ουρολοίμωξης επισημαίνονται σε πρόσφατη μελέτη με μεθοδολογία ανάλογη με την παρούσα⁸³, ενώ άλλες μελέτες αποτυγχάνουν να εντοπίσουν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου^{90,91}. Επισημαίνεται ότι και στη δική μας μελέτη το στατιστικό μοντέλο πρόβλεψης των παθογόνων με φαινότυπο ESBL ήταν το ασθενέστερο, εύρημα που συνηγορεί με την δυσχέρεια εντοπισμού ευδιάκριτων παραγόντων κινδύνου που διαπιστώνεται σε προηγούμενες μελέτες.

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν συνολικά ως ασυνήθη στην κοινότητα παθογόνα η *P. aeruginosa* και ο *Enterococcus* spp και ως παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν το άρρεν φύλο, το παθολογικό υπερηχογράφημα, η ύπαρξη βλαβών στο σπινθηρογράφημα και οι υποτροπές. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά δεν αναδείχθηκε ως παράγων κινδύνου για τα ασυνήθιστα αυτά παθογόνα όπως έχει διαπιστωθεί σε άλλες μελέτες, τουλάχιστον για την *P. aeruginosa*, μεταξύ αυτών και σε προηγούμενη μελέτη από το κέντρο μας.^{37,92,93} Ενδεχομένως η διαφορά αυτή να οφείλεται στο ότι εξετάστηκαν ως ομάδα και τα δύο παθογόνα. Οι ουρολοιμώξεις από *Enterococcus* spp έχουν σταθερά συσχετιστεί με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες ουροποιητικού, αυξημένη πιθανότητα παρεγχυματικής

νεφρικής βλάβης και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις^{39,40,81,94} και αυτό επιβεβαιώνεται και από την παρούσα μελέτη. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν εξετάστηκαν κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι όπως πυρετός, ειδικά σημεία και συμπτώματα ουρολοίμωξης, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετεροφίλων και δείκτες φλεγμονής όπως η CRP (C-reactive protein) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), όπου έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία σε προηγούμενες μελέτες.³⁴ Καθώς, επίσης δεν μελετήθηκαν παράμετροι όπως πρωτεΐνουρία, αιματουρία και τιμή κρεατινίνης που θα μπορούσαν συνδυάζοντας τους να οδηγήσουν σε βαλτιωμένα μοντέλα, πιθανώς χρησιμοποιώντας μόνο κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους που είναι άμεσα διαθέσιμες, σε αντίθεση με τον απεικονιστικό έλεγχο που είναι συνήθως διαθέσιμος σε δεύτερο χρόνο.

Οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με ΚΟΠ και αυξημένο κίνδυνο νεφρικής παρεγχυματικής βλάβης με αψότερες συνέπειες. Έχουν διερευνηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία καθώς αποτελούν το βασικό αντικείμενο πρόληψης γύρω από το οποίο έχουν διαμορφωθεί οι κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό των ουρολοιμώξεων στα παιδιά. Στο υλικό της μελέτης μας οι υποτροπές καθορίζονται από την ηλικία, κάτι που είναι αναμενόμενο, από την προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικό καθώς και από την ύπαρξη ΚΟΠ. Η έκθεση σε αντιβιοτικό είναι ο καθοριστικότερος παράγων των υποτροπών κάτι που είναι αναμενόμενο καθώς > 50% των παιδιών με υποτροπές λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη. Όμως, η επίδραση της έκθεσης σε αντιβιοτικό διατηρείται και για το μέρος του πληθυσμού με υποτροπές που δεν λαμβάνει χημειοπροφύλαξη. Στο τελικό μοντέλο για την πρόβλεψη των υποτροπών χρησιμοποιήθηκε μια ενιαία κατηγορία για ασυνήθιστα/ανθεκτικά παθογόνα η οποία δεν φάνηκε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για υποτροπές. Αν όμως εξεταστεί χωριστά κάθε κατηγορία ανθεκτικού παθογόνου, τότε η κατηγορία *P. aeruginosa* και *Enterococcus* spp φαίνεται να είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για υποτροπές. Αν και το φύλο δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υποτροπή φαίνεται ότι η διαφορά στο μικροβίωμα των δύο φύλων είναι ίσως επιπλέον παράγοντας που μελλοντικά θα πρέπει να ελεγχθεί.⁹⁵ Το μικροβίωμα κάθε παιδιού επηρεάζεται από το είδος τοκετού, το μικροβίωμα της μητέρας και το μητρικό θηλασμό, οπότε τα δεδομένα αυτά θα ήταν σημαντικό να συμπεριληφθούν σε επόμενες μελέτες. Επίσης, στα δεδομένα μας δεν συμπεριλάβαμε παραμέτρους που σχετίζονται με υποτροπές όπως η δυσλειτουργία κύστης εντέρου (Bladder-Bowel Dysfunction, BBD) ή ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), που ενδεχομένως να προστεθούν σε προέκταση της μελέτης στο μέλλον.

Οι Wang W. et al σε μελέτη ενηλίκων με νευρογενή κύστη και συχνά επεισόδια ουρολοίμωξης, μελέτησαν 16 κλινικές και εργαστηριακές παράμετρους εκ των οποίων στατιστικά σημαντικές ήταν πέντε. Με βάση αυτές τις παραμέτρους κατασκευάστηκε καμπύλη ROC για την πρόβλεψη του κινδύνου ουρολοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς. Το μοντέλο ήταν πολύ καλής διακριτικής ισχύος με περιοχή κάτω από την καμπύλη $AUC=0,92$ (95% CI 0,87-0,97) με δείκτη εσωτερικής επικύρωσης 0,89 και εξωτερικής επικύρωσης 0,82. Το μοντέλο αυτό είναι ισχυρότερο από τα μοντέλα της μελέτης μας, βέβαια, στο συγκεκριμένο μοντέλο μελετήθηκαν πολλές παράμετροι, αρκετές εκ των οποίων δεν μελετήθηκαν στα δικά μας μοντέλα. Συνεπώς, μελλοντικά, μελετώντας τις ίδιες παραμέτρους τα μοντέλα μας θα μπορούσαν να βελτιωθούν και να δώσουν καλύτερα αποτελέσματα.⁹⁶

Σε μια ακόμη μελέτη από τους Yun B. et al, έγινε έλεγχος εάν ο βιοδείκτης NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) μπορεί να χρησιμεύσει στην ανίχνευση βλαβών στο φλοιϊκό νεφρικό παρέγχυμα σε βρέφη με εμπύρετη ουρολοίμωξη. Συγκρίθηκαν δύο ομάδες βρεφών, βρέφη με ουρολοίμωξη και φλοιϊκή βλάβη και βρέφη με ουρολοίμωξη χωρίς φλοιϊκή βλάβη. Μελετήθηκαν 11 κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι. Μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τρεις από αυτές και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αναδείχθηκε μόνο ο βιοδείκτης NGAL. Κατασκευάστηκε καμπύλη ROC με περιοχή κάτω από την καμπύλη $AUC=0,745$ (95% CI, 0,561–0,821), δηλαδή σχετικά ικανοποιητικής διακριτικής ισχύος με μόνο ένα παράγοντα κινδύνου. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της πρόβλεψης ήταν 72,1% και 71,4% αντίστοιχα, ενώ η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία 83,8% και 55,6% αντίστοιχα. Το μοντέλο αυτό είναι ισχυρότερο από το μοντέλο της μελέτης μας για ανθεκτικά ουροπαθογόνα με ESBP φαινότυπο, χρησιμοποιώντας μόνο έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Στο δικό μας μοντέλο, η ευαισθησία ήταν 56% και η ειδικότητα 83,5%, γεγονός που σημαίνει ότι στο 44% η πρόβλεψη θα δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και 16,5% ψευδώς θετικά. Ωστόσο, συνδυάζοντας επιπλέον παράγοντες στο μέλλον το μοντέλο για ανίχνευση νεφρικών βλαβών θα μπορούσε να ισχυροποιηθεί περισσότερο.⁹⁷

Οι Shaikh N. et al σε δική τους μελέτη για ανίχνευση νεφρικών ουλών σε παιδιά και εφήβους κατά το πρώτο επεισόδιο εμπύρετης ουρολοίμωξης μελέτησαν 9 παραμέτρους ως παράγοντες κινδύνου και κατασκεύασαν τρία διαφορετικά μοντέλα. Καθώς οι νεφρικές ουλές δεν ήταν σύνηθες εύρημα σε αυτούς τους ασθενείς, πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση για να συνθέσουν τον υπό μελέτη πληθυσμό και συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους εννέα μελέτες κοορτής παιδιών και εφήβων με

πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης και ανεύρεση νεφρικών ουλών στο DMSA, το λιγότερο πέντε μήνες μετά το επεισόδιο. Στο πρώτο μοντέλο, συμπεριέλαν ως παράγοντες κινδύνου τα παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα από το υπερηχογράφημα νεφρών-ουρητήρων-κύστης, τον αιτιολογικό παράγοντα ουρολοίμωξης (μη-*E. coli* ουροπαθογόνα) και τα επεισόδια πυρετού με θερμοκρασία > 39°C. Στο δεύτερο μοντέλο, εκτός από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου έλεγχθηκαν επιπλέον η CRP > 40mg/L και το ποσοστό πολυμορφοπύρηνων > 60% και στο τρίτο μοντέλο προστέθηκε επιπλέον η ΚΟΠ IV και V βαθμού. Κατασκευάστηκαν καμπύλες ROC για τα τρία μοντέλα με περιοχή κάτω από την καμπύλη 0,69, 0,72 και 0,74 αντίστοιχα. Τα μοντέλα αυτά είναι λιγότερο ισχυρά από εκείνα της δικής μας μελέτης και το ισχυρότερο είναι εκείνο που συνδυάζει τους περισσότερους παράγοντες κινδύνου.⁹⁸

Στη μελέτη αυτή δεν έγινε προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου για αντοχή σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά. Οι Tandan M. et al σε μελέτη ενηλίκων > 65 ετών,⁷⁶ ανέπτυξαν και πρότειναν ένα προγνωστικό μοντέλο αντιμικροβιακής αντοχής. Χρησιμοποίησαν 6-7 περιγραφικές μεταβλητές, για τη δημιουργία μοντέλου, που προβλέπει το αποτέλεσμα της καλλιέργειας ούρων (θετική ή αρνητική) και την αντοχή των ουροπαθογόνων σε κοινά χορηγούμενα αντιβιοτικά. Από αυτήν τη μελέτη και από προηγούμενες ανάλογες, προκύπτει ότι για τη λήψη αποφάσεων χορήγησης εναλλακτικής αντιβιοτικής αγωγής σε άτομα με πιθανές ανθεκτικές ουρολοιμώξεις, πλην των υπολοίπων παραγόντων, μεγάλη σημασία έχει η ευαισθησία των παθογόνων σε προηγούμενο επεισόδιο ουρολοίμωξης.^{4,76,99} Τέτοιου είδους μελέτες στα παιδιά είναι σπάνιες και σίγουρα είναι μια πρόκληση για αυτό το ερευνητικό πεδίο.

4.2. Περιορισμοί μελέτης

Στη μελέτη αυτή υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη κοορτής, με όλους τους περιορισμούς που επιφέρει αυτό το είδος μελέτης. Σε αυτό το είδος μελέτης, τα δεδομένα συλλέγονται αναδρομικά και έχουν καταγραφεί από πολλούς διαφορετικούς γιατρούς, με αποτέλεσμα συχνά το ιστορικό των ασθενών να μην είναι πλήρες. Αυτό συχνά μπορεί να οδηγήσει σε ελλιπή δεδομένα, χωρίς πλήρη καταγραφή των παραγόντων κινδύνου. Δεν είναι προκαθορισμένη η περίοδος της μελέτης και η περίοδος παρακολούθησης, οι παράγοντες κινδύνου και η ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, πρόκειται για μονοκεντρική μελέτη από περιοχή με υψηλά ποσοστά αντοχής των ουροπαθογόνων στα αντιβιοτικά, τα οποία διαρκώς

αυξάνονται. Ο πληθυσμός στόχος της μελέτης περιλαμβάνει αρκετά παιδιά που δεν μπορούν να συμπεριληφθούν για διαφορετικούς λόγους (σοβαρό υπόβαθρο, νοσοκομειακές λοιμώξεις, ελλιπή δεδομένα). Τέλος, συχνά στην ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων είτε λόγω του είδους της ανάλυσης ή λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, τα αποτελέσματα ενδέχεται να μην είναι αναπαραγώγιμα. Το μοντέλο μπορεί να είναι ειδικό για το σύνολο των δεδομένων από το οποίο αναπτύχθηκε και να μην μπορεί να αναπαραχθεί σε ένα σύνολο ανεξάρτητων δεδομένων και ούτε να γενικευτεί στον ευρύτερο πληθυσμό.¹⁰⁰

4.3. Μελλοντικές προοπτικές

Στο μέλλον, αυξάνοντας ακόμη περισσότερο τον πληθυσμό θα μπορούσαν να προκύψουν πιο ακριβή δεδομένα. Επιπλέον, πρόκειται για απλή πρόταση κατασκευής προγνωστικού μοντέλου που βασίζεται σε απλά στατιστικά εργαλεία. Υπάρχουν σίγουρα και πιο πολύπλοκα και ακριβέστερα με τη χρήση εξειδικευμένων λογισμικών που θα μπορούσαν να περιγράψουν ακριβέστερα τους παράγοντες κινδύνου σε κλειστό πληθυσμό με σταθερή παρακολούθηση, όπως της συγκεκριμένης μελέτης.¹⁰¹ Επιπλέον, περισσότερα δεδομένα από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό των παιδιών, όπως ο μητρικός θηλασμός, η έκθεση της μητέρας σε αντιβιοτικά κατά την κύηση και το θηλασμό, τα αποτελέσματα του προγεννητικού υπερηχογραφήματος και η ύπαρξη BBD καθώς και η συμπερίληψη κλινικών παραμέτρων όπως ο ΔΜΣ ή δεδομένα της γενικής εξέτασης ούρων θα μπορούσαν να δώσουν ισχυρότερα και πιο στοχευμένα μοντέλα.

Επίσης, με δεδομένα από την ορθότητα της εμπειρικής αγωγής που έλαβαν τα παιδιά με βάση το αντιβιογράμμα και την ανταπόκριση τους ή όχι σε αυτή θα μπορούσαμε να καταλήξουμε στα παιδιά που χρήζουν αναπροσαρμογής της αντιβιοτικής θεραπείας με βάση τους παράγοντες κινδύνου για αποφυγή απώτερων επιπλοκών και μελλοντικής νοσηρότητας.

4.4. Συμπεράσματα

Το πιο συχνό παθογόνο στις ουροκαλλιέργειες ήταν το *E. coli*, ωστόσο η αυξημένη συχνότητα των μη-*E. coli* παθογόνων, γενικά και ειδικότερα των στελεχών *P. aeruginosa* και *Enterococcus* spp, υψηλότερη από ότι σε άλλους πληθυσμούς επισημαίνει την αύξηση των ασυνήθιστων ουροπαθογόνων. Από τα ανθεκτικά παθογόνα, σημαντικός αριθμός αναλογεί σε ESBL στελέχη (*E. coli* και μη-*E. coli*).

Οι αντοχές στα συνήθη αντιβιοτικά παρουσιάζουν αυξητική τάση. Τα *E. coli* ουροπαθογόνα είναι ανθεκτικά στην αμοξυκιλλίνη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό και την κοτριμοξαζόλη, ενώ παρατηρείται αύξηση αντοχών και στις κεφαλοσπορίνες και τις αμινογλυκοσίδες, ενδεχομένως λόγω γονιδίων αντοχής που μεταφέρονται μεταξύ παθογόνων. Τα μη-*E. coli* παθογόνα παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά αντοχής από ότι τα *E. coli* για τις περισσότερες κατηγορίες αντιβιοτικών. Τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής παρατηρούνται στην αμοξυκιλλίνη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό, νιτροφουραντοίνη, κοτριμοξαζόλη και κεφουροξίμη. Ο ESBL φαινότυπος παρατηρείται συχνότερα σε μη-*E. coli* παθογόνα.

Το πλήρες ιστορικό σε ένα παιδί με ουρολοίμωξη είναι ζωτικής σημασίας, ώστε να αναγνωριστούν παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν το είδος παθογόνου. Αντίστοιχα, το ιστορικό μπορεί να συμβάλει στην πρόβλεψη πιθανής υποτροπής. Το φύλο και η προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά (ΧΜΠ ή βραχύ σχήμα) αποτελούν παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα να προκύψει ιδιαίτερο ή ανθεκτικό παθογόνο, όπως τα μη-*E. coli* και τα παθογόνα με ESBL φαινότυπο. Επίσης, το φύλο, τα παθολογικά ευρήματα από το υπερηχογράφημα νεφρών-ουρητήρων-κύστης και το DMSA και οι υποτροπές είναι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα να προκύψει ασύνηθες ουροπαθογόνο όπως *P. aeruginosa* και *Enterococcus* spp. Η πιθανότητα υποτροπών αυξάνει με την ηλικία, την έκθεση σε αντιβιοτικά (ΧΜΠ ή βραχύ σχήμα) και την ύπαρξη ΚΟΠ.

5. Χρηματοδοτήσεις, εγκρίσεις μελέτης, συμβολή ερευνητών/ιδρυμάτων

Η παρούσα εργασία δεν έχει χρηματοδοτηθεί από κανέναν δημόσιο ή ιδιωτικό φορέα. Έχει ληφθεί έγκριση από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ΠαΓΝΗ.

6. Βιβλιογραφία

1. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, Tekgül S. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546-558.
2. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(10):1153-1164.
3. Balighian E, Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev*. 2018;39(1):3-12.
4. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):273-279.
5. Millner R, Becknell B. Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):1-13.
6. Kutasy B, Coyle D, Fossum M. Urinary Tract Infection in Children: Management in the Era of Antibiotic Resistance-A Pediatric Urologist's View. *Eur Urol Focus*. 2017;3(2-3):207-211.
7. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):2-18.
8. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Nov-Dec;91(6 Suppl 1):S2-10.
9. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open*. 2019 Sep 24;3(1):e000487.
10. Schmidt B, Copp HL. Work-up of Pediatric Urinary Tract Infection. *Urol Clin North Am*. 2015 Nov;42(4):519-26.
11. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, Berger C, Bielicki J, Kahlert C, Kottanattu L, Meyer Sauter PM, Paioni P, Posfay-Barbe K, Rely C, Ritz N, Zimmermann P, Zucol F, Gobet R, Shavit S, Rudin C, Laube G, von Vigier R, Neuhaus TJ. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul 3.
12. Cioffredi LA, Jhaveri R. Evaluation and Management of Febrile Children: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016 Aug 1;170(8):794-800.

13. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1:65-79.
14. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Jan;13(1):81-90.
15. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595-610.
16. Jackson EC. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future. *Pediatr Rev*. 2015 Apr;36(4):153-64; quiz 165-6.
17. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2014 Jun;19(6):315-25.
18. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 2016 Aug;31(8):1253-65.
19. Velaer KN, Chang P, Wu HY. Ultrasound in Hospitalized Children With First Febrile UTI: What Exactly Are We Looking For? *Hosp Pediatr*. 2020 May;10(5):460-461.
20. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol*. 2017 Dec;13(6):567-573.
21. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1659-1668.
22. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Microbiol Spectr*. 2016 Oct;4(5).
23. Marcus N, Ashkenazi S, Yaari A, Samra Z, Livni G. Non-Escherichia coli versus Escherichia coli community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jul;24(7):581-5.

24. Ashkenazi S, Even-Tov S, Samra Z, Dinari G. Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 Oct;10(10):742-6.
25. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child*. 2003 May;88(5):444-5.
26. Sakran W, Miron D, Halevy R, Colodner R, Smolkin V, Koren A. [Community acquired urinary tract infection among hospitalized children in northern Israel: pathogens, susceptibility patterns and urinary tract anomalies]. *Harefuah*. 2003 Apr;142(4):249-52, 320, 319.
27. Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ*. 1999 May 18;160(10):1436-40.
28. Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald KA, Dunstan FD; Welsh Antibiotic Study Group. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Mar;47(3):305-13.
29. Ahmed MN, Vannoy D, Frederick A, Chang S, Lawler E. First-Line Antimicrobial Resistance Patterns of *Escherichia coli* in Children With Urinary Tract Infection in Emergency Department and Primary Care Clinics. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Jan;55(1):19-28.
30. Fostira E, Bitsori M, Vergadi E, Maraki S, Galanakis E. Short-term antibiotic exposure affected the type and resistance of uropathogens similar to long-term antibiotic prophylaxis in children hospitalised for urinary tract infections. *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1260-1266.
31. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2010 Apr;125(4):664-72.
32. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 15;352:i939.
33. Pobiega M, Maciag J, Pomorska-Wesolowska M, Chmielarczyk A, Romaniszyn D, Ziolkowski G, Heczko PB, Wojkowska-Mach J, Bulanda M. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* among children in

- Southern Poland: Virulence factors and antibiotic resistance. *J Pediatr Urol*. 2016 Feb;12(1):36.e1-6.
34. Bitsori M, Maraki S, Koukouraki S, Galanakis E. Pseudomonas aeruginosa urinary tract infection in children: risk factors and outcomes. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):260-4.
35. Ozumba UC. Urinary tract infections in children due to Pseudomonas aeruginosa in Enugu, Nigeria. *J Trop Pediatr*. 1998 Oct;44(5):315-6.
36. Goldman M, Rosenfeld-Yehoshua N, Lerner-Geva L, Lazarovitch T, Schwartz D, Grisaru-Soen G. Clinical features of community-acquired Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol*. 2008 May;23(5):765-8.
37. Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, Cohen A, Livni G. Community-acquired Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and treatment. *Infection*. 2008 Oct;36(5):421-6.
38. Fu XH, Zhou W, Zhang XM, Yin YB, Jing CM, Liu L, Zhao J. [Clinical analysis of 22 cases community-acquired Pseudomonas aeruginosa urinary tract infection]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2013 Apr;51(4):298-301.
39. Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, Cohen A, Livni G. Community-acquired enterococcal urinary tract infections in hospitalized children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Jan;27(1):109-14.
40. Bitsori M, Maraki S, Raissaki M, Bakantaki A, Galanakis E. Community-acquired enterococcal urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2005 Nov;20(11):1583-6.
41. Stultz JS, Doern CD, Godbout E. Antibiotic Resistance in Pediatric Urinary Tract Infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2016 Dec;18(12):40.
42. Bitsori M, Galanakis E. Treatment of Urinary Tract Infections Caused by ESBL-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Dec;38(12):e332-e335.
43. Zhu FH, Rodado MP, Asmar BI, Salimnia H, Thomas R, Abdel-Haq N. Risk factors for community acquired urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing Escherichia coli in children: a case control study. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Nov-Dec;51(11-12):802-809.

44. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum β -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1417-21.
45. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, Chiu CH. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Oct;47(5):399-405.
46. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, Ozkok D. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*. 2012 Dec;54(6):858-62.
47. Tratselas A, Iosifidis E, Ioannidou M, Saoulidis S, Kollios K, Antachopoulos C, Sofianou D, Roilides EJ. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Aug;30(8):707-10.
48. Degan LA, Milstone AM, Diener-West M, Lee CK. Extended-Spectrum Beta-Lactamase Bacteria From Urine Isolates in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015 Sep-Oct;20(5):373-7.
49. Koçak M, Büyükkaragöz B, Çelebi Tayfur A, Çaltık A, Köksoy AY, Çizmeçi Z, Günbey S. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatr Int*. 2016 Jun;58(6):467-71.
50. Albaramki JH, Abdelghani T, Dalaeen A, Khdaif Ahmad F, Alassaf A, Odeh R, Akl K. Urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. *Pediatr Int*. 2019 Nov;61(11):1127-1132.
51. Priyadharshana U, Piyasiri LB, Wijesinghe C. Prevalence, antibiotic sensitivity pattern and genetic analysis of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp among patients with community acquired urinary tract infection in Galle district, Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2019 Dec 31;64(4):140-145.
52. Hyun HS, Kim JH, Cho MH, Park E, Ha IS, Cheong HI, Kang HG. Low relapse rate of urinary tract infections from extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in young children. *Pediatr Nephrol*. 2019 Nov;34(11):2399-2407.

53. 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.
54. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo SG, Mathews R, Bhatnagar S, Ivanova A, Mattoo TK, Moxey-Mims M, Carpenter MA, Pohl HG, Greenfield S. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1):e20152982.
55. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007 Jul 11;298(2):179-86.
56. Mingin GC, Hinds A, Nguyen HT, Baskin LS. Children with a febrile urinary tract infection and a negative radiologic workup: factors predictive of recurrence. *Urology*. 2004 Mar;63(3):562-5; discussion 565.
57. Bratslavsky G, Feustel PJ, Aslan AR, Kogan BA. Recurrence risk in infants with urinary tract infections and a negative radiographic evaluation. *J Urol*. 2004 Oct;172(4 Pt 2):1610-3; discussion 1613.
58. Khan A, Jhaveri R, Seed PC, Arshad M. Update on Associated Risk Factors, Diagnosis, and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 May 11;8(2):152-159.
59. Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Chesney RW; RIVUR Trial Investigators. The RIVUR trial: a factual interpretation of our data. *Pediatr Nephrol*. 2015 May;30(5):707-12.
60. Lidelfelt KJ, Bollgren I, Nord CE. Changes in periurethral microflora after antimicrobial drugs. *Arch Dis Child*. 1991 Jun;66(6):683-5.
61. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr*. 2019 Aug 5;173(10):949-52.
62. Sakran W, Smolkin V, Odetalla A, Halevy R, Koren A. Community-acquired urinary tract infection in hospitalized children: etiology and antimicrobial resistance. A comparison between first episode and recurrent infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015 May;54(5):479-83.

63. Alsubaie SS, Barry MA. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract.* 2019 Dec 31;38(4):441-454.
64. Fox MT, Amoah J, Hsu AJ, Herzke CA, Gerber JS, Tamma PD. Comparative Effectiveness of Antibiotic Treatment Duration in Children With Pyelonephritis. *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e203951.
65. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):1053-1058.
66. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol.* 2020 Sep;35(9):1563-1573.
67. Bitsori M, Maraki S, Kalmanti M, Galanakis E. Resistance against broad-spectrum beta-lactams among uropathogens in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(12):2381-2386.
68. Gökçe İ, Çiçek N, Güven S, Altuntaş Ü, Bıyıklı N, Yıldız N, Alpay H. Changes in Bacterial Resistance Patterns of Pediatric Urinary Tract Infections and Rationale for Empirical Antibiotic Therapy. *Balkan Med J.* 2017 Sep 29;34(5):432-435.
69. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem.* 2008 Jan;54(1):17-23.
70. Traeger AC, Hübscher M, McAuley JH. Understanding the usefulness of prognostic models in clinical decision-making. *J Physiother.* 2017 Apr;63(2):121-125.
71. Baker T, Gerdin M. The clinical usefulness of prognostic prediction models in critical illness. *Eur J Intern Med.* 2017 Nov;45:37-40.
72. Taylor JM, Ankerst DP, Andridge RR. Validation of biomarker-based risk prediction models. *Clin Cancer Res.* 2008 Oct 1;14(19):5977-83.
73. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, McGinn T, Guyatt G. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA.* 2017 Oct 10;318(14):1377-1384.

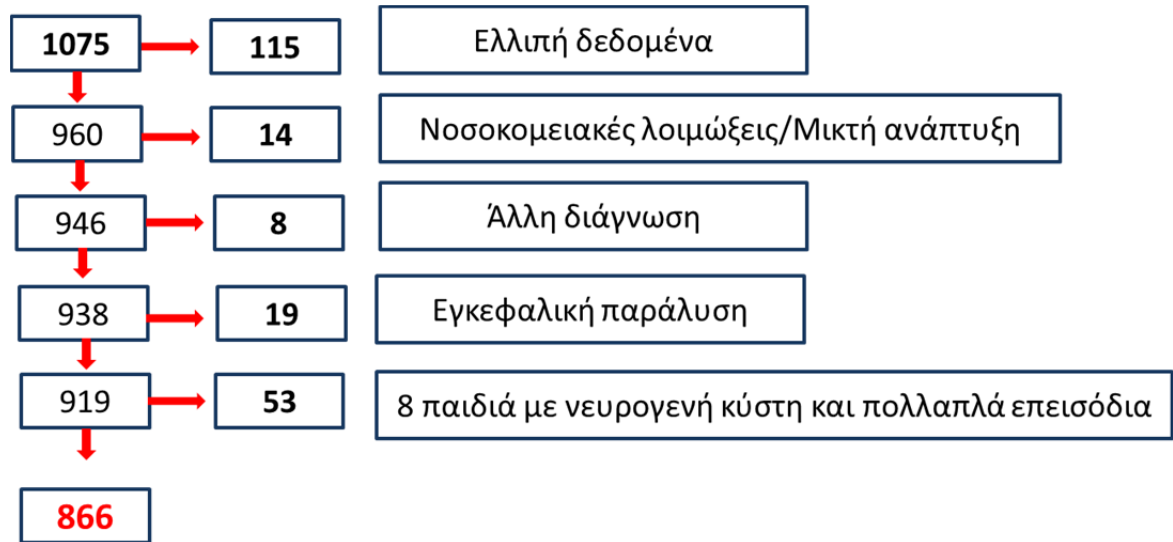
74. Bolignano D, Mattace-Raso F, Torino C, D'Arrigo G, Abd ElHafeez S, Provenzano F, Zoccali C, Tripepi G. Prognostic models in the clinical arena. *Aging Clin Exp Res*. 2012 Aug;24(4):300-4.
75. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmarks K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1991;66(2):232-4.
76. Tandan M, Timilsina M, Cormican M, Vellinga A. Role of patient descriptors *Acad Emerg Med* in predicting antimicrobial resistance in urinary tract infections using a decision tree approach: A retrospective cohort study. *Int J Med Inform*. 2019;127:127-133.
77. Kalaitzidou I, Ladomenou F, Athanasopoulos E, Anatoliotaki M, Vlachaki G. Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalized children. *Pediatr Int*. 2019;61(3):246-251.
78. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Wald ER. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr*. 2016;171:116-121.
79. Ohnishi T, Mishima Y, Takizawa S, Tsutsumi K, Amemiya A, Akiyama N, Kanna Y, Asato S, Tomita M, Ikemiyagi M, Shikoro N, Nakazawa M, Kurihara N, Kamimaki I. Clinical Features of Febrile Urinary Tract Infection Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia Coli* in Children. *Keio J Med*. 2020;69(2):43-47.
80. Al-Mayahie S, Al Kuriashy JJ. Distribution of ESBLs among *Escherichia coli* isolates from outpatients with recurrent UTIs and their antimicrobial resistance. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(6):575-583.
81. Barros M, Martinelli R, Rocha H. Enterococcal urinary tract infections in a university hospital: clinical studies. *Braz J Infect Dis*. 2009 Aug;13(4):294-6.
82. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, Montini G, Rodrigo C, Taskinen S, Tuerlinckx D, Shope T. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2014 Oct;168(10):893-900.
83. Vachvanichsanong P, McNeil EB, Dissaneewate P. Extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections. *Epidemiol Infect*. 2020 Dec 17;149:e12.

84. NICE. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management (2007). www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/GG54fullguideline.pdf
85. Deader R, Tiboni SG, Malone PS, Fairhurst J. Will the implementation of the 2007 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines on childhood urinary tract infection (UTI) in the UK miss significant urinary tract pathology? *BJU Int.* 2012 Aug;110(3):454-8.
86. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, Materassi M, Pecile P, Pennesi M, Pisanello L, Sica F, Toffolo A, Montini G; Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr.* 2012 May;101(5):451-7.
87. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, La Scola C, Maringhini S, Marra G, Materassi M, Morello W, Nicolini G, Pennesi M, Pisanello L, Pugliese F, Scozzola F, Sica F, Toffolo A, Montini G; Italian Society of Pediatric Nephrology. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr.* 2020 Feb;109(2):236-247.
88. Megged O. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol.* 2014 Sep;29(9):1583-7.
89. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, Ozen S, Bakkaloglu A, Gur D. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol.* 2010 May;25(5):919-25.
90. Amin O, Prestel C, Gonzalez MD, Lyon T, Shane A, Jaggi P, Tippett A, Yildirim I. Urinary Tract Infections With Extended-spectrum- β -lactamase-producing Bacteria: Case-control Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Mar;39(3):211-216.
91. Balasubramanian S, Kuppuswamy D, Padmanabhan S, Chandramohan V, Amperayani S. Extended-spectrum Beta-lactamase-producing Community-acquired Urinary Tract Infections in Children: Chart Review of Risk Factors. *J Glob Infect Dis.* 2018 Oct-Dec;10(4):222-225.
92. Goldman M, Rosenfeld-Yehoshua N, Lerner-Geva L, Lazarovitch T, Schwartz D, Grisaru-Soen G. Clinical features of community-acquired Pseudomonas

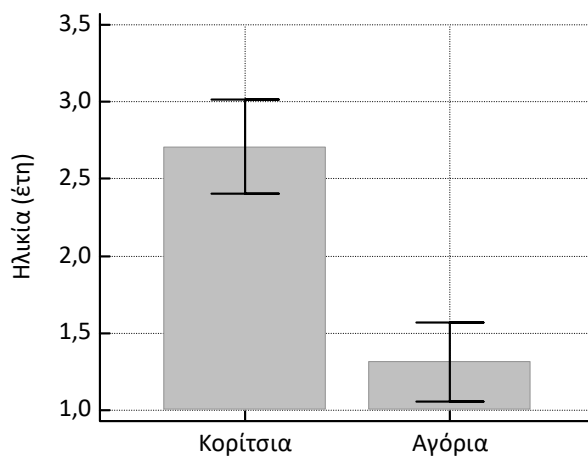
- aeruginosa urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol.* 2008 May;23(5):765-8.
93. Savvidou A, Bitsori M, Choumerianou DM, Karatzi M, Kalmanti M, Galanakis E. Polymorphisms of the TNF-alpha and ACE genes, and renal scarring in infants with urinary tract infection. *J Urol.* 2010 Feb;183(2):684-7.
94. Doğan G, İpek H. Comparison of Primary and Recurrent Urinary Tract Infections in Children. *Cureus.* 2020 Feb 17;12(2):e7019.
95. Curley T, Forster CS. Recurrent UTIs in Girls: What Is the Role of the Microbiome? *Urology.* 2020 May 7:S0090-4295(20)30514-8.
96. Wang W, Xie P, Zhang J, Cai W. A risk prediction model of urinary tract infections for patients with neurogenic bladder. *Int J Neurosci.* 2021 Jan;131(1):31-39.
97. Yun BA, Yang EM, Kim CJ. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Renal Parenchymal Involvement in Infants With Febrile Urinary Tract Infection: A Preliminary Study. *Ann Lab Med.* 2018 Sep;38(5):425-430.
98. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, Montini G, Rodrigo C, Taskinen S, Tuerlinckx D, Shope T. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* 2014 Oct;168(10):893-900.
99. Dickstein Y, Geffen Y, Andreassen S, Leibovici L, Paul M. Predicting Antibiotic Resistance in Urinary Tract Infection Patients with Prior Urine Cultures. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4717-4721.
100. Molinaro AM, Wrensch MR, Jenkins RB, Eckel-Passow JE. Statistical considerations on prognostic models for glioma. *Neuro Oncol.* 2016 May;18(5):609-23.
101. Wang HS, Li M, Bertsimas D, Estrada C, Caleb N. Selecting Children with VUR Who are Most Likely to Benefit from Antibiotic Prophylaxis: Application of Machine Learning to RIVUR. *J Urol.* 2020 Dec 8:101097JU00000000000001445.

7. Πίνακες και εικόνες

Εικόνα 1. Διάγραμμα περιγραφής της επιλογής του πληθυσμού μελέτης



Εικόνα 2. Διάμεση τιμή ηλικίας (εύρος ηλικιών) ανά φύλο



Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού

	Περιστατικά	Παιδιά
Σύνολο	866	740
Μέση ηλικία (έτη)	2,08	2,08
Αγόρια (n,%)	387 (44,7%)	331 (44,8%)
Κορίτσια (n,%)	479 (55,3%)	409 (55,2%)
ΚΤ (n,%)	436 (50,3%)	366 (49,5%)
ΦΤ (n,%)	430 (49,7%)	374 (50,5%)
Νοσηλεία σε MENN (n,%)	252 (29%)	190 (25,7%)
ΧΜΠ (n,%)	166 (19,1%)	
Βραχύ σχήμα αντιβιοτικών (n,%)	191 (22%)	
Παθολογικό US (n,%)	238/866 (27,5%)	
Παθολογικό DMSA (n,%, 374 περιστατικά)	183/374 (48,9%)	
ΚΟΠ (n,%, 573 περιστατικά)	174/573 (30,4%)	

Πίνακας 2. Κατανομή παθογόνων

Παθογόνο	n	%
<i>E. coli</i>	551	63,6
Non-<i>E. coli</i>	315	36,4
Gram (-) Enterobacteriaceae	306	
<i>Klebsiella spp</i>	101	11,7
<i>Proteus spp</i>	41	4,7
<i>Enterobacter spp</i>	33	3,8
<i>Citrobacter spp</i>	6	0,7
<i>Morganella spp</i>	4	
<i>Serratia spp</i>	3	
Gram (+) (Staph, strept)	9	
Ασυνήθη	118	13,6
<i>P. aeruginosa</i>	49	5,6
<i>Enterococcus spp</i>	69	7,9

Πίνακας 3. Αντοχές σε συνήθη αντιβιοτικά

Αντιβιοτικό	<i>E. coli</i>		<i>Non-E. coli</i>		Σύνολο	
	n 551	%	n 315	%	n 866	%
Amoxicilline	260/544	47,8	185/260	71,2	445/804	55,3
Amoxi-clav	123/547	22,5	105/226	46,5	228/773	29,5
Cefuroxime	48/546	8,79	98/210	46,7	146/756	19,3
Cefoxitin	24/544	4,41	71/192	37,0	95/736	12,9
Cefotaxime	25/543	4,60	78/215	36,3	103/758	13,6
Ceftazidime	33/538	6,13	55/236	23,3	88/774	11,4
Piperacillin-tazo	52/520	10	51/227	22,5	103/747	13,8
Gentamycin	22/552	3,99	47/287	16,4	69/839	8,22
Amikacin	10/548	1,82	40/263	15,2	50/811	6,17
Imipenem	4/551	0,73	49/289	17,0	53/840	6,31
Ciprofloxacin	31/537	0,56	45/243	18,5	48/780	6,15
Nitrofurantoin	46/533	8,63	137/210	65,2	183/743	24,6
Cotrimoxazole	158/534	29,6	165/297	55,6	323/831	38,9
ESBL	34/551	6,17	49/197	24,9	83/748	11,1

Πίνακας 4. Μονοπαραγοντική σύγκριση *E. coli*-μη-*E. coli* ουροπαθογόνων

Παράμετροι	<i>E. coli</i> (n=551)	<i>Non-E. coli</i> (315)	p
Φύλο (άρρεν, n, %)	82/551 (33%)	205/315 (65%)	<0,0001
Ηλικία (έτη, διάμεση)	0,74	0,67	0,09 (NS)
Τοκετός (KT, n, %)	267/551 (48%)	169/315 (53%)	0,15 (NS)
Νοσηλεία σε ΜΕΝΝ (n, %)	124/551 (22,5%)	128/315 (43,5%)	<0,00001
Έκθεση σε αντιβιοτικό (n)	120/551 (21,7%)	167/315 (43,8%)	<0,00001
ΧΜΠ (n, %)	60/551 (10,9%)	106/315 (33,7%)	<0,00001
Βραχύ σχήμα (n, %)	76/155 (13,8%)	115/315 (36,5%)	<0,00001
Υποτροπές (n, %)	91/551 (16,5%)	99/315 (31,4%)	<0,00001
Απεικόνιση (παθολογική) (n, %)	179/551 (32,5%)	99/316 (49,2%)	<0,00001
ΚΟΠ (n, % από 573 με ΚΟΓ)	79/343 (23%)	95/230 (41,3%)	<0,00001
Παθολογικό DMSA (n, % από 374 με DMSA)	80/208 (38,5%)	103/166 (62%)	<0,00001
Παθολογικό US (n,% από 866 με US)	112/551 (20,3%)	126/315 (40%)	<0,00001

Πίνακας 5. Μονοπαραγοντική σύγκριση ESBL-μη-ESBLGram (-)Εντεροβακτηριακών ουροπαθογόνων (εκτός *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp*)

Παράμετροι	ESBL (n=551)	Non-ESBL (315)	p
Φύλο (άρρεν, n, %)	48/83 (57,8%)	253/657 (38,5%)	0,0008
Ηλικία (έτη, διάμεση)	0,72	0,63	0,5 (NS)
Τοκετός (KT, n, %)	45/83 (54,2%)	320/657 (48,7%)	0,35
Νοσηλεία σε MENN (n, %)	40/83 (48,2%)	162/657 (24,2%)	<0,00001
Έκθεση σε αντιβιοτικό (n)	54/83 (65,1%)	159/657 (24,7%)	<0,00001
ΧΜΠ (n, %)	30/83 (36,1%)	86/657 (13,1%)	<0,00001
Βραχύ σχήμα (n, %)	39/83 (47%)	101/657 (15,4%)	<0,00001
Υποτροπές (n, %)	22/83 (26,5%)	114/657 (17,4%)	0,0502
Απεικόνιση (παθολογική) (n, %)	44/83 (53%)	220/657 (33,5%)	0,0006
ΚΟΠ (n, % από 573 με ΚΟΓ)	29/69 (42%)	98/411 (23,8%)	0,0028
Παθολογικό DMSA (n, % από 374 με DMSA)	28/51 (54,9%)	101/251 (40,2%)	0,06
Παθολογικό US (n,% από 866 με US)	30/83 (36,1%)	149/657 (22,7%)	0,009

Πίνακας 6. Μονοπαραγοντική σύγκριση ασυνήθων (*P. aeruginosa*, *Enterococcus*

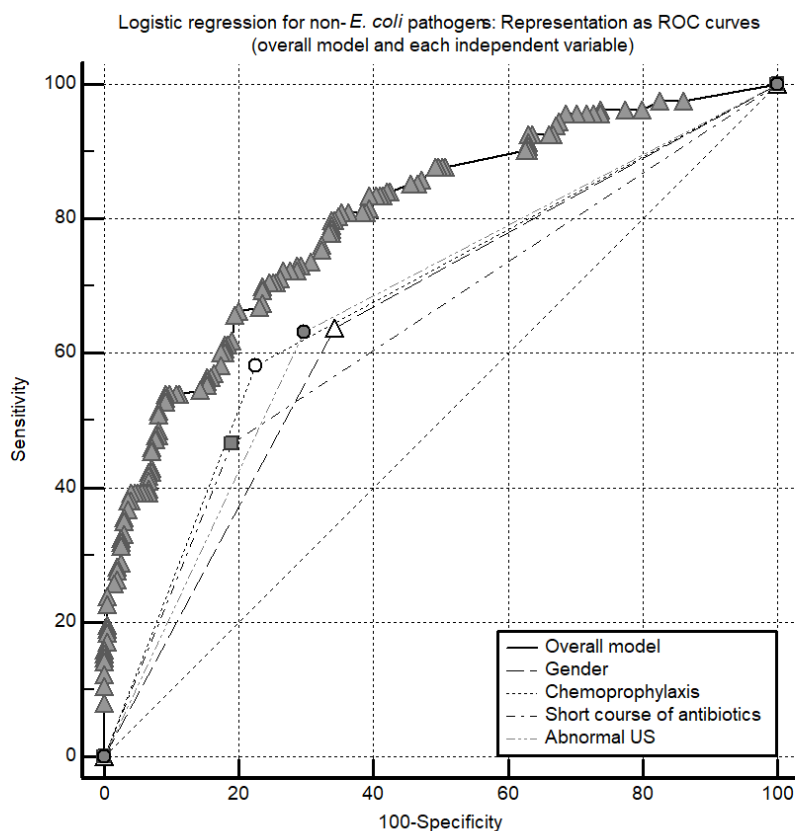
spp)-συνήθων παθογόνων

Παράμετροι	Ασυνήθη	Συνήθη	p
Φύλο (άρρεν, n, %)	80/118 (67,8%)	307/748 (41%)	<0,00001
Ηλικία (έτη, διάμεση)	0,96	0,64	0,035
Τοκετός (KT, n, %)	67/118 (56,8%)	369/748 (49,3%)	0,13
Νοσηλεία σε MENN (n, %)	48/118 (40,7%)	204/748 (27,3%)	0,004
Έκθεση σε αντιβιοτικό (n)	70/118 (59,3%)	217/748 (29%)	<0,00001
ΧΜΠ (n, %)	47/118 (39,8%)	119/748 (15,9%)	<0,00001
Βραχύ σχήμα (n, %)	49/118 (41,5%)	142/748 (19%)	<0,00001
Υποτροπές (n, %)	51/118 (43,2%)	139/748 (18,6%)	<0,00001
Απεικόνιση (παθολογική) (n, %)	66/118 (55,9%)	268/748 (35,8%)	0,00004
ΚΟΠ (n, % από 573 με ΚΟΓ)	45/88 (51,1%)	129/485 (26,6%)	0,00001
Παθολογικό DMSA (n, % από 374 με DMSA)	52/69 (75,4%)	131/305 (43%)	<0,00001
Παθολογικό US (n,% από 866 με US)	55/118 (46,6%)	183/748 (24,5%)	<0,00001

Πίνακας 7. Μονοπαραγοντική σύγκριση υποτροπών-πρώτου επεισοδίου

Παράμετροι	Υποτροπές	1 ^ο επεισόδιο	p
Φύλο (άρρεν, n, %)	78/190 (41,1%)	309/676 (45,7%)	0,28
Ηλικία (έτη, διάμεση)	2,07	0,5	<0,00001
Τοκετός (KT, n, %)	112/190 (58,9%)	324/676 (47,9%)	0,0085
Νοσηλεία σε MENN (n, %)	77/190 (40,5%)	175/676 (25,9%)	0,0001
Έκθεση σε αντιβιοτικό (n)	127/190 (66,8%)	160/676 (23,7%)	<0,00001
ΧΜΠ (n, %)	99/190 (52,1%)	67/676 (9,9%)	<0,00001
Βραχύ σχήμα (n, %)	77/190 (40,5%)	114/676 (16,9%)	<0,00001
Παθογόνο (n, %)	104/190 (54,7%)	244/676 (36,1%)	<0,00001
Απεικόνιση (παθολογική) (n, %)	135/190 (71,1%)	199/676 (29,4%)	<0,00001
ΚΟΠ (n, % από 573 με ΚΟΓ)	88/155 (56,8%)	86/418 (20,6%)	<0,00001
Παθολογικό DMSA (n, % από 374 με DMSA)	86/136 (63,2%)	97/238 (40,8%)	0,00004
Παθολογικό US (n,% από 866 με US)	89/190 (46,8%)	149/676 (22%)	<0,00001

Διάγραμμα 1. Προγνωστικό μοντέλο για μη-*E. coli* ουροπαθογόνα. Καμπύλη ROC συνολικού μοντέλου και συνιστωσών

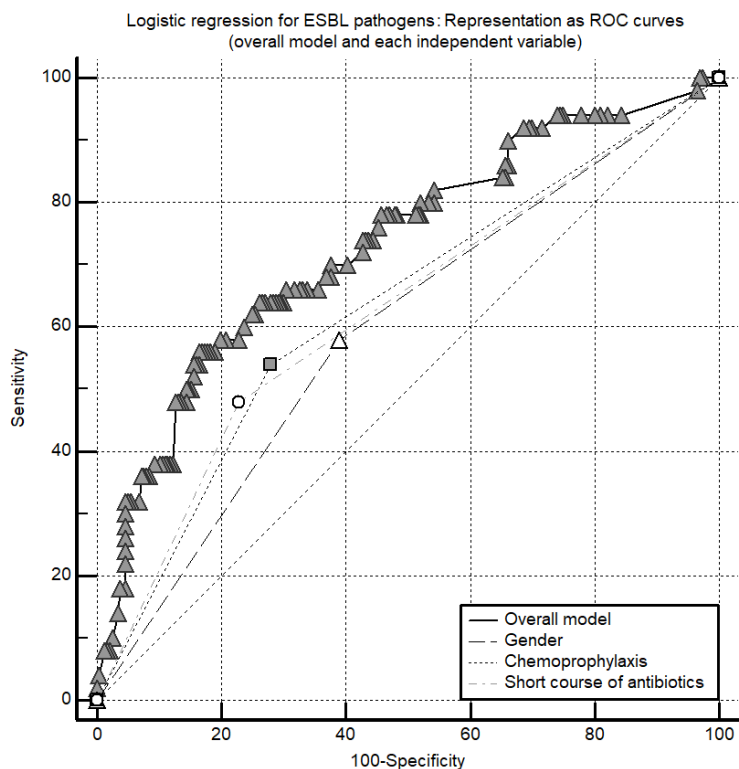


Πίνακας 8. α) Προγνωστικό μοντέλο για μη-*E. coli* ουροπαθογόνα (λογιστική παλινδρόμηση)-ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, **β)** Ευαισθησία και ειδικότητα συνολικού προγνωστικού μοντέλου

	OR	95% CI	AUC	p
Συνολικό μοντέλο			0,803	<0,0001
Φύλο	3,47	2,06-5,85	0,647	<0,0001
ΧΜΠ	2,87	1,63-5,07	0,679	0,0002
Βραχύ σχήμα αντιβιοτικών	2,74	1,55-4,82	0,638	0,0005
Παθολογικό US	2,07	1,17-3,67	0,667	0,002

	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)
Συνολικό μοντέλο	69,94	76,41	71,2	75,3	2,96	0,39

Διάγραμμα 2. Προγνωστικό μοντέλο για ESBL ουροπαθογόνα. Καμπύλη ROC συνολικού μοντέλου και συνιστωσών

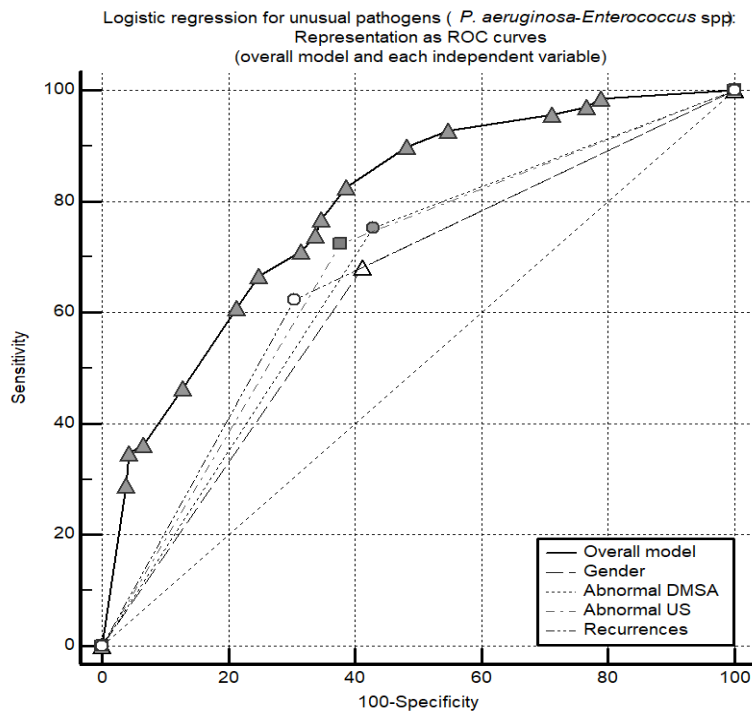


Πίνακας 9. α) Προγνωστικό μοντέλο για ESBL ουροπαθογόνα (λογιστική παλινδρόμηση)-ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, **β)** Ευαισθησία και ειδικότητα συνολικού προγνωστικού μοντέλου

	OR	95% CI	AUC	p
Συνολικό μοντέλο			0,730	<0,0001
Φύλο	2,22	1,11-4,43	0,595	0,02
ΧΜΠ	2,47	1,12-5,41	0,630	0,02
Βραχύ σχήμα αντιβιοτικών	2,38	1,15-4,90	0,626	0,01

	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)
Συνολικό μοντέλο	56	83,47	41,8	90	3,39	0,53

Διάγραμμα 3. Προγνωστικό μοντέλο για ασυνήθη στην κοινότητα (*P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp) ουροπαθογόνα. Καμπύλη ROC συνολικού μοντέλου και συνιστωσών

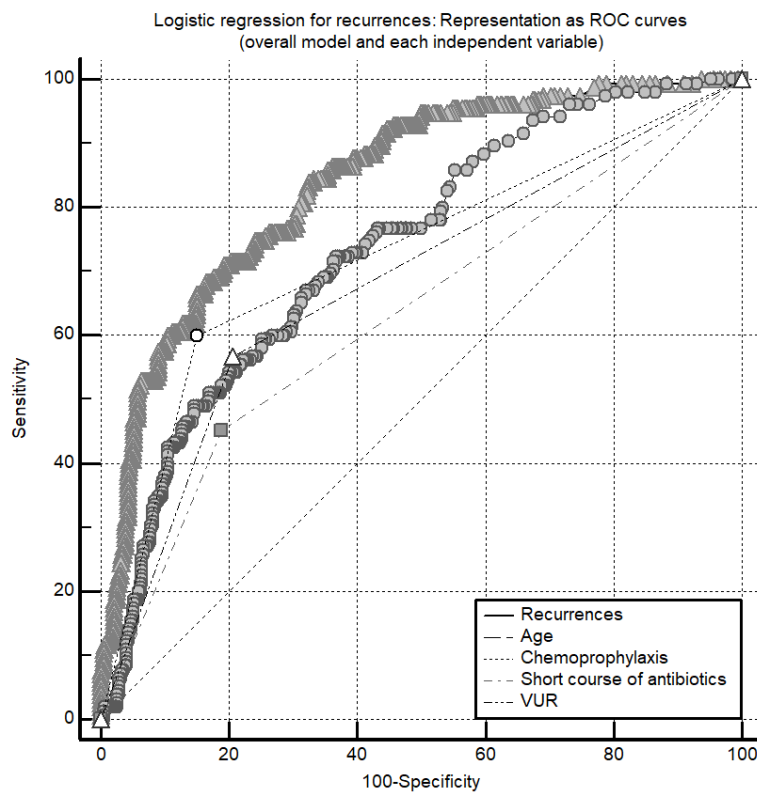


Πίνακας 10. α) Προγνωστικό μοντέλο για ασυνήθη στην κοινότητα (*P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp) ουροπαθογόνα (λογιστική παλινδρόμηση)-ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, **β)** Ευαισθησία και ειδικότητα συνολικού προγνωστικού μοντέλου

	OR	95% CI	AUC	p
Συνολικό μοντέλο			0,802	<0,0001
Φύλο	3,17	1,6-6,15	0,626	0,0006
Παθολογικό DMSA	2,34	1,10-4,98	0,662	0,026
Παθολογικό US	2,06	1,02-4,19	0,670	0,048
Υποτροπές	2,16	1,31-5,2	0,659	0,006

	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)
Συνολικό μοντέλο	79,71	70,24	37,4	93,4	2,5	0,30

Διάγραμμα 4. Προγνωστικό μοντέλο για υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Καμπύλη ROC συνολικού μοντέλου και συνιστωσών



Πίνακας 11. α) Προγνωστικό μοντέλο για υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις (λογιστική παλινδρόμηση)-ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, **β)** Ευαισθησία και ειδικότητα συνολικού προγνωστικού μοντέλου

	OR	95% CI	AUC	p
Συνολικό μοντέλο			0,819	<0,0001
Ηλικία	1,25	1,14-1,37	0,719	<0,0001
ΧΜΠ	5,02	2,79-9,02	0,699	<0,0001
Βραχύ σχήμα αντιβιοτικών	2,91	1,64-5,13	0,630	0,0002
ΚΟΠ	1,83	1,04-3,23	0,631	0,035

	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)
Συνολικό μοντέλο	74,81	77,09	65,3	84,1	3,27	0,33