



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία:**

Ευαισθησία στα αντιμικροβιακά των ουροπαθογόνων που απομονώθηκαν από παιδιά με ουρολοίμωξη και επιπτώσεις στην εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία: μία τριετής (2020 – 2022) αναδρομική μελέτη

**Master Thesis:**

Antimicrobial susceptibility of uropathogens from children with urinary tract infection and implications for empiric antibiotic treatment: a 3 year (2020-2022) retrospective study

**Τριμελής Επιτροπή:**

**Μαρία Νταλαμάγκα**, Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας – Κλινικής Βιοχημείας ΕΚΠΑ

**Χαράλαμπος Ανταχόπουλος**, Καθηγητής Παιδιατρικής – Λοιμωξιολογίας ΑΠΘ

**Ηλίας Ζιντζαράς**, Καθηγητής Βιομετρίας – Βιομαθηματικών Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Μαρία Δ. Ζιάκα**

**A.M.: 00347**

Ιούνιος 2023

*Στον αγαπημένο μου σύζυγο Κώστα*

Μεταπτυχιακή Εργασία\_Ζιάκα Μ. σελ. 1



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Πίνακας Συντμήσεων.....	5
2. Περίληψη.....	7
3. Εισαγωγή.....	11
4. Υλικό και μέθοδος.....	12
5. Αποτελέσματα.....	16
5.1 Δημογραφικά στοιχεία.....	16
5.2 Είδη απομονωθέντων ουροπαθογόνων.....	17
5.3 Ευαισθησία ουροπαθογόνων στα αντιμικροβιακά.....	17
5.3.1 <i>E. coli</i> .....	17
5.3.2 <i>Kl. Pneumoniae</i> .....	18
5.3.3 Άλλα ουροπαθογόνα.....	19
5.3.4 Εκτίμηση για το σύνολο των ουροπαθογόνων της κοινότητας.....	28
5.4 Φαινότυποι αντοχής.....	29
5.5 Geometric mean MICs για το <i>E. coli</i> .....	32
6. Συζήτηση.....	33
7. Συμπεράσματα.....	42
8. Βιβλιογραφικές αναφορές .....	43



## 1. Πίνακας Συντμήσεων

Am	Ampicillin
Amc	Amoxicillin/clavulanate
AmpC	Ambler C
CAKUT	Congenital Anomalies of Kindeys and Urinary Tract
Cf	Cefalotin
CFU	Colony-forming unit
ESBL	Extended spectrum b-lactamase
EUCAST	European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing
Fox	Cefoxitin
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase
GM	Geometric Mean
I	Intermediate
IRT	Inhibitor-resistant TEM
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
MENN	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
R	Resistant
S	Susceptible
SHV	Sulfhydryl variable
SMX-TMP	Sulfamethoxazole – Trimethoprim
Tax	Cefotaxime
Taz	Ceftazidime
TEM	Temionera
Tic	Ticarcillin
Tzp	Piperacillin/tazobactam
UTI	Urinary tract infection
VACTERL	Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-esophageal fistula, Renal anomalies, Limb abnormalities



## 2. Περίληψη

**Τίτλος:** Ευαισθησία στα αντιμικροβιακά των ουροπαθогόνων που απομονώθηκαν από παιδιά με ουρολοίμωξη και επιπτώσεις στην εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία: μία τριετής (2020 – 2022) αναδρομική μελέτη

### Εισαγωγή

Οι ουρολοιμώξεις αποτελούν σημαντική αιτία παιδικής νοσηρότητας. Η εμπειρική θεραπεία τους οφείλει να στοχεύει στην αποτελεσματική αντιμικροβιακή κάλυψη σε επιπλεγμένη ουρολοίμωξη/ουροσήψη, λαμβάνοντας ωστόσο υπόψη το διαρκώς αυξανόμενο πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής.

### Στόχος

Η επιδημιολογική καταγραφή/επικαιροποίηση του είδους/ευαισθησίας των ουροπαθогόνων παιδιατρικών ασθενών, προς πιθανή τροποποίηση των πρακτικών επιλογής της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής.

### Μέθοδοι

Αξιολογήθηκαν στο σύστημα Vitek 2, οι καλλιέργειες ούρων παιδιατρικών ασθενών Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου, για την περίοδο 2020-2022, με διαχωρισμό τους σε νοσοκομειακές και κοινότητας και μελετήθηκαν οι φαινότυποι αντοχής των συχνότερων ουροπαθогόνων.

### Αποτελέσματα

Από τις 731 ουροκαλλιέργειες, 61,8% αφορούσε ουρολοιμώξεις κοινότητας. Συχνότερα απομονώθηκε το *E.coli* (34,8-64%). Ακολούθησαν η *Kl.pneumoniae*(9,5%) στην κοινότητα και η *P.aeruginosa* (15,3-24,5%) στην πλειονότητα των νοσοκομειακών ασθενών. Στην κοινότητα, η ευαισθησία των ουροπαθогόνων βρέθηκε 43,5-48,6% για τις αμινο-/καρβοξυ-πενικιλίνες και 65,3%/68,6%/74,5%/79,3% για τις κεφαλοσπορίνες ά'γενεάς, το συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού, την κοτριμοξαζόλη και τη νιτροφουραντοΐνη αντίστοιχα. Η αντοχή στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς βρέθηκε μικρότερη του 20%, ενώ πολύ υψηλή ευαισθησία (>91%) καταγράφηκε στις αμινογλυκοσίδες και την ερταπενέμη. 11,8% του *E.coli* της κοινότητας ήταν ESBL.



### **Συμπεράσματα**

Ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού, η κοτριμοξαζόλη και οι κεφαλοσπορίνες β' γενεάς μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην εμπειρική θεραπεία των ουρολοιμώξεων, αλλά με προσοχή. Οι κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς δεν αρκούν ως μονοθεραπεία για την εμπειρική αντιμετώπιση της ουροσήψης (όπου πρέπει να συνδυάζονται με αμινογλυκοσίδη), ενώ η νιτροφουραντοΐνη είναι κατάλληλη για τη θεραπεία της κυστίτιδας.

### **Λέξεις – κλειδιά:**

Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή; επιδημιολογική καταγραφή; μικροβιακή αντοχή; ουροπαθγόνα; φαινότυποι αντοχής

## Summary:

**Title:** Antimicrobial susceptibility of uropathogens from children with urinary tract infection and implications for empiric antibiotic treatment: a 3 year (2020-2022) retrospective study

## Introduction

Urinary tract infections (UTIs) represent a significant cause of morbidity during childhood. The selection of empiric antibiotic treatment should be based both on the necessity of appropriate antimicrobial coverage in complicated UTIs/urosepsis and the awareness of increasing antibiotic resistance.

## Aim

The study was conducted to record uropathogen species isolated from children with UTIs, update their antimicrobial susceptibility and assess the necessity of alteration of empiric antibiotic treatment practices.

## Methods

Urine culture results obtained from children hospitalized with UTI, in a tertiary center, during a 3-year period (2020-2022), were evaluated using the Vitek 2 system. The analysis was based on UTI-classification as community-acquired or nosocomial. Resistance phenotypes of the most frequently isolated uropathogens were also assessed.

## Results

61,8% of cultures were obtained from children with community-acquired UTIs. *E.coli* was mostly isolated (34,8-64%), followed by *Kl.pneumoniae* (9,5%) in community-acquired or *P.aeruginosa* (15,3-24,5%) in the majority of nosocomial UTIs. Susceptibility of community-acquired uropathogens was 43,5-48,6% for amino-/carboxy-penicillins and 65,3%/68,6%/74,5%/79,3% for first-generation cephalosporins, amoxicillin/clavulanate, cotrimoxazole and nitrofurantoin. Resistance to third-generation cephalosporins was found less than 20%, whereas high susceptibility (>91%) was recorded to aminoglycosides and ertapenem. 11,8% of *E.coli* were ESBL-producing.

## **Conclusions**

Amoxicillin/clavulanate, cotrimoxazole and second-generation cephalosporins can be cautiously used for the empiric treatment of pediatric UTIs. Third-generation cephalosporins are insufficient in urosepsis, where they should be combined with an aminoglycoside. Nitrofurantoin is appropriate for cystitis.

## **Keywords:**

Antimicrobial resistance, empiric antibiotic treatment, epidemiological study, resistance phenotypes, uropathogens

### 3. Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν το δεύτερο συχνότερο είδος μικροβιακής λοίμωξης της παιδικής ηλικίας, μετά τις λοιμώξεις του αναπνευστικού (1–4). Ο επιπολασμός τους αγγίζει το 1 – 3 % στα κορίτσια και το 1 % στα αγόρια, με το 5 – 8 % των κοριτσιών και το 1 – 3 % των αγοριών να έχουν ιστορικό τουλάχιστον ενός επεισοδίου κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (5–10). Η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπισή τους είναι κριτικής σημασίας, καθώς, πέραν των άμεσων σηπτικών επιπλοκών (πυόνεφρος, περινεφρικό απόστημα, βακτηριακμία), η προσβολή του νεφρικού παρεγχύματος, ιδιαίτερα στον αναπτυσσόμενο νεφρό, μπορεί να συντελέσει στη δημιουργία νεφρικών ουλών, με απώτερη συνέπεια τη βαθμιαία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και την εγκατάσταση χρόνιας νεφρικής νόσου και των αποτόκων της (11–15). Η αντιβιοτική αγωγή επιλέγεται, αρχικά, εμπειρικά και, εν συνεχεία, οφείλει να τροποποιείται στοχευμένα, ανάλογα με την ευαισθησία του απομονωθέντος ουροπαθογόνου στα διαθέσιμα αντιμικροβιακά (16). Η άκριτη, ωστόσο, επιλογή ευρέος φάσματος αντιβιοτικών για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων, ευοδώνει την ολοένα κλιμακούμενη ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, ένα πλέον εγκατεστημένο παγκόσμιο κίνδυνο για τη δημόσια υγεία (17–22). Η κλιμάκωση της αντοχής των ουροπαθογόνων στα αντιμικροβιακά [τόσο στις αμινοπενικιλίνες (αμπικιλίνη και αμοξυκιλλίνη) και στους συνδυασμούς τους με αναστολείς της β–λακταμάσης (σουλμπακτάμη και κλαβουλανικό οξύ αντίστοιχα), όσο και στις κεφαλοσπορίνες] είναι ένα καλώς περιεγραμμένο φαινόμενο στη διεθνή βιβλιογραφία (21,23), με τις λοιμώξεις από στελέχη εντεροβακτηριοειδών που παράγουν πλασμιδιακές ευρέος φάσματος β–λακταμάσες (extended spectrum beta-lactamases – ESBLs) να έχουν λάβει πλέον διαστάσεις πανδημίας (24–26). Παρά την έκδοση πληθώρας κατευθυντήριων οδηγιών για τη διάγνωση και τη θεραπεία των ουρολοιμώξεων στα παιδιά, οι περισσότερες εστιάζουν στο διαγνωστικό σκέλος (11,27–29). Έτσι, η επιλογή της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στα καταγεγραμμένα ποσοστά αντοχής των ουροπαθογόνων της εκάστοτε γεωγραφικής περιοχής και στην περιοδική τους επικαιροποίηση, καθώς και στην παρουσία υποκείμενων συννοσηροτήτων και στο είδος της λοίμωξης (λοίμωξη της κοινότητας ή νοσοκομειακή λοίμωξη) (12,14,30–35). Δεδομένα από μονοκεντρικές μελέτες υποστηρίζουν την αύξηση των ποσοστών αντοχής των ουροπαθογόνων σε νοσοκομειακούς ή πολυνοσηλευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς, συγκριτικά με τους παιδιατρικούς ασθενείς της κοινότητας. Επισημαίνεται, ωστόσο, η σημασία της ερμηνείας των δεδομένων μικροβιακής αντοχής ανάλογα με την κατηγορία στην οποία ανήκει ο ασθενής (ασθενής της κοινότητας ή νοσοκομειακός/πολυνοσηλευόμενος), με σκοπό τη βελτιστοποίηση της χρησιμότητας της καταγραφηθείσας ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά στην επιλογή της αρχικής εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στις ουρολοιμώξεις ανάλογα με την προέλευση του ασθενούς (36).

Σκοπός της μελέτης ήταν η επιδημιολογική καταγραφή του είδους και της ευαισθησίας, στα συνήθη αντιμικροβιακά, των ουροπαθογόνων που απομονώθηκαν από παιδιατρικούς ασθενείς με ουρολοιμώξη, κατά το διάστημα από τον Ιανουάριο του 2020 έως και τον Μάρτιο του 2022, στα διάφορα παιδιατρικά τμήματα του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης “Ιπποκράτειο”, έπειτα και από κατηγοριοποίηση των ουρολοιμώξεων σε αμιγώς νοσοκομειακές και κοινότητας. Απώτερος στόχος ήταν η επικαιροποίηση των αποτελεσμάτων από την τελευταία καταγραφή στο ίδιο κέντρο την περίοδο 2002 – 2004 (37), καθώς και η διερεύνηση της αναγκαιότητας τροποποίησης των τρεχουσών πρακτικών επιλογής της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής στις ουρολοιμώξεις.

#### 4. Υλικό και μέθοδος

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, έγινε αναδρομική συλλογή των αποτελεσμάτων των θετικών καλλιέργειών ούρων παιδιατρικών ασθενών, από το αρχείο του Εργαστηρίου Βιοπαθολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης “Ιπποκράτειο”, για την περίοδο από τον Ιανουάριο του 2020 έως και τον Μάρτιο του 2022. Η προέλευση των παιδιατρικών ασθενών ήταν από το σύνολο των παιδιατρικών τμημάτων του Νοσοκομείου, δηλαδή από τις δύο Παιδιατρικές Κλινικές, τις δύο Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), την Παιδοχειρουργική Κλινική, τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) Παίδων και το Παιδοογκολογικό Τμήμα.

Ως παιδιατρικός ασθενής ορίστηκε κάθε ασθενής ηλικίας  $\leq 16$  ετών. Ως θετική, θεωρήθηκε κάθε καλλιέργεια ούρων με ανάπτυξη ενός μικροοργανισμού  $\geq 10^5$  CFU/mL για δείγματα που ελήφθησαν στο μέσο της ούρησης ή μέσω U-bag,  $\geq 10^3$  CFU/mL για δείγματα που ελήφθησαν με καθετηριασμό ουροδόχου κύστης και με οποιαδήποτε ανάπτυξη για δείγματα ούρων που ελήφθησαν με υπερηβική παρακέντηση.

Το είδος και η ευαισθησία των ουροπαθογόνων μελετήθηκαν τόσο για το σύνολο των παιδιατρικών τμημάτων, όσο και για κάθε τμήμα ξεχωριστά. Μελετήθηκαν ως ενιαίο τμήμα οι δύο Παιδιατρικές Κλινικές καθώς δεν υπήρχε ουσιαστικός λόγος διαχωρισμού. Το ίδιο έγινε και με τις 2 Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN)..

Επιπρόσθετα, σε μια προσπάθεια διαχωρισμού των ουρολοιμώξεων σε νοσοκομειακές και κοινότητας, έγινε αναζήτηση και καταγραφή των χρόνια νοσηλευόμενων παιδιών των Παιδιατρικών Κλινικών, τα οποία και κατηγοριοποιήθηκαν ως κάτωθι:

- **Κατηγορία 1:** Βαρέως πάσχοντα και μακρά νοσηλευόμενα παιδιά. Στην κατηγορία αυτή εντάχθηκαν παιδιά με βαριά υποκείμενα νοσήματα, εξαρτημένα στην πλειοψηφία τους από επεμβατικό ή μη-επεμβατικό

μηχανικό αερισμό (όπως παιδιά πάσχοντα από: επιληπτική εγκεφαλοπάθεια, ολοπροσεγκεφαλία, νωτιαία μυϊκή ατροφία, σύνδρομο Rett, σύνδρομο Dandy-Walker, προωρότητα με βρογχοπνευμονική δυσπλασία, εγκεφαλοπάθεια μετά από οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα, γλοιώμα εγκεφαλικού στελέχους, μιτοχονδριοπάθεια και άλλα μεταβολικά νοσήματα, βαριά κυανωτική συγγενής καρδιοπάθεια, υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, σύνδρομο Noonan, σύνδρομο βραχέος εντέρου)

- **Κατηγορία 2:** Παιδιά με συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος (CAKUT – Congenital Anomalies of Kidneys and Urinary Tract) (38,39) [πολυκυστική νόσος νεφρών και άλλες κυστικές νεφροπάθειες, πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός και άλλες μορφές νεφρικής δυσπλασίας, μονόνεφρος, διχοτόμος νεφρός, υδρονέφρωση, έκτοπος νεφρός, κροσσοπάθειες, σύνδρομο Dent, στένωση πυελοουρητηρικής συμβολής, κυστεο-ουρητηρική παλινδρόμηση, βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας, σύνδρομο VACTERL (Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-esophageal fistula, Renal anomalies, Limb abnormalities), νευρογενής κύστη, κλοάκη]
- **Κατηγορία 3:** Παιδιά με άλλα νεφρολογικά νοσήματα, που δεν εμπίπτουν στην κατηγορία 2 (ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, λιθίαση ουροποιητικού, νεφρική σωληναρική οξέωση, νεφρασβέστωση, IgA νεφροπάθεια, εστιακή και τμηματική σπειραματοσκληρυνση, νεφρωσικό σύνδρομο, λειτουργικές διαταραχές την κύστης).

Οι ουρολοιμώξεις των παιδιών των ανωτέρω κατηγοριών, όπως και των παιδιών των Νεογνολογικών Κλινικών, της Παιδοχειρουργικής Κλινικής, της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) Παίδων και του Παιδοογκολογικού Τμήματος κατηγοριοποιήθηκαν περαιτέρω ως **νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις**, ενώ των παιδιών των Παιδιατρικών Κλινικών χωρίς σαφές υποκείμενο νόσημα κατηγοριοποιήθηκαν ως **ουρολοιμώξεις της κοινότητας**.

Η διαδικασία της καλλιέργειας των ούρων έγινε βάσει κατευθυντήριων οδηγιών, δηλαδή ενοφθαλμισμός του δείγματος ούρων στα θρεπτικά υλικά [αιματούχο άγαρ και Mc Conkey (όπου αναπτύσσεται η πλειονότητα των Gram αρνητικών μικροβίων, οι σταφυλόκοκκοι, οι στρεπτόκοκκοι και οι εντερόκοκκοι)], επώαση στους 35° C για 24 ώρες σε ατμοσφαιρικό αέρα (η επώαση παρατείνεται στις 48 ώρες, όταν ο ασθενής παίρνει αντιμικροβιακά, σε δείγματα υπερηβικής παρακέντησης και νεφροστομίας), καταγραφή των αποικιών και υπολογισμός του αριθμού των μικροβιακών αποικιών ανά ml ούρων (CFU/ml).

Η τυποποίηση και ο έλεγχος ευαισθησίας των ουροπαθογόνων στα αντιμικροβιακά έγινε με το αυτοματοποιημένο σύστημα Vitek 2 (bioMérieux, Marcy-L'Étoile, France), βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του EUCAST (European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing).

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν όσες καλλιέργειες ούρων ανέπτυξαν μύκητα, ενώ συμπεριλήφθηκε το αποτέλεσμα μόνο της πρώτης καλλιέργειας από κάθε επεισόδιο ουρολοίμωξης. Σε περίπτωση πολλαπλών καλλιεργειών ούρων του ίδιου ασθενούς, νέο επεισόδιο ουρολοίμωξης θεωρήθηκε αυτό που απείχε χρονικά από το προηγούμενο διάστημα τουλάχιστον 30 ημέρων.

Η ευαισθησία του κάθε ουροπαθογόνου σε ένα αντιμικροβιακό, όπως αυτή προκύπτει από τον αυτόματο αναλυτή, καταγράφεται ως (S) susceptible – ευαίσθητο, (I) intermediate – ενδιάμεσης ευαισθησίας ή (R) resistant – ανθεκτικό, στο εν λόγω αντιμικροβιακό. Στην παρούσα μελέτη, η ευαισθησία των ουροπαθογόνων στο κάθε αντιμικροβιακό υπολογίστηκε ως η ποσοστιαία αναλογία των ευαίσθητων στελεχών προς το σύνολο των στελεχών [% ευαισθησίας = (S/S+I+R) x 100 %].

Για την αδρή προσπάθεια ερμηνείας, βάσει αντιβιογράμματος, των φαινότυπων αντοχής του *Escherichia coli* και της *Klebsiella pneumoniae*, χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια που αναγράφονται στους πίνακες 1 και 2, με βάση τους συνδυασμούς ευαισθησίας τους στις διάφορες β-λακτάμες (40,41).

**Πίνακας 1.** Φαινότυποι αντοχής του *E.coli* με βάση το αντιβιογράμμα

Φαινότυπος	Am	Tic	Amc	Tzp	Cf	Fox	Tax	Taz	Carbapenems
Wild type	S	S	S	S	S	S	S	S	S
b-lactamase τύπου TEM-1,2 και SHV-1 (χαμηλή έκφραση)	R	R	S	S	S/I	S	S	S	S
b-lactamase τύπου TEM-1,2 και SHV-1 (υψηλή έκφραση)	R	R	IR	IR	R	S	S	S	S
IRT (Inhibitor-Resistant TEM)	R	R	R	S/I/R	S	S	S	S	S
ESBL (Extended spectrum b-lactamase)	R	R	S/I/R	S/I/R	R	S	I/R	I/R	S
AmpC b-lactamase	R	R	I/R	I/R	I/R	I/R	I/R	I/R	S

Συντομογραφίες: (Am) ampicillin, (Tic) ticarcillin, (Amc) amoxicillin/clanulanate, (Tzp) piperacillin/tazobactam, (Cf) cefalotin, (Fox) ceftaxime, (Tax) cefotaxime, (Taz) ceftazidime, (S) susceptible, (I) intermediate, (R) resistant

**Πίνακας 2.** Φαινότυποι αντοχής της *K. pneumoniae* με βάση το αντιβιογράμμα

Φαινότυπος	Am	Tic	Amc	Tzp	Cf	Fox	Tax	Taz	Carbapenems
Wild type (K-1 or SHV-1 b-lactamase)	R	R	S	S	S	S	S	S	S
b-lactamase τύπου TEM-1,2	R	R	S/I/R	S/I/R	S/I/R	S	S	S	S
IRT (Inhibitor-Resistant TEM)	R	R	R	S/I/R	S	S	S	S	S
ESBL (Extended spectrum b-lactamase)	R	R	S/I/R	S/I/R	R	S	I/R	I/R	S
AmpC b-lactamase	R	R	I/R	I/R	I/R	I/R	I/R	I/R	S

Συντομογραφίες: (Am) ampicillin, (Tic) ticarcillin, (Amc) amoxicillin/clanulanate, (Tzp) piperacillin/tazobactam, (Cf) cefalotin, (Fox) ceftiofexime, (Tax) cefotaxime, (Taz) ceftazidime, (S) susceptible, (I) intermediate, (R) resistant

Ως αντιπροσωπευτικότερο μέγεθος για την εκτίμηση των επιπέδων της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας (minimum inhibitory concentration – MIC) ορισμένων αντιμικροβιακών για το *E.coli* (συχνότερο ουροπαθογόνο), χρησιμοποιήθηκε ο γεωμετρικός μέσος [geometric mean (GM) MIC] (42), ενώ ακολούθησε αδρή εκτίμηση της κλιμάκωσης της MIC για καθένα από τα αντιβιοτικά αυτά στην πορεία του χρόνου.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε μέσω του λογισμικού του SPSS (Statistical Package for the Social Sciences for Windows), έκδοση 26. Η δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση στατιστικά σημαντικών διαφορών ήταν το Pearson's chi-square test (ή αντίστοιχα το Fisher's exact test), με επίπεδο σημαντικότητας το 0,05 (two-sided p-value < 0,05).

Η διεξαγωγή της μελέτης έλαβε έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης "Ιπποκράτειο", με αριθμό πρωτοκόλλου 34927/13-4-2023.

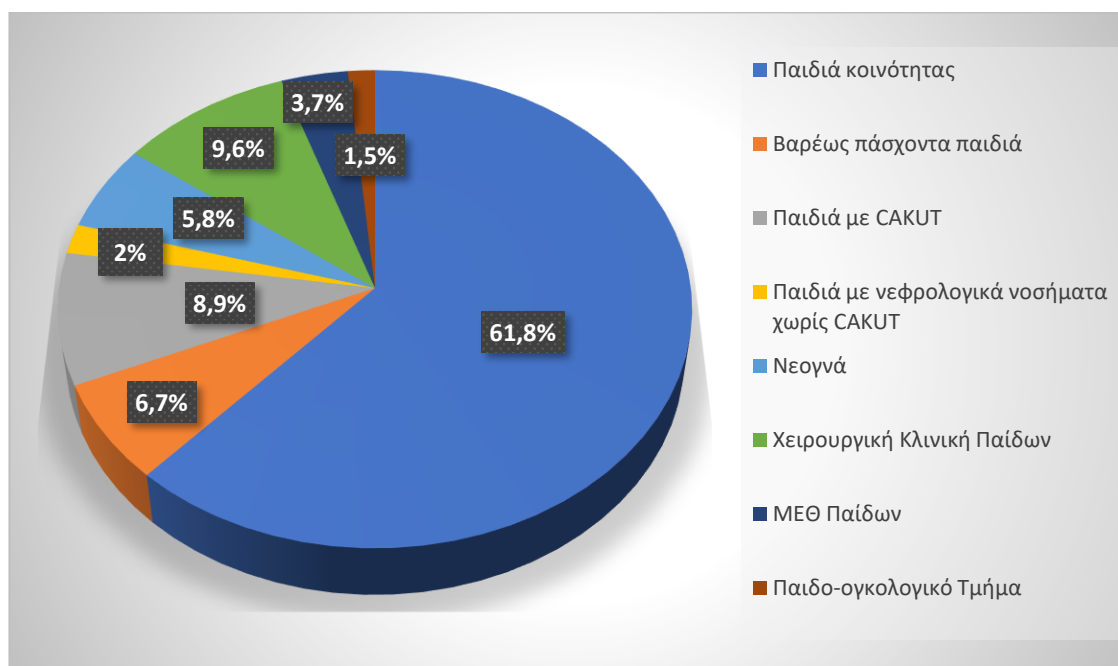


## 5. Αποτελέσματα

### 5.1. Δημογραφικά στοιχεία

Συνολικά, 731 θετικές ουροκαλλιέργειες παιδών πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Από αυτές, οι 378 (51,7 %) ανήκαν σε αγόρια και οι 353 (48,3 %) σε κορίτσια. Από το σύνολο των δειγμάτων, τα 452 (61,8 %) κατηγοριοποιήθηκαν ως προερχόμενα από την κοινότητα και τα 279 (38,2 %) ως νοσοκομειακά. Εκ των νοσοκομειακών ουρολοιμώξεων, οι 49 (17,6 %) ανήκαν σε βαρέως πάσχοντα παιδιά με μακροχρόνιες νοσηλίες, οι 65 (23,3 %) σε παιδιά με συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού (CAKUT – Congenital Anomalies of Kidneys and Urinary Tract), οι 15 (5,4 %) σε παιδιά με νεφρολογικά νοσήματα αλλά χωρίς CAKUT, οι 42 (15 %) σε νεογνά, οι 70 (25,1 %) σε παιδοχειρουργικά περιστατικά, οι 27 (9,7 %) σε ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) Παιδών και οι 11 (3,9 %) σε παιδο-ογκολογικούς ασθενείς. Η κατανομή των ουροπαθογόνων, ανάλογα με την προέλευση του ασθενούς, απεικονίζεται στο σχήμα 1.

**Σχήμα 1** Κατανομή των ουροπαθογόνων που απομονώθηκαν, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης, ανάλογα με την προέλευση των ασθενών



<sup>a</sup>CAKUT: Congenital anomalies of Kidneys and Urinary Tract

<sup>b</sup>ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

## 5.2. Είδη απομονωθέντων ουροπαθογόνων

Η κατανομή των ουροπαθογόνων, ανάλογα με την κατηγορία των ασθενών στους οποίους απομονώθηκαν, παρουσιάζεται αναλυτικά στον πίνακα 3.

Το *E.coli* αναδείχθηκε το συχνότερα απομονωθέν ουροπαθογόνο, ανεξαρτήτως προέλευσης του ασθενούς. Εντούτοις, το ποσοστό απομόνωσής του ήταν σημαντικά υψηλότερο στις ουρολοιμώξεις της κοινότητας (64 %) συγκριτικά με τις νοσοκομειακές (34,8 – 42,7 %), με εξαίρεση τους νεφρολογικούς ασθενείς χωρίς CAKUT, όπου το ποσοστό απομόνωσης του *E.coli* ανήλθε στο 53,3 %.

Το δεύτερο σε συχνότητα ουροπαθογόνο διαφοροποιήθηκε ανάλογα με τον τύπο της λοίμωξης. Στις ουρολοιμώξεις της κοινότητας, το *E.coli* ακολούθησε η *Kl. pneumoniae* (9,5 %), με τον *Proteus mirabilis* (9,1 %) και την *Pseudomonas aeruginosa* (6 %) να έπονται κατά σειρά. Η ίδια σειρά παρατηρήθηκε και στις ουρολοιμώξεις των νεφρολογικών ασθενών χωρίς CAKUT (20 %, 13,3 % και 6,7 % αντίστοιχα) και για την *Kl. pneumoniae* στα νεογνά (35,7 %). Ωστόσο, στις υπόλοιπες νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις το προφίλ διαφοροποιήθηκε ανάλογα με την προέλευση του ασθενούς. Συγκεκριμένα, στα βαρέως πάσχοντα παιδιά και στα νεφρολογικά περιστατικά με CAKUT, δεύτερο σε συχνότητα ουροπαθογόνο βρέθηκε η *P. aeruginosa* (24,5 % και 16,9 % αντίστοιχα), με την *Kl. pneumoniae* να έπεται (8,2 % και 15,4 % αντίστοιχα). Στη Χειρουργική Κλινική Παιδών, δεύτερη σε συχνότητα καταδείχθηκε και πάλι η *P. aeruginosa* (20 %), ενώ, κατά συχνότητα, ακολούθησαν ο *Pr. mirabilis* (10 %), τα στελέχη *Enterococcus* (8,5 %) και έπειτα η *Kl. pneumoniae* (7,1 %). Τα στελέχη *Enterococcus* ακολούθησαν σε συχνότητα το *E.coli* στη ΜΕΘ Παιδών (14,8 %), με την *P. aeruginosa* (11,1 %) να έπεται και την *Kl. pneumoniae* με το *Acinetobacter baumannii* να ακολουθούν με ίδιο ποσοστό απομόνωσης (7,4 %).

## 5.3. Ευαισθησία ουροπαθογόνων στα αντιμικροβιακά

### 5.3.1. *E.coli*

Η ευαισθησία του *E.coli* στα αντιμικροβιακά, ανάλογα με την κατηγορία του ασθενούς στον οποίο απομονώθηκε, παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

Τα χαμηλότερα ποσοστά ευαισθησίας για το *E.coli* στις ουρολοιμώξεις κοινότητας καταγράφηκαν για την αμπικιλίνη και τικαρκιλίνη (51,4 % και 52,9 % αντίστοιχα), με την κεφαλοθίνη να ακολουθεί (68,6 %). Σε ό,τι αφορά στους συνδυασμούς πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης, καταγράφηκε ευαισθησία 74,9 % στο συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος και 93,5 % στο συνδυασμό πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης. Η ευαισθησία στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς καταγράφηκε 84,7 %, με παρόμοια ποσοστά και για τις κινολόνες σιπροφλοξασίνη και οφλοξασίνη (88,2 % και 86,8 %). Υψηλά ποσοστά ευαισθησίας του *E.coli* της κοινότητας καταγράφηκαν στην κεφοξιτίνη (93,5 %), στις αμινογλυκοσίδες [97,2 % για την αμικασίνη, με την γενταμυκίνη (93,4 %) και την τομπραμυκίνη (91,1 %) να ακολουθούν], τη νιτροφουραντοΐνη (97,5 %) και τις

καρβαπενέμες (ευαισθησία > 98 %). Η ευαισθησία του *E.coli* των ουρολοιμώξεων κοινότητας στο συνδυασμό τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης ήταν 73,8 %. Τα ποσοστά ευαισθησίας του *E.coli* στις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα συγκριτικά με τις ουρολοιμώξεις κοινότητας, με εξαίρεση τις καρβαπενέμες, τη νιτροφουραντοΐνη, τη σιπροφλοξασίνη, την κεφταζιδίμη και το συνδυασμό πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, στα οποία δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά. Εξετάζοντας τις διαφορές ανά κατηγορία ασθενούς, αξιοσημείωτη είναι η καταγραφή στατιστικά σημαντικής διαφοράς, σε σχέση με τις ουρολοιμώξεις κοινότητας, στην ευαισθησία του *E.coli* στην ερταπενέμη, ιμιπενέμη και πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς και στην ερταπενέμη για τα παιδιά με CAKUT.

### **5.3.2. *Kl. pneumoniae***

Η ευαισθησία της *Kl. pneumoniae* στα αντιμικροβιακά, ανάλογα με την κατηγορία του ασθενούς στον οποίο απομονώθηκε, παρουσιάζεται στον πίνακα 5.

Χαμηλότερα ποσοστά ευαισθησίας καταγράφηκαν για την *Kl. pneumoniae*, συγκριτικά με το *E. coli*, για το συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (62,8 %), την κεφοξιτίνη (81,8 %), τη νιτροφουραντοΐνη (33,3 %), τις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς (67,4 %) και το συνδυασμό πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης (73,8 %). Υψηλή ευαισθησία για την *Kl. pneumoniae* καταγράφηκε στις καρβαπενέμες και την αμικασίνη (>93 %), ενώ στην κοτριμοξαζόλη το ποσοστό ευαισθησίας ήταν 79,1 %. Στις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις από το εν λόγω ουροπαθογόνο, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη αντοχή στην πλειοψηφία των ελεγχθέντων αντιμικροβιακών, συγκριτικά με την κοινότητα.

### 5.3.3. Άλλα ουροπαθογόνα

Η ευαισθησία των *Pr. mirabilis* και *Enterobacter spp.*, ανάλογα με την κατηγορία του ασθενούς στον οποίο απομονώθηκε, παρουσιάζεται στον πίνακα 5.

Ο *Pr. mirabilis* στις ουρολοιμώξεις κοινότητας παρουσίασε ικανοποιητικές ευαισθησίες στα ελεγχθέντα αντιμικροβιακά, με εξαίρεση την αμπικιλίνη (61 %), την τικαρκιλίνη (63,4 %) και το συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού (65,9 %). Στις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις, οι ευαισθησίες κινήθηκαν στα ίδια επίπεδα, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Τα είδη *Enterobacter* παρουσίασαν στην κοινότητα ευαισθησία άνω του 80 % στις κινολόνες, τις αμινογλυκοσίδες, τις καρβαπενέμες και την κοτριμοξαζόλη. Η ευαισθησία για τις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς καταδείχθηκε 72,2 – 77,8 % και 66,7 % για την τικαρκιλίνη και το συνδυασμό πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης. Μεγάλο ποσοστό αντοχής καταγράφηκε για τη νιτροφουραντοΐνη. Συγκριτικά με τις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις από το εν λόγω μικρόβιο, δεν καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την αντοχή.

Τα στελέχη *P. aeruginosa* από την κοινότητα παρουσίασαν ευαισθησία άνω του 80 % στην κεφεπίμη και άνω του 90 % στη μεροπενέμη, την αμικασίνη και την κολιμυκίνη. Εντούτοις, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ευαισθησίας των νοσοκομειακών στελεχών τόσο στην κεφεπίμη (70 %) όσο και στη μεροπενέμη (74,4 %) και, ιδίως, στα βαρέως πάσχοντα και βαριά νοσηλευόμενα παιδιά (Πίνακας 6).

Στελέχη *Enterococcus* απομονώθηκαν, κυρίως από νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις, με υψηλά ποσοστά ευαισθησίας για τη λινεζολίδη, την τιγκεκυκλίνη τη βανκομυκίνη και την τεϊκοπλανίνη (Πίνακας 7).

Το *Acinetobacter baumannii* απομονώθηκε μόνο από νοσοκομειακούς ασθενείς και η ευαισθησία του ήταν υψηλή μόνο στην κολιμυκίνη (Πίνακας 8) .

**Πίνακας 3** Είδη μικροοργανισμών που απομονώθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς του νοσοκομείου, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης, με κατηγοριοποίηση των ουρολοιμώξεων σε κοινότητας και νοσοκομειακές και επιπλέον κατανομή των νοσοκομειακών στα επιμέρους τμήματα προέλευσης

Είδος μικροοργανισμού	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)
	Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές λοιμώξεις	Νοσοκομειακές λοιμώξεις ανά τμήμα						
	Χωρίς σαφές υποκείμενο νοσημα	Σύνολο τμημάτων	Βαρέως πάσχοντα και μακρά νοσηλευόμενα παιδιά	CAKUT (Congenital Anomalies of Kidneys and Urinary Tract)	Άλλα νεφρολογικά νοσήματα	Νεογνολογικές Κλινικές	Χειρουργική Κλινική Παιδών	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών	Ογκολογικό Τμήμα Παιδών
<i>E. coli</i>	288 (64)	109 (39,1)*	17 (34,8)*	25 (39,4)*	8 (53,3)	18 (42,7)*	27 (38,8)*	10 (37)*	4 (36,3)
<b>Proteus spp.</b>	<b>42 (9,3)</b>	<b>17 (6,1)</b>	<b>4 (8,2)</b>	<b>3 (4,5)</b>	<b>2 (13,3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>7 (10)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (9,1)</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	41 (9,1)	17 (6,1)	4 (8,2)	3 (4,5)	2 (13,3)	0 (0)	7 (10)	0 (0)	1 (9,1)
<i>Proteus hauseri</i>	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Klebsiella spp.</b>	<b>54 (11,9)</b>	<b>51 (18,3)</b>	<b>5 (10,2)</b>	<b>13 (19,9)</b>	<b>3 (20)</b>	<b>16 (38,1)*</b>	<b>9 (12,8)</b>	<b>3 (11,1)</b>	<b>2 (18,2)</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43 (9,5)	40 (14,3)	4 (8,2)	10 (15,4)	3 (20)	15 (35,7)*	5 (7,1)	2 (7,4)	1 (9,1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	11 (2,4)	10 (3,6)	1 (2)	3 (4,5)	0 (0)	1 (2,4)	3 (4,3)	1 (3,7)	1 (9,1)
<i>Klebsiella planticola</i>	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
<b>Citrobacter spp.</b>	<b>6 (1,3)</b>	<b>8 (2,9)</b>	<b>4 (8,1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>2 (7,4)</b>	<b>1 (9,1)</b>
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (0,4)	3 (1,1)	3 (6,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Citrobacter freundii</i>	3 (0,7)	4 (1,4)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	1 (3,7)	1 (9,1)
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Citrobacter farmeri</i>	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)
<b>Enterobacter spp.</b>	<b>18 (4)</b>	<b>13 (4,6)</b>	<b>2 (4)</b>	<b>3 (4,5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (4,8)</b>	<b>5 (7,1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (9,1)</b>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	8 (1,8)	4 (1,4)	1 (2)	1 (1,5)	0 (0)	1 (2,4)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10 (2,2)	9 (3,2)	1 (2)	2 (3)	0 (0)	1 (2,4)	4 (5,7)	0 (0)	1 (9,1)

<b>Serratia spp.</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>5 (1,8)</b>	<b>2 (4,1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (4,8)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (3,7)</b>	<b>0 (0)</b>
<i>Serratia marsecens</i>	1 (0,2)	4 (1,4)	2 (4,1)	0 (0)	0 (0)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Serratia fonticolla</i>	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)
<b>Acinetobacter spp.</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>9 (3,3)</b>	<b>2 (4,1)</b>	<b>2 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (2,4)</b>	<b>1 (1,4)</b>	<b>2 (7,4)</b>	<b>1 (9,1)</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0,2)	8 (2,9)	2 (4,1)	2 (3)	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)	2 (7,4)	1 (9,1)
<i>Other</i>	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>27 (6)</b>	<b>43 (15,3)*</b>	<b>12 (24,5)*</b>	<b>11 (18,2)*</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>1 (2,4)</b>	<b>14 (20)*</b>	<b>3 (11,1)</b>	<b>1 (9,1)</b>
<b><i>Raoultella ornithinolytica</i></b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (1,5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b><i>Stenotroph. maltophilia</i></b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (0,8)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>(0)</b>	<b>1 (6,7)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (3,7)</b>	<b>0 (0)</b>
<b><i>Morganella morgagnii</i></b>	<b>2 (0,4)</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (1,5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b><i>Providencia rettgeri</i></b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>(0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (3,7)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Enterococcus spp.</b>	<b>3 (0,6)</b>	<b>15 (5,4)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>3 (4,5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (2,4)</b>	<b>6 (8,5)</b>	<b>4 (14,8)*</b>	<b>0 (0)</b>
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0,2)	10 (3,6)	1 (2)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	5 (7,1)	3 (11,1)*	0 (0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0,2)	4 (1,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	1 (2,4)	1 (1,4)	1 (3,7)	0 (0)
<i>Other</i>	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Staphylococcus spp.</b>	<b>7 (1,5)</b>	<b>2 (0,8)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (1,5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (2,4)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<i>Staph. aureus</i>	4 (0,9)	2 (0,8)	(0)	1 (1,5)	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Staph. haemolyticus</i>	1 (0,2)	0 (0)	(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Staph. saprophyticus</i>	2 (0,4)	0 (0)	(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Streptococcus spp.</b>	<b>2 (0,4)</b>	<b>1 (0,4)</b>	<b>(0)</b>	<b>1 (1,5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<i>Strept. mitis</i>	1 (0,2)	1 (0,4)	(0)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Strept. agalactiae</i>	1 (0,2)	0 (0)	(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Σύνολο</b>	<b>452 (100)</b>	<b>279 (100)</b>	<b>49 (100)</b>	<b>65 (100)</b>	<b>15 (100)</b>	<b>42 (100)</b>	<b>70 (100)</b>	<b>27 (100)</b>	<b>11 (100)</b>

\*p-value < 0,05, σε σύγκριση του κάθε αριθμού με τον αντίστοιχο αριθμό της στήλης 2 (λοιμώξεις κοινότητας)

**Πίνακας 4** Ευαισθησία στα αντιμικροβιακά του συνόλου των απομονωθέντων *E.coli* στους παιδιατρικούς ασθενείς του νοσοκομείου, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης, με κατηγοριοποίηση των ουρολοιμώξεων σε κοινότητας και νοσοκομειακές και επιπλέον κατανομή των νοσοκομειακών στα επιμέρους τμήματα προέλευσης

	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)
	Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές λοιμώξεις	Νοσοκομειακές λοιμώξεις ανά τμήμα						
Αντιμικροβιακός παράγοντας	Χωρίς σαφές υποκείμενο νόσημα	Σύνολο τμημάτων	Βαρέως πάσχοντα και μακρά νοσηλευόμενα παιδιά	CAKUT (Congenital Anomalies of Kidneys and Urinary Tract)	Άλλα νεφρολογικά νοσήματα	Νεογνολογικές Κλινικές	Χειρουργική Κλινική Παιδών	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών	Ογκολογικό Τμήμα Παιδών
<b>Ampicillin</b>	144/280 (51,4)	38/103* (36,9)	4/16* (25)	10/23 (43,5)	4/8 (50)	10/17 (58,8)	5/25* (20)	4/10 (40)	1/4 (25)
<b>Amoxicillin/clavulanate</b>	215/287 (74,9)	65/108* (60,2)	6/17* (35,3)	14/24 (58,3)	7/8 (87,5)	11/18 (61,1)	17/26 (65,4)	8/10 (80)	2/4 (50)
<b>Amikacin</b>	280/288 (97,2)	91/109* (83,5)	11/17* (64,7)	22/25* (88)	8/8 (100)	14/18 (77,8)	25/27 (92,6)	9/10 (90)	2/4* (50)
<b>Cefalotin</b>	144/210 (68,6)	32/67* (47,8)	4/8 (50)	5/15* (33,3)	2/3 (66,7)	9/12 (75)	9/18 (50)	2/8* (25)	1/3 (33,3)
<b>Ciprofloxacin</b>	254/288 (88,2)	90/109 (82,6)	13/17 (76,5)	22/25 (88)	7/8 (87,5)	17/18 (94,4)	22/27 (81,5)	8/10 (80)	1/4* (25)
<b>Ertapenem</b>	282/287 (98,3)	101/107 (94,4)	15/17* (88,2)	21/24* (87,5)	8/8 (100)	18/18 (100)	25/26 (96,2)	10/10 (100)	4/4 (100)
<b>Cefoxitin</b>	202/216 (93,5)	59/73* (80,8)	7/9 (77,8)	12/17* (70,6)	3/3 (100)	11/13 (84,6)	16/20 (80)	7/8 (87,5)	3/3 (100)
<b>Nitrofurantoin</b>	278/285 (97,5)	104/107 (97,2)	16/17 (94,1)	24/24 (100)	8/8 (100)	17/18 (94,4)	25/26 (96,2)	10/10 (100)	4/4 (100)

<b>Gentamycin</b>	268/287 (93,4)	92/109* (84,4)	14/17 (82,4)	20/25* (80)	8/8 (100)	15/18 (83,3)	22/27* (81,5)	9/10 (90)	4/4 (100)
<b>Imipenem</b>	276/280 (98,6)	100/106 (94,3)	13/16* (81,3)	22/24 (91,7)	8/8 (100)	17/18 (94,4)	26/26 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
<b>Ofloxacin</b>	243/280 (86,8)	78/103* (75,7)	11/16 (68,8)	17/23 (73,9)	7/8 (87,5)	16/17 (94,1)	18/25 (72)	8/10 (80)	1/4* (25)
<b>SMX-TMP</b>	211/286 (73,8)	58/109* (53,2)	11/17 (64,7)	9/25* (36)	6/8 (75)	14/18 (77,8)	11/27* (40,7)	6/10 (60)	1/4 (25)
<b>Cefotaxime</b>	243/287 (84,7)	80/107* (74,8)	12/17 (70,6)	16/24* (66,7)	7/8 (87,5)	14/18 (77,8)	22/26 (84,6)	7/10 (70)	2/4 (50)
<b>Ceftazidime</b>	244/288 (84,7)	88/109 (80,7)	13/17 (76,5)	20/25 (80)	7/8 (87,5)	16/18 (88,9)	24/27 (88,9)	6/10 (60)	2/4 (50)
<b>Ticarcillin</b>	148/280 (52,9)	42/103* (40,8)	5/16 (31,3)	12/23 (52,2)	4/8 (50)	10/17 (58,8)	6/25* (24)	4/10 (40)	1/4 (25)
<b>Tobramycin</b>	255/280 (91,1)	79/103* (76,7)	9/16* (56,3)	17/23* (73,9)	8/8 (100)	14/17 (82,4)	20/25 (80)	9/10 (90)	2/4 (50)
<b>Piperacillin/tazobactam</b>	265/287 (92,3)	94/108 (87)	11/17* (64,7)	20/24 (83,3)	7/8 (87,5)	17/18 (94,4)	26/27 (96,3)	9/10 (90)	4/4 (100)

\*p-value < 0,05, σε σύγκριση του κάθε αριθμού με τον αντίστοιχο αριθμό της στήλης 2 (λοιμώξεις κοινότητας)



**Πίνακας 5** Ευαισθησία στα αντιμικροβιακά του συνόλου των απομονωθέντων στελεχών *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* και *Enterobacter spp.* στους παιδιατρικούς ασθενείς του νοσοκομείου, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης, με κατηγοριοποίηση των ουρολοιμώξεων σε κοινότητας και νοσοκομειακές

Αντιμικροβιακός παράγοντας	<i>Proteus mirabilis</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Enterobacter spp.</i>	
	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)
	Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές λοιμώξεις	Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές λοιμώξεις	Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές λοιμώξεις
<b>Ampicillin</b>	25/41 (61)	10/17 (58,8)	0/32 (0) Ενδογενής αντοχή	0/27 (0) Ενδογενής αντοχή	0/18 (0) Ενδογενής αντοχή (AmpC β-λακταμάση)	0/11 (0) Ενδογενής αντοχή (AmpC β-λακταμάση)
<b>Amoxicillin/clavulanate</b>	27/41 (65,9)	13/17 (76,5)	27/43 (62,8)	14/37 (37,8) <sup>§</sup>	0/18 (0) Ενδογενής αντοχή (AmpC β-λακταμάση)	0/13 (0) Ενδογενής αντοχή (AmpC β-λακταμάση)
<b>Amikacin</b>	41/41 (100)	17/17 (100)	40/43 (93)	32/40 (80)	18/18 (100)	12/13 (92,3)
<b>Cefalotin</b>	25/29 (86,2)	5/5 (100)	17/27 (63)	3/15 (20) <sup>§</sup>	0/14 (0) Ενδογενής αντοχή (AmpC β-λακταμάση)	0/11 (0) Ενδογενής αντοχή (AmpC β-λακταμάση)
<b>Ciprofloxacin</b>	38/41 (92,7)	16/17 (94,1)	35/43 (81,4)	26/40 (65)	16/18 (88,9)	8/13 (61,5)
<b>Ertapenem</b>	39/41 (95,1)	17/17 (100)	40/43 (93)	23/37 (62,2) <sup>§</sup>	15/18 (83,3)	10/12 (83,3)
<b>Cefoxitin</b>	28/29 (96,6)	5/5 (100)	30/37 (81,1)	11/25 (44) <sup>§</sup>	0/14 (0) Ενδογενής αντοχή (AmpC β-λακταμάση)	0/13 (0) Ενδογενής αντοχή (AmpC β-λακταμάση)
<b>Nitrofurantoin</b>	0/30 (0) Ενδογενής αντοχή	0/5 (0) Ενδογενής αντοχή	13/39 (33,3)	8/23 (34,8)	5/14 (35,7)	4/12 (33,3)
<b>Gentamycin</b>	40/41 (97,6)	15/16 (93,8)	37/43 (86)	31/40 (77,5)	15/18 (83,3)	10/13 (76,9)
<b>Imipenem</b>	13/41 (31,7) Ποικίλου βαθμού ενδογενής αντοχή <sup>‡</sup>	12/17 (70,6)* Ποικίλου βαθμού ενδογενής αντοχή <sup>‡</sup>	31/32 (96,9)	17/30 (56,7) <sup>§</sup>	17/18 (94,4)	10/12 (83,3)
<b>Ofloxacin</b>	37/41 (90,2)	16/17 (94,1)	26/32 (81,3)	14/26 (53,8) <sup>§</sup>	16/18 (88,9)	6/11 (54,5)

<b>SMX-TMP</b>	26/41 (63,4)	13/17 (76,5)	34/43 (79,1)	23/40 (57,5) <sup>§</sup>	15/18 (83,3)	7/13 (53,8)
<b>Cefotaxime</b>	39/41 (95,1)	17/17 (100)	29/43 (67,4)	12/37 (32,4) <sup>§</sup>	14/18 (77,8)	7/12 (58,3)
<b>Ceftazidime</b>	39/41 (95,1)	17/17 (100)	29/43 (67,4)	17/40 (42,5) <sup>§</sup>	13/18 (72,2)	6/13 (46,2)
<b>Ticarcillin</b>	26/41 (63,4)	11/17 (64,7)	0/32 (0) Ενδογενής αντοχή	0/26 (0) Ενδογενής αντοχή	12/18 (66,7)	4/11 (36,4)
<b>Tobramycin</b>	41/41 (100)	16/17 (94,1)	27/32 (84,4)	21/27 (77,8)	15/18 (83,3)	7/11 (63,6)
<b>Piperacillin/tazobactam</b>	40/41 (97,6)	17/17 (100)	31/42 (73,8)	13/39 (33,3) <sup>§</sup>	12/18 (66,7)	5/13 (38,5)

\*p-value < 0,05, σε σύγκριση του κάθε αριθμού με τον αντίστοιχο αριθμό της στήλης 2 (λοιμώξεις κοινότητας από *Pr. mirabilis*)

<sup>§</sup>p-value < 0,05, σε σύγκριση του κάθε αριθμού με τον αντίστοιχο αριθμό της στήλης 4 (λοιμώξεις κοινότητας από *Kl. pneumoniae*)

<sup>‡</sup>Η ποικίλου βαθμού ενδογενής αντοχή του *Pr. mirabilis* στην ιμιπενέμη δεν επιτρέπει την αξιολόγηση της ανευρεθείσας (μη-αναμενόμενης) στατιστικά σημαντικής αύξησης της ευαισθησίας των νοσοκομειακών στελεχών στο αντιβιοτικό αυτό, συγκριτικά με τα στελέχη της κοινότητας

**Πίνακας 6** Ευαισθησία στα αντιμικροβιακά του συνόλου των απομονωθέντων στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* στους παιδιατρικούς ασθενείς του νοσοκομείου, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης, με κατηγοριοποίηση των ουρολοιμώξεων σε κοινότητας και νοσοκομειακές και επιπλέον κατανομή των νοσοκομειακών στα βασικά τμήματα προέλευσης

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)
	Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές λοιμώξεις	Βασικά επιμέρους τμήματα νοσοκομειακών ουρολοιμώξεων από <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	Χωρίς σαφές υποκείμενο νοσημα	Σύνολο τμημάτων	Βαρύως πάσχοντα και μακρά νοσηλευόμενα παιδιά	CAKUT (Congenital Anomalies of Kidneys and Urinary Tract)	Χειρουργική Κλινική Παίδων
<b>Amikacin</b>	27/27 (100)	38/43 (88,4)	10/12 (83,3)	10/11 (90,9)	12/14 (85,7)
<b>Ciprofloxacin</b>	9/27 (33,3)	12/43 (27,9)	3/12 (25)	5/11 (45,5)	3/14 (21,4)
<b>Ceftazidime</b>	9/27 (33,3)	15/43 (34,9)	3/12 (25)	7/11 (63,6)	3/14 (21,4)
<b>Piperacillin/tazobactam</b>	3/27 (11,1)	5/43 (11,6)	2/12 (16,7)	1/11 (18,2)	0/14 (0)
<b>Cefepime</b>	21/24 (87,5)	28/43* (70)	6/11 (54,5)	9/11 (81,8)	11/12 (91,7)
<b>Meropenem</b>	24/24 (100)	29/39* (74,4)	8/11* (72,7)	9/10 (90)	11/12 (91,7)
<b>Colymycin</b>	22/24 (91,7)	38/39 (97,4)	11/11 (100)	10/10 (100)	11/12 (91,7)

\*p-value < 0,05, σε σύγκριση του κάθε αριθμού με τον αντίστοιχο αριθμό της στήλης 2 (λοιμώξεις κοινότητας)

**Πίνακας 7** Ευαισθησία στα αντιμικροβιακά του συνόλου των απομονωθέντων στελεχών *Enterococcus* spp. στους παιδιατρικούς ασθενείς του νοσοκομείου, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης, με κατηγοριοποίηση των ουρολοιμώξεων σε κοινότητας και νοσοκομειακές

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)
	Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές Λοιμώξεις
<b>Ampicillin</b>	1/3 (33,3)	5/15 (33,3)
<b>Ciprofloxacin</b>	2/3 (66,7)	4/15 (26,7)
<b>Linezolid</b>	3/3 (100)	15/15 (100)
<b>Quinupristin - Daplhoprstin</b>	1/3 (33,3)	6/15 (40)
<b>Tigecycline</b>	3/3 (100)	13/15 (86,7)
<b>Teicoplanin</b>	3/3 (100)	14/15 (93,3)
<b>Vancomycin</b>	3/3 (100)	12/15 (80)
<b>Imipenem</b>	0/3 (0)	0/13 (0)

**Πίνακας 8** Ευαισθησία στα αντιμικροβιακά του συνόλου των νοσοκομειακών ουρολοιμώξεων από *Acinetobacter baumannii*, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Αριθμός (%)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Amikacin</b>	0/8 (0)
<b>Ciprofloxacin</b>	0/8 (0)
<b>Gentamycin</b>	0/8 (0)
<b>SMX-TMP</b>	1/8 (12,5)
<b>Meropenem</b>	0/8 (0)
<b>Colimycin</b>	8/9 (88,9)

### 5.3.4. Εκτίμηση για το σύνολο των ουροπαθογόνων της κοινότητας

Εξετάζοντας τη συνολική ευαισθησία των ουροπαθογόνων από ασθενείς της κοινότητας, αυτή σημειώθηκε χαμηλή για τις αμινο- και καρβοξυπενικιλίνες (43,5 % και 48,6 % αντίστοιχα), μέτρια (κατά αύξουσα σειρά) για τις κεφαλοσπορίνες α' γενεάς (65,3 %), το συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος (68,6 %) και την κοτριμοξαζόλη (74,5 %) και ίση ή μεγαλύτερη του 80 % για τα υπόλοιπα ελεγχθέντα αντιβιοτικά, με τα χαμηλότερα ποσοστά αντοχής να καταγράφονται για τα αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά και την ερταπενέμη (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9** Ευαισθησία στα αντιμικροβιακά του συνόλου των απομονωθέντων μικροοργανισμών στους ασθενείς της κοινότητας, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Αριθμός (%)
	Ευαισθησία συνόλου ουροπαθογόνων ουρολοιμώξεων κοινότητας
Ampicillin	171/393 (43,5)
Amoxicillin/clavulanic acid	282/411 (68,6)
Amikacin	426/440 (96,8)
Cefalotin	190/291 (65,3)
Ciprofloxacin	378/447 (84,6)
Ertapenem	396/410 (96,6)
Cefoxitin	269/310 (86,8)
Nitrofurantoin	303/382 (79,3)
Gentamycin	395/428 (92,3)
Imipenem	356/400 (89)
Ofloxacin	341/392 (87)
SMX-TMP	312/419 (74,5)
Cefotaxime	342/411 (83,2)
Ceftazidime	351/439 (80)
Ticarcillin	191/393 (48,6)
Tobramycin	359/394 (91,1)
Piperacillin/tazobactam	369/436 (84,6)

#### 5.4. Φαινότυποι αντοχής

Η κατανομή των φαινοτύπων αντοχής, ανάλογα με την προέλευση του ασθενούς, παρουσιάζεται στους πίνακες 10 και 11'.

Στην κοινότητα, ο συχνότερος φαινότυπος του *E.coli* καταδείχθηκε ο λεγόμενος “άγριος φαινότυπος” (51,3 %), με τα στελέχη που παράγουν χαμηλά επίπεδα β – λακταμάσης να ακολουθούν (30,1 %). Τα στελέχη *E.coli* ESBL απομονώθηκαν σε ποσοστό 11,8 %. Στις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού του “άγριου φαινοτύπου” (38,8 %) και, ιδιαίτερα στη Χειρουργική Κλινική Παιδών, όπου παρατηρήθηκε επιπλέον και σημαντική αύξηση των στελεχών που παράγουν χαμηλά επίπεδα β – λακταμάσης τύπου TEM-1,2/SHV-1. Στα παιδιά με CAKUT, τη ΜΕΘ Παιδών και το Παιδο-ογκολογικό Τμήμα, παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού των στελεχών ESBL, η οποία, ωστόσο, δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ο κλασικός “άγριος φαινότυπος” (με παραγωγή χαμηλού επιπέδου β-λακταμάσης) ήταν ο συχνότερος και για την *Kl. pneumoniae*, με σημαντική μείωση ωστόσο του ποσοστού του στις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις και ανάλογη αύξηση των στελεχών ESBL και AmpC.

**Πίνακας 10** Φαινότυποι αντοχής του συνόλου των απομονωθέντων στελεχών *E.coli* στους παιδιατρικούς ασθενείς του νοσοκομείου, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης, με κατηγοριοποίηση των ουρολοιμώξεων σε κοινότητας και νοσοκομειακές και επιπλέον κατανομή των νοσοκομειακών στα επιμέρους τμήματα προέλευσης

	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)
	Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές λοιμώξεις	Νοσοκομειακές λοιμώξεις ανά τμήμα						
Φαινότυπος	Χωρίς σαφές υποκείμενο νοσημα	Σύνολο τμημάτων	Βαρέως πάσχοντα και μακρά νοσηλεύόμενα παιδιά	CAKUT (Congenital Anomalies of Kidneys and Urinary Tract)	Άλλα νεφρολογικά νοσήματα	Νεογνολογικές Κλινικές	Χειρουργική Κλινική Παιδων	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδων	Ογκολογικό Τμήμα Παιδων
Wild type	143/279 (51,3)	38/98* (38,8)	4/13 (30,7)	10/22 (45,4)	4/8 (50)	10/18 (55,6)	5/24* (20,8)	4/10 (40)	1/3 (33,3)
Β-λακταμάση τύπου TEM-1,2 και SHV-1 (↓ έκφραση)	84/279 (30,1)	34/98 (34,7)	6/13 (46,2)	4/22 (18,2)	3/8 (37,5)	4/18 (22,2)	14/24* (58,4)	2/10 (20)	1/3 (33,3)
Β-λακταμάση τύπου TEM-1,2 και SHV-1 (↑ έκφραση)	7/279 (2,5)	5/98 (5,1)	1/13 (7,7)	2/22 (9,1)	0/8 (0)	0/18 (0)	2/24 (8,3)	0/10 (0)	0/3 (0)
IRT (Inhibitor Resistant TEM)	4/279 (1,4)	0/98 (0)	0/13 (0)	0/22 (0)	0/8 (0)	0/18 (0)	0/24 (0)	0/10 (0)	0/3 (0)
ESBL	33/279 (11,8)	14/98 (14,3)	1/13 (7,7)	4/22 (18,2)	1/8 (12,5)	1/18 (11,1)	2/24 (8,3)	3/10 (30)	1/3 (33,3)
AmpC β-λακταμάση	8/279 (2,9)	7/98 (7,1)	1/13 (7,7)	2/22 (9,1)	0/8 (0)	1/18 (11,1)	1/24 (4,2)	1/10 (10)	0/3 (0)

\*p-value < 0,05, σε σύγκριση του κάθε αριθμού με τον αντίστοιχο αριθμό της στήλης 2 (λοιμώξεις κοινότητας)

**Πίνακας 11** Φαινότυποι αντοχής του συνόλου των απομονωθέντων στελεχών *Klebsiella pneumoniae*, κατά το συνολικό χρονικό διάστημα της μελέτης, με κατηγοριοποίηση των ουρολοιμώξεων σε κοινότητας και νοσοκομειακές

Φαινότυπος	Αριθμός (%)	Αριθμός (%)
	Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές λοιμώξεις
<b>Wild type (K1 ή SHV-1 β-λακταμάση)</b>	25/39 (64,1)	8/21* (38,1)
<b>Β-λακταμάση τύπου TEM-1,2</b>	1/39 (2,6)	2/21 (9,5)
<b>IRT (Inhibitor Resistant TEM)</b>	0/39 (0)	0/21 (0)
<b>ESBL</b>	7/39 (17,9)	6/21 (28,6)
<b>AmpC β-λακταμάση</b>	6/39 (15,4)	5/21 (23,8)

\*p-value < 0,05, σε σύγκριση του κάθε αριθμού με τον αντίστοιχο αριθμό της στήλης 2 (λοιμώξεις κοινότητας)



### 5.5. Geometric mean MICs για το *E.coli*

Η κατανομή του γεωμετρικού μέσου της MICs των συνηθέστερα χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών για το *E.coli*, ανάλογα με το έτος απομόνωσης και την προέλευση του ασθενούς, παρουσιάζεται στον πίνακα 12. Παρατηρήθηκε αύξηση της MIC για το συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, για το έτος 2022, συγκριτικά τόσο με τις λοιμώξεις κοινότητας στο ίδιο έτος όσο και με τις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις των προηγούμενων ετών.

**Πίνακας 12** Geometric mean MICs για τα απομονωθέντα στελέχη *E.coli* ανά έτος, με κατηγοριοποίηση των ουρολοιμώξεων σε κοινότητας και νοσοκομειακές

Αντιμικροβιακός παραγοντας	Έτος	Geometric mean (95 % CI)	
		Λοιμώξεις κοινότητας	Νοσοκομειακές λοιμώξεις
Ampicillin	2020	2,6 (2,32 – 2,93)	2,55 (1,98 – 3,28)
	2021	2,79 (2,46 – 3,14)	3,62 (2,76 – 4,74)
	2022	2,45 (1,98 – 3,02)	-
Amoxicillin/clavulanic acid	2020	2,96 (2,65 – 3,31)	3,36 (2,71 – 4,16)
	2021	2,87 (2,6 – 3,16)	3,17 (2,7 – 3,72)
	2022	3,28 (2,57 – 3,98)	8 (-)*
Amikacin	2020	2,09 (2,02 – 2,16)	2,28 (1,97 – 2,62)
	2021	2,18 (2,07 – 2,3)	2,14 (1,99 – 2,31)
	2022	1,99 (-)	1,99 (-)
Cefoxitin	2020	4,3 (3,98 – 4,84)	5,03 (3,46 – 7,33)
	2021	4,5 (4,18 – 4,86)	4,62 (4,09 – 5,21)
	2022	4,62 (4,02 – 5,3)	4 (-)
Ciprofloxacin	2020	0,25 (0,24 – 0,26)	0,24 (-)
	2021	0,24 (-)	0,23 (0,21 – 0,25)
	2022	0,24 (-)	0,24 (-)
SMX-TMP	2020	19,99 (-)	19,99 (-)
	2021	19,99 (-)	19,99 (-)
	2022	19,99 (-)	19,99 (-)
Cefotaxime	2020	0,98 (0,96 – 1,01)	1 (-)
	2021	0,98 (0,96 – 1,01)	1 (-)
	2022	1 (-)	1 (-)

\*Στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την αντίστοιχη τιμή της στήλης 3 (λοιμώξεις κοινότητας) και τις αντίστοιχες τιμές των 2 προηγούμενων ετών (2020 και 2021)

## 6. Συζήτηση

Η παρούσα επιδημιολογική αναδρομική μελέτη είναι η πρώτη καταγραφή του είδους και της ευαισθησίας των ουροπαθογόνων παιδών σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Βόρειας Ελλάδας, στην οποία έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι υποκείμενου νοσήματος, αλλά και με το είδος του υποκείμενου νοσήματος. Η προηγούμενη γνωστή καταγραφή στο ίδιο Νοσοκομείο πραγματοποιήθηκε πριν 18 χρόνια, χωρίς να περιλαμβάνει, όμως, τον ανωτέρω διαχωρισμό.

Σε ό,τι αφορά στο είδος των ουροπαθογόνων στις λοιμώξεις της κοινότητας, πρώτο σε συχνότητα καταδείχθηκε το *E.coli* (64 %), εύρημα που συμφωνεί με την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία και αντίστοιχες μελέτες στην Ελλάδα και ανά τον κόσμο. Στην προηγούμενη αντίστοιχη καταγραφή που έγινε στο Ιπποκράτειο την περίοδο 2002 – 2004, το αντίστοιχο ποσοστό (στελεχών απομονωθέντων από τις Παιδιατρικές Κλινικές) ήταν 68,4 % (37). Στην Ελλάδα, το ποσοστό απομόνωσης του *E.coli* σε αντίστοιχες μελέτες της τελευταίας δεκαετίας καταδείχθηκε υψηλότερο, ανερχόμενο στο 76,9 % στη Θράκη (43), στο 79,2 % στη Θεσσαλία (44) και στο 75,4 % στην Κρήτη (45). Παρόμοια ποσοστά (54,2 – 79 %) καταγράφηκαν σε μελέτες χωρών υψηλού βιοτικού επιπέδου (high income), αντίστοιχου με την Ελλάδα (Τουρκία, Γερμανία, Ιταλία, Γαλλία, Σερβία, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής) (21,36,46–53), ενώ χαμηλότερα σε χώρες μέσου και χαμηλού βιοτικού επιπέδου (42,9 – 44,4 %) (54,55), καθώς και στη Σαουδική Αραβία (44,07 %) (56). Αξιοσημείωτο είναι ότι σε μελέτη του 2018 από την Ανατολική Κίνα, το *E.coli* ανέρχεται δεύτερο σε συχνότητα ουροπαθογόνο, μετά τα είδη *Enterococcus*, με ποσοστό (22,32 %) (57).

Στις ουρολοιμώξεις της κοινότητας, το *E.coli* ακολούθησαν σε συχνότητα, κατά σειρά, η *Kl. pneumoniae* (9,5 %), ο *Pr. mirabilis* (9,1 %) και η *P. aeruginosa* (6 %). Στην προηγούμενη καταγραφή του Ιπποκρατείου για τις ουρολοιμώξεις παιδών, η *P. aeruginosa* ήταν το δεύτερο συχνότερο ουροπαθογόνο (9,03 %), ακολουθούμενη από τον *Pr. mirabilis* (7,67 %) και έπειτα την *Kl. pneumoniae* (4,74 %) (37). Η τότε υπεροχή αυτή της *P. aeruginosa*, έναντι των υπολοίπων στελεχών, ενδεχόμενα αποδίδεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς των παιδιατρικών κλινικών δε διαχωρίστηκαν σε ομάδες, ανάλογα με το υποκείμενο νόσημά τους, όπως έγινε στην παρούσα μελέτη. Έτσι, το τότε ποσοστό της *P. aeruginosa* πιθανότατα να αντικατοπτρίζει την αυξημένη συμμετοχή του εν λόγω παθογόνου στις ουρολοιμώξεις παιδιών με χρόνια νεφρολογικά και άλλα νοσήματα. Στα παιδιά αυτά, η συχνότητα της χρήσης ευρέως φάσματος αντιβιοτικών, είτε ως προφύλαξη είτε θεραπευτικά για λοιμώξεις άλλων συστημάτων, συντελεί στην τροποποίηση της φυσιολογικής χλωρίδας και ευοδώνει τον αποικισμό και, εν τέλει, τη λοίμωξη από “ευκαιριακά στελέχη”, όπως η *P. aeruginosa* (58) (βλέπε παρακάτω αυξημένο ποσοστό απομόνωσης *P. aeruginosa* από τους νοσοκομειακούς ασθενείς της παρούσας μελέτης). Το καταγραφέν ποσοστό της τρέχουσας μελέτης για την *P. aeruginosa* συμβαδίζει με το αντίστοιχο ελληνικής

μελέτης από την Κρήτη (6,7 %), σχετικής με τις ουρολοιμώξεις της κοινότητας σε παιδιά, προκαλούμενες από το μικρόβιο αυτό (58). Σε αντίστοιχες ελληνικές μελέτες που προηγήθηκαν, η διαδοχή των ουροπαθογόνων της κοινότητας ήταν παρόμοια σε Θεσσαλία και Κρήτη, με μικρές διαφοροποιήσεις ως προς τα ποσοστά απομόνωσης (44,45) ενώ, σε μελέτη από τη Θράκη, δεύτερο σε συχνότητα ουροπαθογόνο καταδείχθηκε ο *Proteus* spp. (7,7 %), με την *Kl. pneumoniae* να έπεται (4,1 %) (43). Παρόμοια διαδοχή με αυτήν της παρούσας μελέτης φαίνεται ότι ακολουθούν τα απομονωθέντα ουροπαθογόνα και σε πληθώρα μελετών του εξωτερικού, με σημαντικές, ωστόσο αυξομειώσεις στα παρατηρούμενα ποσοστά, με την *Kl. pneumoniae* να απομονώνεται σε ποσοστό 7,5 – 27,8 % (49,55,59) και τα στελέχη *Proteus* spp. (με κύριο εκπρόσωπο τον *Pr. mirabilis*) σε ποσοστό 5 – 14,6 % (49,60). Ενδιαφέρον, ωστόσο, παρουσιάζει πληθώρα μελετών που καταδεικνύουν ως δεύτερο ή τρίτο επικρατέστερο ουροπαθογόνο τον *Enterococcus* spp., σε ποσοστό που κυμαίνεται από 4 – 17 % (36,46,55,56,60). Σε κάθε περίπτωση, το σύνολο των μελετών συγκλίνει ως προς το γεγονός ότι η *P. aeruginosa* δεν απομονώνεται συχνά στις ουρολοιμώξεις παιδιών στην κοινότητα, ενώ το ποσοστό της φαίνεται ότι κυμαίνεται από 1,3 έως 7 % (21,36,43–48,50,53,55–58,61). Η μόνη μελέτη στην οποία η *P. aeruginosa* αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα ουροπαθογόνο στα παιδιά της κοινότητας (12,2 %) είναι από την Αιθιοπία (54), γεγονός που καταδεικνύει πιθανώς την άκριτη χρήση αντιβιοτικών την περιοχή, με τους συγγραφείς να επισημαίνουν και την αδυναμία ενίοτε διενέργειας αντιβιογραμμάτων ως ρουτίνας, τόσο για επιδημιολογική επιτήρηση, όσο και για μετέπειτα αποκλιμάκωση της αρχικής εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στις ουρολοιμώξεις.

Σε ό,τι αφορά στις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις, το *E.coli* παραμένει το συνηθέστερο παθογόνο στο σύνολο των τμημάτων, με ποσοστό που κυμαίνεται από 34,8 – 53,3 % (σημαντικά χαμηλότερο, στα περισσότερα τμήματα, από εκείνο των λοιμώξεων κοινότητας) και που συμφωνεί με ήδη δημοσιευμένα δεδομένα για νοσοκομειακούς παιδιατρικούς ασθενείς (36). Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της προηγούμενης καταγραφής του Ιπποκρατείου, με μικρότερα όμως ποσοστά απομόνωσης του *E.coli* στη Χειρουργική Κλινική Παιδιών και τις Νεογνολογικές Κλινικές (25,5 – 27,8 %) και υψηλότερο στο Παιδοογκολογικό τμήμα (61,5 %). Εξάιρεση αποτελεί η ΜΕΘ Παιδιών, όπου στην προηγούμενη καταγραφή πρώτο σε συχνότητα ουροπαθογόνο ήταν η *P. aeruginosa* (36,7 %), με το *E.coli* (16,3 %) να έπεται του δεύτερου σε συχνότητα *A. baumannii* (24,5 %) (37). Στις υπόλοιπες νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις της παρούσας μελέτης, δεύτερο σε συχνότητα ουροπαθογόνο καταδείχθηκε η *P. aeruginosa* για τα βαρέως πάσχοντα παιδιά (24,5 %), τα παιδιά με CAKUT (16,9 %) και την Χειρουργική Κλινική Παιδιών (20 %), τα είδη *Enterococcus* για τη ΜΕΘ Παιδιών (14,8 %) και η *Kl. pneumoniae* για τα χρόνια νεφρολογικά περιστατικά χωρίς CAKUT και τα νεογνά (20 % και 35,7 % αντίστοιχα). Τα περισσότερα από αυτά τα ποσοστά παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τα αντίστοιχα των ουρολοιμώξεων κοινότητας. Τρίτη σε συχνότητα βρέθηκε

η *Kl. pneumoniae* για τα βαρέως πάσχοντα παιδιά (8,2 %) και τα παιδιά με CAKUT (15,4 %), ο *Pr. mirabilis* για τα παιδιά με χρόνια νεφρολογικά νοσήματα χωρίς CAKUT (13,3 %) και τη Χειρουργική Κλινική Παιδών (10 %) και η *P. aeruginosa* για τη ΜΕΘ Παιδών (11,1 %). Ο υψηλός επιπολασμός της *P. aeruginosa* ως ουροπαθογόνου σε χειρουργικούς ασθενείς (ιδίως έπειτα από επεμβάσεις του ουροποιητικού), σε παιδιά με υποκείμενα νοσήματα, σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα αντιβιοτική αγωγή ή λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη (και κυρίως με κεφαλοσπορίνες α' και β' γενεάς) και σε ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις έχει σαφώς περιγραφεί (30,58,61–68), όπως και του *E.coli* και της *Kl. pneumoniae* στα νεογνά (52,69). Η υψηλή συχνότητα του *Enterococcus* spp. που καταγράφηκε στη ΜΕΘ Παιδών δεν είναι η πρώτη φορά που παρατηρείται σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Σε μελέτη του 2014 από τις Η.Π.Α., καταγράφηκε επίσης ως το δεύτερο συχνότερο ουροπαθογόνο σε νοσοκομειακούς Παιδιατρικούς ασθενείς, σε ποσοστό μάλιστα υψηλότερο από αυτό που καταγράφηκε στην παρούσα μελέτη (36).

Ανατρέχοντας στην ευαισθησία του *E.coli* της κοινότητας στα αντιμικροβιακά, το ποσοστό για την αμπικιλίνη βρέθηκε 51,4 %, 74,9 % για το συνδυασμό αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, 73,8 % για την κοτριμοξαζόλη, 74,8 % για την κεφταξίμη και 80,7 % για την κεφταζιδίμη. Η αυξημένη αντοχή του *E.coli* στα δύο πρώτα αντιβιοτικά, αντικατοπτρίζει, ενδεχομένως, την αλόγιστη χρήση των αμινοπενικιλινών στον παιδιατρικό πληθυσμό της περιοχής για την προφύλαξη και θεραπεία ποικίλων λοιμώξεων, κάτι που έχει περιγραφεί και βιβλιογραφικά (30).

Με το δεδομένο ότι το αποδεκτό όριο αντοχής είναι 15 – 20 % για να μπορέσει ένα αντιβιοτικό να χρησιμοποιηθεί ως εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία (70,71), η αμπικιλίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί εμπειρικά (βάσει της παραπάνω καταγραφείσας ευαισθησίας του συχνότερα απομονωθέντος *E.coli*) στη θεραπεία των ουρολοιμώξεων παιδών. Οριακά κατάλληλος θεωρείται ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος, όπως και η κοτριμοξαζόλη. Βέβαια, η δεύτερη δεν είναι συνήθως η πρώτη θεραπευτική επιλογή, γιατί δεν είναι πάντα γνωστή η ύπαρξη επάρκειας για το ένζυμο G6PD, αλλά και γιατί η κοτριμοξαζόλη διατηρείται συνήθως εφεδρική για τη χρήση της ως χημειοπροφύλαξη.

Δυστυχώς, στα διαθέσιμα αντιβιογράμματα δεν καταγράφηκε η ευαισθησία στις κεφαλοσπορίνες β' γενεάς. Εντούτοις, με γνώμονα τις ευαισθησίες 68,6 % στις κεφαλοσπορίνες α' γενεάς και 84,7 % στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς και, με αναμενόμενη ευαισθησία αυτών της β' γενεάς ενδιάμεση των δύο παραπάνω, θα μπορούσαμε να πούμε, με επιφύλαξη, ότι για τις κεφαλοσπορίνες β' γενεάς αναμένουμε ευαισθησία παρόμοια με εκείνη (και ίσως λίγο καλύτερη) του συνδυασμού αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος.

Το καταγραφέν ποσοστό αντοχής του *E.coli* της κοινότητας στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς ( $\approx 15,3\%$ ), φαίνεται πως αντικατοπτρίζει το ποσοστό των στελεχών ESBL ή και AmpC του μικροβίου στην κοινότητα ( $14,7\%$ ). Το μέγεθος της καταγραφείσας αντοχής στην κατηγορία αυτή κεφαλοσπορινών καταδεικνύει, ίσως, ότι σε βαριές επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις ή σε ουροσήψη, δεν αρκεί η εμπειρική χορήγηση αποκλειστικά αντιβιοτικού αυτής της κατηγορίας, αλλά ότι, ίσως, θα ήταν προτιμότερο αυτό να συνδυαστεί με άλλη κατηγορία αντιβιοτικού για λόγους συνέργειας, ενδεχομένως με μία αμινογλυκοσίδη.

Η νιτροφουραντοΐνη φαίνεται να παραμένει εξαιρετική επιλογή για τις περιπτώσεις κυστίτιδας, όχι όμως για την πυελονεφρίτιδα, καθώς οι συγκεντρώσεις της στο νεφρικό παρέγχυμα δεν είναι ικανοποιητικές ( $33,72-74$ ). Τα χαμηλά ποσοστά αντοχής του αντιβιοτικού αυτού αποδίδονται πιθανότατα στην περιορισμένη χρήση του ( $75$ ).

Παρά το γεγονός ότι η τρέχουσα καταγραφή δεν είναι άμεσα συγκρίσιμη με την προηγούμενη στο Ιπποκράτειο (κυρίως λόγω του μη-διαχωρισμού στη δεύτερη των ασθενών των παιδιατρικών κλινικών σε επιμέρους συστάδες, ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι υποκείμενου νοσήματος), προκύπτουν κάποια ανησυχητικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αξιόλογη μείωση της ευαισθησίας του *E.coli* στην κοινότητα, τόσο για το συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος ( $74,9\%$  από  $84\%$ ), όσο και για τις κινολόνες ( $86,8 - 88,2\%$  από  $99\%$ ) και τις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς ( $84,7\%$  από  $93\%$ ) ( $37$ ). Τα αποτελέσματα αυτά είναι ακόμα πιο σημαντικά αν αναλογιστεί κανείς ότι, στην προηγούμενη καταγραφή, στα παιδιά των παιδιατρικών κλινικών συμπεριλαμβάνονταν και τα παιδιά με χρόνια νοσήματα και, κατά συνέπεια, μεγαλύτερη έκθεση σε ευρέος φάσματος αντιβιοτικά και, μεγαλύτερο, θεωρητικά, ποσοστό αντοχής στα αντιμικροβιακά. Συγκριτικά με μελέτες σε άλλα γεωγραφικά διαμερίσματα της Ελλάδας, παρόμοια ποσοστά ευαισθησίας έχουν καταγραφεί σε αντίστοιχη μελέτη από τη Θράκη για το σύνολο των ελεγχθέντων αντιμικροβιακών, με εξαίρεση της κεφαλοσπορίνης γ' γενεάς (ευαισθησία  $> 97\%$ ) ( $43$ ). Σε μελέτη από τη Θεσσαλία, σαφώς μεγαλύτερη ευαισθησία καταγράφεται, εκτός από τις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς ( $98,3\%$ ), και στο συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος ( $87,8\%$ ) και τη σιπροφλοξασίνη ( $98,7\%$ ) ( $44$ ), ενώ στην Κρήτη διαφορές καταγράφηκαν επίσης στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς ( $95,78\%$ ) και τη σιπροφλοξασίνη ( $96,24\%$ ) και, πρόσθετα, στην κοτριμοξαζόλη ( $82,2\%$  έναντι  $73,8\%$  στην παρούσα μελέτη). Στη Γερμανία, ευαισθησία μεγαλύτερη από  $95\%$  καταγράφηκε τόσο στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς και τη σιπροφλοξασίνη όσο και στο συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος ( $46$ ), ενώ στην Ιταλία τα ποσοστά ευαισθησίας ήταν παρόμοια με την παρούσα μελέτη με εξαίρεση, και πάλι, τις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς ( $47$ ). Στην Τουρκία, το 2015, καταγράφηκαν παρόμοια με τα τρέχοντα ποσοστά ευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, αλλά χαμηλότερα για την κοτριμοξαζόλη ( $63\%$ ) και τη

γενταμυκίνη (82 %) (48). Σε μελέτη του 2016 από την ίδια χώρα, καταγράφηκε ακόμη χαμηλότερο ποσοστό ευαισθησίας για την κοτριμοξαζόλη (56,8 %) (49), με επιπλέον πτώση του (48,5 %) το 2017 και, πρόσθετα, καταγραφείσα ευαισθησία 29,9 % για την αμπικιλίνη και 64,4 % για το συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος (21). Το 2020, τα ποσοστά ευαισθησίας του *E.coli* στα αντιμικροβιακά σημειώθηκαν ακόμη χαμηλότερα, με εξαίρεση την αμικασίνη (97,1 %), τις καρβαπενέμες (99,1 %) και τη νιτροφουραντοΐνη (94,2 %) (53). Σε μελέτη από τις Η.Π.Α, υψηλότερα ποσοστά ευαισθησίας καταγράφηκαν για τις κεφαλοσπορίνες α' (84 %) και γ' γενεάς (> 99 %) και το συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος (95 %) (36). Από την άλλη, σε χώρες όπως η Αιθιοπία αλλά και η Σαουδική Αραβία τα ποσοστά ευαισθησίας του *E.coli* στην κοινότητα κατακρημνίζονται (54–56). Η αυξημένη αντοχή του *E.coli* στα αντιμικροβιακά στις αναπτυσσόμενες χώρες, συγκριτικά με τις χώρες υψηλού εισοδήματος επιβεβαιώνεται και σε μετα-ανάλυση του 2016. Στη μελέτη αυτή, επισημαίνεται, επίσης, η αύξηση της μικροβιακής αντοχής του *E.coli* στην αμπικιλίνη σε όλες τις αναπτυγμένες χώρες (36 – 54 %). Επιπλέον, για τις χώρες με υψηλό βιοτικό επίπεδο, καταγράφεται αντοχή περίπου 30 % για την κοτριμοξαζόλη, 2 % για την κεφταζιδίμη και τη σιπροφλοξασίνη και περίπου 1 % για τη νιτροφουραντοΐνη (20).

Σε ό,τι αφορά στις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις από *E.coli*, αναμενόμενη ήταν η καταγραφή υψηλότερων ποσοστών αντοχής συγκριτικά με την κοινότητα. Στα βαρέως πάσχοντα παιδιά, εκσεσημασμένη ήταν η πτώση της ευαισθησίας τόσο στις αμινογλυκοσίδες, όσο και στους συνδυασμούς αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού, πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης και τις καρβαπενέμες. Το εύρημα αυτό αποδίδεται πιθανότατα στις πολλαπλές και παρατεταμένες νοσηλείες των παιδιών αυτών (κάτι που έχει ήδη περιγραφεί) (47), όπως και στον αποικισμό τους από πολυανθεκτικά στελέχη, λόγω της ευρείας και παρατεταμένης έκθεσης τους σε αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Στα παιδιά με CAKUT, εντύπωση προκαλεί η αύξηση της αντοχής στις αμινογλυκοσίδες, με το δεδομένο ότι θα περίμενε κανείς ελαχιστοποίηση της έκθεσης των ασθενών αυτών στα εν λόγω αντιβιοτικά, λόγω της νεφροτοξικότητάς τους. Παρόλα αυτά, η ευαισθησία που καταγράφηκε είναι υψηλότερη από εκείνη των βαρέως πασχόντων παιδιών, κάτι που ίσως καταδεικνύει την κάπως πιο περιορισμένη χρήση της κατηγορίας αυτής αντιβιοτικών στα παιδιά με CAKUT σε σχέση με τα βαρέως πάσχοντα. Αναμενόμενη θεωρείται, επιπλέον, η αυξημένη αντοχή του *E.coli* στην κοτριμοξαζόλη στους ασθενείς με CAKUT συγκριτικά με την κοινότητα, ενδεικτική της έκθεσης των παιδιών με CAKUT στο εν λόγω αντιβιοτικό στο πλαίσιο χημειοπροφύλαξης. Η αυξημένη αντοχή του *E.coli* στην κοτριμοξαζόλη και τις αμινογλυκοσίδες στους ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού βρίσκεται σε συμφωνία με την ήδη υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία (61,68,76,77). Οι σημαντικές διαφορές που σημειώθηκαν στα ποσοστά ευαισθησίας που βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη, συγκριτικά με την προηγούμενη αντίστοιχη καταγραφή, αφορούν κυρίως στη Χειρουργική Κλινική Παίδων και το Παιδο-ογκολογικό τμήμα (37). Συγκεκριμένα, στην Παιδοχειρουργική Κλινική, καταγράφηκε σημαντική αύξηση

της ευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες α' και γ' γενεάς και τα αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά και της αντοχής στις κινολόνες, κάτι που, ενδεχομένως, αντικατοπτρίζει τις αλλαγές στις πρακτικές των Χειρουργών Παιδών, σχετικά με την ευρέος φάσματος μετεγχειρητική αντιμικροβιακή αγωγή. Άλλωστε, έχει σαφώς περιγραφεί ότι η αύξηση της αντοχής του ουροπαθογόνου *E.coli* στις κινολόνες αντικατοπτρίζει την αυξημένη χρήση τους (78). Στο Παιδο-ογκολογικό τμήμα, σημαντική μείωση της ευαισθησίας καταγράφηκε στο συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος, τις κεφαλοσπορίνες α' και γ' γενεάς, τις αμινογλυκοσίδες και τις κινολόνες. Συγκριτικά με διεθνείς καταγραφές, σημαντικά αυξημένη, σε σχέση με τις Η.Π.Α., καταγράφηκε η αντοχή των νοσοκομειακών *E.coli* στο συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος, τις κεφαλοσπορίνες α' και γ' γενεάς και την κοτριμοξαζόλη (36), ενώ στην Τουρκία, τα νοσοκομειακά *E.coli* φαίνεται ότι παρουσιάζουν ικανοποιητικότερη ευαισθησία στα αντιμικροβιακά, με εξαίρεση τις αμινογλυκοσίδες (53). Σε μελέτη Νεογνολογικής Κλινικής από τη Σαουδική Αραβία, καταγράφηκαν μεγαλύτερα ποσοστά αντοχής συγκριτικά με τα παρατηρούμενα στα νεογνά στην παρούσα μελέτη, με εξαίρεση την αμπικιλίνη και την κεφοξιτίνη, όπου καταγράφηκε ευαισθησία 100 % και στα δύο αντιβιοτικά, σε μικρό, ωστόσο, δείγμα νεογνών (69).

Η ακόμη μικρότερη, συγκριτικά με το *E.coli*, καταγραφείσα ευαισθησία της *Kl. pneumoniae* στο συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος στην κοινότητα καθιστά ακόμη πιο επισφαλή την επιλογή του εν λόγω αντιβιοτικού ως εμπειρική θεραπεία στις παιδιατρικές ουρολοιμώξεις στην περιοχή ευθύνης του Ιπποκράτειου. Η καταγραφείσα αντοχή, πρόσθετα στις γ' γενεάς κεφαλοσπορίνες (32,6 %) [που επίσης αποδίδεται κυρίως στους φαινοτύπους ESBP και AmpC (33,3 %)] ενισχύει το συμπέρασμα για συνδυαστική εμπειρική αντιβιοτική αγωγή σε επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις και ουροσήψη.

Συγκριτικά με την προηγούμενη καταγραφή στο Ιπποκράτειο (37), φαίνεται ότι η αντοχή της *Kl. pneumoniae* της κοινότητας στα αντιμικροβιακά παρουσιάζει βελτίωση στο σύνολο σχεδόν των αντιβιοτικών. Σε μελέτη από τη Θράκη, ωστόσο, καταγράφονται σαφώς καλύτερες ευαισθησίες του μικροβίου, με εξαίρεση την αμικασίνη (69,2 %). Οι καταγραφείσες ευαισθησίες στην κοινότητα είναι επίσης μικρότερες από αυτές που καταγράφηκαν στη Γερμανία, την Τουρκία και της Η.Π.Α (21,36,46,48), παρόμοιες με εκείνες της Ιταλίας (47) και καλύτερες σε σχέση με τη Σαουδική Αραβία (56). Σε ό,τι αφορά στις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις, τα ποσοστά ευαισθησίας είναι σημαντικά μειωμένα σε σχέση με τις Η.Π.Α. (36), αλλά υψηλότερα από την Τουρκία, με εξαίρεση τη νιτροφουραντοΐνη (80,6 %) και το συνδυασμό πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης (56 %) (53).

Η ευαισθησία του *Pr. mirabilis* της κοινότητας στα αντιμικροβιακά δεν έχει αλλάξει από το 2004 για τα περισσότερα αντιβιοτικά, παρουσίασε, ωστόσο, ικανή μείωση για την αμπικιλίνη (61 % από 76 %), την τικαρκιλίνη (63,4 % από 82 %) και το συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος (65,9 % από 97 %) (37), πράγμα

που επισημαίνει την ανεπάρκεια των ανωτέρω αντιμικροβιακών ως εμπειρική θεραπεία. Σε άλλες ελληνικές και διεθνείς καταγραφές, αναφέρονται πολύ καλύτερες ευαισθησίες του μικροβίου στο συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος (92,3 % στη Θράκη, 100 % στη Γερμανία και την Ιταλία, 78 – 87,3 % στην Τουρκία, 96 % στις Η.Π.Α.) και χειρότερες στην γενταμυκίνη (82,4 % στη Γερμανία, 80,8 – 83 % στην Τουρκία), ενώ κάποιες καταγραφές από την Τουρκία καταδεικνύουν χαμηλότερες ευαισθησίες και στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, κεφταζιδίμη και κεφοταξίμη, και την κοτριμοξαζόλη (80,2%, 58,9 % και 35,6 % αντίστοιχα) (21,36,43,46–49).

Η ευαισθησία του *Enterobacter* spp. δε μεταβλήθηκε ιδιαίτερα από την περίοδο 2002 – 2004, με εξαίρεση τις κινολόνες, στις οποίες τότε καταγράφηκε μηδενική αντοχή (37). Εντούτοις, οι καταγραφείσες ευαισθησίες είναι χαμηλότερες από αυτές που έχουν σημειωθεί ανά τον κόσμο, τόσο στις ουρολοιμώξεις κοινότητας, όσο και στις νοσοκομειακές (21,36,46).

Οι νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις από *P. aeruginosa* ήταν σαφώς περισσότερες σε αριθμό από της κοινότητας και, λόγω του ότι δεν έγινε καταγραφή του ιστορικού πρόσφατων νοσηλειών των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, δεν μπορεί να αποκλειστεί, με βεβαιότητα, αν όσες καταγράφηκαν στην κοινότητα είναι αμιγώς εξωνοσοκομειακές ή αν προέκυψαν μετά από αποικισμό των ασθενών από το μικρόβιο σε προηγούμενη νοσηλεία τους, κάτι που έχει περιγραφεί και σε αντίστοιχη μελέτη από την Κρήτη το 2012 (58). Συγκριτικά με την προηγούμενη καταγραφή (37), παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση της αντοχής του μικροβίου σε όλα τα αντιβιοτικά, με εξαίρεση την αμικασίνη, τόσο στις λοιμώξεις κοινότητας (όπου παρατηρήθηκε βελτίωση της ευαισθησίας στην αμικασίνη), όσο και στις νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις της Χειρουργικής Κλινικής Παιδιών (όπου τα επίπεδα ευαισθησίας στην αμικασίνη δε μεταβλήθηκαν). Η στατιστικά σημαντική μείωση της ευαισθησίας της *P. aeruginosa* στη μεροπενέμη στα βαρέως πάσχοντα και μακρά νοσηλευόμενα παιδιά πιθανότατα αποδίδεται στην επιλογή του εν λόγω αντιβιοτικού, συχνά, ως εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, σε λοιμώξεις κυρίως του αναπνευστικού συστήματος, λόγω χρόνιου αποικισμού του τραχειοβρογχικού δέντρου των παιδιών αυτών από το μικρόβιο, ιδίως των εξαρτώμενων από μηχανικό αερισμό. Η αντοχή του μικροβίου στη Θεσσαλία καταγράφηκε μικρότερη με εξαίρεση την αμικασίνη (44), όπως και στη Γερμανία και τις Η.Π.Α. (36,46). Στην Τουρκία, το 2016, καταγράφηκαν υψηλότερα ποσοστά ευαισθησίας για την κεφταζιδίμη και το συνδυασμό πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης αλλά παρόμοια για την κεφεπίμη, την αμικασίνη και τη μεροπενέμη (48), με το ποσοστό αντοχής της τελευταίας να αυξάνεται το 2017 (21).

Η ευαισθησία του *Enterococcus* spp. των νοσοκομειακών λοιμώξεων παρουσιάζει μείωση σε σχέση με την προηγούμενη καταγραφή στο Ιπποκράτειο, με εξαίρεση την τεϊκοπλανίνη (37). Στις λοιμώξεις κοινότητας, καταγράφηκαν επίσης



χαμηλότερα ποσοστά ευαισθησίας συγκριτικά με άλλες πρόσφατες καταγραφές του εξωτερικού (21,36,46,47).

Εξετάζοντας τη συνολική ευαισθησία των απομονωθέντων ουροπαθογόνων της κοινότητας στα αντιμικροβιακά, τα παρατηρούμενα ποσοστά ευαισθησίας δεν επιτρέπουν τη χρήση της αμπικιλίνης ως εμπειρική θεραπεία (ευαισθησία 43,5 %). Εντούτοις, το αντιβιοτικό αυτό έχει θέση στη διενέργεια αντιβιογράμματος, για το ενδεχόμενο στοχευμένης αποκλιμάκωσης της αρχικής εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής.

Ο συνδυασμός αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος (συνολική ευαισθησία 68,6 %) και η κοτριμοξαζόλη (συνολική ευαισθησία 74,5 %) μπορούν να χρησιμοποιηθούν εμπειρικά (δεδομένης και της επίτευξης υψηλών συγκεντρώσεων των αντιβιοτικών αυτών στα ούρα) σε παιδιά με ήπια/μέτρια κλινική εικόνα ουρολοίμωξης, αλλά με προσοχή, για την πιθανότητα μη ανταπόκρισης και κλινικής επιδείνωσης.

Οι κεφαλοσπορίνες β' γενεάς, με συνολική ευαισθησία που αναμένεται ενδιάμεση αυτών της α' (65,3 %) και γ' γενεάς (80 – 83,2 %), φαίνεται ότι θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια καλή εναλλακτική για τις ήπιες και μη-επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις. Αντίθετα, στις σοβαρές – επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις και την ουροσήψη, η συνολική καταγραφείσα αντοχή στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς (16,8 – 20 %) δεν επιτρέπει την επιλογή τους ως μονοθεραπεία και, στις περιπτώσεις αυτές, σκόπιμος θα ήταν ο συνδυασμός τους με ένα αμινογλυκοσιδικό αντιβιοτικό. Άλλωστε η συνολική ευαισθησία στις αμινογλυκοσίδες παραμένει άριστη στην κοινότητα (> 91 %), παρά τη μακροχρόνια χρήση τους, καθιστώντας τις μια ικανοποιητική επιλογή για νοσηλευόμενους ασθενείς, με δεδομένη και τη δυνατότητα ενδομυϊκής χορήγησής τους, σε περίπτωση δυσκολίας φλεβικής πρόσβασης, όπως και το μονοδοσιακό τους σχήμα.

Η νιτροφουραντοΐνη (συνολική ευαισθησία ≈ 80 %) αποτελεί εξαιρετική εναλλακτική ως χημειοπροφύλαξη (δεδομένου και του στενού αντιμικροβιακού της φάσματος), αλλά και ως θεραπεία για την κυστίτιδα, ιδίως όταν υπάρχει υπόνοια από το ιστορικό του ασθενούς για λοίμωξη από στέλεχος ESBL. Για βαρύτερες ουρολοιμώξεις από τα στελέχη αυτά, παραμένουν ως εφεδρεία οι καρβαπενέμες.

Αναφορικά με τους φαινοτύπους αντοχής στα αντιμικροβιακά, το ποσοστό απομόνωσης των στελεχών ESBL για το *E.coli* και την *Kl. pneumoniae* στους ασθενείς της κοινότητας (11,8 % και 17,9 % αντίστοιχα) είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό που καταγράφηκε στη Θεσσαλία (1,9 % για το *E.coli*) (44), την Κρήτη (4,21 % για το *E.coli*) (45) και τη Γερμανία (46), όπου καταγράφηκαν μόνο σποραδικές περιπτώσεις *E.coli* ESBL ουρολοιμώξεων, κάτι που αποδόθηκε, από τους συγγραφείς, στη χρήση του συνδυασμού αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος και όχι των κεφαλοσπορινών γ' γενεάς ως αρχική εμπειρική θεραπεία στις ουρολοιμώξεις παιδών. Ίδιο ποσοστό *E.coli* ESBL καταγράφηκε στη Σαουδική Αραβία (11,86 %) (56), ενώ μεγαλύτερα

ποσοστά καταγράφηκαν στην Τουρκία (18 – 34,4 % για το *E.coli* και 27,3 – 51,7 % για την *Kl. pneumoniae*) (49,59) και την Αιθιοπία (37,5 % για το *E.coli* και 70 % για την *Kl. pneumoniae*) (55). Σε σύγκριση με την προηγούμενη καταγραφή (37), παρατηρείται αύξηση των στελεχών *E.coli* ESBL στην κοινότητα (5,3 % στην προηγούμενη καταγραφή), πράγμα ανησυχητικό, δεδομένου ότι η παρούσα καταγραφή αντικατοπτρίζει ακριβέστερα την κατηγορία αυτή ασθενών. Σε ό,τι αφορά στους φαινοτύπους της *Kl. pneumoniae* στην κοινότητα, το ποσοστό του ESBL φαινοτύπου δεν παρουσίασε μεταβολή, αυξήθηκε, όμως το ποσοστό των στελεχών που παράγουν AmpC β-λακταμάση. Η αύξηση του ποσοστού των ESBL στελεχών και για τα 2 μικρόβια στους νοσοκομειακούς ασθενείς και, ιδίως για το *E.coli*, στους ασθενείς με CAKUT, έρχεται σε συμφωνία με όσα ήδη έχουν περιγραφεί, σχετικά με την αύξηση της συχνότητας των ESBL και των πολυανθεκτικών ουροπαθογόνων σε πολυνοσηλεύομενους ασθενείς, σε ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαλείποντες καθετηριασμούς και σε άτομα που λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη ιδίως με κεφαλοσπορίνες (77,79–90).

Η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς. Αρχικά, είναι αναδρομική και μονοκεντρική. Λόγω της αναδρομικότητας, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος πληροφορίας, ενώ ο μονοκεντρικός χαρακτήρας περιορίζει κάπως τη σημασία των ευρημάτων σε εθνικό και διεθνές επίπεδο. Επιπλέον, η εξαγωγή των δεδομένων έγινε από το Εργαστήριο Βιοπαθολογίας του Γ.Ν.Θ. “Ιπποκράτειο” και από λίστες των Παιδιατρικών Κλινικών με τα ονόματα των χρόνιων περιστατικών τους. Επομένως, δεν αντλήθηκαν από το ατομικό αναμνηστικό των ασθενών και δε μελετήθηκαν πληροφορίες που αφορούν σε πρόσφατες νοσηλείες, προηγούμενα επεισόδια ουρολοιμώξεων, πρόσφατη αντιβιοτική αγωγή ή χημειοπροφύλαξη, παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τόσο το είδος των απομονωθέντων ουροπαθογόνων όσο και την ευαισθησία τους στα αντιμικροβιακά. Πρόσθετα, η αξιολόγηση των φαινοτύπων αντοχής των συχνότερων ουροπαθογόνων έγινε μόνο με βάση το αντιβιογράμμα και δεν επιβεβαιώθηκε με μοριακές μεθόδους. Τέλος, το σύντομο χρονικό διάστημα της καταγραφής δεν επέτρεψε αξιολογητή ανάλυση της διαχρονικής μεταβολής της μικροβιακής αντοχής. Παρόλα αυτά, η παρούσα καταγραφή παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για το είδος και την ευαισθησία των ουροπαθογόνων στα παιδιά της Βόρειας Ελλάδας, επισημαίνοντας σημαντικές και, εν μέρει, ανησυχητικές τάσεις αύξησης της αντοχής σε ευρέως φάσματος αντιμικροβιακά, ακόμα και για τους ασθενείς της κοινότητας. Με τον τρόπο αυτό, αποτελεί ένα χρήσιμο και επικαιροποιημένο εργαλείο για τους κλινικούς Παιδιάτρους με στόχο τη βελτιστοποίηση της πρακτικής τους σχετικά με την εμπειρική θεραπεία των ουρολοιμώξεων.

## 7. Συμπεράσματα

Το συχνότερο ουροπαθογόνο παραμένει το *E.coli*. Τα παρατηρούμενα ποσοστά ευαισθησίας δεν επιτρέπουν τη χρήση της αμπικιλίνης ως εμπειρικής θεραπείας για τις ουρολοιμώξεις. Παρόλα αυτά, το ποσοστό ευαισθησίας της αμπικιλίνης παραμένει υπολογίσιμο και είναι σκόπιμο να συμπεριλαμβάνεται στο αντιβιογράμμα, έτσι ώστε να παρέχεται η δυνατότητα αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής. Ο συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού οξέος και η κοτριμοξαζόλη μπορούν να χρησιμοποιηθούν εμπειρικά, αλλά με προσοχή και στενή παρακολούθηση του ασθενούς, όπως μάλλον και οι κεφαλοσπορίνες β' γενεάς.. Οι κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς φαίνεται πλέον ότι δεν αρκούν ως μονοθεραπεία για την αρχική, εμπειρική αντιμετώπιση ασθενών με ουροσήψη, και θα πρέπει να συνδυάζονται με μια αμινογλυκοσίδη. Η νιτροφουραντοΐνη χρησιμοποιείται κυρίως ως χημειοπροφύλαξη, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως θεραπεία για την κυστίτιδα, όπως φαίνεται από τα ποσοστά ευαισθησίας της παρούσας μελέτης. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς ή σε παιδιά με παράγοντες κινδύνου για ουρολοίμωξη από *P. aeruginosa* ή είδη *Enterococcus*, η αρχική αντιβιοτική αγωγή οφείλει να διευρύνεται ανάλογα.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης και οι παρατηρούμενες διαφοροποιήσεις σε σχέση με αντίστοιχη παλαιότερη καταγραφή καταδεικνύουν την ανάγκη περιοδικής επικαιροποίησης, σε τοπικό – περιφερειακό επίπεδο, του είδους και της ευαισθησίας των ουροπαθογόνων στα διαθέσιμα αντιβιοτικά, ιδιαίτερα στην εποχή μας, όπου η μικροβιακή αντοχή κλιμακώνεται ανησυχητικά. Τα αποτελέσματα μιας τέτοιας καταγραφής είναι απαραίτητα για τη βελτιστοποίηση των πρακτικών των κλινικών Παιδιάτρων, ως προς την αρχική εμπειρική αντιβιοτική αγωγή των ουρολοιμώξεων, με σκοπό, αφενός, τον περιορισμό της περαιτέρω αύξησης της μικροβιακής αντοχής αλλά και, αφετέρου, την αποτελεσματική αντιμικροβιακή κάλυψη σε παιδιά με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη ή ουροσήψη.

## 8. Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Quigley R. Diagnosis of urinary tract infections in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):194–8.
2. Bagga A. Urinary tract infections: evaluation and treatment. *Indian J Pediatr.* 2001;68 Suppl 3:S40-45.
3. Kourlaba G, Kourkouni E, Spyridis N, Gerber JS, Kopsidas J, Mougkou K, et al. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient paediatrics in Greece, 2010-13. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2405–8.
4. Copp HL, Shapiro DJ, Hersh AL. National ambulatory antibiotic prescribing patterns for pediatric urinary tract infection, 1998-2007. *Pediatrics.* 2011;127(6):1027–33.
5. Kliegman RM, Stanton B, ST Gene, Schor N, Behrman RE. *Nelson’s Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
6. Mohseni MJ, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S, Paydary K, Mofid V, Joudaki H, et al. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Iran J Pediatr.* 2013;23(4):430–8.
7. Habib S. Highlights for management of a child with a urinary tract infection. *Int J Pediatr.* 2012;2012:943653.
8. Tewary K, Narchi H. Recurrent urinary tract infections in children: Preventive interventions other than prophylactic antibiotics. *World J Methodol.* 2015;5(2):13–9.
9. Indian Society of Pediatric Nephrology, Vijayakumar M, Kanitkar M, Nammalwar BR, Bagga A. Revised statement on management of urinary tract infections. *Indian Pediatr.* 2011;48(9):709–17.
10. Hameed T, Al Nafeesah A, Chishti S, Al Shaalan M, Al Fakeeh K. Community-acquired urinary tract infections in children: Resistance patterns of uropathogens in a tertiary care center in Saudi Arabia. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2019;6(2):51–4.
11. SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20163026.
12. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr.* 2020;109(2):236–47.
13. Beetz R, Bachmann H, Gatermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, et al. [Urinary tract infections in infants and children -- a consensus on diagnostic, therapy and prophylaxis]. *Urologe A.* 2007;46(2):112, 114–8, 120–3.

14. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol*. 2021;17(2):200–7.
15. Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*. 1989;299(6701):703–6.
16. Shah G, Upadhyay J. Controversies in the diagnosis and management of urinary tract infections in children. *Paediatr Drugs*. 2005;7(6):339–46.
17. Kim YH, Yang EM, Kim CJ. Urinary tract infection caused by community-acquired extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(3):260–6.
18. U.S. department of health and human services: centers for disease control and prevention. Antibiotic resistance trends in the United States. 2013;
19. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):1053–8.
20. 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;352:i939.
21. Erol B, Culpan M, Caskurlu H, Sari U, Cag Y, Vahaboglu H, et al. Changes in antimicrobial resistance and demographics of UTIs in pediatric patients in a single institution over a 6-year period. *J Pediatr Urol*. 2018;14(2):176.e1-176.e5.
22. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74(3):417–33.
23. Schmiemann G, Gágyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice--an observational study. *BMC Urol*. 2012;12:33.
24. Eshetie S, Unakal C, Gelaw A, Ayelign B, Endris M, Moges F. Multidrug resistant and carbapenemase producing Enterobacteriaceae among patients with urinary tract infection at referral Hospital, Northwest Ethiopia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:12.
25. Chander A, Shrestha CD. Prevalence of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary isolates in a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal. *BMC Res Notes*. 2013;6:487.
26. E. Mehesh, D. Ramesh, V. A. Indumathi, M. W. Khan, P. S. Kumar, K. Punith. Risk factors for community acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria. *JACM*. 2010;(11):271–6.

27. EAU Guidelines on Paediatric Urology - INTRODUCTION - Uroweb [Internet]. Uroweb - European Association of Urology. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology>
28. Overview | Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224>
29. Society CP. Urinary tract infection in infants and children: Diagnosis and management | Canadian Paediatric Society [Internet]. Available from: <https://cps.ca/en/documents/position/urinary-tract-infections-in-children>
30. Lashkar MO, Nahata MC. Antimicrobial Pharmacotherapy Management of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *J Pharm Technol.* 2018;34(2):62–81.
31. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr.* 2015;174(6):783–90.
32. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, et al. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr.* 2012;101(5):451–7.
33. SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION, Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, et al. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20163026.
34. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management [Internet]. London: RCOG Press; 2007. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50606/>
35. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017;13(6):567–73.
36. Saperston KN, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. A comparison of inpatient versus outpatient resistance patterns of pediatric urinary tract infection. *J Urol.* 2014;191(5 Suppl):1608–13.
37. Η. Ιωσηφίδης, Ε. Φαρμάκη, Χ. Ανταχόπουλος, Μ. Τσιβτανίδου, Ε. Ροηλίδης. Μικρόβια που απομονώθηκαν από παιδιατρικούς ασθενείς με ουρολοίμωξη κατά το διάστημα 2002-2004: ευαισθησία στα αντιμικροβιακά. 2006;(18):148–55.

38. Palacios Loro ML, Segura Ramírez DK, Ordoñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician. *An Pediatr (English version) (Barc)*. 2015;83(6):442.e1-442.e5.
39. Stonebrook E, Hoff M, Spencer JD. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Clinical Review. *Curr Treat Options Pediatr*. 2019;5(3):223–35.
40. Κωνσταντίνα Τζανέτου. Ερμηνεία αντιβιογράμματος, φαινοτυπικές δοκιμασίες και μηχανισμοί αντοχής. 2011;56(3):131–59.
41. De Angelis G, Del Giacomo P, Posteraro B, Sanguinetti M, Tumbarello M. Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of  $\beta$ -Lactam Resistance in Enterobacteriaceae. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5090.
42. Davies BI. The importance of the geometric mean MIC. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25(3):471–2.
43. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Panopoulou M, Tsouvala E, Tsalkidis A, Chatzimichael A, et al. Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalised children with community-acquired urinary tract infections in Thrace, Greece. *J Glob Antimicrob Resist*. 2015;3(2):85–90.
44. Vazouras K, Velali K, Tassiou I, Anastasiou-Katsiardani A, Athanasopoulou K, Barbouni A, et al. Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:4–10.
45. Kalaitzidou I, Ladomenou F, Athanasopoulos E, Anatoliotaki M, Vlachaki G. Susceptibility patterns of uropathogens identified in hospitalized children. *Pediatr Int*. 2019;61(3):246–51.
46. Raupach T, Held J, Prokosch HU, Rascher W, Zierk J. Resistance to antibacterial therapy in pediatric febrile urinary tract infections—a single-center analysis. *J Pediatr Urol*. 2020;16(1):71–9.
47. Montagnani C, Tersigni C, D’Arienzo S, Miftode A, Venturini E, Bortone B, et al. Resistance Patterns from Urine Cultures in Children Aged 0 to 6 Years: Implications for Empirical Antibiotic Choice. *Infect Drug Resist*. 2021;14:2341–8.
48. Yilmaz Y, Tekkanat Tazegun Z, Aydin E, Dulger M. Bacterial Uropathogens Causing Urinary Tract Infection and Their Resistance Patterns Among Children in Turkey. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(6):e26610.
49. Konca C, Tekin M, Uckardes F, Akgun S, Almis H, Bucak IH, et al. Antibacterial resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infection: Overview. *Pediatrics International*. 2017;59(3):309–15.
50. Yolbaş I, Tekin R, Kelekci S, Tekin A, Okur MH, Ece A, et al. Community-acquired urinary tract infections in children: pathogens, antibiotic susceptibility and seasonal changes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(7):971–6.

51. Urinary tract infections in hospital pediatrics: many previous antibiotherapy and antibiotics resistance, including fluoroquinolones - PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512734/>
52. Peco-Antić A, Paripović D, Buljugić S, Krusčić D, Spasojević B, Cvetković M, et al. Antibiotic resistance of uropathogens in newborns and young children with acute pyelonephritis. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(3–4):179–83.
53. Demir M, Kazanasmaz H. Uropathogens and antibiotic resistance in the community and hospital-induced urinary tract infected children. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;20:68–73.
54. Zerefaw G, Tadesse S, Derby A. Bacterial Uropathogens, Antimicrobial Susceptibility Profile and Associated Factors among Pediatric Patients in Bahir Dar, Northwest Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2022;32(1):81–92.
55. Agegnehu A, Worku M, Nigussie D, Lulu B, Tadesse BT. Pediatric Febrile Urinary Tract Infection Caused by ESBL Producing Enterobacteriaceae Species. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6679029.
56. Alzahrani MA, Sadoma HHM, Mathew S, Alghamdi S, Malik JA, Anwar S. Retrospective Analysis of Antimicrobial Susceptibility of Uropathogens Isolated from Pediatric Patients in Tertiary Hospital at Al-Baha Region, Saudi Arabia. *Healthcare (Basel).* 2021;9(11):1564.
57. Wang J, He L, Sha J, Zhu H, Huang L, Zhu X, et al. Etiology and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Pediatrics International.* 2018;60(5):418–22.
58. *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection in children: risk factors and outcomes - PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22114821/>
59. Kurt-Şükür ED, Özçakar ZB, Doğan Ö, Öztürk M, Karaman M, Çakar N, et al. The changing resistance patterns of bacterial uropathogens in children. *Pediatrics International.* 2020;62(9):1058–63.
60. Garraffo A, Marguet C, Checoury A, Boyer S, Gardrat A, Houivet E, et al. Urinary tract infections in hospital pediatrics: many previous antibiotherapy and antibiotics resistance, including fluoroquinolones. *Med Mal Infect.* 2014;44(2):63–8.
61. Nateghian AR, Karaji S, Zamani K. A decade of trends in the distribution and antimicrobial susceptibility of prevalent uropathogens among pediatric patients from Tehran, Iran during 2005-2016. *Asian J Urol.* 2021;8(3):253–9.
62. Ozumba UC. Urinary tract infections in children due to *Pseudomonas aeruginosa* in Enugu, Nigeria. *J Trop Pediatr.* 1998;44(5):315–6.
63. 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;54(5):479–83.

64. 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;23(5):765–8.

65. 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;36(5):421–6.

66. Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A, Dien SL, Lau VH, Chahal P, et al. Uropathogens and host characteristics. *J Clin Microbiol*. 2008;46(12):3980–6.

67. Antachopoulos C, Ioannidou M, Tratselas A, Iosifidis E, Katragkou A, Kadiltzoglou P, et al. Comparison of cotrimoxazole vs. second-generation cephalosporins for prevention of urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(12):2271–6.

68. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ, et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics*. 2008;122(6):1212–7.

69. Bazaid AS, Aldarhami A, Gattan H, Barnawi H, Qanash H, Alsaif G, et al. Antibiogram of Urinary Tract Infections and Sepsis among Infants in Neonatal Intensive Care Unit. *Children (Basel)*. 2022;9(5):629.

70. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases - PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/>

71. Manthous CA, Amoateng-Adjepong Y. Empiric antibiotic use and resistant microbes. A “catch-22” for the 21st century. *Chest*. 2000;118(1):9–11.

72. Kher KK, Leichter HE. *Clinical Pediatric nephrology*. 6th ed. Singapore: McGraw-Hill Inc.: Kher KK, Mekker SP; 1992. 277–321 p.

73. Verrier Jones K. Antimicrobial treatment for urinary tract infections. *Arch Dis Child*. 1990;65(3):327–30.

74. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol*. 2004;172(2):448–53.

75. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Peleg AY. Nitrofurantoin and fosfomycin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr*. 2019;42(1):14–9.

76. 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;55(1):19–28.
77. 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;160(10):1436–40.
78. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):869–75.
79. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(5):399–405.
80. Albaramki JH, Abdelghani T, Dalaeen A, Khair Ahmad F, Alassaf A, Odeh R, et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. *Pediatr Int*. 2019;61(11):1127–32.
81. Uyar Aksu N, Ekinçi Z, Dündar D, Baydemir C. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatr Int*. 2017;59(2):176–80.
82. Birgy A, Levy C, Bidet P, Thollot F, Derckx V, Béchet S, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2949–56.
83. Bryce A, Costelloe C, Wootton M, Butler CC, Hay AD. Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary *Escherichia coli* in children in primary care: prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5):1359–67.
84. Winstanley TG, Limb DI, Eggington R, Hancock F. A 10 year survey of the antimicrobial susceptibility of urinary tract isolates in the UK: the Microbe Base project. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(4):591–4.
85. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):924–8.
86. 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;125(4):664–72.

87. 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;298(2):179–86.
88. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1748–59.
89. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122(5):1064–71.
90. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ*. 1999;319(7218):1173–5.