



**ΑΝΟΙΚΤΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

## **ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ MASTER**

**Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος στα  
παιδιά και το κόστος-αποτελεσματικότητας  
του απεικονιστικού ελέγχου**

**ΗΛΕΚΤΡΑ ΑΘ. ΖΙΩΓΑ-ΔΑΟΥΤΗ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ  
Δρ. ΡΩΞΑΝΗ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ**

**Λευκωσία, Φεβρουάριος, 2012**

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»

**ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ MASTER**

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος στα  
παιδιά και το κόστος-αποτελεσματικότητας  
του απεικονιστικού ελέγχου

**ΗΛΕΚΤΡΑ ΑΘ. ΖΙΩΓΑ-ΔΑΟΥΤΗ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ  
Δρ. ΡΩΞΑΝΗ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ**

**Λευκωσία, Φεβρουάριος, 2012**

Αφιερώνεται στους Νέους Γιατρούς.

Ο γιατρός θα πρέπει να χρησιμοποιεί τη σύγχρονη τεχνολογία προς όφελος αποκλειστικά του αρρώστου και όχι να χειραγωγείται από αυτήν. Θα πρέπει να ανθίσταται στον «τεχνολογικό τεινισμό» των ημερών μας που τείνει να αντικαταστήσει την κλινική σκέψη και κρίση με την άκριτη παραγγελία περιττών διαγνωστικών εξετάσεων και τη χρήση, αρκετά συχνά, αναποτελεσματικών θεραπευτικών μεθόδων, απλώς και μόνον διότι υφίσταται η τεχνολογική δυνατότητα.

Ελ. Ανευλαβής.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	5
<b>ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ</b> .....	7
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	8
<b>ABSTRACT</b> .....	9
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</b>	
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	10
1.1 Ουρολοιμώξεις.....	14
1.1.2 Εισαγωγικές έννοιες-ορισμοί.....	15
1.1.3 Επιδημιολογία.....	16
1.1.4 Αιτιολογία.....	17
1.1.5 Παθογένεια.....	17
1.1.6 Κλινική εικόνα.....	18
1.2 Διαγνωστική προσέγγιση .....	19
1.2.1 Γενική ούρων.....	19
1.2.2 Καλλιέργεια ούρων.....	20
1.2.3 Διάκριση του επιπέδου ουρολοιμώξης.....	21
1.2.4 Η συμβολή της γενικής ούρων στη στρατηγική της αντιμετώπισης της ουρολοιμώξης.....	22
1.3 Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.....	24
1.3.1 Κυστεοουρητηρική συμβολή και κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.....	24
1.3.2 Συχνότητα.....	25
1.3.3 Ταξινόμηση.....	25
1.3.4 Ενδονεφρική παλινδρόμηση.....	27
1.4 Νεφρικές ουλές, ουρολοιμώξεις και κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.....	29
1.4.1 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικών ουλών.....	31
1.4.2 Αυτόματα ίαση της Κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης.....	32
1.5 Απεικονιστική διερεύνηση ουρολοιμώξης.....	33
1.5.1 Υπερηχογράφημα ουροποιητικού.....	33
1.5.2 Κλασική κυστεοουρηθρογραφία.....	34
1.5.3 Ραδιοϊσοτοπική κυστεοουρηθρογραφία.....	34
1.5.4 Στατικό σπινθηρογράφημα DMSA.....	35
1.6 Συμπερασματικές παρατηρήσεις.....	36

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **Η ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ**

2.1 Εισαγωγή-Έννοια της οικονομικής αξιολόγησης.....	37
2.2 Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας.....	38
2.3 Στάδια οικονομικής αξιολόγησης.....	40
2.4 Ανάλυση και υπολογισμός του κόστους.....	42
2.4.1 Υπολογισμός του πρόσθετου κόστους.....	44
2.4.2 Χρονική αντιστοιχία κόστους-οφέλους.....	45
2.4.3 Ανάλυση ευαισθησίας.....	46
2.4.4 Οπτική γωνία ανάλυσης .....	47
2.5 Συμπερασματικές παρατηρήσεις.....	48

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### **ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ**

3.1 Εισαγωγή.Νέες τάσεις απεικονιστικής διερεύνησης των παιδιών με ουρολοίμωξης.....	49
3.2 Στρατηγική απεικονιστικού ελέγχου, σύμφωνα με τις οδηγίες του NICE 2007.....	50
3.3 Άλλες βιβλιογραφικές προσεγγίσεις απεικονιστικού ελέγχου ουρολοίμωξης.....	53
3.4 Συμπερασματικές παρατηρήσεις.....	65

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

### **ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

4.1 Κατασκευή δενδροειδούς διαγράμματος λήψης αποφάσεων.....	66
4.2 Περιγραφή δείγματος ασθενών.....	70
4.3 Κλινικά αποτελέσματα της έρευνας.....	72
4.4 Υπολογισμός κόστους.....	77
4.5 Συμπεράσματα.....	89
<b>5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>94</b>

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα της μελέτης αυτής, *Δρα Ρωζάνη Καραγιάννη*, που παρά το νεαρό της ηλικίας της σε σχέση με μένα, στάθηκε δίπλα μου με τις πολύτιμες συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής. Μου διέθεσε απεριόριστο χρόνο από την προσωπική και επαγγελματική της ζωή, έδειξε υπομονή και κατανόηση και με εισήγαγε στην επιστημονική σκέψη δίνοντάς μου μοναδικές ευκαιρίες για έρευνα και μελέτη της βιβλιογραφίας. Της είμαι ευγνώμων και για την τελική διόρθωση του κειμένου, τις υποδείξεις, τη διακριτικότητα και την ευγένειά της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τον κ. *Κωνσταντίνο Κολλιό*, Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Νεφρολογίας της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης, για το χρόνο που μου διέθεσε και τη βοήθεια και συμβουλές που μου παρείχε για τη συγγραφή του Ιατρικού μέρους της διατριβής και τη *Δρα Μαρία Μπαντουράκη*, Διευθύντρια του Παιδοακτινολογικού εργαστηρίου του ίδιου νοσοκομείου, για την καλοσύνη της να μου διαθέσει το αρχείο του απεικονιστικού ελέγχου που αφορούσε τα παιδιά της Κλινικής μας.

Επίσης, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω από τα βάθη της καρδιάς μου τις θερμές μου ευχαριστίες στη *Δρα Χριστίνα Οικονομοπούλου*, καθηγήτριά μου στη ΘΕ 51ΔΜΥ, για τη στήριξη που μου παρείχε σε όλο το διάστημα της εκπαίδευσής μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Διοίκησης Μονάδων Υπηρεσιών Υγείας» του ΑΠΚΥ.

Ευχαριστίες εκφράζω επίσης στην κα *Γεωργία Βλαχάκη* και τον κ. *Πέτρο Ρούσσο* και κα *Αικατερίνη Γιαννούση*, διοικητικούς υπαλλήλους του γραφείου μισθοδοσίας και του γραφείου κίνησης ασθενών του Γ.Ν.Χαλκιδικής, αντίστοιχα που μου διέθεσαν τα στοιχεία όσον αφορά στην αποζημίωση (μικτό ωρομίσθιο) που λαμβάνουν οι ανά ειδικότητα λειτουργοί της δημόσιας υγείας και τα κόστη νοσηλείας, των μικροβιολογικών εργαστηριακών εξετάσεων και του απεικονιστικού ελέγχου που χρεώνει το Δημόσιο Νοσοκομείο.

Ευχαριστώ πολύ και τον φιλόλογο κύριο *Κωνσταντίνο Σύγγελη* για την επιμέλεια του κειμένου. Τελευταία στη σειρά αλλά όχι και στη σημασία, ευχαριστώ την οικογένειά μου, χωρίς την ενθάρρυνση και τη συμπαράσταση της οποίας δεν θα ήταν δυνατή η αποπεράτωση του μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΟΥΛ : Ουρολοίμωξη

ΟΠΝ : Οξεία πυελονεφρίτιδα

ΝΟΥ : Νεφρικές ουλές

ΤΣΝΑ: Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια

ΜΝΒ : Μόνιμη νεφρική βλάβη

ΚΟΠ : Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση

ΤΚΕ : Ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών

CRP : C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

CFU : Colony Forming Unit

ΥΧ : Υπερηχογράφημα

ΚΟΥΓ: Κυστεοουρηθρογραφία

DMSA: <sup>99</sup>Tc-Dimercaptosuccinic acid σπινθηρογράφημα νεφρών

IVP: Ενδοφλέβια πυελογραφία.

CEA : Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Οι ουρολοιμώξεις συνεχίζουν να απασχολούν τον παιδίατρο διότι παραμένουν ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας σε επίπεδο συχνότητας στα παιδιά. Το μεγάλο ενδιαφέρον για τις ουρολοιμώξεις έγκειται στο ότι αυτές μπορούν να προκαλέσουν απώλεια του νεφρικού παρεγχύματος και να δημιουργήσουν μόνιμες νεφρικές βλάβες με απώτερες συνέπειες την υπέρταση και τη νεφρική ανεπάρκεια.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Της παρούσας μελέτης είναι η αποτίμηση του κόστους και του οφέλους από την εφαρμογή εναλλακτικών λύσεων του απεικονιστικού ελέγχου και η ανάδειξη της καλύτερης στρατηγικής για τη διερεύνηση των παιδιών με ουρολοίμωξη η οποία, με βάση τις υπάρχουσες ξένες μελέτες, χαρακτηρίζεται από το υψηλό κόστος.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Προκειμένου να αναδειχθεί η σχέση αυτή και να επιλεγεί η καλύτερη δυνατή εναλλακτική λύση κατασκευάσαμε ένα δενδροειδές διάγραμμα λήψης αποφάσεων για την απεικόνιση των αποτελεσμάτων και επιλέξαμε την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας για την οικονομική αξιολόγηση των επιλογών αυτών.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Συνολικά, με διάγνωση ουρολοίμωξης νοσηλεύτηκαν 60 παιδιά. Με βάση το είδος των απεικονιστικών εξετάσεων στο οποίο υποβλήθηκαν, τα παιδιά ταξινομήθηκαν σε 4 ομάδες: 1) στην ομάδα Α που έκανε πλήρη έλεγχο του ουροποιητικού συστήματος με υπερηχογράφημα, κλασική ή ραδιοϊσοτοπική κυστεοουρηθρογραφία, και σπινθηρογράφημα νεφρών (DMSA), 2) την ομάδα Β που έκανε τον έλεγχο με υπερηχογράφημα ουροποιητικού και σπινθηρογράφημα νεφρών (DMSA), 3) την ομάδα Γ που έκανε τον έλεγχο μόνο με υπερηχογράφημα ουροποιητικού και 4) την ομάδα Δ που δεν προχώρησε σε κανέναν απεικονιστικό έλεγχο.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και ο υπολογισμός του δείκτη επιπρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας καταδεικνύουν ότι η επιλογή της ομάδας Β, η οποία έκανε τον απεικονιστικό έλεγχο με το ΥΧ και DMSA, συγκρινόμενη με τις άλλες τρεις ξεχωριστά αποτελεί την κυρίαρχη επιλογή με όρους κλινικής αποτελεσματικότητας και οικονομικής αποδοτικότητας.

Λέξεις κλειδιά : ουρολοίμωξη, παιδιά, απεικονιστικός έλεγχος, ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Urinary infections continue to employ the pediatrician because it remains one of the major health problems at the level of frequency in children. The large interest in UTI is that they can cause loss of renal parenchyma and cause permanent kidney damage with longer term consequences of hypertension and renal insufficiency.

**OBJECTIVE:** of this study is to assess the costs and benefits of implementing alternatives to control the imaging children with UTI.

**METHODS:** To highlight this relationship and to select the best alternative we have constructed a decision tree and selected the cost-effectiveness analysis for economic evaluation.

**RESULTS:** Total hospitalized with a diagnosis of UTI 60 children. Based on the type of imaging examinations were made, children were classified into 4 groups: 1) in group A did complete control of the renal ultrasonography, voiding cystourethrogram (VCUG) or Radionuclide cystogram (RNC) and DMSA scan, 2) in Group B made to control renal ultrasonography and DMSA scan, 3) in Group C has control renal ultrasonography alone and 4) in group D made no imaging control.

**CONCLUSIONS:** The cost effectiveness analysis and the calculation of the incremental cost-effectiveness ratio show that choosing renal ultrasonography and DMSA scan (group B) compared with the other three separately is the dominant choice in terms of clinical effectiveness and economic efficiency.

Key words: urinary tract infection, children, imaging control, cost-effectiveness analysis.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ουρολοιμώξεις (ΟΥΛ) συνεχίζουν να απασχολούν τον παιδίατρο διότι παραμένουν ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας σε επίπεδο συχνότητας στα παιδιά. Το μεγάλο ενδιαφέρον για τις ουρολοιμώξεις έγκειται στο ότι αυτές, εάν δε διαγνωσθούν έγκαιρα και δεν αντιμετωπισθούν σωστά, είναι δυνατόν μακροπρόθεσμα να προκαλέσουν στα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες μη αναστρέψιμες εστιακές ή διάχυτες βλάβες του νεφρικού παρεγχύματος (νεφρικές ουλές) με απότερες συνέπειες την υπέρταση και την τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Jacobson et al., 1989, Κολλιός, 2002).

Ο πρώτος χρόνος ζωής αποτελεί την πιο επικίνδυνη ηλικία για την πρόκληση νεφρικής βλάβης, ενώ αυτός ο κίνδυνος περιορίζεται σημαντικά μετά το τρίτο έτος της ζωής και είναι πολύ μικρός μετά τα 5 έτη ζωής (Λαγκώνα, 2005). Παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για την πρόκληση νεφρικής βλάβης αποτελούν: α) οι ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος με κύριες αιτίες την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση και τις αποφρακτικές ουροπάθειες, β) οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και γ) οι λειτουργικές διαταραχές της ούρησης (Grossman και Miron, 2009). Η μικρή ηλικία του παιδιού αποτελεί επίσης παράγοντα για νεφρική βλάβη, αφού οι βλάβες του νεφρικού παρεγχύματος πριν από την πλήρη ανάπτυξη των νεφρών οδηγούν ευκολότερα στη δημιουργία των νεφρικών ουλών και επομένως επηρεάζουν καθοριστικά τη μελλοντική εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας.

Ο απεικονιστικός έλεγχος αποτελεί μία υποχρεωτική αλλά και ταυτόχρονα απαραίτητη διαδικασία στη διαγνωστική διερεύνηση των παιδιών με ουρολοίμωξη, διότι παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τις δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος που ενδεχομένως να συνυπάρχουν στα παιδιά με αυτή την πάθηση. Ο συνήθης απεικονιστικός έλεγχος που εφαρμόζεται στην καθημερινή πράξη περιλαμβάνει το/την: α) υπερηχογράφημα (ΥΧ-U/S) του ουροποιητικού συστήματος για την ανίχνευση των ανατομικών ανωμαλιών του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος, όπως είναι η υδρονέφρωση ή η αποφρακτική ουροπάθεια, β) κυστεοουρηθρογραφία (ΚΟΥΓ)-κλασική (Voiding cystourethrogram-VCUG) ή ραδιοϊσοτοπική (Radionuclide cystogram-RNC)-για την ανίχνευση του κατώτερου

ουροποιητικού συστήματος και την ανάδειξη της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (ΚΟΠ), γ) στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών (DMSA scanning) για την εντόπιση των νεφρικών ουλών (renal scarring) και τη διάγνωση της οξείας πυελονεφρίτιδας και σπανίως δ) ενδοφλέβιος πυελογραφία (IVP) που εφαρμόζεται στα παιδιά με διπλασιασμό του πυελοκαλυκτικού συστήματος και έκτοπη εκβολή του ουρητήρα και σπανίως σε συνδυασμένες ανωμαλίες, όπου δεν έχει τεθεί σαφή διάγνωση με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους.

Για τη διερεύνηση της ουρολοίμωξης στο παρελθόν έχουν προταθεί διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες, χωρίς ωστόσο να υπάρχει μεταξύ αυτών γενική ομοφωνία. Μάλιστα, η πρόσφατη έρευνα των Shah et al. (2008) κατέδειξε ότι μόνο το 61% ακολουθούν πιστά τις κατευθυντήριες οδηγίες του απεικονιστικού ελέγχου που συστήνει η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία από το 1997. Οι διαφορές αυτές έγκεινται στο πότε θα πρέπει να γίνεται ο απεικονιστικός έλεγχος και στο χρόνο επανάληψης του DMSA. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας, το ΥΧ σταδιακά αντικατέστησε την IVP και σήμερα αυτή εκτελείται σε εξαιρετικές μόνο περιπτώσεις. Επιπλέον, ο μη επεμβατικός χαρακτήρας, η έλλειψη ακτινοβολίας και το χαμηλό κόστος κατέστησαν το ΥΧ ένα ιδανικό εργαλείο για την αρχική διερεύνηση των παιδιών με ουρολοίμωξη. Εντούτοις, οι μελέτες έδειξαν ότι το ΥΧ με πρώτο επεισόδιο εμπύρετης ουρολοίμωξης σπάνια παρέχει πληροφορίες που μπορούν να επιφέρουν ριζικές αλλαγές στη διαχείριση της νόσου (Zamir et al.2004). Στο παρελθόν η καθιέρωση της ΚΟΥΓ σε όλα τα βρέφη και παιδιά με πρώτο επεισόδιο εμπύρετης ουρολοίμωξης κέρδιζε έδαφος, διότι επικρατούσε η ισχυρή άποψη ότι ο σχηματισμός των νεφρικών ουλών οφείλεται στην ταυτόχρονη παρουσία ουρολοίμωξης και ΚΟΠ. Ωστόσο, τα ευρήματα στο DMSA κατέδειξαν ότι οι νεφρικές βλάβες είναι δυνατόν να εμφανιστούν τόσο στα παιδιά με ΚΟΠ όσο και σε εκείνα χωρίς ΚΟΠ (Fisher και Steele, 2011).

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται διεθνώς μία τάση για περιορισμό του απεικονιστικού ελέγχου στα παιδιά με ουρολοίμωξη. Η οικονομική αξιολόγηση και οι τεχνικές τις οποίες διαθέτει αποτελούν σύγχρονα εργαλεία για τη διερεύνηση του βέλτιστου τρόπου κατανομής των σπάνιων υγειονομικών πόρων ανάμεσα σε εναλλακτικές επιλογές των ιατρικών παρεμβάσεων με σκοπό τη λήψη μίας πιο ορθολογικής απόφασης που θα προσφέρει το μεγαλύτερο δυνατόν όφελος με το

χαμηλότερο δυνατό κόστος (Σουλιώτης, 2006). Ιδιαίτερη θέση μεταξύ των μεθόδων αυτών καταλαμβάνει η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, η οποία χρησιμοποιείται όταν θέλουμε να συγκρίνουμε δύο ή περισσότερες εναλλακτικές παρεμβάσεις που έχουν κοινό θεραπευτικό ή ερευνητικό στόχο. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής διατριβής είναι να αναδείξει την καλύτερη στρατηγική απεικονιστικού ελέγχου για τη διερεύνηση των παιδιών με ουρολοίμωξη που, όπως τουλάχιστον υποδεικνύεται από ξένες μελέτες, χαρακτηρίζεται από το υψηλό κόστος. Για τη σύγκριση των εναλλακτικών παρεμβάσεων μεταξύ τους θα χρησιμοποιηθεί η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας.

Η διατριβή αποτελείται από 4 κεφάλαια. Στο *πρώτο* κεφάλαιο περιγράφονται η έννοια της ουρολοίμωξης, η επιδημιολογία, η αιτιολογία, η παθογένεια και η κλινική εικόνα της νόσου με βάση την ηλικία του παιδιού και ακολουθούν οι εργαστηριακές διαγνωστικές μέθοδοι προσέγγισής της. Στη συνέχεια δίδεται ο ορισμός της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης και ερμηνεύεται η σχέση μεταξύ της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης και ουρολοίμωξης από την οπτική γωνία των παλαιών και καινούργιων δεδομένων. Πιο κάτω συνεχίζεται η ανάπτυξη του προηγούμενου θέματος και δίδονται επεξηγήσεις με ποιο μηχανισμό η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο νεφρικό παρέγχυμα και ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για το σχηματισμό νεφρικών ουλών. Το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την περιγραφή του απεικονιστικού ελέγχου που συνήθως εφαρμόζεται στα παιδιά με ουρολοίμωξη και γίνεται ανάλυση της καθεμίας από τις εξετάσεις αυτές όσον αφορά στο πεδίο που ερευνά, το βαθμό αξιοπιστίας, τις ενδείξεις και τους περιορισμούς στην εφαρμογή της. Στο *δεύτερο* κεφάλαιο παραθέτουμε την μεθοδολογική προσέγγιση της διατριβής, η οποία βασίζεται στην οικονομική αξιολόγηση στον τομέα της υγείας και στη συμβολή της στη λήψη αποφάσεων σε ένα περιβάλλον με περιορισμένους πόρους. Επίσης, περιγράφεται η μέθοδος ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας και τα βήματα που θα πρέπει να ακολουθηθούν, ώστε η ανάλυση να είναι αξιόπιστη. Το  *τρίτο* κεφάλαιο αποτελεί τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που αφορά στις μελέτες αξιολόγησης της ουρολοίμωξης. Στο *τέταρτο* κεφάλαιο, που αναφέρεται στο ειδικό μέρος της διατριβής, παρατίθεται η εμπειρική εφαρμογή της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας για ένα δείγμα ασθενών με ουρολοίμωξη ενός δημόσιου νοσοκομείου της χώρας για την

περίοδο 2007-2010. Η διατριβή ολοκληρώνεται με την παράθεση των συμπερασματικών παρατηρήσεων.

## **1. 1 ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**

Οι ουρολοιμώξεις καταλαμβάνουν τη δεύτερη κατά σειρά θέση μεταξύ των λοιμώξεων της παιδικής ηλικίας, μετά τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Ωστόσο, η πραγματική επίπτωση της ουρολοίμωξης στα παιδιά είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, διότι οι αναφορές που υπάρχουν παρουσιάζουν μεγάλο εύρος διακύμανσης από την έλλειψη σαφών ταξινομημένων στατιστικών στοιχείων μέχρι και την κεραυνοβόλο σηψαιμία ως αιτία ουρολοίμωξης. Ο Freedman (2005) αναφέρει ότι στις ΗΠΑ οι ουρολοιμώξεις προσβάλλουν κάθε χρόνο το 2,4% έως 2,8% του παιδικού πληθυσμού. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί σε >1,1 εκατομμύρια ιατρικές επισκέψεις ανά έτος. Το κόστος για νοσοκομειακή περίθαλψη υπολογίζεται ότι είναι >\$180 εκατομμύρια ετησίως, με κόστος νοσηλείας για διάστημα από 1 έως και 4 ημέρες της τάξεως \$558-\$593 (Jarvis, 1996). Οι πραγματικές, όμως, δαπάνες στη διαχείριση της ουρολοίμωξης υπολογίζεται ότι είναι ακόμα μεγαλύτερες, διότι στα παραπάνω κόστη δε συμπεριλαμβάνονται τα κόστη των υπηρεσιών στα εξωτερικά ιατρεία, του απεικονιστικού ελέγχου και λοιπών διαγνωστικών εξετάσεων, της θεραπευτικής αντιμετώπισης (χειρουργικές επεμβάσεις και χημειοπροφύλαξης) των μακροχρόνιων επιπλοκών και των συμπαρομαρτούντων καταστάσεων, η αυξημένη συχνότητα και νοσηρότητα των οποίων αποδίδεται στη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Επίσης, παραμένουν άγνωστες και οι οικογενειακές δαπάνες που αφορούν στις χαμένες ημέρες εργασίας ή την απώλεια αυτής, τα κόστη μετακίνησης, πρόκλησης πόνου, άγχους και ταλαιπωρίας (Freedman, 2005, Chang και Shortliffe, 2006). Σε μία άλλη μελέτη οι Spencer et al. (2010) αναφέρουν ότι κατά τα έτη 2000-2006 στις ΗΠΑ νοσηλεύτηκαν 50.000/έτος παιδιά με ουρολοίμωξη. Ο αριθμός αυτός αντιπροσώπευε το 1,8% όλων των νοσηλευόμενων παιδιών, εκ των οποίων το 73% ήταν κορίτσια και εξ αυτών το 40% ήταν ηλικίας <1 έτους. Στην ίδια χρονική περίοδο τα ασφάλιστρα των άρρωστων παιδιών μετακινήθηκαν από τον ιδιωτικό στο δημόσιο τομέα. Το κόστος ανά νοσηλεία του παιδιού με ουρολοίμωξη από \$2.858 το 2000 αυξήθηκε σε \$3.838 το 2006 και ο μέσος όρος κόστους νοσηλείας ανά εισαγωγή από \$6.279 αυξήθηκε σε \$10.489. Έτσι, έως το 2006 το συνολικό κόστος για νοσηλεία ξεπέρασε τα 520 εκατομμύρια δολάρια.

Το ίδιο συμβαίνει και στην Αυστραλία. Μόνο στη Νέα Νότια Ουαλία το 1994 για τη νοσηλεία 1203 παιδιών με ουρολοίμωξη δαπανήθηκαν \$A1,6 εκατομμύρια, ενώ για τον απεικονιστικό έλεγχο που διενεργήθηκε εξωνοσοκομειακά το ίδιο έτος σε 46.230 παιδιά ηλικίας <15 ετών δαπανήθηκαν \$A5,3 εκατομμύρια (Craig, Irwig et al.,1997). Η Ελλάδα, δυστυχώς, δε διαθέτει παρόμοια στοιχεία για να συγκριθούν με αυτά των άλλων χωρών.

### **1.1.1 Εισαγωγικές έννοιες -Ορισμοί**

Ως ουρολοίμωξη ορίζεται η ανάπτυξη αποικιών μικροβίων  $>1 \times 10^5$ /CFU/mL σε 2 δείγματα ούρων με ουροσυλλέκτη και με συμβατή συμπτωματολογία ή  $1 \times 10^4$ /CFU/mL με καθετηριασμό ή οιοδήποτε αριθμού μικροβίων με υπερηβική παρακέντηση.

Οι ουρολοιμώξεις ταξινομούνται ανάλογα με την :

- 1) εντόπιση, σε λοίμωξη του ανωτέρου (οξεία πυελονεφρίτιδα) ή κατωτέρου (κυστίτιδα) ουροποιητικού
- 2) ύπαρξη ή μη συμπτωμάτων, σε συμπτωματική ή ασυμπτωματική
- 3) συχνότητα των επεισοδίων, σε σποραδική ή επανειλημμένη.
- 4) ύπαρξη ή όχι παραγόντων κινδύνου, σε επιπλεγμένη ή μη επιπλεγμένη

Ασυμπτωματική ουρολοίμωξη ονομάζεται η παρουσία μικροβίων  $>1 \times 10^5$ /CFU/mL στα ούρα των παιδιών, στα οποία η κλινική συμπτωματολογία της ουρολοίμωξης απουσιάζει. Αρχικά, η ασυμπτωματική ουρολοίμωξη θεωρήθηκε ισοδύναμη της λανθάνουσας πυελονεφρίτιδας που οδηγεί σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στην ενήλικη ζωή (Παπαρηγορίου-Θεοδωρίδου 2004). Ωστόσο, μελέτες μακρόχρονης παρακολούθησης απέδειξαν ότι η ασυμπτωματική ουρολοίμωξη δεν προκαλεί καμία νεφρική βλάβη και ότι τα μικρόβια που την προκαλούν έχουν χαμηλή λοιμογόνο δύναμη και δρουν ως μία «βιολογική» προστασία από την ανάπτυξη πιο διεισδυτικών στελεχών ουρολοίμωξης (Hansson et al., 1989).

Η σποραδική ουρολοίμωξη εκδηλώνεται 1 φορά στους 6 μήνες ή 2 φορές το χρόνο, ενώ η επαναλαμβανόμενη ουρολοίμωξη εκδηλώνεται τουλάχιστον δύο φορές στους 6 μήνες ή 3 φορές το χρόνο. Η επαναλαμβανόμενη ουρολοίμωξη με τη σειρά της

διαχωρίζεται σε υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη και σε αναλοίμωξη. Η υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη οφείλεται στο ίδιο παθογόνο μικρόβιο παρά την χορήγηση αντιβίωσης, ενώ η αναλοίμωξη είναι μία νέα λοίμωξη με ή χωρίς μεσοδιάστημα ελεύθερο νόσου και προκαλείται από διαφορετικό μικροοργανισμό. Στην επιπλεγμένη ουρολοίμωξη συνυπάρχουν ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, ενώ στη μη επιπλεγμένη ουρολοίμωξη οι ουρολοιμώξεις εμφανίζονται σε υγιή κατά τα άλλα παιδιά (Ματσανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005).

### **1.1.2 Επιδημιολογία**

Η συχνότητα της ουρολοίμωξης ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του παιδιού. Συχνότερα οι ουρολοιμώξεις εμφανίζονται στο 1<sup>ο</sup> έτος της ζωής. Στους πρώτους τρεις μήνες τα αγόρια πάσχουν πιο συχνά σε σχέση με τα κορίτσια σε αναλογία 3:1. Αυτό οφείλεται στις συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού που παρατηρούνται στα αγόρια στην ηλικία αυτή. Από την ηλικία των 3 μηνών και μέχρι το τέλος του 1<sup>ου</sup> έτους η διαφορά στη συχνότητα της ουρολοίμωξης εξαλείφεται και γίνεται το ίδιο συχνή τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια, ενώ μετά την ηλικία των 2 ετών παρατηρείται σημαντική αύξηση της συχνότητας της ουρολοίμωξης στα κορίτσια σε αναλογία 10:1 (Ορφανού, 2002). Το γεγονός αυτό αποδίδεται στη βραχεία κατασκευή της ουρήθρας των κοριτσιών που διευκολύνει την είσοδο των μικροβίων στην ουροδόχο κύστη. Στα παιδιά ηλικίας >7 ετών οι ουρολοιμώξεις εμφανίζονται πιο σπάνια. Στα κορίτσια η συχνότητα αυτή είναι 3/1000 παιδιά και στα αγόρια είναι <0,2/1000 παιδιά. Η ελάττωση της συχνότητας στα κορίτσια σχετίζεται με την αύξηση του μήκους της ουρήθρας τους, ενώ στα αγόρια με το γεγονός ότι τα περισσότερα ανατομικά προβλήματα που προδιαθέτουν σε ουρολοιμώξεις έχουν ήδη διαπιστωθεί και διορθωτικά επιληφθεί (Παπαγρηγορίου-Θεοδωρίδου, 2004).

Οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις επίσης παρατηρούνται συχνότερα στα κορίτσια, με εξαίρεση το 1<sup>ο</sup> έτος της ζωής, όπου υπερτερούν τα αγόρια. Στους πρώτους 3 μήνες μετά το πρώτο επεισόδιο, οι ουρολοιμώξεις υποτροπιάζουν περίπου στο 90% των παιδιών, ενώ 5 χρόνια μετά υποτροπιάζουν στο 50% των κοριτσιών και στο 15% των αγοριών. Η ετήσια επίπτωση της ουρολοίμωξης στα παιδιά είναι γνωστή μόνο μέχρι την ηλικία των 2 ετών και είναι περίπου 1% (Ματσανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005).



### 1.1.3 Αιτιολογία

Καθοριστικό ρόλο για την πρόκληση της ουρολοίμωξης παίζει το είδος του υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού, το οποίο εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο και την ύπαρξη ή όχι ανωμαλιών του ουροποιητικού. Συχνότερα στις καλλιέργειες ούρων απομονώνεται το μικρόβιο *Escherichia coli* σε ποσοστό 85-90% και ακολουθούν σε συχνότητα η *Klebsiella spp*, και ο *Proteus spp*. Μερικά στελέχη της *Escherichia coli* φέρουν εξωτερικά νίδια (p-fimbriae). Τα στελέχη αυτά έχουν την ικανότητα να προσκολλούνται στα επιθηλιακά κύτταρα των ουρητήρων και του λοιπού αποχετευτικού συστήματος, να πολλαπλασιάζονται τοπικά και στη συνέχεια να διεισδύουν στους ιστούς, δημιουργώντας έτσι λειτουργική απόφραξη και συνθήκες υδροδυναμικές, παρόμοιες με εκείνες που δημιουργούνται στην ΚΟΠ ή την απόφραξη από ανατομικά αίτια. Σε ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως, η ουρολοίμωξη μπορεί να προκληθεί και με άλλα βακτηρίδια, όπως: εντερόκοκκοι, ψευδομονάδα, επιδερμικός ή χρυσίζων σταφυλόκοκκος, αιμόφιλος της γρίπης και στη νεογνική ηλικία με στρεπτόκοκο της ομάδας B (Παπαγρηγορίου-Θεοδωρίδου, 2004).

### 1.1.4 Παθογένεια

Ένας φυσιολογικός νεφρός παράγει ούρα στείρα μικροβίων, γεγονός που οφείλεται τόσο στη συχνή ούρηση και πλήρη κένωση της ουροδόχου κύστης όσο και στην ύπαρξη αποτελεσματικών αντιβακτηριακών αμυντικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα να απομακρύνεται οποιοδήποτε μικρόβιο που μπορεί να εισέλθει από την ουρήθρα στο ουροποιητικό σύστημα. Οτιδήποτε εμπλέκεται στην παραπάνω διαδικασία αποτελεί αυτόματα το υπόστρωμα πρόκλησης της ουρολοίμωξης (Wald, 2004).

Η ουρολοίμωξη προκαλείται με δύο παθογενετικούς μηχανισμούς. Ο πρώτος, οφείλεται στην αιματογενή διασπορά του μικροβίου, παρατηρείται κυρίως στη νεογνική ηλικία και αναπτύσσεται στα πλαίσια μίας γενικευμένης λοίμωξης, όπως π.χ. η σηψαιμία. Ο δεύτερος, που είναι και ο συνηθέστερος, προκαλείται διά της ανιούσας οδού κατά την οποία τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας που αποικίζουν το δέρμα της περιγεννητικής περιοχής εισέρχονται από το έξω στόμιο της ουρήθρας, προχωρούν κατά μήκος αυτής, φθάνουν στην ουροδόχο κύστη και από εκεί αποκτούν πρόσβαση

στα άλλα όργανα του ουροποιητικού, τους ουρητήρες και τη νεφρική πύελο, ασκώντας σε αυτά την τοξική τους δράση. Η περαιτέρω εξέλιξη ή μη της νόσου εξαρτάται από την άμυνα του ασθενούς και τη λοιμογόνο δύναμη του βακτηριδίου. Οι επαναλαμβανόμενες ουρολοιμώξεις οφείλονται στη λειτουργική διαταραχή του μηχανισμού της σύρσης και την παραμονή υπολείμματος ούρων στην ουροδόχο κύστη, όπως και στην ακούσια αποφυγή συχνών ουρήσεων (Ματσανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005).

### **1.1.5 Κλινική εικόνα**

Η κλινική εικόνα της ουρολοίμωξης, η οποία ποικίλει σε βαρύτητα και σε συμπτωματολογία, επίσης εξαρτάται από την ηλικία του παιδιού. Όσο μικρότερο σε ηλικία είναι το παιδί τόσο πιο άτυπα διατρέχει η ουρολοίμωξη με αποτέλεσμα μερικές φορές να διαφεύγει της προσοχής ή να καθυστερεί η διάγνωση. Έτσι, στη νεογνική ηλικία η ουρολοίμωξη προβάλλει με υψηλό πυρετό (25%) και εικόνα σηψαιμίας, όπως: άρνηση λήψης τροφής, γογγυσμός, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, νωθρότητα/υπερτονία, χολοστατικός ίκτερος, εμετοί, διάρροιες, διάταση κοιλιάς, ηπατοσπληνική διόγκωση, ταχύπνοια και αναπνευστική δυσχέρεια (Παπαγρηγορίου-Θεοδωρίδου, 2004).

Στη βρεφική ηλικία η ουρολοίμωξη εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα. Τα συμπτώματα αυτά είναι: παρατεταμένος υψηλός πυρετός, ανορεξία, στασιμότητα βάρους, ευερεθιστότητα, ανησυχία, εμετοί ή/και διάρροια. Υπάρχουν ωστόσο και περιπτώσεις που η νόσος εκδηλώνεται με μοναδικό σύμπτωμα τον πυρετό (~5%) και, ως εκ τούτου, όλα τα παιδιά ηλικίας <2 ετών με πυρετό χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης και επηρεασμένη γενική κατάσταση θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για ουρολοίμωξη (American Academy of Pediatrics, 1999). Οι ουρολοιμώξεις σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συνήθως εκδηλώνονται ως πυελονεφρίτιδα.

Στα παιδιά σχολικής ηλικίας οι ουρολοιμώξεις προβάλλουν με πιο ειδικά συμπτώματα που επιτρέπουν όχι μόνο την έγκαιρη διάγνωση, αλλά και τη διάκριση του επιπέδου της λοίμωξης με κλινικά κριτήρια. Τα συμπτώματα από το ανώτερο ουροποιητικό μοιάζουν με εκείνα των ενηλίκων. Εκδηλώνονται με πυρετό >38,5°C και κοιλιακό άλγος ή ευαισθησία στην οσφή, ενώ τα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό

εκδηλώνονται με κυστικά ενοχλήματα, όπως: συχνουρία, δυσουρία, επώδυνη ούρηση και έπειξη προς ούρηση (αίσθημα πληρότητας της ουροδόχου κύστεως και έντονη επιθυμία για ούρηση), ευαισθησία στην υπερηβική χώρα και/ή δευτεροπαθή ενούρηση.

Ανεξάρτητα από την ηλικία του παιδιού, οι ουρολοιμώξεις είναι δυνατό να συνοδεύονται από μακροσκοπική αιματουρία, θολερότητα ή δυσοσμία των ούρων. Επιπλέον, επί αποφρακτικής ουροπάθειας μπορεί να ψηλαφηθεί η διαλείπουσα διόγκωση του νεφρού ή της ουροδόχου κύστης ακόμα και μετά την ούρηση, ενώ σε βαλβίδες της οπίσθιας ουρήθρας η ακτίνα ούρησης μπορεί να είναι λεπτή ή να έχει διακοπτόμενη ροή (Ματσανιώτης, Καρπάθιος, και συν., 2005).

## **1.2 Διαγνωστική προσέγγιση**

### **1.2.1 Γενική ούρων**

Η διάγνωση της ουρολοίμωξης βασίζεται στη διαπίστωση της πυουρίας και της μικροβιουρίας. Για την ανίχνευση των στοιχείων αυτών θα πρέπει να σταλεί στο μικροβιολογικό εργαστήριο δείγμα ούρων προς εξέταση, η οποία ονομάζεται γενική ούρων. Αυτή περιλαμβάνει την εξέταση των φυσικών χαρακτηριστικών (όψη, χροιά, οσμή), τη βιοχημική ανάλυση και τη μικροσκοπική εξέταση ούρων (Κολλιός και συν., 2007).

Η μικροσκοπική εξέταση ούρων είναι μία σχετικά φτηνή, προσιτή και συγχρόνως πολύ αποκαλυπτική εξέταση, αλλά πιο χρονοβόρα συγκριτικά με αυτή που γίνεται με τις ταινίες dipstick. Η ανεύρεση πυοσφαιρίων  $>5/\text{mm}^3$  σε φυγοκεντρημένο δείγμα ούρων και σημαντικής μικροβιουρίας στη μικροσκοπική εξέταση ούρων επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση της ουρολοίμωξης πριν ακόμα γίνει γνωστό το αποτέλεσμα της ουροκαλλιέργειας. Θα πρέπει όμως να γίνει σαφές ότι, αν και ο συνδυασμός πυουρίας και μικροβιουρίας έχει υψηλή διαγνωστική αξία (Wald, 2004), η μικροσκοπική εξέταση ούρων σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να αντικαθιστά την ουροκαλλιέργεια, διότι κανένα στοιχείο της δε διαθέτει την ευαισθησία και την ειδικότητα της τελευταίας.

## 1.2.2 Καλλιέργεια ούρων

Η καλλιέργεια ούρων είναι ακόμα πιο σπουδαία εξέταση σε σχέση με τη γενική ούρων. Αν η γενική ούρων πιθανολογεί την παρουσία ουρολοίμωξης, η καλλιέργεια ούρων αποτελεί το «χρυσό κανόνα» για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Με την καλλιέργεια ούρων προσδιορίζεται το είδος και ο συνολικός αριθμός του υπεύθυνου μικροβίου. Τα αποτελέσματα της ουροκαλλιέργειας είναι συνήθως διαθέσιμα μετά από 48-72 ώρες. Ο αριθμός ανάπτυξης μικροβίων  $>10^5$ CFU/mL σε 2 ή καλύτερα σε 3 καλλιέργειες θετικές στο ίδιο μικρόβιο συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης της ουρολοίμωξης. Ο αριθμός ανάπτυξης μικροβίων μεταξύ  $10^4$ CFU/mL- $10^5$ CFU/mL δημιουργεί υπόνοια της ουρολοίμωξης και για το λόγο αυτό επιβάλλεται η επανάληψη της ουροκαλλιέργειας. Αντίθετα, ο αριθμός ανάπτυξης μικροβίων  $<10^3$ CFU/mL θέτει τη διάγνωση της ουρολοίμωξης υπό αμφισβήτηση, εκτός και αν πριν από τη λήψη των ούρων είχε προηγηθεί η χορήγηση αντιβιοτικού. Διαφορετικά, η παρουσία των μικροβίων εξηγείται ως επιμόλυνση των ούρων από σαπρόφυτα ή από το εξωτερικό περιβάλλον (Kass, 1956, Zorc et al., 2005).

Για να αποφευχθεί η υπερδιάγνωση της ουρολοίμωξης, η οποία σημειωτέον ουκ ολίγες φορές παρατηρείται, θα πρέπει να πληρούνται ορισμένα κριτήρια. Τα κριτήρια αυτά σχετίζονται με την προετοιμασία του παιδιού όσον αφορά στον επιμελή καθαρισμό της περιγεννητικής του περιοχής (θα πρέπει να γίνεται με κοινό σαπούνι και νερό), τον τρόπο συλλογής του δείγματος ούρων, την μεταφορά τους στο εργαστήριο και τη σπορά τους σε θρεπτικό υλικό. Η λήψη των ούρων μπορεί να πραγματοποιηθεί με τους παρακάτω τρόπους (Κομιανού, 1996):

- Υπερηβική παρακέντηση της κύστης, η οποία αποτελεί την πλέον αξιόπιστη (>95%) τεχνική λήψης ούρων και εφαρμόζεται σε παιδιά ηλικίας <2 ετών. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι προκαλεί ανησυχία στους γονείς και στα παιδιά.
- Αποστειρωμένο αυτοκόλλητο ουροσυλλέκτη, η οποία εφαρμόζεται σε βρέφη και μικρά παιδιά που δεν ελέγχουν ακόμα τους σφιγκτήρες τους. Ο τρόπος αυτός, λόγω της επιμόλυνσης του δείγματος ούρων από την μικροβιακή χλωρίδα του περινέου, έχει τα υψηλότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα (60-90%). Παρά ταύτα, προτιμάται από τους γονείς και την πλειονότητα των

θεραπόντων γιατρών διότι είναι λιγότερο επεμβατική, ανώδυνη και εύκολη στην εκτέλεσή της. Επιπλέον, το αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει σε μεγάλο βαθμό την παρουσία ουρολοίμωξης.

- Καθετηριασμό της κύστης, ο οποίος είναι ο πιο επώδυνος και τραυματικός τρόπος λήψης ούρων, η αξιοπιστία του οποίου ανέρχεται στο 95%. Ταυτόχρονα, απαιτεί τη χορήγηση προληπτικής αντιμικροβιακής αγωγής για τυχόν εισαγωγή μικροβίων στην ουροδόχο κύστη διά των ιατρικών χειρισμών.
- Λήψη ούρων στο μέσο της ούρησης (midstream) στα μεγαλύτερα παιδιά ή με το «πιάσιμο» των ούρων στον αέρα (clean catch) στα βρέφη, η αξιοπιστία των οποίων αγγίζει το 80%.

### 1.2.3 Διάκριση του επιπέδου λοίμωξης

Ο καθορισμός του επιπέδου της λοίμωξης έχει θεμελιώδη σημασία προκειμένου να διευκρινιστεί αν η λοίμωξη αφορά τους νεφρούς (πυελονεφρίτιδα) ή μόνο το κατώτερο ουροποιητικό (κυστίτιδα), διότι η πρόωμη διαπίστωση της συμμετοχής του νεφρικού παρεγχύματος θα επιτρέψει την επιλογή της σωστής αντιμικροβιακής αγωγής, την πρόβλεψη της πορείας της νόσου και το σχεδιασμό της περαιτέρω στρατηγικής του απεικονιστικού ελέγχου (Σινανιώτης, 1985, Παναγιώτου, 2006).

Στο παρελθόν, η εκτίμηση του επιπέδου της λοίμωξης γινόταν με κλινικά και μόνο κριτήρια. Η παρουσία υψηλού πυρετού  $>38,5^{\circ}\text{C}$  αποτελούσε το πιο αξιόπιστο κριτήριο για να τεθεί η διάγνωση της πυελονεφρίτιδας (97%), ενώ η απουσία πυρετού (2%) και η κλινική εικόνα όπου κυριαρχούσαν τα κυστικά (66%) ως επί τω πλείστον ενοχλήματα έθεταν τη διάγνωση της κυστίτιδας (Συνανιώτης, 1985). Σήμερα η διάκριση του επιπέδου ουρολοίμωξης στηρίζεται στο συνδυασμό των κλινικών ευρημάτων και των απλών εργαστηριακών εξετάσεων, όπως: λευκοκυττάρωση, αυξημένη ΤΚΕ και CRP, χωρίς και αυτές να ικανοποιούν απόλυτα. Ωστόσο, με τον τρόπο αυτό είναι δυνατό να τεθεί η διάγνωση της πυελονεφρίτιδας σε ποσοστό 84%, ενώ η ύπαρξη χαμηλού πυρετού  $<38,5^{\circ}\text{C}$  ή η έλλειψη πυρετού και η χαμηλή ΤΚΕ και CRP κάνουν βέβαιη τη διάγνωση της κυστίτιδας σε ποσοστό 98% (Συνανιώτης, 1985). Βέβαια, για την εκτίμηση του επιπέδου της ουρολοίμωξης, υπάρχουν και άλλες πιο εξειδικευμένες εξετάσεις, όπως π.χ. ο προσδιορισμός της προκαλιτονίνης, των

κυτοκίνων TNF-a και IL6 και του κλάσματος 5 της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH<sub>5</sub>), κτλ. Όμως, οι εξετάσεις αυτές δεν είναι ευρέως διαθέσιμες για την εκτέλεσή τους στην καθημερινή πράξη, διότι τα περισσότερα νοσοκομεία δε διαθέτουν τον απαραίτητο εργαστηριακό εξοπλισμό.

#### **1.2.4 Η συμβολή της γενικής ούρων στη στρατηγική της αντιμετώπισης της ουρολοίμωξης**

Για την ταχεία εκτίμηση της πυουρίας και της μικροβιουρίας στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών συχνά χρησιμοποιούνται οι ταινίες dipstick. Το πλεονέκτημα της ανάλυσης των ούρων με ταινίες dipstick είναι ότι δεν απαιτείται ειδικός εργαστηριακός εξοπλισμός και ότι μπορεί να εκτελεστεί από το θεράποντα γιατρό μέσα στο ιατρείο του, χωρίς να χάνεται πολύτιμος χρόνος. Ταυτόχρονα, επιτρέπει στον γιατρό, όταν υπάρχει υποψία ουρολοίμωξης και η γενική κατάσταση του παιδιού είναι επηρεασμένη, να ξεκινήσει τη χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Η ανάλυση με ταινίες dipstick βασίζεται στη βιοχημική αντίδραση του ενζύμου της λευκοκυτταρικής εστεράσης που απελευθερώνεται από τα πυοσφαίρια και τα νιτρώδη που παράγονται από τα Gram(-) βακτήρια, όπως π.χ. E.coli (Quigley, 2009).

Με τις ταινίες dipstick η αρνητική προγνωστική αξία για τον αποκλεισμό της ουρολοίμωξης είναι πολύ υψηλή (>98%), όμως η θετική προγνωστική αξία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι μόλις 50%. Με την απλή αυτή εξέταση είναι δυνατό να επιτευχθεί μείωση του φόρτου εργασίας του μικροβιολογικού εργαστηρίου κατά 75%. Το κόστος της εξέτασης είναι κατά 20 φορές φθηνότερη σε σχέση με εκείνη της μικροσκοπικής και ως εκ τούτου μπορεί να συμβάλλει στην εξοικονόμηση των δαπανών (Fowles, Waters et al., 1994).

Το National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) επίσης υποστηρίζει τη διαγνωστική αξία της εξέτασης ούρων με ταινίες dipstick, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας >3ετών (NICE, 2007). Θεωρεί την εξέταση αυτή εφάμιλλης αξίας με εκείνη της μικροσκοπικής και της καλλιέργειας ούρων, και συνεπώς μπορεί να εφαρμοστεί στην καθημερινή πράξη με ασφάλεια. Στον πίνακα 1.1. παρατίθεται η διαγνωστική στρατηγική για την εξέταση των ούρων στα παιδιά ηλικίας >3ετών με ταινίες ανάλυσης dipstick.

**Πίνακας 1.1:** Στρατηγική για την εξέταση ούρων σε παιδιά ηλικίας > 3 ετών κατά το NICE.

<b>Παιδιά ηλικίας &gt; 3 ετών</b>	<b>Dipstick αποτελέσματα</b>
Λευκοκυτταρική εστεράση και νιτρώδη θετικά.	Το παιδί θεωρείται πάσχον από ουρολοίμωξη και η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα, αφού προηγουμένως δοθούν ούρα για καλλιέργεια.
Λευκοκυτταρική εστεράση αρνητική και νιτρώδη θετικά.	Πιθανή ουρολοίμωξη. Το παιδί θα πρέπει να λάβει αντιμικροβιακή αγωγή, αφού προηγουμένως δοθούν ούρα για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα εξαρτηθεί από το αποτέλεσμα της ουροκαλλιέργειας.
Λευκοκυτταρική εστεράση θετική και νιτρώδη αρνητικά.	Σε ασαφή κλινική εικόνα δεν θα πρέπει να χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή. Το αποτέλεσμα λευκοκυτταρική εστεράση (+) ίσως να οφείλεται σε λοίμωξη εκτός ουροποιητικού και ως εκ τούτου να χρίζει άλλης αντιμετώπισης. Θα πρέπει, ωστόσο, να σταλούν ούρα για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια.
Λευκοκυτταρική εστεράση και νιτρώδη αρνητικά.	Το παιδί δεν θα πρέπει να θεωρείται πάσχον από ουρολοίμωξη. Δεν χρειάζεται να δοθεί καλλιέργεια ούρων, ούτε αντιμικροβιακή αγωγή. Θα πρέπει να αναζητηθούν άλλες αιτίες του προβλήματος.

**Πηγή:** UTI in children, NICE clinical guideline 54, 2007

Από τους τέσσερις συνδυασμούς της λευκοκυτταρικής εστεράσης με τα νιτρώδη που παρουσιάζονται στον πίνακα 1.1. παρατηρούμε ότι, όταν η λευκοκυτταρική εστεράση και τα νιτρώδη είναι θετικά, η διάγνωση της ουρολοίμωξης είναι βέβαιη. Αντίθετα, όταν η λευκοκυτταρική εστεράση και τα νιτρώδη είναι αρνητικά, η διάγνωση της ουρολοίμωξης αποκλείεται. Στις δύο άλλες περιπτώσεις η διάγνωση της ουρολοίμωξης είναι πιθανή ή και αβέβαιη και η οριστική διάγνωση της ουρολοίμωξης, όπως και η αντιμετώπιση αυτής, θα εξαρτηθεί από το αποτέλεσμα της ουροκαλλιέργειας. Τα συμπεράσματα αυτά απορρέουν από το γεγονός, ότι στην ανίχνευση της ουρολοίμωξης τα νιτρώδη έχουν πολύ υψηλή ειδικότητα (98%) και ευαισθησία που κυμαίνεται μεταξύ 75-96%, ενώ τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι μόνο 2%. Η λευκοκυτταρική εστεράση έχει μεν υψηλή ευαισθησία (89%), εμφανίζει όμως μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (29%). Συνολικά, η ανάλυση με ταινίες dipstick έχει χαμηλή ευαισθησία (50%), ωστόσο όταν λαμβάνονται υπόψη και οι δύο παράμετροι μαζί, αυτή βελτιώνεται μέχρι και στο 88% (Παρασκάκη, 2004). Όσον αφορά στα παιδιά ηλικίας <2ετών, η ανάλυση των ούρων με ταινίες dipstick δε θεωρείται αξιόπιστη, διότι για να παραχθούν τα νιτρώδη από τα βακτηρίδια χρειάζεται τα ούρα να παραμείνουν 4 ώρες στην κύστη, πράγμα που αυτό είναι αδύνατον, αφού τα βρέφη δεν μπορούν να ελέγξουν την ούρησή τους. Στην περίπτωση

αυτή τα νιτρώδη αρνητικά δεν αποκλείουν την ύπαρξη ουρολοίμωξης (Λουρίδα, 2009).

### **1.3 Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση**

Ως ΚΟΠ ορίζεται η ανατομική ανωμαλία της κυστεοουρητηρικής συμβολής, η οποία επιτρέπει την επιστροφή μέρους των ούρων της ουροδόχου κύστης προς τον/τους ουρητήρα/ες μέχρι τη νεφρική πύελο και σε ορισμένες περιπτώσεις μέχρι και τα ουροφόρα σωληνάκια (Ανδρουλάκης, 2002, Hoberman et. al., 2003). Παλαιότερα υπήρχε η πεποίθηση ότι ο συνδυασμός ΚΟΠ και ουρολοίμωξης προδιαθέτει το παιδί στην πυελονεφρίτιδα, τις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και σε νεφρικές ουλές. Την άποψη αυτή πρώτοι υποστήριξαν ο Hutch το 1958 και ο Hodson το 1960. Έκτοτε, όλοι οι ερευνητές έστρεψαν την προσοχή τους στη συστηματική διαγνωστική αναζήτηση, παρακολούθηση και θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών με ΚΟΠ (Williams, Fletcher et al., 2008).

#### **1.3.1 Κυστεοουρητηρική συμβολή και Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση**

Φυσιολογικά τα ούρα δεν παλινδρομούν κατά τη διάρκεια της ούρησης από την ουροδόχο κύστη προς τους ουρητήρες. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ύπαρξη αντιπαλινδρομικού μηχανισμού της ουρητηροκυστικής συμβολής που βρίσκεται στην περιοχή του κυστικού τριγώνου και αποτελεί τμήμα του εξωστήρα μυ της κύστης. Η φυσιολογική λειτουργία του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού εξασφαλίζεται από: α) τη λοξή φορά και το κανονικό μήκος του ενδοκυστικού τμήματος των ουρητήρων, β) τα κυστεοουρητηρικά στόμια, τα οποία λειτουργούν ως βαλβίδες και επιτρέπουν τη ροή των ούρων μόνο από τους ουρητήρες προς την ουροδόχο κύστη και γ) τις περισταλτικές κινήσεις του τελικού τμήματος του ουρητήρα που δημιουργούνται κατά την ούρηση και συντελούν στην αύξηση της ενδοουρητηρικής πίεσης κατά τρόπο, ώστε να υπερσχύει αυτής της ενδοκυστικής (Ματσανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005). Η ωρίμανση και η ολοκλήρωση του βαλβιδικού μηχανισμού της κυστεοουρητηρικής συμβολής επέρχεται στην ηλικία των 24-48 μηνών (Ραδόπουλος, 2004). Στην ΚΟΠ η φυσιολογική λειτουργία του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού της ουρητηροκυστικής συμβολής διαταράσσεται και τα ούρα, αντί να κατέρχονται από τους νεφρούς διά των ουρητήρων στην ουροδόχο κύστη, παλινδρομούν ελεύθερα προς



τους ουρητήρες, άλλοτε σε άλλο ύψος, με αποτέλεσμα τα παθογόνα μικρόβια να βρίσκουν δίοδο προς το ανώτερο ουροποιητικό σύστημα και να προκαλούν βλάβη στα νεφρά.

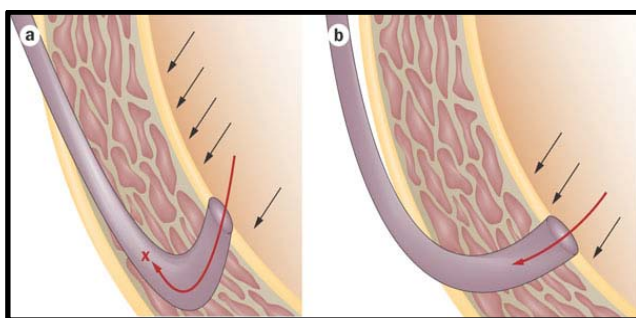
### 1.3.2 Συχνότητα

Η συχνότητα της ΚΟΠ στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται ότι είναι 1-2% και όταν υπάρχει οικογενής επιβάρυνση (familial reflux) αυτή αυξάνεται κατά 15-30 φορές (Ανδρουλάκης 2002). Όσον αφορά στην παιδική ηλικία, η συχνότητα της ΚΟΠ στα υγιή παιδιά είναι περίπου 1-3%, ενώ στα παιδιά με εμπύρετη ουρολοίμωξη η συχνότητα της ΚΟΠ ανέρχεται στο 30% έως 40%, με τα κορίτσια να υπερισχύουν έναντι των αγοριών σε αναλογία 4:1. Στα παιδιά ηλικίας <1έτους, με βάση τα στοιχεία της Αμερικανικής Παιδιατρικής Ακαδημίας, το ποσοστό της ΚΟΠ μπορεί να υπερβαίνει ακόμα και το 50%. Το ίδιο ποσοστό παρατηρείται και σε αγόρια με ΚΟΠ που έχουν βαλβίδες της οπισθίας ουρήθρας (Nelson και Cendron, 2008). Επίσης, ΚΟΠ ανευρίσκεται στο 65% των παιδιών ατόμων με γνωστή ΚΟΠ, στο 85-100% των παιδιών με χρόνια πυελονεφρίτιδα, στο 3-25% των παιδιών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και στο 10-40% των βρεφών με προγεννητική διάγνωση υδρονέφρωσης (Ψύχου, 2002). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (80%) η ΚΟΠ στα παιδιά εντοπίζεται επ' ευκαιρίας μίας ουρολοίμωξης (Gordon, Caldamone et al., 2010).

### 1.3.3 Ταξινόμηση

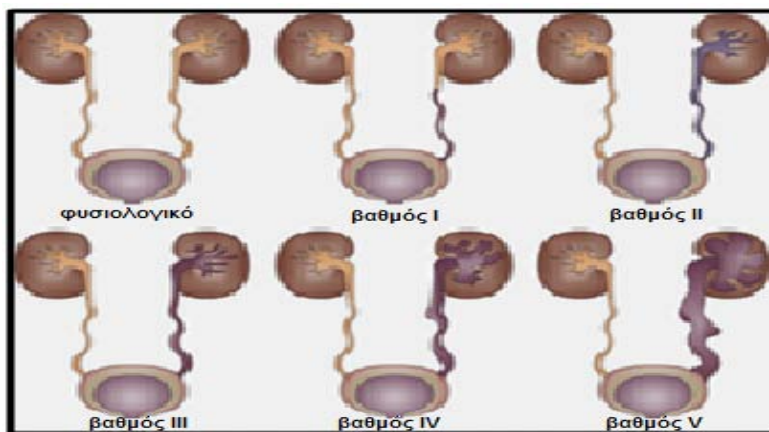
Η ΚΟΠ διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, ετερόπλευρη και αμφοτερόπλευρη, συνεχή και διαλείπουσα (Παναγιώτου, 2006). Η πρωτοπαθής ΚΟΠ οφείλεται σε ανατομικές ανωμαλίες της κυστεοουρητηρικής συμβολής, η οποία συνίσταται: α) στη μικρότερη από 1,5:1 σχέση του μήκους της υποβλεννογόνιας μοίρας του ουρητήρα προς τη διάμετρο του ουρητηρικού στομίου αντί της σχέσης 5:1 που τουλάχιστον θα έπρεπε να είναι (Nelson και Cendron, 2008), β) στην παθολογική δομή και διάταξη των μυϊκών ινών του κυστικού τριγώνου και γ) στην έκτοπη (πλάγια) θέση που καταλαμβάνει το ουρητηρικό στόμιο στην ουροδόχο κύστη (βλέπε εικόνα 1.1.). Όσο πιο πλάγια βρίσκεται το στόμιο του ουρητήρα τόσο αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης της ΚΟΠ (Ματσανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005).

**Εικόνα 1.1:**Εικόνα της υποβλεννογόνιας μοίρας του ουρητήρα της ουροδόχου κύστης. α) Κανονικό μήκος της υποβλεννογόνιας μοίρας του ουρητήρα εντός της ουροδόχου κύστης. Καθώς η κύστη γεμίζει με ούρα, αυξάνεται η πίεση εντός της ουροδόχου κύστης, η οποία συμπιέζει τον ουρητήρα (βέλη) και δεν επιτρέπει την παλινδρόμηση (με την ένδειξη X). β) Το μήκος της υποβλεννογόνιας μοίρας του ουρητήρα επιτρέπει την παλινδρόμηση, διότι δεν είναι αρκετά μεγάλο, ώστε να συμπιεστεί από την αυξημένη πίεση της γεμάτης με ούρα ουροδόχου κύστης (βέλη).



Πηγή:Cooper. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children.Nat.Rev.Urol., 2009

**Εικόνα 1.2:**Σταδιοποίηση κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης σε 5 βαθμούς. Βαθμός I. Πλήρωση μόνον του ουρητήρα σε άλλοτε άλλο ύψος. Βαθμός II. Πλήρωση του ουρητήρα και του πυελοκαλυκικού συστήματος χωρίς άλλες ανωμαλίες. Βαθμός III. Βαθμός II συν ελαφρά αποστρογγύλωση των καλύκων. Βαθμός IV. Πλήρωση και διάταση του ουρητήρα και του πυελοκαλυκικού συστήματος με σημαντική αποστρογγύλωση των καλύκων. Βαθμός V. Μεγάλη διάταση και ελικοειδής πορεία του ουρητήρα, μεγάλη διάταση του πυελοκαλυκικού συστήματος και απώλεια του σχήματος των καλύκων.



Πηγή:Cooper. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children Nat.Rev.Urol., 2009.

Η δευτεροπαθής ΚΟΠ σχετίζεται με ανατομικά ή λειτουργικά κωλύματα της φυσικής εκροής των ούρων από την κύστη, όπως π.χ. βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας, νευρογενής ή ασταθής κύστη, φλεγμονή της κύστης, ουρητηροκήλη, παραουρητηρικό εκκόλπωμα και ιατρογενή βλάβη του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού μετά από επέμβαση στην κυστεοουρητηρική συμβολή. Η σοβαρότητα της ΚΟΠ εξαρτάται από το βαθμό της παλινδρόμησης των ούρων. Το 1981 η Διεθνής Επιτροπή για τη Μελέτη της ΚΟΠ (Report of the International Reflux Study Committee) ταξινόμησε την ΚΟΠ σε πέντε βαθμούς, σύμφωνα με την ακτινολογική εικόνα που η ΚΟΠ παρουσιάζει (βλέπε εικόνα 1.2.). Η ταξινόμηση της ΚΟΠ σε βαθμούς βαρύτητας είναι σημαντική, διότι η εκδήλωση της κλινικής εικόνας, όπως και ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρικής βλάβης, ποικίλλει ανάλογα με το βαθμό της επέκτασής της. Τα παιδιά με ΚΟΠ μεγαλύτερου βαθμού έχουν 4 με 6 φορές αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν νεφρικές ουλές σε σχέση με εκείνα που έχουν μικρότερο βαθμό ΚΟΠ και 8 έως 10 φορές αυξημένη πιθανότητα από εκείνα που δεν έχουν ΚΟΠ (American Academy of Pediatrics, 1999).

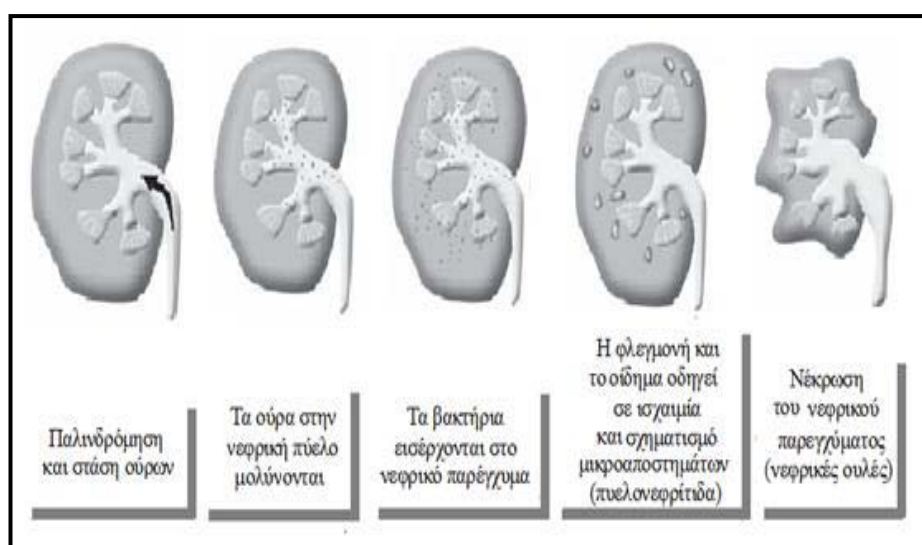
#### **1.3.4 Ενδονεφρική παλινδρόμηση**

Ο όρος νεφροπάθεια από παλινδρόμηση (reflux nephropathy) καθιερώθηκε από τον Balley(1973) σε αντικατάσταση του παλαιότερου όρου «χρόνια ατροφική πυελονεφρίτιδα» για να περιγράψει την εκτεταμένη νεφρική ουλοποίηση που μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης παρουσίας ΚΟΠ και ουρολοίμωξης (Smith, 2008). Τη σχέση μεταξύ ΚΟΠ, ουρολοίμωξης και νεφρικών ουλών ανέδειξαν στις μελέτες τους επίσης και οι Smellie et al. (1975) και Hodson et al. (1975). Ο τελευταίος μάλιστα, για να στηρίξει την άποψη του αυτή, δημιούργησε προσομοίωση της ΚΟΠ διά της τοποθέτησης ενός μεταλλικού δακτυλίου στην ουρήθρα των πειραματόζωων και της ταυτόχρονης διατομής των ουρητηρικών στομίων της ουροδόχου κύστης, ώστε τα ούρα να παλινδρομούν μέχρι και τη νεφρική πύελο. Αποτέλεσμα αυτού ήταν να αυξηθεί η ενδοκυστική πίεση και τα παλίνδρομα ούρα να «σφυροκοπούν» το νεφρικό παρέγχυμα, όπως ένα «υδάτινο σφυρί», και με μηχανικό τρόπο να προκαλούν τον τραυματισμό εκείνων ακριβώς των περιοχών του νεφρού όπου εμφανίζεται η ενδονεφρική παλινδρόμηση. Στη συνέχεια, μόλυνε τα ούρα με βακτηρίδια για να προκαλέσει εικόνα οξείας πυελονεφρίτιδας και τρεις μήνες αργότερα, στις ίδιες περιοχές, παρατηρήθηκαν νεφρικές ουλές με συνοδό τη διάταση

και την αποστρογγύλωση των καλύκων (Δημόπουλος και Ζέρβας, 1983, Ραδόπουλος, 2004).

Παρόμοια εικόνα παρατηρείται και σε ανθρώπους με ενδονεφρική παλινδρόμηση, μόνο που ο μηχανισμός διά του οποίου σχηματίζονται οι νεφρικές ουλές φαίνεται να είναι πολύ πιο περίπλοκος (Brakeman, 2008). Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι η κυστεοουρητηρική και η ενδονεφρική παλινδρόμηση διαπιστώνεται σε ένα ευρύ φάσμα πασχόντων παιδιών τόσο με συγγενείς όσο και με επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος (Smith, 2008).

**Εικόνα 1.3:** Παθοφυσιολογία της πυελονεφρίτιδας και σχηματισμού νεφρικών ουλών. Η ανιούσα λοίμωξη του ουροποιητικού επιτρέπει τα βακτήρια να εισέλθουν στο νεφρικό παρέγχυμα. Η φλεγμονή και το οίδημα προκαλούν συμπίεση των τριχοειδών του νεφρικού παρεγχύματος με αποτέλεσμα την ισχαιμία, σχηματισμό μικρών αποστημάτων, νέκρωση και μόνιμη νεφρική βλάβη (νεφρικές ουλές).



**Πηγή:**Lim. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: Evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *Pediatric imaging, Review AJR* 2009; 192:1197-1208

Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι νεφρικές ουλές είναι δυνατό να σχηματιστούν ακόμα και με ένα επεισόδιο πυελονεφρίτιδας, ιδιαίτερα στα παιδιά μικρής ηλικίας. Το φαινόμενο αυτό οι Ransley και Risdon (1978) το ονόμασαν «μεγάλο πλήγμα»-«big bang». Οι νεφρικές ουλές, κυρίως, σχηματίζονται στους πόλους των νεφρών όπου η ανατομική μορφολογία των νεφρικών θηλών επιτρέπει την παλινδρόμηση των ούρων στα αθροιστικά σωληνάρια. Η παλινδρόμηση των ούρων μέσα στη νεφρική πύελο και στα αθροιστικά σωληνάρια αποκαλείται ενδονεφρική παλινδρόμηση. Αυτή επιτρέπει στα παθογόνα βακτηρίδια να διεισδύσουν στο νεφρικό παρέγχυμα. Η επακόλουθη κλιμάκωση της φλεγμονής και η απελευθέρωση του υπεροξειδίου και άλλων μεσολαβητών οδηγεί σε τοπική ισχαιμία των ιστών και στην ίνωση (βλέπε εικόνα 1.3.). Με την πάροδο του χρόνου, όταν το νεφρικό παρέγχυμα προσβληθεί σε μεγάλη έκταση, εμφανίζεται η υπέρταση και η νεφρική ανεπάρκεια. Οι λόγοι για τους οποίους τα νεφρά των παιδιών είναι τόσο ευάλωτα στις βλάβες αυτές δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί. Πιθανολογείται, ωστόσο, ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στα μειωμένα επίπεδα του υπεροξειδίου της δυσμουτάσης που υπάρχει στα νεφρά των μικρών παιδιών (Nelson et Cendron, 2008).

#### **1.4 Νεφρικές ουλές, ουρολοιμώξεις και ενδονεφρική παλινδρόμηση**

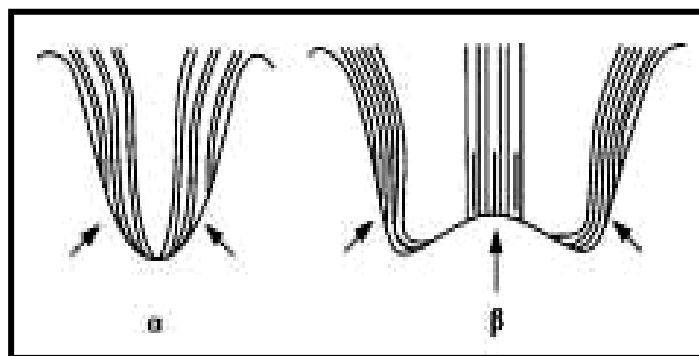
Παραπάνω έχει ειπωθεί ότι για δεκαετίες όλη η έρευνα των παιδιών με ουρολοιμώξη επικεντρωνόταν μόνο στην αποκάλυψη και θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΟΠ. Πιο πρόσφατες όμως μελέτες απέδειξαν ότι η διερεύνηση της ουρολοιμώξης δε θα πρέπει να περιορίζεται στην αποκάλυψη της ΚΟΠ αλλά, απεναντίας, θα πρέπει να εστιάζεται στην εντόπιση των παιδιών που έχουν αναπτύξει ή βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν νεφρικές ουλές (Smellie, 1992, McCarthy, 2009).

Οι νεφρικές ουλές (NOY) είναι οι μη αναστρέψιμες βλάβες του νεφρικού παρεγχύματος που σχηματίζονται μετά από ένα ή περισσότερα επεισόδια πυελονεφρίτιδας με αποτέλεσμα την προοδευτική μερικές φορές συρρίκνωση και παραμόρφωση του σχήματος του νεφρού και την έκπτωση της νεφρικής του λειτουργίας (Σκερλή, 2009). Για το σχηματισμό της NOY, εκτός από την ουρολοιμώξη απαιτείται η συνύπαρξη και άλλων παραγόντων. Στα πειράματά τους οι Ransley και Risdon (1975α) απέδειξαν ότι μεταξύ της ενδονεφρικής παλινδρόμησης,

πυελονεφρίτιδας, νεφρικών ουλών και μορφολογίας των νεφρικών θηλών υπάρχει μία στενή σχέση.

Η ενδονεφρική παλινδρόμηση, όπως υποστηρίζουν, δε συμβαίνει σε όλες αποκλειστικά τις θηλές, αλλά μόνο σε ορισμένες. Μορφολογικά υπάρχουν δύο ειδών νεφρικές θηλές, απλές και σύνθετες. Οι απλές θηλές έχουν κυρτή επιφάνεια. Τα στόμιά τους συγκλίνουν στο μέσο της επιφάνειας της θηλής και έτσι αποτρέπεται η ενδονεφρική παλινδρόμηση ακόμα και όταν αυξάνεται η υδροστατική πίεση μέσα στη νεφρική πύελο (βλέπε εικόνα 1.4.). Ενώ αντίθετα, οι σύνθετες θηλές έχουν, ως επί το πλείστον, κοίλη επιφάνεια και τα στόμιά τους ανοίγουν διάπλατα πάνω στην επιφάνεια της θηλής. Η μεταβολή στο σχήμα των θηλών από απλή σε σύνθετη δημιουργεί συνθήκες που ευνοούν την παλινδρόμηση των ούρων και την είσοδο και εγκατάσταση των μικροβίων στο νεφρικό παρέγχυμα, έστω και αν η ενδονεφροπυελική πίεση είναι μικρή ή και φυσιολογική, προκαλώντας ιστικές αλλοιώσεις και σχηματισμό νεφρικών ουλών (Ransley και Risdon, 1975β, Funston και Cremin, 1978, Κολλιός, 2002, Σεκερλή, 2009).

**Εικόνα 1.4:**Μορφολογία των νεφρικών θηλών και η σχέση τους με την ενδονεφρική παλινδρόμηση: (α) Κυρτή, μη παλινδρομούσα θηλή, (β) κοίλη (παλινδρομούσα) νεφρική θηλή



**Πηγή:**Lim. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: Evolving practices and current controversies in pediatric imaging, AJR:192, 2009

Συνήθως, οι NOY απεικονιστικά εντοπίζονται στους πόλους του νεφρού και σπανιότερα στη μεσότητά του. Εμφανίζονται, δηλαδή, ακριβώς εκεί όπου υπάρχουν οι σύνθετες θηλές. Ο χρόνος που απαιτείται για το σχηματισμό των νεφρικών ουλών από την έναρξη της νόσου μέχρι την τελική βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος παραμένει άγνωστος. Μερικοί πιστεύουν ότι ο ελάχιστος χρόνος για την εγκατάσταση μόνιμης νεφρικής βλάβης είναι οι 5 μήνες, ενώ άλλοι αυξάνουν το χρονικό διάστημα αυτό μέχρι και τους 12 μήνες μετά την οξεία φάση της λοίμωξης (Lim, 2009a). Σε μία πρόσφατη έρευνα που έγινε από τους Agras et al. (2007) σε 37 παιδιά που υποβλήθηκαν σε έλεγχο με DMSA, τα 13 (38,2%) παιδιά παρουσίασαν νεφρικές ουλές 6 μήνες μετά την οξεία φάση της λοίμωξης, ενώ μόνο 6 (17,6%) παιδιά παρουσίασαν τις βλάβες αυτές 12 μήνες αργότερα. Οι νεφρικές βλάβες στο DMSA εμφανίζονται ως φωτοπενικές τριγωνικές ελλειμματικές περιοχές διαφόρου μεγέθους που αντιστοιχούν στους κατεστραμμένους νεφρώνες, «ουλές». Ωστόσο, η διάκριση των νέων από τις παλαιότερες NOY είναι πολλές φορές δυσχερής.

#### **1.4.1 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικών ουλών**

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη NOY είναι οι παρακάτω:

- Η μικρή ηλικία του ασθενούς. Στην ηλικία αυτή παρατηρείται αυξημένη συχνότητα των ανατομικών ανωμαλιών, της ΚΟΠ και της πυελονεφρίτιδας. Μετά το 3 έτος ζωής ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρικών ουλών είναι 1:40, ενώ μετά το 4 έτος ζωής ο κίνδυνος αυτός είτε ελαχιστοποιείται είτε εκμηδενίζεται (Rolleston, Maling και Hodson, 1974, Vernon, Coulthad et al., 1997).
- Ο μεγάλος βαθμός ΚΟΠ. Στα παιδιά με ΚΟΠ I βαθμού το ποσοστό εμφάνισης NOY μετά το 1<sup>ο</sup> επεισόδιο ουρολοιμώξεως είναι 10%, με ΚΟΠ II βαθμού το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 15% και σε ΚΟΠ με βαθμό > III το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 65% (Ματσανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005).
- Η ΟΠΝ και οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Μετά το 1<sup>ο</sup> επεισόδιο πυελονεφρίτιδας η πιθανότητα ανάπτυξης νεφρικής βλάβης είναι 10%, μετά το 2<sup>ο</sup> επεισόδιο είναι 15%, μετά το 3<sup>ο</sup> επεισόδιο είναι 35% και μετά το 4<sup>ο</sup> επεισόδιο είναι 60% (Ματσανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005).

- Ο τύπος του μικροβίου. Οι ουρολοιμώξεις που προκαλούνται από p-fimbriae E.coli δημιουργούν ευνοϊκό έδαφος που επιτρέπει την εμφάνιση ενδονεφρικής παλινδρόμησης ακόμα και σε περιπτώσεις που δεν υπάρχουν οι κατάλληλες ανατομικές συνθήκες (Σινανιώτης, 1985).
- Η καθυστέρηση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ουρολοίμωξης. Μελέτες έδειξαν ότι η καθυστέρηση της θεραπείας έστω και για 5-7 ημέρες είναι αρκετές για την ανάπτυξη μόνιμης νεφρικής βλάβης. Όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα που μεσολαβεί από την πρόκληση της λοίμωξης μέχρι την έναρξη της θεραπείας τόσο συχνότερη και σοβαρότερη είναι η νεφρική βλάβη (Ματσανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005, Σεκερλή, 2009).

#### **1.4.2 Αυτόματη ίαση της Κυστεοουρητηρικής Παλινδρόμησης**

Νεότερες έρευνες έχουν διαπιστώσει ότι η ΚΟΠ με την πάροδο του χρόνου και την ανάπτυξη και «ωρίμανση» της ουροδόχου κύστης σταδιακά είναι δυνατό να βελτιωθεί ή να υποχωρήσει αυτόματα, χωρίς να απαιτείται χειρουργική παρέμβαση. Η έρευνα των Smellie, Prescod et al. (1998) έδειξε ότι αν και τα ποσοστά της ΚΟΠ στα παιδιά ηλικίας <1 έτους είναι πολύ υψηλά (70%), στην ηλικία των 4 ετών το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 25%, στην ηλικία των 12 ετών φτάνει στο 15% για να καταλήξει στους ενήλικες στο 5,2%. Το ενδεχόμενο αυτόματης υποχώρησης σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από το βαθμό της ΚΟΠ, την ετερόπλευρή της θέση, το μήκος του υποβλεννογόνιου τμήματος του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη, τη φυσιολογική ανατομική θέση του κυστικού στομίου του ουρητήρα και τη μικρή ηλικία του παιδιού (Ματσανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005).

Η πιθανότητα αυτόματης υποχώρησης της ΚΟΠ I -II βαθμού είναι περίπου ίδια, με ποσοστό 85-92% και 63-76% αντίστοιχα, ανεξάρτητα από την ηλικία που διαπιστώνεται η ΚΟΠ και από το εάν η παλινδρόμηση είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Το ποσοστό αυτόματης υποχώρησης της ΚΟΠ III βαθμού είναι 53-62%, με μεγαλύτερη πιθανότητα υποχώρησης στη μικρή ηλικία που εντοπίστηκε η παλινδρόμηση και την ετερόπλευρή της θέση. Η ετερόπλευρη ΚΟΠ IV βαθμού υποχωρεί αυτόματα σε ποσοστό 32-33%, ενώ η αμφοτερόπλευρη σε λιγότερο από 10%. Τέλος, η ΚΟΠ V βαθμού πρακτικά δεν υποχωρεί ποτέ αυτόματα και η παραμονή



αυτής κατά κανόνα υποδηλώνει την εμφάνιση επιπλοκών (Ορφανού, 2002, Μαρστανιώτης, Καρπάθιος και συν., 2005).

### **1.5 Απεικονιστική διερεύνηση ουρολοίμωξης**

Η διερεύνηση της ουρολοίμωξης ολοκληρώνεται με τον απεικονιστικό έλεγχο του ουροποιητικού συστήματος. Ο απεικονιστικός έλεγχος αγκαλιάζει ένα ευρύ φάσμα απεικονιστικών εξετάσεων, η συνεκτίμηση των οποίων εξοπλίζει τον θεράποντα γιατρό με χρήσιμες πληροφορίες για την ανατομία του ουροποιητικού συστήματος και την τυχόν ύπαρξη αποφρακτικής ουροπάθειας, ΚΟΠ ή νεφρικών ουλών. Στην τρέχουσα παιδιατρική κλινική πράξη οι συχνότερα χρησιμοποιημένες μέθοδοι απεικονιστικής διερεύνησης των παιδιών με ουρολοίμωξη είναι το ΥΧ, η κλασική ή ραδιοϊσοτοπική ΚΟΥΓ, το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών (DMSA) και σπανίως η ενδοφλέβια πυελογραφία (IVP). Η καθεμία από τις εξετάσεις αυτές έχει το δικό της πεδίο έρευνας, βαθμό αξιοπιστίας, ενδείξεις και περιορισμούς στην εφαρμογή της. Οι διαφορές αυτές αναλύονται στις υποενότητες που ακολουθούν παρακάτω.

#### **1.5.1 Υπερηχογράφημα ουροποιητικού**

Το υπερηχογράφημα (ΥΧ), χωρίς αμφιβολία, αποτελεί μία από τις βασικές εξετάσεις ελέγχου του ουροποιητικού συστήματος. Εκτιμά το μέγεθος, το σχήμα, τον όγκο, το μήκος και την ηχογένεια των νεφρών συγκριτικά. Επίσης, μπορεί να εντοπίσει τη διάταση και το διπλασιασμό του αποχετευτικού συστήματος, το πάχος του τοιχώματος και τη μορφολογία του περιγράμματος της ουροδόχου κύστης και τις αδρές ανατομικές της ανωμαλίες. Η φθηνή, γρήγορη, αξιόπιστη και αναίμακτη φύση του ΥΧ, όπως και η μη έκθεση του παιδιού στην ιονίζουσα ακτινοβολία είναι οι λόγοι για τους οποίους η εξέταση αυτή έγινε ευρέως αποδεκτή από όλους τους θεράποντες γιατρούς για την αρχική εκτίμηση των παιδιών με ουρολοίμωξη (Ψυχου, 2002, Wald, 2004). Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν η αδυναμία παροχής πληροφοριών για τη λειτουργία του νεφρού και απεικόνισης της ΚΟΠ (ευαισθησία στη διάγνωση 11-91% και ειδικότητα 15-94%), η εντόπιση μεγάλων μόνο νεφρικών ουλών και ο υποκειμενικός χαρακτήρας της εξέτασης αφού το αποτέλεσμα της μεθόδου σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από την εμπειρία του εξεταστή (Σιώμου και Στεφανίδης, 2007).

### **1.5.2 Κλασική κυστεοουρηθρογραφία**

Άλλη μία εξ ίσου σημαντική απεικονιστική εξέταση αποτελεί η κλασική κυστεοουρηθρογραφία (ΚΟΥΓ). Θεωρείται εξέταση εκλογής για την αποκάλυψη της ΚΟΠ με δυνατότητα ταξινόμησης των ευρημάτων, σύμφωνα με τη διεθνή κατάταξη της στους πέντε βαθμούς. Επιπλέον, η ΚΟΥΓ εκτιμά το μέγεθος της ουροδόχου κύστης, την πάχυνση και δοκίδωση του τοιχώματός της, εντοπίζει την παρουσία αποφρακτικής ουροπάθειας (βαλβίδες οπισθίας ουρήθρας, διαφράγματα, εκκολπώματα) και δίνει πληροφορίες για τη χωρητικότητα και το υπόλειμμα της κύστης μετά την ούρηση. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου αναφέρονται ο επεμβατικός της χαρακτήρας, ο κίνδυνος εισαγωγής μικροβίων στην ουροδόχο κύστη κατά τον καθετηριασμό αυτής (4%), η πιθανή πρόκληση στένωσης της ουρήθρας, η μη απεικόνιση της μικρού βαθμού ΚΟΠ με διαλείποντα χαρακτήρα (I, II και σπανιότερα III βαθμού) και της ατελούς πλήρωσης της ουροδόχου κύστης (23%) (Κομιανού, 1996).

### **1.5.3 Ραδιοϊσοτοπική κυστεοουρηθρογραφία**

Η ραδιοϊσοτοπική κυστεογραφία (ΡΙΚ) αποτελεί την εναλλακτική μέθοδο αποκάλυψης της ΚΟΠ. Για την εκτέλεση της εξέτασης αυτής απαιτείται η χορήγηση ραδιοϊσοτοπικού φαρμάκου. Η ΡΙΚ εφαρμόζεται σε κορίτσια κάθε ηλικίας με ΚΟΠ, στα παιδιά και των δύο φύλων για την παρακολούθηση της εξέλιξης της ΚΟΠ και για τη διερεύνηση των αδελφών των παιδιών με ΚΟΠ. Η ευαισθησία της ΡΙΚ για τη διάγνωση της ΚΟΠ είναι όσο και επί κλασικής μεθόδου. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της ΡΙΚ είναι ότι η ακτινοβολία πάνω στην ουροδόχο κύστη, στις γονάδες και στον μυελό των οστών της πυέλου είναι κατά 40-200 φορές μικρότερη (0.001-0.002 rads) σε σύγκριση με εκείνη της κλασικής κυστεοουρηθρογραφίας (0.096-0.208 rads). Ωστόσο, η μέθοδος αυτή παρουσιάζει και κάποια μειονεκτήματα, τα οποία είναι η αδυναμία διαγνωστικής αποκάλυψης των βαλβίδων της οπισθίας ουρήθρας στα αγόρια και της ταξινόμησης της ΚΟΠ με βάση τη σταδιοποίησή της (Κομιανού, 1996).

#### 1.5.4 Στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών

Το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών DMSA είναι η νεότερη μεταξύ των απεικονιστικών μεθόδων εξέταση και η χρήση του πρόσθεσε νέα δεδομένα στη γνώση που υπήρχε παλαιότερα για την ουρολοίμωξη. Για την εκτέλεση της εξέτασης χορηγείται το ραδιοϊσότοπο φάρμακο  $^{99m}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinic acid (DMSA). Με την εξέταση αυτή παρέχονται λεπτομερείς πληροφορίες για το σχήμα, μέγεθος και θέση των νεφρών, πληροφορίες για το νεφρικό παρέγχυμα και εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης και της απεκκριτικής ικανότητας των νεφρών. Το DMSA αποτελεί τον «χρυσό κανόνα» για την αποκάλυψη των νεφρικών ουλών. Η ευαισθησία, όπως και η ειδικότητα, της εξέτασης αυτής είναι πάρα πολύ υψηλή και ανέρχεται στο 91-94 % και 99-100% αντίστοιχα. Πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η σημαντικά μικρότερη ακτινοβολία που δέχεται ο ασθενής σε σχέση με εκείνη του ακτινοσκοπικού ελέγχου, ενώ στα μειονεκτήματά της συγκαταλέγονται τα εξής : α) δε δίνει καμιά πληροφορία για το πυελοκαλυκτικό σύστημα, β) δεν απεικονίζει τους ουρητήρες και τη διάτασή τους, γ) δε βοηθά στη διάγνωση της απόφραξης ή του διπλασιασμού του νεφρού, δ) δεν μπορεί να ανιχνεύσει λοιμώξεις, που εντοπίζονται στις θηλές των νεφρών ή τη μυελώδη μοίρα, αλλά όσες εντοπίζονται μόνο στο φλοιό, ε) δεν είναι αξιόπιστη στη διερεύνηση βρεφών ηλικίας <3 μηνών, ζ) υπάρχουν μεγάλες αποκλείσεις στην ερμηνεία των ευρημάτων μεταξύ των ακτινολόγων (πλήρη συμφωνία μόνο 35%) και η) είναι επεμβατική και υψηλού κόστους εξέταση (Κομιανού, 1996).

## 1.6 Συμπερασματικές παρατηρήσεις

Οι ουρολοιμώξεις συνεχίζουν να αποτελούν συχνό παιδιατρικό πρόβλημα στην καθημερινή ιατρική πράξη. Για να ελαχιστοποιηθούν τα λάθη που αφορούν είτε στη διάγνωση, είτε στη θεραπεία, είτε στην πρόληψη της ουρολοίμωξης, εκτός από τη λήψη του σωστού ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και της προσεκτικής κλινικής εξέτασης, θα πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή στην τήρηση της σωστής διαδικασίας λήψης δείγματος ούρων και στη ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μικροβιολογικών και απεικονιστικών εξετάσεων. Οι τελευταίες είναι απαραίτητες για να αποκλειστούν οι συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος που ευνοούν την ουρολοίμωξη. Ωστόσο, η χρήση των εξετάσεων αυτών θα πρέπει να εξατομικεύεται και να εφαρμόζεται σε εκείνα μόνο τα παιδιά, που πράγματι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν νεφρικές ουλές και απότερες επιπλοκές που απορρέουν από τις βλάβες αυτές. Η πρόγνωση της ουρολοίμωξης στα παιδιά, όταν αυτή δε συνδυάζεται με ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, τελικά είναι άριστη ακόμα και όταν αυτή χαρακτηρίζεται από συχνές υποτροπές.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

### 2. 1 Εισαγωγή-Έννοια της οικονομικής αξιολόγησης

Στο κεφάλαιο αυτό εξετάζονται η σημασία της οικονομικής αξιολόγησης των προγραμμάτων υγείας και η βασική θεωρία και εφαρμογή της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας σε διαφορετικά και ανταγωνιστικά μεταξύ τους υγειονομικά προγράμματα.

Τα τελευταία χρόνια η ολοένα αυξημένη και ανεξέλεγκτη εισαγωγή της ακριβότερης βιοϊατρικής διαγνωστικής, θεραπευτικής και φαρμακευτικής τεχνολογίας μαζί με τη γήρανση του πληθυσμού, τις αλλαγές στο νοσολογικό προφίλ και τις αυξανόμενες απαιτήσεις και προσδοκίες των ενημερωμένων πλέον πολιτών από τις υπηρεσίες υγείας, έχουν ως αποτέλεσμα τη συνεχή αύξηση της συνολικής εθνικής δαπάνης για την υγεία, χωρίς ωστόσο αυτή να αποδίδει και σε ποιότητα. Όπως σε όλους τους τομείς της οικονομίας, έτσι και στον τομέα της υγείας οι πόροι (ανθρώπινο δυναμικό, διαθέσιμος χρόνος, κτιριακές εγκαταστάσεις, εξοπλισμός, κτλ) που διατίθενται για τη φροντίδα υγείας του πληθυσμού είναι σχετικά σπάνιοι σε σύγκριση με τις ανθρώπινες ανάγκες και ακόμα περισσότερο με τις επιθυμίες και τις προτιμήσεις του κάθε ατόμου ξεχωριστά. Κατά συνέπεια, οι υπεύθυνοι για τη χάραξη της πολιτικής υγείας είναι αναγκασμένοι εκ των πραγμάτων να κάνουν επιλογές όχι μόνο ως προς την έκταση των αναγκών οι οποίες θα πρέπει να καλυφθούν, αλλά και ως προς το βαθμό και τον τρόπο με τον οποίο θα καλυφθούν οι ατομικές ή οι συλλογικές ανάγκες μίας κοινωνικής ομάδας ή πληθυσμού (Κυριόπουλος και Γείτονα, 2008).

Προς την κατεύθυνση αυτή το πεδίο της οικονομικής αξιολόγησης προσφέρει την μεθοδολογία και τα εργαλεία υποστήριξης που κατευθύνουν στην ορθολογική λήψη αποφάσεων, δεδομένου ότι παρέχουν στην πολιτική ηγεσία και στους προγραμματιστές υπηρεσιών υγείας πληροφορίες για το κόστος που επιβαρύνεται και το όφελος που αποκομίζει η κοινωνία από την παρούσα ή μελλοντική κατανάλωση των οικονομικών πόρων, για το κατά πόσο αυτοί οι πόροι επιτυγχάνουν την κάλυψη και την ικανοποίηση των αναγκών του πληθυσμού και για το ποιες ανταγωνιστικές εναλλακτικές παρεμβάσεις φροντίδας υγείας θα πρέπει να επιλεγθούν προκειμένου να

εξασφαλιστεί με τον καλύτερο δυνατό τρόπο η βελτίωση της υγείας των πολιτών. Από την άλλη, η οικονομική αξιολόγηση προάγει στους επαγγελματίες υγείας τη γνώση και τις επαγγελματικές δεξιότητες, την ικανότητα στην πολυδιάστατη προσέγγιση και τη συγκριτική αξιολόγηση των προγραμμάτων υγείας μέσω της διάχυσης των βέλτιστων αποτελεσμάτων με το χαμηλότερο δυνατό κόστος (Κυριόπουλος και Γείτονα, 2008).

Στην ιατρική κλινική πράξη η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost-Effectiveness Analysis-CEA) για πρώτη φορά εφαρμόστηκε το 1977 από τους Weinstein και Stason, οι οποίοι υποστήριζαν ότι «...αν αυτές οι προσεγγίσεις γίνουν ευρέως κατανοητές και αποδεκτές από τους βασικούς φορείς λήψης των αποφάσεων στον τομέα της υγείας, συμπεριλαμβανομένων και των ιατρών, τα οφέλη για την υγεία ή από την εξοικονόμηση του κόστους θα μπορούσαν να είναι σημαντικά (Original Article Primer on Cost-Effectiveness Analysis Effective Clinical Practice, 2000).

## **2.2 Ανάλυση κόστους- αποτελεσματικότητας**

Ως οικονομική αξιολόγηση χαρακτηρίζεται η συγκριτική ανάλυση εναλλακτικών μεθόδων δράσης με βάση τα κόστη και τα αποτελέσματά τους. Η κύρια αποστολή της οικονομικής αξιολόγησης είναι η αναγνώριση, μέτρηση, αξιολόγηση και σύγκριση του συνολικού κόστους και αποτελέσματος των διαφόρων υπό εξέταση εναλλακτικών προγραμμάτων υγείας (Υφαντόπουλος, 2006). Ανάλογα με τη μονάδα έκφρασης του αποτελέσματος, οι μέθοδοι οικονομικής αποτίμησης των προγραμμάτων υγείας διακρίνονται σε:

- Ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους (cost-minimization analysis-CMA).
- Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness analysis-CEA).
- Ανάλυση κόστους-οφέλους (cost-benefit analysis-CBA).
- Ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (cost-utility analysis-CUA).

Μεταξύ των μεθόδων αυτών ιδιαίτερα διαδεδομένη είναι η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (CEA) με την οποία τα κόστη υπολογίζονται σε νομισματικές μονάδες (π.χ. \$ ή €) και τα οφέλη των υγειονομικών παρεμβάσεων εκφράζονται σε φυσικούς ή υγειονομικούς δείκτες (π.χ. αριθμός επιπλοκών, κερδισμένα έτη ζωής,

κτλ). Η σχέση των δύο αυτών παραμέτρων αποτυπώνεται με τον λόγο κόστους/αποτελεσματικότητας (CER-Cost-effectiveness ratio), ο οποίος υπολογίζεται από το πηλίκο του κόστους (C-cost) προς το αποτέλεσμα (E-effectiveness) και εκφράζει το κόστος ανά μονάδα αποτελέσματος. Μαθηματικά ο δείκτης CER παρουσιάζεται ως (Οικονόμου και Τούντας, 2007) :

$$\text{CER} = \frac{\text{Cost}}{\text{Effect}}$$

Ως μέθοδος, η CEA χρησιμοποιείται όταν θέλουμε να συγκρίνουμε δύο ή περισσότερα υγειονομικά προγράμματα που αφορούν στην ίδια νόσο, διότι μόνο υπό αυτές τις προϋποθέσεις τα αποτελέσματα των προγραμμάτων αυτών δύνανται να συγκριθούν ποιοτικά (Αλετράς και συν., 2002). Με άλλα λόγια, η CEA ασχολείται με εναλλακτικές παρεμβάσεις οι οποίες στοχεύουν στα ίδια αποτελέσματα, όμως ο τρόπος που επιλέγουν για να το πετύχουν αυτό διαφέρει μεταξύ τους. Ο Rice χαρακτηρίζει την CEA ως «μία συστηματική προσέγγιση η οποία ενσωματώνει πληροφορίες που αφορούν το κόστος και τα αποτελέσματα διάφορων εναλλακτικών λύσεων για να προσδιορίσει την επιλογή η οποία πιο αποτελεσματικά χρησιμοποιεί μειωμένους πόρους για να παραγάγει ένα ή περισσότερα συγκεκριμένα αποτελέσματα» (Σοφοκλέους, 2004). Η ανάλυση αυτή δίνει απάντηση στην ερώτηση για το ποιο από τα διαθέσιμα εναλλακτικά υγειονομικά προγράμματα, π.χ. σχήμα απεικονιστικού ελέγχου του ουροποιητικού συστήματος στα παιδιά με ουρολοίμωξη είναι, ως προς το κόστος αλλά και ως προς τα αποτελέσματα, το πιο αποτελεσματικό ώστε οι υπεύθυνοι λήψης των αποφάσεων να το υποστηρίξουν.

Ο τρόπος με τον οποίο διεξάγεται μία CEA είναι ο εξής: αρχικά καταγράφουμε το κόστος και την αποτελεσματικότητα των δύο διαφορετικών υγειονομικών Α και Β παρεμβάσεων. Διαπιστώνουμε ότι η επιθυμητή έκβαση, όπως π.χ. ο αριθμός παιδιών που δεν εμφάνισαν νεφρικές ουλές ή αρτηριακή υπέρταση ή ΤΣΝΑ ή ο αριθμός των επεισοδίων ουρολοίμωξης που αποφεύχθηκαν, είναι κοινή και για τις δύο αυτές παρεμβάσεις. Όμως, η κάθε παρέμβαση δίνει την έκβαση αυτή με διαφορετικό βαθμό επιτυχίας, αλλά και με διαφορετικό παράλληλα κόστος. Ως εκ τούτου, για να επιλεγεί η παρέμβαση που είναι λιγότερο δαπανηρή από όσες εναλλακτικές παρεμβάσεις έχουν

συγκριθεί, θα πρέπει να εκτιμηθεί το επιπλέον κόστος που απαιτείται για μία επιπλέον μονάδα αποτελεσματικότητας. Στην περίπτωση που αποδειχθεί ότι η προτεινόμενη εναλλακτική υγειονομική παρέμβαση είναι πιο αποτελεσματική και ταυτόχρονα έχει και χαμηλότερο κόστος σε σχέση π.χ. με την παραδοσιακή παρέμβαση, τότε η μέθοδος ανάγεται σε ανάλυση ελαχιστοποίησης του κόστους και επιλέγεται η πρώτη, ως η «κυρίαρχη» παρέμβαση σε σχέση με την άλλη (Drummond et al., 2002, Σουλιώτης, 2006).

Αντίθετα, εάν μία παρέμβαση είναι πιο ακριβή αλλά ταυτόχρονα και πιο αποτελεσματική από κάποια άλλη, για να ληφθεί απόφαση υπέρ της μίας ή της άλλης παρέμβασης θα πρέπει να εκτιμηθεί η περίπτωση αν η μεγαλύτερη αυτή αποτελεσματικότητα δικαιολογεί το επιπλέον κόστος. Στο σημείο αυτό σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η θέσπιση ενός ανώτατου χρηματικού ορίου αποδοχής (threshold) για την αποζημίωση μίας υγειονομικής παρέμβασης από το κράτος ή από τους εκάστοτε αρμόδιους φορείς ή από την προθυμία του ασθενούς να πληρώσει από την τσέπη του (out of pocket) στην περίπτωση που δεν είναι ασφαλισμένος (Σουλιώτης, 2006).

### **2.3 Στάδια οικονομικής αξιολόγησης**

Μία ολοκληρωμένη CEA, σύμφωνα με τη «Λίστα ελέγχου» των προγραμμάτων υγείας του Drummond et al. (2002), θα πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής 10 βασικά βήματα (Οικονόμου και Τούντας, 2007):

- 1) Διατύπωση του ερωτήματος της μελέτης που να εξετάζει τον τρόπο συλλογής των στοιχείων, τα κόστη και τα αποτελέσματα των ιατρικών παρεμβάσεων, όλες τις πιθανές υπό σύγκριση εναλλακτικές λύσεις, την οπτική γωνία της ανάλυσης και το πλαίσιο λήψης αποφάσεων.
- 2) Πλήρη περιγραφή όλων των ανταγωνιστικών εναλλακτικών λύσεων, συμπεριλαμβανομένης και αυτής της απραξίας, η οποία θα πρέπει να παρέχει πληροφορίες ποιος κάνει τι, σε ποιον, πόσο και πόσο συχνά, καθώς και ποια ήταν τα αναμενόμενα αποτελέσματα.



- 3) Τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος, όπως: τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με βάση το ερευνητικό πρωτόκολλο ή την ισχύουσα κλινική πρακτική, την επισκόπηση των κλινικών μελετών, τη χρήση δεδομένων από παρατηρήσεις ή υποθέσεις και την επανεκτίμηση της αξιοπιστίας των στοιχείων που χρησιμοποιήθηκαν.
- 4) Εντοπισμό για όλες τις συγκρινόμενες εναλλακτικές επιλογές κάθε επιμέρους κόστους και αποτελέσματος που θα περιληφθεί στη μελέτη, ανάλογα με την οπτική γωνία της μελέτης.
- 5) Ακριβή μέτρηση κάθε κόστους και αποτελέσματος με βάση τις κατάλληλες υλικές μονάδες (π.χ. ώρες νοσηλείας, αριθμός ιατρικών επισκέψεων, χαμένες ημέρες εργασίας, χρόνια ζωής που κερδήθηκαν, κτλ.).
- 6) Διασφάλιση της εγκυρότητας και της αξιοπιστίας στην αποτίμηση του κόστους και των αποτελεσμάτων κάθε πηγής αξίας με βάση τις μονάδες εγχώριου νομίσματος ή τις επικρατούσες τιμές ή τον προϋπολογισμό του προγράμματος, καθώς και την καταλληλότητα της μεθόδου οικονομικής αξιολόγησης που εφαρμόστηκε.
- 7) Κατάλληλες προσαρμογές κόστους και αποτελέσματος με βάση τις χρονικές διαφορές και αιτιολόγηση του δείκτη προεξόφλησης που υιοθετήθηκε.
- 8) Ανάλυση του επιπρόσθετου (incremental) κόστους και αποτελέσματος κάθε εναλλακτικής λύσης που αναφέρεται στη διαφορά κόστους ή και αποτελέσματος ανάμεσα σε δύο ή περισσότερα προγράμματα υγείας.
- 9) Πρόβλεψη της αβεβαιότητας στην εκτίμηση κόστους και αποτελεσμάτων. Επί αμφιβολίας για την ποιότητα και την αξιοπιστία των κλινικών δεδομένων, θα πρέπει να γίνεται ανάλυση ευαισθησίας, ως διαδικασία χειρισμού των αναξιόπιστων ή ελλιπών δεδομένων.
- 10) Κατάταξη των εναλλακτικών λύσεων με βάση το λόγο αποτελέσματος-κόστους και ενδεχομένως και με άλλα κριτήρια που έχουν επιλεγεί.

## 2.4 Ανάλυση και υπολογισμός του κόστους

Η ανάλυση και ο προσδιορισμός κάθε μορφής κόστους αποτελεί τη βάση της οικονομικής αξιολόγησης. Αρχικά, γίνεται η μέτρηση του συνολικού κόστους μίας ιατρικής παρέμβασης το οποίο υπολογίζεται από το άθροισμα του άμεσου κόστους ιατρικής περίθαλψης (direct cost), του έμμεσου κόστους (indirect cost) και του αόρατου ή άυλου κόστους (intangible cost) (Κυριόπουλος και Γείτονα 2008).

$$\text{ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ} = \text{ΑΜΕΣΟ} + \text{ΕΜΜΕΣΟ} + \text{ΚΡΥΦΟ}$$

Κατόπιν, σε κάθε μορφή υπολογισμένου κόστους προστίθενται οι ποσότητες φροντίδας υγείας που καταναλώθηκαν από την υιοθέτηση ενός υγειονομικού προγράμματος και το άθροισμα αυτό στη συνέχεια αποδίδεται σε χρηματικές αξίες οι οποίες προκύπτουν από τον πολλαπλασιασμό της ποσότητας (Q) επί της τιμής (P) κάθε μονάδας με βάση τον μαθηματικό τύπο:

$$C = P_1 \cdot Q_1 + P_2 \cdot Q_2 + P_3 \cdot Q_3 + \dots + P_n \cdot Q_n$$

ή

$$C = \sum P_i \cdot Q_i$$

Όπου  $P_{1,2,3,\dots,n}$  η τιμή κάθε εισροής και  $Q_{1,2,3,\dots,n}$  η ποσότητα της εισροής που χρησιμοποιείται.

Το *άμεσο κόστος* είναι κατ' εξοχήν κόστος που αναλώνεται εξαιτίας της ιατρικής παρέμβασης και αφορά στο σύνολο της δαπάνης για την πρόληψη, τη διάγνωση, τη θεραπεία, την αποκατάσταση, την έρευνα, την εκπαίδευση και την επένδυση κεφαλαίων. Εδώ εντάσσεται το κόστος από τους προμηθευτές των υπηρεσιών υγείας (το κόστος της νοσοκομειακής περίθαλψης, οι αμοιβές του υγειονομικού προσωπικού), το κόστος όλων των απαραίτητων εργαστηριακών εξετάσεων, το κόστος διαχείρισης της φροντίδας υγείας των ασθενών, το κόστος θεραπείας και συνεχούς ιατρικής παρακολούθησης.

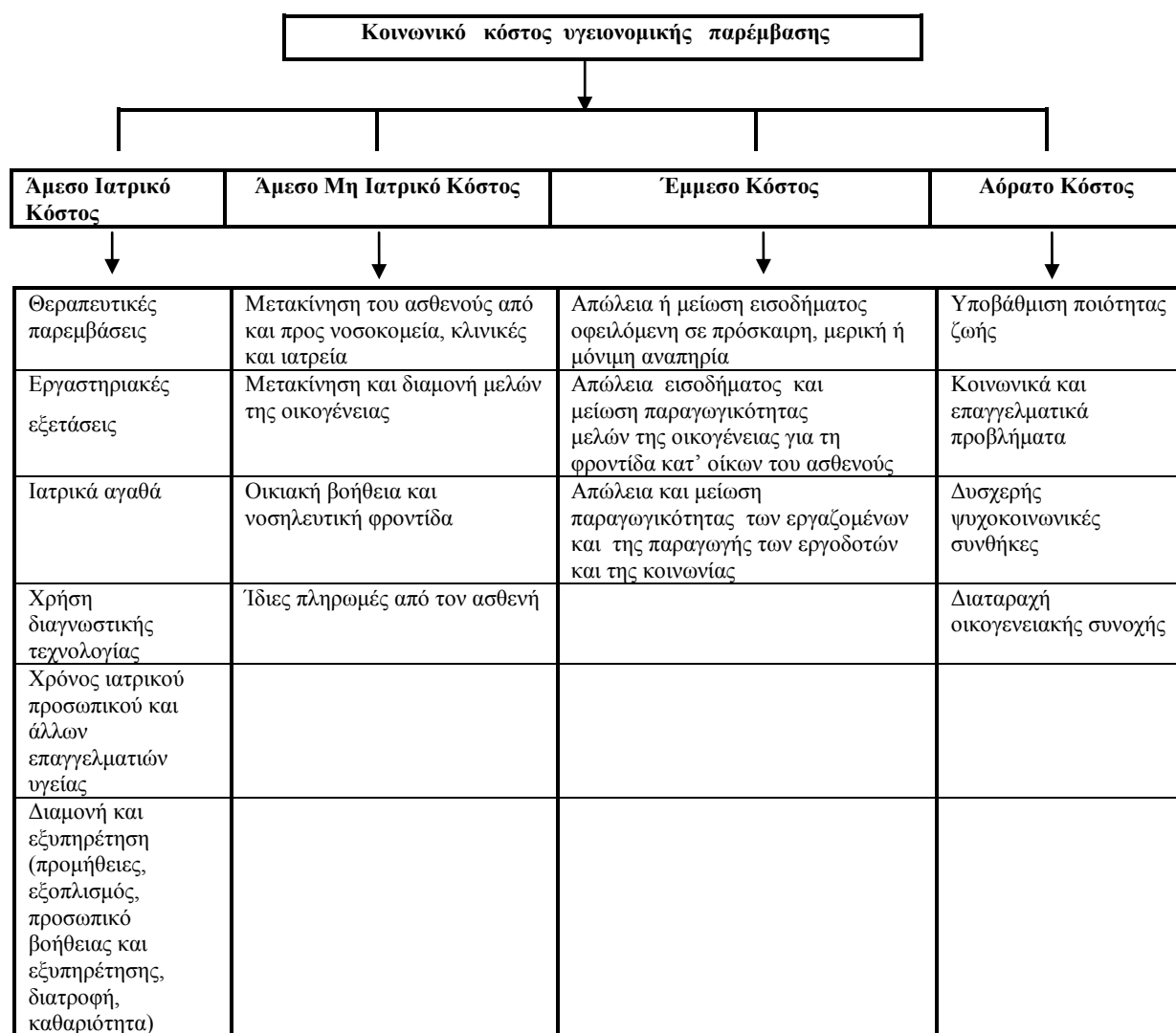
Στο άμεσο κόστος συμπεριλαμβάνεται και το *άμεσο μη ιατρικό κόστος* με το οποίο επιβαρύνεται ο ασθενής και η οικογένειά του, όπως π.χ. το κόστος μετακίνησης από και προς τον προμηθευτή ιατρικής φροντίδας, τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, τα εργαλεία, αναλώσιμα υλικά και τα μηχανήματα που αγοράζει ο ασθενής για το σπίτι του, η αμοιβή στους επαγγελματίες υγείας και οι υπηρεσίες που πληρώνει ο ίδιος εκτός νοσοκομείου.

Το *έμμεσο κόστος* αντιπροσωπεύει το κόστος με το οποίο επιβαρύνεται η κοινωνία και το οικονομικό-παραγωγικό σύστημα και σχετίζεται με τη μείωση ή την απώλεια παραγωγικότητας (αξία των αγαθών και των υπηρεσιών) προερχόμενη από την ασθένεια, την ανικανότητα ή τον πρόωρο θάνατο, το κόστος της απώλειας του χρόνου και της αξίας του διαφυγόντος εισοδήματος του ασθενούς και των οικείων του που τον φροντίζουν.

Το *αόρατο ή άυλο κόστος* αποτελεί μία σημαντική διάσταση στην οικονομική αξιολόγηση και αναφέρεται σε ποιοτικά μεγέθη τα οποία είναι δύσκολο να προσεγγισθούν και να αποτιμηθούν με ποσοτικές μεθόδους. Το κόστος αυτό περιλαμβάνει τα προκαλούμενα από τη νόσο πόνο, φόβο, αγωνία, αναπηρία, σωματική παραμόρφωση, απώλεια εργασίας και ευκαιρίας για προαγωγή και εκπαίδευση, υποβάθμιση της ποιότητας ζωής καθώς επίσης στις κοινωνικές και ηθικές επιπτώσεις για τον ίδιο τον ασθενή και το συγγενικό και κοινωνικό του περιβάλλον. Οι επιπτώσεις αυτές αφορούν στην κοινωνική απομόνωση και «στιγματισμός», λόγω ασθένειας, στις συγκρούσεις με την οικογένεια, στις αλλαγές στην κοινωνική λειτουργικότητα και στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (Υφαντόπουλος, 2006).

Ο υπολογισμός του κόστους γίνεται βάσει της αρχής του κόστους-ευκαιρίας, δηλαδή υπολογίζεται η αξία των πόρων στην καλύτερη εναλλακτική χρήση τους. Στο διάγραμμα 2.1.παρουσιάζονται συνοπτικά οι βασικές παράμετροι του κοινωνικού κόστους μίας υγειονομικής παρέμβασης (Κυριόπουλος και Γείτονα, 2008):

**Διάγραμμα 2.1: Κοινωνικό κόστος υγειονομικής παρέμβασης.**



Πηγή: Κυριόπουλος και Γείτονα, 2008, σελ.61.

#### 2.4.1 Υπολογισμός του πρόσθετου κόστους

Για να προσδιορίσουμε εάν η απόδοση μίας υγειονομικής παρέμβασης είναι θετική (χαμηλότερο κόστος και υψηλότερη αποτελεσματικότητα) ή αρνητική (υψηλότερο κόστος και χαμηλότερη αποτελεσματικότητα), θα πρέπει να εκτιμηθεί το καθαρό οικονομικό όφελος ή ο λόγος οφέλους προς το κόστος. Ο λόγος αυτός αποδίδεται από τον δείκτη του οριακού ή επιπρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER- Incremental cost-effectiveness ratio), ο οποίος μετρά το επιπρόσθετο κόστος μίας επιπλέον μονάδας αποτελεσματικότητας που απαιτείται για μία επιπλέον φυσική

μονάδα αποτελέσματος μετά από σύγκριση δύο (Α και Β) παρεμβάσεων (Κυριόπουλος και Γείτονα, 2008).

Ο δείκτης ICER περιλαμβάνει στον αριθμητή τη διαφορά του κόστους μεταξύ δύο ή περισσότερων ιατρικών παρεμβάσεων και στον παρανομαστή την αντίστοιχη διαφορά στην αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων αυτών:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Cost (A) - Cost (B)}}{\text{Effect(A)-Effect (B)}} = \frac{d \text{ Cost}}{d \text{ Effect}}$$

Αν και η ανάλυση CEA χρησιμοποιεί πολλούς και διάφορους δείκτες μέτρησης αποτελεσματικότητας (π.χ. νοσηρότητας, θνητότητας, βαθμός υποχώρησης συμπτωμάτων, ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών, κτλ.), ωστόσο το πιο συνηθισμένο και κοινό μέτρο εκτίμησης της αποτελεσματικότητας από μία ιατρική παρέμβαση είναι τα κερδισμένα έτη ζωής. Πιο οικονομικά ελκυστικές για τα περισσότερα συστήματα υγείας θεωρούνται οι παρεμβάσεις που το κόστος αυτών δεν υπερβαίνει τις \$50.000/έτος κερδισμένης ζωής. Οι παρεμβάσεις που στοιχίζουν >\$100.000/έτος κερδισμένης ζωής απορρίπτονται, ενώ όταν το κόστος μίας παρέμβασης κυμαίνεται μεταξύ \$50.000-\$ 100.000/έτος κερδισμένης ζωής η θετική ή αρνητική λήψη απόφασης θα εξαρτηθεί από την οικονομική αποτελεσματικότητα σε επιμέρους ομάδες ασθενών (Μιανιαδάκης, Φραγκουλάκης και συν., 2007).

#### 2.4.2 Χρονική αντιστοιχία κόστους-οφέλους

Τις περισσότερες φορές τα οφέλη και οι δαπάνες από διάφορες ιατρικές παρεμβάσεις είναι δυνατόν να μην προκύπτουν άμεσα ή/και ταυτόχρονα, αλλά σε διάφορες χρονικές περιόδους ή μετά από πολλά έτη. Για παράδειγμα, η χειρουργική διόρθωση της ΚΟΠ μεγάλου βαθμού ή του διπλού αποχετευτικού συστήματος του νεφρού μπορεί να επιφέρει οφέλη στους ασθενείς άμεσα, αλλά ενδέχεται να απαιτήσει πρόσθετες μελλοντικές δαπάνες για επανεξέταση από ειδικούς, λόγω επιπλοκών ή και για επιπλέον αγωγή. Επομένως, για να είναι τα κόστη και τα οφέλη μίας ιατρικής παρέμβασης συγκρίσιμα μεταξύ τους, οι δύο παράμετροι αυτοί θα πρέπει να

εκφραστούν στην ίδια χρονική στιγμή. Άρα, είναι απαραίτητο να γίνει προεξόφληση. Η αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος πραγματοποιείται με τη βοήθεια του προεξοφλητικού επιτοκίου (discount rate), το οποίο μετατρέπει την αξία του μελλοντικού κόστους και του οφέλους σε παρούσες χρηματικές αξίες. Ο υπολογισμός της παρούσας αξίας (present value-PV) γίνεται με την παρακάτω εξίσωση:

$$\text{PV} = \frac{X}{(1 + i)^t}$$

Όπου X= ευρώ (€), t= έτη και i= προεξοφλητικό επιτόκιο

Όσο πιο μελλοντική είναι η περίοδος που το κόστος και τα αποτελέσματα προκύπτουν τόσο μικρότερη είναι η παρούσα αξία τους. Το προεξοφλητικό επιτόκιο σχετίζεται με τον πληθωρισμό και το ύψος του συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 0% και 10%. Όμως, στις αναλύσεις που αφορούν στην οικονομική αξιολόγηση των προγραμμάτων υγείας συνήθως χρησιμοποιείται το προεξοφλητικό επιτόκιο 3% και 5% (Σουλιώτης, 2006, Τσιάντου, Καρόκης και συν., 2008).

### 2.4.3 Ανάλυση ευαισθησίας

Η ανάλυση ευαισθησίας αποτελεί ένα άλλο σημαντικό συστατικό που θα πρέπει να περιλαμβάνει κάθε σωστή οικονομική αξιολόγηση. Αυτή χρησιμοποιείται ως απάντηση στην αβεβαιότητα ή μεθοδολογική αντίφαση, η οποία οφείλεται στην έλλειψη δεδομένων ή την ανακρίβεια των διαθέσιμων επιδημιολογικών και οικονομικών στοιχείων. Με την ανάλυση ευαισθησίας επιδιώκεται να προσδιοριστεί το ελάχιστο επίπεδο αποτελεσματικότητας που είναι απαραίτητο για να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος υγείας ως προς το κόστος σε σχέση με την εναλλακτική του λύση. Μία μελέτη θεωρείται αξιόπιστη μόνο τότε, όταν οι μεγάλες παρεκκλίσεις από τις υποθέσεις ή τις εκτιμήσεις στις οποίες βασίζεται η ανάλυση, δεν προκαλέσουν σημαντική αλλοίωση στα συμπεράσματά της (Drummond et al., 2002, Σουλιώτης, 2006, Τσιάντου, Καρόκης και συν., 2008).

Η ανάλυση ευαισθησίας μπορεί να διεξαχθεί με ποικίλους τρόπους. Ο πιο απλός τρόπος είναι η ανάλυση μίας κατεύθυνσης, ενώ ο πιο σύνθετος είναι η ανάλυση

ευαισθησίας πολλών κατευθύνσεων. Υπάρχουν δύο ακόμα τρόποι διεξαγωγής της ανάλυσης ευαισθησίας που είναι η ανάλυση σεναρίων και η ανάλυση κατωφλίου (Drummond et al., 2002).

#### **2.4.4 Οπτική γωνία της ανάλυσης**

Όταν διεξάγεται μία οικονομική ανάλυση, θα πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρεται ο φορέας από τη σκοπιά του οποίου εξετάζονται οι οικονομικές επιπτώσεις της υγειονομικής παρέμβασης. Η αναφορά αυτή θα πρέπει να είναι ρητή. Είναι το κράτος, το νοσοκομείο, το ασφαλιστικό ταμείο, ο ασθενής ή η κοινωνία; Η δήλωση της οπτικής γωνίας της ανάλυσης γίνεται από την αρχή, διότι τα κόστη και τα οφέλη της υγειονομικής παρέμβασης επηρεάζονται άμεσα από τον φορέα από τη πλευρά του οποίου αυτά αξιολογούνται. Έτσι, για παράδειγμα, μία παρέμβαση που βλάπτει το συμφέρον ενός ταμείου μπορεί από την άλλη να ωφελεί τα νοσηλευτικά ιδρύματα ή τον ίδιο τον καταναλωτή των υπηρεσιών υγείας ή και τους δύο μαζί. Μόλις προσδιοριστεί η οπτική γωνία της ανάλυσης, αμέσως μετά γίνεται σαφές ποιες κατηγορίες κόστους θα πρέπει να προσμετρηθούν. Εάν, για παράδειγμα, η ανάλυση της μελέτης διεξάγεται από την πλευρά της κοινωνίας, τότε θα πρέπει να προσμετρηθούν όλα τα είδη ιατρικού και μη ιατρικού κόστους, το έμμεσο κόστος που αναφέρεται στις ίδιες πληρωμές και την απώλεια παραγωγικότητας από τον ασθενή, όπως επίσης και το αόρατο ή κρυφό κόστος. Εάν η οπτική γωνία εστιάζεται στον καταναλωτή των υπηρεσιών υγείας, τότε θα πρέπει να συνεκτιμηθεί το κόστος της απώλειας του εισοδήματος εξαιτίας της ασθένειας, της προσωρινής ή μόνιμης ανικανότητας ή της απώλειας εργασίας. Εάν η ανάλυση αναφέρεται στις μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας, τότε θα πρέπει να αποτιμηθούν τα διάφορα ήδη μεταβλητού κόστους τα οποία επιδρούν στη δαπάνη περίθαλψης (Κυριόπουλος και Γείτονα, 2008).

Εδώ θεωρούμε απαραίτητο να επισημανθεί ότι στην αποτίμηση μίας παρέμβασης δεν θα πρέπει να επικεντρωνόμαστε μόνο στο αν το κόστος κάποιας διαγνωστικής εξέτασης για τον έλεγχο μίας ασθένειας είναι μεγάλο ή είναι μικρό, αλλά αν η εξέταση αυτή προσφέρει το αντίστοιχο όφελος. Εάν αυτό δε συμβαίνει, τότε οι πόροι που καταναλώθηκαν για τη διενέργεια αυτής της εξέτασης θα μπορούσαν να διατεθούν σε άλλες πιο αναγκαίες και αποδοτικές παρεμβάσεις για την ιατρική φροντίδα ολόκληρου

του πληθυσμού ή και μέρος αυτού. Άρα, εκτός από την οικονομική αποδοτικότητα, θα πρέπει ταυτόχρονα να λαμβάνεται υπόψη και η κοινωνική διάσταση του κάθε προγράμματος. Επομένως, ανεξάρτητα από το ποιος φορέας τα επωμίζεται, όλα τα κόστη και τα οφέλη στην οικονομική αξιολόγηση θα πρέπει να υπολογίζονται από την κοινωνική (societal) σκοπιά. Από την πλευρά της, η «κοινωνική» προοπτική υποχρεούται να λαμβάνει υπόψη τόσο την οικονομική αποδοτικότητα, που αναφέρεται στην άριστη κατανομή των σπάνιων οικονομικών πόρων για τη βελτίωση της υγείας όσο και στην κοινωνική δικαιοσύνη που αναφέρεται στη δίκαιη κατανομή των βελτιώσεων στο σύνολο του πληθυσμού (Αλετράς και συν., 2002, Σουλιώτης, 2006, Λαχανά, 2007).

## **2.5 Συμπερασματικές παρατηρήσεις**

Η οικονομική αξιολόγηση προσφέρει την κατάλληλη μεθοδολογία και τεχνικές για την ορθολογική λήψη αποφάσεων στον τομέα της υγείας με σκοπό την πλέον αποδοτική χρήση των σπάνιων πόρων. Η καταγραφή και αποτίμηση όλων των πόρων που δεσμεύονται για την πραγματοποίηση μίας υγειονομικής παρέμβασης αποτελεί τη βάση της οικονομικής αξιολόγησης. Για να είναι τα αποτελέσματα μίας οικονομικής αξιολόγησης έγκυρα και αξιόπιστα είναι απαραίτητο να τηρηθούν τα βασικά βήματα, όπως αυτά περιγράφονται στη «Λίστα ελέγχου» των υγειονομικών προγραμμάτων του Drummond et al. (2002). Η ενεργός συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας στην οικονομική αξιολόγηση είναι αναγκαία για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων και τη διάδοση και εφαρμογή των πιο ελκυστικών εναλλακτικών υγειονομικών προγραμμάτων στην πράξη. Η οικονομική αξιολόγηση, ανεξάρτητα από το ποιος φορέας πληρώνει, θα πρέπει να γίνεται πάντα από την «κοινωνική» σκοπιά, διότι κατανέμει πιο δίκαια τους σπάνιους οικονομικούς πόρους στο σύνολο του πληθυσμού.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΗΣ

### 3.1 Εισαγωγή. Νέες τάσεις απεικονιστικής διερεύνησης των παιδιών με ουρολοίμωξη

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν εκτεταμένες και αντιφατικές μελέτες σχετικά με την απεικονιστική διερεύνηση των παιδιών με ουρολοίμωξη, γεγονός που σχετίζεται με τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που απορρέουν από τις μελέτες αυτές. Ταυτόχρονα, με την εισαγωγή των αντιβιοτικών και τη βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης, η φυσική πορεία της ουρολοίμωξης τα τελευταία 30-50 έτη έχει αλλάξει. Η αλλαγή αυτή συνέβαλε στην ακόμα μεγαλύτερη αύξηση της αβεβαιότητας και αντιπαράθεσης μεταξύ των «ειδικών» για το ποιος είναι ο καταλληλότερος και ο αποτελεσματικότερος τρόπος προσέγγισης της ουρολοίμωξης, με αποτέλεσμα να επιτείνεται περαιτέρω η σύγχυση μεταξύ των παιδιάτρων σχετικά με το ποιο παιδί με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης θα πρέπει να διερευνηθεί; Πότε ο απεικονιστικός έλεγχος χρονικά θα πρέπει να πραγματοποιηθεί; Ποιες από τις προσφερόμενες εξετάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνει κάθε ηλικιακή ομάδα; Είναι άραγε απαραίτητη η μακροχρόνια χημειοπροφύλαξη των παιδιών; (Λαγκώνα, 2005).

Σε μία προσπάθεια να ενσωματώσει σε ένα επίσημο έγγραφο (ντοκουμέντο) τα αποτελέσματα πολλών μελετών που έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία 15 χρόνια, το NICE δημοσίευσε το 2007 μία ολοκληρωμένη στρατηγική από κατευθυντήριες οδηγίες στις οποίες τέθηκαν πιο αυστηρά κριτήρια στην επιλογή των παιδιών που θα υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο. Το γεγονός αυτό είχε θετική απήχηση στις κοινότητες των παιδιάτρων, διότι όλο και περισσότεροι εξ αυτών άρχισαν να συνειδητοποιούν ότι πολλές από τις απεικονιστικές εξετάσεις γίνονται άσκοπα και ότι, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές δεν επηρεάζουν την τελική διαχείριση των ασθενών. Από την άλλη πλευρά, η νέα στρατηγική του NICE 2007 πολύ πιθανόν να αναζωπυρώσει εκ νέου τη διαμάχη μεταξύ των παιδιάτρων και των γιατρών ακτινολόγων της πυρηνικής ιατρικής, διότι η στρατηγική αυτή θέτει περιορισμούς στις κλινικές ενδείξεις του απεικονιστικού ελέγχου (Biaassoni και Chippington, 2008).

### 3.2 Στρατηγική απεικονιστικού ελέγχου, σύμφωνα με τις οδηγίες του NICE 2007

Σύμφωνα, λοιπόν, με τις οδηγίες του NICE 2007, όλα τα βρέφη ηλικίας  $\leq 6$  μηνών με άτυπη μορφή ουρολοίμωξης και με χαρακτηριστικά τα οποία παρουσιάζονται στον πίνακα 3.1. θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη απεικονιστικό έλεγχο με ΥΧ στην οξεία φάση της λοίμωξης, ΚΟΥΓ μέσα στο πρώτο μήνα και DMSA 4-6 μήνες μετά τη λοίμωξη (βλέπε πίνακα 3.2.). Οι οδηγίες αυτές ισχύουν και για τα παιδιά της ίδιας ηλικίας με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Όσον αφορά στα βρέφη ηλικίας  $<6$  μηνών με καλή ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή, προτείνεται να γίνεται ΥΧ εντός των 6 εβδομάδων από την έναρξη της νόσου και, εάν αυτό είναι φυσιολογικό, να μη συνεχίζεται η διερεύνηση (NICE, 2007, Σιώμου και Στεφανίδης, 2007).

**Πίνακας 3.1:** Τα χαρακτηριστικά άτυπης ουρολοίμωξης, σύμφωνα με τα κριτήρια του NICE.

Κριτήρια άτυπης ουρολοίμωξης
1. Επηρεασμένη γενική κατάσταση
2. Σηψαιμία
3. Ελάττωση όγκου ούρων
4. Αυξημένες τιμές κρεατινίνης ορού
5. Ψηλαφητή μάζα στην κοιλιακή χώρα ή ουροδόχο κύστη
6. Μη ανταπόκριση στη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής σε 48 ώρες
7. Ουρολοίμωξη από μη-E.coli βακτήρια.

Πηγή: UTI in children, NICE clinical guideline 54, 2007.

**Πίνακας 3.2:** Χρονοδιάγραμμα απεικονιστικού ελέγχου που συστήνει το NICE να γίνεται σε βρέφη  $\leq 6$  μηνών.

Είδος εξέτασης	Καλή ανταπόκριση στη θεραπεία μέσα σε 48 ώρες	Άτυπη μορφή <sup>(α)</sup> ουρολοίμωξης	Υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη
Υπερηχογράφημα στην οξεία φάση της λοίμωξης	Όχι	Ναι <sup>(γ)</sup>	Ναι
Υπερηχογράφημα εντός των 6 εβδομάδων	Ναι <sup>(β)</sup>	Όχι	Όχι
DMSA 4-6 μήνες μετά την οξεία φάση της λοίμωξης	Όχι	Ναι	Ναι
Ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία	Όχι	Ναι	Ναι

<sup>(α)</sup> βλ. πίνακα 3.1. για τον ορισμό  
<sup>(β)</sup> κυστεοουρηθρογραφία επί παθολογικών ευρημάτων  
<sup>(γ)</sup> σε βρέφη και παιδιά με μη-E. coli-ουρολοίμωξη που ανταποκρίνονται καλά στη θεραπευτική αγωγή και δεν έχουν τα χαρακτηριστικά της άτυπης ουρολοίμωξης, το υπερηχογράφημα μπορεί να ζητηθεί να γίνει μετά την οξεία φάση, αλλά εντός των 6 εβδομάδων από την έναρξη της νόσου

Πηγή: UTI in children, NICE clinical guideline 54, 2007.

Σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 3 ετών με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης και καλή ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή δε συστήνεται να γίνεται απεικονιστικός έλεγχος, εκτός και αν εμφανίσουν άτυπη μορφή ή υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη, οπότε στις περιπτώσεις αυτές προτείνεται να γίνεται ΥΧ στην οξεία φάση της νόσου και DMSA 4-6 μήνες αργότερα (βλέπε πίνακα 3.3.). Η ΚΟΥΓ συστήνεται να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις με άτυπη ουρολοίμωξη, σε ευρήματα υδρονέφρωσης στο προγεννητικό υπερηχογράφημα, σε θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΚΟΠ και σε ουρολοιμώξεις από μη-E.coli βακτηρίδια. Για την εκτέλεση της ΚΟΥΓ επιβάλλεται τα παιδιά να λαμβάνουν προληπτικά αντιβίωση από το στόμα για 3 ημέρες συνολικά, μία ημέρα πριν και δύο ημέρες μετά την εξέταση αυτή (NICE, 2007, Σιώμου και Στεφανίδης, 2007).

**Πίνακας 3.3:**Χρονοδιάγραμμα απεικονιστικού ελέγχου που συστήνει το NICE να γίνεται σε βρέφη και παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και  $\leq 3$  ετών.

Είδος εξέτασης	Καλή ανταπόκριση στη θεραπεία μέσα σε 48 ώρες	Άτυπη μορφή <sup>(α)</sup> ουρολοίμωξης	Υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη
υπερηχογράφημα στην οξεία φάση της λοίμωξης	Όχι	Ναι <sup>(γ)</sup>	Όχι
υπερηχογράφημα εντός των 6 εβδομάδων	Όχι	Όχι	Ναι
DMSA 4-6 μήνες μετά την οξεία φάση της λοίμωξης	Όχι	Όχι	Ναι
Ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία	Όχι	Όχι <sup>(β)</sup>	Όχι <sup>(β)</sup>

<sup>(α)</sup>βλ. πίνακα 3.1. για τον ορισμό

<sup>(β)</sup> όχι κυστεοουρηθρογραφία ως εξέταση ρουτίνας, εκτός και αν είναι παρόντα τα ακόλουθα στοιχεία:

- διάταση στο υπερηχογράφημα
- ελάττωση του όγκου ούρων
- μη-E. coli-ουρολοίμωξη
- οικογενειακό ιστορικό με ΚΟΠ

<sup>(γ)</sup> σε βρέφη και παιδιά με μη-E. coli- ουρολοίμωξη που ανταποκρίνονται καλά στη θεραπευτική αγωγή και δεν παρουσιάζουν άλλα χαρακτηριστικά άτυπης ουρολοίμωξης, το υπερηχογράφημα μπορεί να γίνει μετά την οξεία φάση, αλλά εντός των 6 εβδομάδων από την έναρξη της νόσου

**Πηγή:**UTI in children, NICE clinical guideline 54, 2007.

Σε βρέφη και παιδιά με κυστίτιδα συστήνεται να γίνεται ΥΧ εντός των 6 εβδομάδων από την έναρξη της νόσου μόνον εάν αυτά είναι ηλικίας <6 μηνών ή παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Τα κριτήρια της υποτροπιάζουσας ουρολοίμωξης καθορίστηκαν σε δύο ή περισσότερα επεισόδια πυελονεφρίτιδας ή ένα επεισόδιο οξείας πυελονεφρίτιδας και ένα ή περισσότερα επεισόδια κυστίτιδας ή τρία επεισόδια κυστίτιδας. Τέλος, σε παιδιά ηλικίας  $\geq 3$  ετών (βλέπε πίνακα 3.4.) που ανταποκρίνονται καλά στην αντιμικροβιακή αγωγή, όπως και σε εκείνα με ένα επεισόδιο κυστίτιδας, δε συστήνεται να γίνεται απεικονιστικός έλεγχος, δεδομένου ότι ο κίνδυνος πρόκλησης μόνιμης νεφρικής βλάβης είναι εξαιρετικά μικρός. Από την άλλη, στα παιδιά της ίδιας ηλικίας με άτυπη μορφή ουρολοίμωξης προτείνεται να γίνεται μόνο ΥΧ, ενώ σε εκείνα με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις να γίνεται ΥΧ και DMSA μετά το τελευταίο επεισόδιο ουρολοίμωξης (NICE, 2007, Σιώμου και Στεφανίδης, 2007).

**Πίνακας 3.4:**Χρονοδιάγραμμα απεικονιστικού ελέγχου που συστήνει το NICE να γίνεται σε παιδιά ηλικίας  $\geq 3$  ετών

Είδος εξέτασης	Καλή ανταπόκριση στη θεραπεία μέσα σε 48 ώρες	Άτυπη μορφή <sup>(α)</sup> ουρολοίμωξης	Υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη
υπερηχογράφημα στην οξεία φάση της λοίμωξης	Όχι	Ναι <sup>(β) (γ)</sup>	Όχι
Υπερηχογράφημα εντός των 6 εβδομάδων	Όχι	Όχι	Ναι <sup>(β)</sup>
DMSA 4-6 μήνες μετά την οξεία φάση της λοίμωξης	Όχι	Ναι	Ναι
Ανιούσα κυστεοουρηθρογραφία	Όχι	Όχι	Όχι
<sup>(α)</sup> βλ πίνακα 3.1. για τον ορισμό <sup>(β)</sup> σε παιδιά, που ελέγχουν την κόστη τους, το υπερηχογράφημα θα πρέπει να γίνεται πριν και μετά την ούρηση για την εκτίμηση του όγκου της ουροδόχου κύστεως <sup>(γ)</sup> σε παιδιά με μη-E. Coli ουρολοίμωξη, που ανταποκρίνονται στη θεραπευτική αγωγή και δεν έχουν άλλα χαρακτηριστικά άτυπης ουρολοίμωξης, το υπερηχογράφημα μπορεί να γίνει μετά την οξεία φάση, αλλά εντός των 6 εβδομάδων από την έναρξη της νόσου			

**Πηγή:** UTI in children, NICE clinical guideline 54, 2007.

### 3.3 Άλλες βιβλιογραφικές προσεγγίσεις απεικονιστικού ελέγχου ουρολοίμωξης

Μεγάλες αλλαγές στις κατευθυντήριες οδηγίες του απεικονιστικού ελέγχου των παιδιών με ουρολοίμωξη ανακοινώθηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Ακτινολογίας το 2007, η οποία προτείνει όλα τα παιδιά με ουρολοίμωξη να υποβάλλονται σε έλεγχο με ΥΧ. Εάν τα ευρήματα στο ΥΧ είναι φυσιολογικά αλλά εντούτοις υπάρχει κλινική υποψία οξείας πυελονεφρίτιδας, συστήνεται να γίνεται DMSA στην οξεία φάση της λοίμωξης. Εάν στο DMSA εντοπιστούν στοιχεία οξείας πυελονεφρίτιδας, τότε συστήνεται να γίνεται ανιούσα ή ραδιοϊσοτοπική ΚΟΥΓ για την ανίχνευση της τυχόν ΚΟΠ. Στην περίπτωση που τα ευρήματα στο DMSA είναι φυσιολογικά, η τέλεση της ΚΟΥΓ θα πρέπει να ακυρωθεί. Η αλλαγή στην ακολουθία μεταξύ του DMSA και της ΚΟΥΓ που προτείνει η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Ακτινολογίας αναφέρεται συχνά και ως «top-down» προσέγγιση για να τονιστεί με τον τρόπο αυτό ότι η διάγνωση θα πρέπει πρωτίστως να εστιάζεται στην αναγνώριση της ΟΠΝ (νεφρικές ουλές) και όχι στην αποκάλυψη της ΚΟΠ. Την άποψη της αυτή, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Ακτινολογίας τη στηρίζει στο γεγονός ότι η ΚΟΠ προκαλεί ΟΠΝ μόνο στο 47% των παιδιών, ενώ στο 61% των παιδιών που παρουσίασαν ΟΠΝ δεν ανιχνεύεται ΚΟΠ. Κατά συνέπεια, εάν η ΚΟΠ καθοριστεί ως το μοναδικό κριτήριο για το ποια παιδιά θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω έρευνα, ένα μεγάλο ποσοστό παιδιών με ΟΠΝ που δεν έχουν ΚΟΠ θα παραμείνουν αδιάγνωστα (Lim, 2009α).

Ενάντια στην «top-down» προσέγγιση τάθηκαν οι Routh et al. (2010), οι οποίοι αναφέρουν ότι στο κέντρο όπου εργάζονται η δόση της ακτινοβολίας που παρέχεται κατά την εκτέλεση του DMSA σε ένα παιδί ηλικίας 1 έτους είναι κατά 1,3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή της συνεχούς ακτινοσκοπικής ΚΟΥΓ, 10 φορές μεγαλύτερη από την παλμική ακτινοσκοπική ΚΟΥΓ και 200 φορές μεγαλύτερη από τη ραδιοϊσοτοπική ΚΟΥΓ. Οι μελετητές αυτοί θεωρούν σοβαρή παράλειψη την απουσία κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών και τυπικής δοσομετρίας (standard dosimetry), στην οποία οφείλεται η μεγάλη διακύμανση στη χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας στα παιδιά. Οι επιπτώσεις που μπορούν να προκύψουν στην περίπτωση που γίνει αποδεκτή η «top-down» (δηλαδή να προηγείται το DMSA) και απορριφθεί η κλασική «bottom-up» προσέγγιση (δηλαδή να προηγείται η ΚΟΥΓ) θα είναι να υποεκτιμηθεί στην καθημερινή πράξη το γεγονός της έκθεσης του παιδιού στην

υπερβολική ακτινοβολία. Βέβαια, αναγνωρίζουν ότι οι λόγοι για τους οποίους η υιοθέτηση της «top-down» προσέγγισης μπορούν να οδηγήσει στη μείωση του αριθμού των εξετάσεων στα παιδιά που δε διατρέχουν κίνδυνο να αποκτήσουν μόνιμη νεφρική βλάβη έχουν τεκμηριωθεί με μεγάλη σαφήνεια και αποτελούν τον επιθυμητό στόχο. Ωστόσο, θεωρούν ότι τα διαθέσιμα στοιχεία που να στηρίζουν τους ισχυρισμούς αυτούς είναι λιγοστά και ως εκ τούτου τόσο η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία όσο και η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρία θα πρέπει να εξακολουθήσουν να υποστηρίζουν την «bottom-up» προσέγγιση για τον εντοπισμό των παιδιών με ΚΟΠ. Κατά τους Routh et al. η προσήλωση στις αρχές «τόσο χαμηλά όσο είναι εφικτό» (as low as reasonably achievable-ALARA) θα πρέπει να προτιμάται έναντι αυτής της «top-down» προσέγγισης, μέχρις ότου υπάρξουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν τα κλινικά οφέλη από τη χορήγηση της αναπόφευκτα υψηλής δόσης ακτινοβολίας που χορηγείται κατά το DMSA στα παιδιά.

Σε απάντηση με αυτά που ειπώθηκαν παραπάνω, ο Lim (2009β) αναφέρει ότι οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες απεικονιστικού ελέγχου στα παιδιά είχαν δημοσιευθεί από την Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία και την Αμερικανική Ουρολογική Εταιρία το 1999 και 1997, αντίστοιχα. Έκτοτε, τόσο η τεχνολογία όσο και οι γνώσεις γύρω από τη φύση της ουρολοίμωξης και της ΚΟΠ έχουν προχωρήσει και εξελιχθεί σημαντικά. Η προσήλωση στην αρχή του ALARA έναντι της «top-down» προσέγγισης, εάν φυσικά εφαρμόζεται η παλμική ακτινοσκόπηση, θα πρέπει οπωσδήποτε να αποτελεί πρωταρχικό μέλημα όλου του προσωπικού που παρέχει αυτές τις υπηρεσίες, διότι ο ταχέως αναπτυσσόμενος οργανισμός των παιδιών είναι περίπου 10 φορές πιο ευάλωτος στην ιονίζουσα ακτινοβολία απ' ό,τι ο οργανισμός του ενήλικα. Εκείνο, όμως, που δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί είναι οι επιπτώσεις που τυχόν μπορούν να προκύψουν σε μη διαγνωσμένους ασθενείς, εφόσον εκείνοι δεν υποβληθούν σε έλεγχο με DMSA. Το πλεονέκτημα της ελάχιστης ακτινοβολίας που παρέχει η παλμική ακτινοσκόπηση δεν έχει ακόμα εκτιμηθεί, διότι οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Ακτινολογίας δημοσιεύθηκαν νωρίτερα. Ωστόσο, αναμένεται ακόμα να αποδειχθεί αν η συνεχιζόμενη πρόοδος στην πυρηνική ιατρική τεχνολογία θα περιορίσει μελλοντικά τη χρήση του DMSA. Η έρευνα αυτή βρίσκεται σε εξέλιξη.

Οι Moorthy et al. (2005) στη μελέτη τους που αφορούσε τα παιδιά ηλικίας <1 έτους αναφέρουν ότι η διενέργεια του DMSA στην οξεία φάση της λοίμωξης, όταν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, ακυρώνει τη χρησιμότητα της ΚΟΥΓ, διότι η προσφορά της στην περαιτέρω διαχείριση της ουρολοίμωξης είναι ελάχιστη. Ως εκ τούτου, οι μελετητές προτείνουν : α) τα παιδιά ηλικίας μεταξύ 3-6 μηνών με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης και φυσιολογικό ΥΧ να μην υποβάλλονται σε έλεγχο με ΚΟΥΓ και DMSA, β) τα παιδιά ηλικίας <1 έτους με φυσιολογικά ευρήματα στο DMSA να μην υποβάλλονται σε περαιτέρω έλεγχο και γ) όταν το ΥΧ είναι φυσιολογικό, η ΚΟΥΓ να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις που τα ευρήματα στο DMSA είναι παθολογικά.

Οι Herz, Merguerian et al. (2010) σε μία πρόσφατη 5-ετή προοπτική μελέτη αναφέρουν ότι η εφαρμογή του DMSA στην οξεία φάση της λοίμωξης μπορεί να εντοπίσει από πολύ νωρίς τις κλινικά σημαντικές ΚΟΠ, όπως επίσης και τα παιδιά που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν νεφρικές ουλές. Η κριτική αυτή προσέγγιση βασίστηκε στην άποψη ότι οι μικρού βαθμού ΚΟΠ και οι μικρές σε μέγεθος νεφρικές ουλές με την πάροδο του χρόνου δύνανται να υποχωρήσουν. Κατά συνέπεια, η ΚΟΥΓ θα πρέπει να γίνεται μόνο στα παιδιά που εμφανίζουν παθολογικά ευρήματα στο DMSA στην οξεία φάση της λοίμωξης. Στη μελέτη που πραγματοποίησαν συμμετείχαν 121 παιδιά, τα οποία υποβλήθηκαν σε πλήρη απεικονιστικό έλεγχο με ΥΧ, ΚΟΥΓ και DMSA στην οξεία φάση της λοίμωξης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι παθολογικά ευρήματα στο DMSA είχε το 73% των παιδιών και στην ΚΟΥΓ το 64% των παιδιών. Τα παιδιά με παθολογικά ευρήματα στο DMSA επαναλάμβαναν την εξέταση αυτή κάθε 6 μήνες για πέντε συνεχή έτη. Ο επανέλεγχος των παιδιών που είχαν παθολογικά ευρήματα στο DMSA έδειξε ότι η ΚΟΠ στο χρονικό διάστημα που διήρκεσε η μελέτη είχε σχεδόν εξαφανιστεί. Στα παιδιά που είχαν φυσιολογικά ευρήματα στο DMSA, κλινικά σημαντική ΚΟΠ δε διαπιστώθηκε.

Οι Tse et al. (2009) εφάρμοσαν σε 134 βρέφη με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης την στρατηγική του επιλεκτικού απεικονιστικού ελέγχου που οι οδηγίες του NICE 2007 συστήνουν να γίνεται σε βρέφη ηλικίας <6 μηνών, τα οποία διαχωρίστηκαν σε 2 ομάδες, αυτής με άτυπη και εκείνης με απλή μορφή ουρολοίμωξης, σύμφωνα με την κλινική συμπτωματολογία και τους παράγοντες κινδύνου. Απλή ουρολοίμωξη

εμφάνισαν 98 βρέφη και άτυπη μορφή 36 βρέφη, με αναλογία 2,7:1. Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε έλεγχο με ΥΧ, ΚΟΥΓ και με DMSA 6 μήνες μετά τη λοίμωξη. Τα περισσότερα παθολογικά ευρήματα στην ΚΟΥΓ (ήπια έως σημαντική ΚΟΠ  $\geq$  III βαθμού) εντοπίστηκαν στα παιδιά που είχαν άτυπη μορφή ουρολοίμωξης σε σχέση με εκείνα που είχαν απλή ουρολοίμωξη. Όσον αφορά στα ευρήματα στο ΥΧ και το DMSA, δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παιδιών, όπως δε διαπιστώθηκε και διαφορά στα ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου μεταξύ των παιδιών με άτυπη μορφή ουρολοίμωξης που αντιμετωπίστηκαν με την τρέχουσα πρακτική ή με τις συστάσεις του NICE 2007. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αν η ομάδα των παιδιών με απλή μορφή ουρολοίμωξης ακολουθούσε μόνο τις κατευθυντήριες οδηγίες του απεικονιστικού ελέγχου που συστήνει το NICE 2007 (δηλαδή, τα παιδιά να υποβάλλονται σε περαιτέρω διερεύνηση του ουροποιητικού συστήματος μόνον όταν διαπιστώνονται παθολογικά ευρήματα στο ΥΧ), τότε 25 παιδιά με ΚΟΠ και 22 παιδιά με νεφρικές ουλές δεν θα είχαν διαγνωστεί. Ως εκ τούτου, για τον έλεγχο των βρεφών ηλικίας <6 μηνών με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης θα πρέπει να αναζητηθεί μία πιο αποτελεσματική προσέγγιση, αφού η εφαρμογή του προτεινόμενου επιλεκτικού απεικονιστικού ελέγχου του NICE 2007 αφήνει ένα σημαντικό αριθμό παιδιών με ΚΟΠ και νεφρικές ουλές αδιάγνωστο.

Σε αντίθετα συμπεράσματα κατέληξαν οι Wong et al. (2010) σε μία αναδρομική πολυκεντρική μελέτη όταν επέλεξαν την ίδια στρατηγική για να εκτιμήσουν τη συχνότητα των ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος στα παιδιά της Κίνας με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης. Η μελέτη περιελάμβανε 800 παιδιά ηλικίας < 24 μηνών. Από τα παιδιά αυτά, τα 3/4 περίπου ήταν αγόρια. Ως άτυπη ουρολοίμωξη ορίστηκαν τα κριτήρια που αναφέρονται στις οδηγίες του NICE 2007. Όλα τα παιδιά χωρίς εξαίρεση υποβλήθηκαν σε απεικονιστικό έλεγχο με ΥΧ και ΚΟΥΓ, ενώ τα 612 παιδιά υποβλήθηκαν επιπλέον και σε έλεγχο με DMSA. Παθολογικά ευρήματα στο ΥΧ διαπιστώθηκαν σε 8,9% παιδιά, ΚΟΠ εντοπίστηκε σε 23,8% παιδιά και συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος που χρίζουν περαιτέρω χειρουργικής ή συντηρητικής παρέμβασης σε 15,75% παιδιά. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες του NICE 2007 απέδωσαν άριστα την αρνητική προγνωστική αξία στα κορίτσια σε ποσοστό 100 - 94,4%, ενώ στα αγόρια σε ποσοστό 91% μόνο. Εάν το ΥΧ και το DMSA εφαρμόζοταν χωρίς εξαίρεση σε όλα τα αγόρια και η ΚΟΥΓ μόνο στα



παιδιά με άτυπη μορφή ουρολοίμωξης ή με παθολογικά ευρήματα στο ΥΧ ή στο DMSA, η αρνητική προγνωστική αξία στα αγόρια ηλικίας άνω ή κάτω των 6 μηνών θα μπορούσε να αυξηθεί μέχρι και στο 95,2% και 97,4% αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, η αναθεώρηση της στρατηγικής του απεικονιστικού ελέγχου θα μπορούσε να επιφέρει σημαντική μείωση του αριθμού των παρεμβατικών εξετάσεων του DMSA και της ΚΟΥΓ κατά 27% έως και 74% αντίστοιχα στα κορίτσια ηλικίας κάτω ή άνω των 6 μηνών και κατά 23% έως 59 % αντίστοιχα στα αγόρια της ίδιας ηλικίας.

Οι Biassoni και Chippington (2008) στα πλαίσια μίας πιο ορθολογικής χρήσης του απεικονιστικού ελέγχου για τη διερεύνηση των παιδιών με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης τάχθηκαν υπέρ της άποψης το DMSA να γίνεται στην οξεία φάση της λοίμωξης. Η υιοθέτηση αυτής της στρατηγικής στη Σουηδία και σε άλλες χώρες στηρίχθηκε στα συμπεράσματα των πρόσφατων μελετών που απορρέουν από το γεγονός ότι τα παιδιά με ΟΠΝ και φυσιολογικά ευρήματα στο DMSA έχουν μηδενικές πιθανότητες να αποκτήσουν νεφρικές ουλές ακόμη και όταν η ΚΟΠ είναι παρούσα. Ενώ αντίθετα, εκείνα με παθολογικά ευρήματα στο DMSA σχεδόν πάντοτε εμφανίζουν σοβαρού βαθμού ΚΟΠ. Με άλλα λόγια οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η μικρή συμμετοχή του νεφρικού παρεγχύματος με ή χωρίς την παρουσία ΚΟΠ ή η εκτεταμένη παρεγχυματική βλάβη και απουσίας ΚΟΠ φαίνεται να σχετίζεται με ενδιάμεσο κίνδυνο σχηματισμού νεφρικών ουλών, ενώ ο συνδυασμός ΚΟΠ και εκτεταμένης νεφρικής βλάβης κατά κανόνα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απόκτησης νεφρικών ουλών (Biassoni και Chippington, 2008, Gordon και Caldamone, 2010).

Όσον αφορά στη χώρα μας, η Ελληνική Ομάδα Εργασίας Παιδιατρικής Νεφρολογίας (2009) στο κομμάτι του απεικονιστικού ελέγχου συστήνει προς το παρόν το ΥΧ να γίνεται σε όλα τα παιδιά με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης με ή χωρίς πυρετό, αν και αναγνωρίζουν τους περιορισμούς της διαγνωστικής αξιοπιστίας του ΥΧ. Έναντι αυτού του επιχειρήματος αντιπαραθέτουν την ικανοποιητική ευαισθησία του ΥΧ στην ανεύρεση νεφρικής βλάβης που έχει κλινική σημασία και ότι η υπερηχογραφική διαγνωστική αξιοπιστία στις περιπτώσεις αυτές ανέρχεται στο 72%. Η ΚΟΥΓ (ανιούσα ή ραδιοϊσοτοπική) με πρώτο εμπύρετο επεισόδιο ουρολοίμωξης συστήνεται να γίνεται: α) σε όλα τα παιδιά ηλικίας <2 ετών, εκτός από τη νεογνική ηλικία και β) σε παιδιά ηλικίας >2 ετών που εμφανίζουν χαρακτηριστικά άτυπης μορφής ή

υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Στις απύρετες ουρολοιμώξεις η ΚΟΥΓ, τόσο στις ηλικίες <2 ετών όσο και στις ηλικίες >2 ετών, συστήνεται να γίνεται μόνον εφόσον τα ευρήματα στο ΥΧ είναι παθολογικά. Τέλος, σε εμπύρετες ουρολοιμώξεις τόσο το DMSA στην οξεία φάση όσο και το DMSA 6 μήνες μετά τη λοίμωξη και στις δύο αυτές ηλικιακές ομάδες συστήνεται να γίνεται σε επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις, ενώ στις περιπτώσεις με απύρετη ουρολοίμωξη το DMSA δε συνιστάται. Η Ελληνική Ομάδα Εργασίας Παιδιατρικής Νεφρολογίας προς το παρόν εκφράζει τις επιφυλάξεις της όσον αφορά στην υιοθέτηση των κατευθυντήριων οδηγιών του NICE 2007, διότι κατά τη γνώμη της οι συστάσεις αυτές οδηγούν στην υποεκτίμηση των παιδιών με επίκτητες νεφρικές βλάβες.

Αντίθετος με τις κατευθυντήριες οδηγίες που συστήνουν την άμεση και καθολική απεικονιστική διερεύνηση με ΥΧ, ΚΟΥΓ και DMSA όλων των παιδιών με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης τάσσεται σε παλαιότερή του μελέτη ο Stark (1999), υποστηρίζοντας ότι οι οδηγίες αυτές δε στηρίζονται σε βάσιμα επιστημονικά στοιχεία που να αποδεικνύουν την αναγκαιότητα και την αποτελεσματικότητα των εξετάσεων αυτών. Ο Stark επισημαίνει ότι κατά τη διάρκεια της παιδικής τους ηλικίας >8% των κοριτσιών θα νοσήσει έστω και μία φορά από ουρολοίμωξη. Περίπου 87 άτομα ανά εκατομμύριο πληθυσμού ηλικίας >60 ετών θα αναπτύξουν ΤΣΝΑ και το 9% των περιπτώσεων αυτών θα οφείλεται στην ΟΠΝ ή τη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΤΣΝΑ με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης είναι περίπου 1:10.000 και, εάν η ουρολοίμωξη δεν εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια, ο κίνδυνος εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης στο μέλλον φαίνεται να είναι ακόμα μικρότερος.

**Πίνακας 3.5:** Το κατά προσέγγιση τρέχον κόστος (σε \$ ΗΠΑ) του απεικονιστικού ελέγχου των παιδιών με ουρολοίμωξης στις ΗΠΑ, Ελβετία, Ηνωμένο Βασίλειο και το Ισραήλ.

	ΗΠΑ	Ελβετία	Ηνωμένο Βασίλειο	Ισραήλ
Υπερηχογράφημα	360	80	70	100
Κυστεοουρηθρογραφία	260	370	135	90
I.V. Πυελογραφία	240	290	135	110
Σπινθηρογράφημα DMSA	510		150	290

Πηγή : Stark (1997), σελ.176.

Συγκρίνοντας τα κόστη των τεσσάρων απεικονιστικών εξετάσεων που δαπανήθηκαν στις ΗΠΑ, Ελβετία, Ηνωμένο Βασίλειο και Ισραήλ (βλέπε πίνακα 3.5.) για τη διερεύνηση μίας μόνο περίπτωσης παιδιού με ουρολοίμωξη, ο Stark αναφέρει ότι τα κόστη του απεικονιστικού ελέγχου ρουτίνας με ΥΧ, ΚΟΥΓ και DMSA κυμάνθηκαν από \$ 355 στο Ηνωμένο Βασίλειο έως \$1.090 στις ΗΠΑ. Η προσθήκη της IPV στον έλεγχο αυξάνει τα κόστη του ελέγχου κατά \$135–\$290. Εάν στο συνολικό αυτό κόστος συνυπολογιστούν η τυχόν τεχνική βλάβη των μηχανημάτων που μπορεί να προκύψει ή η ασάφεια στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων η οποία αναγκαστικά θα οδηγήσει στην επανάληψη της εξέτασης, τότε το κόστος της διερεύνησης θα αυξηθεί ακόμα περισσότερο. Το κόστος αυτό δε συμπεριλαμβάνει το έμμεσο κόστος που αντανακλά την απώλεια ημερών εργασίας από τους γονείς. Τέλος, ο Stark επισημαίνει ότι, αν ο απεικονιστικός έλεγχος για την έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη της ουρολοίμωξης να μη εξελιχθεί σε ΤΣΝΑ εφαρμοστεί ως τακτική ρουτίνας π.χ. σε 10.000-15.000 τουλάχιστον κορίτσια, τότε το ελάχιστο κόστος αυτού του ελέγχου θα κυμανθεί από \$5 εκατομμύρια στο Ηνωμένο Βασίλειο μέχρι και \$15 εκατομμύρια στις ΗΠΑ. Ως εκ τούτου, ο Stark συστήνει ο απεικονιστικός έλεγχος να γίνεται σε επιλεγμένες μόνο ομάδες παιδιών, όπως είναι τα βρέφη και τα μεγαλύτερα παιδιά με υποψία ΟΠΝ ή υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Η προσέγγιση αυτή θα επιτρέψει τη σημαντική εξοικονόμηση πόρων, θα αποτρέψει την έκθεση των παιδιών σε περιττή ακτινοβολία και την αποκόμιση δυσάρεστης εμπειρίας από τις επίπονες απεικονιστικές εξετάσεις, ενώ παράλληλα θα μειώσει την ταλαιπωρία και την απώλεια χρόνου εργασίας εκ μέρους των γονιών τους. Ο Stark θεωρεί ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να αποδεικνύουν πειστικά ότι η άνω αναφερόμενη προσέγγιση του απεικονιστικού ελέγχου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την πορεία ή την τελική έκβαση της νόσου στα παιδιά.

Ο Down (1999), παρουσιάζει μία εκτεταμένη μελέτη που αφορά την οικονομική αξιολόγηση που σχετίζεται με τη διερεύνηση των βρεφών ηλικίας μεταξύ 2 μηνών και 2 ετών με πυρετό χωρίς εστία λοίμωξης, τα στοιχεία της οποίας βασίζονται στα δεδομένα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης των 432μελετών, οι οποίες επιλέχθηκαν από το σύνολο των 1949 μελετών της βάσης δεδομένων του MEDLINE, αφού πρωτίστως απορρίφθηκαν εκείνες που δεν πληρούσαν τις απαιτούμενες προϋποθέσεις. Στο κομμάτι του απεικονιστικού ελέγχου ο Down παρουσιάζει τρεις εναλλακτικές λύσεις για την εκτίμηση του βαθμού κινδύνου που διατρέχουν τα παιδιά με

ουρολοίμωξη στην ενήλικη ζωή τους. Η πρώτη λύση συνιστούσε ο απεικονιστικός έλεγχος να γίνει με το συνδυασμό ΥΧ+ΚΟΥΓ, η δεύτερη λύση πρότεινε ο έλεγχος να γίνει μόνο με το ΥΧ και η τρίτη λύση συνιστούσε να μη γίνει κανένας απεικονιστικός έλεγχος, δηλαδή την αδράνεια. Με το συνδυασμό του ΥΧ+ΚΟΥΓ είχαν εντοπιστεί όλες οι περιπτώσεις που έφεραν παθολογικά ευρήματα, ενώ με το ΥΧ εντοπίστηκαν μόνο το 42% των περιπτώσεων αυτών. Ωστόσο, τα περισσότερα παθολογικά ευρήματα (87%) που δεν εντοπίστηκαν με το ΥΧ αφορούσαν ως επί τω πλείστον τις μικρού βαθμού ΚΟΠ οι οποίες δε σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση νεφρικής βλάβης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η διαφορά στην κλινική έκβαση (περιπτώσεις με υπέρταση και ΤΣΝΑ) μεταξύ των δύο αυτών εναλλακτικών επιλογών ήταν πολύ μικρή.

**Πίνακας 3.6:** Η ανάλυση του βαθμού κινδύνου των εναλλακτικών παρεμβάσεων του απεικονιστικού ελέγχου στα βρέφη με ουρολοίμωξη. (Το αναμενόμενο κόστος της κλινικής έκβασης υπολογιζόμενο ανά 1000 ασθενείς για κάθε παρέμβαση).

Απεικονιστική παρέμβαση	Κόστος (σε εκατομμύρια)	Ανωμαλίες που εντοπίστηκαν	Περιπτώσεις με υπέρταση	Περιπτώσεις με ΤΣΝΑ
Συνδυασμός ΥΧ και ΚΟΥΓ	\$14,7	400	15	4,1
ΥΧ μόνο	\$14,4	170	16	4,3
Κανένας έλεγχος	\$13,7	0	18	4,7

Πηγή: Down (1999), σελ.29.

Επίσης, υπολογίστηκε η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των παραπάνω εναλλακτικών λύσεων (βλέπε πίνακα 3.6). Το συνολικό κόστος κάθε επιλογής περιελάμβανε το κόστος όλων των απεικονιστικών εξετάσεων, το κόστος για την αντιμετώπιση των εντοπισμένων παθολογικών ανωμαλιών και το κόστος των τυχόν επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν. Το κόστος του ΥΧ υπολογίστηκε από το άθροισμα του κόστους για νοσηλεία που ήταν \$104 και της αμοιβής του γιατρού που ήταν \$200, με τελικό κόστος τα \$304. Με τον ίδιο τρόπο υπολογίστηκε και το κόστος της ΚΟΥΓ, δηλαδή από το άθροισμα του κόστους για νοσηλεία που ήταν \$123 και της αμοιβής του γιατρού που ήταν \$200, με τελικό κόστος τα \$323. Συνεπώς, ένας πλήρης απεικονιστικός έλεγχος του παιδιού με ουρολοίμωξη κόστισε 627 δολάρια.

**Πίνακας 3.7:** Το οριακό αποτέλεσμα και το κόστος-αποτελεσματικότητας των στρατηγικών παρεμβάσεων του απεικονιστικού ελέγχου των παιδιών με ουρολοίμωξη.

Είδος απεικονιστικής παρέμβασης	Επιπλέον περιπτώσεις πρόληψης (ανά 1000 εξετάσεις)	Κόστος ανά επιπλέον περίπτωση πρόληψης
Καμία παρέμβαση	καμία	καμία
Μόνο ΥΧ ουροποιητικού	2,8	\$260.000
Συνδυασμός ΥΧ και ΚΟΥΓ	1,0	\$353.000

**Πηγή:** Down (1999), σελ.30.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 3.7., η λιγότερο δαπανηρή εναλλακτική λύση ήταν η επιλογή να μη γίνει κανένας απεικονιστικός έλεγχος. Μόνο με το ΥΧ η πρόληψη τριών περίπου περιπτώσεων ΤΣΝΑ ή υπέρτασης ανά 1.000 διαγνωστικές εξετάσεις κόστισε \$260.000 ανά περίπτωση πρόληψης, ενώ με το συνδυασμό ΥΧ και ΚΟΥΓ η πρόληψη μίας επιπλέον περίπτωσης ΤΣΝΑ και υπέρτασης ανά 1.000 διαγνωστικές εξετάσεις κόστισε \$ 353.000 ανά περίπτωση πρόληψης. Το κόστος των επιπλοκών που απαιτούσαν ιατρική επανεξέταση υπολογίστηκε από το άθροισμα της αμοιβής της κλινικής που ήταν \$50/επίσκεψη και της αμοιβής του γιατρού που ήταν επίσης \$50/επίσκεψη, με συνολικό κόστος τα \$100/επίσκεψη. Επίσης, υπολογίστηκε το κόστος των υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων που αναφέρονται ως επιπλοκές της ΚΟΠ. Το κόστος αυτό υπολογίστηκε με βάση το μέσο κόστος μίας εξέτασης του βρέφους σαν να παρουσιάζει ένα νέο επεισόδιο ουρολοιμώξεως ή ΟΠΝ. Η αμοιβή της κλινικής υπολογίστηκε στα \$134, ενώ η αμοιβή του γιατρού υπολογίστηκε στα \$70. Το αποτέλεσμα του αθροίσματος πολλαπλασιάστηκε επί τρία. Ο μονοψήφιος αυτός αριθμός εκφράζει το μέσο όρο πιθανής επανεμφάνισης νέου επεισοδίου ουρολοιμώξεως σε διάστημα 3 ετών, οπότε η συνολική δαπάνη ανήλθε στα \$612. Το κόστος της ΤΣΝΑ υπολογίστηκε για μία 10-ετή περίοδο παρακολούθησης και περιλάμβανε τη 10-ετή αντιμετώπισή της με αιμοκάθαρση ή το χρόνο κατά το οποίο είχε λάβει χώρα η μεταμόσχευση νεφρού ακολουθούμενη από μία 8-ετή πετυχημένη πορεία μεταμόσχευσης και από 1 έτος απόρριψης του μοσχεύματος. Το κόστος αυτό εκτιμήθηκε στα 300.000 περίπου δολάρια, ενώ το κόστος αντιμετώπισης μίας σοβαρής αρτηριακής υπέρτασης και των επιπλοκών της εκτιμήθηκε στα \$100.000. Το ποσό αυτό υπολογίστηκε με βάση τα \$2.000 /έτος για 50 συνεχή έτη.

Η επιλογή της βέλτιστης στρατηγικής παρέμβασης εξαρτάται σε μεγάλο ποσοστό από την προθυμία των υπεύθυνων για τη λήψη αποφάσεων να πληρώσουν για κάθε επιπλέον περίπτωση πρόληψης. Για παράδειγμα, αν η προθυμία των υπεύθυνων λήψης αποφάσεων να πληρώσουν κυμαίνεται μεταξύ \$260.000 και \$353.000, η εφαρμογή μόνο του ΥΧ θεωρείται η καλύτερη στρατηγική επιλογή. Αν και η πρόσθεση της ΚΟΥΓ στον έλεγχο θα μπορούσε να αποτρέψει την εμφάνιση μίας επιπλέον περίπτωσης κινδύνου, το κόστος αυτής της επιπλέον πρόληψης υπερβαίνει την προθυμία των υπεύθυνων για τη λήψη αποφάσεων να καταβάλουν τη δαπάνη αυτή. Εφόσον, όμως, οι υπεύθυνοι για τη λήψη αποφάσεων είναι διατεθειμένοι να δαπανήσουν >\$353.000 για κάθε περίπτωση πρόληψης, ο συνδυασμός του ΥΧ και της ΚΟΥΓ αποτελεί τη σωστότερη στρατηγική λύση.

Την τελευταία 10ετία και λίγο μετά τη δημοσίευση των νεότερων επιστημονικών δεδομένων που συστήνουν λιγότερες επεμβατικές μεθόδους ρουτίνας σε παιδιά με μη επιπεπλεγμένες ουρολοιμώξεις, στην Αυστραλία άρχισαν να γίνονται ολοένα και λιγότερες απεικονιστικές εξετάσεις. Η South (2009) διερεύνησε τις αλλαγές που διαδραματίστηκαν στο δημόσιο και ιδιωτικό φορέα υγείας στη διάρκεια της 15-ετούς περιόδου Ιούλιος 1993- Ιούνιος 2008 αναφορικά με τον απεικονιστικό έλεγχο των παιδιών με ουρολοιμώξη. Τα στοιχεία της έρευνας συλλέχθηκαν από την εθνική βάση δεδομένων της Medicare και περιλάμβαναν τέσσερις απεικονιστικές εξετάσεις (ΥΧ ουροποιητικού, ανιούσα ΚΟΥΓ, IVP και DMSA ). Τα παιδιά διαχωρίστηκαν σε δύο ηλικιακές ομάδες, αυτής των 0-4 ετών και εκείνης των 5-14 ετών. Το κόστος της κάθε εξέτασης υπολογίστηκε ανά 100.000 παιδιά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό των εξετάσεων με ΥΧ και στις δύο ηλικιακές ομάδες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης παρέμεινε σταθερό, ενώ εκείνων με ΚΟΥΓ, IVP και DMSA στις ίδιες ομάδες με την πάροδο του χρόνου είχαν πτωτική τάση. Έτσι, ο συνολικός ετησίως αριθμός των πιο επεμβατικών εξετάσεων-ΚΟΥΓ, IVP και DMSA μειώθηκε από 11.169 εξετάσεις (κόστος \$2.032.621) σε 3.361 εξετάσεις (κόστος \$689.742). Η κατακόρυφη αυτή πτώση στο 1/3 του αριθμού των εξετάσεων είχε ως συνέπεια τον υποτριπλασιασμό του κόστους των εξετάσεων αυτών.

Οι Pohl και Belman (2009) υποστηρίζουν ότι σε αντίθεση με την παραδοσιακή «bottom-up» πρακτική, η οποία επικεντρώνει το διαγνωστικό της ενδιαφέρον στην αποκάλυψη της ΚΟΠ, η «top-down» προσέγγιση φαίνεται να είναι πιο κατάλληλο

σχήμα απεικονιστικής διερεύνησης των παιδιών με ουρολοίμωξη, διότι, πρώτα από όλα, αυτή εστιάζεται στην εντόπιση των παιδιών υψηλού κινδύνου να εμφανίσουν νεφρικές ουλές με ή χωρίς την παρουσία ΚΟΠ και δεύτερον, διότι η «top-down» προσέγγιση συμβάλλει στη μείωση της συνολικής δαπάνης που απαιτείται για τον έλεγχο της ουρολοίμωξης. Με βάση λοιπόν την «top-down» προσέγγιση, όταν ένα παιδί παρουσιάζει κλινικά σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ΟΠΝ, θα πρέπει πρώτα να υποβληθεί σε DMSA προκειμένου να ανιχνευτεί η τυχόν ύπαρξη νεφρικής βλάβης και εφόσον τα ακτινολογικά ευρήματα επιβεβαιώσουν την ύπαρξή της, το παιδί σε συνέχεια θα πρέπει να υποβληθεί σε ΚΟΥΤ για την αποκάλυψη της πιθανής ΚΟΠ. Για να στηρίξουν την άποψη αυτή, οι ερευνητές παραθέτουν το παρακάτω παράδειγμα-υπόθεση:

**Πίνακας 3.8:** Στοιχεία με τις τιμές χρέωσης του Children's National Medical Center και οι υποθέσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του κόστους ανά διερεύνηση της ΚΟΠ με την παραδοσιακή «bottom-up» προσέγγισης έναντι της «top-down» προσέγγισης.

	<b>CPT κωδικός</b>	<b>Κόστος</b>	<b>Συνολικό κόστος</b>
Υπερηχογράφημα νεφρών	76770*	\$651	\$832
	76770.26*	\$181	
Κυστεοουρηθρογραφία	74455	\$779	\$852
	74455.26	\$73	
Σπινθηρογράφημα DMSA	78700	\$781	\$968
	78700.26	\$187	
Υποθέσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τους υπολογισμούς :			
Παθολογικά ευρήματα DMSA .....			50–80%
Παρουσία ΚΟΠ.....			25–50%
Παρουσία ΚΟΠ και παθολογικών ευρημάτων στο DMSA .....			66%
Κόστος ανά διαγνωσμένης ΚΟΠ			
«Bottom-up» προσέγγιση.....			\$3.368–\$8.420
«Top-down» προσέγγιση.....			\$2.630–\$3.033

**Πηγή :** Poll και Belman, 2009. \* Ο πρώτος κωδικός CPT σχετίζεται με την αμοιβή του χειριστή των διαγνωστικών μηχανημάτων, ενώ ο δεύτερος κωδικός (.26 τροποποιημένος) με την επαγγελματική συνιστώσα.

Στον πίνακα 3.8. παρουσιάζονται τα στοιχεία με τις τιμές χρέωσης του ιδρύματος Children's National Medical Center και οι υποθέσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του κόστους ανά διερεύνηση της ΚΟΠ με την παραδοσιακή «bottom-up» προσέγγιση (\$3.368–\$8.420) και με τη νέα «top-down» προσέγγιση (\$2.630–

\$3.033). Η διαφορά του κόστους μεταξύ των δύο αυτών επιλογών οφείλεται στο γεγονός ότι το 50% περίπου του κόστους με την κλασική «bottom-up» προσέγγιση αφορούσε τις δαπάνες για τον έλεγχο που έγινε με ΥΧ, αν και με τη μέθοδο αυτή το 60% ΚΟΠ και το 50% νεφρικών ουλών που εντοπίζονται στο DMSA συνήθως δεν ανιχνεύονται με το ΥΧ. Εάν τα παιδιά με μεσαίου προς μεγάλο βαθμού ΚΟΠ χρειαστεί να υποβληθούν σε επανέλεγχο με DMSA, τότε το κόστος της επιπλέον εξέτασης με την «bottom-up» προσέγγιση θα αυξηθούν τις δαπάνες κατά 25%. Επίσης, η μελέτη έλαβε υπόψη και τη δόση της ακτινοβολίας που δέχεται κατά τον απεικονιστικό έλεγχο ένα παιδί με ουρολοιμώξη. Παρότι και οι δύο προσεγγίσεις χρησιμοποιούν την ιονίζουσα ακτινοβολία, η άμεση σύγκριση των αποτελεσματικών δόσεων μεταξύ τους δε δύναται να πραγματοποιηθεί με αξιοπιστία, διότι στη μία περίπτωση η ακτινοβολία (ΚΟΥΓ) εστιάζεται, ενώ στην άλλη περίπτωση διαχέεται σε όλο το σώμα (DMSA).

Βέβαια, οι ερευνητές αναγνωρίζουν ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα είτε με την παραδοσιακή είτε με την «top-down» προσέγγιση δεν είναι αρκετό για να αποκλείσει όλα τα παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο. Ως εκ τούτου, προτείνουν τα παιδιά με υποτροπιάζουσες εμπύρετες ουρολοιμώξεις να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή. Επίσης τονίζουν ότι η εφαρμογή του DMSA όσο πιο κοντά γίνεται στο εμπύρετο επεισόδιο είναι η ιδανικότερη. Τα παιδιά που εμφανίζουν παθολογικά ευρήματα στο DMSA, θα πρέπει σε συνέχεια να υποβάλλονται σε έλεγχο με ΚΟΥΓ. Εάν με την εξέταση αυτή εντοπιστεί ΚΟΠ, ο γιατρός θα πρέπει να επιλέξει το κατάλληλο για τον ασθενή θεραπευτικό σχήμα, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ΚΟΠ και τις νεφρικές ουλές. Τα παιδιά τα οποία δεν εμφανίζουν παθολογικά ευρήματα στο DMSA δεν θα πρέπει να ελέγχονται περαιτέρω με ΚΟΥΓ, εκτός και αν πρόκειται για παιδιά με υποτροπιάζουσες εμπύρετες ουρολοιμώξεις. Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης θα πρέπει να συστήνεται με βάση τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου που αφορούν τις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και τις νεφρικές ουλές, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι της ΚΟΠ. Έτσι, η «top-down» προσέγγιση, εκτός του ότι είναι η πιο κατάλληλη κόστος-αποδοτική μέθοδος για την εκτίμηση των παιδιών με εμπύρετη ουρολοιμώξη, μπορεί επίσης να προβλέψει τη μείωση του κόστους της ιατρικής φροντίδας μέσω της μείωσης του αριθμού των παιδιών που, λόγω της ΚΟΠ,



λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη ή υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, παρότι δεν απειλούνται να εμφανίσουν νεφρικές ουλές.

### **3.4 Συμπερασματικές παρατηρήσεις**

Παρά τη πληθώρα των μελετών που έχουν ως στόχο τον καθορισμό με όσο γίνεται περισσότερη σαφήνεια της πρακτικής, την οποία θα πρέπει να ακολουθούν κατά τον απεικονιστικό έλεγχο των παιδιών με πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης, δεν υπάρχει ομοφωνία ούτε για το χρόνο που πρέπει αυτός να γίνεται, ούτε και για το τι αυτός θα πρέπει να περιλαμβάνει. Κατά συνέπεια, η αναζήτηση μίας πιο ορθολογικής και αποτελεσματικής εφαρμογής του απεικονιστικού ελέγχου σε παγκόσμιο επίπεδο είναι φανερό ότι θα συνεχιστεί. Ποιο σχήμα απεικονιστικού ελέγχου θα εφαρμόσει τελικά η μία ή η άλλη χώρα και με ποια σειρά θα γίνονται οι εξετάσεις αυτές θα εξαρτηθεί: α) από το πόσο καλά οργανωμένο είναι το σύστημα υγείας της χώρας αυτής, β) εάν το τοπικό νοσοκομείο έχει τη δυνατότητα να προσφέρει έγκαιρη και εξειδικευμένη φροντίδα στα παιδιά με ουρολοίμωξη που αποτελούν την ομάδα υψηλού κινδύνου και γ) κατά πόσο άρτια καταρτισμένο είναι το προσωπικό που παρέχει τις υπηρεσίες αυτές. Σημαντικό ρόλο μπορεί να διαδραματίσει η συστηματική παρακολούθηση των εγκύων γυναικών με προγεννητικό έλεγχο ρουτίνας για την αναζήτηση των εκ γενετής ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού, όπως επίσης και η αντιμετώπιση των πασχόντων παιδιών με αυτή την παθολογία πριν την ηλικία του πρώτου έτους. Επίσης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επιδημιολογικοί, οικογενειακοί και οι κοινωνικοί παράγοντες που περιβάλλουν τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΗΚΟΤΗΤΑΣ**

Στο τελευταίο αυτό κεφάλαιο θα επιχειρηθεί να εφαρμοστεί η ανάλυση κόστους–αποτελεσματικότητας προκειμένου να αναδειχθεί η πιο συμφέρουσα από τη σκοπιά του κόστους και της αποτελεσματικότητας εναλλακτική στρατηγική του απεικονιστικού ελέγχου των παιδιών που πάσχουν από ουρολοίμωξη.

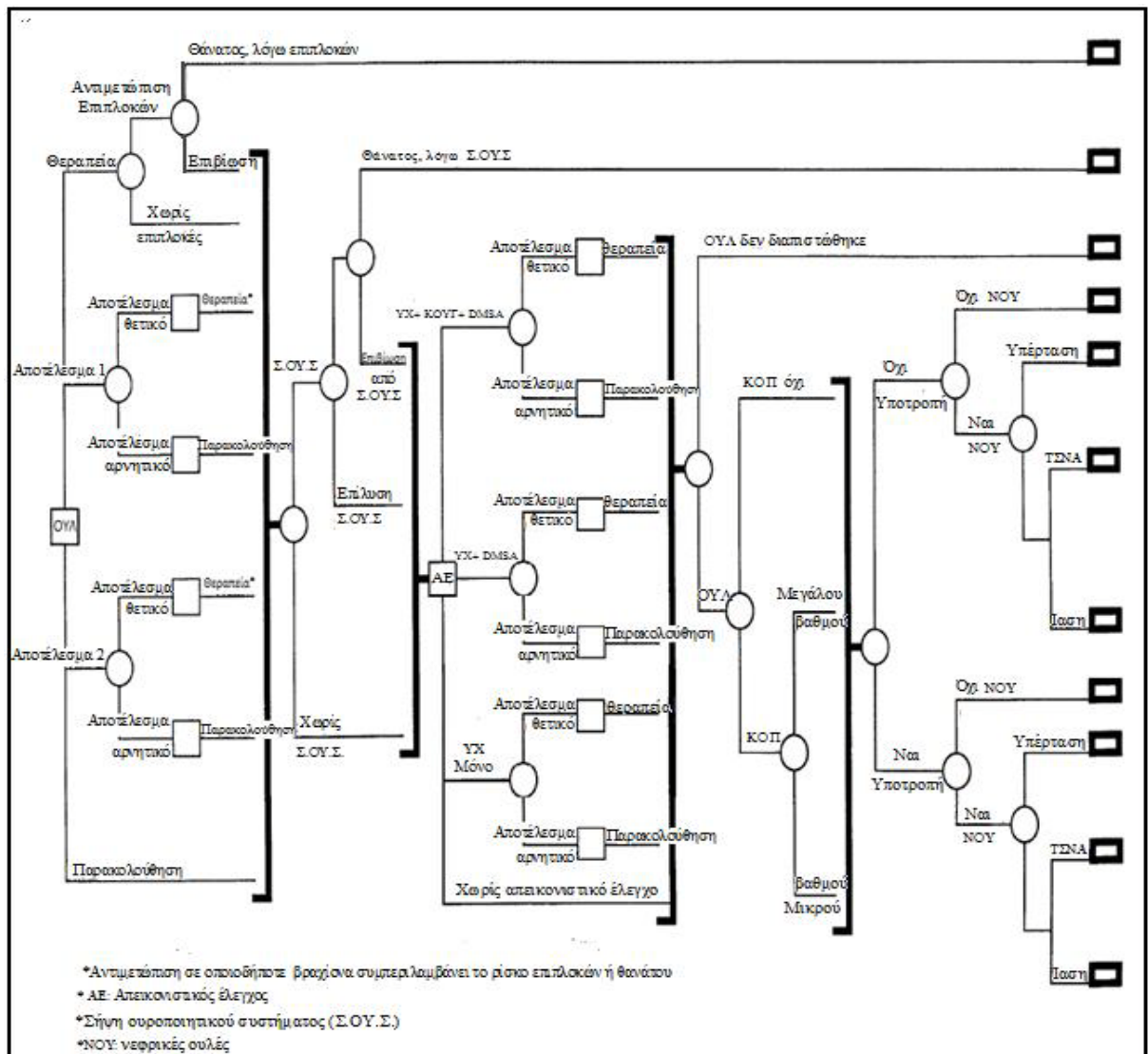
### **4.1.Κατασκευή δενδροειδούς διαγράμματος λήψης αποφάσεων**

Προκειμένου να αξιολογήσουμε και να συγκρίνουμε μεταξύ τους όλες τις πιθανές εναλλακτικές στρατηγικές του απεικονιστικού ελέγχου για να διερευνήσουμε τα παιδιά με ουρολοίμωξη, κατασκευάσαμε ένα δενδροειδές διάγραμμα λήψης αποφάσεων (decision tree), το οποίο θα μας χρησιμεύσει, ως εννοιολογικό μοντέλο, για τη γραφική απεικόνιση των δεικτών «κλινικά αποτελέσματα» του υποδείγματός μας. Η αξιοποίηση αυτού του μοντέλου για την ανάλυση της ουρολοίμωξης σε κάθε στάδιο της διερεύνησής της είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην πράξη, διότι επιτρέπει την απλοποίηση του πολυσύνθετου αυτού προβλήματος σε μία σειρά από μικρά απλά βήματα. Τα απλά βήματα που θα ακολουθήσουμε για να φτάσουμε στον επιθυμητό μας στόχο θα τα σημειώσουμε πάνω στο δενδροειδές διάγραμμα, λαμβάνοντας ρητά υπόψη όλες τις επιπλοκές, που αναμένονται να εκδηλωθούν από την επιλογή της μίας ή της άλλης προτεινόμενης εναλλακτικής επιλογής και τις συνέπειες που μπορούν να προκύψουν μελλοντικά.

Για την ανάδειξη της καλύτερης δυνατής στρατηγικής προτείνουμε να μελετηθούν και να συγκριθούν μεταξύ τους οι τέσσερις παρακάτω εναλλακτικές λύσεις (βλέπε διάγραμμα 4.1.) :

- α) Πλήρης απεικονιστικός έλεγχος ουροποιητικού συστήματος με YX, ΚΟΥΓ και DMSA.
- β) Έλεγχος ουροποιητικού συστήματος με το συνδυασμό YX και DMSA.
- γ) Έλεγχος ουροποιητικού συστήματος μόνο με το YX.
- δ) Να μη γίνει κανένας απεικονιστικός έλεγχος (αδράνεια).

**Διάγραμμα 4.1:** Δενδροειδές διάγραμμα λήψης αποφάσεων για τη διερεύνηση των παιδιών με ουρολοίμωξη.



Πηγή: Down S.(1999), σελ.3.

Το δενδροειδές διάγραμμα διαβάζεται από τα αριστερά προς τα δεξιά, ξεκινώντας από το τετράγωνο με την ένδειξη ΟΥΛ (ουρολοίμωξη). Οι κυκλικοί κόμβοι απεικονίζουν τα αποτελέσματα, ενώ οι τετράγωνοι κόμβοι τις αποφάσεις που λαμβάνονται. Οι τελικοί ορθογώνιοι κόμβοι της κάθε γραμμής του δενδροειδούς διαγράμματος λήψης αποφάσεων αντικατοπτρίζουν συνοπτικά τις πιθανές τελικές εκβάσεις της ουρολοίμωξης.

Αφού τα παιδιά εξετασθούν κλινικά και γίνει ο αντίστοιχος εργαστηριακός έλεγχος, τα αποτελέσματα που θα προκύψουν μπορεί να είναι θετικά ή αρνητικά. Ένα θετικό αποτέλεσμα θα οδηγήσει στην απόφαση να χορηγηθεί στο παιδί αντιμικροβιακή αγωγή, ενώ ένα αρνητικό αποτέλεσμα θα οδηγήσει στην απόφαση να μη χορηγηθεί καμία θεραπευτική αγωγή, αλλά το παιδί απλώς να παρακολουθείται. Στην περίπτωση που θα χορηγηθεί αντιμικροβιακή αγωγή, το αντιβιοτικό που θα επιλεγεί είτε εμπειρικά, είτε με βάση το αντιβιογράμμα μπορεί να οδηγήσει σε κάποια επιπλοκή. Σπάνια όμως η επιπλοκή, όπως η αναφυλαξία, μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο και ως εκ τούτου δεν θα ληφθεί υπόψη.

Για όλους τους υπόλοιπους ασθενείς, υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης σήψης του ουροποιητικού συστήματος. Δεδομένου ότι η σήψη του ουροποιητικού συστήματος συμπεριφέρεται ως βακτηριαμία άλλης αιτιολογίας, ο κίνδυνος να εμφανίσει ένα βρέφος με ουρολοίμωξη τέτοια επιπλοκή είναι αυξημένος. Για να αντιμετωπισθεί η κατάσταση αυτή, επιβάλλεται η χορήγηση της σωστής αντιμικροβιακής αγωγής. Επομένως, το παιδί θα πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο. Σε αντίθετη περίπτωση, υπάρχει η πιθανότητα αυτό να καταλήξει. Μόλις το πρόβλημα της ουρολοίμωξης επιλυθεί θεραπευτικά, τίθεται άλλο ένα επίμαχο ζήτημα. Εάν το παιδί θα πρέπει στη συνέχεια να υποβληθεί σε απεικονιστικό έλεγχο και ποιες απεικονιστικές εξετάσεις θα πρέπει να γίνουν προκειμένου να αποκαλυφθούν οι δομικές ή οι λειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος που πιθανώς να συνυπάρχουν.

Στο κέντρο του δενδροειδούς διαγράμματος με τα αρχικά ΑΕ μέσα στο τετράγωνο απεικονίζεται το σημείο της εκκίνησης και κατ' επέκταση αυτού η απόφαση να υποβάλλουμε τα παιδιά του δείγματός μας σε απεικονιστικό έλεγχο, διότι τον θεωρούμε απαραίτητο για την ανίχνευση της αιτίας που προκάλεσε την ουρολοίμωξη. Από το τετράγωνο με την επισήμανση ΑΕ εξέρχονται 4 βραχίονες (branches) που

αντιπροσωπεύουν τις 4 εναλλακτικές παρεμβάσεις του απεικονιστικού ελέγχου στο οποίο υποβλήθηκαν τα παιδιά. Οι ακριανοί βραχίονες αντικατοπτρίζουν τις εναλλακτικές λύσεις να γίνει ο απεικονιστικός έλεγχος σε όλα τα παιδιά ή να μη γίνει καθόλου. Οι δύο άλλες εναλλακτικές λύσεις συμβολίζονται στους δύο μεσαίους βραχίονες.

Η πιθανότητα να εντοπιστεί κάποιο παθολογικό απεικονιστικό εύρημα (ανατομική ή λειτουργική ανωμαλία) του ουροποιητικού συστήματος εξαρτάται από την ευαισθησία της μεθόδου να αποκαλύψει την παθολογία αυτή. Έτσι, για παράδειγμα, το ΥΧ έχει μεγαλύτερη ευαισθησία να αποκαλύψει τις μεγαλύτερου βαθμού ΚΟΠ και τις μεγαλύτερες σε μέγεθος νεφρικές ουλές, παρά τις μικρότερου βαθμού ΚΟΠ και μικρές νεφρικές ουλές. Ωστόσο, για καθαρά πρακτικούς λόγους θεωρούμε ότι όλες οι απεικονιστικές μέθοδοι παρέχουν 100% ειδικότητα, δηλαδή δε δίνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Τα παιδιά, στα οποία η ουρολοίμωξη δεν επιβεβαιώθηκε (ψευδώς θετική διάγνωση), θεωρείται ως δεδομένο ότι δεν παρουσιάζουν ανατομικές ανωμαλίες και, κατά συνέπεια, δε διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν νεφρικές ουλές. Από την άλλη, τα παιδιά με τεκμηριωμένη διάγνωση ουρολοίμωξης μπορεί να έχουν ή να μην έχουν ΚΟΠ. Στα παιδιά με εντοπισμένη ΚΟΠ, η παλινδρόμηση μπορεί να είναι μικρού (1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup>) ή και μεγαλύτερου (3<sup>ου</sup>, 4<sup>ου</sup> ή 5<sup>ου</sup>) βαθμού. Τα αποτελέσματα του απεικονιστικού ελέγχου θα μας κατευθύνουν στην επιλογή της ενδεδειγμένης θεραπευτικής αγωγής (στην κατά περίπτωση χειρουργική διόρθωση της ΚΟΠ ή χημειοπροφύλαξη) για την πρόληψη των υποτροπιάζουσών ουρολοιμώξεων. Τα φυσιολογικά ευρήματα, είτε αξιολογηθούν είτε όχι, δεν θα οδηγήσουν στη χορήγηση κάποιας θεραπείας. Ο προσδιορισμός της βέλτιστης θεραπείας για την αντιμετώπιση της όποιας ανατομικής ανωμαλίας του ουροποιητικού συστήματος είναι πέρα από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας ανάλυσης.

Μετά από ένα επεισόδιο ουρολοίμωξης ένα παιδί είναι δυνατόν να εμφανίσει ή να μην εμφανίσει υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις προοδευτικά μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό νεφρικών ουλών. Ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρικών ουλών είναι υψηλότερος στα παιδιά που παρουσιάζουν ΚΟΠ μεγαλύτερου βαθμού απ' ότι εκείνα, που δεν παρουσιάζουν ΚΟΠ. Κατά συνέπεια, η

αντιμετώπιση της ΚΟΠ με χημειοπροφύλαξη ή με χειρουργική διόρθωση θα μειώσει τον κίνδυνο νεφρικής παρεγχυματικής βλάβης. Τα παιδιά που παρουσιάζουν προοδευτική νεφρική ουλοποίηση εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης υπέρτασης ή ΤΣΝΑ. Ενώ, τα παιδιά που δεν εμφανίζουν νεφρικές ουλές ή έχουν εστιακή μόνο νεφρική βλάβη μπορεί μεν να εμφανίσουν μερική μείωση της νεφρικής λειτουργίας, αλλά η μείωση αυτή δεν θα είναι κλινικά σημαντική. Τα κλινικά αποτελέσματα που περιλαμβάνουν την υπέρταση, την ΤΣΝΑ, την ίαση και το θάνατο απεικονίζονται συνοπτικά στους τελικούς ορθογώνιους κόμβους της κάθε γραμμής (βραχίονα) του δενδροειδούς διαγράμματος λήψης αποφάσεων.

#### **4.2 Περιγραφή δείγματος ασθενών**

Από το αρχείο του Γενικού Νοσοκομείου Χαλκιδικής συγκεντρώθηκαν αναδρομικά οι ατομικοί φάκελοι των ασθενών με ουρολοίμωξη που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική δυναμικότητας 10 κλινών κατά τη χρονική περίοδο 2007-2010. Τα στοιχεία που περιείχαν οι φάκελοι ταξινομήθηκαν στη συνέχεια κατά ηλικία, φύλο, κλινικά συμπτώματα, εργαστηριακά ευρήματα, σχήμα απεικονιστικού ελέγχου και αποτελέσματα αυτού.

Με βάση το σχήμα που έλαβαν, τα άρρωστα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες οι οποίες αντιπροσώπευαν τις 4 εναλλακτικές λύσεις του απεικονιστικού ελέγχου: 1) στην ομάδα Α, η οποία έκανε πλήρη έλεγχο του ουροποιητικού συστήματος με ΥΧ, ΚΟΥΓ, και DMSA, 2) την ομάδα Β, η οποία ελέγχθηκε με το συνδυασμό ΥΧ και DMSA, 3) την ομάδα Γ, η οποία ελέγχθηκε μόνο με ΥΧ και τέλος 4) την ομάδα Δ, η οποία δεν προχώρησε σε κανέναν απεικονιστικό έλεγχο. Το ΥΧ ουροποιητικού συστήθηκε να γίνει άμεσα, η ΚΟΥΓ μέσα σε 1 μήνα και το DMSA μετά 6 μήνες από την έναρξη της λοίμωξης. Επειδή το περιφερειακό νοσοκομείο δε διαθέτει τον απαιτούμενο τεχνολογικό εξοπλισμό, οι κηδεμόνες των παιδιών έπρεπε να καταφύγουν στη συνδρομή του κρατικού διαγνωστικού εργαστηρίου ή ιδιωτικού διαγνωστικού κέντρου της Θεσσαλονίκης για να κάνουν εκεί τον απεικονιστικό έλεγχο. Η επιλογή του ιδιωτικού διαγνωστικού κέντρου από τους κηδεμόνες των παιδιών είχε άμεση σχέση με το χρόνο αναμονής στο κρατικό διαγνωστικό εργαστήριο και την οικονομική κατάσταση της οικογένειας του άρρωστου παιδιού.

Τα στοιχεία του κόστους προσδιορίστηκαν με βάση το κρατικό τιμολόγιο που ισχύει για τα δημόσια νοσοκομεία της χώρας μας. Τα κόστη, που κατά βάση είναι υποτιμολογημένα, υπολογίστηκαν και συγκεντρώθηκαν σε πίνακες, αφού πρωτίστως ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες: το άμεσο ιατρικό κόστος, το άμεσο μη ιατρικό κόστος και το έμμεσο κόστος. Για τον υπολογισμό του άμεσου ιατρικού κόστους χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα που αφορούσαν στις δαπάνες για τη νοσηλεία, τις follow-up μικροβιολογικές εξετάσεις, τις εξετάσεις του απεικονιστικού ελέγχου, το ωρομίσθιο των γιατρών, της νοσηλεύτριας, της παρασκευάστριας και του χειριστή των διαγνωστικών μηχανημάτων. Εξαίρεση αυτού αποτέλεσε το κόστος των γενικών εξόδων που δε συμπεριλήφθηκε στο άμεσο κόστος, διότι οι διοικητικές υπηρεσίες του νοσοκομείου δε διέθεταν στοιχεία επιμερισμού για κάθε κλινική ή εργαστήριο. Παρόλα αυτά, θεωρούμε ότι οι εργαστηριακές εξετάσεις του απεικονιστικού ελέγχου γίνονταν στον ίδιο εργαστηριακό χώρο, άρα το κόστος των γενικών εξόδων δε διαφοροποιείται μεταξύ των τριών από τις τέσσερις εναλλακτικές περιπτώσεις, όπως και για τους ίδιους λόγους δε διαφοροποιείται το κόστος των γενικών εξόδων του χώρου όπου παρέχονταν η νοσηλευτική φροντίδα και γίνονταν οι μικροβιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις μεταξύ των τεσσάρων εναλλακτικών επιλογών.

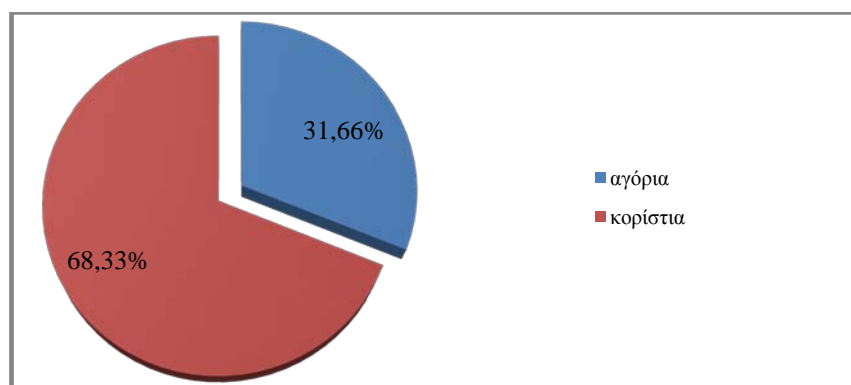
Στην εκτίμηση του άμεσου μη ιατρικού κόστους περιλαμβάνονται οι ιδιωτικές πληρωμές (out of pocket), το κόστος που επιβάρυνε τον ασφαλιστικό φορέα της οικογένειας του παιδιού για την αγορά του σκιαγραφικού φαρμάκου, την αντιβίωση μέχρι να γίνει η ΚΟΥΓ και τα έξοδα μετακίνησης τους προς και από τα δύο ιδρύματα φροντίδας υγείας, καθώς και το κόστος που καταβλήθηκε για την πληρωμή των απεικονιστικών εξετάσεων στα ιδιωτικά εργαστήρια από μερικούς γονείς. Τέλος, υπολογίστηκε το έμμεσο κόστος το οποίο αφορά στις ημέρες εργασίας και τα εισοδήματα που απώλεσαν οι κηδεμόνες εξαιτίας της νοσηλείας των άρρωστων παιδιών τους. Η αποτίμηση του κόστους έγινε για χρονικό ορίζοντα τεσσάρων ετών. Το προεξοφλητικό επιτόκιο δεν ήταν απαραίτητο να προσδιοριστεί, διότι τα εκτιμώμενα κόστη ήταν σταθερά για όσο διάστημα διήρκεσε η μελέτη. Η οπτική γωνία της ανάλυσης διεξήχθη από τη σκοπιά της κοινωνίας. Για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της καθεμιάς από τις εναλλακτικές επιλογές και τη σύγκριση αυτών μεταξύ τους υιοθετήθηκε ο δείκτης που εκφράζει τον αριθμό των ασθενών που κατά τον απεικονιστικό έλεγχο δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα στα νεφρά, δηλαδή είχαν φυσιολογικά απεικονιστικά ευρήματα.

### 4.3 Κλινικά αποτελέσματα της έρευνας

Τα αποτελέσματα της μελέτης αφορούσαν στα απεικονιστικά ευρήματα των παιδιών με ουρολοίμωξη τα οποία, όπως προαναφέρθηκε, διερευνήθηκαν είτε διά της εναλλακτικής λύσης που περιελάμβανε μία μόνο απεικονιστική εξέταση είτε διά της πιο σύνθετης εναλλακτικής λύσης που περιελάμβανε δύο ή τρεις απεικονιστικές εξετάσεις και στην παρουσίαση του κόστους ανά εναλλακτική στρατηγική από την οπτική γωνία της κοινωνίας.

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 60 παιδιά, τα οποία νοσηλεύτηκαν με διάγνωση ουρολοίμωξης κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου 2007-2010. Η κατανομή του δείγματος τόσο ως προς φύλο όσο και ως προς την ηλικία δεν ήταν ομοιόμορφη. Όπως προκύπτει από την επεξεργασία των δημογραφικών δεδομένων, το δείγμα της μελέτης διαμορφώθηκε ως εξής: ως προς το φύλο διαπιστώθηκε ότι τα αγόρια ήταν 19 (31,66%), ενώ τα κορίτσια ήταν 41 (68,33%). Η ποσοστιαία αυτή σύνθεση των νοσηλευμένων παιδιών καταγράφεται ακολούθως στο διάγραμμα 4.2.

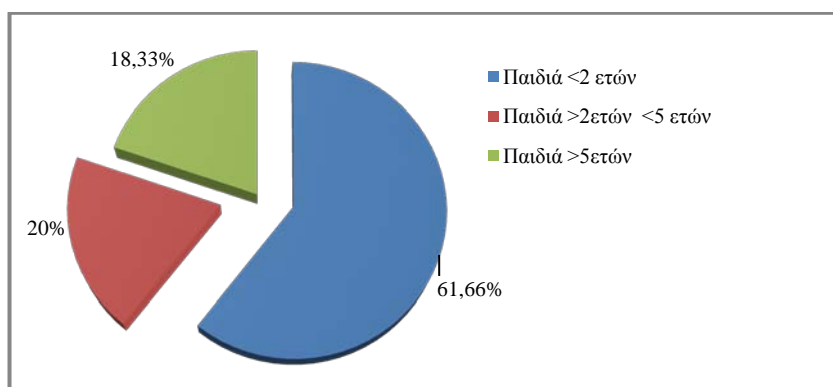
**Διάγραμμα 4.2:** Ποσοστιαία σύνθεση νοσηλευμένων παιδιών κατά φύλο, 2007-2010.





Ως προς τις ηλικιακές ομάδες διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών εντάσσεται στην ηλικιακή ομάδα των <2 ετών ( 61,66%), με τις ηλικιακές ομάδες μεταξύ 2 ετών έως 5 ετών και των >5ετών να συγκεντρώνουν ποσοστά 20% και 18,33%, αντίστοιχα. Η ποσοστιαία αυτή σύνθεση αποτυπώνεται στο διάγραμμα 4.3. Η μέση ηλικία των παιδιών της ηλικιακής ομάδας των <2 ετών εκτιμήθηκε σε 9,4 μήνες.

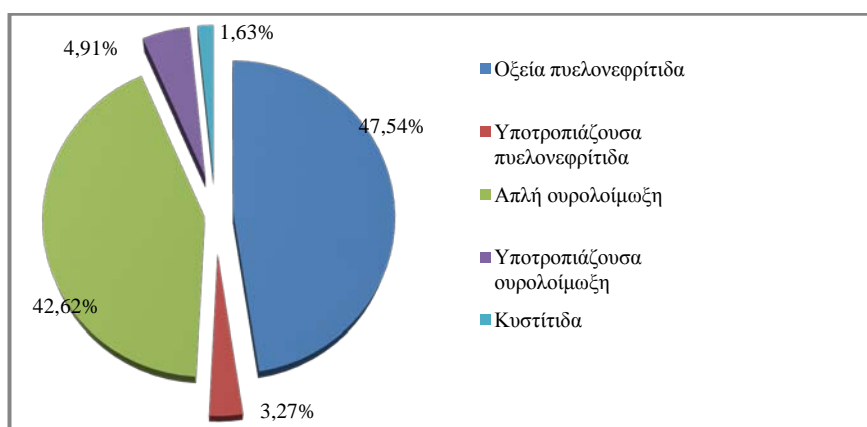
**Διάγραμμα 4.3:** Ποσοστιαία σύνθεση παιδιών κατά ηλικία, 2002-2010.



Από την καταγραφή των ταμείων ασφάλισης του δείγματος διαπιστώθηκε ότι το 50 % ήταν ασφαλισμένοι στο ΙΚΑ, το 21,6% % στον ΟΓΑ, το 8,3% στο Δημόσιο, το 6,7% στο ΤΕΒΕ/ΤΑΕ και ΤΑΞΥ, αντίστοιχα, ενώ το ίδιο ποσοστό ασθενών ήταν ανασφάλιστο. Έλληνες υπήκοοι ήταν το 53,3%, Αλβανοί υπήκοοι ήταν το 41,7 % και άλλες εθνικότητες ήταν το 5%.

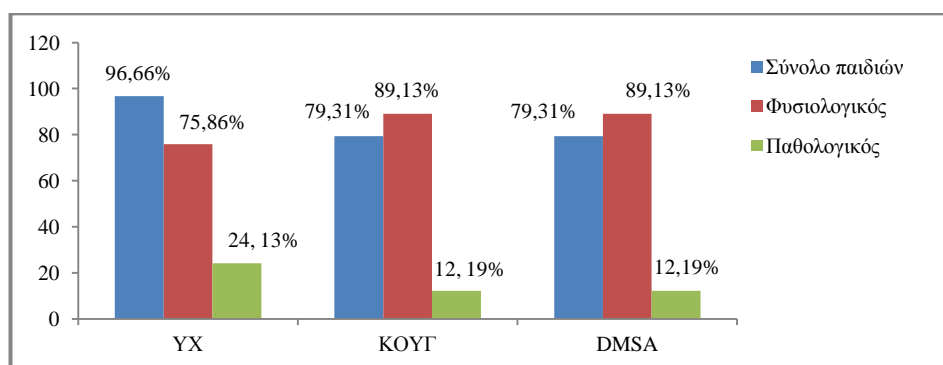
Με βάση τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης, η ουρολοίμωξη ταξινομήθηκε στις κλινικές της μορφές. Έτσι, οξεία πυελονεφρίτιδα διαπιστώθηκε σε ποσοστό παιδιών ύψους 48,33%, υποτροπιάζουσα πυελονεφρίτιδα σε 3,33%, απλή ουρολοίμωξη σε 43,33%, υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη σε 2,33% και κυστίτιδα σε 1,66%. Με οξεία πυελονεφρίτιδα έπασχαν κυρίως τα παιδιά βρεφικής ηλικίας. Κανένα από τα παιδιά του υπό μελέτη δείγματος μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο δεν παρουσίασε υποτροπή ούτε έλαβε κάποια μακροχρόνια χημειοπροφύλαξη αργότερα. Στο διάγραμμα 4.4. απεικονίζεται η ποσοστιαία ταξινόμηση των παιδιών με βάση τη διάγνωση.

**Διάγραμμα 4.4:** Ποσοστιαία ταξινόμηση των παιδιών με βάση τη διάγνωση, 2007-2010.

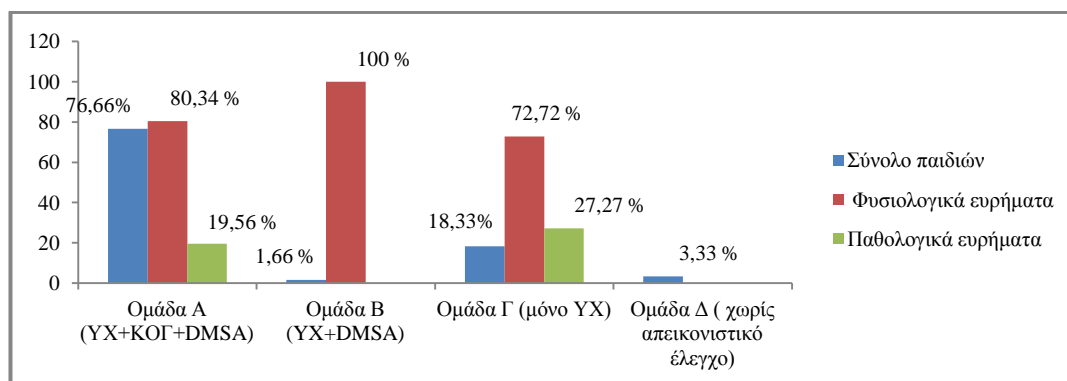


Όσον αφορά στα αποτελέσματα των απεικονιστικών εξετάσεων, αυτά αρχικά ταξινομήθηκαν ανά είδος εξέτασης και στη συνέχεια τα ίδια αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδες εναλλακτικών λύσεων. Στο διάγραμμα 4.5. παρουσιάζονται τα ποσοστά των απεικονιστικών εξετάσεων ανά είδος εξέτασης, καθώς και τα φυσιολογικά και παθολογικά ευρήματα των εξετάσεων αυτών για το σύνολο των παιδιών που ελέγχθηκαν. Ενώ στο αντίστοιχο διάγραμμα 4.6. απεικονίζεται το ποσοστό των αποτελεσμάτων του απεικονιστικού ελέγχου ανά ομάδα εναλλακτικής λύσης.

**Διάγραμμα 4.5:** Ποσοστιαία απεικόνιση των αποτελεσμάτων ανά είδος απεικονιστικής εξέτασης και τα αντίστοιχα φυσιολογικά και παθολογικά ευρήματα, 2007-2010.



**Διάγραμμα 4.6:** Ποσοστιαία απεικόνιση των αποτελεσμάτων απεικονιστικού ελέγχου με βάση τις ομάδες εναλλακτικών λύσεων, 2007-2010.



Η ομάδα Α περιλάμβανε το μεγαλύτερο αριθμό ή ποσοστό παιδιών (46/60 ή ποσοστό 76,66%) του δείγματος. Φυσιολογικά ευρήματα και στις τρεις απεικονιστικές εξετάσεις (YX, ΚΟΥΓ και DMSA) βρέθηκε να έχει στην ομάδα αυτή το 80,43% των παιδιών ή 37/46 παιδιά. Από τα εναπομένοντα παιδιά της ίδιας ομάδας, παθολογικά ευρήματα στο YX διαπιστώθηκαν σε 9/46 παιδιά ή ποσοστό 19,57%, στη ΚΟΥΓ σε 5/46 παιδιά ή ποσοστό 10,86% και στο DMSA σε 4/46 παιδιά ή ποσοστό 8,70% (βλέπε διάγραμμα 4.6).

Τα ευρήματα στο YX σχετίζονταν με ετερόπλευρες, κυρίως, ή αμφοτερόπλευρες μικρές διατάξεις των καλύκων ή και της πυέλου χωρίς να παρατηρείται συμμετοχή του παρεγχύματος των σύστοιχων νεφρών. Μόνο σε ένα παιδί ηλικίας 5 ετών με υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη βρέθηκαν ουλές στο ύψος του άνω πόλου ενός νεφρού. Οι εντοπισμένες με το YX νεφρικές ουλές στο παιδί αυτό βρέθηκαν επίσης και με το DMSA, μόνο που αντί για 2 ουλές, στο DMSA εντοπίστηκαν 4 ουλές που αποδόθηκαν στην αποδραμούσα πυελονεφρίτιδα. Επιπλέον, με τη ραδιοϊσοτοπική ΚΟΥΓ στο ίδιο παιδί διαπιστώθηκαν ευρήματα συμβατά με αμφοτερόπλευρη σημαντικού βαθμού ΚΟΠ, εντονότερη από την πλευρά όπου εντοπίστηκαν οι νεφρικές ουλές. Στα υπόλοιπα 3 παιδιά τα παθολογικά ευρήματα στην ΚΟΥΓ σχετίζονταν με ετερόπλευρη ΚΟΠ 1<sup>ου</sup> έως και την αμφοτερόπλευρη ΚΟΠ 2<sup>ου</sup> βαθμού, ενώ υπήρχε και μία περίπτωση με αμφοτερόπλευρη ΚΟΠ 3<sup>ου</sup> βαθμού, η οποία όμως υποχώρησε από τη

μία πλευρά και βελτιώθηκε από την άλλη πλευρά μέσα σε 1,5 χρόνο από την έναρξη της ουρολοίμωξης και αντιμετώπιση αυτής με χημειοπροφύλαξη, χωρίς να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη. Τα ευρήματα στο DMSA σχετιζόταν με ήπια αύξηση του άνω ή και κάτω πόλου ενός ή και των δύο νεφρών, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις για νεφρική βλάβη, ενώ η λειτουργικότητα των νεφρών παρουσίασε μερική μείωση.

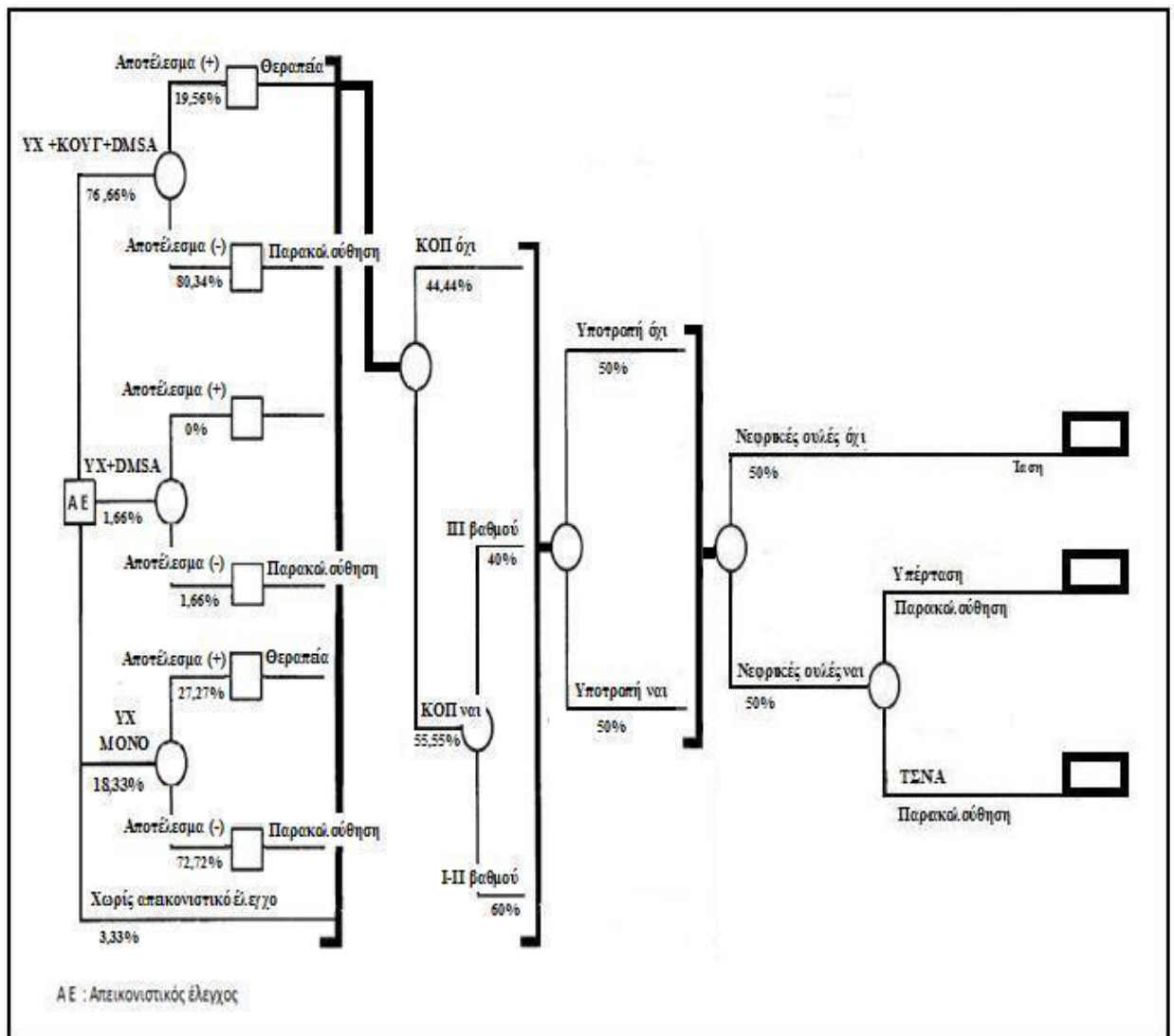
Στην ομάδα Β κατατάχτηκε μόνο 1 παιδί (1,66%), το οποίο τόσο στο ΥΧ όσο και στο DMSA είχε φυσιολογικά απεικονιστικά ευρήματα. Το παιδί αυτό δεν κατάφερε να κάνει ΚΟΥΓ διότι οι χειρισμοί κατά την τοποθέτηση του καθετήρα στην ουρήθρα τού προκάλεσε αίσθημα έντονου πόνου και τσούξιμο μετά το χειρισμό. Για το λόγο αυτό το παιδί κατατάχτηκε στην ομάδα Β.

Η ομάδα Γ που πραγματοποίησε τον έλεγχο του ουροποιητικού μόνο με ΥΧ ήταν η δεύτερη μεγαλύτερη σε αριθμό ομάδα παιδιών (11/60 παιδιά ή ποσοστό 18,33%). Τα ευρήματα στο ΥΧ κατέδειξαν ποσοστό 27,27% παιδιών με παθολογικά ευρήματα που σχετιζόνταν με ετερόπλευρη ήπια διάταση του πυελοκαλυκτικού συστήματος, ενώ το 72,73% των παιδιών της ομάδας αυτής ή 8/11 παιδιά είχαν φυσιολογικά ευρήματα.

Τέλος, στην ομάδα Δ κατατάχτηκαν 2/60 παιδιά (3,33%). Τα παιδιά αυτά από επιλογή των γονέων τους δεν προχώρησαν στη διενέργεια κανενός απεικονιστικού ελέγχου, οπότε δεν προκύπτουν διαθέσιμα αποτελέσματα προς αξιολόγηση.

Στο παρακάτω διάγραμμα 4.7. του δενδροειδούς διαγράμματος λήψης αποφάσεων απεικονίσαμε συγκεντρωτικά και τις τέσσερις ανταγωνιστικές μεταξύ τους εναλλακτικές λύσεις που περιλαμβάνουν μία αλληλουχία από αλληλοσυνδεόμενες δράσεις που πραγματοποιήθηκαν για τη διερεύνηση της ουρολοίμωξης και τα ποσοστά των φυσιολογικών και παθολογικών ευρημάτων που ανιχνεύτηκαν στο δείγμα της μελέτης μας.

**Διάγραμμα 4.7:** Απεικόνιση των αποτελεσμάτων του απεικονιστικού ελέγχου του δείγματος στο δενδροειδές διάγραμμα λήψης αποφάσεων, 2007-2010.



#### 4.4 Υπολογισμός του κόστους

Η ανάλυση του κόστους κάθε στρατηγικής επιλογής αντιστοιχεί με την οπτική γωνία που ορίστηκε στη μελέτη. Δηλαδή, υπολογίστηκαν και οι τρεις κατηγορίες κόστους: το άμεσο, έμμεσο και το άυλο κόστος.

Το άμεσο κόστος συνίσταται από το άμεσο ιατρικό και το μη-ιατρικό κόστος που αντανακλούν όλη τη διαδικασία της διερεύνησης των παιδιών με ουρολοίμωξη. Το

ημερήσιο κόστος νοσηλείας υπολογίστηκε με βάση το κλειστό νοσήλιο που ορίζει το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, δηλαδή 58,69€/ημέρα νοσηλείας, προσθέτοντας την εφ' άπαξ εισφορά 14,67€ στο συνολικό κόστος νοσηλείας. Επίσης, το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων του follow-up υπολογίστηκε με βάση το κρατικό τιμολόγιο, που η εξέταση γενικής αίματος τιμολογείται 2,88 € η ΤΚΕ 1,76€ η CRP 2,26€ η γενική ούρων 1,76€ και η καλλιέργεια ούρων 5,22€ Μετά το πρώτο follow-up ακολούθησαν άλλοι 5 επανέλεγχοι με γενική ούρων και καλλιέργεια ούρων. Αρχικά κάθε μήνα για τους πρώτους τρεις μήνες και μετά κάθε 2 μήνες για το πρώτο χρόνο μετά τη λοίμωξη. Το κόστος του απεικονιστικού ελέγχου ΥΧ, ΚΟΥΓ και DMSA τιμολογείται στα 8,28€, 10,56€ και 60€ αντίστοιχα. Στο δείγμα μας συμπεριλαμβάνονται και 6 περιπτώσεις όπου οι γονείς για τη διενέργεια του απεικονιστικού ελέγχου απευθύνθηκαν σε ιδιωτικά διαγνωστικά κέντρα. Στην περίπτωση αυτή η ΥΧ χρεώθηκε 60€, ενώ η ΚΟΥΓ 100-140€. Οι τιμές του αντιβιοτικού (Ceclor sirup 375 mg/5ml) και του σκιαγραφικού φαρμάκου (Xenetix 300mg/50ml) ορίστηκαν με βάση το τιμολόγιο λιανικής πώλησης στα φαρμακεία και κοστολογήθηκαν 2,46€/flacon, και 16,52€/flacon, αντίστοιχα.

Το ωρομίσθιο του γιατρού και των τριών ειδικοτήτων (παιδιάτρου, μικροβιολόγου και ακτινολόγου) προέκυψε με τον πολλαπλασιασμό του βασικού μισθού ενός ειδικού γιατρού πλήρους και αποκλειστικής απασχόλησης του ΕΣΥ με βαθμό Διευθυντή με τον συντελεστή 0,0059. Συγκεκριμένα, το ωρομίσθιο του Διευθυντή για το έτος 2007 ισούταν με 9,5€(1611€ x0,0059), το έτος 2008 με 9,94€(1684€x0,0059) και τα έτη 2009 και 2010 με 12,12€(2054 x0,0059), αντίστοιχα. Επομένως, το ωρομίσθιο του Διευθυντού ΕΣΥ βρέθηκε να ισούται κατά μέσο όρο με 10,92€.

Το ωρομίσθιο της νοσηλεύτριας ΔΕ, της παρασκευάστριας του μικροβιολογικού εργαστηρίου και του χειριστή του ακτινολογικού εργαστηρίου υπολογίστηκε από το ημερήσιο του βασικού μισθού που αντιστοιχεί στο 8<sup>ο</sup> μισθολογικό κλιμάκιο και του συντελεστή 0,005. Ο υπολογισμός των δύο παραπάνω ωρομισθίων βασίστηκε σε στοιχεία που διατηρεί το λογιστήριο του Νοσοκομείου. Το ημερομίσθιο που απώλεσαν οι κηδεμόνες των παιδιών ορίστηκε με βάση το κατώτερο ημερομίσθιο της Εθνικής Συλλογικής Σύμβασης Εργασίας, που ίσχυε κατά την υπό εξέταση χρονική περίοδο. Οι χιλιομετρικές αποστάσεις των πόλεων και των χωριών συλλέχθηκαν από το διαδίκτυο. Το κόστος βενζίνης υπολογίστηκε με βάση την κατά μέσο όρο τιμή 0,989€ που ίσχυε

κατά τη χρονική περίοδο που αφορούσε την μελέτη, λαμβάνοντας υπόψη ότι για κάθε 100km ένα αυτοκίνητο μεσαίου κυβισμού χρειάζεται 10λίτρα βενζίνης.

Στον πίνακα 4.1.παρουσιάζονται οι δαπάνες για όλες τις επιμέρους κατηγορίες που συνθέτουν το άμεσο και έμμεσο κόστος για το σύνολο του δείγματος των ασθενών μας. Για την καλύτερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων παραθέτουμε το μέσο κόστος ανά ασθενή και το συνολικό κόστος του δείγματος για κάθε επί μέρους κατηγορία. Όλα τα κόστη υπολογίστηκαν σε Ευρώ (€) με έτη αναφοράς 2007-2010. Στο χρονικό διάστημα αυτό καμία αλλαγή στις τιμές με βάση το κρατικό τιμοκατάλογο που αφορούσε στη χρέωση των ιατρικών πράξεων και εργαστηριακών εξετάσεων δε σημειώθηκε.

Στους επόμενους πίνακες 4.2.,4.3.,4.4. και 4.5. αναλύονται τα κόστη για κάθε ομάδα παιδιών Α, Β, Γ και Δ ξεχωριστά, που αντιστοιχούν στις 4 διαφορετικές εναλλακτικές λύσεις απεικονιστικού ελέγχου, οι οποίες συγκρίνονται μεταξύ τους ως προς τα κόστη και τα αποτελέσματά τους. Από τα αποτελέσματα που καταγράφονται σε κάθε πίνακα, γίνεται εμφανές ότι το άμεσο κόστος για τη διερεύνηση των παιδιών με ουρολοίμωξη καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του συνολικού κόστους και τα 2/3 αυτού αφορά το κόστος ημερήσιας νοσηλείας. Η ίδια αναλογία παρατηρείται και μεταξύ του έμμεσου κόστους και του κόστους των απολεσθέντων ημερομισθίων από τους κηδεμόνες των άρρωστων παιδιών.

**Πίνακας 4.1:** Μέσο κόστος ανά ασθενή και συνολικό κόστος των επιμέρους κατηγοριών που συνθέτουν το άμεσο και έμμεσο κόστος της διενέργειας απεικονιστικού ελέγχου για το σύνολο του δείγματος των ασθενών, 2007-2010.

<b>Κατηγορία κόστους</b>	<b>Μέσο κόστος ανά ασθενή (σε ευρώ)</b>	<b>Συνολικό κόστος (σε ευρώ)</b>
Ημερήσια νοσηλεία	353,11	21186,94
Επίσκεψη παιδίατρου	28,35	1701,22
Νοσηλεύτρια κλινικής	24,59	1475,91
Ιατρός μικροβιολογικού εργαστηρίου	1,82	109,20
Παρασκευάστρια μικροβιολογικού εργαστηρίου	1,89	113,80
Επανεξέταση παιδίατρου στα Εξωτερικά Ιατρεία	2,68	161,07
Ιατρός απεικονιστικού ελέγχου	5,21	313,04
Χειριστής απεικονιστικού ελέγχου	4,5	270,72
Παράβολο Εξωτερικών Ιατρείων	11,80	708,00
Γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP (follow-up)	6,55	393,30
Υπερηχογράφημα (ΥΧ)	17,62	1057,44
Κυστεοουρηθρογραφία (ΚΟΥΓ)	17,25	1035,44
Σπινθηρογράφημα ( DMSA)	45,00	2700,00
Φαρμακευτική αγωγή	6,12	367,50
Σκιαγραφικό φάρμακο για εκτέλεση ΚΟΥΓ	11,56	693,84
<b>Άμεσο κόστος</b>	<b>585,91</b>	<b>35154,82</b>
Μεταφορικό κόστος προς νοσοκομείο νοσηλείας	7,46	448,07
Μεταφορικό κόστος προς Θεσσαλονίκη για απεικονιστικό έλεγχο	14, 14	848,77
Απολεσθέν ημερομίσθιο	72,61	4356,96
<b>Έμμεσο κόστος</b>	<b>94,23</b>	<b>5653,81</b>
<b>Συνολικό κόστος</b>	<b>680,14</b>	<b>40808, 60</b>



**Πίνακας 4.2:** Μέσο κόστος ανά ασθενή και συνολικό κόστος των επιμέρους κατηγοριών που συνθέτουν το άμεσο και έμμεσο κόστος της διενέργειας απεικονιστικού ελέγχου της ομάδας Α των ασθενών, 2007-2010.

<b>Κατηγορία κόστους</b>	<b>Μέσο κόστος ανά ασθενή (σε ευρώ)</b>	<b>Συνολικό κόστος (σε ευρώ)</b>
Ημερήσια νοσηλεία	360,43	16 579,81
Επίσκεψη παιδίατρο	28,92	1 330,49
Νοσηλεύτρια κλινικής	24,86	1 143,90
Απασχόληση Ιατρού-Μικροβιολόγου	1,82	83,72
Παρασκευάστρια μικροβιολογικού εργαστηρίου	1,89	87,24
Επανεξέταση παιδίατρο στα Εξωτερικά Ιατρεία	2,73	125,58
Απασχόληση Ιατρού-Ακτινολόγου	5,81	267,54
Χειριστής ακτινολογικού εργαστηρίου	5,63	259,2
Παράβολο Εξωτερικών Ιατρείων	12,00	552,00
Γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP (follow-up)	6,60	303,60
Γενική ούρων (follow-up)	17,28	794,88
Καλλιέργεια ούρων (follow-up)	31,32	1 440,72
Υπερηχογράφημα (ΥΧ)	19,52	898,08
Κυστεοουρηθρογραφία (ΚΟΥΓ)	22,50	1 035,44
Σπινθηρογράφημα (DMSA)	57,39	2 640,00
Φαρμακευτική αγωγή	7,35	338,10
Σκιαγραφικό φάρμακο για εκτέλεση ΚΟΥΓ	15,08	693,84
<b>Άμεσο κόστος /ασθενή</b>	<b>621,17</b>	<b>28 574,15</b>
Μεταφορικό κόστος προς νοσοκομείο νοσηλείας	7,47	344,10
Μεταφορικό κόστος προς Θεσσαλονίκη για απεικονιστικό έλεγχο	14,57	670,58
Απολεσθέν ημερομίσθιο	75,12	3455,52
<b>Έμμεσο κόστος /ασθενή</b>	<b>97,17</b>	<b>4 470,15</b>
<b>Συνολικό κόστος/ασθενή</b>	<b>718,35</b>	<b>33 044,30</b>

Στον πίνακα 4.2. παρουσιάζονται οι δαπάνες για κάθε κατηγορία κόστους ανά ασθενή και για το σύνολο των παιδιών της ομάδας Α. Όπως παρατηρούμε στον πίνακα, το συνολικό κόστος ανήλθε στα 33044,30 € και το μέσο κόστος/ασθενή στα 718,35€. Ενώ αντίθετα, για την ομάδα Β (βλέπε πίνακα 4.3.) τόσο το συνολικό κόστος, όσο και

το μέσο κόστος/ασθενή ισούται με 664,99€, εφόσον στην ομάδα αυτή ταξινομήθηκε μόνον ένας ασθενής. Στις δύο αυτές περιπτώσεις οι αναλογίες του άμεσου κόστους προς το έμμεσο κόστος ήταν 6,39:1 και 6,59:1 για την ομάδα Α και Β, αντίστοιχα.

**Πίνακας 4.3:** Μέσο κόστος ανά ασθενή και συνολικό κόστος των επιμέρους κατηγοριών που συνθέτουν το άμεσο και έμμεσο κόστος της διενέργειας απεικονιστικού ελέγχου της ομάδας Β των ασθενών, 2007-2010.

<b>Κατηγορία κόστους</b>	<b>Μέσο κόστος ανά ασθενή (σε ευρώ)</b>	<b>Συνολικό κόστος (σε ευρώ)</b>
Ημερήσια νοσηλεία	366,81	366,81
Επίσκεψη παιδίατρου	29,04	29,04
Νοσηλεύτρια κλινικής	25,11	25,11
Απασχόληση Ιατρού-Μικροβιολόγου	1,82	1,82
Παρασκευάστρια μικροβιολογικού εργαστηρίου	1,89	1,89
Επανεξέταση παιδίατρου στα Εξωτερικά Ιατρεία	2,73	2,73
Απασχόληση Ιατρού-Ακτινολόγου	5,46	5,46
Χειριστής ακτινολογικού εργαστηρίου	5,76	5,76
Παράβολο Εξωτερικών Ιατρείων	15,00	15,00
Γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP (follow-up)	6,90	6,90
Γενική ούρων (follow-up)	17,30	17,30
Καλλιέργεια ούρων (follow-up)	31,32	31,32
Υπερηχογράφημα (ΥΧ)	8,28	8,28
Κυστεοουρηθρογραφία (ΚΟΥΓ)	0	0
Σπινθηρογράφημα (DMSA)	60,00	60,00
Φαρμακευτική αγωγή	0	0
Σκιαγραφικό φάρμακο για εκτέλεση ΚΟΥΓ	0	0
<b>Άμεσο κόστος</b>	<b>577,41</b>	<b>577,41</b>
Μεταφορικό κόστος προς νοσοκομείο νοσηλείας	0	0
Μεταφορικό κόστος προς Θεσσαλονίκη για απεικονιστικό έλεγχο	12,46	12,46
Απολεσθέν ημερομίσθιο	75,12	75,12
<b>Έμμεσο κόστος</b>	<b>87,58</b>	<b>87,58</b>
<b>Συνολικό κόστος</b>	<b>664,99</b>	<b>664,99</b>

Στον επόμενο πίνακα 4.4 παρατίθενται το μέσο και το συνολικό κόστος για τη διερεύνηση των παιδιών της ομάδας Γ. Εδώ, το συνολικό κόστος βρέθηκε να ισούται με 6358,42€ και το μέσο κόστος 578,03€ ενώ η αναλογία του άμεσου προς το έμμεσο κόστος είναι 4,8:1.

**Πίνακας 4.4:** Μέσο κόστος ανά ασθενή και συνολικό κόστος των επιμέρους κατηγοριών που συνθέτουν το άμεσο και έμμεσο κόστος της διενέργειας απεικονιστικού ελέγχου της ομάδας Γ των ασθενών, 2007-2010.

<b>Κατηγορία κόστους</b>	<b>Μέσο κόστος ανά ασθενή (σε ευρώ)</b>	<b>Συνολικό κόστος (σε ευρώ)</b>
Ημερήσια νοσηλεία	334,79	3682,77
Επίσκεψη παιδίατρο	26,77	294,51
Νοσηλεύτρια κλινικής	24,09	265,5
Απασχόληση Ιατρού- Μικροβιολόγου	1,82	20,02
Παρασκευάστρια μικροβιολογικού εργαστηρίου	1,89	20,86
Επανεξέταση παιδίατρο στα Εξωτερικά Ιατρεία	2,73	30,03
Απασχόληση Ιατρού- Ακτινολόγου	3,64	40,03
Χειριστής ακτινολογικού εργαστηρίου	0,52	5,76
Παράβολο Εξωτερικών Ιατρείων	11,45	126,00
Γενική αίματος, ΤΚΕ, CRP (follow-up)	6,9	75,90
Γενική ούρων (follow-up)	17,3	190,00
Καλλιέργεια ούρων (follow-up)	31,32	344,52
Υπερηχογράφημα (ΥΧ)	13,73	151,10
Κυστεοουρηθρογραφία (ΚΟΥΓ)	0	0
Σπινθηρογράφημα (DMSA)	0	0
Φαρμακευτική αγωγή	2,6	29,40
Σκιαγραφικό φάρμακο για εκτέλεση ΚΟΥΓ	0	0
<b>Άμεσο κόστος</b>	<b>479,63</b>	<b>5276,02</b>
Μεταφορικό κόστος προς νοσοκομείο νοσηλείας	8,12	90,34
Μεταφορικό κόστος προς Θεσσαλονίκη για απεικονιστικό έλεγχο	15,06	165,73
Απολεσθέν ημερομίσθιο	75,12	826,32
<b>Έμμεσο κόστος</b>	<b>98,39</b>	<b>1082,39</b>
<b>Συνολικό κόστος</b>	<b>578,03</b>	<b>6358,42</b>

Τέλος, στον πίνακα 4.5. καταγράφονται οι δαπάνες για τη διερεύνηση της ουρολοίμωξης των ασθενών της ομάδας Δ. Το συνολικό κόστος, το οποίο είναι ταυτόσημο με το άμεσο κόστος, βρέθηκε να ισούται με 740,92 €, ενώ το μέσο κόστος ανά ασθενή να ισούται με 370,46€. Επιπλέον, από τον πίνακα αυτό φαίνεται ότι το έμμεσο κόστος με το οποίο επιβαρύνθηκε η ομάδα Δ ήταν σχεδόν μηδαμινό.

**Πίνακας 4.5:** Μέσο κόστος ανά ασθενή και συνολικό κόστος των επιμέρους κατηγοριών που συνθέτουν το άμεσο και έμμεσο κόστος της διενέργειας απεικονιστικού ελέγχου της ομάδας Δ των ασθενών, 2007-2010

<b>Κατηγορία κόστους</b>	<b>Μέσο κόστος ανά ασθενή (σε ευρώ)</b>	<b>Συνολικό κόστος (σε ευρώ)</b>
Ημερήσια νοσηλεία	278,77	557,55
Επίσκεψη Παιδιάτρου	23,58	47,17
Νοσηλεύτρια κλινικής	20,92	41,85
Απασχόληση Ιατρού-Μικροβιολόγου	1,82	3,64
Παρασκευάστρια μικροβιολογικού εργαστηρίου	1,89	3,79
Επανεξέταση παιδίατρου στα Εξωτερικά Ιατρεία	1,36	2,73
Απασχόληση Ιατρού-Ακτινολόγου	0	0
Χειριστής ακτινολογικού εργαστηρίου	0	0
Παράβολο Εξωτερικών Ιατρείων	7,5	15
Γενική αίματος, ΤΚΕ,CRP (follow-up)	3,45	6,9
Γενική ούρων (follow-up)	8,64	17,3
Καλλιέργεια ούρων (follow-up)	15,66	31,32
Υπερηχογράφημα (ΥΧ)	0	0
Κυστεοουρηθρογραφία (ΚΟΥΓ)	0	0
Σπινθηρογράφημα (DMSA)	0	0
Φαρμακευτική αγωγή	0	0
Σκιαγραφικό φάρμακο για εκτέλεση ΚΟΥΓ	0	0
<b>Άμεσο κόστος</b>	<b>363,61</b>	<b>727,23</b>
Μεταφορικό κόστος προς νοσοκομείο νοσηλείας	6,84	13,69
Μεταφορικό κόστος προς Θεσσαλονίκη για απεικονιστικό έλεγχο	0	0
Απολεσθέν ημερομίσθιο	0	0
<b>Έμμεσο κόστος</b>	<b>6,84</b>	<b>13,68</b>
<b>Συνολικό κόστος</b>	<b>370,46</b>	<b>740,92</b>

Εκτιμώντας το συνολικό κόστος της ομάδας Δ και συγκρίνοντάς το με αυτό των άλλων τριών επιλογών παρατηρούμε ότι το συνολικό κόστος της ομάδας αυτής είναι μικρότερο απ' όλες. Αυτό συμβαίνει επειδή η συγκεκριμένη επιλογή εισηγείται στο να μη γίνει στα παιδιά κανένας απεικονιστικός έλεγχος, αφού τα αντίστοιχα κελιά όπου αναφέρονται τα κόστη που δαπανήθηκαν για τη διεξαγωγή του απεικονιστικού ελέγχου σημειώθηκαν με το ψηφίο 0. Πράγματι, όσες δαπάνες πραγματοποιήθηκαν για τη φροντίδα των άρρωστων παιδιών με τη συγκεκριμένη νόσο, αυτές αφορούσαν κυρίως στις νοσηλευτικές δαπάνες. Η απόφαση να μη γίνει κανένας απεικονιστικός έλεγχος ανήκει στη σφαίρα της απραξίας, άρα στην εξοικονόμηση των πόρων.

Αφού απορρίψαμε την επιλογή της απραξίας ως την πλέον αναποτελεσματική, θα συνεχίσουμε την ανάλυση του κόστους και της αποτελεσματικότητας συγκρίνοντας τις υπόλοιπες τρεις εναλλακτικές επιλογές ανά ζεύγη μεταξύ τους. Η ανάλυση μπορεί να γίνει με δυο διαφορετικούς τρόπους. Ο ένας τρόπος είναι να προσδιορίσουμε τον απλό λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness ratio-CER) για κάθε εναλλακτική επιλογή ξεχωριστά και τα αποτελέσματα που θα προκύψουν να τα συγκρίνουμε μεταξύ τους. Εάν υποθέσουμε ότι και οι τρεις επιλογές απεικονιστικού ελέγχου προσφέρουν ίση μεταξύ τους αποτελεσματικότητα, τότε ο δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας εξαρτάται αποκλειστικά από το κόστος της επιλογής και επομένως η λιγότερο ακριβή επιλογή είναι η ενδεικνυόμενη.

Ο δεύτερος τρόπος είναι να προσδιορίσουμε τον δείκτη επιπρόσθετου κόστους (incremental cost-effectiveness ratio-ICER). Προσδιορίζοντας τον δείκτη (ICER) θα λάβουμε πληροφορίες για το κατά πόσο μία από τις εναλλακτικές λύσεις του απεικονιστικού ελέγχου επιβαρύνει τις άλλες, σε σύγκριση με τα επιπλέον αποτελέσματα, οφέλη ή τη χρησιμότητα που αυτή προσφέρει. Στον πίνακα 4.6. παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα κόστη και τα αποτελέσματα των τεσσάρων εναλλακτικών επιλογών, ορίζοντας τα αποτελέσματα ως αριθμός ασθενών που δεν έχουν παρουσιάσει παθολογικά ευρήματα στις νεφρικές μονάδες.

**Πίνακας 4.6:** Συνοπτικά στοιχεία που αφορούν στο συνολικό κόστος και την αποτελεσματικότητα των εναλλακτικών λύσεων του απεικονιστικού ελέγχου για τις τέσσερις ομάδες παιδιών του δείγματος.

	<b>Είδος απεικονιστικής παρέμβασης</b>	<b>Συνολικό (C) κόστος σε ευρώ</b>	<b>Αποτελεσματικότητα (αριθμός ασθενών χωρίς παθολογικά ευρήματα στα νεφρά)</b>	<b>CER=C/E</b>
Ομάδα Δ	Κανένας έλεγχος	740,92	;	;
Ομάδα Γ	Μόνο ΥΧ	6358,42	8	794,80
Ομάδα Β	ΥΧ+DMSA	664,99	1	664,99
Ομάδα Α	ΥΧ+ΚΟΥΓ+ DMSA	33044,30	37	893,08

Αρχικά θα υπολογίσουμε τον απλό λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας και θα συγκρίνουμε την επιλογή της ομάδας Α με την επιλογή της ομάδα Β μεταξύ τους. Η μεμονωμένη ανάλυση κόστους χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η κλινική αποτελεσματικότητα δείχνει ότι το μέσο κόστος ανά ασθενή για τη διερεύνηση της ομάδας Α βρέθηκε να είναι υψηλότερο (718,35€) από εκείνο της ομάδας Β (664,99€). Για να συνεκτιμήσουμε στη συνέχεια το κόστος των εναλλακτικών επιλογών των Α και Β ομάδων και την αντίστοιχη κλινική αποτελεσματικότητα θα προσδιορίσουμε τον λόγο CER που θα μας δείξει το κόστος ανά ασθενή με φυσιολογικά ευρήματα στα νεφρά. Έτσι, ο λόγος CER για την ομάδα Α είναι  $33044,30:37=893,09€$ , ενώ για την ομάδα Β είναι  $664,99:1=664,99€$ . Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το μέσο κόστος για την ομάδα Β συγκριτικά με την ομάδα Α είναι μικρότερο, καθώς ανήλθε στα 664,99€ και 893,09€ αντίστοιχα, σημειώνοντας διαφορά της τάξεως των 228,09€.

Παρόμοια ανάλυση θα διεξάγουμε για να συγκρίνουμε μεταξύ τους την επιλογή της ομάδας Γ με την επιλογή της ομάδας Β. Εδώ η μεμονωμένη ανάλυση του κόστους χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η κλινική αποτελεσματικότητα δείχνει ότι το μέσο κόστος για την ομάδα Γ είναι μικρότερο από εκείνο της ομάδας Β, είναι δηλαδή 578,03€ και 664,99€ αντίστοιχα. Εάν όμως λάβουμε υπόψη το κόστος των επιλογών των Γ και Β ομάδων και την αντίστοιχη κλινική αποτελεσματικότητα για να υπολογίσουμε τον λόγο CER, τότε ο λόγος αυτός για την ομάδας Γ θα ισούται με  $6358,42:8=794,80€$ , ενώ για την ομάδα Β θα ισούται με  $664,99:1=664,99€$ , με αποτέλεσμα η διαφορά κόστους μεταξύ των ομάδων Γ και Β να διαμορφώνεται στα 129,81€. Παρότι η

σύγκριση της καθεμιάς από τις τρεις εναλλακτικές λύσεις είναι δυνατόν να διεξαχθεί με απλούς λόγους κόστους-αποτελεσματικότητας (CER), η σωστή όμως σύγκριση των ανταγωνιστικών μεταξύ τους προγραμμάτων υγείας, όπως αναφέρουν οι Drummond και συν., μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνον εφόσον εξεταστούν τα πρόσθετα κόστη και αποτελέσματα (ICER), αφού μόνο με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να αποκομίσουμε πληροφορίες για τα κόστη που καλούμαστε να πληρώσουμε για τη διερεύνηση ενός επιπλέον ασθενή που επιτυγχάνεται από την πρόσθεση μίας επιπλέον διαγνωστικής απεικονιστικής εξέτασης. Ο δείκτης ICER για τις υπό εξέταση εναλλακτικές επιλογές παρουσιάζονται ανά ζεύγη στους πίνακες 4.7 και 4.8.

**Πίνακας 4.7:** Σύγκριση του δείκτη ICER της επιλογής YX+DMSA (ομάδα Β) σε σχέση με την επιλογή YX +ΚΟΥΓ+DMSA (ομάδα Α).

Είδος Απεικονιστικής παρέμβασης	Συνολικό κόστος (C) (σε ευρώ)	Αποτελεσματικότητα (E) αριθμός ασθενών με φυσιολογικά ευρήματα στα νεφρά	ICER $C_A - C_B : E_A - E_B$ (σε ευρώ)
YX+ DMSA (επιλογή της ομάδας Β)	664,99	1	664,99
YX+ΚΟΥΓ+ DMSA (επιλογή της ομάδα Α)	33044,30	37	875,11
<b>Επιβάρυνση</b> (εναλλακτικής λύσης της ομάδας Α σε σχέση με την ομάδα Β)	32379,31	36	899,43

**Πίνακας 4.8:** Σύγκριση του δείκτη ICER της επιλογής YX+DMSA (ομάδα Β) σε σχέση με την επιλογή μόνο με YX (ομάδα Γ).

Είδος απεικονιστικής παρέμβασης	Συνολικό κόστος (C) (σε ευρώ)	Αποτελεσματικότητα (E) αριθμός ασθενών με φυσιολογικά ευρήματα στα νεφρά	ICER $C_\Gamma - C_B : E_\Gamma - E_B$ (σε ευρώ)
YX+ DMSA(επιλογή της ομάδας Β)	664,99	1	664,99
Μόνο YX (επιλογή της ομάδας Γ)	6358,42	8	794,80
<b>Επιβάρυνση</b> (εναλλακτικής επιλογής της ομάδας Γ σε σχέση με αυτή της ομάδας Β)	5693,43	7	813,35

Από τους πίνακες 4.7. και 4.8. παρατηρούμε ότι η επιβάρυνση της εναλλακτικής επιλογής της ομάδας Α όπως και η επιβάρυνση της εναλλακτικής επιλογής της ομάδας Γ βρέθηκαν να ισούται με 899,43€ και 813,35€ αντίστοιχα, συγκρινόμενες πάντα με την εναλλακτική επιλογή της ομάδας Β, της οποίας ο δείκτης ICER ισούται με 664,99 €. Τα ίδια δεδομένα απεικονίζονται συνοπτικά και στον πίνακα 4.9., όπου οι δείκτες ICER για κάθε διαδοχική επιλογή παρουσιάζονται από την λιγότερο έως την περισσότερη δαπανηρή.

**Πίνακας 4.9:** Σύγκριση του δείκτη ICER της επιλογής YX +DMSA (ομάδα Β) σε σχέση με τις υπόλοιπες επιλογές.

<b>Είδος απεικονιστικής παρέμβασης</b>	<b>Συνολικό κόστος (σε ευρώ)</b>	<b>Αριθμός ασθενών με φυσιολογικά ευρήματα στα νεφρά</b>	<b>Διαφορά κόστους εναλλακτικών επιλογών απεικονιστικού ελέγχου</b>	<b>Διαφορά αποτελέσματος απεικονιστικών επιλογών</b>	<b>ICER (σε ευρώ)</b>
<b>YX+ DMSA</b> (ομάδα Β)	664,99	1	664,99	1	664,99
<b>Μόνο YX</b> (ομάδα Γ)	6358,42	8	5693,43	7	813,35
<b>YX+ΚΟΥΓ+DMSA</b> (ομάδα Α)	33044,30	37	32379,31	36	899,43



#### 4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας των εναλλακτικών επιλογών του απεικονιστικού ελέγχου παρουσιάζεται με δύο διαφορετικούς τρόπους: α) τον υπολογισμό του απλού λόγου κόστους - αποτελεσματικότητας για κάθε μία από τις επιλογές ξεχωριστά και τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ τους και β) τον υπολογισμό του επιπρόσθετου κόστους για τις ίδιες εναλλακτικές επιλογές συγκρινόμενες και πάλι μεταξύ τους. Για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης οικονομικής ανάλυσης εξετάστηκαν τέσσερις ανταγωνιστικές μεταξύ τους επιλογές οι οποίες είναι: ο πλήρης απεικονιστικός έλεγχος που περιλαμβάνει τρεις απεικονιστικές εξετάσεις (YX+ΚΟΥΓ+DMSA), ο απεικονιστικός έλεγχος με το συνδυασμό δύο απεικονιστικών εξετάσεων (YX+DMSA) ο έλεγχος με μία μόνο εξέταση (YX) και τέλος, να μη γίνει κανένας απεικονιστικός έλεγχος. Από τις εξετάσεις, που περιλαμβάνει η κάθε μία από τις εναλλακτικές επιλογές, γίνεται φανερό ότι το YX αποτελεί την κοινή εξέταση και για τις τρεις επιλογές απεικονιστικού ελέγχου, ενώ το DMSA αποτελεί την κοινή εξέταση μόνο για τις δύο πρώτες εναλλακτικές επιλογές.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα στο YX δεν μπορεί να ακυρώσει την περαιτέρω διερεύνηση της ουρολοιμώξεως με DMSA ή ΚΟΥΓ, διότι η ποιότητα των εικόνων εξαρτάται από την ευαισθησία του YX και την τελειότητα του μηχανήματος, ενώ η ερμηνεία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την εμπειρία, την παρατηρητικότητα, τη σχολαστικότητα και την υπομονή του εξεταστή. Η δε προσφορά της ΚΟΥΓ στην εντόπιση της ΚΟΠ αν και δεν αμφισβητείται από κανέναν, ωστόσο το ποσοστό των παιδιών που παρουσιάζουν την ανωμαλία αυτή είναι μόνο 30-40%, πράγμα που σημαίνει ότι >60% παιδιά ταλαιπωρούνται άδικα αφού υποβάλλονται άσκοπα σε εξέταση με ΚΟΥΓ και θέτονται σε συνεχή παρακολούθηση και, ενδεχομένως, στη χορήγηση μακροχρόνιας χημειοπροφύλαξης χωρίς να υπάρχει λόγος. Εκτός τούτου, η ΚΟΥΓ επαυξάνει το συνολικό κόστος του απεικονιστικού ελέγχου χωρίς να επιφέρει κάποια επιπλέον πληροφορία για το νεφρικό παρέγχυμα. Η μοναδική απεικονιστική εξέταση που μπορεί σήμερα από πολύ νωρίς να αποκαλύψει τη συμμετοχή του νεφρικού παρεγχύματος, να εντοπίσει πιο νεφρό θα είναι πιθανόν εύαλωτο στις επόμενες επιθέσεις της λοίμωξης και να απομονώσει τα παιδιά που

διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν νεφρικές ουλές είναι το DMSA, εφόσον βέβαια η εξέταση αυτή εφαρμοστεί στην οξεία φάση της λοίμωξης.

Όλες οι εναλλακτικές επιλογές του απεικονιστικού ελέγχου που διαπραγματεύονται στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται συνοπτικά με τη μορφή ενός δένδροειδούς διαγράμματος λήψης αποφάσεων που μας βοηθάει στο να κατανοήσουμε τις επιλογές αυτές που συνίσταται από μία αλληλουχία από αλληλοσυνδεόμενες δράσεις. Η τελευταία επιλογή δε διαπραγματεύεται καθόλου, διότι καθιστά αδύνατη την επίτευξη του στόχου που θέτει η μελέτη να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει την πιθανότητα παρουσίας παθολογικών αλλοιώσεων στα νεφρά, οπότε τα παιδιά, και ιδιαίτερα τα βρέφη ηλικίας <2ετών τίθενται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εάν παραμείνουν αδιάγνωστα. Αυτό το επιχείρημα είναι αρκετό για να απορρίψει κανείς την επιλογή να μην κάνεις τίποτα, αφού αυτή δεν καταλήγει σε κανένα ουσιώδες αποτέλεσμα.

Όσον αφορά στις υπόλοιπες εναλλακτικές επιλογές, η σειρά κατάταξης αυτών από την περισσότερο έως και τη λιγότερο δαπανηρή, με βάση το μέσο κόστος ανά ασθενή χωρίς να λαμβάνονται υπόψη τα αντίστοιχα αποτελέσματα, διαμορφώνεται ως εξής: 718,35€ για την ομάδα Α, 664,99€ για την ομάδα Β και 578,06€ για την ομάδα Γ. Ωστόσο, ο υπολογισμός του απλού λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας (CER) δείχνει ότι η επιλογή YX+DMSA για τον έλεγχο ενός ασθενούς συγκρινόμενη με τις άλλες δύο εναλλακτικές επιλογές ξεχωριστά έχει το μικρότερο κόστος, αφού το κόστος για την ομάδα Β βρέθηκε να ισούται με 664,99€, για την ομάδα Α με 893,09€ και για την ομάδα Γ με 794,80€. Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν το συνδυασμό YX+DMSA σε κυρίαρχη επιλογή αφού έχει ευνοϊκότερο δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας.

Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγουμε και όταν η σύγκριση του κόστους και των αποτελεσμάτων των τριών ανταγωνιστικών μεταξύ τους εναλλακτικών επιλογών διεξήχθη με τον υπολογισμό του επιπρόσθετου δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER). Στην περίπτωση αυτή η σειρά κατάταξης του κόστους ανά εναλλακτική επιλογή από την λιγότερο έως την περισσότερο δαπανηρή έχει ως εξής: για την ομάδα Β το κόστος της επιλογής βρέθηκε να ισούται με 664,99€, για την ομάδα Γ με 813,35€ και για την ομάδα Α με 899,43€. Έτσι, και ο δείκτης ICER αναδεικνύει την επιλογή YX+DMSA ως την επικρατέστερη σε όρους κλινικής αποτελεσματικότητας και

οικονομικής αποδοτικότητας. Σε όλα αυτά θα πρέπει να προστεθεί και το αόρατο κόστος το οποίο δεν προσεγγίζεται με ποσοτική μέθοδο (δηλαδή δεν αποτιμάται σε χρήματα), αλλά με ποιοτική μέθοδο. Στη μελέτη μας το αόρατο κόστος εκφράζεται, αν και σε μεμονωμένες μόνο περιπτώσεις, διά της δυσάρεστης εμπειρίας (δηλαδή πόνο και τσούξιμο) που προκάλεσε ο καθετηριασμός της κύστης σε ένα παιδί της ομάδας B και για το λόγο αυτό η εκτέλεση της ΚΟΥΓ διεκόπη, ενώ σε ένα άλλο παιδί που εντάχθηκε στην ομάδα A, κατά τη γνώμη των κηδεμόνων του, ήταν η αιτία να προκαλέσει δευτεροπαθή ενούρηση.

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι μόνο το 20% περίπου των ασθενών της ομάδας A παρουσίασαν παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα (πυελοκαλυκτική διάταση στο ΥΧ και ήπια αύξηση στο άνω ή και το κάτω πόλο των νεφρών στο DMSA) και ότι από το συνολικό αριθμό των παιδιών της ομάδας A μόνο ένα παιδί εμφάνισε στην πραγματικότητα νεφρικές ουλές, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα χρήματα που δαπανήθηκαν για τον πλήρη απεικονιστικό έλεγχο των υπολοίπων παιδιών της ίδιας ομάδας καταναλώθηκαν άσκοπα. Το ύψος της δαπάνης που θα μπορούσε να εξοικονομηθεί ανέρχεται στα 26577,10€. Το ποσό αυτό ίσως θα μπορούσε να καλύψει άλλες ανάγκες λειτουργίας της Παιδιατρικής Κλινικής, π.χ. να διατεθεί για την καλύτερη εκπαίδευση του νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού.

Αν τώρα συγκρίνουμε το κόστος του απεικονιστικού ελέγχου των παιδιών με ουρολοίμωξη που αναφέρεται στη βιβλιογραφική ανασκόπηση (βλέπε μελέτη του Stark και Down) με αυτό της δικής μας μελέτης, διαπιστώνουμε ότι το μεμονωμένο κόστος ενός πλήρους απεικονιστικού ελέγχου με ΥΧ, ΚΟΥΓ και DMSA ανά ασθενή του δείγματός μας (ομάδα A) είναι χαμηλότερο, ακόμα και αν επιχειρήσει κανείς να υπολογίσει το κόστος αυτό με τιμές αγοράς που ισχύουν στη χώρα μας. Στο ιδιωτικό διαγνωστικό εργαστήριο η διενέργεια του ΥΧ και ΚΟΥΓ κόστιζε 160-200€/ανά ασθενή και του DMSA άλλα 114-120€/ασθενή που έδινε ένα συνολικό κόστος ύψους 274-320€/ασθενή. Στο κόστος αυτό συμπεριλαμβάνονταν και η αμοιβή του γιατρού. Από την άλλη, ο Stark αναφέρει ότι το κόστος ενός πλήρους απεικονιστικού ελέγχου με ΥΧ, ΚΟΥΓ και DMSA κόστισε στο Ηνωμένο Βασίλειο \$355/ασθενή και στις ΗΠΑ \$1090/ασθενή, ενώ ο Down αναφέρει ότι ο απεικονιστικός έλεγχος των παιδιών που έγινε με δύο μόνο εξετάσεις, το ΥΧ και την ΚΟΥΓ, μαζί με τη νοσηλεία του παιδιού

προκειμένου να γίνει ο έλεγχος αυτός και την αμοιβή του γιατρού κόστισε \$612/ασθενή.

Ωστόσο, τα συμπεράσματα της μελέτης που απορρέουν από την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας δεν μπορούν να γενικευτούν διότι υπάρχουν σοβαροί περιορισμοί, οι οποίοι είναι οι εξής:

1) Το δείγμα της μελέτης όπως και ο χρονικός ορίζοντας αυτής είναι πάρα πολύ μικρός που οφείλεται στο μικρό ποσοστό νοσηρότητας των παιδιών με ουρολοίμωξη σε σχέση με μία σειρά από άλλα νοσήματα που αντιμετωπίζει η Παιδιατρική Κλινική ενός επαρχιακού νοσοκομείου με μικρή δύναμη κλινών

2) Ο αριθμός των ασθενών της Β ομάδας δεν είναι αρκετά αντιπροσωπευτικός, διότι αποτελείται από έναν και μόνο ασθενή

3) Επειδή δε γνωρίζουμε το πραγματικό κόστος της όλης ιατρικής φροντίδας, αλλά μόνο τις δαπάνες των ασθενών που καθορίζονται από το κρατικό τιμολόγιο

Τα συμπεράσματα της μελέτης σε ό, τι αφορά την κατάλληλη επιλογή του απεικονιστικού ελέγχου είτε από οικονομικής είτε από κλινικής άποψης σίγουρα θα μπορούσαν να γενικευτούν και τα αποτελέσματά της θα ήταν πιο έγκυρα και αξιόπιστα, εάν δεν υπήρχαν οι παραπάνω περιορισμοί και σχεδιαζόταν εκ των προτέρων μία CEA μελέτη με το θέμα αυτό. Ωστόσο, οι φιλότιμες προσπάθειες που καταβλήθηκαν για τη συγγραφή αυτής της εργασίας, παρά τις αδυναμίες που παρουσιάζει, είχαν ως σκοπό να ευαισθητοποιήσουν τους κλινικούς γιατρούς οι οποίοι, όπως αναφέρουν οι Οικονομοπούλου και Πρεζεράκος (2002), από τη μία πλευρά θα πρέπει σθεναρά να προασπίζουν το δικαίωμα του ασθενή για τη μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος-με παράταση επιβίωσης και διασφάλιση ποιότητας ζωής-και από την άλλη πλευρά, θα πρέπει να συμβάλλουν στη συνετή διαχείριση των πόρων προς όφελος του κοινωνικού συνόλου αλλά και του ίδιου του ασθενούς.

Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι ο στόχος για την εξοικονόμηση των πόρων από τη σωστή διαχείριση των παιδιών με ουρολοίμωξη να είναι εφικτός και ρεαλιστικός. Το

συμπέρασμα αυτό προκύπτει από τις μελέτες της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας, οι οποίες αναθεωρούν τις παλαιότερες και υιοθετούν τις νεότερες απόψεις γύρω από τη φύση της ουρολοίμωξης στα παιδιά. Συνοπτικά, οι απόψεις αυτές παρουσιάζονται παρακάτω:

- Όλες οι περιπτώσεις ουρολοίμωξης δεν ακολουθούν την εξίσωση: ΚΟΠ+ ουρολοίμωξη = νεφρική ουλή
- Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν νεφρικές ουλές χωρίς να έχουν ΚΟΠ και κάποιοι άλλοι, παρά την ύπαρξη ουρολοίμωξης, δεν αναπτύσσουν ποτέ νεφρικές ουλές
- Συνήθως κατά τον απεικονιστικό έλεγχο εντοπίζονται μικρού βαθμού ΚΟΠ που δεν έχουν καμία κλινική σημασία
- Η ΚΟΠ μπορεί με την πάροδο της ηλικίας να υποχωρήσει αυτόματα. Η ηλικία αυτή προσδιορίζεται στα 3 έτη από τη γέννηση
- Οι νεφρικές ουλές και η ΚΟΠ οφείλονται στην παθολογική εμβρυϊκή διάπλαση και ανάπτυξη των νεφρικών μονάδων και των ουρητήρων και όχι σε κάποια άλλη διαδικασία που εξελίσσεται μετά τη γέννηση
- Η καθιέρωση του ΥΧ στον προγεννητικό έλεγχο του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης επιτρέπει σήμερα να διαγιγνώσκονται τα περισσότερα συγγενή ανατομικά προβλήματα του ουροποιητικού συστήματος πριν από τη γέννηση και να λύνονται θεραπευτικά μέσα στο πρώτο χρόνο της ζωής
- Η μακροπρόθεσμη πορεία των παιδιών με ουρολοίμωξη είναι πολύ πιο ελπιδοφόρα από ό,τι πίστευαν παλαιότερα, και ότι δεν υπάρχει αιτιώδης συσχέτιση μεταξύ ουρολοίμωξης, υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

Εκτός απ' όσα έχουν ήδη προαναφερθεί, σημαντική μείωση του κόστους μπορεί επίσης να επιτευχθεί εάν η διάγνωση της ουρολοίμωξης τεθεί *legae artis* (όπως ορίζει η επιστήμη), εάν μειωθεί ο χρόνος νοσηλείας των παιδιών και η περαιτέρω παρακολούθηση γίνει περιπατητικά, εφόσον βέβαια η κατάστασή τους το επιτρέπει και εάν νοσηλεύονται μόνο τα παιδιά ηλικίας <2χρόνων ή και τα μεγαλύτερα ακόμα παιδιά με άτυπη όμως μορφή ουρολοίμωξης. Ακόμα και η τακτική παρακολούθηση των ήδη διαγνωσμένων παιδιών με καλλιέργειες ούρων θα μπορούσε να μειώσει σε μεγάλο βαθμό πολλές από τις επαναληπτικές απεικονιστικές εξετάσεις που είναι

αποτέλεσμα της προκλητής ζήτησης ή της αμυντικής ιατρικής που εφαρμόζεται συχνά από τους θεράποντες γιατρούς.

Με δεδομένο τους περιορισμένους πόρους που διατίθενται για την υγεία οι οποίοι, λόγω της πολιτικοοικονομικής κρίσης στην χώρα μας αναμένεται θα περιοριστούν ακόμα περισσότερο, η κατάρτιση του σωστού αλγόριθμου του απεικονιστικού ελέγχου για τη διερεύνηση των παιδιών με ουρολοίμωξη μπορεί να συμβάλει στην αξιοποίηση των πόρων με τον καλύτερο δυνατό τρόπο και το μεγαλύτερο όφελος για την κοινωνία.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που να αφορά την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας του απεικονιστικού ελέγχου των παιδιών με ουρολοίμωξη. Ενώ αντίθετα, υπάρχουν πάρα πολλές μελέτες που ασχολήθηκαν με την ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας της κλινικο-εργαστηριακής διαγνωστικής διερεύνησης και θεραπευτικής αντιμετώπισης των παιδιών με τη νόσο αυτή. Στη χώρα μας παρόμοιες μελέτες, δυστυχώς, δεν έχουν δημοσιευτεί.

## 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΕΛΛΗΝΙΚΗ:

Αλετράς Β., Ματσαγγάνης Μ., Νιάκας Δ., (2002). Οικονομική και Χρηματοδοτική διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας, Τόμος Α΄, ΕΑΠ, Πάτρα.,σελ.187-218.

Ανδρουλάκης Φ., (2002). Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση. Μια πάθηση πάντοτε επίκαιρη, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 19 (2); 133-140.

Δημόπουλος ΚΑ., Ζέρβας ΑΔ., (1983). Αποφρακτικές ουροπάθειες στα παιδιά, Εξελίξεις στην Παιδιατρική Διαγνωστική και Θεραπευτική. Παιδιατρική Νεφρολογία, Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα,σελ.36.

Κολλιός Κ., (2002). Επιπλοκές της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης στα παιδιά. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 19 (2); 133-140.

Κολλιός Κ., Κάντζιου Αικ., Πλατνάρης Α., (2007). Η εκτίμηση των ευρημάτων από τα ούρα στην παιδιατρική πράξη, Φροντιστηριακά μαθήματα, διαγνωστικά και θεραπευτικά θέματα, 19<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική, Θεσσαλονίκη, σελ. 7-20.

Κομιανού Φ., (1996). Η απεικονιστική διερεύνηση του ουροποιητικού μετά ουρολοίμωξης σήμερα. Παιδιατρική, Τόμος 59, τεύχος 3<sup>ο</sup>-4<sup>ο</sup>, Μάιος-Ιούνιος-Ιούλιος-Αύγουστος.

Κυριόπουλος Γ., Γείτονα Μ., (2008). Τα οικονομικά της υγείας. Μέθοδοι και εφαρμογές της οικονομικής αξιολόγησης, Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα.

Λαγκώνα Ε., (2005). Κατευθυντήριες οδηγίες στη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Τόμος 52, Τεύχος 3-Ιούλιος-Αυγουστος- Σεπτέμβριος.

Λαχανά Ε., (2007). Οικονομική αξιολόγηση των προγραμμάτων υγείας. Ένα χρήσιμο εργαλείο στη λήψη αποφάσεων, Ανασκόπηση, Νοσηλευτική, 46(3):367–373.

Ματσανιώτης Ν, Καρπάθιος Θ. και συν., (2005). Παιδιατρική, Τόμος Τέταρτος, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, σελ.1723-1739.

Μιανιαδάκης Ν., Φραγκουλάκης Β., Πρεζεράκος Π.,(2007).Αξιολόγηση των υπηρεσιών υγείας. Σύγκριση κόστους νέων τεχνολογιών στην υγεία. Κοινωνία, Οικονομία και Υγεία, Ιούλιος- Δεκέμβριος, 1:92-106

Οικονομοπούλου Χρ., Πρεζεράκος Π., (2002). Τα Οικονομικά της υγείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου: Βασικές έννοιες και τρέχουσα προβληματική, Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 1(1): 64-72.

Οικονόμου Ν., Τούντας Γ., (2007). Αξιολόγηση της αποδοτικότητας στο χώρο της υγείας, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 24(1):34-47.

Ορφανού Ε., (2002). Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση στη νηπιακή και σχολική ηλικία, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 19 (2):123-140.

Ορφανού Ε., (2003). Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Επίκαιρα θέματα ΙΙ. Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών. Τόμος 50, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος.

Παναγιώτου Ι.,(2006). Ουρολοιμώξεις και κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση στα παιδιά. Εξελίξεις στην Παιδιατρική διαγνωστική και θεραπευτική. Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, σελ.45-55.

Παπαρηγορίου-Θεοδωρίδου Μ., (2004). Επιδημιολογία και κλινική εικόνα των ουρολοιμώξεων στην παιδική ηλικία, 7ο Σεμινάριο Παιδιατρικών Λοιμώξεων, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Α. Σοφία»,σελ.9-14.

Παρασκάκη Ε., (2004). Μικροβιολογική εκτίμηση ουρολοίμωξης- Αντοχή ουροπαθογόνων, 7<sup>ο</sup> Σεμινάριο Παιδιατρικών Λοιμώξεων, Θεσσαλονίκη, σελ. 49-54.

Ραδόπουλος Δ., (2004). Η απαραίτητη γενική ουρολογία για φοιτητές και γενικούς γιατρούς, Εκδόσεις University Studio Press, Θεσσαλονίκη.

Σοφοκλέους Α., (2004). Οι εκπαιδευτικές δαπάνες υπό το πρίσμα της σχολικής αποτελεσματικότητας: Ερευνητική πρόταση όσον αφορά την Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας της πολιτικής της ένταξης των παιδιών με ειδικές ανάγκες στα γενικά σχολεία. Τμήμα επιστήμων αγωγής. Πανεπιστήμιο Κύπρου.

Σεκερλή Ε., (2009). Ο πολυμορφισμός του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενζίνης (ΜΕΑ) και ο ρόλος του στην ανάπτυξη νεφρικών ουλών, Διδακτορική διατριβή, Θεσσαλονίκη.

Σινανιώτης Κ., (1985). Οξεία πυελονεφρίτιδα. Λοιμώξεις στη παιδική ηλικία Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική, σελ.100-101.

Σιώμου Α., Στεφανίδης Κ., (2007). Νεότερα δεδομένα σχετικά με την απεικονιστική διερεύνηση των ουρολοιμώξεων στην παιδική ηλικία. Παιδιατρική, 70( 6):436-443, Νοέμβριος-Δεκέμβριος.

Σιώμου Α., Παπαχρήστου Φ, Μητσιώνη Α. και συν., (2009). Διερεύνηση παιδιών με ουρολοίμωξη: Συστάσεις της Ελληνικής Ομάδας εργασίας. Παιδιατρική Νεφρολογία. Παιδιατρική, 72(5):252-261, Σεπτέμβριος-Οκτώβριος.

Σουλιώτης Κ., (2006). Πολιτική και Οικονομία της Υγείας, Κεφάλαιο 15, Εκδόσεις Παπαζήσης, Αθήνα, σελ.421-434.



Τσιάντου Β., Καρόκης Α., Πάβη Ε., Κυριόπουλος Γ., (2008). Οικονομική αξιολόγηση εμβολίων: μεθοδολογικά προβλήματα και κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπισή τους, Τόμος 20, Τεύχος 1.

Ψύχου Φ., (2002). Προσέγγιση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης, Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής, 19(2):123-14.

Υφαντόπουλος Γ., (2006). Τα οικονομικά της υγείας. Θεωρία και Πολιτική. Εκδόσεις Τυπωθήτω, Αθήνα,σελ.619-622.

### **ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ:**

Agras K, Ortapamuk H, Naldoken S, Tuncel A, Atan A., (2007). Resolution of cortical lesions on serial renal scans in children with acute pyelonephritis, *Pediatric Radiology*, 37:153–15.

American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection (1999). Practice Parameter: The Diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on urinary tract infection. *Pediatrics*,103:843–852.

Bailey RR., (1973). The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy, *Clinical Nephrology*, 1:132,

Brakeman P., (2008). Vesicoureteral Reflux, Reflux Nephropathy, and End-Stage Renal Disease. Review Article, Hindawi Publishing Corporation *Advances in Urology* Volume, Article ID 508949, 7 pages doi:10.1155/2008/508949

Biassoni L, Chippington S., (2008). Imaging in Urinary Tract Infections: Current Strategies and New Trends, *Seminars in nuclear medicine*, 38(1):56-66

Chang SL, Shortliffe LD., (2006). Pediatric Urinary tract infections *Pediatric clinics of North America*, (53) :379-400.

Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP., (1997). Trends in the health burden due to urinary tract infection in children in Australia, *Journal of Paediatrics and Child Health*, Volume 33 (5): 434–438, Oct.

Down S.,(1999). Technical Report: Urinary Tract Infections in Febrile Infants and Young Children, *Pediatrics*, Vol. 103 No. 4 April p. e.54.

Drummond M, O’Beien B, Stoddart G, Torrance G., (2002). Μέθοδοι οικονομική αξιολόγησης των προγραμμάτων υγείας, Εκδόσεις Κριτική, Αθήνα.

Fisher DJ, Steele RW., (2011). *Pediatric Urinary Tract Infection*, Reference. Medscape Reference, May 4.

Fowles GA, Waters J, Williams G., (1994). The cost effectiveness of combined rapid tests (Multistix) in screening for urinary tract infections, *Journal of the Royal Society of Medicine*, Volume 87 (11): 681–682, November.

Freedman AL., (2005). Urologic diseases in North America project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children resource utilization for urinary tract infections in children, *The Journal Of Urology*, 173, 949–954, March .

Funston MR., Cremin BJ., (1978). Intrarenal reflux--papillary morphology and pressure relationships in children's necropsy kidneys , 51(609):665-70, Sep.

Gordon Z., Caldamone A, Ellsworth P., (2010). Evaluation and Management of Vesicoureteral Reflux: A Decade of Change, *Medicine and Health/Rhode Island*, 93 (11):342-348, November.

Grossman Z., and Miron D., (2009). Imaging and follow-up of children with first febrile Urinary Tract Infection (UTI), *Healthcare Services*, 148(10):716-20,732, Tel Aviv.

Hansson S., Jodal U., Loren L., et al.,(1989). Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with Pediatrics with renal scarring, 84:964-968

Hoberman A., Charron M., Hickey RW., Baskin M., Kearney DH. and Wald ER., (2003). Imaging Studies after a First Febrile Urinary Tract Infection in Young Children. *The New England Journal of Medicine* , 348:195-202, January 16.

Hodson CJ. και Edwards D., (1960). Chronic pyelonephritis and vesicoureteric reflex. *Clin. Radiol.* 11:219–231. from: Zorc JJ., Kiddoo DA and Shaw KN.(2005). Diagnosis and management of Pediatric Urinary Tract Infections *Clinical Microbiology Reviews*, 18 (2):417–422, Apr.

Hutch JA., (1958). The ureterovesical junction. University of California Press, from: Zorc JJ., Kiddoo DA., Shaw KN., (2005).Diagnosis and management of Pediatric Urinary Tract Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 18 (2): 417–422, Apr.

Jacobson SH., Eklöf O., Eriksson CG., Lins LE., Tidgren B., Winberg J.,(1989). Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *British Medical Journal*, 299(6701):703-706, Sept.16

Jarvis WR., (1996). Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 17(8):552-7.

Kass EH.,(1956). Asymptomatic infections of the urinary tract, *Transactions Association of the American Physicians*, 69:56-64.

Lim R., (2009α). Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection: Evolving Practices and Current Controversies in Pediatric Imaging, *Pediatric Imaging. American Journal of Roentgenology*, 192:1197-1208, May.

Lim R., (2009β). Letter. American Journal of Roentgenology.

MacCarthy K., (2009). Vesicoureteral Reflux. Department of Radiology, National Naval Medical Center, Nov 12.

Moorthy I., Easty K., McHugh D., Ridout L., Biassoni L., Gordon I., (2005). The presence of vesicoureteral reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection, Archives of Disease in Childhood, 90:733-736.

Nelson CP., Cendron M., (2008). Pathophysiology, Pediatric Vesicoureteral Reflux. Medscape Reference Drugs, Conditions & Procedures, Sep 9.

NICE clinical guideline 54, (2007). Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management, σελ.17-19.

Pohl HG. and Belman AB., (2009). The «top-down» approach to the evaluation of children with febrile urinary tract infection. Advances in Urology, vol. 2009, article ID783409, 5 pages.

Ransley PG. and Risdon RA., (1975α). Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. Urological Research, 3(3):105-9, Oct 29.

Ransley PG. and Risdon RA.,(1978). Reflux in renal scarring. The British Journal of Radiology, 51 (suppl 14): 1–35.

Ransley PG. and Risdon RA.,(1975β). Renal papillary morphology in infants and young children. Urology Research, 3(3):111-3, Oct 29.

Rolleston GL., Maling TM., Hodson CJ., (1974). Intrarenal reflux and the scarred kidney, Archives of Disease in Childhood, 49(7): 531-539.

Routh JC., Lee RS., Chow JS., (2010). Radiation Dose and Screening for Vesicoureteral Reflux, American Journal of Roentgenology:194, February.

Spencer JD., Schwaderer A., McHugh K., Hains DS., (2010). Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. Pediatric Nephrology, 25(12):2469-75, Dec.

Quigley R.,(2009). Diagnosis of urinary tract infections in children. Current Opinion in Pediatrics, 21(2):194-198,

Shah L., Mandlik N., Kumar P., Andaya S., Patamasucon P., (2008). Adherence to AAP practice guidelines for urinary tract infections at our teaching institution, Clinical Pediatrics (Phila), 47(9):861–864, Nov.

Smellie JM., (1992). Commentary: management of children with severe vesicoureteral reflux, Journal of Urology, 148(5 Pt 2):1676-8, Nov.

Smellie J., Edwards D., Hunter N., Normand IC., Prescod N.,(1975). Vesico-ureteric reflux and renal scarring, *Kidney International Supplement*, (Suppl 4):S65-72.

Smellie JM., Prescod NP., Shaw PJ. et al., (1998). Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatric Nephrology*,12(9):727-36, Nov.

Smith E., (2008). Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective. *Pediatric Radiology* 38 (1):S76–S82.

South M., (2009). Radiological investigations following urinary tract infection: changes in Australian practice. *Archives of diseases in childhood*, 94 (12):927-30.

Stark H., (1997). Urinary tract infections in girls: the cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatric Nephrology*, 11(2): 174–177, April.

Tse NK., Yuen SL., Chiu MC. et al, (2009). Imaging studies for first urinary tract infection in infants less than 6 months old: can they be more selective? *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 24(9):1699-703.

Vernon SJ., Coulthad MG., Lambert HJ., Keir MJ., Matthews JN., (1997). New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study.*The British Medical Journal*, 315(7113): 905-908, October 11.

Wald E., (2004). Urinary tract infection, *Θέματα Παιδιατρικών λοιμώξεων*, 7<sup>ο</sup> Σεμινάριο Παιδιατρικών Λοιμώξεων, Θεσσαλονίκη, σελ.124-131.

Williams G., Fletcher J., Alexander SI. and Craig JC., (2008).Vesicoureteral Reflux, *Journal of the American Society of Nephrology*, 19: 847-862,

Wong SN., Tse NK., Lee KP. et al., (2010).Evaluating different imaging strategies in children after first febrile urinary tract infection. *Pediatric Nephrology*, 25(10):2083-91.

Zamir G., Sakran W., Horowitz Y., Koren A., Miron D., (2004). Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography. *Archives of Disease in Childhood*, 89:466–468.

Zorc J., Kiddoo D., Shaw K., (2005). Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(2):417-422, April.