

Antimikrobás szerek helyes használata

Verzió 1.0

BETEGBIZTONSÁGI ALPROJEKT ÁEEK munkacsoport

„ Helyzetértékelés a hazai járóbeteg és fekvőbeteg ellátásra vonatkozó antimikrobás szer felhasználására vonatkozó adatok elemzése, minőségi indikátorok értékelése, hiányosságok azonosítása” című munkacsoport

Eredménytermék készítésének dátuma:

2017.11.30.



EFOP 1.8.0-VEKOP-17-2017-00001

„Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése”



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

SZÉCHENYI 2020

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFÉKTETÉS A JÖVŐBE

Készítette az EFOP 1.8.0-VEKOP-17-2017-00001
„Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése” című projekt Betegbiztonsági
alprojekt ÁEEK munkacsoportja.

A projekt a Széchenyi 2020 program keretében valósul meg.



Eredménytermék készítője:

Dr. Knausz Márta
Babarczy Balázs
Dr. Szabó Andrea PhD.
Dr. Hegyi Tibor
Dr. Matuz Mária PhD.
Dr. Benkő Ria PhD.

Előterjesztő:

Munkacsoport vezető neve: Dr. Lénárt Endre

Aláírás

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Lénárt Endre", written over a dotted line.

Jóváhagyó:

Alprojekt vezető neve: Dr. Belicza Éva

Szakmai vezető: Dr. Oroszi Beatrix

Aláírás

Two handwritten signatures in blue ink. The first signature, "Belicza Éva", is written over a dotted line. The second signature, "Oroszi Beatrix", is written below it, also over a dotted line.

Konzorcium vezető: Országos Közegészségügyi Intézet

Konzorciumi tag: Állami Egészségügyi Ellátó Központ

EFOP-1.8.0-VEKOP-17-2017-00001
Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése

**HELYZETÉRTÉKELÉS, A HAZAI JÁRÓBETEG ÉS FEKVŐBETEG
ELLÁTÁSRA VONATKOZÓ ANTIMIKROBÁS SZER FELHASZNÁLÁSRA
VONATKOZÓ ADATOK ELEMZÉSE, MINŐSÉGI INDIKÁTOROK
ÉRTÉKELÉSE, HIÁNYOSSÁGOK AZONOSÍTÁSA**

Készült az EFOP 1.8.0-VEKOP-17-2017-00001
„Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése” című projekt
Betegbiztonság alprojekt
ÁEEK munkacsoport gondozásában.



A projekt a Széchenyi 2020 program keretében valósul meg.

Összeállította: Dr. Knausz Márta
Babarczy Balázs
Dr. Szabó Andrea PhD
Dr. Hegyi Tibor
Dr. Matuz Mária PhD
Dr. Benkő Ria PhD

Felelős szerkesztő: Dr. Lénárt Endre ÁEEK munkacsoport vezető
Dr. Nédó Erika PhD orvos szakmai vezető

Kiadja: Állami Egészségügyi Ellátó Központ
Felelős kiadó: Dr. Németh László főigazgató

Lezárva: 2017. november

Vezetői összefoglaló

Az antibiotikum-rezisztencia egyike korunk legkomolyabb egészségügyi kihívásainak, amely hosszabb távon egyes, jelenleg közönségesnek számító fertőző betegségek gyógyíthatatlanná válásával fenyeget. Hatása azonban már ma is súlyosabb lefolyású infekciók, magasabb mortalitás, hosszabb ápolási idő és megemelkedett költségek formájában érzékelhető az egészségügyi ellátó intézményekben.

Az Európai Bizottság évi 25 000-re becsüli a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzéseknek tulajdonított, egyébként elkerülhető halálesetek számát az Európai Unióban (EU), és 1,5 milliárd euróra az ilyen fertőzések által okozott gazdasági veszteséget. Bár a rezisztencia-viszonyok nehezen sűrítethők egyetlen általános érvényű számértékbe, az uniós középértékekkel összehasonlítva a magyar adatok a legtöbb jelentős baktérium-antibiotikum kombinációban rosszabb értékeket mutatnak, ami kiemelt szakpolitikai figyelmet tesz szükségessé ezen a téren.

Az antibiotikum-rezisztencia kialakulásában és terjedésében meghatározó jelentőséggel bír az állattenyésztés antibiotikum-felhasználása, illetve a humán egészségügyi infekciókontroll-tevékenység hiányosságai. Mindemellett azonban erős tudományos bizonyítékok támasztják alá a folyamatban az emberi antibiotikum-fogyasztás kulcsszerepét, mely utóbbinak Magyarországon tapasztalható jellegzetességeivel a jelen helyzetértékelés foglalkozik.

Az antibiotikum-fogyasztás aggregát mennyisége hazánkban elmarad az EU mediánjától, sőt, a kórházi felhasználás tekintetében kifejezetten alacsonynak számít. Ezen belül azonban rendkívül nagy arányt tesz ki néhány, széles spektrumú készítmény. A különösen nagy rezisztencia-generáló hatással bíró fluorokinolonok magas aránya kiemelt figyelmet érdemel. Trendszerű a kórházi antibiotikum-fogyasztásban a kisebb rezisztencia-generáló hatással bíró, szűk spektrumú készítmények visszaszorulása, és az „utolsó esélyként” bevetendő, ún. rezerv antibiotikumok növekvő súlya. Egyes fontos szűk spektrumú készítmények már nincsenek is jelen a magyar piacon.

Az összes antibiotikum-felhasználás legnagyobb részét kitevő járóbeteg-ellátásban a teljes fogyasztás európai összehasonlító értéke a kórházihoz képest némileg magasabb, de még mindig a medián alatti. Az elmúlt években itt is rendkívüli mértékben visszaszorultak azonban a szűk spektrumú antibiotikumok, és indokolatlanul magas a széles spektrumú szerek, különösen a fluorokinolonok felhasználása. A felírási adatokban mutatkozó igen nagy szezonális ingadozás arra utal, hogy a felhasználás jelentős részben kötődhet az őszi-téli légúti megbetegedésekhez, amelyek többségénél az antibiotikumok egyébként hatástalanok.

A kedvezőtlen antibiotikum-fogyasztás okai több szinten keresendők: a felíró orvosok oldalán a nem megfelelő ismeretek, a biztonságra törekvés és az elégtelen mikrobiológiai kivizsgálási arány, a páciensek részéről tájékoztatatlanságból fakadó felírási nyomás, a gyógyszergyártók részéről pedig a szélesebb spektrumú szerek felé mutató eladási nyomás jelentkezik. Mindezek mellett azonban hiányoznak, az egészségügyi rendszer irányítása szintjén, egy

egységes nemzeti antibiotikum stewardship és hozzá kapcsolódó irányelvek, illetve a betartásukhoz szükséges intézmények, erőforrások, finanszírozási szabályok és kontroll-mechanizmusok.

Tartalomjegyzék

Vezetői összefoglaló	3
Ábrajegyzék	5
Rövidítésjegyzék	6
Fogalomtár	7
Háttér	9
Jogsabályi háttér	10
A probléma mértéke Magyarországon.....	10
Célkitűzés.....	18
Módszerek	18
Eredmények.....	19
Antibiotikum-felhasználás járóbeteg környezetben Magyarországon	19
Összes járóbeteg antibiotikum-felhasználás	20
A járóbeteg antibiotikum-felhasználás összetétele	22
Szezonális változások	25
Antibiotikum-felhasználás és rezisztencia-viszonyok.....	26
Területi különbségek	27
Antibiotikum-felhasználás kórházi környezetben Magyarországon	27
Összes kórházi antibiotikum-felhasználás.....	31
A kórházi antibiotikum-felhasználás összetétele	37
A kórházi antibiotikum-felhasználás következményei	47
A rezisztencia emelkedése, multirezisztens törzsek kialakulása	47
A <i>Clostridium difficile</i> okozta, egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések.....	48
Következményes többletköltségek	50
Az antimikrobás szerek használatával kapcsolatos ismeretek	51
Megbeszélés	52
A helyzetértékelés elkészítése során azonosított hiányosságok.....	53
Javaslatok	54
Felhasznált irodalom	56

Ábrajegyzék

1. ábra: Szisztémás antibiotikum használat a két fő szektorban (hatóanyagfogyás tonnában kifejezve)	11
2. ábra: Az antimikrobiális szerek használatának megoszlása az európai kórházakban (2012).....	11
3. ábra: Összes (járó- és fekvőbeteg) antibiotikum fogyasztás földrajzi megoszlása Európában 2015-ben.....	12
4. ábra: A szisztémás antibakteriális szerek összes fogyasztásának alakulása Magyarországon 1998-2015 között.....	13
5. ábra: Az <i>Escherichia coli</i> rezisztencia helyzetének alakulása (2015).....	14
6. ábra: A <i>Staphylococcus aureus</i> rezisztencia helyzetének alakulása (2015)	15
7. ábra: A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> rezisztencia helyzetének alakulása (2015)	16
8. ábra: Az <i>Enterococcus faecium</i> rezisztencia helyzetének alakulása (2015)	17
9. ábra: Hazai antibiotikum alkalmazás az egyes szektorokban (1996-2016).....	19
10. ábra: Szisztémás antibiotikumok (ATC J01) fogyasztása járóbeteg környezetben Európában, DDD / 1000 lakos / nap (2015).....	21
11. ábra: Szisztémás antibiotikumok (ATC J01) fogyasztása járóbeteg környezetben Magyarországon, DDD / 1000 lakos / nap, illetve DOT / 1000 lakos / nap (2010-2016)	22
12. ábra: Egyes antibiotikum-csoportok (ATC 3) fogyasztása járóbeteg környezetben Magyarországon, összehasonlítva az EU-tagállamok mediánjával, DDD / 1000 lakos / nap (2015)	23
13. ábra: Egyes antibiotikum-csoportok (ATC 4) fogyasztási aránya a teljes járóbeteg szisztémás antibiotikum-fogyasztáson belül, százalék (2015)	24
14. ábra: Széles (broad) és szűk (narrow) spektrumú penicillinek, cefalosporinok és makrolidok felhasználási aránya járóbeteg környezetben Magyarországon (1996-2015)	24
15. ábra: A teljes antibiotikum-felhasználás, illetve a kinolonok felhasználásának változása az őszi-téli időszakban (október-március) a tavaszi-nyári időszakhoz (április-szeptember) képest járóbeteg környezetben Magyarországon, összehasonlítva az EU-tagállamok mediánjával	25
16. ábra: Antibiotikum-felhasználás járóbeteg környezetben Magyarország megyéiben, DDD / 1000 lakos / nap (2015).....	27
17. ábra: Magyarországi kórházi antibiotikum alkalmazás 1996-2016.....	31
18. ábra: Kórházi antibiotikum-felhasználás földrajzi megoszlása Európában (2015).....	32
19. ábra: Kórházi antibiotikum-felhasználás az egyes európai országokban (2015).....	33
20. ábra: Antimikrobás szerek indikáció szerinti megoszlása a PPS vizsgálatban résztvevő országokban (2011-2012)	34
21. ábra: Antimikrobás szer-használat prevalenciája az akut ellátást biztosító európai kórházakban, a kezelt betegek százalékában (2011-2012)	35
22. ábra: Az európai PPS (2011-2012) résztvevő országainak standardizált antimikrobászert.....	36
23. ábra: Hazai kórházi antibiotikum-alkalmazás betegforgalmi adatokra standardizálva	36

24. ábra: Kórházi antibiotikum-felhasználás gyógyszerforma szerint.....	37
25. ábra: A kórházi antibiotikum-felhasználás összetétele antibiotikum-csoportok szerint	38
26. ábra: Az antimikrobás szerek százalékos megoszlása az akut ellátást biztosító európai kórházakban	39
27. ábra: A szisztémás antibiotikum-csoportok (ATC J01) felhasználásának megoszlása a kórházi szektorban Magyarországon (2015).....	40
28. ábra: A kórház-specifikus antibiotikumok felhasználásának alakulása hazánkban (1996-2016)....	41
29. ábra: A rezerv antibiotikumok felhasználásának alakulása hazánkban (1996-2016).....	42
30. ábra: A linkózamidok abszolút és relatív felhasználása az európai országokban (2015)	43
31. ábra: A penicillin-enzimgátló kombinációk abszolút és relatív felhasználása az európai országokban (2015)	43
32. ábra: A kinolonok abszolút és relatív felhasználása az európai országokban (2015).....	44
33. ábra: <i>Escherichia coli</i> kinolon-rezisztenciájának mértéke az európai országokban (2016)	45
34. ábra: Orális metronidazol-felhasználás hazánkban, és Európa más országaiban (2015)	46
35. ábra: A leggyakoribb nozokomiális patogének megoszlása Magyarországon	49
36. ábra: A <i>Clostridium difficile</i> relatív gyakorisága a nozokomiális patogének között Európában (2011-2012)	50
37. ábra: Az ellátási költségek növekedése a nozokomiális infekció lokalizációja szerint	51

Rövidítésjegyzék

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification Systems (Anatómiai, Terápiás és Kémiai Besoroló Rendszer)

DDD: defined daily dose (meghatározott napi bevétel)

DID: DDD per inhabitant-days (Egy lakosra és egy napra jutó DDD)

DOT: days of treatment (terápiás napok száma)

EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Európai Antimikrobiális Rezisztencia Surveillance Hálózat)

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control (Európai Járványvédelmi Központ)

ESAC-Net: European Antimicrobial Consumption Surveillance Network (Európai Antimikrobiális Szerfogyasztási Surveillance Hálózat)

ESBL: extended-spectrum beta-lactamase (kiterjesztett spektrumú béta-laktamáz)

EüM: Egészségügyi Minisztérium

JIACRA: joint inter-agency antimicrobial consumption and resistance analysis (ügynökség-közi antimikrobiális szerfogyasztási és rezisztencia-elemzés)

KSH: Központi Statisztikai Hivatal

MRK: Multirezisztens kórokozó

NEAK: Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

NEFMI: Nemzeti Erőforrások Minisztériuma

OEP: Országos Egészségbiztosítási Pénztár

PPS: Point Prevalence Survey (pont-prevalencia vizsgálat)

WHO: World Health Organisation (Egészségügyi Világszervezet)

Fogalomtár

Anatomical Therapeutic Chemical Classification Systems (ATC): Gyógyszerek csoportosítási rendszere a hatással érintett szerv(rendszer)ek, illetve a hatóanyagok kémiai, farmakológiai és terápiás tulajdonságai alapján. A több jegyből álló kódok alábontott csoportokat jeleznek.

Antibiotikumok: Bakteriális fertőzések kezelésére, vagy egyes esetekben (pl. műtéti profilaxis) megelőzésére szolgáló gyógyszerek.

Antimikrobás szerek: Mikroorganizmusok széles köre (baktériumok, vírusok, gombák, protozoonok, férgek) által okozott fertőzések kezelésére, vagy egyes esetekben megelőzésére szolgáló gyógyszerek. Bár az angol nyelvű szakirodalomban ennek a fogalomnak a használata meglehetősen elterjedt, az alkalmazott antimikrobás szerek legnagyobb részét kivevő **antibiotikumokkal** kapcsolatban állnak rendelkezésünkre a legrészletesebb adatok. Ezért ebben a tanulmányban az **antibiotikumokkal** kapcsolatos kérdésekre összepontosítunk, és ezt a fogalmat egyes esetekben az antimikrobás szerekkel szinonimaként használjuk.

Case-mix (eset-összetételi) index: Az aktív fekvőbeteg-ellátás finanszírozási rendszere szerint elszámolható, adott időszak alatt ellátott finanszírozási esetek összetételét költségigényesség szempontjából jellemző mutató. Értéke átlagos szakmai igényességű ellátások esetén: 1. Az ennél magasabb szám azt jelzi, hogy az intézmény az átlagosnál magasabb szakmai színvonalú vagy nagyobb bonyolultságú eseteket kezel.

Célzott antimikrobás terápia: A kórokozó ismeretében választott antimikrobás kezelés, mely a szűkebb spektrumú szerek alkalmazhatóságát lehetővé teszi.

Daily defined dose (DDD): Egy gyógyszer WHO által meghatározott átlagos napi, felnőtt, fenntartó dózisa a hatóanyag fő indikációjában, mérsékelt súlyosságú infekcióban.

Days of treatment (DOT): Egy adott gyógyszer-terápián eltöltött napok száma.

DDD / 1000 lakos / nap (DID): Statisztikai mérőszám, amely közelítőleg megadja, hogy a lakosság mekkora részét kezelik napi szinten egy adott gyógyszerrel. 10 DID pl. azt jelenti, hogy átlagosan minden nap a lakosság 1 százaléka részesül az adott gyógyszerrel folytatott terápiában.

De-eszkalációs stratégia: Súlyos infekciók kezelése esetén választandó stratégia. Lényege, hogy kezdetben maximális hatékonyságot biztosító antimikrobás szert kell választani, melyet a mikrobiológiai leletek birtokában szűkítünk.

DOT / 1000 lakos / nap: Statisztikai mérőszám, amely közelítőleg megadja, hogy a lakosság mekkora részét kezelik napi szinten egy adott gyógyszerrel. Feltételezve, hogy a tényleges terápia a WHO által meghatározott napi dózisokat követi, értéke a lakosság szintjén közelíti a DID értékét.

Empirikus antimikrobás terápia: Tapasztalati tényezőkön alapul, mivel a kórokozó még pontosan nem ismert. Az ilyenkor választott antibiotikum széles spektrumú, lefedi az infekciót leggyakrabban okozó mikrobák érzékenységi spektrumát.

Invazív mintavétel: A szövetek felületén áthatoló mintavételi eljárások (pl. vér-, likvor-, szövettani mintavétel) összessége.

Járóbeteg környezet: Ebben a tanulmányban járóbeteg-környezetben történő antibiotikum-felhasználásnak tekintünk minden vényre felírt, tehát az alap- vagy a járóbeteg-szakellátásban rendelt és a közösségben kiváltott antibiotikum-felhasználást.

Megfontolt (*prudens*) antibiotikum-használat: Az antibiotikum-felhasználást a legalacsonyabb indokolt szinten tartó gyakorlat. Egyebek mellett része a kórokozó mielőbbi azonosítására, és az annak megfelelő **legsűkebb spektrumú antibiotikumnak** a szükségesnél nem nagyobb dózissal és időtartammal alkalmazására való törekvés.

Multirezisztens baktérium: Egy vagy két antibiotikum csoport kivételével az összes antibiotikumra rezisztensek.

Nozokomiális fertőzés: Egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzés.

Rekurrencia: Egy adott betegség kiújulása.

Rezisztens baktérium: Legalább egy antibiotikum csoporttal szemben rezisztenciát mutató baktérium.

Streamlining: Az antibiotikum-terápia hozzáigazítása a valós klinikai szükségletekhez; az indokolatlanul széles spektrumú terápia leállítás.

Szisztémás antibiotikum: Olyan antibiotikum, amelyet szájon át vagy injekcióban adnak, és a teljes szervezetre hat (ellentétben a külsőleg ható antibiotikumokkal).

Szűk spektrumú antibiotikum: Olyan antibiotikum, amely baktériumok meghatározott törzsei ellen hatásos, és ennél fogva alacsonyabb a rezisztencia-generáló hatása. Az egyes antibiotikum-csoportok spektrum szerinti besorolására vonatkozóan ugyanakkor nincs egyértelmű definíció.

Széles spektrumú antibiotikum: Olyan antibiotikum, amely baktériumok széles köre ellen hatásos, ennél fogva a rezisztencia-generáló hatása is magasabb. Az egyes antibiotikum-csoportok spektrum szerinti besorolására vonatkozóan ugyanakkor nincs egyértelmű definíció.

Háttér

Az antimikrobás szereket, antibiotikumokat több mint hetven éve használjuk a gyógyításban. Ennek köszönhetően jelentősen csökkent a fertőző betegségek okozta halálesetek száma, másrésztől e szerek túlzott és/vagy helytelen alkalmazása súlyos következményekkel jár. Az antimikrobiális szerek többségével ellentétben a fő problémát az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia okozza. Ennek megjelenése egy természetes biológiai jelenség, mondhatni az antibiotikum alkalmazás velejárója, azonban a nem megfelelő használat felgyorsítja a folyamatot. A rezisztencia terjedésének veszélyére már az antibiotikum éra kezdetén figyelmeztetett a penicillin felfedezője Alexander Fleming, aki 1945-ben a New York Times-ban közölt interjúban a következőket nyilatkozta: „a legnagyobb veszély abban rejlik, ha túl kicsi dózisokat alkalmazunk, mert ilyenkor a túlélő mikrobák több páciensen keresztül eljuthatnak olyan beteghez, akinél súlyos szepszist vagy pneumóniát okoznak és azt az infekciót a penicillin már képtelen lesz meggyógyítani” [6].

A téma kutatásával foglalkozó szakemberek egyértelmű összefüggéseket írtak le a rezisztens törzsek számának emelkedése, valamint a mértéktelen és helytelen antibiotikum használat között [7]. A betegellátás során a rezisztens törzsek számának emelkedése miatt gyakran késlekedik a hatékony oki terápia, amely megnehezíti a betegek gyógyulását, sőt súlyosabb infekciók kialakulásához, a mortalitás kockázatának jelentős növekedéséhez vezet. Megnő az ápolási idő, és ezzel párhuzamosan a terápiás költségek drámai emelkedése is megfigyelhető. Mindez kedvezőtlenül befolyásolja a betegek gyógyulási esélyeit, csökkenti a betegbiztonságot és felesleges terhet ró a nemzetgazdaságra. Mind a betegek, mind az egészségügyi rendszer szempontjából káros hatások elkerülhetők. Amennyiben nem kerül sor a folyamat megfékezésére, úgy idővel nem lesz a kezünkben hatékony antibiotikum az infekciók leküzdésére. A jelenlegi rezisztencia helyzetet extrapolálva a szakemberek pár évtizeden belül vizionálják a poszt-antibiotikus éra kialakulását, ami terápiás lehetőségeinket tekintve az antibiotikumok felfedezése előtti időszakot fogja ismételten megjeleníteni [6-9]. Az előrejelzések szerint, ha a rezisztencia növekedés mértéke a jelenlegi szinten marad, 30 év múlva világviszonylatban akár évi 20 millió haláleset is bekövetkezhet antimikrobás rezisztencia miatt kezelhetetlen infekciók következtében. Széleskörű szakmai, nemzeti és nemzetközi összefogás szükséges ahhoz, hogy ne szembesüljünk ismételten az antibiotikum-használat előtti éra nehézségeivel.

Az antibiotikum-felhasználásunk gyógyszer-specifikus minőségi indikátorai, valamint a hazai kutatások arra utalnak, hogy széles körben elterjedt az antibiotikumok nem megfelelő használata az országban [1]. Ennek kapcsán célzott egészségügyi szakpolitikai beavatkozásra van szükség az antibiotikumok biztonságosabb és költséghatékonyabb felhasználása érdekében.

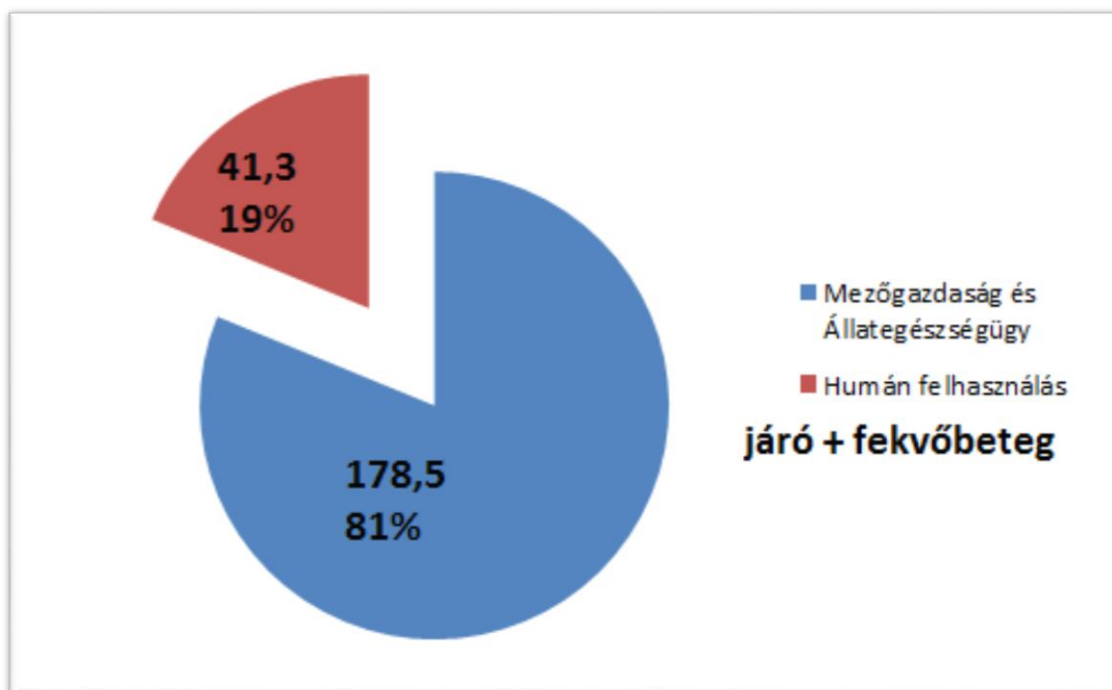
Jogszályi háttér

A helyzet kezelésére az Európai Unió Bizottsága 2011 novemberében elfogadta az ezzel kapcsolatos cselekvési tervét. A „Cselekvési terv az antimikrobiális rezisztenciából származó növekvő kockázatok megakadályozására” című közlemény hatékony intézkedéseket kíván bevezetni a mikrobiális fertőzések és a mikroorganizmusok terjedésének megelőzésére [8]. Célja: minimálisra csökkenteni az antibiotikum alkalmazás káros mellékhatásait; bevezetni és elterjeszteni a megfontolt antibiotikum alkalmazást. A közlemény alapja egy korábbi, 2007-es amerikai módszertani levél az antimikrobiális stewardship működtetéséről [9]. Az Európai Bizottság kiemeli, hogy a multirezisztens baktériumok felelősek az Európai Unióban évente kb. 25 000 ember haláláért, mely halálesetek elkerülhetőek lennének. Ugyancsak elkerülhetőek lennének a kb. 4 millió beteg egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzéséből adódó egészségügyi plusz költségek és a termelékenységi veszteség, melyek 1,5 milliárd eurót jelentenek évente [10]. Magyarországon 2010. január 1-től a 20/2009. EüM rendelet kötelezi a kórházakat Infekciókontroll és Antibiotikum Bizottság működtetésére (módosítás: 12/2012. (III. 6.) NEFMI rendelet 2012. 05. 01), melynek egyik feladata a helyes antibiotikum-terápia és a helyi rezisztencia viszonyok felügyelete.

A probléma mértéke Magyarországon

A probléma mértékének megítéléséhez figyelembe kell venni azt a tényt, hogy a humán antibiotikum felhasználáson kívül a mezőgazdaság és az állategészségügy is alkalmaz antibiotikumokat különböző célzattal: betegségek terjedésének megelőzésére, hozamnövelőként, illetve fertőzések kezelésére. Az első tárcaközi antimikrobiális szer fogyás és rezisztencia elemzés, az ún. JIACRA jelentése szerint az antibakteriális szerek mezőgazdasági és állategészségügyi használata messze felülmúlja a human gyógyászati felhasználást (1. ábra) [11]. Ez azt jelenti, hogy bármilyen magyarországi intervenciónak a mezőgazdasági és állategészségügyi antimikrobiális szer használatra is fókuszálni kell az egy egészség koncepció értelmében [12].

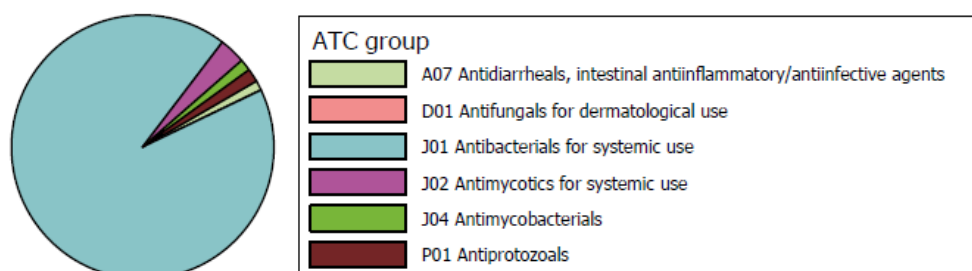
1. ábra: Szisztémás antibiotikum használat a két fő szektorban (hatóanyagfogyás tonnában kifejezve)



Forrás: JIACRA jelentés

Az Európai Unió tagországaiban 2011-2012-ben lezajlott pont prevalencia vizsgálat (PPS) alátámasztja azt a tényt, hogy felhasználás tekintetében az antimikrobás szerek közül az antibiotikumok jelentik a legnagyobb kategóriát (a 2. ábrán kék színnel jelölve), illetve a velük szemben kialakuló antibiotikum rezisztencia okozza napjaink nagy problémáját. Az ATC beosztás J01-s csoportja, a szisztémás antibiotikumok jelentették a felhasznált összes antimikrobás szer 92.5%-át. Erre való tekintettel a továbbiakban elsősorban az antibiotikumok használatával kapcsolatos adatokat elemezzük.

2. ábra: Az antimikrobiális szerek használatának megoszlása az európai kórházakban (2012)



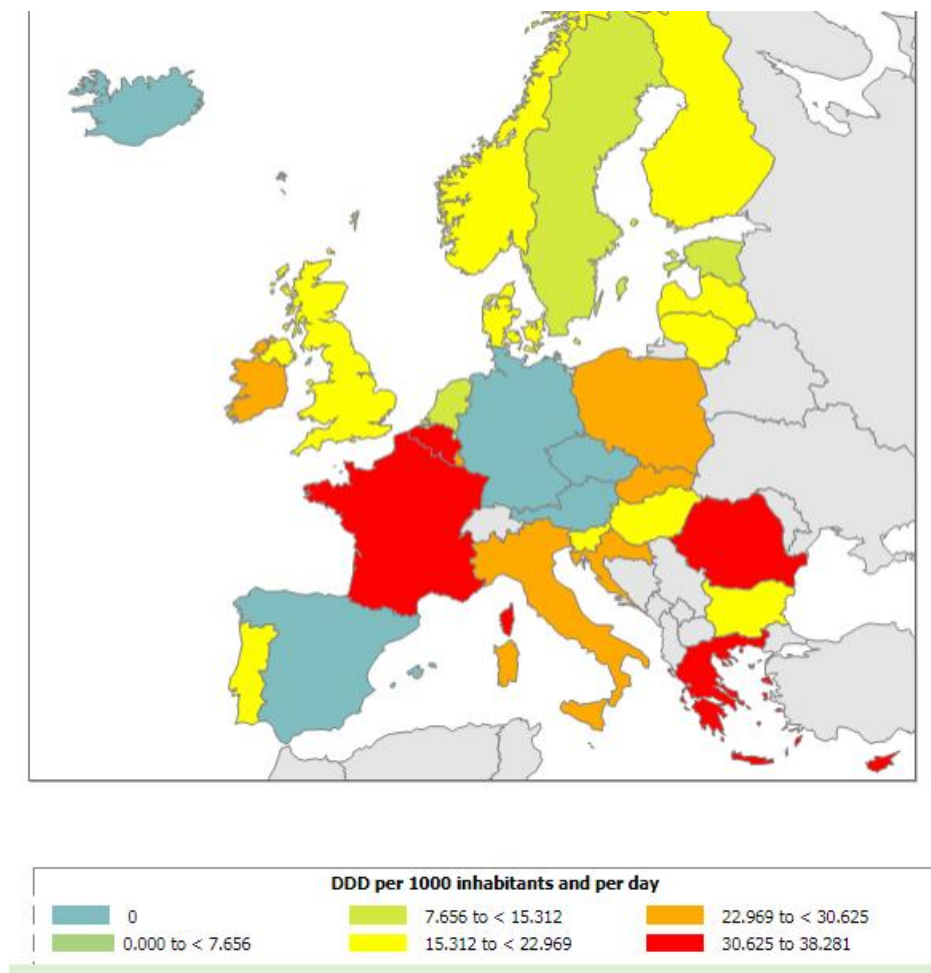
Forrás: ECDC PPS 2011-2012

A magyar jogszabályoknak megfelelően az összes antibiotikum vényköteles, használatát a kezelőorvosnak kell elrendelni. Megközelítőleg 350 különféle antibiotikum készítmény van

törzskönyvezve Magyarországon. Míg a kórházi ellátásban felhasznált antibakteriális szerek nem kapnak közvetlen visszatérítést, a közforgalmú gyógyszertárakban kapható szisztémás antibakteriális szerek (~ 250 féle termék) többségét a társadalombiztosítás részlegesen téríti. Általános szabály, hogy a térítés mértéke átlagosan 25% és a beteg fizeti az árból fennmaradó 75%-ot. Kivételt képeznek az 5 év alatti gyermekek kezelésére használt szuszpenziós formátumú antibiotikumok, melyeknél a térítés mértéke 50%, 2016 augusztusától. Néhány első vonalbeli szer esetében (pl. ampicillin, nitrofurantoin) nincs semmilyen térítés.

Ha az antibiotikum felhasználási adatokat tekintjük, Magyarország nem tartozik a sok antibiotikumot használók közé (3. ábra). A 3. ábra mutatja az éves fogyasztást jelentő tagországok összesített (kórházi és járóbeteg-ellátás) antibiotikum felhasználásának földrajzi megoszlását napi terápiás dózisban (DDD) kifejezve. A magyarországi fogyasztás 18,2 DDD, ami viszonylag alacsony érték [1].

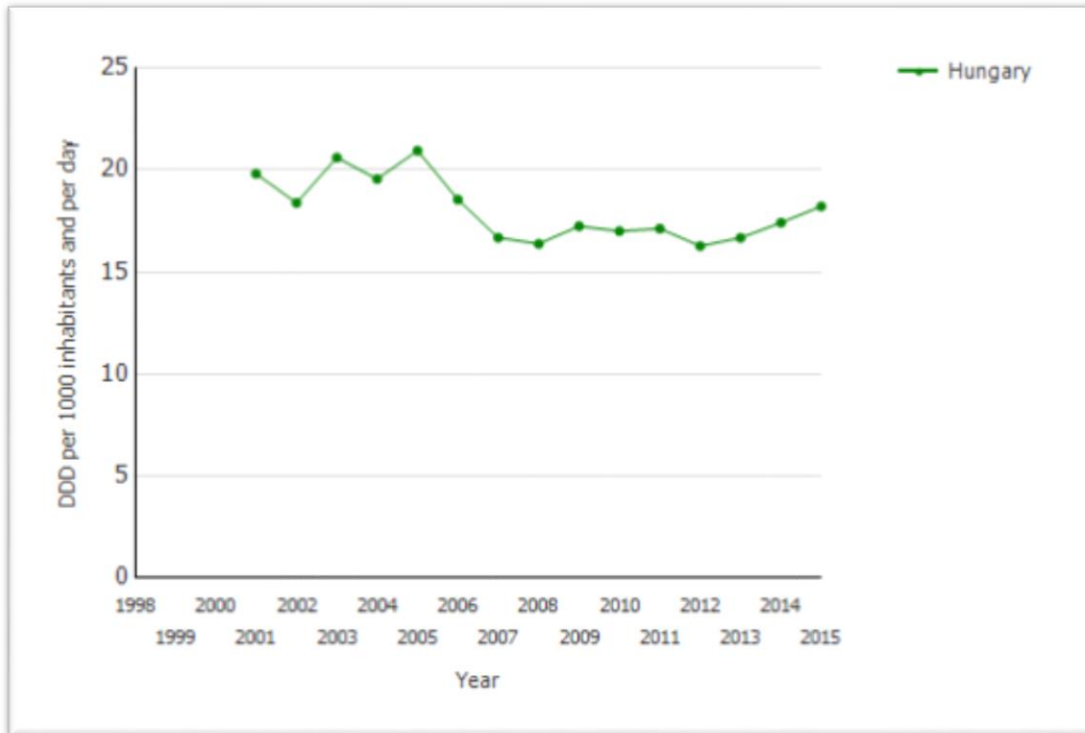
3. ábra: Összes (járó- és fekvőbeteg) antibiotikum fogyasztás földrajzi megoszlása Európában 2015-ben



Forrás: ECDC (ESAC-Net)

Az összes antibiotikum fogyasztás magyarországi adatai az elmúlt 10 évben igen kiegyensúlyozottak voltak, szinte alig változtak. A 4. ábra mutatja a szisztémás antibakteriális szerek összes fogyasztását (járó- és fekvőbeteg) Magyarországon 1998-2015 között [1].

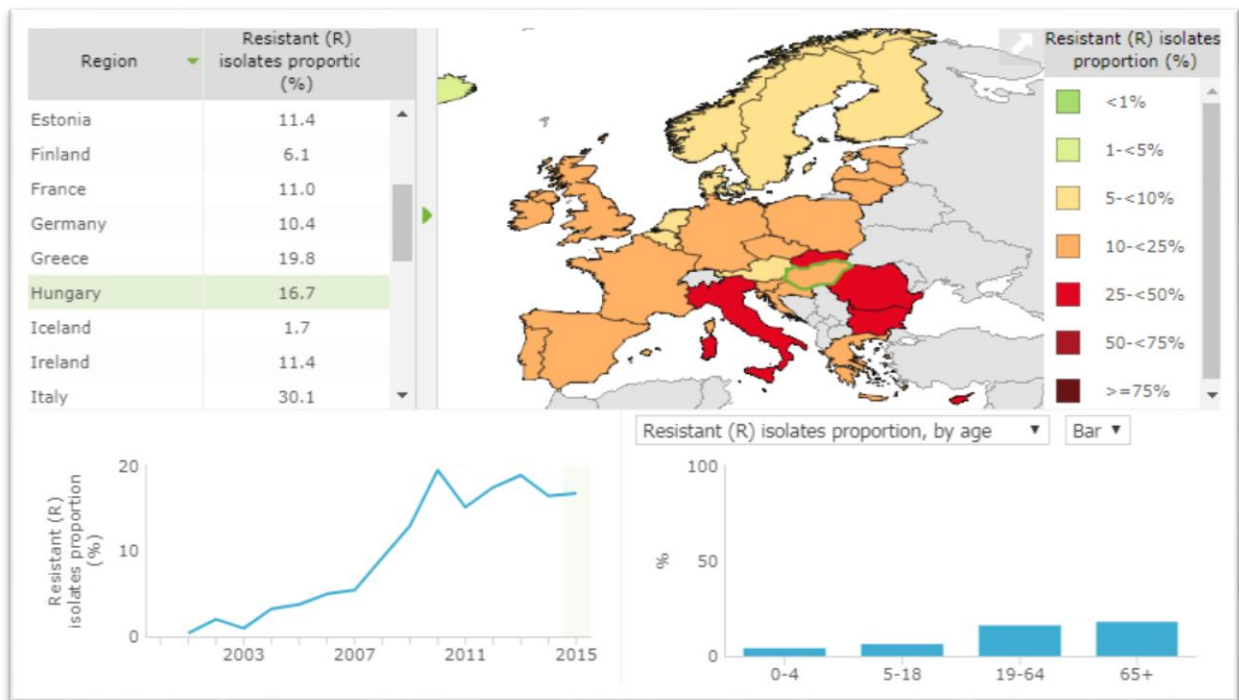
4. ábra: A szisztémás antibakteriális szerek összes fogyasztásának alakulása Magyarországon 1998-2015 között



Forrás: ECDC (ESAC-Net)

A kedvező antibiotikum felhasználási adatok ellenére a baktériumok rezisztencia helyzete viszont igen kedvezőtlen, és drámai növekedést mutat [4, 5, 13]. Az alábbiakban a rezisztencia viszonyok szemléltetésére használt két indikátor baktérium, az *Escherichia coli* és a *Staphylococcus aureus*on kívül a főleg kórházi viszonylatban problémát jelentő *Pseudomonas aeruginosa* és a napjainkban emelkedő számú *Enterococcus faecium* törzsek rezisztencia alakulását mutatják az ábrák (5-8 ábra). Az ábrákon látható az invazív mintákból származó rezisztens törzsek százalékos megoszlása az európai országokban, valamint a magyarországi helyzet: vonaldiagram ábrázolja a rezisztens egyedek arányának változását megközelítőleg az elmúlt 10 évben. Oszlopdiaagram mutatja be, hogy mely korcsoportok érintettek leginkább a rezisztens törzsek okozta infekciókban.

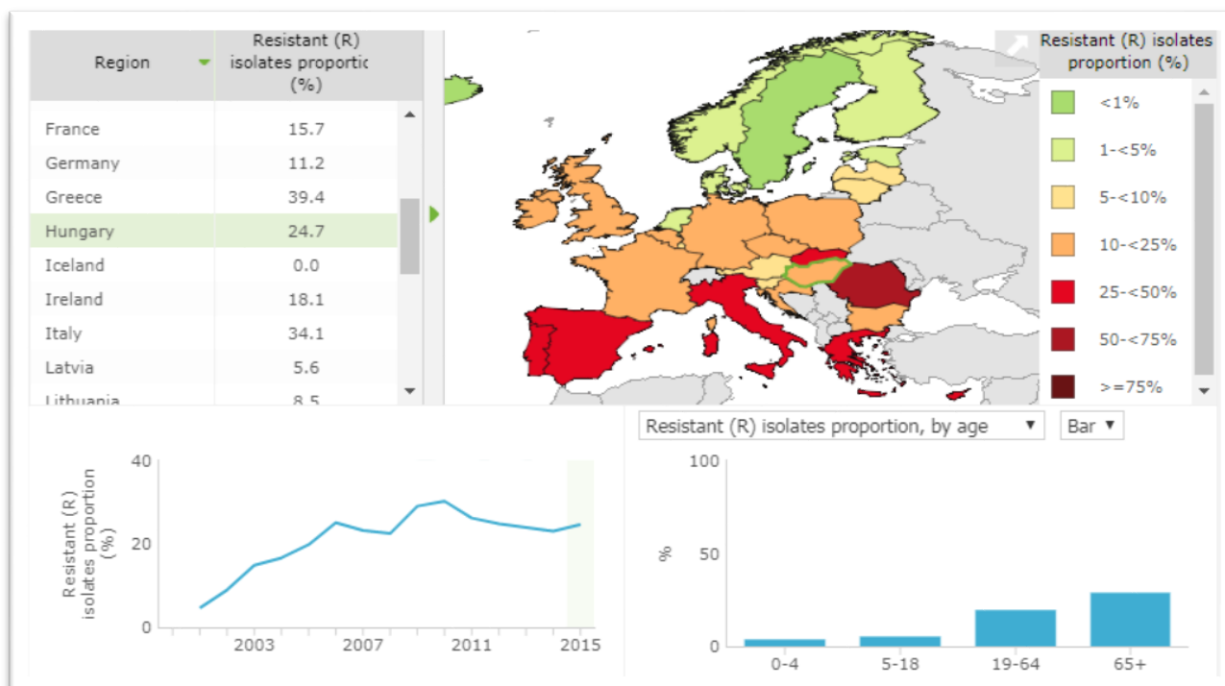
5. ábra: Az *Escherichia coli* rezisztencia helyzetének alakulása (2015)



Forrás: ECDC (EARS-Net)

Az 5. ábra az *Escherichia coli* 3. generációs cefalosporinokra rezisztens törzseinek százalékos előfordulását mutatja. A rezisztencia kialakulásának hátterében nagyrészt kiterjesztett spektrumú béta-laktamáz enzim (ESBL) termelés áll, ami gyakorlatilag az összes béta-laktám antibiotikummal szembeni rezisztenciát jelenti a carbapenemek kivételével. 2015-ben a magyarországi mikrobiológiai laboratóriumok által jelentett, invazív mintákból származó *E. coli* törzsek 16,7 százaléka ilyen rezisztencia mechanizmussal bírt. A rezisztens törzsek arányának emelkedése 2007 óta jelentős. Mind a felnőtt, mind az idősebb korosztály mikrobiológiai mintáiból jelentős számban tenyésznek ezek a rezisztens törzsek.

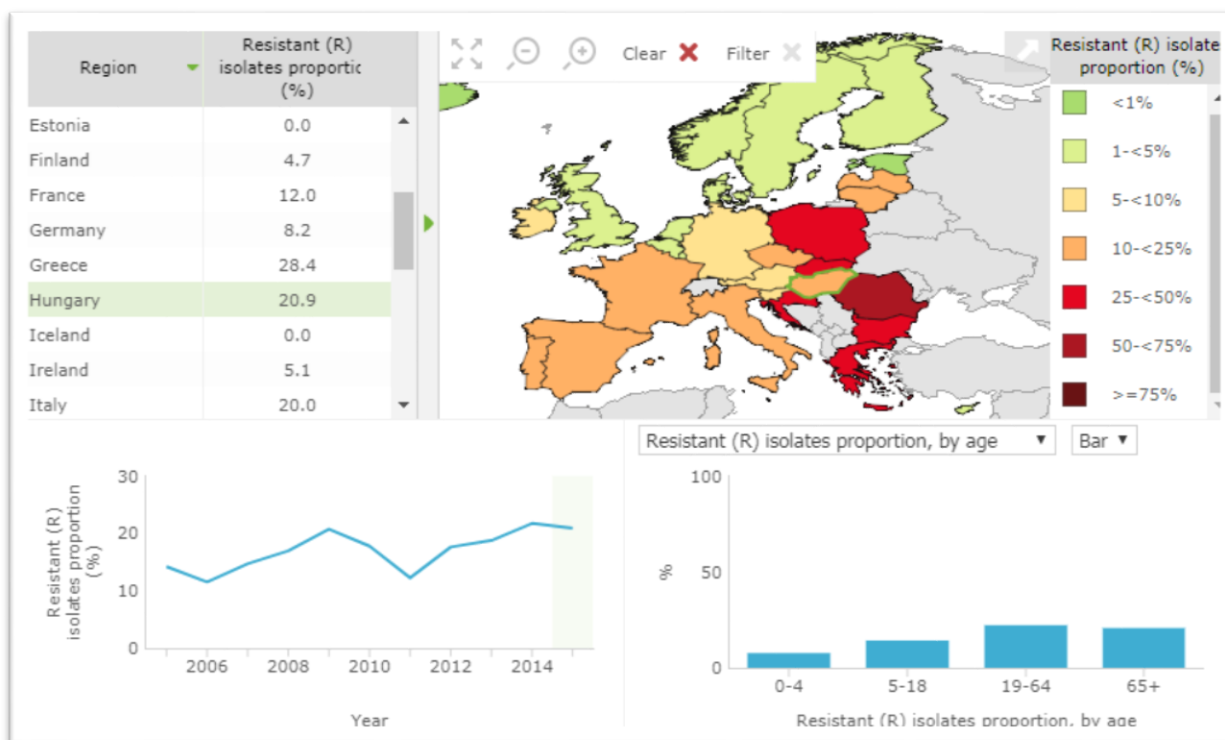
6. ábra: A *Staphylococcus aureus* rezisztencia helyzetének alakulása (2015)



Forrás: ECDC (EARS-Net)

A 6. ábra a *Staphylococcus aureus* meticillin-rezisztens törzseinek százalékos előfordulását mutatja. A rezisztencia kialakulásának háttérében a penicillin-kötő fehérjék módosulása áll, ami az összes béta-laktám antibiotikummal szembeni rezisztenciát jelenti. 2015-ben a magyarországi mikrobiológiai laboratóriumok által jelentett *S. aureus* törzsek 24,7 százaléka ilyen rezisztencia mechanizmussal bírt. A rezisztens törzsek arányának emelkedése 2001 óta megfigyelhető. Minden korosztályban előfordul, főként a felnőtt, és az idősebb korosztály mikrobiológiai mintáiból jelentős számban tenyészenek ezek a rezisztens törzsek.

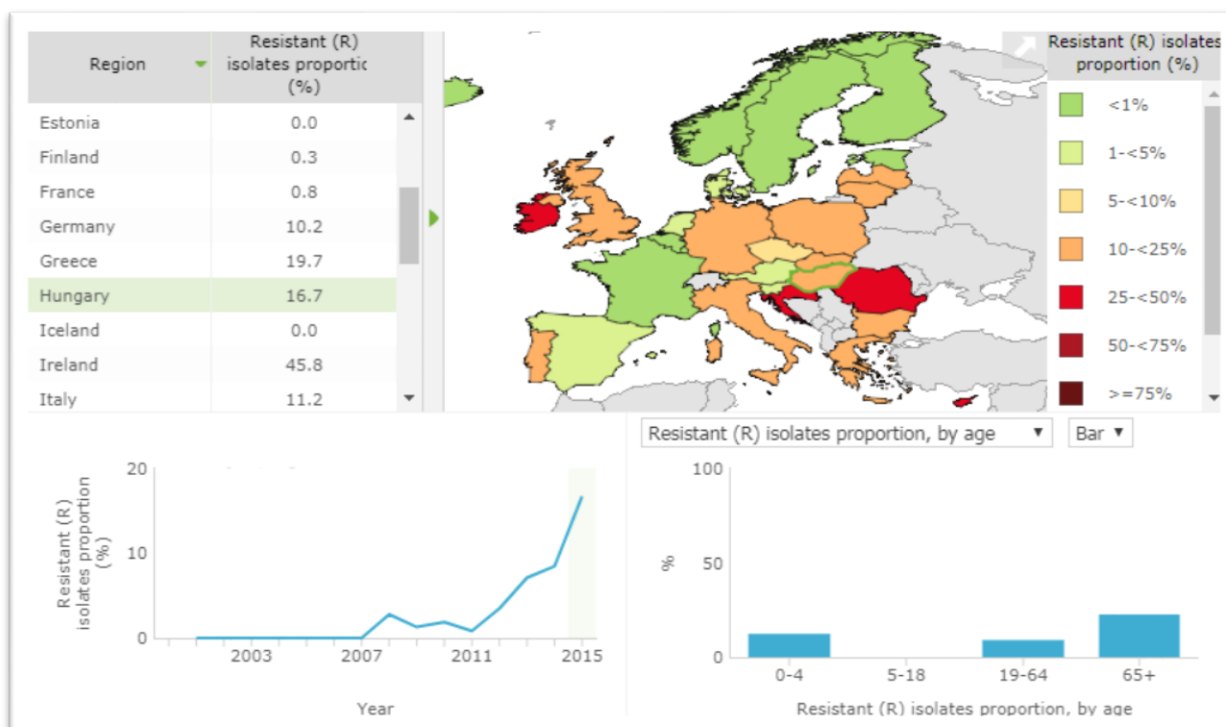
7. ábra: A *Pseudomonas aeruginosa* rezisztencia helyzetének alakulása (2015)



Forrás: ECDC (EARS-Net)

A 7. ábra a *Pseudomonas aeruginosa* legalább 3 pseudomonas ellen hatékony antibiotikum csoportra kapcsolt rezisztens törzsek százalékos előfordulását mutatja. A rezisztencia kialakulásának háttérében többféle rezisztencia mechanizmus áll. Ez a baktérium elsősorban kórházi környezetben okoz problémát. 2015-ben a magyarországi mikrobiológiai laboratóriumok által jelentett invazív *P. aeruginosa* törzsek 20,9 százaléka bírt legalább 3 antibiotikum csoportra kapcsolt rezisztencia mechanizmussal. A rezisztens törzsek arányának emelkedése az évezred elejétől kisebb-nagyobb ingadozással megfigyelhető. A korcsoportok szerinti előfordulását tekintve a két szélső csoport, a koraszülöttek és az idősek különösen veszélyeztetettek.

8. ábra: Az *Enterococcus faecium* rezisztencia helyzetének alakulása (2015)



Forrás: ECDC (EARS-Net)

A 8. ábra a szintén kórházi körülmények között problémát okozó *E. faecium* glikopeptid antibiotikumokra rezisztens izolátumainak az elterjedését mutatja. Magyarországon a rezisztens törzsek arányának emelkedése 2011 után indult el drámaian. 2015-ben 16,7 százalék volt az arány. Szintén a két szélső életkori csoportot érinti leginkább a probléma.

A fent bemutatott indikátor baktériumok rezisztencia helyzetének magyarországi alakulása a felhasználás alacsony volta mellett arra enged következtetni, hogy az antibiotikumok felhasználása sokszor helytelen, rezisztenciát szelektál.

Helytelen az antibiotikum használat, ha:

- feleslegesen írták fel, pl. vírusinfekcióra
- súlyos betegnél késik a terápia
- nem megfelelő szer kerül választásra
- az antibiotikumot helytelenül alkalmazzák; dózisa magasabb vagy alacsonyabb az előírnál, a kezelés időtartama nem megfelelő
- a beteg compliance alacsony
- a beteg „önmagának rendel” antibiotikumot

Az antibiotikumok helytelen felhasználásában több tényező is szerepet játszhat, elsősorban az orvosok nem megfelelő felírási gyakorlata, de a lakosság, a finanszírozás, az egészségügyi

ellátórendszer működése, a gyógyszergyárak marketing tevékenysége is fontos szerepet játszik. Mindezekre a tényezőkre a WHO már az 1999-ben készült összefoglaló elemzésében rámutatott. [14] Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) szintén hangsúlyozza annak szükségességét, hogy ezt a problémát különböző szinteken, többek között a nemzetközi szervezetekkel, a nemzeti kormányokkal, az egészségügyi szolgáltatókkal és a szakemberekkel közösen kell megvitatni. [15]

Az antibiotikum rezisztencia növekedését megfelelő antibiotikum politikával, antibiotikum stewardship-el [16-18] és a rezisztens törzsek terjedésének megakadályozásával (erős infekciókontroll tevékenység) lehet megelőzni, illetve késleltetni. Ezzel időt hagyunk az új típusú antibiotikumok felfedezésének, terápiába való bevezetésének is. A problémás területek feltérképezéséhez, így az antibiotikum politika beavatkozási pontjainak meghatározásához első lépés az aggregált gyógyszerfelhasználási adatok megismerése [19], értelmezése.

Célkitűzés

Elsődleges cél a magyarországi helyzetértékelés elkészítése, a hazai járó- és fekvőbeteg ellátásra vonatkozó antibiotikum-felhasználás felmérése, az adatok elemzése, minőségi indikátorok értékelése, a problémával kapcsolatos tudományos bizonyítékok összefoglalása, a hiányosságok azonosítása. Mindez tervszerű irodalomkutatással, statisztikai adatok elemzésével, következtetések és összefüggések feltárásával valósul meg.

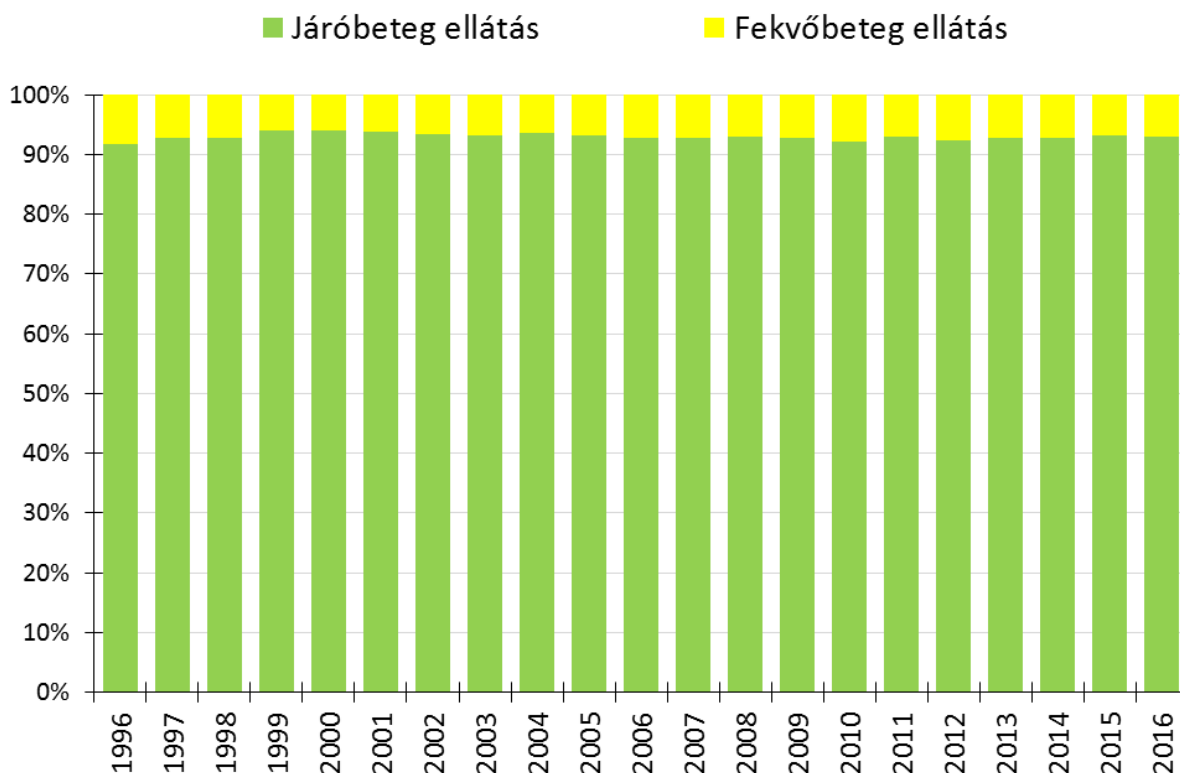
Módszerek

A szisztémás antibiotikumok 1996-2015 közötti időszakra vonatkozó adatai a nagykereskedelmi eladásokon alapulnak és a hazai forgalomban lévő készítményekre vonatkoznak. A felhasználási adatokban a magyarországi gyógyszerpiacon nem elérhető ún. egyedi import készítmények nem szerepelnek. Az antibiotikumok csoportosítását és a felhasználás mértékének elemzését az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által javasolt anatómiai-terápiás-kémiai (ATC) index és a Defined Daily Dose (DDD) metodika alapján végeztük [20]. Az antibiotikum felhasználást a 2016. évben érvényes DDD értékek figyelembe vételével számoltuk [20]. A felhasználási adatokat különböző betegforgalmi adatokra standardizáltuk (DDD/100 ápolási nap, DDD/1 elbocsájtott beteg), illetve, a nemzetközi összehasonlítás végett, a legáltalánosabban alkalmazott DDD/ 1000 lakos/ nap egységben is kifejeztük. A nemzetközi irodalom [21], illetve a WHO essential medicines lista [22] antibiotikum csoportosításának megfelelően külön elemeztük az ún. kórház-specifikus antibiotikumok alkalmazását, illetve az utolsó mentsvárként számon tartott, ún. „reserve” antibiotikumok felhasználását. A hazai gyógyszerforgalmi adatok első sorban az IMS Health nagykereskedelmi adatbázisán [3] alapulnak. A standardizálásra használt betegforgalmi adatok (ápolási napok, elbocsájtások) az OEP jelentésekből származtak [23], míg a népességi adatok a nemzeti statisztikai hivatal (KSH) kimutatásain alapulnak [24]. Az összesített fogyasztás és a kiemelt antibiotikum csoportok felhasználásának nemzetközi hasonlítására az Európai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ (ECDC) antibiotikum surveillance-ra vonatkozó (ESAC-Net-) adatbázisát használtuk [1]. A fekvőbeteg ellátás adatainak elemzéséhez felhasználtuk a 2011-2012-ben az Európai Unió 27 tagországában zajlott Európai Pont Prevalencia Vizsgálat (PPS) eredményeit [15].

Eredmények

Ha az antibiotikumok humán gyógyászatban történő felhasználására fókuszálunk az elmúlt 20 év során, az összes antibiotikum több mint 90 százalékát járóbetegnek írták fel, elsősorban légúti és húgyúti fertőzésre. A maradék 10 százalékot használta el a kórházi szektor.

9. ábra: Hazai antibiotikum alkalmazás az egyes szektorokban (1996-2016)



Forrás: IMS Health

Antibiotikum-felhasználás járóbeteg környezetben Magyarországon

Ahogy a 9. ábra is mutatja, az antibiotikum-felhasználás túlnyomó része a kórházakon kívül történik. Jelen alfejezet a járóbeteg környezetben rendelt szisztémás antibiotikumok magyarországi felhasználását mutatja be, a rendelkezésre álló legfrissebb adatok alapján. Ahol lehetséges, időbeni összevetésre is sor kerül 2010-ig visszamenően. Az adatok Magyarországon belüli területi eloszlását, illetve más európai országokkal való összevetését is megvizsgáljuk.

Az elemzések a WHO EVIPNet programja keretében készült, *Promoting the Appropriate Use of Antibiotics to Contain Antibiotic Resistance in Human Medicine in Hungary* című szakpolitikai bizonyíték-összefoglaló (evidence brief for policy) [25] felhasználásával készültek.

A járóbetegek számára felírt antibiotikumok felhasználásával kapcsolatban alapvetően elmondható az, amit az összes antibiotikum felhasználásakor is láttunk, jelesül, hogy az mennyiségben az Európai Unió átlagánál alacsonyabb, tendenciájában pedig viszonylag stabil. A felhasználás összetétele azonban több tekintetben is kifejezetten kedvezőtlen: a szűk spektrumú készítmények aránya alacsony, az antibiotikum-rezisztencia kialakulásával hangsúlyosan összefüggésbe hozható fluorokinolonok felhasználása pedig európai összehasonlításban is kiemelkedően magas. Az antibiotikum-használat szezonális váltakozása a tavaszi-nyári és az őszi-téli időszak között arra enged következtetni, hogy a szezonális náthát és a hasonló, többnyire vírus okozta felső légúti megbetegedéseket sok esetben antibiotikummal kezelik, ami a tudományos bizonyítékok fényében nem lenne indokolt. Az országon belüli területi különbségek jelentősek, ennek okai azonban további vizsgálatot érdemelnek.

Járóbeteg-adatforrások

Az antibiotikum-felhasználásra vonatkozó adatok elsősorban az ESAC-Net adatbázisból származnak, amely Magyarország tekintetében a forgalmazók részéről történő adatszolgáltatáson alapszik [1]. Az innen származó információkat összehasonlítjuk a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) publikus gyógyszerforgalmi adataival [2], illetve az IMS Health nagykereskedelmi adatbázisával [3].

A NEAK-adatok esetében fontos hangsúlyozni, hogy bár az antibiotikum-készítmények nagy többsége (több, mint 80 százaléka) társadalombiztosítási térítéssel érhető el, egyes szerekre a NEAK nem fizet térítést. Bár az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV.28.) ESzCsM rendelet 7. és 20/B. §-nak megfelelően a vényköteles gyógyszerek – vagyis valamennyi antibiotikum-készítmény – esetében a NEAK felé történő adatszolgáltatás akkor is kötelező, ha az adott gyógyszer nem támogatott, az elektronikus gyógyszerrendelés bevezetését megelőzően előfordulhatott, hogy e szerek egy részét a jelentési kötelezettség elmulasztása mellett adták ki, emiatt a NEAK adatai a tényleges fogyasztást valamennyire alulbecsülhetik.

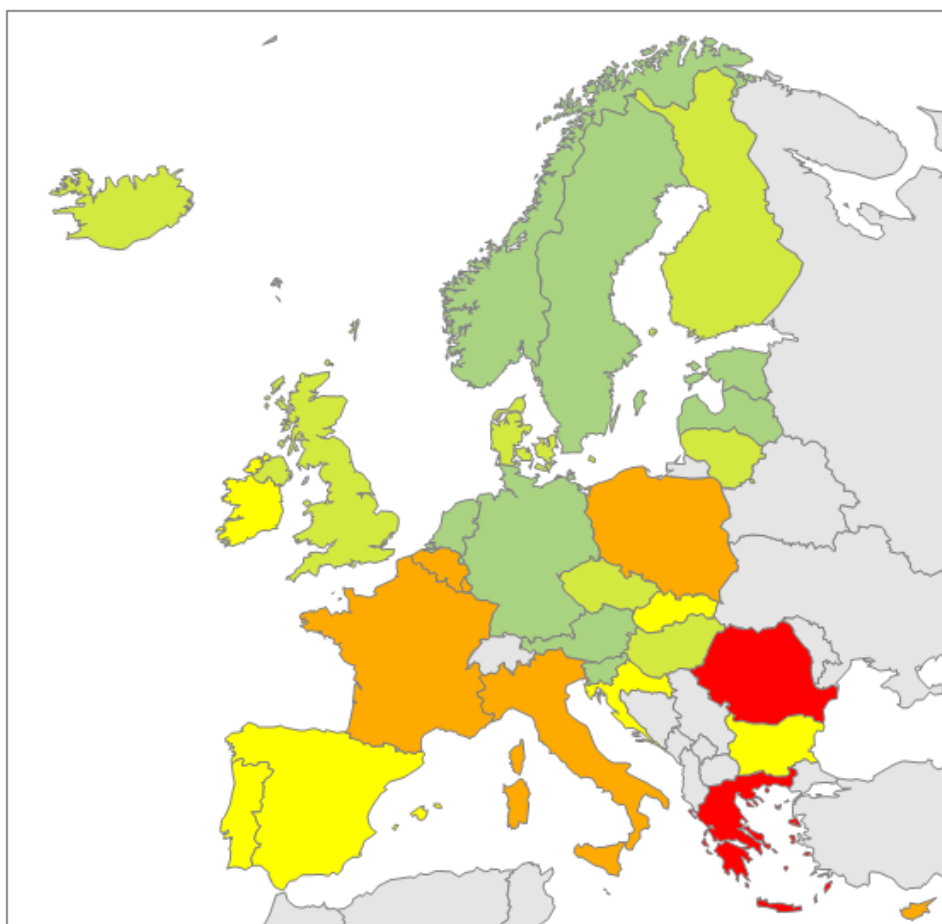
Az antibiotikum-rezisztenciával kapcsolatos adatokat az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) surveillance rendszerének publikus felületéről vettük [4].

Összes járóbeteg antibiotikum-felhasználás

Hazánkban minden szisztémás antibiotikum-készítmény patikai közforgalma vényköteles; ez alól csak az orvosok és gyógyszerészek támogatás nélküli kiváltása (Pro familia) jelent kivételt.

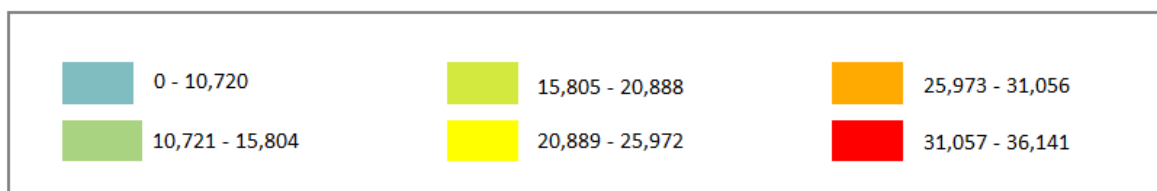
A hazai felhasználás európai uniós összehasonlításban alacsonynak tekinthető (10. ábra).

10. ábra: Szisztémás antibiotikumok (ATC J01) fogyasztása járóbeteg környezetben Európában, DDD / 1000 lakos / nap (2015)



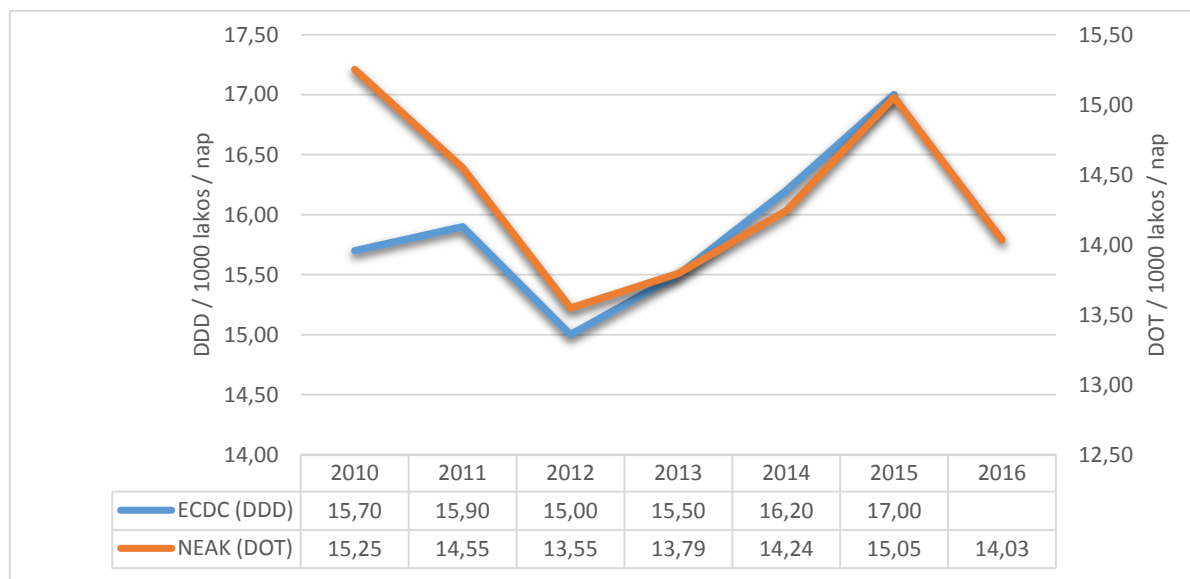
Forrás: ECDC (ESAC-Net)

Jelmagyarázat:



A 11. ábrán látható időbeli trend azt mutatja, hogy az antibiotikum-felhasználás, bár változókéony képet mutat, egy jól definiálható sávon belül ingadozik.

11. ábra: Szisztémás antibiotikumok (ATC J01) fogyasztása járóbeteg környezetben Magyarországon, DDD / 1000 lakos / nap, illetve DOT / 1000 lakos / nap (2010-2016)



Forrás: ECDC (DDD), NEAK (DOT), KSH (lakosságszám)

A járóbeteg antibiotikum-felhasználás összetétele

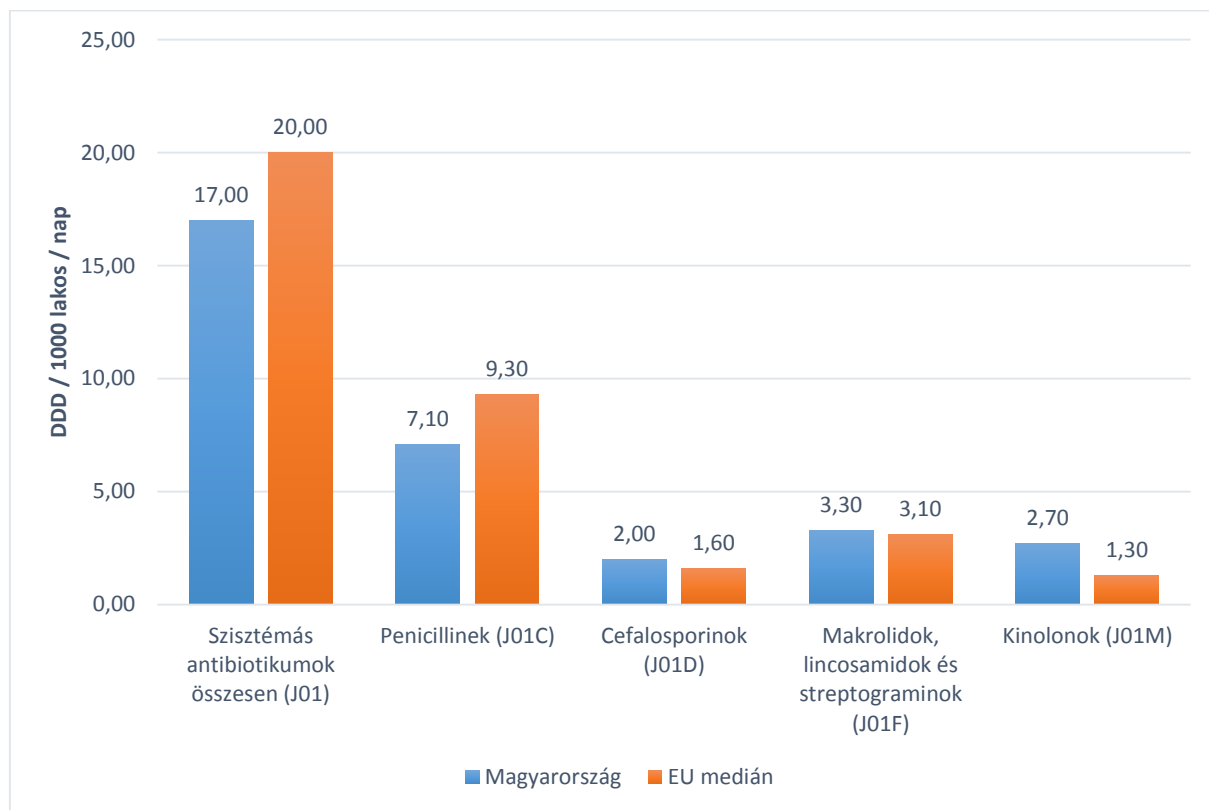
A 12. ábrán látható, hogy míg hazánkban a penicillinek fogyasztása az EU-tagországok medián értékéhez viszonyítva alacsonyabb, addig a később felfedezett, jellemzően szélesebb spektrumú – és ezzel összefüggésben nagyobb rezisztencia-generáló potenciállal bíró – cefalosporinok és különösen a kinolonok fogyasztása annál jelentősen magasabb. Valamivel magasabb a makrolid csoportba tartozó készítmények felhasználása is, melynek jelentős részét a gyermek populáció kapja.

A 13. ábrán bemutatott ESAC-Net minőségi indikátor néhány különösen fontos antibiotikum-részcsoportra összepontosít. Ennek tükrében megállapítható, hogy míg a szűk spektrumú, béta-laktamáz szenzitív penicillinek felhasználási aránya az összes felhasznált antibiotikumhoz képest alacsony, addig a penicillin-kombinációkat, a harmadik és negyedik generációs cefalosporinokat, illetve a flourokinolonokat hazánkban az európai középértéknél nagyobb arányban alkalmazzák.

A kinolonok magas abszolút felhasználása, illetve a fluorokinolonoknak az összes antibiotikum-felhasználáson belüli magas részaránya különösen kedvezőtlen, tekintve, hogy ezek a szerek több tanulmány szerint is kiemelten összefüggésbe hozhatók az antibiotikum-rezisztencia növekedésével [26-28].

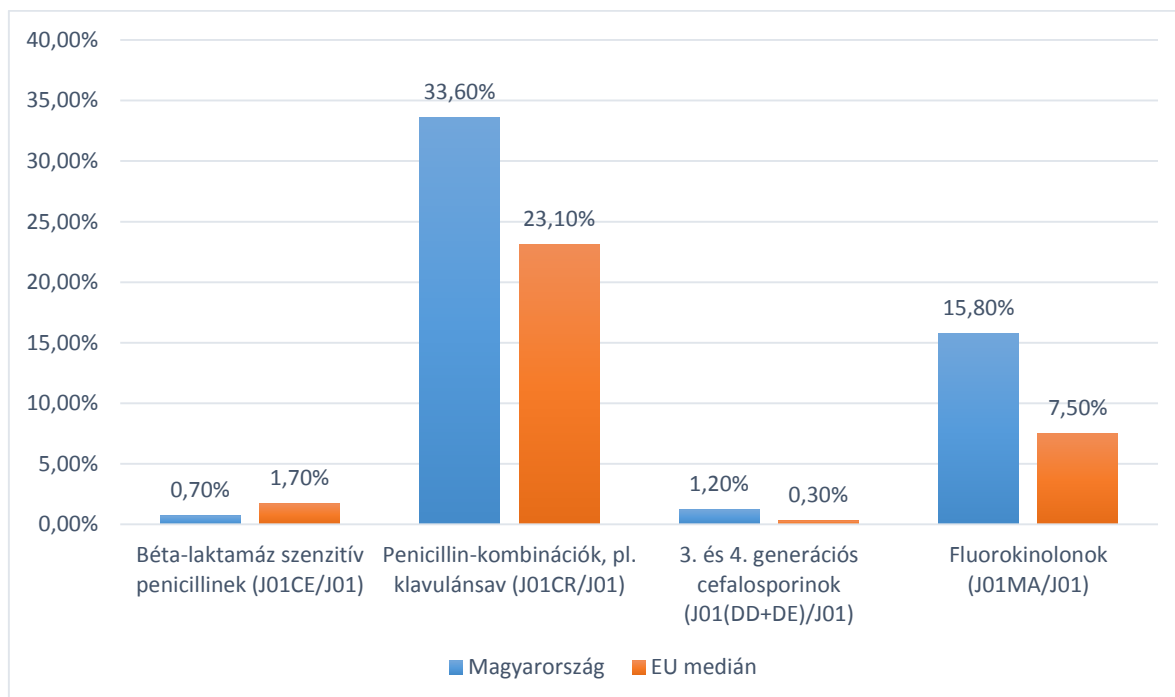
Több hazai tanulmány is utal arra, hogy a széles spektrumú készítmények használata sajnálatos módon igen elterjedt a húgyúti és légúti fertőzések alap- és járóbeteg-ellátásban történő kezelésében [29, 30].

12. ábra: Egyes antibiotikum-csoportok (ATC 3) fogyasztása járóbeteg környezetben Magyarországon, összehasonlítva az EU-tagállamok mediánjával, DDD / 1000 lakos / nap (2015)



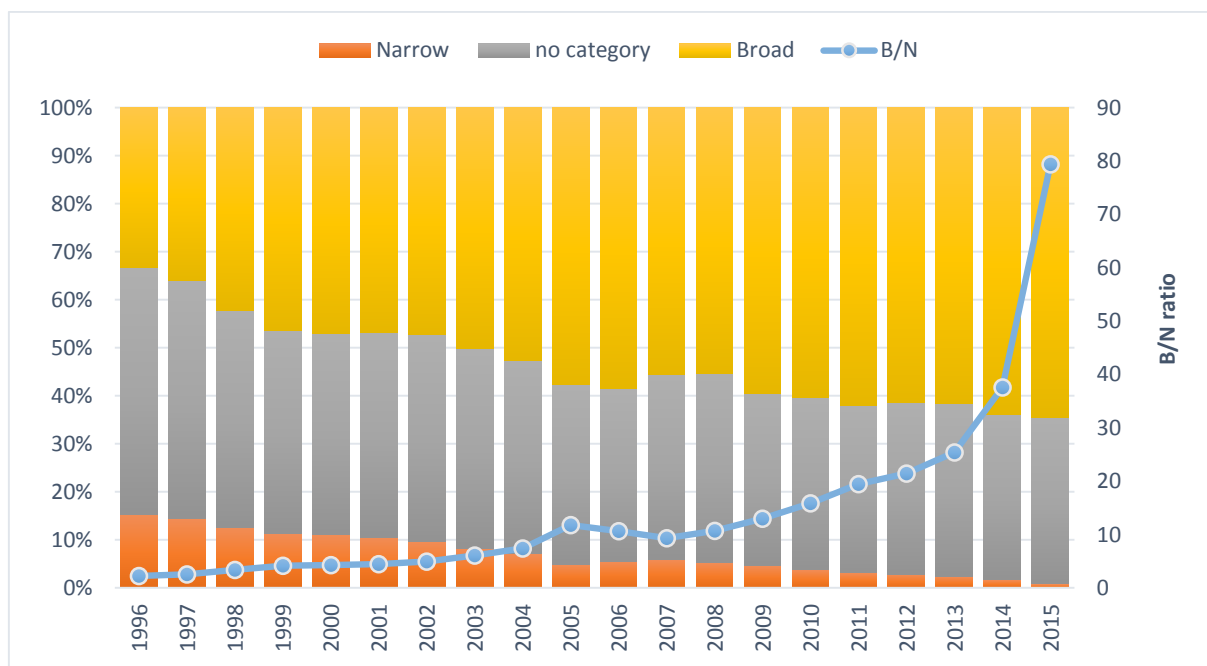
Forrás: ECDC (ESAC-Net)

13. ábra: Egyes antibiotikum-csoportok (ATC 4) fogyasztási aránya a teljes járóbeteg szisztémás antibiotikum-fogyasztáson belül, százalék (2015)



Forrás: ECDC (ESAC-net)

14. ábra: Széles (broad) és szűk (narrow) spektrumú penicillinek, cefalosporinok és makrolidok felhasználási aránya járóbeteg környezetben Magyarországon (1996-2015)



B/N arány: $(J01(CR+DC+DD+(F-F01)) / (J01(CE+DB+F01)))$

Forrás: IMS Health

Az 14. ábra egyes szűk spektrumú antibiotikumok hosszabb időtávon szinte teljes visszaszorulását mutatja be szélesebb spektrumú társaikkal szemben.

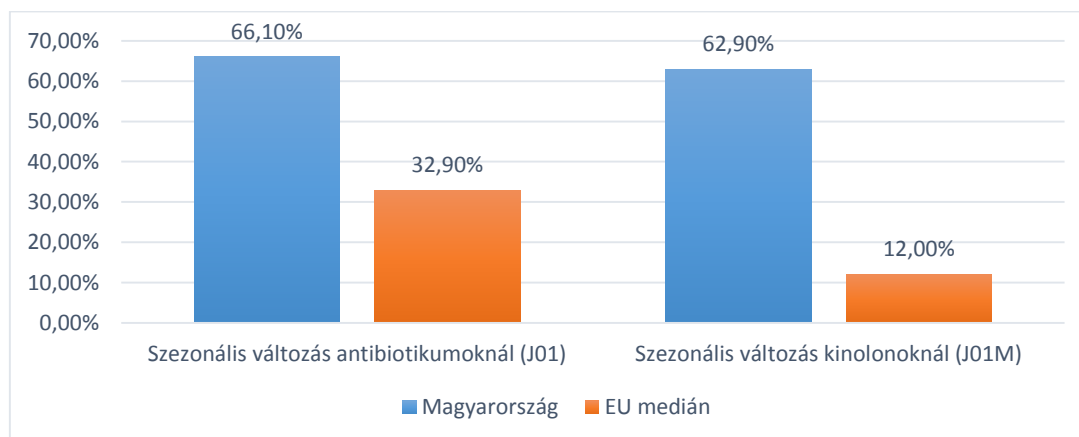
Szezonális változások

Az 15. ábrán bemutatott ESAC-Net minőségi indikátor az antibiotikum-felhasználás, illetve különösen a kinolon-felhasználás szezonális váltakozását illusztrálja. Az indikátor magas értéke arra utalhat, hogy a szezonális felső légúti megbetegedésekre felírt antibiotikumok aránya nagy, pedig ezek esetében az antibiotikum-fogyasztás indokoltságát szakirodalmi bizonyítékok kétségbe vonják [31, 32]. 2014-15 során hazánkban volt a legnagyobb arányú ez a változás, mind az összes antibiotikum, mind a kinolonok tekintetében. Ez arra enged következtetni, hogy a magas hazai kinolon-felhasználás jelentős részben indokolatlan módon történik, feleslegesen téve ki a betegeket a mellékhatások kockázatának és a lakosságot az rezisztens baktériumtörzsek szelekciójának és elszaporodásának.

Mindezek fényében felmerül annak kérdése is, hogy az alacsony összes antibiotikum-felhasználás nem utal-e a szükségletekhez képesti alul-használatra. Ha ugyanis az összességében alacsony fogyasztásunk jelentős része indokolatlan célokból történik, akkor nem kizárt, hogy az indokolt kezelésekre a szükségesnél kevesebb antibiotikum jut. Ezt azonban csak a különböző betegségek incidenciája és a különböző diagnózisokhoz tartozó antibiotikum-felírás részletes elemzésével lehetne megállapítani, hiszen a betegségek elterjedése, lefolyásuk súlyossága stb. a különböző európai országok esetében jelentősen eltérhet egymástól.

Ami minden esetre nagy biztonsággal megállapítható, az az, hogy a hazai alap- és járóbeteg-szakellátásban a széles spektrumú antibiotikumok, és különösen a kinolonok túlzott használata problémaként jelentkezik.

15. ábra: A teljes antibiotikum-felhasználás, illetve a kinolonok felhasználásának változása az őszi-téli időszakban (október-március) a tavaszi-nyári időszakhoz (április-szeptember) képest járóbeteg környezetben Magyarországon, összehasonlítva az EU-tagállamok mediánjával



Forrás: ECDC (ESAC-net)

Antibiotikum-felhasználás és rezisztencia-viszonyok

Sajnos, az Országos Epidemiológiai Központ surveillance-adatai között csak korlátozottan állnak rendelkezésre a járóbeteg-mintákból izolált baktérium-törzsek antibiotikum-érzékenységi kapcsolatos információk, ezért átfogó képet alkotni ezekről a viszonyokról jelenleg nem lehet. A *Streptococcus pneumoniae* izolátumok mindössze 2,9 százalékos penicillin-rezisztenciája biztató annak tekintetében, hogy a szűk spektrumú penicillinek potenciálisan továbbra is rendelkezésre állnak hazánkban, pl. egyes súlyosabb légúti fertőzések kezelésére. Azt azonban ezen adatok alapján nehéz egyértelműen megállapítani, hogy a szélesebb spektrumú antibiotikumok használatának magas arányát nem a szűk spektrumúakkal szemben meglévő rezisztencia indokolja-e. Fontos hangsúlyozni azt is, hogy járóbeteg-minták levételére nem szisztematikusan kerül sor a betegellátás során, ezért az adatok feltételezhetően a súlyosabb esetek rezisztencia-viszonyait tükrözik, és így felfelé torzíthatnak. A pontos értelmezéshez kórokozó-antibiotikum kombinációk szerinti részletes, tervezett mintavételes vizsgálatok lennének szükségesek.

1. táblázat: A rezisztens izolátumok aránya járóbeteg mintákban, néhány kiválasztott baktérium-törzs és antibiotikum-csoport esetében Magyarországon (2015)

Baktérium-törzsek	Penicillin (J01C)	Erythromycin (J01FA01)	Cefotaxim (J01DD01)	Ceftriaxon (J01DD04)	Ceftazidim (J01DD02)	Cefepim (J01DE01)	Ciprofloxacin (J01MA02)	Levofloxacin (J01MA12)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,9%	24,2%	N/A	0%	N/A	N/A	N/A	0,8%
<i>Escherichia coli</i>	N/A	N/A	10,1%	9,1%	9,5%	10,2%	20,3%	20,9%
<i>Klebsiella ssp.</i>	N/A	N/A	23,7%	24,3%	25,3%	27,3%	25,2%	23,6%

Jelmagyarázat: Az oszlopokban zöld háttérrel a szűk, pirossal a széles spektrumúnak tekinthető antibiotikum-csoportokat jelöltük.

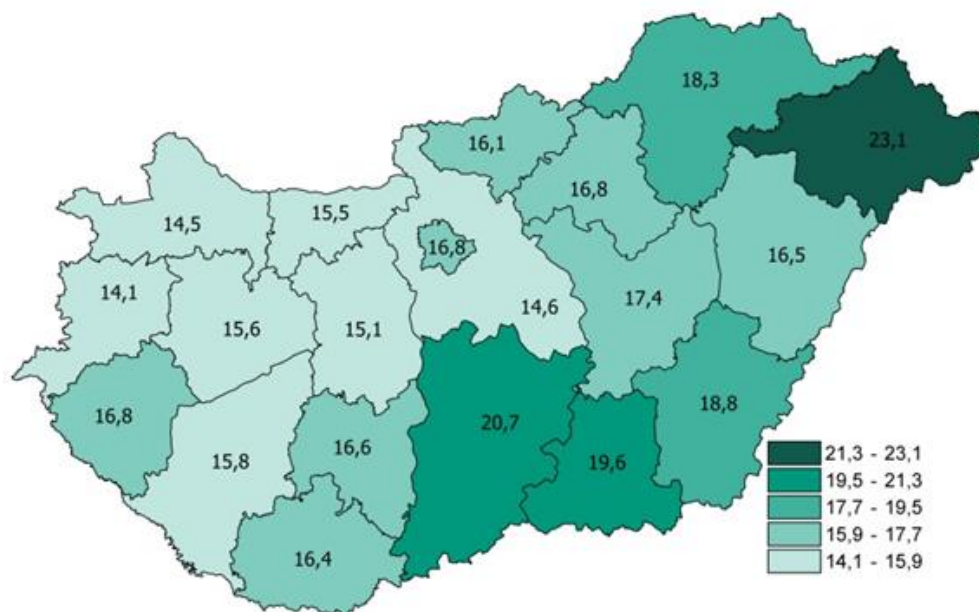
Forrás: OEK

Más közelítésben ugyanakkor kiemelendő a többek közt súlyos emésztőrendszeri és húgyúti fertőzéseket okozó *Escherichia coli*-törzsek 20 százalék feletti rezisztencia-aránya kétféle fluorokinolonra (ciprofloxacin és levofloxacin), illetve a közösségben terjedő fertőzések széles körét előidéző képes klebsiella-törzsek szintén 20 százalék feletti rezisztencia-aránya az iménti fluorokinolonok mellett a szintén széles spektrumú, harmadik és negyedik generációs ceflasporinok (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim és cefepim) ellen. Ezekben a kórokozó-antibiotikum kombinációkban az invazív mintákból származó (tehát jellemzően, de nem kizárólag kórházi) rezisztencia-adatokat vizsgáló európai összehasonlító elemzés is magas arányokat mutat Magyarország vonatkozásában [13]. Ezek az adatok, a felfelé torzítás figyelembe vétele mellett is, arra utalnak, hogy az említett széles spektrumú antibiotikumok nagyarányú hazai felhasználása bizonyos területeken már mostanra is jelentős rezisztencia-arányok kialakulásához vezethetett, ami az indokolatlan és előnytelen felhasználás további folytatása esetén ezeknek a szereknek a gyors hatásvesztéséhez vezethet.

Területi különbségek

A 16. ábrán az antibiotikum-felhasználás területi (megyei) értékei láthatóak. A megyék közti különbségekről általában véve elmondható, hogy a relatív szórás értéke (0,13) nem különösen magas. Az eloszlás terjedelme ugyanakkor meglehetősen nagy: a két szélsőértéket képviselő megye (Vas: 14,1 DID, Szabolcs-Szatmár-Bereg: 23,1 DID) közötti különbség 64 százalék. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy egyes területeken kiemelt beavatkozások lehetnek szükségesek a helyes antibiotikum-használat előmozdítása érdekében.

16. ábra: Antibiotikum-felhasználás járóbeteg környezetben Magyarország megyéiben, DDD / 1000 lakos / nap (2015)



Forrás: IMS Health

A területi különbségek összefügghetnek társadalmi-gazdasági tényezőkkel. Egy-egy, gyermekek részére történő felírásokat vizsgáló német és olasz tanulmány is talált fordított arányú összefüggést egyfelől az egyes területek gazdasági fejlettsége, másfelől az antibiotikum-felírás mennyisége között [33, 34]. A magyar adatokat szemlélve is szembe tűnik a jellemzően kevésbé fejlett keleti országrész nagyobb fogyasztási aránya, az adatokat azonban sokféle tényező, pl. a lakosság kor és nem szerinti összetétele, az egyes fertőző betegségek előfordulási aránya és a határ menti informális kereskedelem is befolyásolhatja.

Antibiotikum-felhasználás kórházi környezetben Magyarországon

Az antibiotikum felhasználás a kórházi szektorban, az 1996-2016 közötti időszakot tekintve, az összesített hazai antibiotikum-felhasználás 7,01±0,56 százalékát tette ki (9. ábra). Hazánkban 2017-ben kb. 350 különböző antibiotikum készítmény volt forgalomban. A kórházi szektorban elérhető/használt antibiotikumokat a 2. táblázatban tüntettük fel. Az egyedi importtal beszerezhető készítmények nem szerepelnek a táblázatban.

2. táblázat. A kórházi szektorban elérhető antibiotikumok

Tetraciklinek (J01A)	
	Tetraciklinek (J01AA) doxycycline, lymecycline, oxytetracycline, tetracycline, tigecycline
Penicillinek (J01C)	
	Széles spektrumú penicillinek (J01CA) amoxicillin, ampicillin, piperacillin
	Szűk spektrumú, béta laktamáz érzékeny penicillinek (J01CE) benzathine benzylpenicillin, benzathine phenoxymethylpenicillin, benzylpenicillin, penamecillin, phenoxymethylpenicillin, procaine benzylpenicillin
	Szűk spektrumú, béta laktamáz rezisztens/stabil penicillinek (J01CF): oxacillin
	Széles spektrumú penicillinek béta laktamáz gátlóval (J01CR) amoxicillin/klavulánsav, ampicillin/sulbaktám, piperacillin/tazobaktám
Cefalosporinok és egyéb béta laktámok (J01D)	
	Első generációs cefalosporinok (J01DB) cefazolin cefadroxil, cefalexin,
	Második generációs cefalosporinok (J01DC) cefuroxime, cefaclor, cefamandole, cefoxitin, cefprozil,
	Harmadik generációs cefalosporinok (J01DD) ceftriaxone, cefotaxime, cefixime, cefoperazone, ceftazidime, ceftibuten,
	Negyedik generációs cefalosporinok (J01DE) cefepime
	Karbapenemek (J01DH) imipenem-cilasztatin, meropenem, doripenem, ertapenem
	Ötödik generációs cefalosporinok enzim inhibitorral (J01DI) ceftolozane/tazobactam
Szulfonamidok (J01E)	
	Szulfonamidok és trimetropim (J01EE) szulfadimidine/trimethoprim, szulfamethoxazole/trimethoprim

Makrolidok, linkóزامidok és streptograminok (J01F)	
	Makrolidok (J01FA)
	Rövid hatástartamú makrolidok: erythromycin, spiramycin
	Közepes hatástartamú makrolidok: clarithromycin, josamycin, roxithromycin
	Hosszú hatástartamú makrolidok: azithromycin, dirithromycin
	Linkóزامidok (J01FF) clindamycin
	Streptograminok (J01FG) quinupristin/dalfopristin
Aminoglikozidok (J01G)	
	Egyéb aminoglikozidok (J01GB) gentamicin, amikacin, netilmicin, streptomycin, tobramycin
Kinolonok (J01M)	
	Első generációs kinolonok: nalidix sav, norfloxacin
	Második generációs kinolonok: ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, pefloxacin
	Harmadik generációs kinolonok: moxifloxacin,
Egyéb antibiotikumok (J01X)	
	Glikopeptidek (J01XA) teicoplanin, vancomycin
	Imidazol származékok (J01XD) metronidazole
	Egyéb colistin, fosfomicin, fusidin sav, linezolid, nitrofurantoin, polymyxin B,

Fekvőbeteg-adatforrások

A kórházi antibiotikum-felhasználásra vonatkozó adatok elsősorban az ESAC-Net adatbázisból származnak, amely Magyarország tekintetében a forgalmazók részéről történő adatszolgáltatáson alapszik [1]. Jelenleg a legfrissebb elérhető adat a 2015 évi. Az innen származó információkat összehasonlítottuk a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) publikus gyógyszerforgalmi adataival [2]. Utóbbi esetében fontos hangsúlyozni, hogy bár az antibiotikum-készítmények nagy többsége (több mint 80 százaléka) társadalombiztosítási térítéssel érhető el, egyes szerekre a NEAK nem fizet térítést.

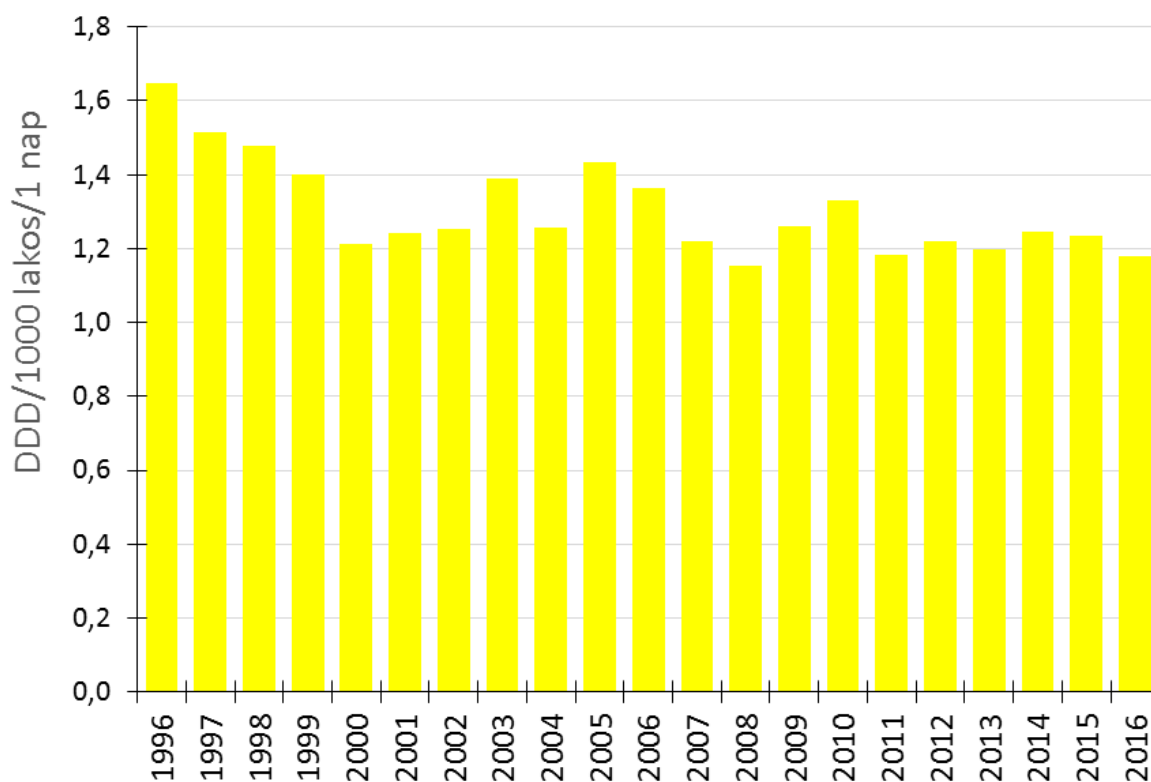
Az antibiotikum-rezisztenciával kapcsolatos adatokat az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) surveillance rendszerének publikus felületéről, valamint az Európai Járványvédelmi Központ (ECDC) European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) adatbázisából vettük [4].

Több adatot nyertünk mind az antibiotikum felhasználásról, mind az antibakteriális rezisztencia helyzetről az ECDC 2011-2012 között zajló európai pont prevalencia vizsgálatának publikált eredményeiből [5]. A vizsgálatban 29 akut ellátást biztosító magyarországi kórház vett részt. Az adatgyűjtést gyakorlott és oktató infektológusok személyzet végezte a betegellátó pontokon. 10180 beteg adatai kerültek kiértékelésre Magyarországról. Ezt a betegszámot mindenképp reprezentatív mintának kell tekintenünk. A vizsgálat szigorú módszertan szerint zajlott, és mind hazai, mind nemzetközi validációs eljárással zárult.

Összes kórházi antibiotikum-felhasználás

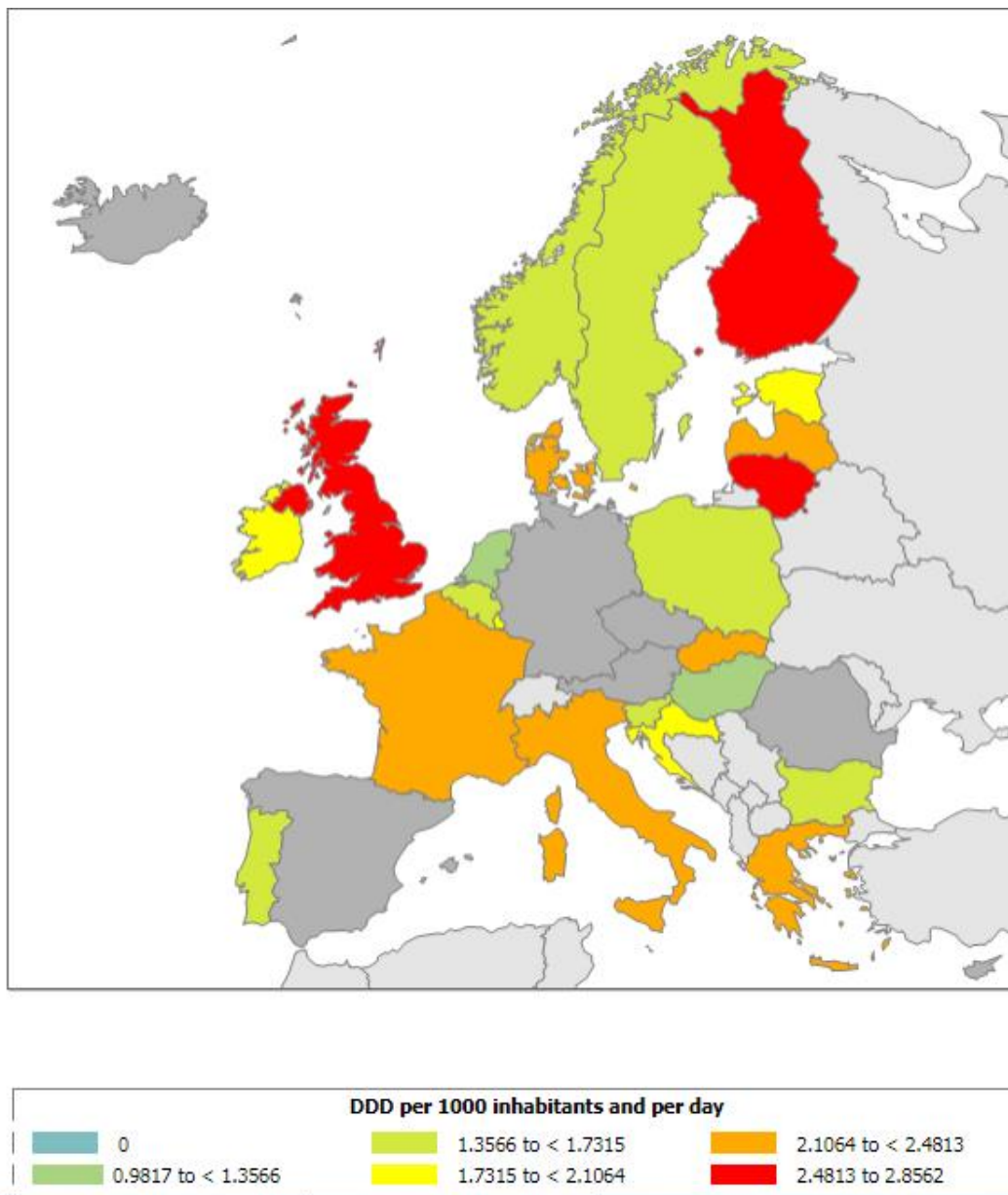
A kórházi antibiotikum felhasználás kiegyenlítettnek mondható az elmúlt években (17. ábra), nemzetközi összehasonlításban pedig konzekvensen a legalacsonyabb antibiotikum-felhasználású országok közé tartozik Magyarország (18 ábra).

17. ábra: Magyarországi kórházi antibiotikum alkalmazás 1996-2016



Forrás: IMS Health

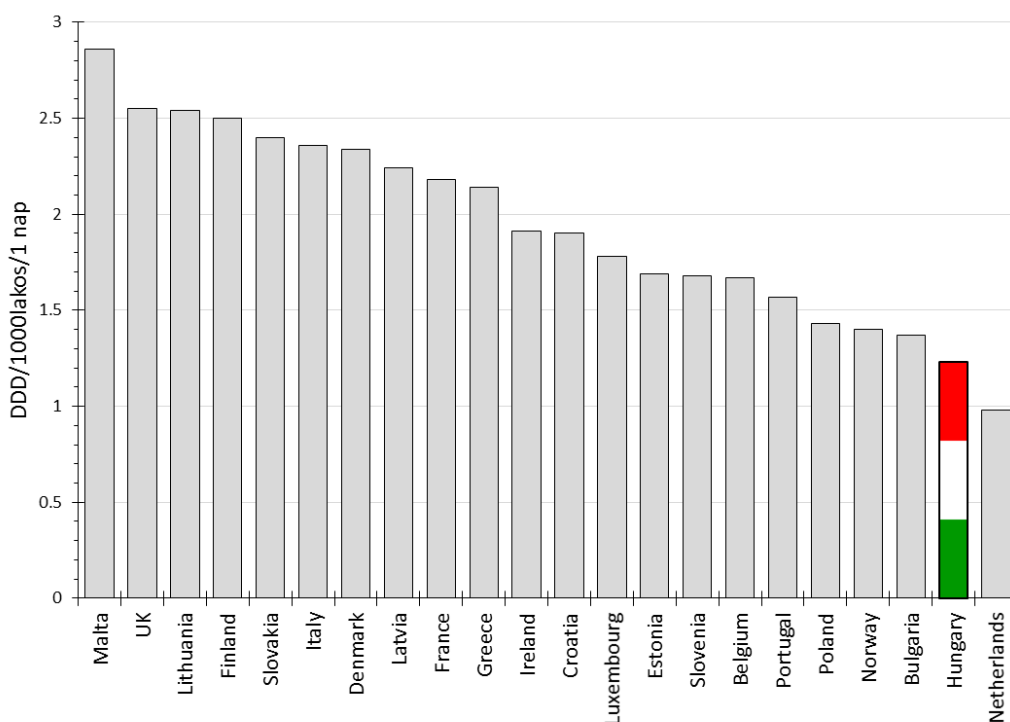
18. ábra: Kórházi antibiotikum-felhasználás földrajzi megoszlása Európában (2015)



Forrás: ECDC (ESAC-Net)

Különösen jól szemlélteti az alacsony magyarországi fogyasztást az európai országok DID indikátor (DDD / 1000 lakos / nap) szerinti besorolása, mely a 19. ábrán látható.

19. ábra: Kórházi antibiotikum-felhasználás az egyes európai országokban (2015)

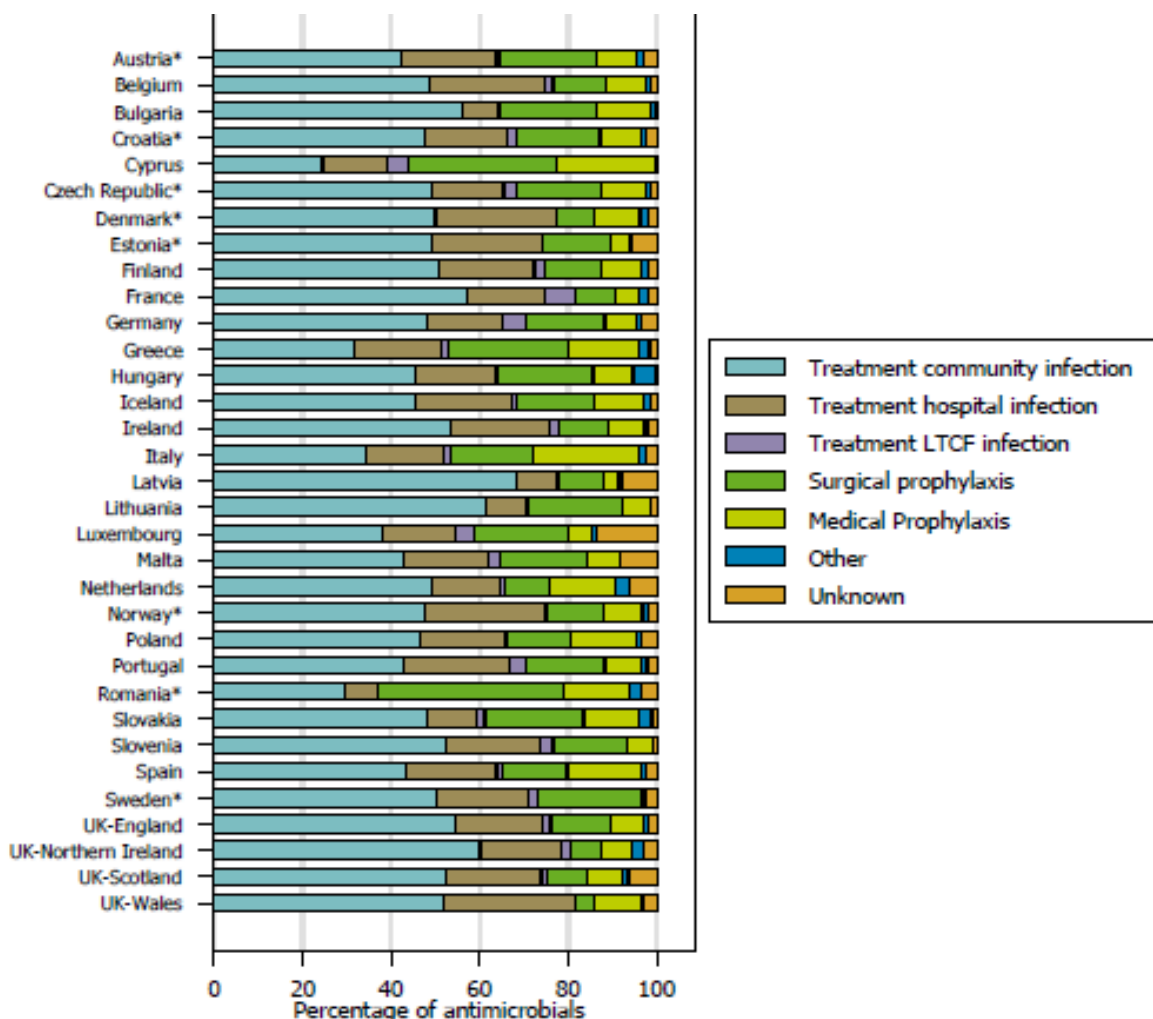


Forrás: ECDC (ESAC-Net)

A kórházi szektorban az összes antimikrobás szer felhasználása többféle indikációs cézzal történik. Alapvetően 2 nagy indikációs csoportot különítünk el: terápiás és profilaktikus [35]. Mindkettő tovább bontható: a terápiás célú felhasználás elkülöníthető aszerint, hogy területen szerzett, de súlyossága miatt hospitalizációt igénylő esetről van szó, vagy kórházi ellátás során szerzett nozokomiális infekciót, vagy krónikus ellátást nyújtó, hosszú ápolási idejű intézményben szerzett infekciót kezelnek. A profilaktikus alkalmazás alapvetően belgyógyászati és sebészeti profilaxisra osztható. Ezekre a szempontokra bontva a 2011-2012-es európai PPS során a résztvevő tagországok kórházi antimikrobás szer fogyasztása igen változatos képet mutatott (20. ábra).

A magyarországi adatokat tekintve az antimikrobás szerek több mint 40 százalékát területen szerzett, de kórházi ellátást igénylő betegek kapták. Az antimikrobás szer-alkalmazások harmada profilaktikus céllal történt. Kiemelendő az egyéb indikációs célú kategória, mely közel 5 százalékát (4,9%) tette ki az összes szer-alkalmazásnak Magyarországon. A vizsgálat lebonyolítása során a képzett infekciókontroll szakemberek abban az esetben sorolták ide az alkalmazást, ha az indikáció nem volt tisztázott vagy besorolható a fent említett kategóriákba a betegellátó osztályon. A vizsgálat szigorú protokollja mellett ez az adat indokolatlanul magas. Alapvető, hogy az antimikrobás szerek adagolása megfontoltan, pontos indikáció alapján történjen.

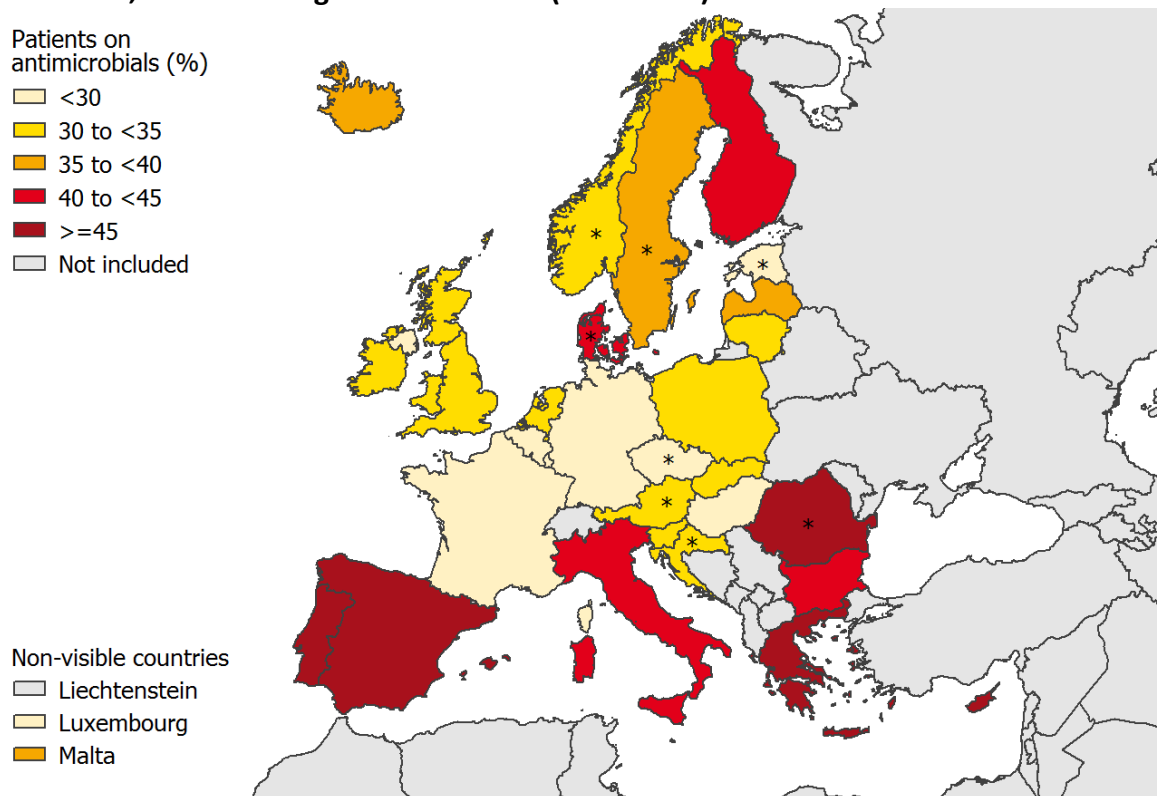
20. ábra: Antimikrobás szerek indikáció szerinti megoszlása a PPS vizsgálatban résztvevő országokban (2011-2012)



Forrás: ECDC PPS 2011-2012

Az európai PPS eredményeit tekintve az akut ellátást biztosító kórházakban az antibiotikum-felhasználás prevalenciája terén Magyarország a legalacsonyabb kategóriába tartozik. A betegek kevesebb, mint 30 százaléka részesült a pont-prevalencia vizsgálat napján antimikrobás kezelésben (21. ábra).

21. ábra: Antimikrobás szer-használat prevalenciája az akut ellátást biztosító európai kórházakban, a kezelt betegek százalékában (2011-2012)

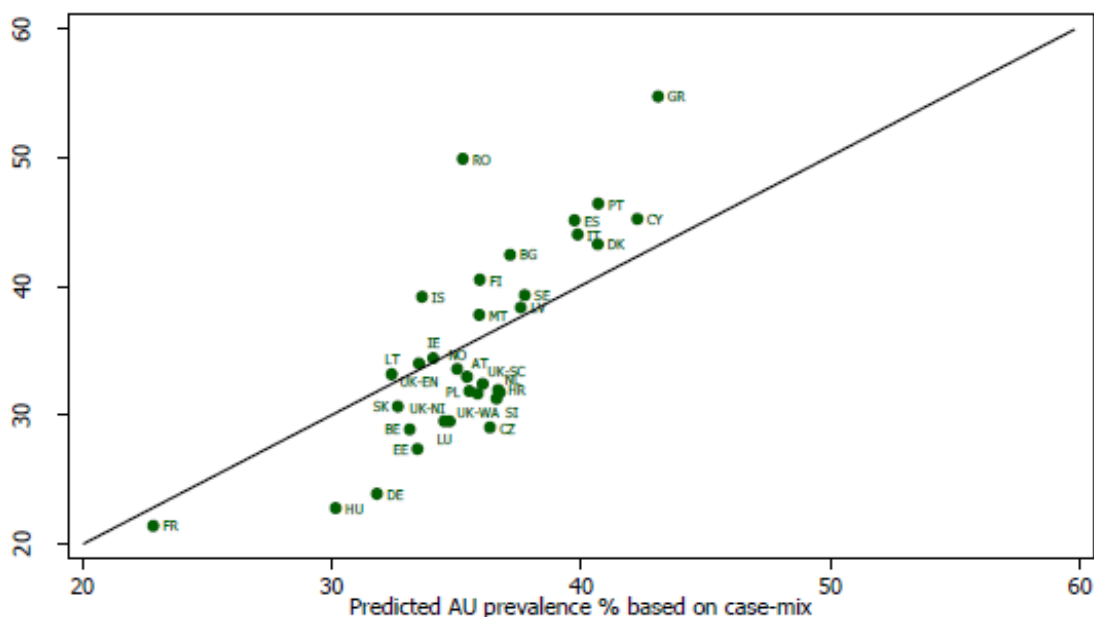


Forrás: ECDC PPS 2011–2012

Még további adatgyűjtésre és tisztázásra vár, hogy a magyarországi alacsony felhasználás valós, optimális mértékű-e. Lehetséges, hogy az alacsony felhasználás mögött antibiotikum-hozzáférésbeli hiány vagy aluldozírozás van. Ez utóbbinak rezisztencia-indukáló hatása jól ismert [36-40]. Jelenleg Magyarországon nem áll rendelkezésre olyan felmérési eredmény, indikátor, amely az antibiotikum-használat helyességéről, megfelelőségéről adna információt. Az empirikus antibiotikum-alkalmazásnak az egyik nagy hazai oktató kórházban lebonyolított auditja során 21 százalékban találtunk dozírozási hibát, amely minden esetben a szer aluldozírozása volt [41].

Erre a kérdéskörre bizonyos mértékben közvetett bizonyítékul szolgál az európai PPS vizsgálat azon fejezete, melyben összevetették a kezelt betegek case-mix indexe alapján készült prediktív antibiotikum fogyasztást a valós (mért) értékkel. A statisztikai módszer (többszörös regresszió számítás) során figyelembe vették a betegség típusa és súlyossága mellett a kórház méretét, típusát is. A 22. ábrán a résztvevő országok standardizált antimikrobászser-fogyási hányadosát az ország nemzetközi kezdőbetű jelzése melletti ponttal tüntették fel. Optimális esetben a hányados értéke 1. Abban az esetben, ha a valós és a prediktív szerhasználat megegyezett, a pont a vonalon, vagy a közelében helyezkedik el. Minél kisebb a pont távolsága az egyenestől, annál közelebb van a megfigyelt (mért) prevalencia a beteg súlyossági állapotán alapuló prediktív prevalenciához. Magyarországon a hányados 0,76, nem optimális. A betegek case-mix indexe alapján magasabb antibiotikum-prevalencia lenne elvárható.

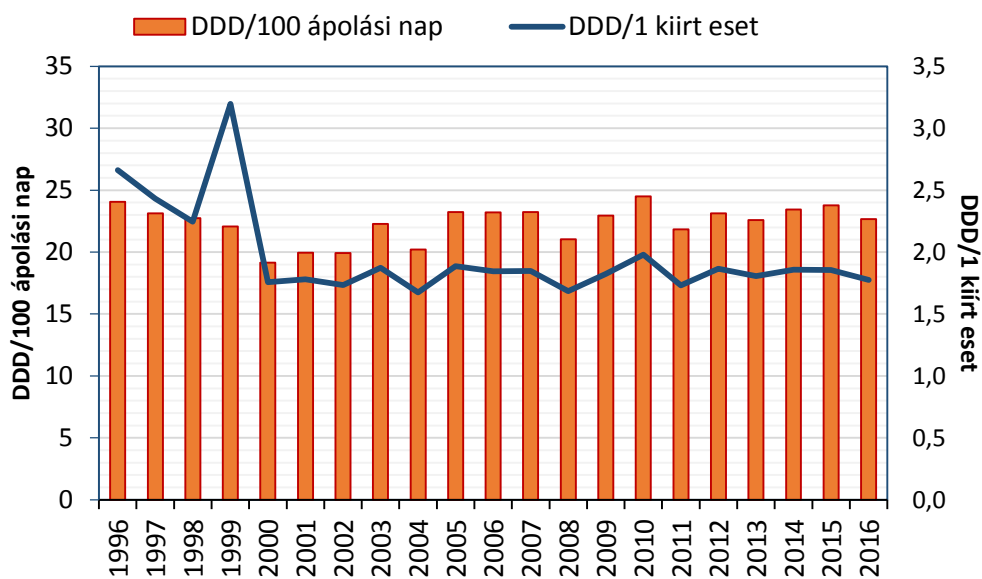
22. ábra: Az európai PPS (2011-2012) résztvevő országainak standardizált antimikrobászser



Forrás: ECDC PPS 2011-2012

A kórházi antibiotikum-felhasználás trendjét betegforgalmi adatokra vonatkoztatva (23. ábra) megállapítható, hogy az kiegyensúlyozottnak mutatkozott, eltekintve az 1999. évben, vélhetően a súlyos influenzajárvány miatt kiugró antibiotikum-alkalmazástól.

23. ábra: Hazai kórházi antibiotikum-alkalmazás betegforgalmi adatokra standardizálva



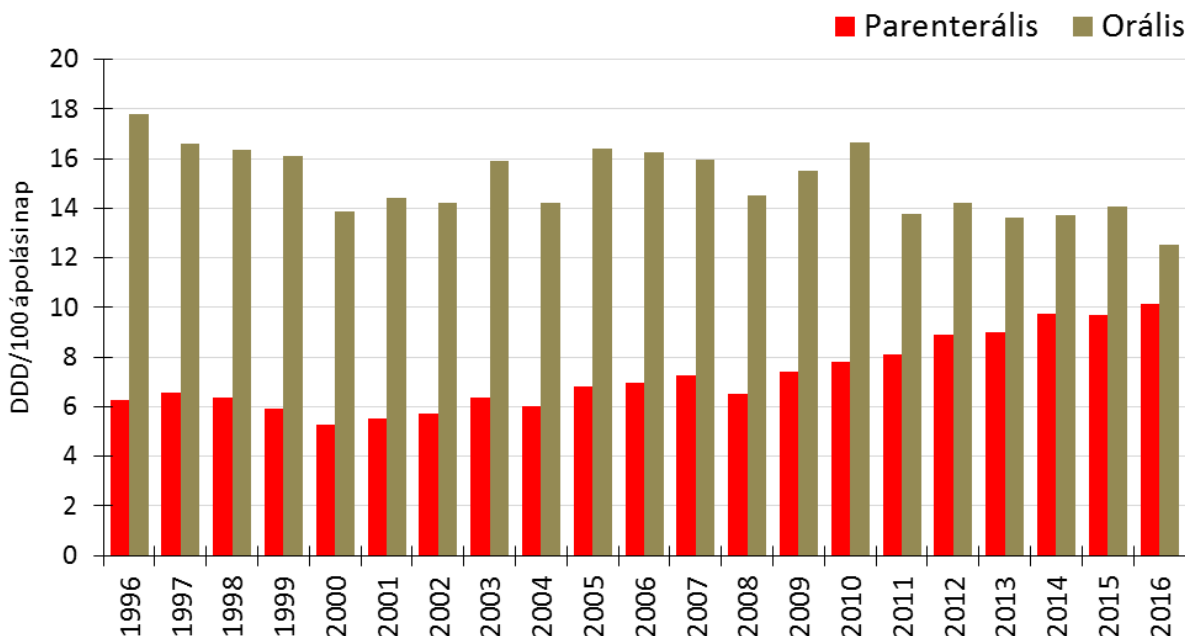
Forrás: IMS Health (antibiotikum-fogyás), OEP (betegforgalom)

A 2016-ban 100 ápolási napra vonatkoztatott 22 DDD érték (piros oszlop), azt jelenti, hogy 100 ápolási naponként 22 ápolási napon adtak antibiotikumot átlagos dózisban (vagyis a legegyszerűbb esetet feltételezve egy adott nap 100 fekvő beteg közül 22 kapott antibiotikumot, átlagos dózisban). A másik betegforgalmi változóra standardizált egységben kifejezett antibiotikum fogyasztás (1,78 DDD / 1 elbocsájtott beteg 2016-ban) pedig azt jelenti, hogy átlagosan minden kórházból távozott betegre közel két napos (átlagos dózisú) antibiotikum-kúra jutott.

A kórházi antibiotikum-felhasználás összetétele

A szisztémás antibiotikumok felhasználásának zömét a 2010 előtti években az orális készítmények adták, napjainkban a parenterális szerek részesedésének folyamatos emelkedését (1996: 26,4%; 2016: 44,7%) figyelhetjük meg (24. ábra). Ennek hátterében egyrészt az orvostudomány fejlődése áll. Egyre nő azon súlyos betegek száma, akik ma már megmenthetők a korszerű ellátásnak köszönhetően. A másik lehetséges oki tényező a betegek súlyosabb állapota a kórházi felvétel idejében. Az ellátásra szoruló betegek között egyre nagyobb számban vannak súlyos állapotban lévő, multi morbid páciensek, illetve az alapbetegségük, vagy a terápiás beavatkozásoknak köszönhetően immundeficiens betegek. Súlyos infekciójuk megköveteli a gyorsabban ható parenterális adagolási mód alkalmazását. Az európai PPS összesített adatai szerint az antibiotikum-alkalmazás 70,6 százalékban parenterális volt az európai akut ellátást nyújtó kórházakban.

24. ábra: Kórházi antibiotikum-felhasználás gyógyszerforma szerint

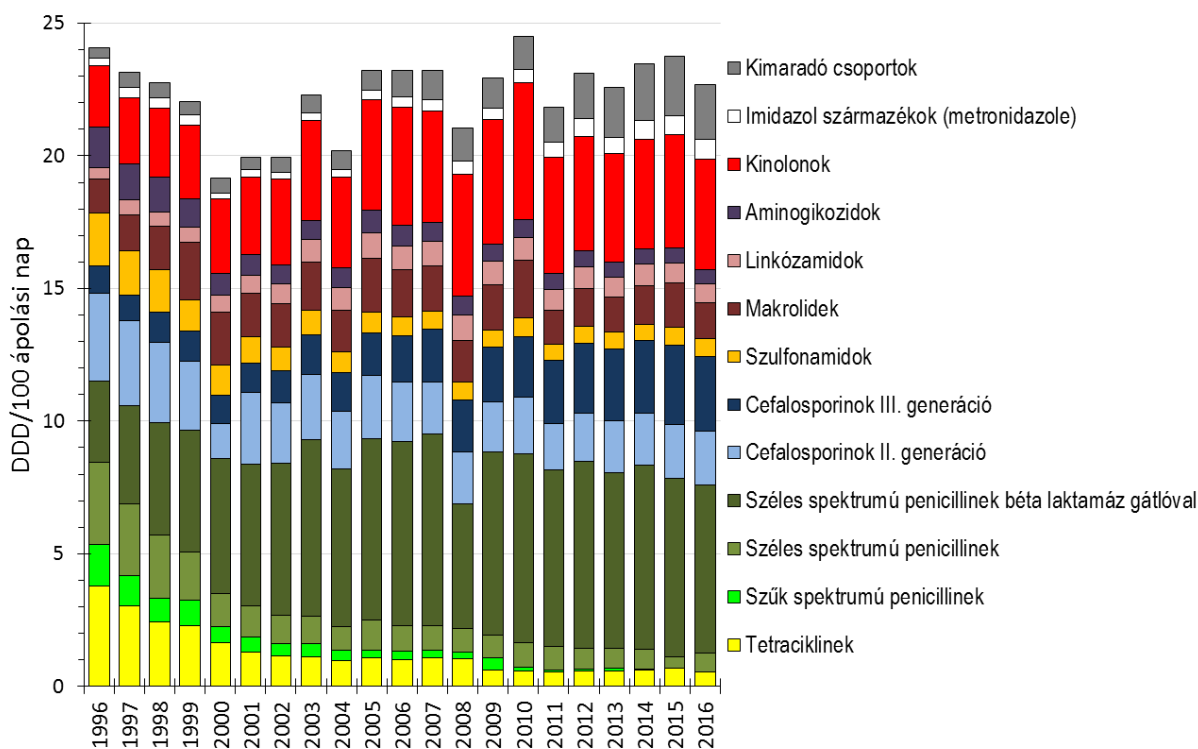


Forrás: IMS Health

Az egyes antibiotikum-csoportok évenkénti relatív részesedése a kórházi antibiotikum-felhasználásból a 25. ábrán követhető nyomon. A kórházi antibiotikum-felhasználásból a béta-laktám antibiotikumok részesedése mindvégig domináns. Az ábrán a továbbiakban még nyomon követhető sajnálatos tény a szűk spektrumú penicillinek kiszorulása, a második generációs cefalosporin készítmények csökkenő felhasználása, a penicillin-enzimgátló kombinációk, illetve a harmadik generációs cefalosporinok térnyerésével párhuzamosan.

Az egyes penicillin csoportok vonatkozásában, míg a norvégok 2015-ben több, mint 50 százalékos arányban szűk spektrumú penicillineket alkalmaztak (ATC: J01CE és J01CF), addig az adatokat jelentő európai országok közül nálunk alkalmaztak ezen penicillinekből a legkevesebbet (2016-ban 0,5 százalék alatti volt a penicillin csoporton belüli részesedésük). A szűkebb spektrumú szerek arányának alacsony volta arra enged következtetni, hogy a terápiaszűkítés (de-eszkaláció) a kórházakban nem megoldott. Bár a kristályos penicillin drámai csökkenése részben magyarázható a készítmények hazai forgalmazásának megszűnésével is, mely a könnyű hozzáférést akadályozza. Beszerzéséhez egyedi import szükséges, pedig a *Streptococcus pyogenes* okozta súlyos infekciókban a mai napig a leghatékonyabb szer. Az antibiotikum-csoportok közül az említetteken kívül a makrolid, a linkóزامid, a kinolonok és az egyéb csoportba tartozó antibiotikumok (ATC: J01X) felhasználása emelkedett.

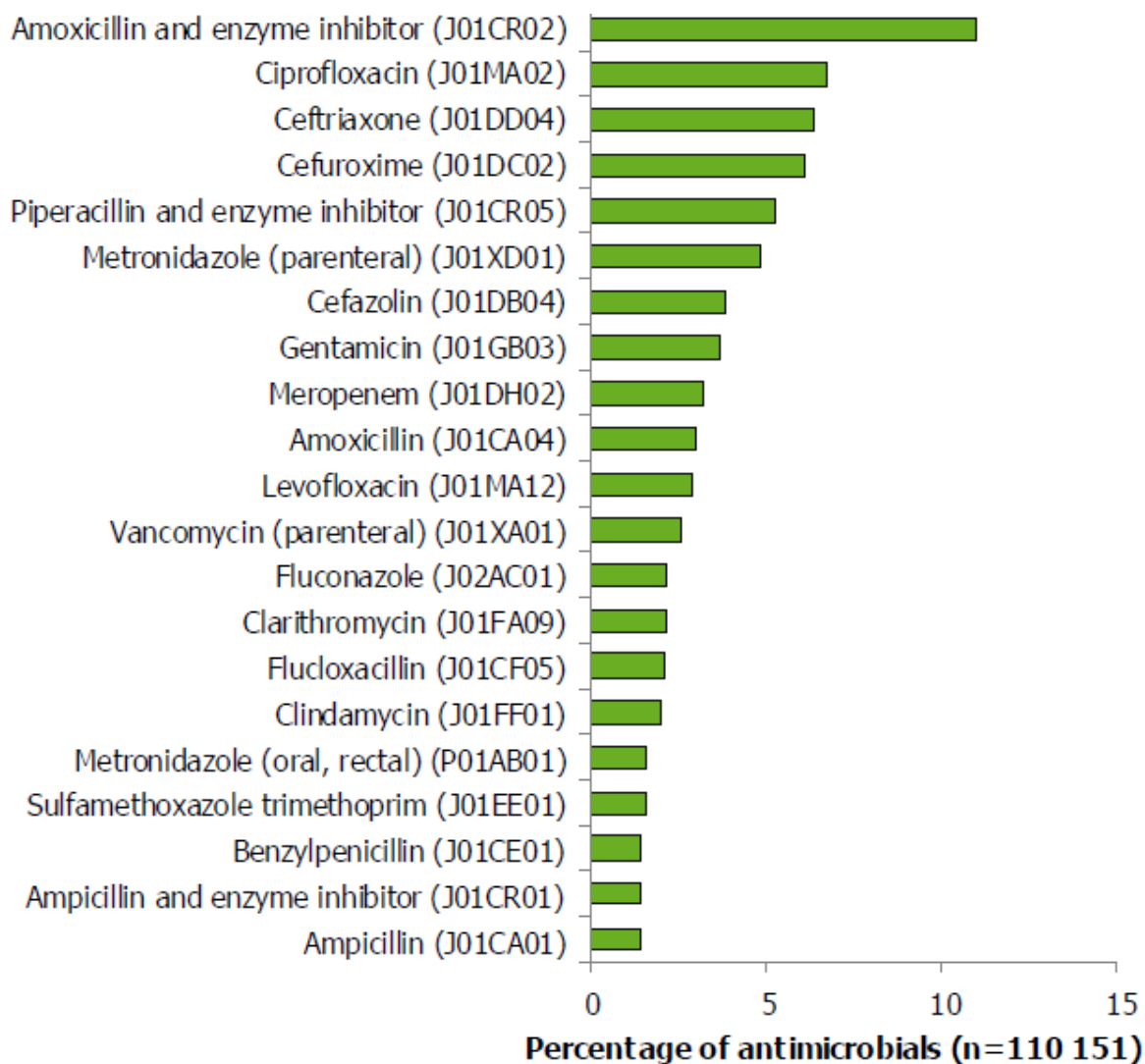
25. ábra: A kórházi antibiotikum-felhasználás összetétele antibiotikum-csoportok szerint



Forrás: ECDC (ESAC-Net)

Az európai PPS antibiotikum-felhasználási eredményei ugyancsak a béta-laktámok előretörését mutatják. A 26. ábrán az európai akut ellátást nyújtó kórházak összesített felhasználásának antibiotikum-rangsora látható a megoszlásuk százalékában.

26. ábra: Az antimikrobás szerek százalékos megoszlása az akut ellátást biztosító európai kórházakban



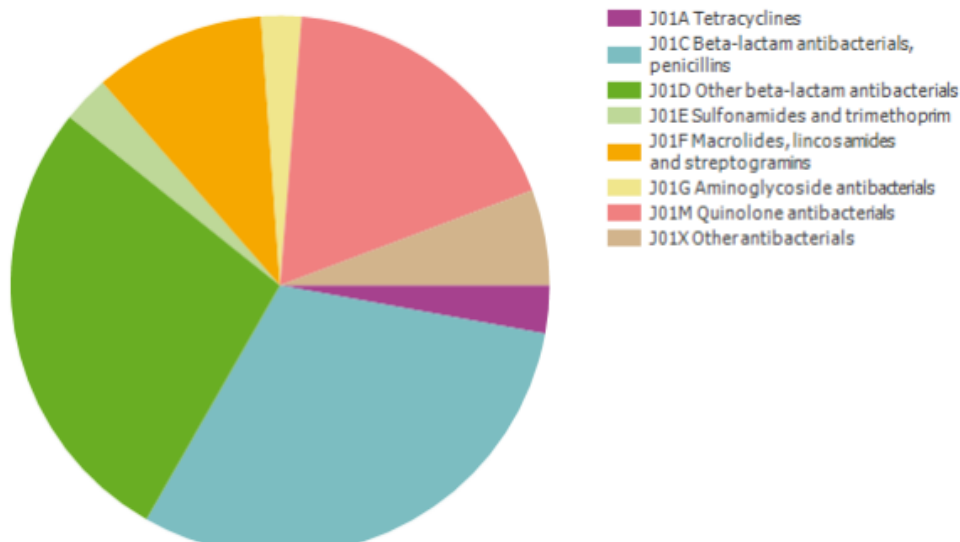
Forrás: ECDC PPS 2011–2012

A magyarországi fekvőbeteg-ellátók által felhasznált antibiotikum-csoportok megoszlását szemlélteti a 27. ábra. 2015-ben a béta-laktám antibiotikumok tették ki a magyar kórházak által felhasznált antibiotikumoknak 57,9 százalékát.

27. ábra: A szisztémás antibiotikum-csoportok (ATC J01) felhasználásának megoszlása a kórházi szektorban Magyarországon (2015)

Antimicrobial class		DDD per 1000 inhabitants and per day	Percent
ATC Code	Name		
J01A	Tetracyclines	0.035	2.9%
J01B	Amphenicols	0.000	0.0%
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	0.373	30.4%
J01D	Other beta-lactam antibacterials	0.338	27.5%
J01E	Sulfonamides and trimethoprim	0.035	2.8%
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins	0.127	10.3%
J01G	Aminoglycoside antibacterials	0.030	2.4%
J01M	Quinolone antibacterials	0.221	18.0%
J01R	Combinations of antibacterials	0.000	0.0%
J01X	Other antibacterials	0.070	5.7%
Total		1.23	100.0%

Distribution of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector in Hungary, reporting year 2015

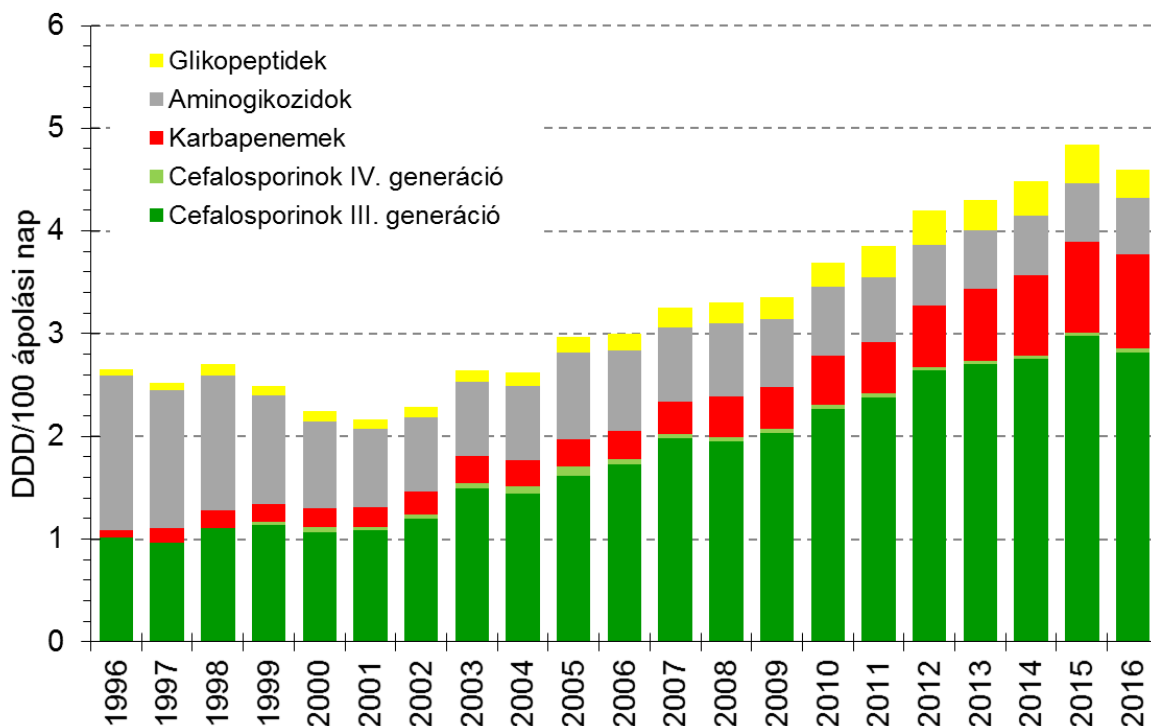


Forrás: ECDC (ESAC-Net)

A széles spektrumú antibiotikumok térnyerése összefüggésbe hozható a mikrobiológiai vizsgálatok elmaradásával. A kórokozó pontos ismeretének hiányában a terápia a kezelés egész időtartama alatt empirikus marad, emiatt a kezelőorvos meghagyja a széles spektrumú antibiotikumot. Mindez a terápiás költségek növekedésével és a széles spektrumú szer normál flóra tagjaira kifejtett kedvezőtlen hatásával jár. Az európai PPS vizsgálat a magyarországi eredményekre vonatkozó összefoglalójában kiemeli, hogy az egészségügyi ellátással összefüggő infekciók prevalencia adata (4,5) valószínűleg alulértékelt, mivel limitált volt a hozzáférés mikrobiológiai eredményekhez. A 498 nozokomiális infekcióban szenvedő beteg vizsgálata során csupán 41,4 százalékban állt rendelkezésre mikrobiológiai eredmény [5].

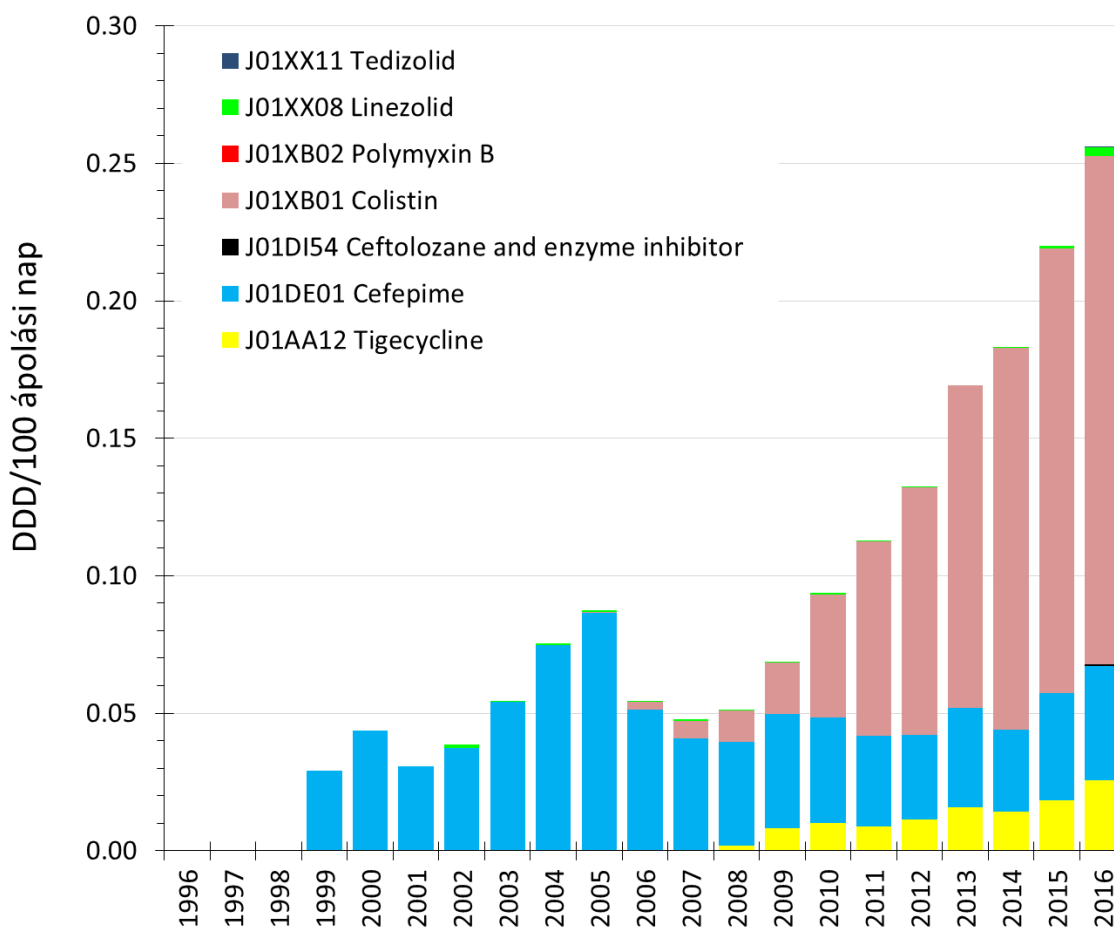
Az ún. kórház-specifikus antibiotikumok, illetve a WHO által definiált rezerv antibiotikumok felhasználása (28. ábra) fokozatos emelkedést mutatott, előbbi a harmadik és negyedik generációs cefalosporinok, karbapenemek és glikopeptidek, utóbbi a tigecyclin és a colistin növekvő felhasználása miatt (29. ábra). Ez utóbbi szerek használatának emelkedése háttérben a multirezisztens kórokozók elterjedése áll.

28. ábra: A kórház-specifikus antibiotikumok felhasználásának alakulása hazánkban (1996-2016)



Forrás: IMS Health

29. ábra: A rezerv antibiotikumok felhasználásának alakulása hazánkban (1996-2016)

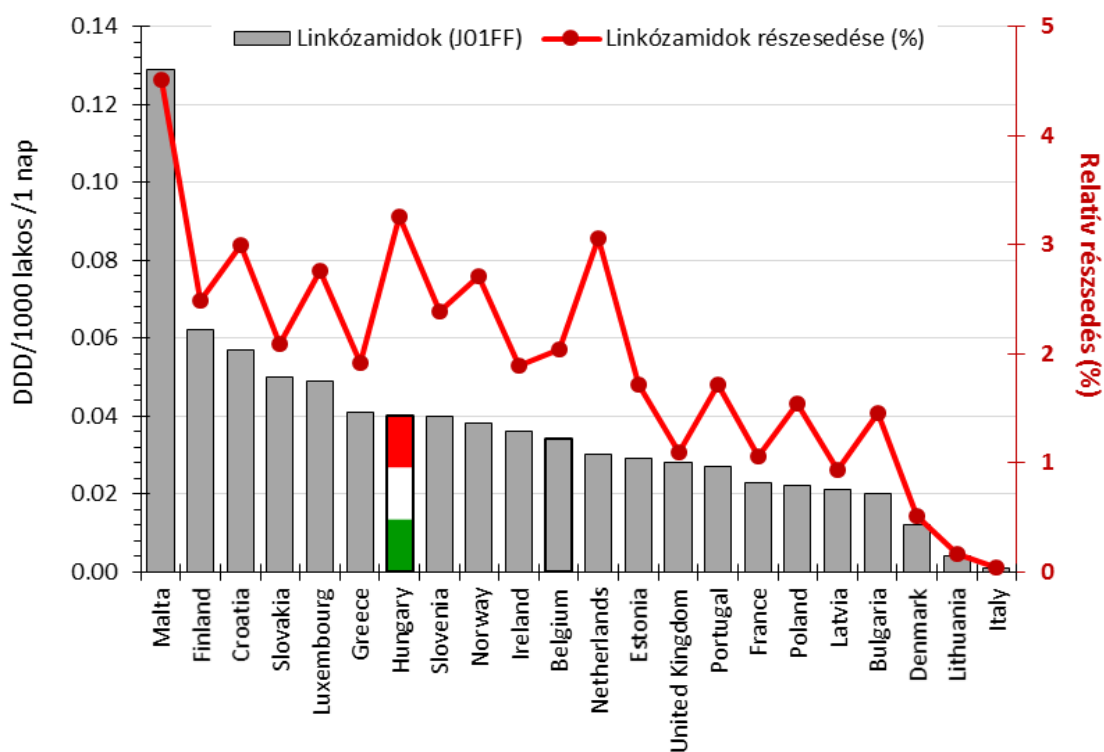


Forrás: IMS Health

Nemzetközi összehasonlításban a linkózamidok (clindamycin), penicillin-enzimgátló kombinációk és a metronidazol magas, valamint a fluorokinolonok kiugró (nemzetközi viszonylatban a legmagasabb) relatív felhasználása emelendő ki (30-32. ábrák).

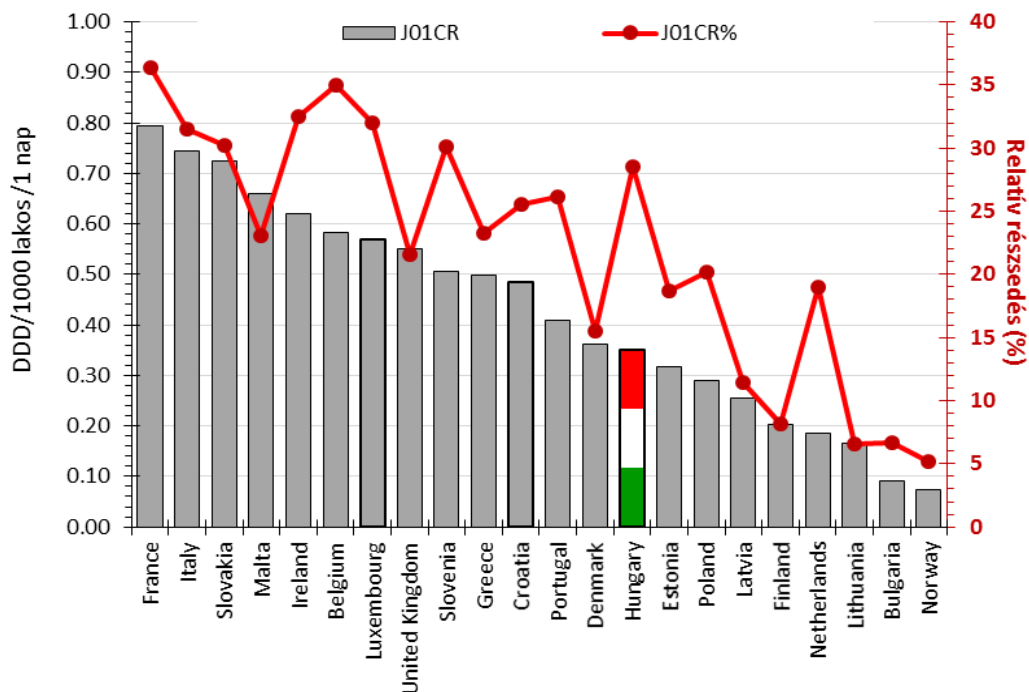
A clindamycin növekvő felhasználása a kórházi szektorban valószínűleg a csont-ízületi infekciókban terápiás szerként betöltött növekvő szerepének köszönhető, míg a járóbeteg szektorban leginkább fogászati alkalmazása emelendő ki [42].

30. ábra: A linkózamidok abszolút és relatív felhasználása az európai országokban (2015)



Forrás: ECDC (ESAC-Net)

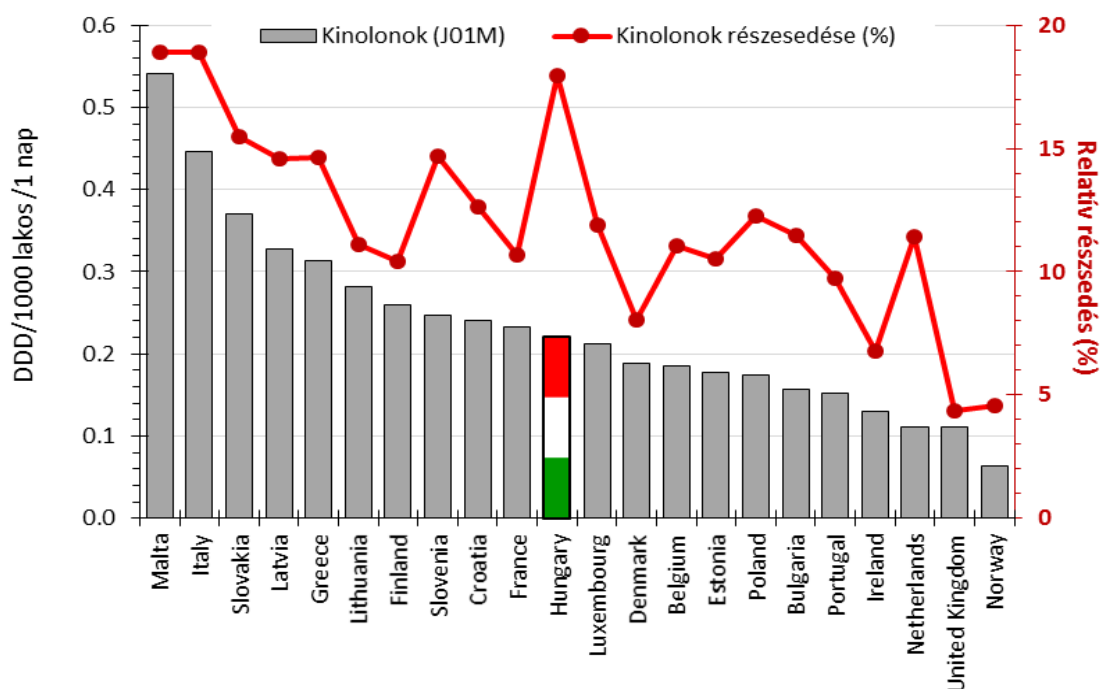
31. ábra: A penicillin-enzimgátló kombinációk abszolút és relatív felhasználása az európai országokban (2015)



Forrás: ECDC (ESAC-Net)

A penicillin és enzimgátló kombinációk (elsősorban az amoxicillin-klavulánsav) nagymértékű felhasználását az erős marketingtevékenységen túl magyarázza egy sajnálatos tényt követő beidegződés is: „önálló” amoxicillin készítmény hazánkban három évvel később került forgalomba, mint a szélesebb spektrumú, klavulánsavval kombinált verziója. Az amoxicillin-klavulánsav térnyerése nem magyarázható a rezisztencia trendekkel, hiszen az egyik leggyakoribb légúti kórokozó, a pneumococcusok penicillin rezisztenciája egyrészt nem emelkedett, másrészt az nem is béta-laktamázhoz kötött [43]. Szerepet játszhat a túlhasználatban a bakteriológiai vizsgálatok alacsony volta és ezzel összefüggésben a terápia empirikus jellegének fenntartása az egész kezelés folyamán.

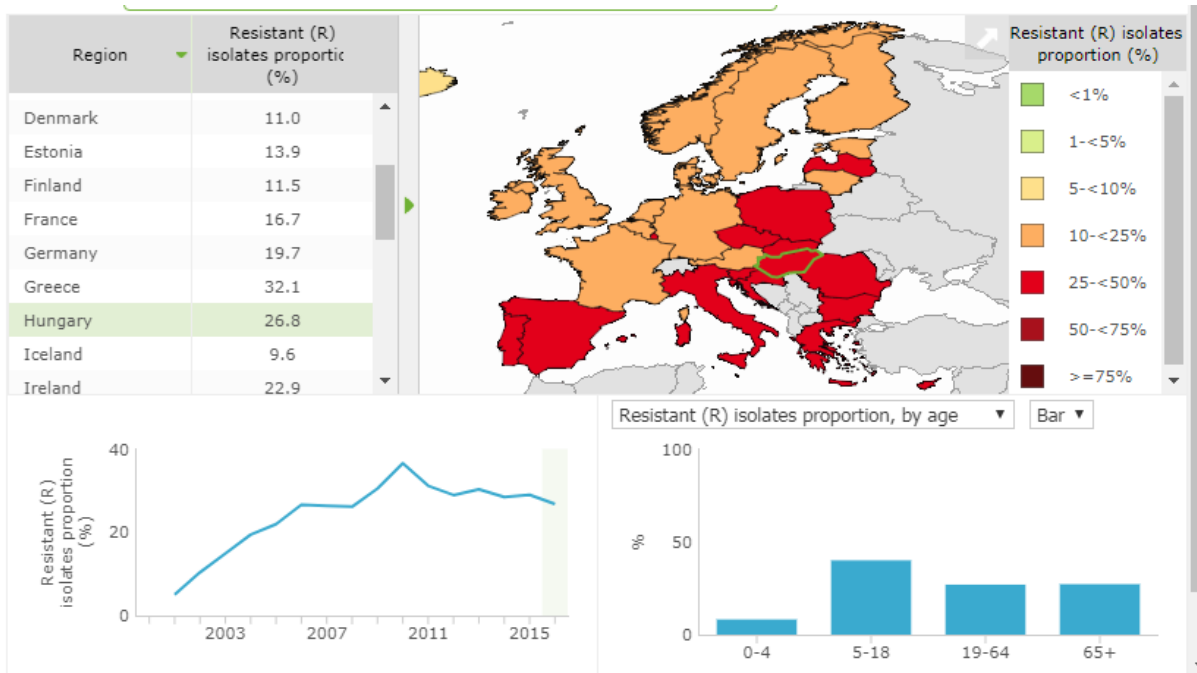
32. ábra: A kinolonok abszolút és relatív felhasználása az európai országokban (2015)



Forrás: ECDC (ESAC-Net)

A magas arányú fluorokinolon-felhasználás pontos oka ismeretlen, valószínűleg több tényező is hozzájárul: helytelen indikációk, „rajtafelejtett” kezelések, a streamlining hiánya és az erős bevezető marketingtevékenység egyaránt okozhatták. Az adott, fluorokinolon alkalmazásban részesedett betegnél a normál baktériumflóra károsodása miatt nagyobb a rizikója a *Clostridium difficile* fertőzésnek. Részben a magas fluorokinolon alkalmazás állhat tehát annak hátterében, hogy a *Clostridium difficile* fertőzések hazai aránya rendkívül magas az európai PPS felmérés szerint [5]. Mindezen felül a fluorokinolonok rezisztencia-indukáló hatása az egyik legkifejezettebb az antibiotikumok közül [44-46], így nem meglepő, hogy hazánkban az invazív izolátumok fluorokinolon-rezisztenciája minden vizsgált baktériumtörzs esetén magasabb, mint az európai átlag [47]. Az *Escherichia coli*, mint indikátor baktérium törzseinek fluorokinolon-rezisztencia mértéke látható a 33. ábrán. Magyarországon az invazív *E.coli* izolátumok több mint negyede rezisztens a kinolon antibiotikum-csoportra. A fiatal korosztály érintettsége különösen aggasztó.

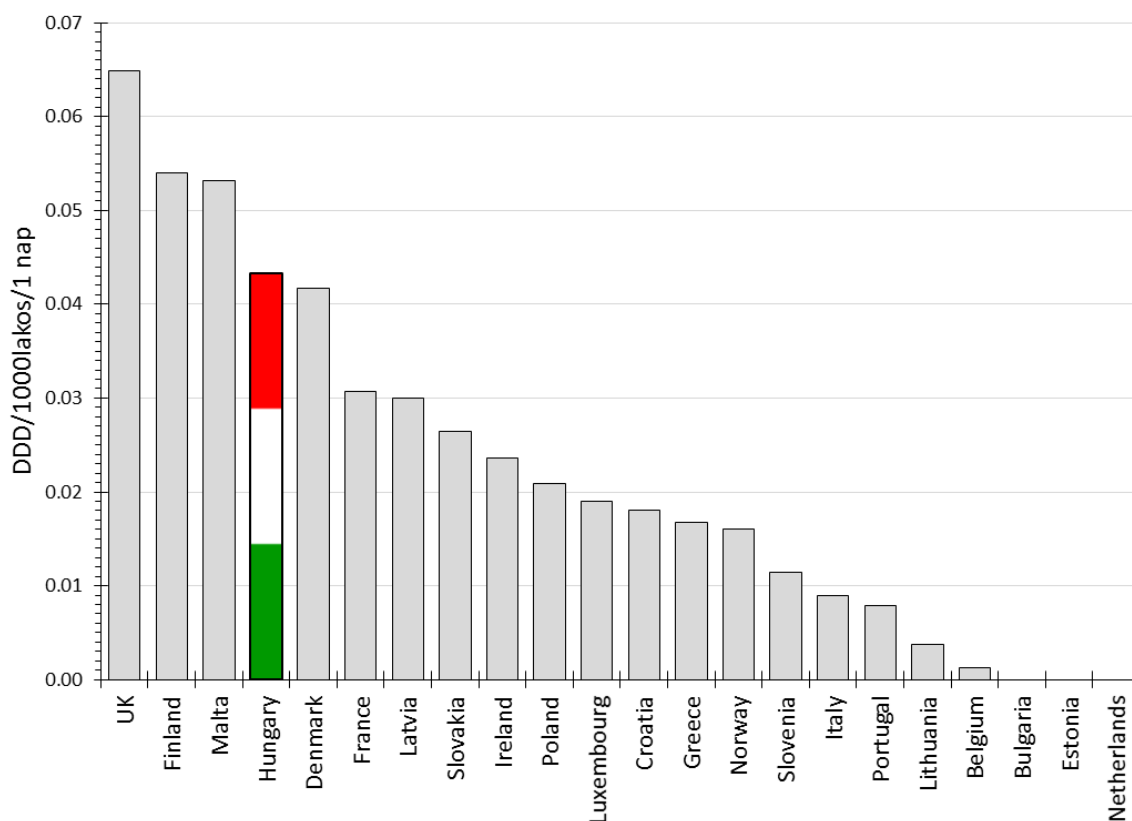
33. ábra: *Escherichia coli* kinolon-rezisztenciájának mértéke az európai országokban (2016)



Forrás: ECDC EARS-net

A metronidazol egy speciális csoportot képvisel az antimikrobás szerek között. Míg az intravénás készítmény a WHO ATC beosztás szerint a J01 csoportba tartozik, mint szisztémás, antiinfektív szer, addig az orális készítmény a P csoportba, a féregűző és parazitaellenes szerek közé. A magas és növekvő metronidazol-felhasználás háttérében a nőgyógyászati és sebészeti alkalmazás mellett a magas *Clostridium difficile* infekciószám áll.

34. ábra: Orális metronidazol-felhasználás hazánkban, és Európa más országaiban (2015)



Forrás: ECDC (ESAC-Net)

A legutóbbi, 2016-os évre vonatkozó hazai antibiotikum toplista (3. táblázat) jól szemlélteti, hogy a kórházi antibiotikum-felhasználás meglehetősen homogén, hisz az amoxicillin-klavulánsav önmagában a kórházi antibiotikum-felhasználás majd’ 30 százalékáért felelt. A harmadik generációs cefalosporin-készítmények előtérbe kerülése a toplistán szintén megfigyelhető, hisz a 2016. évben a ceftriaxon a második legnagyobb mennyiségben alkalmazott hatóanyag volt a kórházi szektorban. Kiemelendő még, hogy a 3. és 5. helyen szereplő kinolon antibiotikumok együttesen a kórházi fogyás 15 százalékát tették ki.

3. Táblázat. A hazai kórházi antibiotikum-felhasználás toplistája (2016)

ATC kód	Hatóanyag	DID	%	kumulatív %
J01CR02	amoxicillin és enzim gátló	6,07	26,78	26,78
J01DD04	ceftriaxon	2,49	10,96	37,74
J01MA02	ciprofloxacín	2,11	9,33	47,07
J01DC02	cefuroxim	2,01	8,88	55,95
J01MA12	levofloxacín	1,25	5,51	61,45
J01FA09	clarithromycin	0,98	4,34	65,79
J01XD01	metronidazol iv	0,75	3,32	69,11
J01FF01	clindamycin	0,71	3,15	72,26
J01EE01	sulfamethoxazol- trimethoprim	0,67	2,95	75,20
J01DB04	cefazolin	0,58	2,55	77,75
J01		22,67		

A kórházi antibiotikum-felhasználás következményei

A hazai fekvőbeteg-ellátó szektorban történő antibiotikum-használat nem kívánatos hatásai összetettek és a különböző tényezők egymással is kapcsolatban vannak. Az alábbiakban a legfontosabb három témakörben elemezzük a következményeket.

- A rezisztencia emelkedése, multirezisztens törzsek kialakulása
- *Clostridium difficile* okozta egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések
- Többlet-költségek (becslés szakirodalmi adatok alapján)

A rezisztencia emelkedése, multirezisztens törzsek kialakulása

Bár a rezisztencia problémaköre minden kórokozócsoportot érint, a legnagyobb népegészségügyi jelentőséggel egyes baktériumok antibiotikumokkal szemben kialakult rezisztenciája bír mind hazánkban, mind világszerte. A rezisztencia-helyzet változását ezen úgynevezett indikátor baktériumokon kell nyomon követni [48]. A multirezisztens kórokozók (MRK) [49] létrejöttében alapvető szerepet játszik a helytelen antibiotikum-alkalmazás, melynek következtében a rezisztens egyedek szelekciós előnyhöz jutnak és elszaporodnak. Az általuk okozott fertőzések terjedésében pedig döntő az infekciókontroll elégtelen működése, az előírások hiányos betartása. Az MRK baktériumok terjedését és a rezisztens törzsek fennmaradását számos más tényező is befolyásolja. Az általuk okozott fertőzések, bár minden egészségügyi ellátási szinten és intézménytípusban (pl. járóbeteg-szakrendelő, krónikus ellátást nyújtó intézmény) kezelt betegeknél előfordulnak, leggyakoribbak a fekvőbeteg-ellátó intézményekben [50].

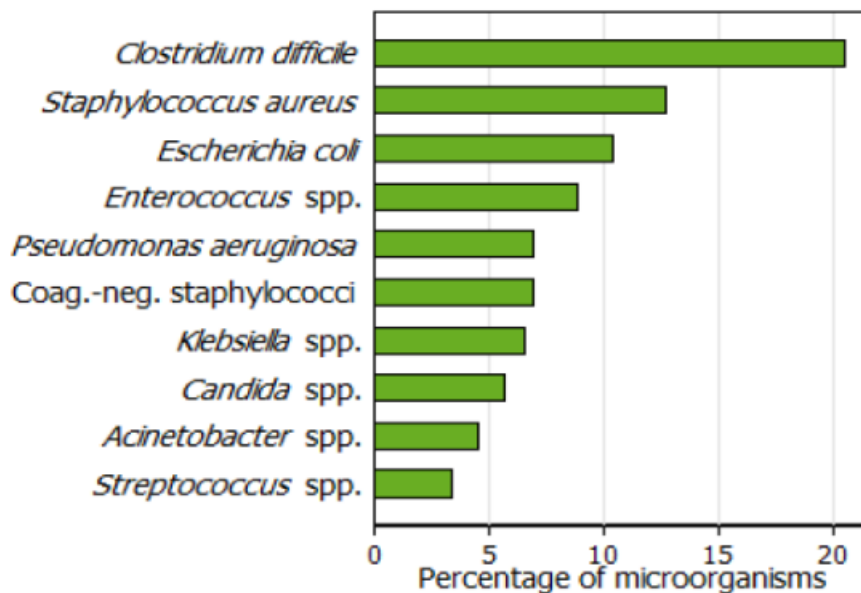
A fekvőbeteg-ellátó intézményeknek 2006 szeptembere óta jelentési kötelezettsége van a jogszabályban meghatározott multirezisztens kórokozók által okozott nozokomiális fertőzésekre vonatkozóan. Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés kritériumainak meghatározása a 2012/506/EU Bizottsági Végrehajtási Határozat [51] mellékletében szereplő esetdefiníciók szerint történik. Az esetdefiníciókat az Epinfo 21. évf.1. különszáma tartalmazza [52]. A multirezisztens baktériumok közül különösen veszélyesek a kombinált rezisztenciát hordozók. Különösen az *Escherichia coli* fluorokinolonokra, 3. generációs cefalosporinokra és aminoglikozidokra kapcsoltan rezisztens egyedei, az *Acinetobacter baumannii* és a *Pseudomonas aeruginosa* carbapenemekre, fluorokinolonokra és aminoglikozidokra rezisztens törzsei okoznak nagy problémát. A számuk 2013-ban jelentősen megemelkedett. Különösen veszélyes a nozokomiális úton való terjedésük, mivel elsősorban egy-egy klónhoz (szoros rokonságban álló egyedek) tartozó törzsek terjedéséről van szó. Hazai és nemzetközi kutatások is megerősítették, hogy a fluorokinolon típusú antibiotikumok igen erős szelekciós nyomást képesek gyakorolni és szerepük van az ilyen multirezisztens, igen életképes klónok létrejöttében. A Gram-negatív baktériumokon kívül a fluorokinolon szelekciós hatás az MRSA-nál és a *Clostridium difficile* esetében is megfigyelhető [53, 54]. A kombinált rezisztenciát hordozó kórokozók terjedése az általános rezisztencia-helyzet romlásához vezet.

A multirezisztens kórokozók által okozott egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések jelentő rendszerébe 2016 évben 92 fekvőbeteg- ellátó intézmény 164 telephelyén előfordult fertőzésről küldött adatokat. A 2016-ban bejelentett 4830 fertőzés emelkedést mutat a 2015. évi esetszámhoz képest. A jelentő intézmények betegforgalmát figyelembe véve 2016-ban az MRK fertőzések országos incidenciája 23,4 volt 10 000 kibocsátott betegre vonatkoztatva, míg a 100000 ápolási napra vonatkoztatott országos incidencia sűrűség 28,4 volt. Az esetszám növekedés a Gram-negatív multirezisztens kórokozók körében főként a multirezisztens *Klebsiella* (MKLE) és multirezisztens *E. coli* (MECO) okozta fertőzések emelkedésének tudható be. A Gram-pozitív kórokozók esetén a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) okozta fertőzések további emelkedése tapasztalható, illetve gyakoribbak a VRE fertőzések is. Az MRK okozta fertőzések leggyakoribb klinikai megjelenési formáinak sorrendje változatlan (húgyúti fertőzések, sebfertőzés, véráramfertőzés, pneumónia) [hivatkozás honlap OEK].

A *Clostridium difficile* okozta, egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések

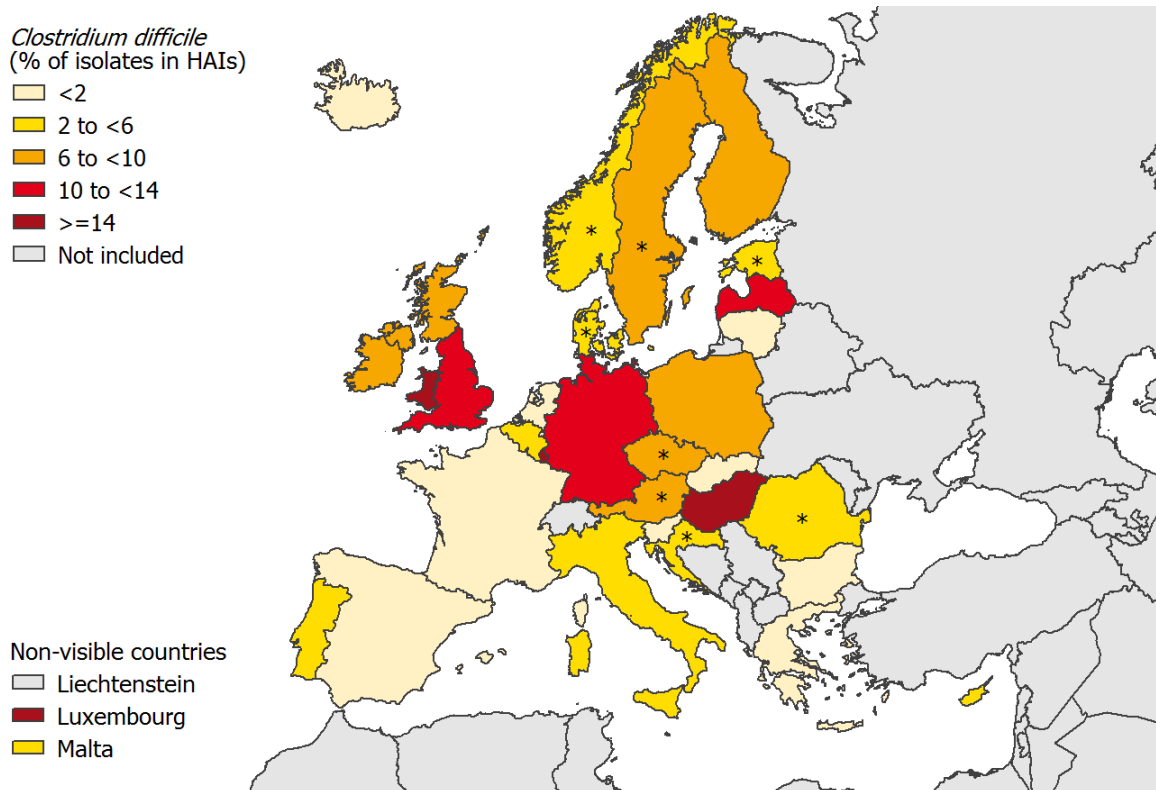
Napjainkban a betegek kórházi kezelése során előforduló, nem kívánatos jelenség a toxintermelő *Clostridium difficile* által okozott infekció, mely az idős, súlyos társbetegségekben szenvedő betegeknél fatális kimenetellel is végződhet. A betegség incidenciája az elmúlt években világszerte emelkedett, hazánkban prioritásként kezelendő népegészségügyi problémává vált. Az esetek megszorodása alapvetően az antibiotikumok helytelen és/vagy mértéktelen használatának következménye [55]. Az európai PPS vizsgálat eredményei szerint 2012-ben Magyarországon az elsőszámú nozokomiális patogén a *Clostridium difficile* volt. Ezzel a vizsgálatban résztvevő országok között a legkedvezőtlenebb helyet foglaltuk el (35-36. ábra). Az irodalmi adatok, hazai és nemzetközi kutatások eredménye szerint különösen az 027 PCR-ribotípusú, hypervirulens *C. difficile* elszaporodása a fluorokinolon túlhasználat és a nem megfelelő infekciókontroll tevékenység következménye [56].

355. ábra: A leggyakoribb nozokomiális patogének megoszlása Magyarországon



Forrás: ECDC PPS 2011-2012

366. ábra: A *Clostridium difficile* relatív gyakorisága a nozokomiális patogének között Európában (2011-2012)

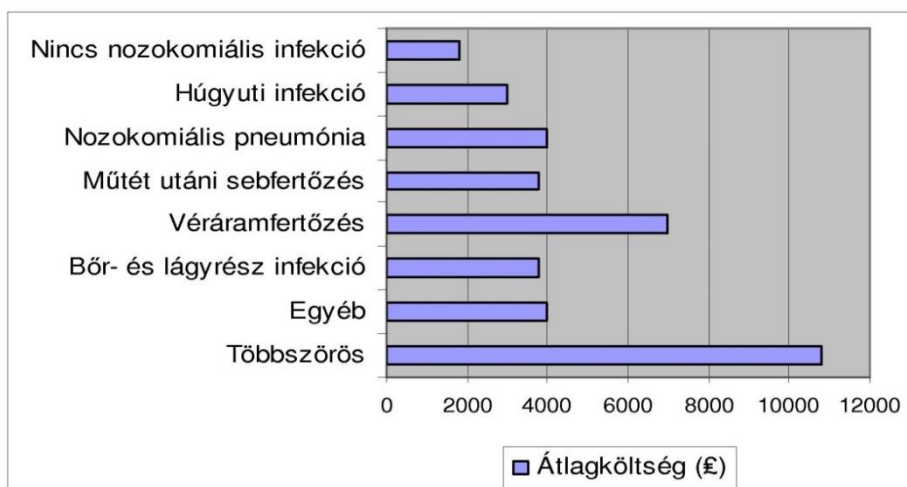


Forrás: PPS 2011-2012

Következményes többletköltségek

Jól ismert, hogy a kórházi ellátás napi költsége eltérő az ellátás típusától függően. Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések, megnövelve az ápolási időt, jelentős költségnövekedést okoznak. A nozokomiális infekciók többlet ápolási napjai, illetve az ezekhez kapcsolódó többlet-költségek függenek a fertőzés lokalizációjától. A nemzetközi adatok szerint az átlag kórházi ápolási időt egy nozokomiális húgyúti és sebfertőzés másfélszeresére növeli, míg egy beteget érintő többszörös kórházi fertőzés akár négyszeresére is emelheti. Az adatokat átlagolva elmondhatjuk, hogy a nozokomiális infekciók két és félszeresére növelik a kórházi tartózkodás idejét. Az ellátási költségek növekedését a nozokomiális infekció lokalizációja szerint mutatja a 37. ábra.

377. ábra: Az ellátási költségek növekedése a nozokomiális infekció lokalizációja szerint



Forrás: International Federation of Infection Control [57]

Hazai költségelemzések hasonló eredményekről számolnak be. Egy intenzív osztályon előfordult MRSA járvány az érintetteknek betegenként átlagosan 16 nappal nyújtotta meg az ápolási időt, amely az osztályos átlag ápolási napszámnak a háromszorosa. Mindez 2,16-szoros költségnövekedést eredményezett [58].

Nemzetközi kutatási eredmények alapján a *Clostridium difficile* infekció járulékos költsége USA dollárban számolva 2454/epizód [59]. A hazai kutatások hasonló eredményekre jutottak. A Corvinus Egyetem kutatócsoportja szerint a hazai esetek költsége 130-500 ezer Ft/kórházi eset [60]. Szintén hazai kutatások szerint a *Clostridium difficile* infekció betegségterhe nagy és az ellátási költségek igen magasak, mert közel 20 százalékos a rekurrencia a metronidazol vagy vancomycin kezelés után. Emiatt a terápiás költségek a többszörösére is nőhetnek [61].

Multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* által okozott nozokomiális infekció költsége betegenként a 4 millió forintot is elérheti intenzív osztályon [62].

Az antimikrobás szerek használatával kapcsolatos ismeretek

A Szegedi Tudományegyetem Népegészségtani Intézetének kutatói vizsgálták a lakosság, az orvosok és gyógyszerészek, valamint az orvostanhallgatók antibiotikum-használattal kapcsolatos ismereteit, kérdőíves módszerrel. A válaszadó lakosság körében számos ismeretbeli hiányosságot (indikáción kívüli antibiotikum-szedés, a tünetek elmúltával az antibiotikum terápia abbahagyása a megkérdezettek 35 százaléka szerint) és helytelen attitűdöt azonosítottak (a válaszadók 5 százaléka próbálkozott már orvosi vény nélkül antibiotikumot venni, közülük 40 százalék kapott is; a megkérdezettek 35 százaléka kapott tanácsot, hogy feleslegesen ne szedjen antibiotikumot, de 12 százalékuk nem fogadta meg). A megkérdezett orvosok 7 százaléka szerint nem probléma az antibiotikumok helytelen használata, és nem tartják fontosnak az azzal kapcsolatos beteg tájékoztatást. Az orvosok 30

százaléka nem érzi fontosnak a kórokozók kitenyésztését a megfelelő terápia kiválasztása érdekében. Az orvosok 25 százalékának gyógyszerfelírási szokásait, valamint a gyógyszerészek 46 százalékának gyógyszerkiadási szokásait a betegek temperamentuma alapvetően befolyásolja. A gyógyszerészek 29 százalékánál előfordult, hogy vény nélkül is kiad antibiotikumot, és a megkérdezettek 7 százaléka szerint ez nem gond [63].

Az orvostanhallgatók közül a felmérésben 513-an vettek részt a II-V. évfolyamokról. A hallgatók helyes antibiotikum-használat iránti elkötelezettsége folyamatosan nőtt a II-IV. évfolyamokban, míg az V. évnél stagnálást/visszaesést tapasztaltak. A tudás felmérésére irányuló mikrobiológiai, népegészségtani és infektológiai kérdéseket is feltettek a hallgatóknak. Annak ellenére, hogy szignifikáns tudás-gyarapodást tapasztaltak a magasabb évfolyamoknál, még az V. évesek is átlagosan csak a kérdések felére tudták a megfelelő választ. A kutatók megállapították, hogy a végzős orvostanhallgatók fertőző betegségekkel kapcsolatos elméleti tudása és attitűdje elmarad a kívánatostól [64].

Megbeszélés

Összefoglalásképp megállapítható, hogy míg az antibiotikumok hazai összes felhasználása mind a járó- mind a fekvőbeteg szektorban az EU többi tagországával összevetve viszonylag alacsonynak mondható, addig néhány különösen rezisztencia-generáló, és már ma is jelentős rezisztencia-arányokkal bíró készítmény – mindenekelőtt a kinolonok – fogyasztása abszolút és relatív értékben is kifejezetten magas, miközben a szűk spektrumú antibiotikumok egyes fajtái teljesen visszaszorultak. A rezisztencia növekvő fenyegetése sürgősen szükségessé teszi a járóbeteg ellátásban az antibiotikum-felírási szokások megváltoztatását. Tekintve egyes megyék kiemelkedően magas antibiotikum-felírási arányait, az ezzel kapcsolatos beavatkozások célzott területi megvalósítása is indokolt lehet. A teljes antibiotikum-felhasználás, illetve a kinolonok felhasználásának szezonális változása arra enged következtetni, hogy az őszi-téli szezonban zajló felső légúti megbetegedésekre felírt antibiotikumok aránya indokolatlanul nagy. Az alap-és járóbeteg szakellátás területén a mikrobiológiai eredmények hiányában alig ismerjük a baktériumok rezisztencia helyzetét. A pontos értelmezéshez kórokozó-antibiotikum kombinációk szerinti részletes, tervezett bakteriológiai vizsgálatok lennének szükségesek. A kórházi szektorban különösen nagy problémát jelentenek a multirezisztens kórokozók, melyek kialakulásában nagy szerepe van az antibiotikumok (elsősorban a fluorokinolonok) szelektív nyomásának, a továbbiakban ennek kiküszöbölésére kívánatos a minél heterogénebb antibiotikum használat a fekvőbeteg ellátó intézményekben. Az antibiotikum használattal kapcsolatos ismeretek mind a szakemberek, mind a lakosság körében hiányosak, ismeretbővítésre van szükség. Az orvostanhallgatók fertőző betegségekkel kapcsolatos ismereteinek megszerzésére és szemléletük formálására a jövőben nagyobb hangsúlyt kell fektetni.

A helyzetértékelés elkészítése során azonosított hiányosságok

Járóbeteg környezetben:

- Bizonyos, főleg szélesebb spektrumú antibiotikumok túlhasználata (amoxicillin-enzimgátló, fluorokinolon). Mindez erős rezisztencia-generáló.
- A szűk spektrumú antibiotikumok háttérbeszorulása (valószínűleg mikrobiológiai eredmények hiányában)
- Bizonyos szerek szezonális fogyásának emelkedése arra utal, hogy felső légúti vírusinfekcióban indokolatlan használat valószínű
- Mikrobiológiai (bakteriológiai) vizsgálatok hiányában nem ismerjük járóbeteg környezetben a rezisztencia-viszonyokat
- Az antibiotikum-használat területi megoszlása nem egyenletes (egyes megyék magas antibiotikum-felírási arányainak pontos okát/okait nem ismerjük)
- Az antibiotikum-használatban érintettek ismereteinek hiányosságai

Kórházi környezetben:

- Az alacsony antimikrobászter-fogyás hátterében aluldozírozás lehetséges, melynek rezisztencia-generáló hatása igen jelentős.
- Bizonyos, szélesebb spektrumú antibiotikumok túlhasználata (amoxicillin-enzimgátló, fluorokinolon) jellemző, ami szintén rezisztencia-generáló.
- Mikrobiológiai vizsgálatok igen alacsony aránya, melynek köszönhetően a terápia a kezelés egész ideje alatt empirikus marad. Ennek magasabb költségvonzata és a normál flórára gyakorolt káros hatása kiemelendő.
- A de-eszkaláció hiánya miatt a szűkebb spektrumú szerek használatának visszaszorulása
- Bizonyos szerek túlhasználata (főleg fluorokinolonok) miatt rezisztencia-növekedés, multirezisztens, kapcsolt rezisztenciával bíró törzsek elszaporodása
- Antibiotikumok nem megfontolt használata miatt fokozott problémát jelent a *Clostridium difficile* infekciók előfordulása.
- Az antibiotikum terápia indikációjának meghatározása vagy annak dokumentálása nem minden esetben történik meg.
- Az antibiotikum-használatban érintettek ismereteinek hiányosságai

Javaslatok

Kutatások eredményei és néhány ország a rezisztencia csökkentése érdekében tett eredményes stratégiai lépései igazolták, hogy az antibiotikumok körültekintő, *prudens* alkalmazásával csökkenthető a rezisztens és multirezisztens kórokozók száma. A cél eléréséhez nélkülözhetetlen egy **Nemzeti Antibiotikum Stewardship Program** kialakítása. E programnak mind a járóbeteg-ellátás (alap és szakellátás), mind a fekvőbeteg és a krónikus, hosszúápolást nyújtó intézetek számára átfogó tervet kell kidolgoznia a prudens antibiotikum felírás és használat érdekében. A megvalósításhoz multifaktoriális stratégia kialakítása és alkalmazása szükséges.

Ennek elemei:

- Országos és helyi szakmai irányelvek kidolgozása
- Gazdasági háttér biztosítása
- Antibiotikum stewardship működtetése mindkét (járó- és fekvőbeteg) szektorban
- A járóbeteg szektorban az antibiotikum-rendelési szokások megismerése, az antibiotikum-használat nagyobb mértékű területi eltérése esetén az okok tisztázása
- Országos és helyi surveillance működtetése az antimikrobás szerek alkalmazására és rezisztencia helyzet követésére. Ezek rendszeres felülvizsgálata, visszacsatolása és megfelelő beavatkozás a helyi rezisztencia-csökkentése érdekében
- A diagnosztikai háttér biztosítása mindkét szektorban. A fekvőbeteg-ellátásban az empirikus terápia előtt minden esetben kerüljön sor mikrobiológiai mintavételre
- Szakmai konzultáció lehetőségének biztosítása (infektológus, mikrobiológus, gyógyszerész)
- A helyes antibiotikum alkalmazás folyamatos monitoringja, melynek eredményei alapján kerüljön kialakításra a helyes terápiás gyakorlat
- Az antimikrobás terápia hatékonyságának monitorozása indikátorok segítségével mindkét szektorban

- A de-eszkalációs stratégia bevezetése, alkalmazása

- Ismeretbővítés, az orvosok, szakorvosok, gyógyszerészek, szakdolgozók folyamatos képzése, az orvostanhallgatók eddiginél hangsúlyosabb oktatása az antibiotikum használatra és a fertőző betegségek kezelésére
- A lakosság tájékoztatása, ismereteinek folyamatos bővítése
- Primer prevenció előtérbe helyezése, az infékciónákontroll hatékonyságának növelése, a surveillance tevékenység végzése
- Éves helyzetértékelés készítése mindkét szektorban
- Interszektoriális koordináció: a humán, illetve a mezőgazdasági és állategészségügyi szektor antimikrobás szer felhasználás és a kialakult rezisztencia-viszonyok közös megvitatása.
- Új antimikrobás szerek magyarországi törzskönyvezésének, egyedi import készítmények beszerzésének megkönnyítése

Felhasznált irodalom

1. European Centre for Disease Prevention and Control. **Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net). Online:** <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/database.aspx>.
2. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő. **Online:** http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok.
3. IMS Health Kft. **Online:** http://www.imshealth.com/hu_HU/.
4. Országos Epidemiológiai Központ. **A Nemzeti Bakteriológiai Surveillance éves jelentései, 2005-2015. Online:** [http://www.oek.hu/oek.web?to=2479&nid=505&pid=1\(=hun](http://www.oek.hu/oek.web?to=2479&nid=505&pid=1(=hun).
5. European Centre for Disease Prevention and Control. **Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European hospitals 2011–2012.** Stockholm; 2013.
6. Noskin GA: **Contemporary diagnosis and management of antimicrobial-resistant bacteria.** Newtown: Handbooks in Health Care Co.; 2008.
7. Ludwig E: **A rezisztens kórokozók terjedése – globális probléma.** *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2008(1):1-7.
8. European Commission. **Communication from the Commission to the European Parliament and the Council: Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance.** Brussels: European Commission: Directorate-General for Health and Consumers; 2011.
9. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF *et al*: **Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship.** *Clin Infect Dis* 2007, **44**(2):159-177.
10. **ECDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge:time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents.** ECDC, Stockholm 2009.
11. ECDC/EFSA/EMA. **First joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals.** *EFSA Journal* 2015, **13**(1):4006.
12. Lammie SL, Hughes JM: **Antimicrobial Resistance, Food Safety, and One Health: The Need for Convergence.** *Annu Rev Food Sci Technol* 2016, **7**:287-312.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. **Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).** ECDC, Stockholm. 2016.
14. WHO. **Containing Antimicrobial Resistance: Review of the Literature and Report of a WHO Workshop on the Development of a Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance.** 1999.

15. European Centre for Disease Prevention and Control. **Technical report: Proposal for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans**. Stockholm; 2017.
16. Srinivasan A: **Antibiotic stewardship: Why we must, how we can**. *Cleve Clin J Med* 2017, **84**(9):673-679.
17. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): **The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs**. Online: <https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>.
18. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, stewardship) EESGfA: **What is antimicrobial stewardship?** *Clin Microbiol Infect* 2017, **23**(11):793-798.
19. **Drug utilization research : methods and applications**. Chichester: Wiley Blackwell; 2016.
20. **International language for drug utilization research** [<https://www.whocc.no/>]
21. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H, Group ESoACEP: **Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002)**. *J Antimicrob Chemother* 2006, **58**(1):159-167.
22. World Health Organization. **WHO Model List of Essential Medicines, 20th edition (March 2017)**. (Online: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1).
23. Országos Egészségbiztosítási Pénztár. **Kórházi ágyszám- és betegforgalmi kimutatás 2013**. 2014.
24. **Népesség, népmozgalom (1900–)**
http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_hosszu/h_wdsd001a.html
25. Hajdu Á, Szilágyi E, Kurcz A, Benkő R, Matuz M, Székely É, Palásti Á, Borbás I, Babarczy B: **Policy brief: Promoting the Appropriate Use of Antibiotics to Contain Antibiotic Resistance in Human Medicine in Hungary**. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; Under publication.
26. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, Monnet DL, Little P, Goossens H, Group EP: **European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe**. *Qual Saf Health Care* 2007, **16**(6):440-445.
27. Dalhoff A: **Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use**. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012, **2012**:976273.
28. Goldstein EJ, Garabedian-Ruffalo SM: **Widespread use of fluoroquinolones versus emerging resistance in pneumococci**. *Clin Infect Dis* 2002, **35**(12):1505-1511.
29. Juhasz Z, Benko R, Matuz M, Viola R, Soos G, Hajdu E: **Treatment of acute cystitis in Hungary: comparison with national guidelines and with disease-specific quality indicators**. *Scand J Infect Dis* 2013, **45**(8):612-615.
30. Matuz M, Bognar J, Hajdu E, Doro P, Bor A, Viola R, Soos G, Benko R: **Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults: Analysis of the National Dispensing Database**. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015, **117**(5):330-334.
31. Fahey T, Stocks N, Thomas T: **Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults**. *BMJ* 1998, **316**(7135):906-910.
32. Fahey T, Stocks N, Thomas T: **Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection**. *Arch Dis Child* 1998, **79**(3):225-230.

33. Koller D, Hoffmann F, Maier W, Tholen K, Windt R, Glaeske G: **Variation in antibiotic prescriptions: is area deprivation an explanation? Analysis of 1.2 million children in Germany.** *Infection* 2013, **41**(1):121-127.
34. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M, Group AC: **The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children.** *Eur J Clin Pharmacol* 2012, **68**(6):997-1005.
35. Ludwig E, Szalka A: **Infektológia.** Budapest: Medicina; 2009.
36. Li J, Xie S, Ahmed S, Wang F, Gu Y, Zhang C, Chai X, Wu Y, Cai J, Cheng G: **Antimicrobial Activity and Resistance: Influencing Factors.** *Front Pharmacol* 2017, **8**:364.
37. Linder KE, Nicolau DP, Nailor MD: **Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: Part I gram positive bacteria.** *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016, **12**(3):267-280.
38. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J: **Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it?** *Crit Care Med* 2008, **36**(8):2433-2440.
39. Boerlin P, Reid-Smith RJ: **Antimicrobial resistance: its emergence and transmission.** *Anim Health Res Rev* 2008, **9**(2):115-126.
40. Cantor J, Baum K: **The limits of conscientious objection--may pharmacists refuse to fill prescriptions for emergency contraception?** *N Engl J Med* 2004, **351**(19):2008-2012.
41. Knausz M, Somogyi A: **Az empirikus antibiotikum alkalmazás klinikai auditja a Petz Aladár Megyei Oktató Kórházban.** *NEVES Betegbiztonsági Fórum.* vol. 32. Budapest; 2015.
42. Matuz M, Benkő R, Hajdú E, Viola R, Soós G: **[Evaluation of ambulatory antibiotic use in Hungary using drug-specific quality indicators].** *Orv Hetil* 2013, **154**(24):947-956.
43. Pál T: **Az orvosi mikrobiológia tankönyve.** Budapest: Medicina; 2013.
44. de Lastours V, Fantin B: **Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance.** *Future Microbiol* 2015, **10**(7):1241-1255.
45. Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériteau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues AM, Bertrand X, Committee A-RNS: **Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes.** *J Antimicrob Chemother* 2013, **68**(2):461-470.
46. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y: **Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized patients.** *Emerg Infect Dis* 2003, **9**(11):1415-1422.
47. Piper GL, Kaplan LJ: **Antibiotic heterogeneity optimizes antimicrobial prescription and enables resistant pathogen control in the intensive care unit.** *Surg Infect (Larchmt)* 2012, **13**(4):194-202.
48. **ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals.** *EFSA Journal* 2017, **15**(10).
49. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B *et al*: **Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.** *Clin Microbiol Infect* 2012, **18**(3):268-281.
50. Országos Epidemiológiai Központ. **Módszertani levél a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések megelőzéséről.** Budapest; 2016.

51. **Commission implementing decision amending decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community Network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council.** European Commission; 2012.
52. **Az Országos Epidemiológiai Központ tájékoztatója. A Nemzeti Nosocomiális Surveillance rendszerben alkalmazandó egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések definíciói.** *Epinfo* 2014, **21**(1. különszám):1-49.
53. Fuzi M: **Dissimilar Fitness Associated with Resistance to Fluoroquinolones Influences Clonal Dynamics of Various Multiresistant Bacteria.** *Front Microbiol* 2016, **7**:1017.
54. Fűzi M, Szabó D, Ludwig E, Csercsik R, Rákay E, Böszörményi NG, Liktör B: **A multirezisztens szuper baktériumok és a fluorokinolon hatás.** *IME* 2017, **16**(9):9-14.
55. Bartlett JG: **Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease.** *Ann Intern Med* 2006, **145**(10):758-764.
56. Terhes G, Urbán E, Konkoly-Thege M, Székely E, Brazier JS, Kuijper EJ, Nagy E: **First isolation of Clostridium difficile PCR ribotype 027 from a patient with severe persistent diarrhoea in Hungary.** *Clin Microbiol Infect* 2009, **15**(9):885-886.
57. Plowman R, Graves N, Griffin M, Roberts JA, Swan AV, Cookson B, Taylor L: **The Socio-Economic Burden of Hospital Acquired Infection.** London: Public Health Laboratory Service; 1999.
58. Knausz M, Kaproncai G, Rozgonyi F: **[Cost/benefit calculations of meticillin-resistant Staphylococcus aureus screening methods and their practical importance].** *Orv Hetil* 2010, **151**(22):893-898.
59. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ: **Short- and long-term attributable costs of Clostridium difficile-associated disease in nonsurgical inpatients.** *Clin Infect Dis* 2008, **46**(4):497-504.
60. Gulácsi L, Kertész A, Kopcsóné Németh I, Banai J, Ludwig E, Prinz G, Reményi P, Strbák B, Zsoldiné Urbán E, Baji P *et al*: **[Clostridium difficile infection: epidemiology, disease burden and therapy].** *Orv Hetil* 2013, **154**(30):1188-1193.
61. Kopcsóné NI, Kertész A, Strbák B, Gulácsi L: **A Clostridium difficile költsége magyarországi kórházakban.** *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 2013, **51**(2):9-16.
62. Knausz M, Becker A, Keszthelyi Schlakker I, Gartner B: **The role of environmental source the multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa transmission in the intensive care unit.** In.: Under publication.
63. Szabó A, Gajdács M, Paulik E: **Antibiotikum használatlaltal kapcsolatos attitűd és ismeretek az orvosok, gyógyszerészek és a lakosság körében.** *Népegészségügy* 2017, **95**(2).
64. Szabó A, Gajdács M, Hajdú E, Burián K, Paulik E: **Orvostanhallgatók fertőző betegségekkel és antibiotikum utilizációval kapcsolatos attitűdje és ismeretei.** *Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság 45 Kongresszusa.* Pécs; 2017: 26.