

# Antimikrobás szerek helyes használata

---

Verzió 1.0

## BETEGBIZTONSÁGI ALPROJEKT ÁEEK munkacsoport

*„A fekvőbeteg-ellátásra vonatkozó antimikrobás szer helyes alkalmazás (stewardship) módszertani útmutató” című munkacsoport*

**Eredménytermék készítésének dátuma:**

**2018.01.31.**



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



MAGYARORSZÁG  
KORMÁNYA

**SZÉCHENYI** 

Európai Unió  
Európai Szociális  
Alap



**BEFEKTETÉS 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.**



**Szakértők:**

**Dr. Knausz Márta  
Babarczy Balázs  
Dr. Szabó Andrea PhD  
Dr. Hegyi Tibor  
Dr. Nédó Erika 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 is "Belicza Éva" and the second is "Oroszi Beatrix", both written over dotted lines.

**Konzorcium vezető: Országos Közegészségügyi Intézet**

**Konzorciumi tag: Állami Egészségügyi Ellátó Központ**

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

## **A FEKVŐBETEG-ELLÁTÁSRA VONATKOZÓ ANTIMIKROBÁS SZER HELYES ALKALMAZÁS (STEWARDSHIP) MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ**

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. Nédó Erika PhD

Szakmai lektor: Prof. Dr. Ludwig Endre  
Dr. Prinz Gyula

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

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

Lezárva: 2018. január

## Vezetői összefoglaló

Magyarországon a humán gyógyászatban az összes antibiotikum-felhasználás kevesebb, mint 10 százalékát teszi ki a fekvőbeteg-ellátás keretén belüli antibiotikum-felhasználás. Ennek ellenére a rezisztens baktériumtörzsek kiszelektálódásának és terjedésének **elsődleges terepe a** – szociális ápolás egyes formáit is magában foglaló – **fekvőbeteg-ellátás**. Ezért az antibiotikum-használat minőségének megfelelő szabályozása kulcskérdés ezen a területen. A fekvőbeteg-ellátásban számos olyan eszköz áll rendelkezésre az antibiotikum-használat nyomon követésére és minőségi fejlesztésére, amelyek a kevésbé koncentrált és intézményesült alap- és járóbeteg-ellátásban nem, vagy csak nehezen alkalmazhatóak.

A megfelelő antibiotikum-alkalmazási gyakorlat megvalósításához nélkülözhetetlen egy Nemzeti Antibiotikum Stewardship Program kialakítása. Mind a járóbeteg-, mind a fekvőbeteg-ellátásban kidolgozott antimikrobiális stewardship programoknak részeit képezik az antimikrobiális rezisztenciával kapcsolatos legfőbb nemzetközi egészségpolitikai irányelvek kulcsterületei. Az egyik legfontosabb ilyen kulcsterület a nemzetközi multiszektoriális (humán és állategészségügyi szektor közötti) és interszektoriális (egészségügyi szektoron belüli) együttműködés, a harmonizált adatgyűjtés, a nemzetközileg egységes antimikrobászter-felhasználási monitoring (EU-szinten: ESAC-Net), kimeneti indikátor lista és a rezisztencia-viszonyok surveillance-a (EARS-Net). Elengedhetetlen az AMS-ben érintett egyes szereplők feladatainak meghatározása, szakmai ismeretbővítése, a fertőző betegségek primer prevenciójának támogatása, valamint az új antimikrobiális szerek és diagnosztikus eszközök fejlesztése is, amelyekhez megfelelő gazdasági háttérrel kell biztosítani.

A fekvőbeteg-ellátásra vonatkozó módszertan kidolgozása során öt nagy jelentőségű külföldi irányelvet azonosítottunk. Az amerikai CDC, az angol „Start Smart – Then Focus”, az ír, a skót és a holland módszertanban megfogalmazott szempontokat értékeltük. A francia BioMérieux cég 2013-ban egy gyakorlati útmutató formájában foglalta össze az AMS programok sikeres implementációjának lépéseit, melyeket az amerikai, ausztrál, skót, angliai, és egyéb országok irányelveiből adaptáltak.

A már létrehozott nemzetközi irányelvek adaptálhatóságának lehetőségei, akadályai és alternatívái elemzésével fogalmaztuk meg a magyarországi fekvőbeteg-ellátás területén alkalmazandó módszertan fő pontjait.

A magyarországi kórházakban a 2010. január 1-től kötelezően működő Intézeti Infekciókontroll és Antibiotikum Bizottságok (IIAB) hatékony működéséhez a kialakítandó **Nemzeti Antibiotikum Stewardship Program** egységes keretet és módszertant biztosít. Az ABS program során használatos *klinikai irányelvek* a helyi fertőző betegségek helyzetének, mikrobiológiai és antimikrobiális rezisztencia viszonyoknak, helyi erőforrásoknak és prioritásoknak megfelelően kerülnek kialakításra.

A fekvőbeteg szakellátás keretén belül követendő módszertan alappillére egy átfogó **szakmai irányelv** bevezetése a gyakori fertőzéstípusokra történő antibiotikum-felírás terén. Helyi

szinten kell megfogalmazni a **cselekvési tervet**, melyet prioritási sorrendben kell megvalósítani. Ehhez alapvetően fontos az **elkötelezettség** biztosítása és kinyilvánítása az antibiotikum alkalmazásban résztvevő orvosok és intézmények vezetői részéről, valamint az egyes szereplők feladatainak pontos meghatározása. Az antibakteriális stewardship team-et (**ABS-team**) multidiszciplinárisan kell felépíteni infektológus szakorvos, klinikai mikrobiológus és a fertőző betegségek területén járatos kórházi/klinikai gyógyszerész részvételével. Ugyanakkor az ABS-team munkáját jelentős mértékben elősegítheti a kórház más, kulcsfontosságú szereplőinek aktív részvétele a program megvalósításában. A stewardship program eredményességéhez elengedhetetlen a klinikusok és a betegellátó osztályok vezetői, az ápolók, az infektókontroll-team valamint a minőségfejlesztés területén dolgozók összehangolt munkája.

Az ABS team gyógyszerész munkatársa biztosítja a megfelelő kórházi antibiotikum-készlet elérhetőségét. Szerepet játszik többek között az egyedi gyógyszerimport igények lebonyolításában, de-eszkaláció kezdeményezésében, dózis beállításában szervi diszfunkció, elhízott betegek, valamint kritikus állapotú betegek esetében.

A helyi klinikai irányelveket az antibiotikum rezisztencia-viszonyokhoz igazítottan kell kidolgozni és alkalmazni, minden fekvőbeteg-ellátó intézmény számára biztosítani kell a mikrobiológiai laboratóriumi háttér elérhetőségét. A **gyors diagnosztikai eszközök és biomarkerek** integrációja is alapvető fontosságú, hiszen a kórokozó és érzékenységének időben történő azonosítása jobb klinikai kimenetellel és korábban elkezdett de-eszkalációval/streamlining-gal jár, főként a kritikus állapotban lévő páciensek esetében.

Az antibakteriális rezisztencia **monitorozása**, a folyamatos **surveillance**, és **indikátorok** használata alapvetően fontos az ABS program magyarországi megvalósítása során is. Javasolt az indikátorok időnkénti felülvizsgálata, hogy tükrözik-e a legfontosabb antibakteriális rezisztenciával (ABR) kapcsolatos problémát. A helyi surveillance adatok alkalmasak a lakosság tájékoztatására, valamint nélkülözhetetlen információforrást jelentenek a kórházi management, az IIAB és a klinikusok számára.

Az ABS program elengedhetetlen eleme az ismeretbővítés, **kommunikációs** készségek fejlesztésének biztosítása az egészségügyi dolgozók részére, orvosi, gyógyszerészi és szakdolgozói szinten egyaránt. A lakosság rendszeres tájékoztatása, **oktatása** a higiénéről és antibiotikum használatról indirekt módon támogatja a kórházi képzés törekvéseit, ám ennek hatékonysága változó.

Egységes egészségügyi megközelítés alkalmazása érdekében éves szinten rendszeres kommunikáció és adatcsere szükséges a helyi állategészségügyi szervekkel, illetve a járóbeteg-ellátást és krónikus ellátást biztosító intézmények ABS csoportjának résztvevőivel. Sarkalatos pont az **infekció-kontroll** kérdése, mely a már kialakult fertőzések további terjedésének megakadályozása szempontjából kulcsfontosságú és a megelőzés szintjén is hatékonyan kell közreműködnie. A **primer prevenció** erősítése alapvető fontosságú a védőoltások, megfelelő higiénés körülmények, a helyes kézhigiéné, valamint a nozokomiális infekciók terén egyaránt.

A fekvőbeteg-ellátás speciális tevékenysége a **műtéti antibiotikum profilaxis**, melynek kidolgozásában az angol „Start smart- Then focus” szolgált alapvető példaként. Az elkészítés

az ABS-team feladata, de célszerű a sebészi szakmák kijelölt képviselőit is bevonni a munkába.

A hosszú ápolást nyújtó betegellátók, **ápolási otthonok** számára kidolgozott részletes módszertan bevezetése elengedhetetlen az antibiotikum-felírási gyakorlat fejlesztése és a helytelen használat csökkentése érdekében. Ezen a területen az amerikai CDC által megalkotott részletes módszertanában megfogalmazott szempontokat adaptáltuk. Azonosításra kerültek azok a pontok, amelyeken fejleszhető az antibiotikum-felírási gyakorlat. Mindezekén túl az ABS központi elemeinek meghatározásával pontos ajánlásokat fogalmazunk meg a megfelelő antibiotikum-felhasználással kapcsolatban, előtérbe helyezve a résztvevők elkötelezettségét, az irányelveket és megfelelő gyakorlatot érintő tevékenységeket, felelősséget, az orvosi és gyógyszerészeti szakértelmet, a követést és jelentést, valamint a rendszeres oktatást, képzést.

## Tartalomjegyzék

Vezetői összefoglaló.....	3
Tartalomjegyzék.....	6
1. Bevezetés, a témakör ismertetése.....	8
2. Szakirodalmi összefoglaló.....	9
2.1 A magyarországi kórházi antimikrobiális szer felhasználás és következményeinek rövid helyzetértékelése, hiányosságok és fejlesztendő területek.....	9
2.2 A fekvőbeteg- ellátásban érintett nemzetközi antimikrobiális stewardship programok összefoglalója.....	11
2.2.1. A járó- és fekvő-beteg ellátás közös általános egészségpolitikai irányelveinek kulcs területei.....	11
2.2.2. Fekvőbeteg-ellátásban alkalmazandó speciális irányelvek kulcssterületei.....	12
2.2.3. A BioMérieux gyakorlati útmutatója a kórházi AMS programok implementációjához.....	15
2.2.4. Műtéti profilaxis AMS irányelvei.....	22
2.2.5. Ápolási otthonok AMS irányelvei.....	22
3. Célkitűzés.....	23
4. Módszerek.....	23
5. Eredmények: Magyarországi módszertani ajánlás, a nemzetközi irányelvek adaptálhatóságának lehetőségei, akadályai és alternatívái a fekvőbeteg-ellátás területén.....	24
Jogszabályi keret.....	25
5.1 Intézményi helyzetértékelés, célkitűzések, irányelvek kidolgozása.....	25
5.2. Vezetőség elkötelezettsége.....	26
5.3. Erőforrások biztosítása.....	26
5.3.1. Pénzügyi erőforrás.....	26
5.3.2. Humán erőforrás.....	26
5.3.3. Információtechnológiai erőforrás.....	28
5.4. Gyógyszerrendelési, engedélyeztetési mechanizmusok.....	28
5.4.1. Antibiotikum hozzáférés.....	28
5.4.2. Engedélyeztetés folyamatai.....	28
5.4.3. Hozzáférés új antibiotikumokhoz.....	29
5.4.4. Gyógyszerészi intervenció.....	29
5.4.5. Az egyénre szabott antibiotikum-alkalmazás.....	29



5.5. Mikrobiológiai vizsgálatok, gyorsdiagnosztika, antibiotikum szérumszint monitorozás .....	30
5.6. Gyógyszerezés felülvizsgálata, de-eskaláció, streamlining.....	31
5.7. Antibiotikum-felhasználás és rezisztencia surveillance, indikátorok .....	32
5.7.1. Antimikrobiális szerek használatának, fogyásának monitoringja.....	32
5.7.2. Az antibakteriális rezisztencia monitorozása .....	32
5.7.3. Egyéb intézményi surveillance .....	33
5.8. Oktatás, képzés, számonkérés.....	33
5.9. Kommunikáció, interszektoriális koordináció .....	33
5.10. Intézményi infekciókontroll fejlesztése, prevenciók lehetőségei előtérbe helyezése	34
5.11. Speciális ajánlások műtéti profilaxis esetén .....	35
5.12. Speciális ajánlások hosszú ápolást nyújtó betegellátók, ápolási otthonok részére ....	35
6. Összefoglaló.....	38
7. Felhasznált irodalom .....	39

## 1. Bevezetés, a témakör ismertetése

Az antimikrobás szerek a fertőző betegségek kezelésének – bizonyos esetekben megelőzésének – nélkülözhetetlen ágensei. Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) főigazgatójának szavai szerint: „A hatékony antibiotikumok hiánya olyan súlyos biztonsági kockázat, mint egy hirtelen fellépő és pusztító járványkitörés”. A WHO úgy tekint az antimikrobás szerek rezisztencia következtében kialakuló és egyre növekvő hatásvesztésére, mint a közegészségügyet érintő egyik legfontosabb globális kihívásra, amely csökkenti a fertőző betegségek elleni küzdelem lehetőségét, sőt akadályozhatja a kemoterápia és a sebészeti beavatkozások biztonságos alkalmazását is. Az antimikrobás szerekkel szembeni rezisztencia óriási költségterhet jelent az egészségügyi szolgáltatók számára, amelyek egyre nehezebben és drágábban gyógyítható betegségekkel szembesülnek [1].

Az antimikrobás szerekkel kapcsolatos rezisztencia Magyarországon is jelentős probléma. Európai uniós összehasonlításban hazánk jellemzően a magasabb rezisztencia-értékekkel bíró tagállamok között helyezkedik el [2]. Ez is indokolja, hogy az antibiotikumokkal kapcsolatos rezisztencia visszaszorítását a hazai ágazati stratégia a népegészségügyi prioritással bíró beavatkozások között nevesíti [3]. Az antimikrobás szerekkel kapcsolatos rezisztencia egyik fő oka – az infekciókontroll-tevékenységek elégtelensége és az állattenyésztési célú antibiotikum-felhasználás mellett – e szerek nem megfelelő használata a humán orvoslásban [4, 5]. A nem megfelelő használat magában foglalja a hatástalan szerek alkalmazását (pl. antibiotikumok vírusfertőzés esetén), az indokolatlanul széles spektrumú szerek használatát, a kezelések nem megfelelő hosszát, dózisát vagy alkalmazási módját stb. [6].

A kórházi antibiotikum-felhasználás volumenében jelentősen kisebb a járóbeteg-ellátásban tapasztalhatónál, a rezisztens baktériumtörzsek kifejlődésének és terjedésének azonban elsődleges helyszíne a fekvőbeteg-ellátás, ezért az itteni antibiotikum-használat minőségének megfelelő szabályozása kulcskérdés. A fekvőbeteg-ellátásban ráadásul számos olyan eszköz áll rendelkezésre az antibiotikum-használat nyomon követésére és minőségi fejlesztésére, amelyek a kevésbé koncentrált és intézményesült alap- és járóbeteg-ellátásban nem vagy csak nehezen alkalmazhatóak.<sup>1</sup>

Jelen projektben e módszertanon kívül elkészült egyfelől egy átfogó helyzetértékelés a magyarországi antibiotikum-felhasználásról [7], másfelől egy szisztematikus áttekintés a téma szempontjából legfontosabb nemzetközi szervezetek (WHO, Európai Unió stb.), illetve élenjáró országok (Egyesült Államok, Egyesült Királyság, Hollandia stb.) bizonyítékokon alapuló antimikrobás stewardship programjainak tartalmi elemzésével [8]. Ezekre a továbbiakban Helyzetértékelés, illetve Szakirodalmi összefoglaló néven hivatkozunk.

---

<sup>1</sup> A tanulmány további részeiben az antibiotikumokat több helyen az antimikrobás szerekkel azonos értelemben használjuk, mivel az utóbbiak felhasználásának túlnyomó részét adják és egyes adatgyűjtésekben kizárólag az antibiotikumok szerepelnek.

## 2. Szakirodalmi összefoglaló

### 2.1 A magyarországi kórházi antimikrobiális szer felhasználás és következményeinek rövid helyzetértékelése, hiányosságok és fejlesztendő területek

Miközben hazánkban az antibiotikumok kórházi felhasználása az Európai Unió többi tagállamával összehasonlítva alacsony mértékű, a felhasználás összetétele kifejezetten kedvezőtlen. A nem megfelelő felhasználás sajnos kedvezőtlen rezisztencia-viszonyokkal és a kórházi fertőzések növekvő számával is párosul. A nem megfelelő antibiotikum-használat okai – a klinikusok részéről feltételezhető kockázatkerülő magatartáson túlmenően – részben az elégtelen mennyiségű mikrobiológiai vizsgálattal és a de-eszkalációs stratégiák alkalmazásának hiányával, részben a gyártói marketing-tevékenységgel, egyes hatóanyagok tekintetében pedig a piaci elérhetőség hiányával is összefüggésben lehetnek.

Az antimikrobás szerek magyarországi kórházi felhasználása – ideértve a hosszú távú ápolást nyújtó krónikus kórházi és bentlakásos szociális ellátást is – az összes hazai felhasználás kevesebb, mint 8 százalékát teszi ki, és szintje hosszabb távon is viszonylag stabilan alakul (ld. Helyzetértékelés 9. ábra). A kórházi antibiotikum-terápia megközelítőleg 40 százalékban területen szerzett, de kórházi kezelést igénylő esetekből, egyharmad részben profilaktikus célú felhasználásból adódik és a fennmaradó rész a kórházi eredetű (nozokomiális) fertőzések kezeléséből áll [9].

Európai összehasonlításban a hazai kórházi felhasználás mennyisége mind lakosságárányosan, mind az ellátott esetek arányában kifejezetten alacsony [9, 10] (ld. a Helyzetértékelés 19. és 22. ábráit). Az európai pontprevalencia-vizsgálat alapján az ellátott esetek kevesebb, mint 30 százalékában került sor antibiotikum-kezelésre, ami lényegesen alacsonyabb annál, mint ami a többi EU-ország kezelési adatait és a Magyarországon ellátott esetek összetételét (case mix) összevetve várható lenne (ld. Helyzetértékelés 22. ábra). Ezen alacsony antibiotikum-alkalmazási arány okai jelenleg nem feltérképezettek. Nem zárható ki, hogy az adatok alulkezelésre utalnak, amely negatív következményekkel jár a rezisztencia-viszonyokra nézve [11-15].

Ugyanakkor a kórházi antibiotikum-felhasználás összetételével kapcsolatban egyértelműen megállapítható, hogy az meglehetősen kedvezőtlen. 2016-ban négyfajta antibiotikum tette ki a teljes kórházi felhasználás több mint felét; az első három helyen egy penicillin-kombináció, egy harmadik generációs cefalosporin és egy fluorokinolon, azaz széles spektrumú antibiotikumok álltak (ld. Helyzetértékelés 3. táblázat). Az időbeli trendek is a széles spektrumú – tehát nagyobb rezisztencia-indukáló potenciállal is rendelkező – harmadik generációs cefalosporinok előretörését mutatják, miközben a kevésbé széles spektrumú második generációs cefalosporinok visszaszorultak. A kedvező rezisztencia-viszonyokkal bíró Észak-Európában továbbra is nagy arányban alkalmazott szűk spektrumú penicillinek lényegében teljesen eltűntek a hazai kórházakból (ld. Helyzetértékelés 25. ábra).

A kórházi antibiotikum-felhasználás több mint 25 százalékát egyetlen penicillin-béta-laktamáz gátló-kombináció, az amoxicillin-klavulánsav adja. Ez közel kétszerese e hatóanyag

átlagos európai felhasználási arányának (ld. Helyzetértékelés 26. ábra). Ez a fenti adatokkal együtt arra utal, hogy a kórházi szakemberek kevés antibiotikum közül választanak, és feltételezhető, hogy időnként mintegy „rutinból” írják fel a széles spektrumú készítményt.

Hasonlóan problémás a kinolonok alkalmazása, amelyek az összes felhasználás 18 százalékát adják (ld. Helyzetértékelés 27. ábra). Ezen belül a fluorokinolonoknak az összes kórházi antibiotikum-fogyáson belüli részaránya az EU-ban nálunk a legmagasabb, ami annak ellenére aggasztó, hogy abszolút felhasználási szintjük még így is a középmezőnybe sorol bennünket (ld. Helyzetértékelés 32. ábra). A fluorokinolonok kiemelt mértékben felelősek az antibiotikum-rezisztencia és a *Clostridium difficile*-fertőzések kialakulásáért [16-19], ezért felhasználásuk magas aránya kedvezőtlen. Szintén aggodalomra adhat okot, hogy a WHO által nyilvántartott ún. rezerv, azaz „utolsó esélyként” fenntartandó szerek felhasznált mennyisége hazánkban évről évre jelentős mértékben nő (ld. Helyzetértékelés 29. ábra).

A baktériumok Magyarországon tapasztalható rezisztencia-helyzete sajnálatos módon tükrözi a kedvezőtlen felhasználási adatokat. Fontos felhívni a figyelmet ugyanakkor arra is, hogy az antibiotikum-rezisztencia okai összetettek: az állattenyésztés antibiotikum-felhasználása, a humán felhasználásban túlnyomó részt kitevő járóbeteg-ellátás és az infektókontroll-tevékenységek hatásosságának hiánya egyaránt jelentős szerepet játszik benne.

Mindenképpen problémát jelez azonban, és ezen antibiotikumok nagyarányú felhasználásával állhat összefüggésben, hogy hazánkban az invazív izolátumok fluorokinolon-rezisztenciája minden vizsgált baktériumtörzs esetén magasabb, mint az európai átlag [20]. Az összes kórházi fertőzésen belül európai összehasonlításban a legmagasabb aránnyal szereplő *Clostridium difficile*-infekciók tovább erősítik ezt a képet (ld. Helyzetértékelés 35-36. ábra). Emellett sajnálatos emelkedő trendet mutat több multirezisztens baktériummal összefüggő kórházi fertőzés, köztük mindenekelőtt a multirezisztens *Klebsiella*, a multirezisztens *E. coli* és a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) fertőzéseinek esetszáma is [21].

A rezisztencia és a belőle fakadó súlyos kórházi fertőzések jelentős költségteherrel is együtt járnak az egészségügyi ellátórendszerben. Egy-egy nozokomiális fertőzés átlagosan 2,5-szeresére növelheti a kórházi esetek ápolási idejét [22], a *Clostridium difficile*-fertőzések pedig, egy hazai kutatás eredményei szerint, 130-500 ezer Ft-tal növelik meg az érintett esetek ellátásának költségeit [23].

Nehéz meghatározni a rezisztenciával kapcsolatos folyamatban az okot és az okozatot, hiszen a széles spektrumú antibiotikumok felhasználásának magas aránya részben a rezisztencia-helyzetre adott válasz is lehet. Ugyanakkor például a legnagyobb arányban alkalmazott 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 [24].

Mindenképpen valószínű, hogy az alacsony, de néhány széles spektrumú hatóanyag köré koncentrálódó antibiotikum-felhasználást árnyaltabbá és jobb minőségűvé tehetné a mikrobiológiai kivizsgálások jelenleg alacsony arányának növelése. Az európai

pontprevalencia-felmérésben érintett 498, nozokomiális infekcióban szenvedő beteg vizsgálata során csupán 41,4 százalékban állt rendelkezésre mikrobiológiai eredmény [9]. Ennek következtében elmarad a terápia de-eszkalációja vagy streamliningja, tehát a teljes kezelési időtartamban fennmarad az eredeti, széles spektrumú antibiotikum-alkalmazás.

A mikrobiológiai kivizsgáltság alacsony szintje mellett a gyógyszergyártók és –forgalmazók marketing-tevékenysége is hozzájárul a felhasználás összetételének alakulásához. 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.

Egyes szűk spektrumú antibiotikumok felhasználása mindemellett annyira alacsonyra csökkent hazánkban, hogy a gyártók kivonták azokat a forgalomból. A WHO 2017. évi Alapvető Gyógyszerek Listáján „kulcsfontosságúként” feltüntetett antibiotikumok közül jó néhány (benzathine benzylpenicillin, benzylpenicillin, cloxacillin) nincs jelenleg forgalomban Magyarországon [25]. Ezek közül a kórházi ellátásban különösen a kristályos penicillinnek lenne nagy jelentősége, amely a *Streptococcus pyogenes* okozta súlyos infekciók kezelésében mai napig a leghatékonyabb szernek számít.

Mindemellett nem elhanyagolható az antibiotikumot rendelő orvosok megfontolásainak, motivációjának hatása sem. Egy szisztematikus áttekintés a bizonyítékokon alapuló klinikai irányelvek követésének egyik komoly akadályaként az orvosok tudását, attitűdjét és magatartását azonosította [26]. Emögött rövid távú, az adott páciensre fókuszáló biztonság igénye és a rezisztenciával kapcsolatos elégtelen ismeretek is meghúzódhatnak [6, 27].

Egy átfogó stewardship program az első lépés annak irányába, hogy a kedvezőtlen kórházi antibiotikum-felhasználási helyzet megváltozzon, azonban sikeres bevezetéséhez számos feltétel egyidejű biztosítása szükséges.

## **2.2 A fekvőbeteg- ellátásban érintett nemzetközi antimikrobiális stewardship programok összefoglalója**

### **2.2.1. A járó- és fekvő-beteg ellátás közös általános egészségpolitikai irányelveinek kulcs területei**

Mind a járóbeteg-, mind a fekvőbeteg-ellátásban kidolgozott antimikrobiális stewardship programoknak részei az antimikrobiális rezisztenciával kapcsolatos legfőbb nemzetközi egészségpolitikai irányelvek kulcsterületei. Ezek közül az egyik legfontosabb kulcsterület a nemzetközi (USA és EU között létrejött TATFAR) [28], multiszektoriális (humán és állategészségügyi szektor közötti [29, 30]) és interszektoriális **együttműködés** (egészségügyi szektoron belül pl. infektológusok, mikrobiológusok, mikrobiológiai laboratóriumok, kórházi gyógyszerészek, háziorvosok, gyermekorvosok és epidemiológusok szoros együttműködése [31-33]). A másik elem a harmonizált adatgyűjtés, a nemzetközileg egységes antimikrobászter-felhasználási monitoring (Eu-szinten: ESAC-Net [10]), EU-s kimeneti

indikátor lista [34] és a rezisztencia-viszonyok **surveillance**-a (EARS-NET). Az AMS programok értékelésében segítenek az olyan indikátorok, mint pl. a TATFAR által kidolgozott, kórházi programokra vonatkozó monitorozási rendszer [35]. A következő közös kulcsterület a helyes antibiotikum-használat, melyhez elengedhetetlen az AMS-ben érintett **egyes szereplők feladatainak meghatározása** a helyes antimikrobászter-felhasználás érdekében, beleértve az egészségügyi dolgozókat és a lakosságot is [32, 33]). Az egészségügyi dolgozók **szakmai ismeretbővítése** szintén fontos eleme a nemzetközi irányelveknek [29, 32, 33, 36]. A következő pillér a fertőző betegségek **primer prevenciójának támogatása**, melynek alapvető elemei a védőoltások, megfelelő higiénés körülmények, a helyes kézhigiéne, valamint az étel- és vízbiztonság elősegítése [28-33, 36, 37]. Egy másik kulcselem az **új antimikrobiális szerek és diagnosztikus eszközök fejlesztése**, melynek egyik megoldása lehet a magánszektor bevonása a gyógyszerkutatásba a gyorsabb gyógyszerfejlesztés érdekében [36], valamint a **rezisztencia** kialakulásának és az AMS programok hatékonyságának bizonyítékokon alapuló **kutatása** [32]. Végezetül az utolsó közös elem a **gazdasági háttér** és a tartós anyagi források biztosítása, valamint a **stratégiai tervezés** [29, 33, 36].

### 2.2.2. Fekvőbeteg-ellátásban alkalmazandó speciális irányelvek kulcsterületei

A fekvőbeteg-szakellátásra vonatkozóan – melybe az aktív kórházi ellátás mellett a hosszú távú - és szociális ápolást is beleértjük – öt nagy jelentőségű külföldi irányelvet azonosítottunk. Ezek főbb tartalmi elemeinek összefoglalását az 1. táblázat tartalmazza.

**1. táblázat: A fekvőbeteg-ellátás specifikus irányelveinek összefoglalása**

	<b>CDC</b> <b>Fekvőbeteg ASP-k főbb elemei</b> <b>(2015)</b> <b>[38, 39]</b>	<b>UK</b> <b>Start Smart – Then Focus</b> <b>(2015)</b> <b>[40]</b>	<b>Írország</b> <b>SARI</b> <b>(2009)</b> <b>[41]</b>	<b>NHS Scotland</b> <b>Good Practice Recommendations</b> <b>(2014)</b> <b>[42]</b>	<b>Dutch Working Party on Antibiotic Policy</b> <b>(2015)</b> <b>[43]</b>
<b>Dedikált humán és pénzügyi erőforrások</b>	x	x	x	x	x
<b>Multidiszciplináris együttműködés</b>	x		x		x
<b>Információtechnológiai erőforrások</b>			x		x

<b>Vezetőség elköteleződése</b>	X		X	X	X
<b>Helyi ajánlások, irányelvek</b>	X	X	X	X	X
<b>Munkatársak oktatása</b>	X	X	X	X	X
<b>De-eszkaláció és streamlining</b>	X	X	X	X	X
<b>Speciális dózis szervi diszfunctió, érzékenység stb. esetén</b>	X	X		X	X
<b>Sebészeti profilaxis optimalizálása</b>		X		X	X
<b>Prospektív audit, szakértői konzultáció és felülvizsgálat</b>	X		X		X
<b>Gyógyszerrendelési engedélyeztetési mechanizmusok</b>	X		X	X	X
<b>Point-of-care és laboratóriumi diagnosztika erősítése</b>		X	X	X	X
<b>Monitoring és audit (antibiotikum- használat és kimenetek)</b>	X	X	X	X	X
<b>Egyes gyógyszerek használatának célzott csökkentése</b>				X	
<b>Ápolási idő csökkentése</b>			X	X	

Minden irányelv tartalmazza valamilyen formában azt a megállapítást, hogy az ABS-program részére dedikált humán és pénzügyi erőforrások biztosítása szükséges [38-43]. Ez azt jelenti, hogy ki kell jelölni azokat a munkatársakat, akik konkrétan és számon kérhetően felelősek a



stewardship-intézkedések megvalósításáért. Ezen munkatársak között kell lennie egy felelős vezetőnek, aki az egész intézményre érvényes hatáskörrel koordinálja a tevékenységeket. Ugyanakkor számos ajánlásban megjelenik, hogy a végrehajtással egy multidiszciplináris csoportot érdemes megbízni, a konkrét feladatokban pedig valamennyi orvos és egészségügyi szakdolgozó érintett lehet [38, 39, 41, 43]. Az ír ajánlásban a hazai jogszabályi terminológia [44] által is használt Infekciókontroll és Antibiotikum-terápiás Bizottság szerepel [41], míg Hollandiában „antibiotikum csoport” létrehozatalát javasolják, amely klinikai mikrobiológus, infektológus és klinikai szakgyógyszerész részvételével valósul meg.

A biztosítandó tárgyi erőforrások között kiemelt helyet foglalnak el az információtechnológiai megoldások, mindenek előtt a gyógyszerrendeléssel és kiszerezéssel kapcsolatos egyeztetést, koordinációt és monitoringot támogató elektronikus rendszerek [41, 43].

Mivel az ABS átfogó jellegű hatással van az intézmény működésére, a vezetőség támogatása kiemelt fontosságú. Nekik kell biztosítaniuk az imént említett erőforrásokat a feladatokhoz, és az ő világos elköteleződésükre van szükség a munkatársak pozitív attitűdjének és együttműködésének biztosítása érdekében is [38, 39, 41-43].

Az így kialakított intézményi struktúrák kiemelten fontos feladata helyi antibiotikum-felhasználási irányelvek kidolgozása, és ezeknek a munkatársakkal való megismertetése, oktatási alkalmak biztosítása [38-43]. A CDC módszertana értelmében pl. az oktatás formális vagy informális prezentációk, poszterek, szórólapok, hírlevelek, elektronikus kommunikáció vagy web alapú oktatóanyagok formájában valósulhat meg [38].

Az irányelvek tartalma vonatkozásában minden ajánlásban megjelenik valamilyen formában a de-eszkaláció és a streamlining, vagyis az empirikus terápia adott időt (jellemzően 48-72 órát) követő felülvizsgálatának jelentősége [38-43]. A Public Health England által kiadott Start Smart – Then Focus irányelv különös részletességgel foglalkozik ezzel a kérdéssel, mind az empirikus terápia kialakítása, mind a felülvizsgálat cselekvési elveit illetően [40]. Majdnem mindegyik ajánlás kiemeli továbbá a szervi diszfunkciók, érzékenységek esetében követendő különleges eljárások kidolgozásának fontosságát [38-40, 42, 43], illetve a sebészeti profilaxis optimalizálása érdekében rögzítendő elveket [40, 42, 43].

Az irányelvek fenti és egyéb területekre vonatkozó előírásainak gyakorlati megvalósítása érdekében több módszer is rendelkezésre áll. Több ajánlás kiemeli a klinikusok gyógyszerrendelésekor a dokumentáció, illetve infektológussal, mikrobiológussal, klinikai gyógyszerésszel vagy egyéb szakemberrel történő konzultáció, a gyógyszerrendelés általuk végzett prospektív auditjának és későbbi – a de-eszkalációhoz kapcsolódó – felülvizsgálatának fontosságát [38, 39, 41, 43]. Lehetséges azonban a szigorúbb, a gyógyszerrendelést előzetes engedélyezéshez kötő megoldás választása is [38, 39, 41-43]. Az információtechnológiai megoldások mindezen intézkedéseket hathatósan támogathatják.

A de-eszkalációs és streamlining stratégiák megvalósításához ugyanakkor nélkülözhetetlen a diagnosztikai tevékenység megerősítése is, amely mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatok szisztematikusabb igénybevétele mellett kiterjedhet az ágy melletti (point-of-care) diagnosztikára is [40-43].



Rendkívül fontos, hogy az ABS tevékenységeket folyamatos monitoring kísérje. Ez mind az antibiotikum-rendeléssel kapcsolatos, iránydiagnózissal összekötött adatokra, vagyis az antibiotikum-használat jellegének változásaira, mind a rezisztencia-viszonyokra, a *Clostridium difficile* fertőzésekre, halálozási arányra stb, vagyis az antibiotikum-politika intézkedéseivel befolyásolni kívánt kimenetekre ki kell, hogy terjedjen [38-43]. Például a holland ajánlás rendszeres pontprevalencia-vizsgálatokat irányoz elő [43].

A fentiek mellett az egyes nemzeti dokumentumok számos további ajánlást is tartalmaznak. A skót ajánlás kitér pl. egyes gyógyszerek (kinolonok és vancomycin) felhasználási arányának csökkentésére [42], és az ír dokumentummal együtt hangsúlyozza az ápolási idő csökkentését, mint a fertőzésveszély és ezzel az antibiotikum-használatra vonatkozó igény minimalizálásának egyik eszközét [41, 42].

### **2.2.3. A BioMérieux gyakorlati útmutatója a kórházi AMS programok implementációjához**

A francia BioMérieux cég 2013-ban egy gyakorlati útmutató formájában foglalta össze az AMS programok sikeres implementációjának **nyolc lépését**; melyeket az amerikai, ausztrál, skót angliai, és egyéb országok irányelveiből adaptáltak [45].

#### **2.2.3.1. Motiváció felmérése, célkitűzés**

Az első lépés a helyzetértékelés, vagyis az antimikrobiális-szer-használat kvantitatív és kvalitatív elemzése, valamint a helytelen gyakorlatok következményeinek számszerű felmérése, annak érdekében, hogy a kiindulási problémát megismerjük, és a későbbi változásokat ehhez képest mérni tudjuk. Az adatokból kiindulva, kvantitatív mérőszámokkal definiálni lehet, hogy hova szeretne eljutni az intézmény, mi a cél. Minden későbbi implementáció attól függ, hogy milyen az adott (anyagi, humán erőforrás, képzettségbeli) helyzete az aktuális intézménynek. A célkitűzéshez nagy segítséget nyújt a különböző minőségfejlesztő technikák (folyamatábra, fa-diagram, ok-okozat diagram, stb.) segítségével ábrázolni a helyzetet, az elsődleges és másodlagos okokat, és a megoldási lehetőségeket.

#### **2.2.3.2. Felelősség és vezetőségi elkötelezettség biztosítása**

A kórházi managementnek feltétlenül támogatnia kell az AMS programot, valamint ők felelősek az elért eredményekért. A kórházigazgatónak kell biztosítania az erőforrásokat, valamint neki kell kijelölnie az antimikrobiális team tagjait, akik majd bevezetik és értékelik a programot. A team tagjainak szakmai tapasztalattal és megfelelő hatáskörrel kell rendelkezniük.

#### **2.2.3.3. Szervezeti felépítés**

Nagyon fontos tényező a *humán erőforrások dedikálása*. Az AMS-team-et multidiszciplinárisan kell felépíteni infektológus szakorvos (vagy vezető beosztású orvos), klinikai mikrobiológus és a fertőző betegségek területén járatos klinikai gyógyszerész részvételével. A team tagjai lehetnek még: infekciókontrollban járatos szakápoló, nővérek, fertőző betegségek iránt elkötelezett egyéb szakmák klinikusai és minőségfejlesztésben, rizikókezelésben, illetve a betegbiztonság területén járatos szakemberek. Ez utóbbi azért is fontos, mert javasolt az AMS-team működését a minőségfejlesztés és betegbiztonság struktúráján belül elhelyezni.

Érdemes definiálni személyenként az AMS programra, képzésre vagy monitoringra fordított időt. Fontos megemlíteni, hogy nincs globálisan egységes iránymutatás, hogy mi a humán erőforrás pontos minimumkövetelménye, hiszen országonként változó az AMS program tevékenységi köre, így a tevékenységre fordított idő teljes munkaidős állásban kifejezve is különböző. Általánosságban azonban 1000 akut kórházi ágyanként 2-6 fővel lehet számolni [46].

#### 2.2.3.4. Prioritások felállítása

Az AMS program célkitűzését minden érintett résztvevőnek el kell fogadnia és ezt egyértelműen ki kell nyilvánítania. Az elérendő cél és az ahhoz vezető út kialakításához első lépésként a változás elméleti vonalát kell felvázolni olyan minőségfejlesztési módszerek segítségével, mint pl. kapcsolati ábrával, prioritási mátrix elemzéssel vagy driver diagram segítségével. Ez utóbbi egy logikai tábla három vagy több szinttel (oszloppal), ahol a kitűzött cél eléréséhez szükséges elsődleges és másodlagos faktorokat, mozgatóerőket vagy megvalósítási módokat tüntetik fel.

#### 2.2.3.5. Hatékony intervenciók azonosítása

Egy új AMS program bevezetésekor az intervenciók eszközrendszeréből érdemes először a központi stratégiát meghatározni. Ennek két fő irányvonala létezik. Az egyik a „fentről jövő”, „előzetes engedélyeztetés/korlátozás” stratégiája, ahol az antimikrobiális szereket csak jóváhagyás után lehet elkezdni használni, folyamatos korlátozás mellett. A másik az „alulról irányított”, „prospektív audit és visszajelzés” stratégiája, ahol az antimikrobiális terápia megkezdése után módosítják szükség szerint a kezelést. Mindkettőnek vannak előnyei és hátrányai, mégis inkább az „alulról irányított” stratégiát ajánlatosabb használni, mivel elterjedtebb, a klinikusok számára könnyebben alkalmazható, és nagyobb lehetőséget ad a szakmai fejlődésre, bár nagyobb munkaerő-szükséglettel is bír.

Az **előzetes engedélyeztetés/korlátozás stratégiájában** minden kórházi AMS programnak része kell, hogy legyen az *antimikrobiális gyógyszerfelírás protokollja*, amit folyamatosan felülvizsgálunk és megújítanak. Ez a dokumentum tartalmazhatja például a mikrobiológiai mintavételezés eljárásrendjét; a használatukban teljesen, vagy részben korlátozott, illetve a korlátozásoktól mentes antimikrobiális szerek listáját; a gyakoribb fertőzések kezelési irányelveit; az intravénásról orális adagolásra való átállás szabályrendszerét; valamint azt, hogy mindezen utasítások csak mérvadók vagy kötelező érvényűek. Az ausztrál AMS irányelv egy könnyen megjegyezhető – tehát a későbbiekben, a kommunikációban/emlékeztetőben is alkalmazható – mozaikszót is alkotott (*MINDME*) az antimikrobiális felírás során követendő segédletként (2. táblázat).

#### 2 táblázat: MINDME emlékeztető [47]

M: Microbiology guides therapy wherever possible – mikrobiológiai eredménnyel alapuló terápia
I: Indications should be evidence based – evidenciákon alapuló indikáció
N: Narrowest spectrum required – legszűkebb spektrumú gyógyszer választása
D: Dosage appropriate to the site and type of infection – fertőzés helyéhez és típusához igazított dózis
M: Minimise duration of therapy – lehető legrövidebb terápiás időtartam
E: Ensure monotherapy in most cases – lehetőség szerint monoterápia

A *klinikai irányelveket* a helyi fertőző betegségek helyzetének, mikrobiológiai és antimikrobiális rezisztencia-viszonyoknak, helyi erőforrásoknak és prioritásoknak megfelelően kell kialakítani. Ehhez igazodva ki lehet dolgozni, hogy mely fertőzések esetén van szükség antimikrobiális terápiára, illetve mely beavatkozások esetén szükséges a profilaktikus kezelés.

A stratégia harmadik pillére a **korlátozott használatú antimikrobiális szerek** (engedélyköteles) listájának összeállítása, valamint a használat kritériumainak felállítása. Ezt az engedélyezési rendszert meghatározott időközönként auditálni kell, és rendszeres visszajelzést kell adni róla az antimikrobiális szert felírók felé. A rendszer feltétele, hogy egy szaktanácsadó, aki az engedélyezésért felelős, a nap 24 órájában rendelkezésre álljon.

A WHO több módon rangsorolja és kategorizálja az antimikrobiális szereket a racionális felhasználás érdekében. Ezek a klasszifikációk jó alapjai lehetnek a kórházi használat korlátozásának. Az Alapvető Gyógyszerek Listája három csoportba sorolja a humán medicinában használatos antibiotikumokat: általánosságban hozzáférhető (*access*), óvatossággal kezelendő (*watch*), és tartalék (*reserve*) szerek – bár a többi antimikrobiális gyógyszer esetén is egyértelmű ajánlásokat ad a gyógyszerrel szembeni rezisztencia kialakulásának megelőzése érdekében [48]. Másrészt a humán medicinában betöltött fontosságuk – limitált terápiás lehetőségek, rezisztencia terjedésének lehetősége, fertőzés és a gyógyszerhasználat elterjedtsége – alapján kritikus fontosságú (*critically important*), nagyon fontos (*highly important*), valamint fontos (*important*) kategóriákba klasszifikálják és prioritálják az antimikrobiális szereket, mely osztályozás a humán- és állatgyógyászat AMS tevékenységének közös eszköze. [49] A listákat két évente frissítik.

A holland Schuts és munkatársainak kórházi AMS programokról készített szisztematikus áttekintése és meta-analízise evidenciákkal alátámasztotta, hogy a fenti stratégia számos eleme hatékonyan javítja a klinikai kimenetelt, csökkenti az egészségügyi kiadásokat, a nemkívánatos eseményeket és a bakteriális rezisztenciát. **Az irányelvek szerinti empirikus terápia 35 százalékkal, a terápia de-eszkalációja 56 százalékkal csökkenti a mortalitást.** A korlátozott használatú antimikrobiális szerek listájának alkalmazása és az intravénásról orális adagolásra áttérés szignifikánsan csökkenti az egészségügyi költségeket. Jelentős információ az is, hogy a költségek csökkenése, valamint a terápia de-eszkalációja nem növeli a nemkívánatos események számát. A terápiás gyógyszer-monitorozás 50 százalékkal csökkenti a nefrotoxicitást, a betegágy melletti konzultáció pedig 66 százalékkal képes csökkenteni a *Staphylococcus aureus* bacteriaemiát [50].

Az amerikai Fertőző Betegségek Társasága (Infectious Diseases Society of America [IDSA]), és az Amerikai Egészségügyi Epidemiológiai Társaság (Society for Healthcare Epidemiology of America [SHEA]) evidenciákkal alátámasztott irányelve is hangsúlyozza a klinikai irányelvek kidolgozásának mérhető hasznát (erős ajánlás), az orális adagolás költségeket és kórházi tartózkodási időt csökkentő hatását (erős ajánlás), valamint ajánlja a lehető legrövidebb terápiás idő propagálását. Az aminoglikozidok és a vancomycin esetén a farmakokinetikai monitorozás hatékonyan javítja a terápiás kimenetelt és bizonyítottan csökkenti az egészségügyi költségeket [51].

A **prospektív audit stratégiánál** az antimikrobiális szer használatának megkezdése után a *gyógyszerelés felülvizsgálata* történik. Mindig az intézmény erőforrásaihoz illeszkedő intervenciót kell választani. A leggyakrabban alkalmazottak:

- az indikáció, az antibiotikum-választás, a dózis, a beadási mód, a tervezett időtartam, az esetleges gyógyszerallergia és kombinációs terápia felülvizsgálata;
- irányelveknek való megfelelés;
- antibiotikum érzékenységi vizsgálat, vagy tenyésztés eredményére alapozott terápia felülvizsgálata;
- az intravénásról orális adagolásra való áttérés lehetősége, illetve a terápiás gyógyszer-monitorozás követelményei; és
- az antibiotikum-használattal összefüggő nemkívánatos mellékhatások követése.

A kevésbé gyakran használt intervenciók közé tartozik:

- a rezisztens kórokozók által okozott fertőzések, vagy a drága antimikrobiális terápia áttekintése;
- az optimális dózis számbavétele;
- a veseparaméterek szerinti beállítás ellenőrzése;
- a gyógyszer-interakciók felülvizsgálata;
- a gyorseszteken, egyéb diagnosztikán: pl. biomarkereken vagy mikroszkópos vizsgálaton alapuló terápia felülvizsgálata.

A stratégia további elemei a **visszajelzés a gyógyszert felírók felé** és az **audit**. Ezeket infektológusok vagy szakgyógyszerészek végezhetik, bár az intervenció típusától, a helyi erőforrásoktól és képzettségtől függően szakápolók vagy klinikai gyógyszerészek is végrehajthatják őket. A klinikai felülvizsgálat során rengeteg olyan közvetlen, betegágy melletti (point-of-care) stewardship intervenció történhet (lásd klinikai felülvizsgálat intervenciói), aminek alkalmával azonnali és direkt visszajelzést kaphat a gyógyszert rendelő orvos. Ez egyúttal jó alkalom a kórházi személyzet oktatására is. Az antimikrobiális terápiával kapcsolatos visszajelzést minden kritikus ellátást nyújtó kórházi egységben rendszeresen kell végezni, valamint azokon a helyeken is, ahol az antimikrobiális szerek használata nem megfelelő és/vagy kiváló. Az antimikrobiális gyógyszerfelírás minőségének értékelésére egy-egy kórházi egységen belül az egyik lehetséges módszer a rendszeres pont prevalencia vizsgálat (PPS). Az audit eredményeként strukturáltan lehet azonosítani azokat a területeket, amelyek fejlesztésre szorulnak; valamint a PPS által kapott adatok alapadatokként, viszonyítási pontként szolgálhatnak a későbbi PPS-ekhez.

A *gyors diagnosztikai eszközök és biomarkerek* integrációja a stewardship intervenciók elemei közé alapvető fontosságú, hiszen a kórokozó és érzékenységének időben történő azonosítása jobb klinikai kimenetellel és korábban elkezdett de-eszkalációval/streamlininggal jár, főként a kritikus állapotban lévő páciensek esetében. A gyors tesztek közül pl. az influenza, vagy „Strep A” teszt segít a vírusos fertőzések kizárásában, habár az IDSA/SHEA irányelv szerint a vírusos gyorsesztekkel kapcsolatban még kevés bizonyíték van a hatékonyság egyértelmű megállapításához [51]. A gyulladáshoz kapcsolódó biomarkerek közül a C-reaktív proteint [52], és a procalcitonint (PCT) érdemes megemlíteni [53], mely utóbbi a bakteriális fertőzésekre gyorsan reagáló indikátor. Szakirodalmi adatok szerint légúti fertőzések és szepszis esetén az alkalmazásuk jelentősen csökkenti az antibiotikum-használatot, az egészségügyi költségeket és az intenzív osztályon való tartózkodás hosszát [51].

Az IDSA/SHEA mindkét stratégiát – egyenként, vagy kombinációban – erősen ajánlja közepes szintű evidenciával a sikeres AMS programokhoz [51].

### **2.2.3.6. A változás mérése**

A gyógyszerfelírási gyakorlat auditján kívül egyéb monitorozási lehetőségek is kiemelt helyet kapnak az AMS programokban. Ezek az antimikrobászter-felhasználás és –rezisztencia surveillance-a, a minőségfejlesztési adatok gyűjtése, valamint a kórházi adatok elemzése. Az AMS programban fontos definiálni a mérés módját, gyakoriságát, kommunikációját és a következményes válaszlépéseket.

Az *antimikrobászter-használat és rezisztencia surveillance* havi vagy éves adatai demonstrálhatják az intervenciókat követő változásokat, fontos az empirikus terápia helyi viszonyokhoz való adaptálásában, illetve azonosítani tudják azon kórházi osztályokat, ahol az antimikrobászter gyógyszer használat nem megfelelően történik. A gyógyszerfogyasztási adatok gyűjtése történhet a kórház elektronikus gyógyszerrendelés információs rendszerén keresztül, a kórházi gyógyszerértár gyógyszerelosztási adatai által, vagy a napi terápiás dózis (DDD) alapján. Az IDSA/SHEA irányelv a DDD-vel szemben inkább a terápiás napok számát (DOT) javasolja monitoring céljából [51]. Pontosabb trendanalízis céljából érdemes a fogyási adatokat a kórházi betegfelvételek számához, vagy az ápolási napokhoz viszonyítani. A Pareto-diagram segít azonosítani azon kórházi osztályokat, ahol kiugró az antimikrobiális gyógyszerfogyás.

Az AMS programok *minőségfejlesztésének mérőeszközei* az alábbi indikátorok lehetnek (3. táblázat):

### 3. táblázat: AMS programok minőségfejlesztésének indikátorai [54, 55]

<b>STRUKTURÁLIS INDIKÁTOROK</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multidiszciplináris AMS team megléte</li> <li>• Empirikus terápiához és műtéti profilaxishoz szükséges irányelv megléte</li> <li>• Képzési lehetőség az elmúlt két évben</li> </ul>
<b>FOLYAMAT INDIKÁTOROK</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotikum fogyás DDD-ben kifejezve, vagy 100 ápolási napra számítva (külön a korlátozott és a nem korlátozott antibiotikumokra)</li> <li>• Akut empirikus irányelveknek való megfelelés (pl. indikáció dokumentálása, irányelv szerinti antibiotikum választás)</li> <li>• Megfelelő de-eszkaláció százalékos megoszlása, intravénásról orális adagolásra való áttérés százalékos megoszlása</li> <li>• Műtéti profilaxis irányelveinek való megfelelés (pl. bőr bemetszése előtt 60 percen belüli gyógyszerelés)</li> <li>• Komplex ápolási irányelveknek való megfelelés (pl. 72 órán belül gyógyszerelés felülvizsgálata, lélegeztetéssel összefüggő pneumónia, közösségben szerzett pneumónia, szepszis)</li> </ul>
<b>EREDMÉNY INDIKÁTOROK</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium difficile</i> arányszámai</li> <li>• Műtéti sebfertőzés arányszámai</li> <li>• Rezisztencia surveillance</li> <li>• Standardizált halálozási hányados</li> </ul>
<b>EGYENSÚLY INDIKÁTOROK (a változások vajon nem okoznak-e újabb problémákat)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalitás</li> <li>• Műtéti sebfertőzés arányszámai</li> <li>• Kórházi kibocsátást követően 30 napon belüli kórházi felvétel</li> <li>• Betegfelvétel intenzív terápiás osztályra</li> <li>• Komplikációk arányszámai</li> <li>• Kezeléssel összefüggő toxicitás (pl. aminoglikozid esetén)</li> </ul>

A kórházi adatok összekapcsolása, elemzése (pl. kórházi felvétel, labor adatok, kimeneti információk) segít felmérni a stewardship intervenciók morbiditásra, mortalitásra gyakorolt hatását.

#### **2.2.3.7. Oktatás és képzés**

A kórházi AMS programok szerves része az oktatás. Nem csak az antimikrobás gyógyszereket felíró orvosokat, hanem az egész egészségügyi személyzetet képezni kell, mindenkit a végzettségének megfelelően; valamint nem csak posztgraduális és szakmai továbbképzés keretében, valamint új dolgozó érkezésekor, hanem már a graduális és rezidens képzés éve alatt is. A képzést az AMS team tagjai végzik. Minden tananyag része kell, hogy legyen az alapvető infekció-management, a mikrobiológiai alapok, a helyes antimikrobiális gyógyszerhasználat fontosságának okai, végezetül a helyes antimikrobás gyógyszerfelírás, -alkalmazás, és -monitorozás jó gyakorlatainak ismertetése. A képzés lehet passzív (helyi irányelvek ismertetése, workshopok, konferenciák), illetve aktív (klinikai kerekasztal megbeszélések, prospektív audit visszajelzéssel, antibiotikum-felírás újraértékelése

streamlining/de-eszkaláció után, oktatási szándékú külső vizit). Az IDSA/SHEA meta-analízise szerint nem ajánlott egyedül a passzív képzést alkalmazni, sokkal hatékonyabb, ha a különböző oktatási formákat ötvözik [51]. A képzési program értékeléséhez hasznos a jelenléti ív vezetése, a megszerzett tudás felmérése kérdőívekkel vagy tesztekkel; illetve érdemes teljesítési igazolást kiállítani.

A páciensek és a lakosság oktatása a higiénéről és antibiotikum-használatról indirekt módon támogatja a kórházi képzés törekvéseit, ám ennek hatékonysága változó.

### 2.2.3.8. Kommunikáció

A sikeres AMS programoknak mindig része a hatékony, érthető, megjegyezhető kommunikáció, mely egyszerű klinikai üzeneteken keresztül bemutatja a program céljait és előnyeit. A Szakirodalmi áttekintés 1. és 2. ábráján bemutatott, az angliai kórházaknak kidolgozott „Start smart, then focus” AMS eszközrendszer főbb pontjainak illusztrálása is jó példája a hatékony kommunikációnak [8]. Egy másfajta emlékeztető azon speciális szituációk összefoglalója, amikor nincs szükség antibiotikum-használatra (4. táblázat).

**4. táblázat:** Azon szituációk, amikor nincs szükség antibiotikumra [56]

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vírusos légúti fertőzések, pneumóniaként félrediagnosztizált nemfertőző kardiopulmonáris zavarok</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut otitis media bizonyos esete</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bőr és lágyrész fertőzések (szubkután tályogok bizonyos esetei, alsó végtagi pangásos dermatitis)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tünetmentes bakteriuria és pyuria, beleértve a katéterezett pácienseket</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikrobiológiai kontamináció</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hőemelkedés</li> </ul>

Végezetül hasznos lehet egy olyan emlékeztető táblázat (5. táblázat) használata, ahol az antibiotikus terápia átlagos időtartama van feltüntetve különböző indikációkban.

**5. táblázat:** Antibiotikus terápia átlagos időtartama különböző indikációkban [56]

Indikáció	Terápia időtartama
Közösségben szerzett pneumónia	5 nap
Nozokomiális pneumónia	8 nap
Bőr- és lágyrész-fertőzések	5 nap
Húgyúti fertőzések <ul style="list-style-type: none"> <li>• cystitis</li> <li>• pyelonephritis</li> <li>• katéterezéssel összefüggő</li> </ul>	3-5 nap (antibiotikumtól függően) 5-14 nap (antibiotikumtól függően) 7 nap (késői hatás esetén 10-14 nap)
<i>S. aureus</i> bacteraemia <ul style="list-style-type: none"> <li>• szövődmények alacsony rizikójával</li> <li>• szövődmények magas rizikójával</li> </ul>	2 hét 4-6 hét
Hasüregi fertőzés	4-7 nap
Műtéti profilaxis	1 adag



#### 2.2.4. Műtéti profilaxis AMS irányelvei

A kórházi tevékenység egy speciális tevékenységével, a műtéti antibiotikum-profilaxissal kapcsolatosan az angliai „**Start smart, then focus!**” („Kezdd okosan, majd pontosíts”) AMS program a legfrissebb és részletekbe menő. A program a tiszta, a tiszta kontaminált, valamint a kontaminált műtétekre vonatkozóan ajánlja a bőr bemetszése előtt egyetlen antibiotikum dózis beadását. Hosszú műtétek alatt vagy nagyobb vérvesztés esetén ismételt dozírozást tanácsol a megfelelő szérum és szöveti koncentráció elérése érdekében; kontaminált műtét, vagy fertőzött műtéti terület esetén pedig terápiás adagolás ajánlatos. A protokolltól való eltérést minden esetben dokumentálni kell. Az irányelv javasolja a rendszeres vagy éves auditot, melynek során az antimikrobiális profilaxis szükségességét, a profilaxis céljából használt antimikrobiális szerek kiválasztását, az antimikrobiális profilaxis időzítését, az ismételt dózisú antimikrobiális profilaxist és az MRSA pozitív betegekkel kapcsolatos tevékenységeket vizsgálják [40].

Egy másik helyi irányelv, a **skót ajánlás** a műtéti profilaxissal kapcsolatban csak annyit említ, hogy a sebészeti és egyéb invazív beavatkozások előtti antimikrobiális profilaxis irányelvének minden olyan helyen elérhetőnek kell lennie, ahol intervenciós eljárásokat végeznek [42].

A Kórházi Gyógyszerészek Amerikai társasága (American Society of Health-System Pharmacists), a Sebészeti Fertőzések Társasága (Surgical Infection Society), az IDSA és a SHEA közös együttműködéseként kiadott evidenciákon alapuló **amerikai klinikai irányelv** mindenben megegyezik a „Start smart, then focus!” ajánlás főbb pontjaival, azzal a kiegészítéssel, hogy fluorokinolon és vancomycin esetén 2 órás intervallumot tanácsolnak az antibiotikum beadása és a bőr bemetszése között, valamint hangsúlyozzák a testtömeg szerinti adagolást a túlsúlyos és elhízott pácienseknél. Az irányelv táblázatos formában foglalja össze a különböző műtéti típusok esetén választandó antimikrobiális szerek listáját és az adatokat alátámasztó bizonyítékok evidencia szintjeit [57].

#### 2.2.5. Ápolási otthonok AMS irányelvei

A krónikus ellátást nyújtó ápolási otthonok speciális területét képezik az AMS programoknak, hiszen mind a betegek életkora, mind az összetett betegségepektrum és az ellátó személyzet általános fekvőbeteg-ellátáshoz képesti hiányossága (kevesebb orvos, gyógyszerész és infektológus hiánya) miatt nehezebb az intervenciók kivitelezése. Emellett az ápolási otthonokban az antibiotikumok a leggyakrabban felírt gyógyszerek, így mindenféleképpen szükséges az AMS programok bevezetése. A nemzetközi szakirodalomban két irányelv tér ki részletesebben a nem akut ellátást nyújtó fekvőbeteg intézmények AMS követelményeire.

Az **amerikai CDC** a saját fekvőbeteg ABS program központi elemeinek folyamatos adaptációját ajánlja. Tehát itt is alapvető a vezetői elkötelezettség, a felelős személyzet kijelölése, egy gyógyszerész szakértő elérhetőségének biztosítása, a résztvevők tevékenységének definiálása, valamint együttműködések kialakítása mikrobiológiai laborral és infektológussal. A gyakorlati tevékenységek közül kiemelt a kezelési standardok felállítása, a diagnosztikus tesztek alkalmazásának optimalizálása, és az antibiotikum szükségességének felülvizsgálata. Fontos az antibiotikum-felhasználás és rezisztencia követése, különös tekintettel a *Clostridium difficile* fertőzésekre, valamint a monitoring eredményeinek kommunikálása és az oktatás biztosítása a felíró klinikusok és ápolási személyzet felé [39].



Az **ír módszertan** szűkszavúbb ajánlásokat tesz a krónikus ellátást nyújtó fekvőbeteg intézmények számára, de szintén az akut ellátás részére kifejlesztett tevékenységeket és a helyi igények szerint kialakított programok alkalmazását javasolja. Szorgalmazza egy felelős személy vagy team kialakítását, egy AMS konzultáns elérhetőségét, a gyakori fertőzések empirikus antimikrobiális terápiájára vonatkozó szakmai iránymutatások meglétét, valamint javasolja az antimikrobiális felhasználásra vonatkozó pont prevalencia vizsgálatokat [41].

A krónikus ellátás AMS programjainak eredményességével kapcsolatban sajnos még nem születtek átfogó tanulmányok, vagy evidenciákkal alátámasztott megállapítások [50]. Annyi bizonyos, hogy az ápolási otthonokban – ugyan csak jó gyakorlat ajánlás szintjén – mindenféleképpen javasolt valamilyen AMS program bevezetése telemedicinális eszközök, infektológus konzultációk, vagy oktatások által [51].

### 3. Célkitűzés

Jelen projekt keretében cél az antimikrobás szerek felhasználásának javítása, a hazai felhasználási mintáknak a legjobb nemzetközi gyakorlatokhoz igazítása. Az antibiotikum stewardship egy adott szervezet (fekvő- vagy járóbeteg-ellátó intézmény), illetve az egészségügyi rendszer egészére kiterjedő stratégia, amelynek célja az antibiotikumok felelős alkalmazásának ösztönzése és ellenőrzése. Alapelve, hogy antibiotikumokat csak olyan esetben szabad felírni és fogyasztani, amikor az orvosi szempontból valóban indokolt és ebben az esetben az optimális gyógyszerelést, adagolást, terápiás időszakot és alkalmazási módot kell kiválasztani [6]. A stewardship-programok antimikrobásszer-fogyasztásra gyakorolt pozitív hatását a kórházi mellett a járóbeteg-ellátásban is szisztematikus irodalmi áttekintések igazolják [58-60].

A módszertan kidolgozásának célja a bizonyítékokon alapuló stewardship programok implementálható kórházi elemeinek bemutatása, illetve a magyarországi megvalósítás lehetőségének strukturált értékelése. A következő fejezet röviden összefoglalja a fent említett helyzetelemzés, illetve szisztematikus áttekintés legfontosabb következtetéseit a fekvőbeteg-ellátás vonatkozásában. A módszertan rövid bemutatása után az ötödik fejezet ajánlásokat fogalmaz meg a Magyarországon bevezetendő stewardship program főbb tartalmi elemeit illetően.

### 4. Módszerek

Jelen módszertani útmutató az EFOP-1.8.0-VEKOP-17-2017-00001 Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése projekt keretében elkészített két előzetes tanulmányban [7, 8] található szakmai anyag, valamint további szakirodalmi publikációk felhasználásával készült. A fekvőbeteg-ellátásra vonatkozó módszertani ajánlás alapelveinek kidolgozásához több nemzetközi tanulmány, többek között a BioMérieux – melyet az amerikai, ausztrál, skót angol, és egyéb országok irányelveiből adaptáltak – a Start Smart - Then Focus irányelv, valamint a CDC irányelve nyújtott alapvető útmutatást [61].

## 5. Eredmények: Magyarországi módszertani ajánlás, a nemzetközi irányelvek adaptálhatóságának lehetőségei, akadályai és alternatívái a fekvőbeteg-ellátás területén

A humán gyógyászatban a fekvőbeteg-ellátás keretén belüli antibiotikum-felhasználás az összes antibiotikum-felhasználás kevesebb, mint 10 százalékát teszi ki. Hazánkban 2017-ben kb. 350 különböző antibiotikum készítmény volt forgalomban. A kórházi szektorban az összes antimikrobás szer felhasználása alapvetően két indikációs cézzal történik: terápiás és profilaktikus.

Az alkalmazott antimikrobás szerek palettája alapvetően eltér attól függően, hogy területen szerzett, de súlyossága miatt hospitalizációt igénylő betegek fertőzését, vagy kórházi ellátás során szerzett nozokómiális infekciót, illetve krónikus ellátást nyújtó, vagy hosszú ápolási idejű intézményben infekciót kezelnek. A kórházi szektorban ápolott betegek esetében a fertőzés súlyosabb voltára való tekintettel a betegek gyógyulási esélyeit nagyban befolyásolja a helyesen megválasztott és kivitelezett antimikrobás terápia. A fekvőbeteg-ellátás során különösen nagy problémát jelentenek a multirezisztens kórokozók, melyek kialakulásában nagy szerepe van az antibiotikumok szelektív nyomásának. Ezért határozott lépéseket kell tennünk annak érdekében, hogy az antibiotikumok körültekintő alkalmazásával megelőzzük az antibiotikum-rezisztens baktériumok kisselektálódását. A megfelelő antibiotikum-alkalmazási gyakorlat megvalósításához nélkülözhetetlen egy **Nemzeti Antibiotikum Stewardship Program** kialakítása. E programnak mind a járóbeteg-ellátás (alap- és szakellátás), mind a fekvőbeteg és a krónikus, hosszú ápolást nyújtó intézetek számára átfogó tervet kell kidolgoznia a prudens antibiotikum-felírás és -használat érdekében.

A megfontolt (*prudens*) antibiotikum-használat alapelve szerint a hazai antibiotikum-felhasználást a legalacsonyabb indokolt szinten kell tartani, melynek része a kórokozó mielőbbi azonosítására, és az annak megfelelő legszűkebb spektrumú antibiotikumnak a megfelelő dózissal és időtartammal alkalmazására való törekvés (de-eszkaláció). A magyarországi helyzetértékelés alapján az antimikrobás szereknek a fekvőbeteg-ellátásban tapasztalható felhasználási jellemzőin mielőbb javítani szükséges. Ennek megvalósulásához elengedhetetlen a gyakorta előforduló fertőzéstípusok diagnosztizálására és kezelésére vonatkozó, bizonyítékalapú klinikai ajánlások kidolgozása, a nemzeti irányelvekben foglaltak következetes végrehajtása és az ezzel kapcsolatos compliance ellenőrzése, mérése. A nemzeti irányelvek szolgáltatják az alapot az intézmény- vagy rendszer-specifikus irányelvek kidolgozásához, amelyek figyelembe veszik a helyi rezisztenciaviszonyokat. Mivel a felhasznált antimikrobás szerek legnagyobb részét az **antibiotikumok** teszik ki és a használatukkal kapcsolatos rezisztencia jelenti a legnagyobb kezelendő problémát, az alábbi módszertani ajánlásban AMS helyett az ABS kérdéseire összpontosítunk. Az antibiotikum-felhasználást érintő döntések komplexitása, valamint az egészségügyi intézmények sokszínűsége miatt nem hozható létre egyetlen olyan tervezet, amely mindenhol alkalmazható lenne az antibiotikum-felírás optimalizálására, ezért a stewardship programok

bevezetése során flexibilitásra van szükség. A tapasztalatok azt mutatják, hogy az ABS programok hatékonyan vezethetők be számos különböző intézménytípusban – a sikert a kijelölt vezetőség és a megfelelően koordinált multidiszciplináris megközelítés tudja biztosítani [38].

### **Jogszabályi keret**

Magyarországon 2010. január 1-től a 20/2009. EüM rendelet kötelezi a kórházakat Intézeti Infekciókontroll és Antibiotikum Bizottság (IIAB) működtetésére (módosítás: 12/2012. (III. 6.) NEFMI rendelet 2012. 05. 01), melynek egyik feladata a helyes antibiotikum-terápia és a helyi rezisztencia viszonyok felügyelete [44]. A fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltatóknak az ágyszámtól függetlenül kell a bizottságot működtetnie, mely az intézmény vezetésének javaslattevői, véleményezői joggal rendelkező szakmai tanácsadó testülete. A rendelet kiterjed a bizottság összetételére is: elnöke az orvosigazgató, titkára az infekciókontroll tevékenységet irányító szakember, tagja az ápolási igazgató, infektológus vagy fertőző betegségek szakorvosa, orvosi mikrobiológus, gyógyszerész és a klinikusok képviselője. A bizottság elnökét, titkárát és tagjait a feladatok ellátásával az intézmény vezetője bízza meg. A bizottság évente legalább két alkalommal ülészik, összehívásáról az elnök gondoskodik.

Ezek a bizottságok az akut ellátást biztosító fekvőbeteg intézetek többségében felálltak, működnek, adatokat gyűjtenek, elemeznek, megvitatják össz-kórházi szinten a problémákat, javaslatokat tesznek mind az antibiotikum-felhasználás, antimikrobás rezisztencia megfékezése, mind az infekciókontroll helyzet javítása érdekében, de a betegágy melletti antibiotikum-használat mikéntjére nincsenek hatással. Hiányzik a **Nemzeti Antibiotikum Stewardship Program**, mely egységes keretet és módszertant jelölne ki számukra.

A nemzetközi irányelvek elemzése alapján a hazai ABS program részei lehetnek az alábbiakban leírtak.

## **5.1 Intézményi helyzetértékelés, célkitűzések, irányelvek kidolgozása**

A **Nemzeti Antibiotikum Stewardship** program irányelveit követve intézményi szinten először el kell készíteni a helyzetértékelést annak érdekében, hogy a kiindulási problémát azonosítsuk. Majd ennek függvényében kell megfogalmazni a **cselekvési tervet**, a kitűzött célokat, melyeket **prioritási sorrendben** kell megvalósítani, ezzel csökkentve a személyzetre nehezedő terheket. A jelenleg működő IIAB-k, melyek felépítésüket tekintve multidiszciplináris bizottságok, ismerik az intézményi helyzetet, sok adat birtokában vannak, melyekből a megfelelő mutatók számszerűsíthetők a jelenlegi helyzet felméréséhez. Az ABS program során használatos *klinikai irányelveket* a helyi fertőző betegségek helyzetének, mikrobiológiai és antimikrobiális rezisztencia-viszonyoknak, helyi erőforrásoknak és prioritásoknak megfelelően kell kialakítani. Az irányelveket a munkatársakkal oktatási alkalmak biztosítása során meg kell ismertetni, hiszen a konkrét feladatokban valamennyi orvos és szakdolgozó érintett lehet.

## 5.2. Vezetőség elkötelezettsége

Az intézmény vezetőségének támogatása kritikus jelentőségű az ABS programok sikeréhez. A támogatás az alábbi módokon valósulhat meg:

- Az ellátásért felelős vezető (jogszámban meghatározottan a főigazgató) részéről alapvetően fontos az elkötelezettség kinyilvánítása, melynek formája lehet egy **vezetői támogató nyilatkozat**, melyben hivatalosan, írásban kinyilvánítja, hogy támogatja az antibiotikum-felhasználás fejlesztését és monitoringját célzó tevékenységeket.
- Feladata továbbá a megfelelő erőforrások biztosítása, a stewardship tevékenységet folytató munkatársak részvételének biztosítása minden ellátási szinten, képzésük, oktatásuk támogatása.

## 5.3. Erőforrások biztosítása

### 5.3.1. Pénzügyi erőforrás

Az ABS program megvalósításához anyagi keretek és emberi erőforrás biztosítása szükséges. Ehhez kormányzati támogatás és a cselekvési terv indításakor tartós forrásbiztosítás elengedhetetlen. A pénzügyi támogatás jelentősen növeli a stewardship program hatékonyságát: a stewardship programok költsége megtérül az antibiotikum-felhasználás és az indirekt költségek csökkenésével. A forráshiány akadályozhatja az ABS program megvalósítását.

### 5.3.2. Humán erőforrás

Az intézmény vezetője az IIAB javaslatára megbízza az Antibiotikum Stewardship Team (ABS) tagjait, akik bevezetik, irányítják és értékelik a programot. A team tagjainak szakmai tapasztalattal és hatáskörrel kell rendelkezniük.

#### 5.3.2.1. Az Antibakteriális team felépítése

Az ABS teamet multidiszciplinárisan kell felépíteni infektológus szakorvos (vagy vezető beosztású, infektológiában jártas szakorvos), klinikai mikrobiológus és a fertőző betegségek területén járatos klinikai gyógyszerész részvételével. A team tagjai lehetnek még infekció kontrollban és a betegbiztonság terén járatos szakemberek. A nemzetközi irányelvek közül több, az ABS team működését a minőségfejlesztés és betegbiztonság struktúráján belül javasolja elhelyezni [45]. A team tagjai közül egy vezető megnevezése fontos. Definiálni kell személyenként az ABS programra (képzésre, monitoringra, auditra) fordított időt a teljes munkaidő százalékában. Az intézmény vezetőjének biztosítani kell, hogy megfelelő idő álljon a munkatársak rendelkezésére. Az ABS tevékenységgel kapcsolatos feladatokat integrálni kell a munkaköri leírásokba és a dolgozói teljesítményértékelésekbe. Nincs arra vonatkozó egységes iránymutatás, hogy mi az ABS team humán erőforrásának pontos minimum követelménye, de a témával foglalkozó szakirodalom 1000 akut kórházi ágyanként 2-6 fővel számol [46].

### **5.3.2.2. Az ABS team hatásköre**

Pontosan meg kell határozni a team tagjainak feladatát és felelősségét. Az IIAB-val egyetértésben az ABS team feladata a konkrét stewardship program kidolgozása és megvalósítása, oktatás, koordinálás és klinikai auditok kivitelezése, az eredmények prezentálása az IIAB és az intézményvezetés felé.

### **5.3.2.3. Intézményen belüli multidiszciplináris együttműködés.**

A stewardship program vezetője (a program kimeneteléért felelős orvos vezető vagy gyógyszerész vezető) és az ABS team munkáját jelentős mértékben elősegítheti a kórház más, kulcsfontosságú szereplőinek aktív részvétele a program megvalósításában. Résztevők lehetnek a következők.

- **Klinikusok és a betegellátó osztályok vezetői**

A program sikeres megvalósításában létfontosságú, hogy a klinikusok maximális elkötelezettséget mutassanak az antibiotikumok helyes alkalmazásának terén, kövessék és betartsák a klinikai irányelvekben foglaltakat a betegellátás során.

- **Ápolók**

Az ápoló személyzet részt vesz a betegek gyógyszerelésében, az antibiotikumok megfelelő adagolásában, annak dokumentálásában. Biztosíthatják, hogy az antibiotikus kezelés megkezdése előtt történjen meg a megfelelő mikrobiológiai mintavétel. A napi tevékenységük során áttekintik a beteg gyógyszerelését, így kezdeményezhetik az antimikrobás terápia időtartamának egyeztetését. Fontos szerepük van a betegek tájékoztatásában, a velük való kommunikációban.

- **Infekciókontroll tevékenységet folytatók - IC team**

Ezen szereplők koordinálják az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések prevencióját és monitoringját intézményi szinten. Követik a multirezisztens kórokozók megjelenését. Segítséget nyújthatnak a dolgozók megfelelő antibiotikum-felhasználással kapcsolatos oktatása, és az új stratégiák bevezetése során. Tudásuk, ismereteik felhasználhatók az adatok elemzése és jelentése során.

- **Mikrobiológiai laboratórium munkatársai**

A laboratórium és az ABS team kollaborációja biztosítja, hogy a mikrobiológiai eredmények elősegítsék az optimális antibiotikum-felhasználást. A laboratórium munkatársai szerepet játszhatnak továbbá az intézményi, illetve az osztályos rezisztencia-térkép elkészítésében, amely az intézményben, illetve az egyes betegellátó osztályokon tapasztalható kumulatív antibiotikum-rezisztenciáról ad felvilágosítást és felhasználható az empirikus terápia alkalmazásakor. Segítséget nyújthatnak a rezisztenciatrendek monitoringja és elemzése során.

- **Minőségfejlesztés területén dolgozók**

A minőségfejlesztés szakemberei is partnerek lehetnek, mivel az antibiotikum-felhasználás optimalizálása egyaránt fontos az orvosi ellátás minősége és a betegbiztonság szempontjából. A különböző minőségfejlesztő technikák, diagramok, elemzések segítséget nyújthatnak okok feltárásban és az eredményesség értékelésben.

### 5.3.3. Információtechnológiai erőforrás

Az ABS program megvalósítása során a szükséges elektronikus és/vagy papíralapú dokumentációs lehetőségek biztosítása az intézményvezető feladata. A biztosítandó tárgyi erőforrások között kiemelt helyet foglalnak el az információtechnológiai megoldások, elsősorban a gyógyszerrendeléssel és kiszerelemmel, felhasználással kapcsolatos informatikai rendszerek, a koordinációt és monitoringot támogató elektronikus rendszerek.

## 5.4. Gyógyszerrendelési, engedélyeztetési mechanizmusok

### 5.4.1. Antibiotikum hozzáférés

Az ABS team gyógyszerész munkatársa gondoskodik a megfelelő kórházi antibiotikum-készlet rendelkezésre állásáról. Az antibiotikumok beszerzése, illetve a hozzáférés lehetőségének meghatározása szintén az ABS team feladata. A WHO rangsorolja és kategorizálja az antimikrobiális szereket a racionális felhasználás érdekében. Ezek a klasszifikációk jó alapjai lehetnek a kórházi hozzáférési korlátozások bevezetésének. A WHO Alapvető Gyógyszerek Listája [48] nyomán készült kórházi ún. alaplistán található antibiotikumok minden klinikus számára hozzáférhetőek, rendelhetőek (access szerek). Meg kell határozni azokat az antibiotikumokat, melyek használata a betegellátó osztályon belül megfontolandó. Ezek az óvatossággal kezelendő szerek, pl. rezisztencia-indukáló hatásuk miatt. Ki kell emelni azokat a tartalék (reserv) szereket, amelyek használata engedélyhez kötött: az ABS team tagjaival történt konzultáció esetén rendelhetőek vagy abban az esetben, ha releváns mikrobiológiai mintából multirezisztens kórokozó tenyésztett, melynek a kórkép kialakulásában szerepe van. Az ABS team egyes gyógyszerek felhasználásának célzott csökkentéséről is dönthet (pl. kinolonok), ha az intézményben gyors beavatkozás szükséges egyes túlhasznált, magas rezisztenciával bíró szerek felhasználási arányának csökkentése érdekében.

### 5.4.2. Engedélyeztetés folyamatai

Az antimikrobás terápia elrendelése során tisztában kell lenni a ténnyel, hogy a WHO 2017. évi Alapvető Gyógyszerek Listáján [48] kulcsfontosságúként (essential) feltüntetett, elsősorban szűkebb spektrumú antibiotikumok közül jó néhány – benzathine benzilpenicillin, benzilpenicillin, cloxacillin – nincs forgalomban Magyarországon. Az előbbiekre a *Streptococcus pyogenes*, míg utóbbira a *Staphylococcus aureus* által okozott súlyos infekciók célzott terápiájához van szükség. Ilyen esetekben, ha Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező gyógyszerkészítmény behozatalára van szükség – az Európai Gazdasági Térségen belülről és kívülről egyaránt – az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV.28.) ESzCsM rendelet 3. § (5) bekezdésében, valamint 4. § -ában foglaltaknak megfelelően fekvőbeteg egyedi import segítségével történik a szükséges gyógyszer behozatala [62]. Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet nyolc munkanapon belül nyilatkozatot ad ki, vagy határozatot hoz attól függően, hogy az Európai Gazdasági Térségen belülről avagy kívülről történik a gyógyszer behozatala. Ha az Európai Gazdasági Térségen belülről származik a készítmény, akkor az OGYÉI nyilatkozik arról, hogy az igénylés valóban indokolt-e. Az Európai Gazdasági Térségen kívülről származó készítmények behozatalára pedig engedélyt ad ki az OGYÉI az alkalmazás szükségességének vizsgálatát követően.



Hiánygyógyszerek pótlására a fenti rendelet 6. §-a értelmében nagykereskedő kérésére engedélyt adhat ki meghatározott gyógyszer mennyiség ún. kontingens behozatalára. Ezeket az engedélyeket az OGYÉI a hiány súlyosságát mérlegelve, soron kívül, (1-2 munkanapon belül) kiadja [62].

#### **5.4.3. Hozzáférés új antibiotikumokhoz**

Bizonyos multi- és pánrezisztens kórokozó okozta infekcióban szükség lehet olyan rezerv antibiotikum használatára, melynek indokoltságáról az ABS team dönthet. Az amerikai gyógyszerhatóság (FDA) 2014-ben több új antibiotikum forgalomba hozatalát engedélyezte. Az FDA a CARB (Combating Antibiotic Resistant Bacteria) kormányzati kezdeményezésű stratégiai szervezettel együttesen arra törekedett, hogy a rezisztencia elleni küzdelem kérdése minél nagyobb hangsúlyt kaphasson. A 2015-ben törzskönyvezett, és forgalomba került, kémiai szempontból is új antibiotikumok a dalbavancin, a tedizolid phosphate és az oritavancin Gram-pozitív multirezisztens baktériumok, elsősorban *S. aureus* infekciók kezelésére, a ceftolozan/tazobactam pedig az egyéb kezelésekre rezisztens Gram-negatív baktériumok, köztük az *Escherichia coli*, a *Klebsiella pneumoniae* és a *Pseudomonas aeruginosa* okozta intraabdominális, illetve húgyúti fertőzések gyógyításának legújabb eszköze. Ezen új antibiotikumok megjelenésével egy hatékonyabb antibiotikum-politika veheti kezdetét a betegek gyógyulásának és az antibiotikum rezisztencia leküzdésének érdekében. Ma Magyarországon mind a négy új antibiotikum centralizáltan törzskönyvezett, azaz említett hatóanyagokat tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedélyét az Európai Bizottság adta ki. Az engedély érvényes az összes uniós tagállamra.

#### **5.4.4. Gyógyszerési intervenció**

Az antibiotikum-használat során gyógyszerési intervencióra lehet szükség a következő esetekben. Mindez az ABS team gyógyszerész tagjának feladata lehet:

- De-eskaláció kezdeményezése
- A dózis beállítása szervi diszfunkció esetén
- A klinikus figyelmeztetése olyan szituációkban, amikor több szer adása szükségtelen (pl. átfedő spektrumú antibiotikumok szimultán alkalmazása)
- Az antibiotikumokkal kapcsolatos gyógyszerkölcsonhatások detektálása és megelőzése

#### **5.4.5. Az egyénre szabott antibiotikum-alkalmazás**

A kritikus állapotú betegek antibiotikus kezelésekor számolnunk kell a gyógyszerek farmakokinetikájának megváltozásával. Ugyanez vonatkozik az elhízott, illetve a vesepótló kezelésben részesülő betegekre is. Ilyen esetekben a hatékony antibiotikum-terápia érdekében szükség lehet az ABS team, különösen a team gyógyszerész tagjának szakértelmét igénybe venni. Az újabb kutatási eredmények sok esetben jó támpontot adnak a gyógyszeradagok személyre szóló optimalizálásához [63]. A sepsziszes betegek magas halálozási aránya miatt nagyon fontos az antibiotikum-adás optimalizálása, hogy elkerülhessük az eredménytelen kezelést és a rezisztencia kialakulását. E tekintetben további problémát jelentenek az elhízott betegek. Az elmúlt években az újabb vizsgálatok alapján megjelentek az alternatív adagolási ajánlások. Nemcsak a terápia keretén belül, de a megelőzési célú felhasználásnál is fontos, hogy a dózis elégséges legyen.

## 5.5. Mikrobiológiai vizsgálatok, gyorsdiagnosztika, antibiotikum szérumszint monitorozás

Mivel a helyi klinikai irányelveket az antibiotikumrezisztencia-viszonyokhoz igazítottan kell kidolgozni és alkalmazni, minden fekvőbeteg-ellátó intézmény számára biztosítani kell a mikrobiológiai laboratóriumi háttér elérhetőségét. Mindez alapvető fontosságú az ABR ellen folytatott harcban. Az érzékenységi vizsgálatok (antibiogram) rutinszerű alkalmazása segítséget nyújt az adott antibiotikummal szembeni egyedi érzékenység és rezisztencia meghatározásában, ezáltal a helyes, lehetőség szerinti legszűkebb spektrumú, rezisztenciát kevésbé generáló terápia megválasztásában. A szakszerű mikrobiológiai háttér biztosításához elengedhetetlen a hozzáférési lehetőségek szakpolitikai szintű áttekintése, mivel az elmúlt időszakban a mikrobiológiai tevékenység kiszervezése, összevonások kedvezőtlenül befolyásolták a mikrobiológiai tevékenység elérhetőségét és színvonalát.

A fekvőbeteg-ellátás terén igen fontos annak megvalósulása, hogy egy súlyos, kórházi kezelést igénylő infekcióra adott kezdő, empirikus terápia adott időt (jellemzően 48-72 órát) követő felülvizsgálatának idejére rendelkezésre álljanak a releváns mikrobiológiai vizsgálatok eredményei (előzetes eredményei). A klinikai irányelvekben célszerű rögzíteni, hogy az egyes infekciótípusoknál mely mikrobiológiai vizsgálatok elvégzése releváns, kötelező. A helyes mintavételi utasításoknak is rendelkezésre kell állni, a munkatársak (orvosok, szakdolgozók) oktatásának erre a területre is ki kell térni, a megszerzett ismeretek visszaellenőrzésében helyet kell adni a mikrobiológiai leletek helyes interpretálására vonatkozó jártasság meglétének. A nemzetközi irányelvek is hangsúlyozzák a fekvőbeteg-ellátásban a mikrobiológiai eredményeken alapuló antibiotikum-használat fontosságát [47, 64].

A gyors diagnosztikai eszközök és biomarkerek integrációja is alapvető fontosságú, hiszen a kórokozó és érzékenységének időben történő azonosítása jobb klinikai kimenetellel és korábban elkezdett de-eszkalációval/streamlining-gal jár, főként a kritikus állapotban lévő páciensek esetében. A gyors tesztek közül többen élen járnak a molekuláris diagnosztikai vizsgálatokban, elsősorban vírusinfekciók, pl. influenza, vagy nehezen tenyészthető mikroorganizmusok, pl. *Mycobacterium tuberculosis* diagnosztizálásában. A módszer vizsgálati palettája egyre bővül, helye van a mai korszerű fekvőbeteg-ellátásban.

A gyulladáshoz kapcsolódó biomarkerek közül a C-reaktív proteint [52], és a procalcitonint (PCT) érdemes megemlíteni [53], mely utóbbi a bakteriális fertőzésekre gyorsan reagáló indikátor. Szakirodalmi adatok szerint légúti fertőzések és szepszis esetén az alkalmazásuk jelentősen csökkenti az antibiotikum-használatot, az egészségügyi költségeket és az intenzív osztályon való tartózkodás hosszát [51]. Az IDSA/SHEA mindkét stratégiát – egyenként, vagy kombinációban – erősen ajánlja közepes szintű evidenciával a sikeres AMS programokhoz [51].

Bizonyos antibiotikumok, az aminoglikozidok és a vancomycin terápiás szérumszint monitorozásának lehetőségét is biztosítani kell annak érdekében, hogy a terápia eredményességén javítani lehessen. A kritikus állapotú betegek homeosztázisának jellegzetes zavarai nagymértékben befolyásolják az antibiotikumok farmakokinetikáját. Esetükben az antibiotikum plazmaszintjének csekély csökkenése is terápiás kudarchoz vezethet vagy segítheti a rezisztencia terjedését [63].



## 5.6. Gyógyszerezés felülvizsgálata, de-eszkaláció, streamlining

Kritikus pontja a helyes antibiotikum-alkalmazás kivitelezésének és ellenőrzésének egyaránt. Két nagy nemzetközi irányelv, az angol „Start smart, then focus” és a CDC irányelve kiemelten foglalkozik a megvalósítás módjával és jelentőségével. A prospektív audit és visszacsatolás stratégiáját célszerű követni, mivel ennek alkalmazása hatékonyabb.

A prospektív audit stratégiánál az antimikrobiális szer használatának megkezdése után a *gyógyszerelés felülvizsgálata* történik. Mindig az intézmény erőforrásaihoz, az ABS team létszámához illeszkedő intervenciót kell választani. A leggyakrabban alkalmazott audit szempontok:

- indikáció megfelelősége, rögzítése az orvosi dokumentációban
- releváns mikrobiológiai vizsgálatok megtörténte
- antibiotikum-választás megfelelősége, helyi irányelvek követése
- dózis, beadási mód, tervezett időtartam megfelelősége, dokumentált volta
- mikrobiológiai eredményeken alapuló de-eszkaláció
- intravénásról orális adagolásra áttérés lehetősége, streamlining, kombinációs terápia felülvizsgálata
- terápiás gyógyszer szint monitorozás követelményei
- antibiotikum-használattal összefüggő nemkívánatos mellékhatások követése

Ritkábban használt audit szempontok:

- a multirezisztens kórokozók által okozott fertőzések
- terápia költségeinek áttekintése
- az optimális dózis számbavétele; a veseparaméterek szerinti beállítás ellenőrzése
- a gyógyszer interakciók felülvizsgálata
- a gyorseszteken, egyéb diagnosztikán, pl. biomarkereken, vagy mikroszkópos vizsgálaton alapuló terápiák felülvizsgálata

A stratégia további elemei az ABS team **visszajelzése az antibiotikus terápiát elrendelő felé**. A klinikai felülvizsgálat során közvetlen, betegágy melletti stewardship intervenció történhet, aminek alkalmával azonnali és direkt visszajelzést kaphat a gyógyszert rendelő orvos. Ez egyúttal jó alkalom a kórházi személyzet oktatására is. Az antimikrobiális terápiával kapcsolatos visszajelzést minden kritikus ellátást nyújtó kórházi egységben rendszeresen kell végezni, valamint azokon a helyeken is, ahol az antimikrobiális szerhasználat nem megfelelő. Az antimikrobiális gyógyszer-felírás minőségének értékelésére egy-egy kórházi egységen belül az egyik lehetséges módszer a rendszeres pont prevalencia vizsgálat (PPS). Az audit eredményeként strukturáltan lehet azonosítani azokat a területeket, amelyek fejlesztésre szorulnak. A PPS által szolgáltatott adatok alapadatokként, viszonyítási pontként szolgálhatnak a későbbi PPS vizsgálatokhoz.

## 5.7. Antibiotikum-felhasználás és rezisztencia surveillance, indikátorok

A monitoring, a folyamatos surveillance és indikátorok használata alapvetően fontos az ABS program megvalósítása során. Ez több tényezőre kell, hogy kiterjedjen, melyeket a következőkben mutatunk be.

### 5.7.1. Antimikrobiális szerek használatának, fogyasztásának monitoringja

Az intézményi antibiotikum-felhasználás monitoringját a jogszabályi előírás is tartalmazza [44, 65]. Az alábbi indikátorok használata javasolt:

- Elsődleges indikátor: Szisztémás antibiotikumok fogyasztása Másodlagos indikátor:
  - Széles spektrumú penicillinek, 3. generációs cefalosporinok, fluorokinolonok fogyasztásának aránya a szűk spektrumú penicillinek, cefalosporinok, és makrolidokhoz viszonyítva.
  - Glikopeptid, 3. és 4. generációs cefalosporinok, karbapenemek, fluorokinolonok, polymixinek, piperacillin és enziminhibitorok, linezolid, tedizolid és daptomicin kórházi felhasználásának aránya.

### 5.7.2. Az antibakteriális rezisztencia monitorozása

Az 1998-ban létrejött európai AMR surveillance hálózat (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-NET) [2] jelenleg az ECDC koordinálásával az EU-s tagállamokból, valamint Izlandról és Norvégiából gyűjt adatokat hét invazív, népegészségügyi jelentőségű mikrobáról: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* és *Pseudomonas aeruginosa*. Ebből legújithatók kórokozónként a magyarországi adatok. Javasolt az intézményi szisztématikusan gyűjtött adatokat a megfelelő országos adattal összehasonlítani. A helyi surveillance adatok alkalmasak a lakosság tájékoztatására, valamint nélkülözhetetlen információforrást jelentenek a kórházi management, az IIAB és a klinikusok számára.

Az ABR-val kapcsolatos indikátor javaslatok:

- Elsődleges indikátor:
  - MRSA, és 3. generációs cefalosporin és fluorokinolon rezisztens *E. coli* előfordulási aránya.
- Másodlagos indikátor:
  - Aminoglikozid, fluorokinolon és 3. generációs cefalosporin rezisztens *K. pneumoniae* izolátumok aránya.
  - Karbapenem rezisztens *K. pneumoniae* előfordulási aránya.
  - Három pseudomonas ellenes antibiotikumra (karbapenem, fluorokinolon, piperacillin/tazobactam) kapcsoltan rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* törzsek előfordulási aránya
  - Glikopeptid rezisztens enterococcusok előfordulási aránya

Javasolt az intézményi probléma baktériumok követése is (pl. multirezisztens *Acinetobacter baumannii*). Legalább 5 évenként javasolt az indikátorok felülvizsgálata, hogy továbbra is a rutinszerűen gyűjtött adatokra támaszkodik-e, valamint tükrözi-e a legfontosabb ABR-val

kapcsolatos problémát. Ha szükséges, akkor az indikátorok cseréje vagy új, relevánsabb indikátorok bevezetése szükséges.

### 5.7.3. Egyéb intézményi surveillance

Javasolt egyéb surveillance tevékenység folytatása és indikátorok használata az antibiotikum használat helyességének az ellenőrzése céljából. Ilyen lehet:

- *Clostridium difficile* előfordulási aránya
- Mortalitás
- Intenzív terápiás osztályra történő áthelyezés szükségessége
- Elbocsájtást követő harminc napon belüli felvétel
- Műtéti sebfertőzések aránya

## 5.8. Oktatás, képzés, számonkérés

A kórházi ABS programok szerves része az oktatás. Nem csak az antimikrobás szereket rendelő orvosokat, hanem az egész egészségügyi személyzetet képezni kell, mindenkit a végzettségének, tevékenységi körének megfelelően. Orvosok esetében a képzéseket nemcsak a posztgraduális és szakmai továbbképzés keretében kell folytatni, hanem a graduális és rezidens képzés éve alatt is a jelenleginél nagyobb figyelmet kell fordítani a helyes antimikrobás terápia elsajátítására. A képzéseket az ABS team tagjai végzik. Minden tananyag része kell, hogy legyen az alapvető infekció management, a mikrobiológiai alapok, a helyes antimikrobiális gyógyszerhasználat fontosságának okai, végezetül a helyes antimikrobász-alkalmazás és -monitorozás jó gyakorlatainak ismertetése. A képzés akkor a legeredményesebb, ha a passzív (helyi irányelvek ismertetése, konferenciák), illetve aktív formákat (klinikai kerekasztal megbeszélések, prospektív audit visszajelzéssel) ötvözik. [51]. A képzési program során a megszerzett tudást fel kell mérni kérdőívvel, vagy tesztekkel. Az eredményes teljesítésről célszerű igazolást kiállítani.

A betegoktatás részévé kell tenni a helyes antibiotikum használat fontosságát, az alkalmazás lehetséges következményeit, a teendőket annak érdekében, hogy megelőzzék a rezisztens kórokozók terjedését. A beteggel együtt a hozzátartozók ez irányú ismeret bővítése szintén elengedhetetlen. Az oktatás megvalósításában legnagyobb szerepük a nővéreknek lehet. A lakosság rendszeres tájékoztatása, oktatása a higiéniéről és antibiotikum-használatról indirekt módon támogatja a kórházi képzés törekvéseit, ám ennek hatékonysága változó.

## 5. 9. Kommunikáció, interszektoriális koordináció

A sikeres ABS programnak része kell, hogy legyen a hatékony, jól érthető kommunikáció, mely egyszerű klinikai üzeneteken keresztül bemutatja a program céljait, előnyeit és a várható eredményeit. Évente célszerű a munkatársakat tájékoztatni az addigi eredményekről.

Az antimikrobás szerek felhasználási minőségének javítása érdekében **valamennyi szereplő** – orvosok, gyógyszerészek, területi és országos felügyeleti szervek, a társ-szakmai szervezetek (állategészségügy és élelmezés-egészségügy) – **részéről elengedhetetlen a multiszektoriális szemlélet.** Egységes egészségügyi megközelítés alkalmazása érdekében éves szinten rendszeres kommunikáció (legalább évente egy szakmai értekezlet megtartása) és adatcsere szükséges a helyi állategészségügyi szervekkel illetve a járóbeteg-ellátást és krónikus ellátást biztosító intézmények ABS csoportjának résztvevőivel. Az elért eredmények és a felmerülő

problémák a médiában megfelelő nyilvánosságot kell, hogy kapjanak a lakosság tájékoztatása érdekében.

## **5.10. Intézményi infekciókontroll fejlesztése, prevenciók lehetőségek előtérbe helyezése**

A fekvőbeteg-ellátás szolgáltatásaival kapcsolatban alapvető elvárás, hogy az egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzések (nozokomiális infekciók) megelőzése terén hatékonyan közreműködjön. A fekvőbeteg-ellátásban megvalósuló ABS programban ez a következő területeket érinti:

- nozokomiális infekciók monitoringja, megelőzése
- védőoltások (elsősorban influenza ellen)
- kézhigiéne

Ezen tevékenységek fejlesztésére nagy figyelmet kell fordítani. A fekvőbeteg-ellátás orvosainak és az egészségügyi szakszemélyzetnek is lehetősége van primer prevencióra, védőoltások felajánlására és beadására. Elsősorban a rizikócsoportba tartozó, krónikus betegek influenza és pneumococcus elleni prevenciójára hívhatják fel a figyelmet, illetve járványos időszakban influenza elleni térítésmentes oltásban részesíthetik a betegeket. Különösen fontos a kórházi dolgozók influenza elleni átoltottságának növelése a vírus nozokomiális terjedésének megelőzése érdekében [66]. Az immundeficiens és biológiai terápiában részesülő betegek megfelelő védőoltottsági-státuszának ellenőrzéséről is gondoskodni kell.

Sarkalatos pont az infekció-kontroll kérdése, mely a már kialakult fertőzések további terjedésének megakadályozása szempontjából kulcsfontosságú. A betegellátók akkreditációja a biztonságos betegellátásért (BELLA) egy akkreditációs rendszer a betegek biztonságosabb és eredményesebb ellátására [67]. A 2016 évi 15. (IX.27.) Egészségügyi Közlönyben jelentek meg a fekvő- és járóbeteg-ellátást nyújtó intézményekre vonatkozó standardok, amelynek 5. fejezete tárgyalja az infekciókontrollt. Az infekciókontroll és surveillance standard célja: a betegek és egészségügyi dolgozók egészségügyi ellátással összefüggő fertőzési kockázatainak minimalizálása, a kórokozók terjedésének megelőzése.

Az egészségügyi szolgáltatónak a fekvőbeteg-ellátás keretei között is szabályozást kell kidolgoznia az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésére, követésére. Ebben meg kell határozni az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések esetén követendő teendőket, az infekciókontrollal kapcsolatos tevékenységek ellenőrzési rendjét.

A magyarországi rezisztencia-helyzet ismeretében a fekvőbeteg-ellátásban egyre gyakrabban kell számítani multirezisztens kórokozók előfordulására. A betegellátásban dolgozók infekciókontroll tevékenységének ki kell térnie a fertőzések átvitelének megakadályozását célzó intézkedésekre: elkülönítés, fertőtlenítés, kézhigiéne, ezért a képzéseknek, oktatásoknak ezt a területet is érinteniük kell. A fekvőbeteg-ellátást nyújtó intézetekben hatékony infekciókontroll bevezetése szükséges, melyet a 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet [44], valamint az azt módosító 12/2012. (III. 6.) NEFMI rendelet [65] is megfogalmaz. A betegellátó szakszemélyzet képzése, továbbképzése évente kötelező. Járatosnak kell lenniük az alábbi témakörökben: nozokomiális fertőzések, kézhigiéne, izolációs rendszabályok, védőeszköz-használat, teendők multirezisztens kórokozók előfordulása esetén.

### 5.11. Speciális ajánlások műtéti profilaxis esetén

A fekvőbeteg-ellátás speciális tevékenysége a műtéti antibiotikum profilaxis (AP). Az intézménynek a szakmai ajánlások figyelembe vételével kell létrehozni a **helyi eljárásrendet** a kórházi műtétes szakmákra vonatkozóan. Az elkészítés az ABS team feladata, de célszerű a sebészi szakmák kijelölt képviselőit is bevonni a munkába. A helyi eljárásrendnek tartalmaznia kell a műtéti profilaxis alapelveit, illetve a műtéttípusok besorolását tiszta, tiszta-kontaminált és kontaminált műtétekre vonatkozóan. Pontosan meg kell határozni azokat az eseteket, amikor szükségtelen profilaxist alkalmazni és azokat, amikor kötelező. Ki kell térni azokra a szituációkra, amikor tiszta műtét esetén is szükséges az AP. Meg kell határozni azokat a rizikó csoportokat, akiknél fokozott a sebfertőzés kialakulásának veszélye [68]. Az eljárásrendnek tartalmaznia kell a profilaxisra használható szereket, a beadandó antibiotikum dózisát, a beadás idejét, meg kell határozni azt a személyt, aki az AP kivitelezője, illetve a dokumentálás módját. Az ajánlások szerint a bőr bemetszése előtt egyetlen antibiotikum dózis beadására van szükség. Hosszú műtétek alatt vagy nagyobb vérvesztés esetén ismételt dozírozást tanácsolnak a megfelelő szérum és szöveti koncentráció elérése érdekében. Fertőzött műtéti terület operációja esetén pedig nem AP, hanem terápiás antibiotikum-adagolás szükséges. A protokolltól való eltérést minden esetben dokumentálni kell. Az irányelv javasolja a rendszeres vagy éves auditot, melynek során az antimikrobiális profilaxis szükségességét, a profilaxis céljából használt antimikrobiális szerek kiválasztását, az antimikrobiális profilaxis időzítését, az ismételt dózissal antimikrobiális profilaxist és az MRSA pozitív betegekkel kapcsolatos tevékenységeket vizsgálják [40]. A Kórházi Gyógyszerészek Amerikai társasága (American Society of Health-System Pharmacists), a Sebészeti Fertőzések Társasága (Surgical Infection Society), az IDSA és a SHEA közös együttműködéseként kiadott evidenciákon alapuló **amerikai klinikai irányelv**ben hangsúlyozzák a testtömeg szerinti adagolást a túlsúlyos és elhízott pácienseknél [57].

### 5.12. Speciális ajánlások hosszú ápolást nyújtó betegellátók, ápolási otthonok részére

Az ápolási otthonokban alkalmazandó ABS program a fekvőbeteg szakellátásban alkalmazandó ABS program központi elemeinek adaptációja. Ajánlott a lépésenkénti megközelítés alkalmazása, azaz kezdetben csupán egy vagy két tevékenység adaptálása, majd idővel minden további elem egy-egy stratégiájának fokozatos bevezetése.

**Az ápolási otthonokban alkalmazandó ABS program központi elemei az alábbiak:**

- **A vezetőség elkötelezettsége**

Az intézmény vezetőjének elkötelezettséget kell mutatni a biztonságos és megfelelő antibiotikum-felhasználáshoz az intézményben. Ezt megteheti nyilatkozattétel, miszerint az intézmény támogatja az antibiotikum-felhasználás fejlesztését. A nyilatkozatot meg kell osztania a dolgozókkal, a bentlakókkal és azok családjáival.

- **Felelősség**

Az intézmény vezetőjének az ABS tevékenységek felügyeletéért és promóciójáért felelős orvos, ápoló és gyógyszerész vezetőket (ABS team) kell kijelölni. Az ABS tevékenységgel kapcsolatos feladatokat célszerű integrálni a munkaköri leírásukba. A **Nemzeti Antibiotikum Stewardship Program** iránymutatásai alapján az ABS tevékenységért felelős orvosnak kell elkészíteni a fertőzés-specifikus terápiás ajánlásokat az antibiotikum-rendelési gyakorlat számára. Az ápolási vezetőnek gyakorlati standardokat kell felállítania az ápoló személyzet számára a bentlakók állapotának felméréséhez, monitoringjához és a tapasztalt változások megfelelő kommunikációjához.

A gyógyszerész szakértőnek kell az ABS felügyeletéhez a szakértelmet biztosítani. A gyógyszerész segítséget nyújthat az antibiotikumok megfelelő rendelése terén, a mikrobiológiai vizsgálatok eredményeinek áttekintésében, valamint az ABS team tagjaival együtt új monitoring és infekciókontroll tevékenységek kialakításában.

A team együttműködése javasolt az alábbi partnerekkel:

- Szakmai konzultációt nyújtó infektológus szakorvossal
- Az infekciókontroll program koordinátorával
- A diagnosztikát biztosító mikrobiológiai laboratórium szakembereivel
- Az országos/megyei/helyi betegellátást biztosító intézmények munkatársai

Az infektológus szakorvostól és gyógyszerész szakértőtől kapott támogatás csökkentheti az antibiotikum-felhasználást és a *Clostridium difficile* pozitivitás arányát az ápolási otthonokban [39].

- **Tevékenység megvalósulása**

Fontos legalább egy, az antibiotikum-felhasználás javítását célzó irányelvet vagy gyakorlatot bevezetni. Az új antibiotikum-felhasználással kapcsolatos irányelvet és eljárást lépésenként kell bevezetni, így a dolgozók azokkal folyamatosan ismerkedhetnek meg, és nem okoznak túlzott terhelést a gyakorlatban.

A gyakorlati teendőket érintő változtatások az alábbiak lehetnek:

- standard gyakorlat alkalmazása a fertőzés gyanújával kezelt bentlakók számára
- a klinikai tünetek értékelésének és kommunikációjának fejlesztése
- a diagnosztikus tesztek alkalmazásának optimalizálása
- antibiotikum szükségességének felülvizsgálata a kezelés során (antibiotikum „time out” bevezetése).

Az antibiotikum-felírás fejleszthető olyan klinikai helyzetek azonosításával, amelyek jellemzően helytelen antibiotikum-terápia alkalmazáshoz vezetnek (pl. húgyúti fertőzések profilaktikus kezelése).

- **Követés**

Az antibiotikum-felhasználás legalább egy folyamatmérő eszközének és legalább egy kimenetelének monitoringja fontos az eredményesség megítéléséhez.

Az antibiotikum-felhasználás és a kimenetel mérőeszközei az alábbiak lehetnek:

- A folyamatmérés eszköze: annak követése, hogy hogyan és mikor kerülnek felírásra az antibiotikumok.
- Az antibiotikum-felhasználás mérésének eszköze: annak követése, hogy milyen gyakran, és mennyi antibiotikum kerül felírásra.
  - A felhasználás mérésére alkalmazott módszer lehet a terápiás napok számának (Days of Therapy, DOT) mérése.
- Olyan elektronikus rendszerek, számítógépes programok alkalmazása, melyek integrálják a gyógyszerészeti és mikrobiológiai adatokat, és amelyekből kinyerhetők az antibiotikumok felhasználására és a rezisztenciára vonatkozó adatok.
- A kimenetel mérőeszköze: a nem kívánt mellékhatások és az antibiotikumok költségeinek követése. Kiemelt jelentőségű a *Clostridium difficile* fertőzések arányának, az antibiotikum rezisztencia, valamint a nem kívánt mellékhatások monitoringja.

- **Jelentés**

Az antibiotikum-felhasználás és –rezisztencia-eredmények rendszeres visszacsatolása a felíró orvosok, az ápoló személyzet és más releváns személyzet felé fontos területe az ABS programnak. Az ellátó személyzet válaszreakciója az antibiotikum-felhasználásról kapott visszajelzésre informatív lehet annak meghatározásában, hogy a visszacsatolás mennyire volt hasznos számukra a felírási gyakorlatuk megváltoztatásában.

- **Oktatás**

Az antibiotikum-rezisztencia és az antibiotikum-felhasználás fejlesztésének lehetőségeivel kapcsolatos oktatóanyagok biztosítása és rendszeres (legalább évente) oktatások biztosítása a klinikusok és az ápoló személyzet számára. Közérthető formában az oktató anyagok kiegészítve az infekciókontrollal kapcsolatos ismeretekkel, teendőkkel ejuttathatók a bentlakók és családtagjaik számára. Számos módszer áll rendelkezésre az információ terjesztésére az ápolási otthon dolgozói körében: szórólapok, zsebkönyvek, hírlevelek, elektronikus kommunikáció, interaktív workshopok (a bizonyítékok szerint az utóbbinak van legnagyobb szerepe a gyógyszerfelírási gyakorlat fejlesztésében). A bentlakókkal és családtagjaikkal való együttműködés csökkentheti azt a tényt, hogy az elvárásaik az antibiotikum-felhasználás korlátai lehetnek.

A média felhasználása alapvetően fontos lehet egy olyan kultúra megteremtéséhez, amely elősegíti az ABS programok előmenetelét.



## 6. Összefoglaló

Összefoglalásként megállapítható, hogy a magyar fekvőbeteg-ellátás antibiotikum-felhasználását az európai viszonylatban alacsonynak mondható összes fogyasztás mellett a széles spektrumú ágensek aggasztóan magas aránya jellemzi. A probléma hátterében számos tényező együttes hatása azonosítható, melyek közül elsődlegesen kiemelhetők a következők: a mikrobiológiai vizsgálati arány alacsony volta és ebből következően az empirikus terápia fenntartása a kezelés egész ideje alatt; a deeszkaláció/streamlinig elmaradása, a prudens antibiotikum-használattal kapcsolatos ismeretek elégtelen volta. A kórházi szektorban különösen nagy problémát jelentenek a multirezisztens kórokozók, melyek kialakulásában nagy szerepe van az antibiotikumok (elsősorban a fluorokinolonok) szelektív nyomásának. A rezisztencia-helyzet és a belőle fakadó súlyos kórházi fertőzések jelentős költségteherrel is együtt járnak az egészségügyi ellátórendszerben. Ennek kiküszöbölésére kívánatos a minél **heterogénebb és személyre szabott antibiotikum használat** a fekvőbeteg ellátó intézményekben.

Az antibiotikum-rezisztencia elleni hatékony küzdelemben kulcsfontosságú egy **Nemzeti Antibiotikum Stewardship** program létrehozása és annak irányelveit prioritási sorrendben követve intézményi szinten megvalósítani. A hazai fekvőbeteg-ellátó intézményekben elsődleges a már működő Infekciókontroll és Antibiotikum Bizottságok koordináló szerepe mellett az ABS teamek létrehozása és napi szinten történő működtetése, mindehhez a megfelelő erőforrás biztosítása. A team feladata a prudens antibiotikum használat bevezetése, oktatása és monitoringja az intézményekben. A feladatnak a műtéti profilaxis területére is ki kell terjedni. Kiemelt figyelmet kell fordítani a diagnosztikai lehetőségek biztosítására és azok fejlesztésére, az infekciókontroll hatékonyságának növelésére. Az antibiotikum-használat valamennyi szereplőjének – klinikusok, gyógyszerészek, szakdolgozók, infekciókontroll-team tagjai, mikrobiológiai laboratóriumok, területi és országos felügyeleti szervek, a társ-szakmai szervezetek (állategészségügy és élelmezés-egészségügy) – multiszektoriális együttműködése elengedhetetlen az antimikrobiális rezisztencia visszaszorításához.

Az antibiotikumok hatásosságának fenntartása az emberiség közös érdeke, amelyen belül hazánknak is számos tennivalója van. A helyes antibiotikum-használat előmozdítására vonatkozó intézkedések azonban hosszú távon költséghatékonyak, így a jövőbe történő hasznos és szükséges befektetésnek tekinthetők.



## 7. Felhasznált irodalom

1. World Health Organization. **Antimicrobial resistance: factsheet** [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>]
2. 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.
3. Emberi Erőforrások Minisztériuma. **Egészséges Magyarország 2014-2020. Egészségügyi Ágazati Stratégia**. 2014.
4. van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, Manissero D: **Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis**. *Eur Respir J* 2012, **39**(6):1511-1519.
5. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M: **A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance**. *BMC Infect Dis* 2014, **14**:13.
6. 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.
7. Knausz M, Babarczy B, Szabó A, Hegyi T, Matuz M, Benkő R, Nédó E: **HELYZETÉRTÉKELÉS, A HAZAI JÁRÓBETEG ÉS FEKVŐBETEG ELLÁTÁSRA VONATKOZÓ ANTIMIKRÓBÁS SZER FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ ADATOK ELEMZÉSE, MINŐSÉGI INDIKÁTOROK ÉRTÉKELÉSE, HIÁNYOSSÁGOK AZONOSÍTÁSA**. Budapest: Állami Egészségügyi Ellátó Központ; 2017.
8. Szabó A, Knausz M, Babarczy B, Máté Z, Hegyi T, Benkő R, Matuz M, Nédó E: **AZ ANTIMIKRÓBÁS STEWARDSHIP-RA VONATKOZÓ BIZONYÍTÉKOKON ALAPULÓ NEMZETKÖZI IRÁNYELVEK SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉSE, A HAZAI ADAPTÁLÁS LEHETŐSÉGEINEK VIZSGÁLATA**. Budapest: Állami Egészségügyi Ellátó Központ; 2017.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. **Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European hospitals 2011–2012**. Stockholm; 2013.
10. **European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)** [<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>]
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Boerlin P, Reid-Smith RJ: **Antimicrobial resistance: its emergence and transmission**. *Anim Health Res Rev* 2008, **9**(2):115-126.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. **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.**
22. 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.
23. 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.
24. Pál T: **Az orvosi mikrobiológia tankönyve.** Budapest: Medicina; 2013.
25. 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](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1)).
26. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR: **Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement.** *JAMA* 1999, **282**(15):1458-1465.
27. National Institute for Care and Health Excellence. **Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use.** 2015.
28. **Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance: Progress report.** 2014.
29. WHO: **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.** Geneva: World Health Organisation; 2015.
30. European Commission. **A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR).** Brussels; 2017.
31. **World Health Organisation Regional Committee for Europe. European strategic action plan on antibiotic resistance.** EUR/RC61/14 + EUR/RC61/Conf.Doc./7. Baku: World Health Organisation; 2011.

32. Paget J, Lescure D, Versporten A, Goossens H, Schellevis F, van Dijk L: **Antimicrobial resistance and causes of non-prudent use of antibiotics in human medicine in the EU**. Brussels: European Commission; 2017.
33. European Commission. **EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health**. Brussels; 2017.
34. **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).
35. TATFAR: **Summary of the modified Delphi process for common structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship indicators**. 2015.
36. United Kingdom Department of Health. **UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018**. London: Crown; 2013.
37. **Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TAFTAR)** [<https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/index.html>]
38. **CDC: The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs**. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2015.
39. **CDC: The Core Elements of Antibiotic Stewardship for Nursing Homes**. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2015.
40. Public Health England. **Start Smart - Then Focus. Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals**. 2015.
41. SARI Hospital Antimicrobial Stewardship Working Group. **Guidelines for Antimicrobial Stewardship in Hospitals in Ireland**. Dublin; 2009.
42. NHS Scotland. **Good Practice Recommendations for Hospital Antimicrobial Stewardship in NHS Scotland**. 2014.
43. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB). **Practical Guide Antimicrobial Stewardship in the Netherlands**. 2015.
44. **20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről**. In.
45. Biomérieux: **Practical guide to antimicrobial stewardship in hospitals**. 2013.
46. Pulcini C, Morel CM, Tacconelli E, Beovic B, de With K, Goossens H, Harbarth S, Holmes A, Howard P, Morris AM *et al*: **Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed**. *Clin Microbiol Infect* 2017, **23**(11):785-787.
47. Antibiotic Expert Group. **Therapeutic guidelines: antibiotic. Version 14**. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2010.
48. **Essential Medicines and Health Products Information Portal** [<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/6.2.html>]
49. Collignon PC, Conly JM, Andremont A, McEwen SA, Aidara-Kane A, Agerso Y, Collignon P, Conly J, Dang Ninh T, Donado-Godoy P *et al*: **World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance From Food Animal Production**. *Clin Infect Dis* 2016, **63**(8):1087-1093.
50. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JW, Overdiek HW, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CM, Wolfs TF *et al*: **Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis**. *Lancet Infect Dis* 2016, **16**(7):847-856.

51. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO *et al*: **Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America.** *Clin Infect Dis* 2016, **62**(10):e51-77.
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Pneumonia in adults: diagnosis and management.** [CG191]. London: NICE; 2014.
53. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). **Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis.** [DG18]. London: NICE; 2015.
54. Dumartin C, Rogues AM, Amadéo B, Péfau M, Venier AG, Parneix P, Maurain C: **Antibiotic usage in south-western French hospitals: trends and association with antibiotic stewardship measures.** *J Antimicrob Chemother* 2011, **66**(7):1631-1637.
55. Morris AM, Brenner S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, Bell CM: **Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012, **33**(5):500-506.
56. Wlodaver CG, May C: **Antibiotic Stewardship: Using Clinical Guidelines to Control Antibiotic Overuse and Deter Microbial Adaptation.** *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2012, **20**(1):12-17.
57. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D *et al*: **Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery.** *Am J Health Syst Pharm* 2013, **70**(3):195-283.
58. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ: **Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015, **36**(2):142-152.
59. van der Velden AW, Pijpers EJ, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crine SK, Little P, Verheij TJ: **Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections.** *Br J Gen Pract* 2012, **62**(605):e801-807.
60. Roque F, Herdeiro MT, Soares S, Teixeira Rodrigues A, Breitenfeld L, Figueiras A: **Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics: a systematic review.** *BMC Public Health* 2014, **14**:1276.
61. Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA: **Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship.** *MMWR Recomm Rep* 2016, **65**(6):1-12.
62. **44/2004. (IV.28.) ESZCSM rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról.**
63. Stahlmann R, Lode H: **Az antibiotikumok farmakokinetikája elhízott és kritikus állapotú betegek kezelésekor.** *Orvostovábbképző Szemle* 2015, **22**(9):36-41.
64. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** *Crit Care Med* 2017, **45**(3):486-552.
65. **12/2012. (III. 6.) NEFMI rendelet az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről.**
66. Knausz M, Schlakkerné Keszthelyi I: **Influenzavírus nozokomiális patogén szerepben: az egészségügyi dolgozók oltottsága és a betegbiztonság kérdései.** *IME* 2017, **16**(9):21-24.
67. **Betegellátók Akkreditációja a Biztonságos Betegellátásért** [<http://bella-akkreditacio.hu/>]

68. Ludwig E, Szalka A: **Infektológia**. Budapest: Medicina; 2009.