

# **DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**dr. Fésüs Adina**

**A gyógyszerész szerepe a fekvőbeteg ellátás  
antibiotikum-felhasználásának optimalizálásában**

**DEBRECENI EGYETEM**

**GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2022**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**A gyógyszerész szerepe a fekvőbeteg ellátás  
antibiotikum-felhasználásának optimalizálásában**

**dr. Fésüs Adina**

**Témavezető: Dr. Kardos Gábor**



**DEBRECENI EGYETEM**

**GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2022**

## Tartalomjegyzék

|                                                                                                                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Rövidítések jegyzéke .....                                                                                                                                                | 5         |
| <b>1. Bevezetés .....</b>                                                                                                                                                 | <b>7</b>  |
| <b>2. Irodalmi áttekintés .....</b>                                                                                                                                       | <b>19</b> |
| 2.1 A gyógyszerész szerepe a sebészeti antibakteriális profilaxisban (SAP) .....                                                                                          | 19        |
| 2.2 Közösségben szerzett pneumóniával (CAP) hospitalizált betegek antibiotikum terápiaja .....                                                                            | 20        |
| <b>3. Célkitűzések .....</b>                                                                                                                                              | <b>22</b> |
| <b>4. Kezelt betegek és vizsgálati módszerek .....</b>                                                                                                                    | <b>23</b> |
| 4.1 A gyógyszerész által vezetett beavatkozás hatása a sebészeti antibakteriális profilaxisra egy ortopédiai osztályon .....                                              | 23        |
| 4.1.1 Kutatási terv .....                                                                                                                                                 | 23        |
| 4.1.2 Vizsgálati célcsoport .....                                                                                                                                         | 23        |
| 4.1.3 Kizárási kritériumok .....                                                                                                                                          | 23        |
| 4.1.4 Intervenció előtti- és intervenció időszak .....                                                                                                                    | 24        |
| 4.1.5 Adatgyűjtés .....                                                                                                                                                   | 25        |
| 4.1.6 Adatelemzés .....                                                                                                                                                   | 26        |
| 4.2 A CAP irányelvek betartásának hatása a közösségben szerzett pneumóniával kórházba került betegek kezelésének kimenetelére: retrospektív megfigyeléses vizsgálat ..... | 26        |
| 4.2.1 Kutatási terv .....                                                                                                                                                 | 26        |
| 4.2.2 Adatgyűjtés .....                                                                                                                                                   | 27        |
| 4.2.3 Értékelt paraméterek .....                                                                                                                                          | 29        |
| 4.2.4 Statisztikai elemzés .....                                                                                                                                          | 30        |
| <b>5. Eredmények .....</b>                                                                                                                                                | <b>31</b> |
| 5.1 A klinikai gyógyszerész hatása a perioperatív antibiotikum profilaxis alakulására .....                                                                               | 31        |
| 5.1.1 A vizsgált betegcsoport jellemzői .....                                                                                                                             | 33        |
| 5.1.2 A gyógyszerészeti intervenció hatása .....                                                                                                                          | 34        |
| 5.2 A közösségben szerzett pneumónia empirikus antibiotikum terápiaja .....                                                                                               | 37        |
| 5.2.1 A vizsgált betegcsoport jellemzői. Főbb klinikai kimenetek .....                                                                                                    | 37        |
| 5.2.2 Irányelv adherencia .....                                                                                                                                           | 39        |
| 5.2.3 CAP antibiotikum terápia .....                                                                                                                                      | 39        |
| 5.2.4 Klinikai kimenetek: kórházi tartózkodás időtartama, 30 napos halálozás .....                                                                                        | 42        |
| 5.2.5 CAP-ban szenvedő betegek mortalitásának prediktív tényezői .....                                                                                                    | 43        |
| <b>6. Megbeszélés .....</b>                                                                                                                                               | <b>46</b> |

|                                                                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>7. Összefoglalás .....</b>                                                                                                                                           | <b>61</b> |
| <b>8. Summary .....</b>                                                                                                                                                 | <b>63</b> |
| <b>9. Főbb megállapítások .....</b>                                                                                                                                     | <b>65</b> |
| <b>9.1 A gyógyszerész által vezetett beavatkozás hatása a sebészeti antibakteriális profilaxisra (SAP) egy ortopédiai osztályon .....</b>                               | <b>65</b> |
| <b>9.2 Az irányelvek betartásának hatása a közösségben szerzett pneumóniával (CAP) kórházba került betegek kimenetelére: retrospektív megfigyeléses vizsgálat .....</b> | <b>65</b> |
| <b>10. Irodalomjegyzék .....</b>                                                                                                                                        | <b>66</b> |
| <b>11. Tárgyszavak .....</b>                                                                                                                                            | <b>73</b> |
| <b>12. Köszönetnyilvánítás .....</b>                                                                                                                                    | <b>74</b> |
| <b>13. Függelék: a megjelent publikációk és kéziratok gyűjteménye. ....</b>                                                                                             | <b>75</b> |

## Rövidítések jegyzéke

|          |                                                                               |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------|
| ABR      | antibiotikum-rezisztencia                                                     |
| ASHP     | Amerikai Kórházi Gyógyszerészek Társasága                                     |
| ASP      | antibiotikum-stewardship program                                              |
| AST      | antibiotikum-stewardship team                                                 |
| ATC      | anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer                        |
| AWaRe    | Odafigyelni                                                                   |
| BTS/NICE | Brit Tüdőgyógyász Társaság/Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete |
| CAP      | közösségben szerzett pneumónia                                                |
| CCI      | Charlson-féle komorbiditási index                                             |
| CDC      | Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ                                     |
| CRP      | C-reaktív protein                                                             |
| DDD      | napi terápiás dózis                                                           |
| ECDC     | Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ                             |
| eGFR     | becsült glomeruláris filtrációs ráta                                          |
| ESAC-Net | Európai Antibiotikum-felhasználási Surveillance Hálózatán                     |
| FIP      | Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség                                          |
| GBD      | Globális Betegségteher                                                        |
| ATS/IDSA | Amerikai Tüdőgyógyász Társaság/Amerikai Infektológiai Társaság                |
| ITO      | Intenzív terápiás osztály                                                     |
| iv       | intravénás                                                                    |
| MDR      | multidrug-rezisztens                                                          |
| MOT      | Magyar Ortopéd Társaság                                                       |

|      |                                                 |
|------|-------------------------------------------------|
| NHS  | brit Nemzeti Egészségügyi Szolgálat             |
| OECD | Gazdasági Együttműködés és Fejlesztés Szervezet |
| p.o. | szájon át történő adagolás                      |
| PJI  | periprotetikus ízületi fertőzés                 |
| PSI  | pneumónia súlyossági pontszám                   |
| SAP  | sebészeti antibakteriális profilaxis            |
| SPC  | alkalmazási előírás                             |
| SSIs | sebfertőzések                                   |
| THA  | teljes csípőprotézis                            |
| TKA  | teljes térdprotézis                             |
| WHO  | Egészségügyi Világszervezet                     |

## 1. Bevezetés

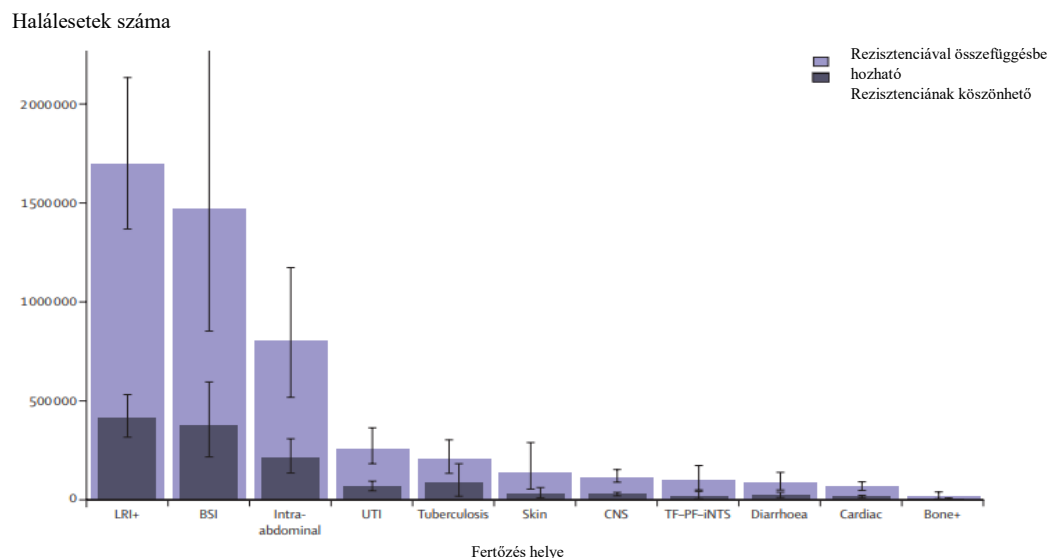
### *Antibiotikumok*

Az antibiotikumok felfedezése az orvostudomány egyik legnagyobb sikertörténetének tekinthető. Az antibiotikumok a modern orvoslás egyik alappillérét jelentik, hisz ezeknek a szereknek az alkalmazása nemcsak a bakteriális fertőzések oki kezelésének alappillérei, de a sebfertőzések megelőzése által jelentősen hozzájárulnak a műtéti beavatkozások sikeréhez is. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO-World Health Organization) becslése szerint az antibiotikumok használata hozzávetőleg 20 évvel növelte meg a várható élettartamot [1], jelentősen csökkentve az infekciók által okozott morbiditást és mortalitást.

### *Antibiotikum-rezisztencia (ABR)*

Napjainkban, amikor a poszt-antibiotikum korszakot éljük, az antibiotikum-rezisztencia (ABR) jelentősen fenyegeti a hatékony betegellátást. Az antibiotikumok túlzott és felesleges használata következtében megjelentek komoly terápiás problémát okozó *multidrug*-rezisztens (MDR) törzsek, sőt előfordulnak minden antibiotikummal szemben rezisztenciát szerzett pánrezisztens törzsek is, amelyek a jelenleg forgalomban levő antibiotikumokkal már nem kezelhetők. Ha nem sikerül megfordítani ezt a folyamatot, 2050-re évente 10 millió ember fog meghalni az antibiotikum rezisztens fertőzésekben, hisz azoknak a baktériumoknak, amelyek képesek ellenállni az antibiotikumok támadásának, túlélési előnyük van azokkal szemben, amelyeknek nincs [2]. A Fleming által először felfedezett antibiotikum használata túlélési előnyt biztosított a rezisztens baktériumoknak. Ez a szelekciós nyomás a fő hajtóereje az ABR terjedésének. Ebből következett az, hogy a növekvő antibiotikum felhasználás egyre nagyobb rezisztenciát váltott ki. Ráadásul, a mezőgazdaságban és állattartásban hozamfokozóként rutinszerűen alkalmazott antibiotikumok nem kis mértékben járultak hozzá a rezisztencia elterjedéséhez. Ennek következtében, az elmúlt időszakban az antibiotikum-rezisztens infekciók miatti mortalitás jelentősen nőtt az antibiotikum-érzékeny fertőzésekhez képest, csakúgy, mint a morbiditás és ennek következtében a kórházi tartózkodás időtartama is, súlyos pénzügyi költségekkel terhelve az egészségügyi rendszert.

A Globális Betegségteher (GBD-Global Burden of Diseases) által végzett főbb betegségekre, sérülésekre és kockázati tényezőkre irányuló világszintű felmérés becslése szerint, 2019-ben 1,27 millió (95% UI 0,911–1,71) ABR-el kapcsolatos haláleset történt, a legmagasabb mortalitást (1,5 millió) az alsó légúti fertőzések esetében jegyezték fel (1. ábra) [3].



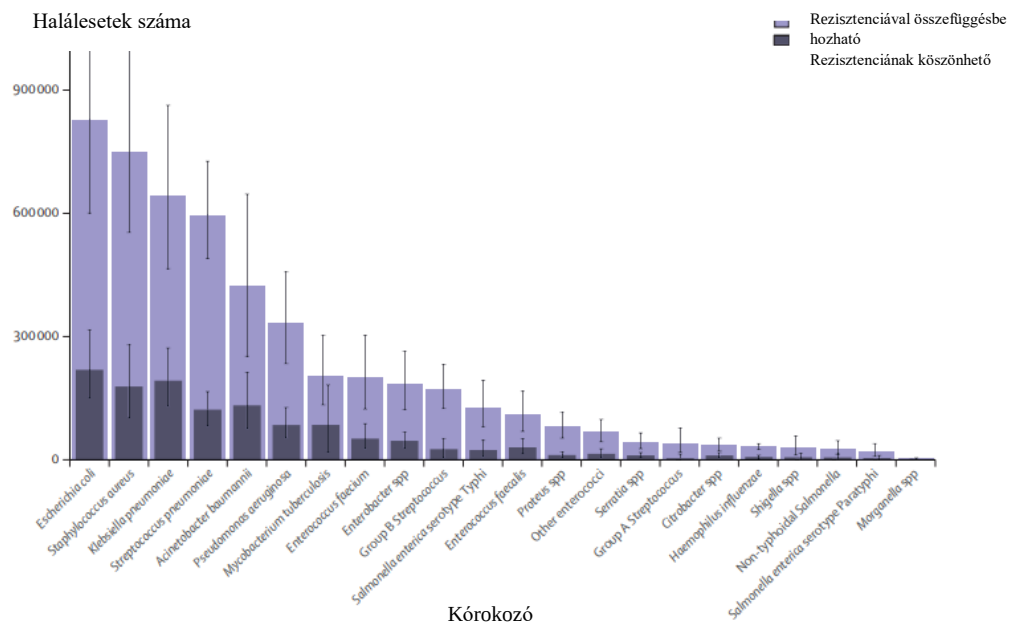
1. ábra: A fertőzések által okozott ABR-nek tulajdonítható és azzal összefüggésbe hozható globális halálozások száma, 2019;

Forrás: Globális Betegségteher (GBD-Global Burden of Diseases) [3]

LRI+: alsó légúti fertőzések  
 BSI: véráramfertőzések  
 Intraabdominal: peritonealis és intraabdominalis fertőzések  
 UTI: húgyúti fertőzések és pyelonephritis  
 Tuberculosis: tuberkulózis  
 Skin: a bőr és a bőr alatti szövetek bakteriális fertőzései  
 CNS: agyhártyagyulladás és egyéb bakteriális központi idegrendszeri fertőzések  
 TF-PF-iNTS: tífusz, paratífusz és invazív, nem tífuszus *Salmonella spp.* fertőzések  
 Diarrhoea: hasmenések  
 Cardiac: endocarditis és a szív egyéb fertőzései  
 Bone+: csontok, ízületek és kapcsolódó szervek fertőzései

Ugyanez a felmérés a kórokozók bakteriális rezisztenciájának tulajdonítható és azzal összefüggésbe hozható globális halálozások számára is rávilágított, melyek közül a halálozásokért felelős hat vezető kórokozó az *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* és *Pseudomonas aeruginosa* volt (2. ábra) [3]. Ugyanakkor a felmérésben az alsó légúti és húgyúti fertőzések a kórházból való elbocsátási adatok alapján voltak kódolva, emiatt a közösségben szerzett és a kórházi fertőzések megkülönböztetésére nem volt lehetőség.





2. ábra: A kórokozók bakteriális rezisztenciájának tulajdonítható és azzal összefüggésbe hozható globális halálozások száma, 2019;

Forrás: Globális Betegségteher (GBD-Global Burden of Diseases) [3]

### Antibiotikum-stewardship program (ASP)

Az ABR súlyos, globális népegészségügyi probléma, mely mára világszerte az egészségügy legfontosabb kihívásává vált. A modern orvoslás megőrzését a jövő nemzedék részére a folyamat megállítása és megfordítása jelenti, melyhez egyértelműen összehangolt nemzetközi összefogásra van szükség. Ezt mutatja az is, hogy számos nemzetközi szakmai szervezet, köztük a WHO, a Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (CDC-Centers for Disease Control and Prevention) és a brit Nemzeti Egészségügyi Szolgálat (NHS-National Health Service) különböző ajánlásokat fogalmaztak meg a folyamat lassítására. Ezen ajánlások kiemelik a megfelelően képzett gyógyszerészek szerepét is az ABR menedzsmentjében.

Az ajánlások szerint, a válság kezelésének lehetséges módjai a bakteriális rezisztencia fokozott felügyelete, a fertőzések megelőzése, és legfőként az antibiotikum-stewardship program (ASP).

Az ASP olyan intézkedések összessége, mely az antibiotikum helyes és felelősségteljes alkalmazására, illetve annak túlzott használatának csökkentésére irányul.

Ezen programok célja optimalizálni az antibakteriális szerek használatát, javítani a betegség kimenetelét, csökkenteni az ABR-t, az egészségügyi ellátással összefüggő infekciókat, valamint az egészségügyi költségeket. Az antibakteriális szerek optimalizálása, a lehetséges mellékhatások minimalizálása mellett, biztosítja a megfelelő módon felírt, megfizethető, minőségileg garantált antibiotikumokhoz való hozzáférést.

A WHO szerint az ASP, valamint a kórházi higiénia betartása 2050-re megmentheti akár 1,6 millió ember életét, és évi 4,8 milliárd USD megtakarítást eredményezhet a Gazdasági Együttműködés és Fejlesztés Szervezetéhez (OECD-Organization for Economic Co-operation and Development) tartozó országokban [4].

#### *Antibiotikum-stewardship team (AST)*

Az ASP célkitűzéseinek elérésében kulcsfontosságú szerepe van a multidiszciplináris antibiotikum-stewardship *team*-nek (AST), melyben az infektológus és mikrobiológus mellett, jelentős szerepe van a gyógyszerésznek is. A szakemberek közreműködésével érhető el az, hogy a különböző betegségek antibiotikum terápiája, illetve a műtéti profilaxis megfelelő legyen. Mindez nemcsak az antibiotikumok felírását (hatóanyag választás, dózis, adagolási forma, időtartam) javíthatja, hanem ezen szerek felhasználását is csökkentheti.

Nagyon kevés új antibiotikum áll fejlesztés alatt, a meglévő antibiotikumok pedig igen korlátozott erőforrássá váltak. Ráadásul, egy új antibiotikum előállítása önmagában nem jelent megoldást az ABR-ra, mivel rezisztencia alakult ki minden eddigi antibiotikum bevezetése után. Mára megnőtt a jelentősége annak, hogy a szakemberek jól ítélik meg az életmentő gyógyszerként használt antibiotikumok szükségességét, illetve, hogy biztosítsák azok megfelelő használatát. Elengedhetlenné vált az, hogy antibiotikumot csak valóban betegeknek írjanak fel, figyelembe véve a WHO „AWaRe” (Access-Watch-Reserve: *Odafigyelni*) csoportosítását a szervválasztás és rendelés során [5, 6]:

- szabadon rendelhető antibiotikumok (amikacin, amoxicillin, amoxicillin + klavulánsav, ampicillin, benzatin benzilpenicillin, benzilpenicillin, cefalexin, cefazolin, klindamicin, doxiciklin, gentamicin, metronidazol, nitrofurantoin, fenoximetilpenicillin, prokain benzilpenicillin, sulfametoxazol+trimetoprim);

- ellenőrzött antibiotikumok (azitromicin, cefixim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefuroxim, ciprofloxacin, klaritromicin, meropenem, piperacillin + tazobaktam, vankomicin); ebben az esetben az antibiotikum használatára infektológus engedélye nem szükséges, 48 óra alkalmazás után viszont a gyógyszerész (mint az AST tagja) felülvizsgálja azok adagolásának megfelelőségét, majd az új adatok valamint az infektológus véleménye alapján javaslatot tesz a spektrum szűkítésére, hatóanyag-váltásra vagy elhagyásra, a dózis módosítására, stb.
- korlátozott (ceftazidim + avibaktam, kolisztin, fosfomicin iv, linezolid, meropenem + vaborbaktam, polimixin B, tigeciklin); ebben az esetben az antibiotikum használatára infektológus engedélye szükséges, illetve 48 óra után felülvizsgálat szükséges.

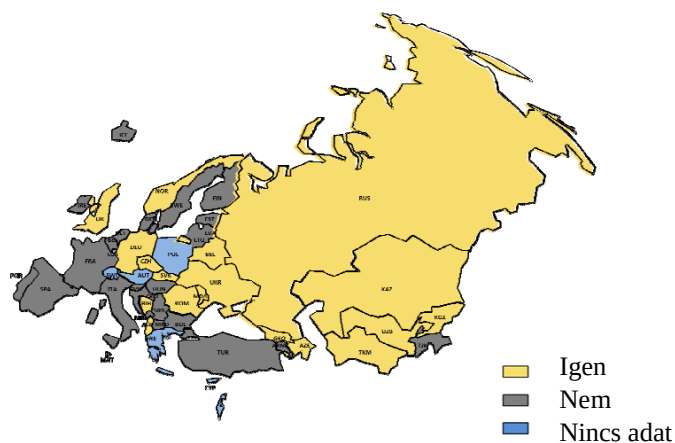
#### *ASP kritériumok*

- ✓ a legfőbb alapja az, hogy a kórház/osztályvezetés akarja, és segítse ezt a programot
- ✓ legyen számonkérhető
- ✓ szakértő multidiszciplináris AST megléte
- ✓ intézkedések, változások bevezetése
- ✓ az antibiotikum-felhasználás és rezisztencia-adatok folyamatos monitorozása, értékelése, és az eredmények közlése
- ✓ folyamatos képzés

#### *A gyógyszerész szerepe az AST-ben*

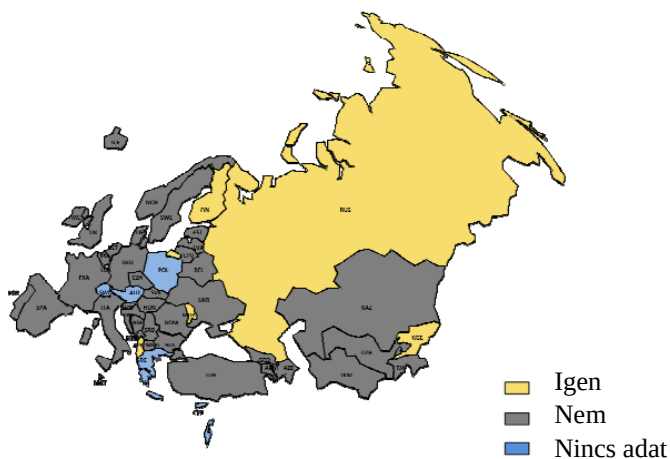
A WHO egy 2014-es európai kutatásából kiderül, hogy európai szinten az antibiotikumok az esetek 40%-ban helytelenül vannak felírva [7]. Ráadásul, olyan országok is vannak Európában, ahol még mindig lehet vény nélkül (3. ábra), interneten (4. ábra), illetve gyógyszertáron kívül (5. ábra) is antibiotikumot vásárolni [7]. A WHO Európai Regionális Igazgatója szerint „A gyógyszerészek fontos szerepet játszhatnak az

*antibiotikum rezisztencia elleni küzdelemben, ezért lehetővé kell tenni, hogy a helyes antibiotikum használatról megfelelő információval láthassák el a betegeket” [8].*



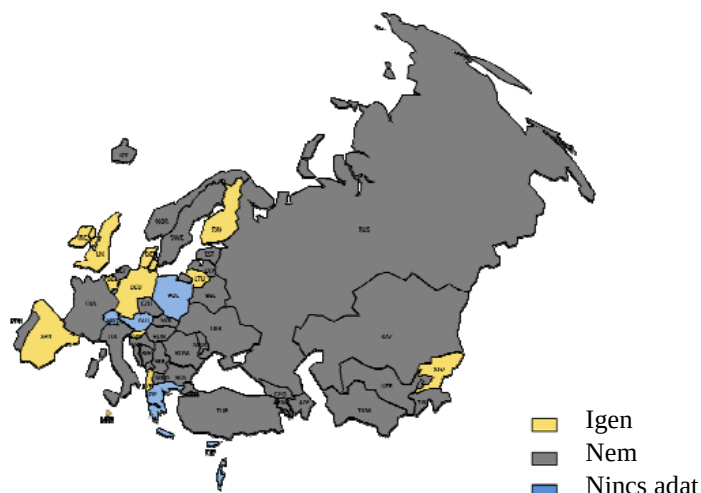
3. ábra: Európai országok, ahol vény nélkül is hozzá lehet jutni az antibiotikumokhoz.

Forrás: Egészségügyi Világszervezet (WHO-World Health Organization) [7].



4. ábra: Európai országok, ahol interneten is hozzá lehet jutni az antibiotikumokhoz.

Forrás: Egészségügyi Világszervezet (WHO-World Health Organization) [7].



5. ábra: Európai országok, ahol gyógyszertáron kívül is hozzá lehet jutni az antibiotikumokhoz.

Forrás: Egészségügyi Világszervezet (WHO-World Health Organization) [7].

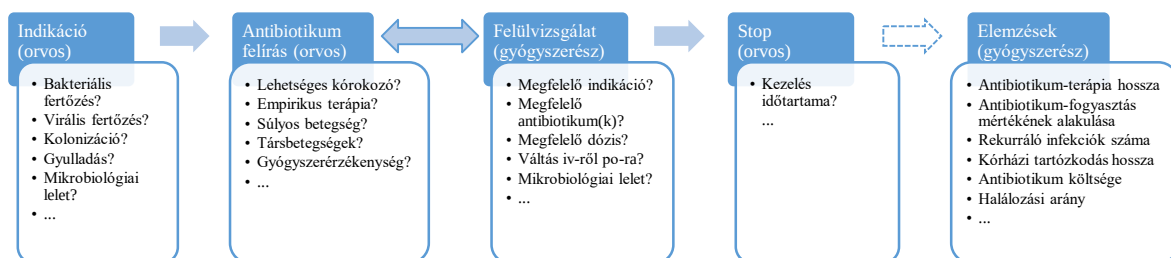
Az antibiotikumokkal kapcsolatos tennivalók a gyógyszerész vagy farmakológus (ha van) hatáskörébe tartozik. Néhány országban már sikerült kialakítani azt a kultúrát, hogy a gyógyszertár, legyen az közforgalmú vagy intézeti, ne „boltként” vagy csak az egészségügyet kiszolgáló egységként, hanem mint gyógyszerészeti szolgáltatás működjön. A WHO európai régiójában jó példákat találhatunk erre Belgiumban, Franciaországban, Norvégiában, Spanyolországban, Hollandiában és az Egyesült Királyságban, ahol az ASP az egészségügyi személyzet és/vagy gyógyszerészek tantervének és posztgraduális képzésének a része. Az ASP ennek ellenére sem kapott még kellő lendületet arra, hogy az egész Európára kiterjedjen [9].

A Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség (FIP-International Pharmaceutical Federation) és a WHO által közösen készített iránymutatások a helyes gyógyszertári gyakorlatról kimondják, hogy a gyógyszertári gyakorlat küldetése hozzájárulni az egészségi állapot javításához, és segíteni az egészségügyi gondokkal küzdő betegeket gyógyszereik megfelelő használatában. A gyógyszerésznek képesnek kell lennie arra, hogy pontos információkat és tanácsokat adjon az antibiotikumok megfelelő használatával kapcsolatban, illetve az antibiotikumok körültekintő használatára ösztönözze a vele együtt és körülötte dolgozó egészségügyi szakembereket is [10].

Ugyanakkor a gyógyszerésznek az AST-ban inkább irányító és tanácsadó, mintsem a döntéshozó szerepe van (6-7. ábra). Ez magában foglalja a következőket:

- ✓ szaktudása révén felügyelni az antibiotikumok beszerzését, tárolását, betegnek való kiadását, illetve osztályra való szállítását;
- ✓ hatékony antibiotikum-gazdálkodás, mely során a gyógyszerész figyelemmel kíséri a terápia adagolását és időtartamát;
- ✓ hatékony kapcsolatot alakítani ki az antibiotikumot felíró orvossal;
- ✓ megfelelő tanácsokkal ellátni az antibiotikumot szedő beteget, illetve annak családját;
- ✓ ösztönözni a beteget a teljes előírt antibiotikum-kúra beszedésére;
- ✓ a gyógyszert felíró orvossal együttműködve biztosítani a terápia befejezéséhez vagy folytatásához szükséges mennyiséget;
- ✓ az osztályos munka részeként az irányelvek kidolgozásában való aktív részvétel;
- ✓ biztosítani a helyi szükségletek (rezisztencia figyelembevételével) szerint a legmegfelelőbb antibakteriális szer kiválasztását, adagolási formáját, dózisát és időtartamát;
- ✓ az antibiotikumokkal kapcsolatos naprakész információkat eljuttatni az orvosok, szakorvosok és/vagy aneszteziológusok, nővérek számára;
- ✓ az antibiotikum felírását követően, naponta felülvizsgálni azok alkalmazásának megfelelőségét;
- ✓ beteg állapotváltozása (szervi diszfunkció, társbetegségek) esetén javaslatokat tenni az antibiotikum terápia esetleges változtatásaira (hatóanyag, dózis, adagolási forma, stb.);
- ✓ javaslatot tenni az antibiotikum terápia megszakítására, ha annak további adagolása nem indokolt (pl. profilaxis);
- ✓ észrevételeit prospektív vagy retrospektív (visszacsatolásos audittal) köteles jelezni az illetékes szakemberek felé személyesen a napi osztályos viziten, illetve alternatív megoldásként írásos ajánlásokat adni az antibiotikum kezelés megváltoztatására;
- ✓ az antibiotikumok felírására, értékesítésére és felhasználására vonatkozó rendszeres adatgyűjtés, azok feldolgozása, a felmérések eredményeinek bemutatása az illetékes szakemberek körében;

A gyógyszerészi beavatkozás az egyéni antibiotikum terápiába bizonyítottan javítja a betegség kimenetelét, csökkenti a szuboptimális gyógyszerkoncentráció (nem megfelelő dozírozás következtében nem megfelelő hatóanyag koncentráció a vérben) esélyét és a mellékhatásokat (főleg a máj- és nefrotoxicitást). Továbbá, a betegszintű adatokhoz való hozzáférés révén, a gyógyszerész nagyon pontos és részletes elemzéseket tud végezni az antibiotikum felhasználásra vonatkozóan. Ezen elemzések eredményeit bemutatva a multidiszciplináris team-ben, javaslatokat tehet az antibiotikum felhasználás optimalizálására.



6. ábra: A gyógyszerész szerepe az AST-ben a különféle bakteriális infekciók terápiája esetében

Forrás: Készült az Egészségügyi Világszervezet (WHO-World Health Organization) ajánlása alapján [6]



7. ábra: A gyógyszerész szerepe az AST-ben a műtéti profilaxis esetében

Forrás: Készült az Egészségügyi Világszervezet (WHO-World Health Organization) ajánlása alapján [6]

Az adatgyűjtés módja az ASP hatásának értékeléséhez lehet prospektív és retrospektív. Viszont, az antibiotikum-felhasználásról való prospektív adatgyűjtés és az azonnali visszajelzés hatékonyabb, mint a retrospektív adatgyűjtés. Az adatgyűjtést és azok elemzését a gyógyszerészek különböző szempontok alapján végzik:

- ✓ először is kiválasztásra kerülnek azok a kórházak, vagy osztályok ahol az antibiotikum-felírási *szokásokat* kívánják fejleszteni;
- ✓ meghatározásra kerül az az időtartam, melyet elemezni kívánnak az esetleges fejlesztések értékelésére;
- ✓ rendszeres és strukturált visszajelzés adása az antibiotikum felírásának és felhasználásának minőségéről és mennyiségéről az azokat felíró orvosok felé;

Az adatelemzés lehetőséget biztosít a klinikai személyzet számára, hogy megvitassák saját gyógyszerfelírási gyakorlatukat, meghatározzák a változtatásra váró kiemelt területeket, és konkrét célokat tűzzenek ki maguknak az intézmény és/vagy osztály szintjén. Ugyanakkor a WHO európai regionális irodája is arra ösztönzi az európai országokat, hogy jelentsék az antibiotikum felhasználásra vonatkozó adatokat az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (ECDC-European Centers for Disease Control and Prevention) Európai Antibiotikum-felhasználási Surveillance Hálózatán (ESAC-Net-European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) keresztül [11].

A hosszú-távú ASP hatásai a következő paraméterekben mérhetők:

- antibiotikum-terápia hosszának követése
- antibiotikum-fogyasztás mértékének alakulása
- rekuráló infekciók száma
- kórházi tartózkodás hossza
- antibiotikum költsége
- halálozási arány



Egy észak karolinai egyetem oktatókórházában végzett tanulmány szerint az ASP bevezetését követően tartós csökkenést mutattak ki mind az antibakteriális szerek használatában, mind a gyógyszerrezisztens organizmusok számában. Ebben a tanulmányban a gyógyszerész volt az, aki jelentést készített azokról a betegekről, akiknek ellenőrzött és korlátozott antibakteriális szereket rendeltek el. A megfelelő szakember bevonásával, a mikrobiológiai tenyésztési eredmények, a radiológiai jelentések és a diagnózisok alapján a gyógyszerész 48 óra után felülvizsgálta ezen szerek adagolásának megfelelőségét, illetve javaslatokat tett az ellenőrzött antibakteriális szerek leváltására vagy leállítására [12].

Egy intenzív osztályon végzett hazai tanulmány megerősítette, hogy egy célzottan kialakított helyi ASP, mely az intenzív osztályos orvosok, infektológusok és gyógyszerészek közötti szoros együttműködésen alapult, korlátozta az antibiotikumok felírhatóságát, és ennek eredményeképpen jelentősen csökkent az antibiotikum-felhasználás [13].

Egy friss, 74 gyógyszerész bevonásával végzett szingapúri tanulmány szerint, a multidiszciplináris *team*-en belül a gyógyszerészek számára az antibiotikum-terápiával kapcsolatos vélemény és javaslatok átadása (a gyakori kommunikáció ellenére is) okozta a legnagyobb kihívást. A gyógyszerészek döntő szerepet töltöttek be az antibiotikum terápiában részesülő betegek és az őket gondozók oktatásában. Ugyanakkor, szervezeti szinten a helyi antibiotikum-irányelvek is a gyógyszerészek antibiotikumos beavatkozásaira és ajánlásaira támaszkodtak, mivel korábban fel nem tárt lehetőségeket ismertek fel a kórházi-klinikai gyógyszerészek ASP-be való teljes mértékű bevonásával [14].

#### *ASP-t akadályozó tényezők*

Az ASP működését elsősorban az antibiotikumot felíró *rossz szokások* akadályozzák. A nem megfelelő felírást a felíró és a beteg magatartása, szemlélete, tevékenységeinek összessége irányítja. Az antibiotikum-felírást a legalapvetőbb szinten gyakran befolyásolják a felírók, akik úgy érzik, hogy betegek elégedetlenek lesznek, ha nem kapnak antibiotikumot. A betegek elvárásai az antibiotikum kezeléstől gyakran

magasak, és ezek jelentős hatással vannak a felírásra, még akkor is, ha az orvos úgy véli, hogy az antibiotikum szükségtelen. Más esetekben pedig, a túlzott antibiotikum-felírás erősíti a felíró hitét a beteg gyógyulására nézve, és csökkenti a felírás mellőzésének következményeivel kapcsolatos aggodalmait.

Fontos tudatosítani az emberekben azt, hogy milyen veszélyeket rejt magában az ABR további terjedése. A különböző európai országok nemzeti kampányai vegyes eredményeket értek el. Svédországban, Norvégiában, Franciaországban és Belgiumban az országos kampányokat nagyobb siker jellemezte, mint a németországi, spanyolországi, görögországi és egyesült királyságbéli kampányokat, melyek nem vezettek az antibiotikumok használatának jelentős csökkenéséhez, vagy a megfelelő használatról való ismeretek jelentős növekedéséhez [9]. A sikeres országos kampányokat sokrétűség és több éves ismétlődés jellemezte. Annak ellenére, hogy a médiakampányok sikeresebbek az információk terjesztésében, a lakossági magatartás, illetve a betegek viselkedésének megváltoztatásában az egészségügyi szakemberek bizonyultak eredményesebbnek [15]. Közösségi szinten változást idézhet elő az antibiotikumok használatában az, ha az orvosok arra ösztönözik a betegeiket, hogy betegségeik tüneteinek enyhítésére konzultáljanak a gyógyszerészekkel, ahelyett, hogy antibiotikumot kérnének. Továbbá, a gyógyszerész is részt vehet az antibiotikum terápiában részesülő betegek fokozottabb felügyeletében, tanácsadásával segítve a terápia sikerét.

## **2. Irodalmi áttekintés**

### **2.1 A gyógyszerész szerepe a sebészeti antibakteriális profilaxisban (SAP)**

Az ízületi protézis beültetés (artroplasztika) gyakran az életminőség javítása céljából elvégzett műtét. Az ilyen műtéti eljárások iránti igény folyamatosan növekszik. Bár, az ízület pótlása a tiszta sebészeti eljárások közé tartozik [16, 17], a műtéti terület elfertőződése egyáltalán nem ritka. A sebfertőzések (SSIs-Surgical Site Infections) az ízületi protézis műtétek után fellépő fertőzések, amelyek felületes vagy mély szöveteket érhetnek a műtét helyén. Ráadásul, a sebfertőzések periprotetikus ízületi fertőzéshez (PJI-Periprosthetic Joint Infection) vezethetnek. A periprotetikus ízületi fertőzés az implantátumokat és a szomszédos szöveteket érintő fertőzés, mely az egyik legveszélyesebb szövődmény az ortopédiai artroplasztikában. A PJI tehető felelőssé a megbetegedések viszonylag magas számaért és a jelentősen megnövekedett költségekért [18, 19]. A szisztémás antibakteriális profilaxis bevett gyakorlat a sebfertőzések megelőzésére, különösen ott, ahol implantátumokat használnak [20, 21]. A nem megfelelő sebészeti antibakteriális profilaxis (SAP-Surgical Antibacterial Prophylaxis) jelentősen növelheti a sebészeti osztályok antibiotikum felhasználását, utat engedve ezáltal az ABR terjedésének [22]. A nem megfelelő profilaxis magába foglalja a nem megfelelő antibiotikum-választást, az alul dozírozást, a nem megfelelő időzítést, valamint az elnyújtott időtartamú (prolongált) adagolást. Az Amerikai Kórházi Gyógyszerészek Társasága (ASHP-American Society of Hospital Pharmacists) által javasolt klinikai irányelvhez (Klinikai Gyakorlati Irányelvek az Antimikrobiális Profilaxishoz a Sebészetben) való adherencia nagymértékben javítható a gyógyszert felíró orvos és a gyógyszerész közötti tanácsadáson alapuló konzultáción keresztül [23, 24]. A gyógyszerész kulcsszerepet játszhat a nem megfelelő profilaktikus antibiotikum visszaszorításában és a szuboptimális gyógyszeres kezelés korrekációjában. Nemzetközi tanulmányok alapján a gyógyszerész részvétele az SAP-ban számos pozitív eredményhez vezetett [22, 25, 26]. Ugyanakkor, Magyarországról a mai napig nincsenek publikált adatok arról, hogy a gyógyszerész miként vállal szerepet az antibiotikumok SAP-ban való ésszerű használatának optimalizálásában és elősegítésében.

## **2.2 Közösségben szerzett pneumóniával (CAP) hospitalizált betegek antibiotikum terápiaja**

Az antibiotikumok használata jelentősen csökkentette a bakteriális fertőzésekkel összefüggő megbetegedéseket és mortalitást, ugyanakkor ezen szerek nem megfelelő használata az antibiotikum-rezisztencia kialakulásához vezetett [27, 28].

Az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának epicentruma a fekvőbeteg ellátás, ezért rendkívül fontos az antibiotikumok használatának racionalizálása ebben a környezetben [29]. Az ECDC pontprevalencia-felmérés adatai szerint a közösségben szerzett fertőzések kezelésére használt antibiotikumok az európai akut ellátó kórházak antibiotikum használatának 69,9%-át teszik ki [30]. Továbbá, a közösségben szerzett fertőzések több mint egyharmada (35%) légúti fertőzés [31].

Európában a kardiovaszkuláris megbetegedések és a rosszindulatú daganatok után a harmadik leggyakoribb halálok a légúti megbetegedés volt 2016-ban, mely az összes halálozási arány 7,5%-át jelentette. Magyarországon ez az arány 2017-ben 6,2% volt [32]. A közösségben szerzett pneumónia (CAP) az egyik leggyakoribb és potenciálisan súlyos fertőző betegség, amely még mindig a megbetegedés és a halálozás vezető oka világszerte [33-35], és súlyos gazdasági terhet ró az egészségügyi rendszerre még a fejlett országokban is. Az európai országokban 2015-ben a CAP a légúti megbetegedések kategóriájában a halálozás közel 30%-át tette ki [36]. Bár a CAP-t gyakran a járóbeteg-ellátás keretében kezelik, a kórházi kezelést igénylő betegek aránya 30% és 60% között váltakozik [37]. A CDC legújabb adatai szerint az Egyesült Államokban a kórházi ellátást igénylő CAP-ban szenvedő betegek 79%-a nem az irányelveknek megfelelő kezelést kap [4]. A CAP nem megfelelő kórházi kezelése rosszabb klinikai kimenetellel, hosszabb kórházi tartózkodással és magasabb kezelési költségekkel jár [38-42]. A Brit Tüdőgyógyász Társaság és az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete (BTS/NICE-British Thoracic Society/National Institute for Health and Care Excellence), valamint az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság és az Amerikai Infektológiai Társaság (ATS/IDSA-American Thoracic Society és az Infectious Diseases Society of America) hivatalos klinikai CAP-irányelveket tettek közzé, amelyek ajánlásokat fogalmaznak meg a CAP miatt kórházi kezelést igénylő betegek kezdeti empirikus antibiotikum terápiájára nézve. Az Országos CAP-irányelv a Magyar Infektológiai és Pulmonológiai Szakmai Társaság kiadásában jelent meg.

A CAP fontos szerepe és előfordulásának gyakorisága ellenére a hazai kórházakban nem végeztek vizsgálatokat a megkezdett empirikus antibiotikum kezelések értékelésére. A CAP antibiotikumos kezelési irányzatairól Magyarországon eddig megjelent leírások csak a felnőtt járóbeteg-ellátásra vonatkoztak [43]. Ezért, elsődleges célunk volt egy hazai kórházban megvizsgálni és értékelni a nemzeti és nemzetközi antibiotikum irányelvek betartásának mértékét, illetve megvizsgálni azokat a lehetséges tényezőket melyek a mortalitáshoz kapcsolódhatnak. Másodsorban a CAP-ban alkalmazott antibiotikum terápia néhány alapvető jellemzőjéről számoltunk be.

### **3. Célkitűzések**

- Elemezni a gyógyszerész által vezetett ASP hatását az ízületi protézis műtéten átesett betegek körében, az SAP irányelvhez való adherencia, valamint az SAP antibiotikum-felhasználás és költségek tekintetében.
- Megvizsgálni a kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegek antibiotikum felhasználásának a jellemzőit és az antibiotikum kezelés kimenetelét.
- Kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegek körében felmérni és kiértékelni a hazai és nemzetközi antibiotikum irányelvek betartását.
- Feltárni a kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegek demográfiai/klinikai jellemzőinek, antibiotikum terápiájuk, illetve a betegek kezelésének kimenetele közötti lehetséges kapcsolatokat.

## **4. Kezelt betegek és vizsgálati módszerek**

### **4.1 A gyógyszerész által vezetett beavatkozás hatása a sebészeti antibakteriális profilaxisra egy ortopédiai osztályon**

#### *4.1.1 Kutatási terv*

Tanulmányunk két részből tevődik össze, egy megfigyelésen alapuló retrospektív (intervenció előtti időszak) és egy prospektív intervenció (intervenció időszak) vizsgálatból. A vizsgálatot egy magyarországi felsőoktatási központ 61 ágyas ortopédiai osztályán végeztük. Az intervenció előtti időszak 2016. november 1-től 2017. október 31-ig, míg az intervenció időszak 2017. november 1-től 2018. május 31-ig tartott. Az intervenció előtti időszak csupán megfigyelési időszak volt, amikor a klinikai gyógyszerész az intervenció időszakhoz képest korlátozott óraszámban tartózkodott az osztályon, és visszamenőleg gyűjtött adatokat minden antibiotikumot kapó betegről. Az intervenció időszak prospektív volt, amikor a klinikai gyógyszerész napi hat órát töltött az osztályon.

#### *4.1.2 Vizsgálati célcsoport*

A vizsgálati célcsoportba minden olyan kórházban kezelt beteg beletartozott, akik a fent említett osztályon primer teljes csípőprotézis (THA-Total Hip Arthroplasty) és teljes térdprotézis (TKA-Total Knee Arthroplasty), valamint revíziós protézis (az elhasználódott protézis pótlása) műtét miatt SAP-ban részesült.

#### *4.1.3 Kizárási kritériumok*

Minden olyan beteget kizártunk a vizsgálatból, aki más osztályról/kórházból lett felvéve és antibiotikum kezelésben részesült a felvétel napján, valamint azokat a betegeket is, akik sebfertőzés gyanúja vagy bizonyított sebfertőzés miatt már a műtét előtt is empirikus vagy célzott antibakteriális terápiában részesültek. Továbbá, azok a betegek is kizárássra kerültek akik THA- és TKA-tól eltérő műtét miatt részesültek SAP-ban. Kizártuk

a vizsgálatból azokat is, akik primer TKA, THA vagy revíziós protézis műtét után sebfertőzés vagy periprotetikus ízületi fertőzés miatt újrafelvételt nyertek az osztályra.

#### 4.1.4 Intervenció előtti- és intervenció időszak

Az intervenció előtti időszakban gyűjtött adatokat a gyógyszerész elemezte, majd visszajelzést adott az antibiotikumokat felíró orvosoknak. Figyelembe véve a Magyar Ortopéd Társaság (MOT) hazai irányelvét és az ASHP által kiadott SAP-ra vonatkozó klinikai gyakorlati irányelveket [23], az SAP megfelelő használatával kapcsolatban felmerülő problémák (hatóanyag-választás, időzítés, adagolás és időtartam) részletes megbeszélésére került sor.

A MOT és az ASHP SAP irányelvei alapján az ízületi protézis műtétek megelőzésére javasolt első vonalbeli szisztémás antibiotikum a *cefazolin* vagy a *cefuroxim*. A béta-laktámokra allergiás betegeknek alternatívaként a *klindamicin* vagy a *vankomicin* javasolt, míg azokban az esetekben, amikor a Gram-negatív kórokozók előfordulási aránya viszonylag magas lehet, a *cefazolin* vagy *cefuroxim* kiegészítéseként *gentamicin* vagy *amikacin* ajánlott [23]. Az SAP-ban javasolt antibiotikumok adagolására (alkalmazási mód és dózis) és időtartamára vonatkozó ajánlásokat a 1. táblázat tartalmazza. Az intervenció időszakban a klinikai gyógyszerész által javasolt dózismódosítások a beteg életkora, testsúlya és vesefunkciója alapján történt. Az SAP-t az aneszteziológus kezdeményezte és szakította meg a gyógyszerész javaslatai alapján.

1. táblázat: Az SAP-ban javasolt antibiotikumok adagolása és időtartama.

| Hatóanyag                     | Adagolás (Felnőtt)                | Időtartam                |                         |
|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                               |                                   | Primer Protézis műtét    | Revíziós Protézis műtét |
| <i>cefazolin</i>              | iv 1–2 g 8 óránként               | legfeljebb<br>24 órán át | legfeljebb<br>5 napig   |
| <i>cefuroxim</i>              | iv 1.5 g/750 mg 8 óránként        |                          |                         |
| <i>klindamicin</i>            | iv 600/400 mg 8 óránként          |                          |                         |
| <i>vankomicin</i>             | iv 500 mg 6 óránként              |                          |                         |
|                               | iv 1 g 12 óránként                |                          |                         |
| <i>amikacin</i>               | iv 15 mg/ttkg/nap 8-12 óránként   |                          |                         |
| <i>gentamicin</i>             | iv 3–6 mg/ttkg/nap 12–24 óránként |                          |                         |
| iv-intravénás adagolási forma |                                   |                          |                         |



A klinikai gyógyszerész proaktív beavatkozásai a következőkből álltak: az antibiotikum terápia egyéni és napi szinten történő ellenőrzése az SAP irányelvek (hatóanyag-választás, adagolás és időtartam) betartása érdekében, hetente kétszer részvétel a délutáni osztályviziten, illetve az SAP-irányelv betartásában észlelt eltérések átbeszélése a sebész-team tagjaival (sebész, aneszteziológus). Ezen túlmenően, a gyógyszerész folyamatos tanácsadást nyújtott és részt vett az antibiotikumokkal kapcsolatos döntések meghozatalában. A gyógyszerész által vezetett beavatkozás eredményességét a vizsgálati időszakokban gyűjtött adatok összehasonlítása alapján határoztuk meg.

A profilaxist akkor tekintettük megfelelőnek, ha nem tartott tovább egy napnál a primer protézis műtétek esetén, illetve nem tartott tovább öt napnál a revíziós protézis műtétek esetén.

#### *4.1.5 Adatgyűjtés*

Kiválasztottuk az összes olyan bennfekvő beteget akik SAP miatt kaptak antibiotikumot, és összegyűjtöttük a műtetre és gyógyszerelésükre vonatkozó összes orvosi feljegyzést. Adatgyűjtő űrlapokon rögzítettük a demográfiai adatokat (életkor, nem), a klinikai jellemzőket (súly, kórházi felvétel és elbocsátás dátuma, műtéti diagnózis, műtét dátuma és típusa, kórházi tartózkodás időtartama, antibiotikum allergia, sebfertőzés klinikai megnyilvánulásai - bőrpír, láz, fájdalom, érzékenység, melegség, duzzanat, sebből származó genny jelenléte - melyek a sebészeti osztályon történő vizit alkalmával voltak tapasztalhatók), a tüneteket (láz  $> 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), a labor eredményeket (CRP - C-reaktív protein  $> 5\text{ mg/L}$ , mintavétel - vér, seb, csont, ill. ízületi folyadék - pozitív és negatív tenyésztési eredményei, izolált kórokozók), az antibiotikumok adagolására vonatkozó adatokat (indikáció, hatóanyag, adagolási forma, dózis, gyakoriság, antibiotikum terápia időtartama, generikus helyettesítés, kombinációk alkalmazása), valamint az antibiotikus szerek költségeit. A kórházi tartózkodás időtartama a beteg kórházban töltött napjainak a számát jelentette. Mind a felvételi, mind az elbocsátási nap egy napnak számított.

A vizsgálatban a betegeket anonimizáltuk (az azonosítását lehetővé tevő személyes adatokat eltávolítottuk), így a vizsgálat során nem lehetett azonosítani őket.

#### 4.1.6 Adatelemzés

Vizsgálatunkban a két vizsgálati időszak profilaktikus antibiotikum felhasználást hasonlítottuk össze, nevezetesen a felírt antibiotikumok számát (mono- vagy kombinált terápia), a hatóanyag(ka)t, az adagolást és az antibiotikum profilaxis időtartamát, valamint az irányelvek betartásának mértékét, az antibiotikum expozíciót (DDD/beteg), az antibiotikum költségeket, és a klinikai kimenetelt (kórházi tartózkodás időtartama, sebfertőzések száma). Az összehasonlítást Chi-négyzet próba, Fisher-exakt és Mann-Whitney statisztikai tesztek alkalmazásával végeztük el. A statisztikai próbák elvégzésére a PAST (4.03-as verzió) programot használtuk. Az antibiotikum-felhasználás mérésére az Egészségügyi Világszervezet ATC/DDD indexét (2020-as verzió) alkalmaztuk. A napi terápiás dózis (DDD-Daily Defined Dose) az adott gyógyszer fő indikációjában, közepesen súlyos állapot esetén átlagosan előírt fenntartó adag felnőtt beteg esetén. Az antibiotikum költségeket az intézeti gyógyszerértéktől kapott tényleges árak alapján számoltuk ki. A  $p < 0,05$  értékeket (többszörös összehasonlítási módszer) statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

### **4.2 A CAP irányelvek betartásának hatása a közösségben szerzett pneumóniával kórházba került betegek kezelésének kimenetelére: retrospektív megfigyeléses vizsgálat**

#### 4.2.1 Kutatási terv

Egy éven át tartó (2017. január-december) retrospektív megfigyeléses vizsgálatot végeztünk a Debreceni Egyetem egyik, 110 ágyas belgyógyászati osztályán.

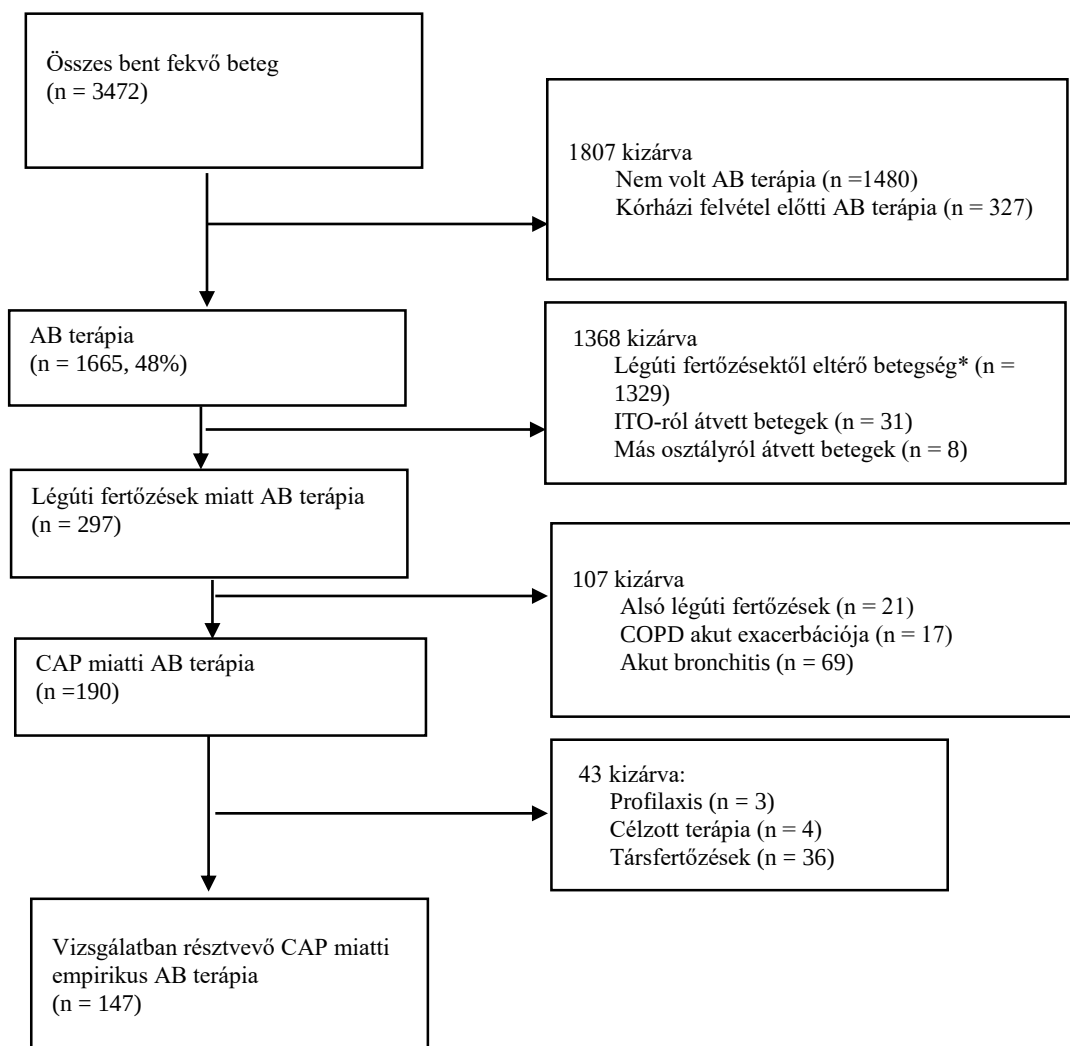
#### 4.2.2 Adatgyűjtés

A gyógyszerész az osztályon rögzítette minden antibiotikum kezelésben részesülő fekvőbeteg adatát a teljes kórházi tartózkodás ideje alatt. A betegekkel és a terápiával kapcsolatos összes adatot manuálisan gyűjtötte össze a lázlapokról, valamint az e-MedSolution Kórházi Informatikai Rendszerből nyomtatott zárójelentésekből. Adatgyűjtő űrlapokon rögzítette a következő adatokat: beteg életkora, neme, testsúlya, a kórházi felvétel és az elbocsátás időpontja, társbetegségek, valamint az elbocsátás típusa. A klinikai kimenetelt (30 napos mortalitás) valamint a felvétel napján a laboratóriumi vizsgálati eredményeket (fehérvérsejtszám, CRP-C-reaktív fehérje, eGFR-becsült glomeruláris filtrációs ráta) is rögzítette. Az antibiotikum terápiával kapcsolatban a következő adatok kerültek rögzítésre: kórházi felvételt megelőző antibiotikum terápia típusa, gyógyszerallergia, antibiotikum kezelés indikációja, empirikus antibiotikum-választás, adagolás, alkalmazási mód, valamint az antibiotikum kezelés időtartama a kórházi tartózkodás ideje alatt. A kinyert adatok, további elemzés céljából, Microsoft Excel táblázatokba kerültek rögzítésre.

Csak azokat a felnőtt (18 éves vagy annál idősebb) betegeket vontuk be a vizsgálatba, akik közösségben szerzett pneumóniával nyertek felvételt az osztályra, és a kórházi felvételt követően kezdték el az első empirikus antibiotikum kezelést. Az empirikus kezelést azon antibiotikum terápiaként határoztuk meg, amikor az antibiotikum kiválasztása a feltételezett kórokozó alapján történt, a kórokozó azonosítása és érzékenységi vizsgálata nélkül. A vizsgálatba való bevonási és kizárási kritériumokat a 8. ábrán foglaltuk össze.

A betegek általános állapotát a Charlson-féle komorbiditási index (CCI) segítségével értékeltük [44]. A vesén keresztül kiválasztódó antibiotikumok dózis-megfelelőségének értékelésére a felvételkor mért eGFR-t használtuk. A betegek antibiotikum expozíciójának kiszámolására az WHO ATC/DDD indexét (2021-es verzió) alkalmaztuk. A napi terápiás dózisnak (DDD) az adott gyógyszer fő indikációjában, közepesen súlyos állapotú felnőtt beteg esetén átlagosan előírt fenntartó adagot tekintettük [45]. Elemzésünkben a szisztémás antibakteriális szerekre (ATC: J01) összpontosítottunk. A kórházi tartózkodás teljes időtartama, a betegek kórházban töltött napjainak számát jelentette. Mind a felvételi, mind az elbocsátási nap egy napnak számított.

8. ábra: A CAP betegek vizsgálatba történő bevonási/kizárási kritériumai



AB-antibiotikum; \*eltérő betegség: pl. szepszis, húgyúti fertőzések, stb.; ITO-intenzív terápiás osztály; COPD-krónikus obstruktív tüdőbetegség; CAP-közösségben szerzett pneumónia;

#### 4.2.3 Értékelt paraméterek

Az elsődleges paraméter a hazai (Infektológiai és Pulmonológiai Szakmai Kollégium által kiadott) és két nemzetközi (ATS/IDSA-Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society-Amerikai Infektológiai Társaság és az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság, BTS/NICE-British Thoracic Society/National Institute for Health-Brit Tüdőgyógyász Társaság/Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete) CAP-irányelvekhez való adherencia volt, az empirikus antibiotikum(ok) megválasztása és az adagolás tekintetében. Ennek értelmében, az empirikus kezelést az ajánlások betartása esetén tekintettük irányelv adherensnek. Másodlagos paraméterek közé tartozott az antibiotikum expozíció (DDD/beteg) és a klinikai kimenetel (30 napos halálozás). Továbbá, a CAP-ban szenvedő betegek demográfiai (életkor, nem) és klinikai jellemzőit (CCI, CRP) is összehasonlítottuk a 30 napos halálozás és 30 napos túlélő csoportok között.

Az irányelvek betartásának értékelése minden egyes irányelv esetében külön-külön történt, az alábbiak szerint:

- a. *Antibiotikum-választás értékelése:* A CAP-ban szenvedő betegek kórházban indított első empirikus antibiotikum-terápiáját, az antibiotikum-választásra vonatkozó irányelvek szerint adherens vagy nem adherens kategóriába soroltuk. A kombinált terápiát akkor tekintettük irányelv adherensnek, ha a kombináció minden tagja adherens volt. A nem immunkompetens betegeket (rosszindulatú daganatok) kizártuk az irányelvek betartásának elemzéséből, mivel az irányelvek nem terjednek ki erre a speciális beteg-populációra.
- b. *Dózis értékelése:* Az első empirikus antibiotikum terápia dózisának irányelv adherenciáját a fent említett irányelvek alapján értékeltük, és az alábbiak szerint határoztuk meg:
  - *megfelelő dózis:* az irányelvek által javasolt dózis betartása, a telítő dózis (ha javasolt) alkalmazása, illetve dóziskorrekció vesekárosodás esetén;
  - *vitatható dózis:* <50%-kal történő alul dozírozás vagy túladagolás az irányelvekben javasolt dózishoz képest, és/vagy a telítő dózis hiánya.
  - *alul dozírozás vagy túladagolás:*  $\geq 50\%$ -kal történő alul dozírozás vagy túladagolás az irányelvekben javasolt dózishoz képest, és/vagy a dóziskorrekció hiánya vesekárosodás és szélsőséges testtömeg esetén.

Szélsőséges testsúly (<40 és >100 kg) és károsodott veseműködés esetén figyelembe vettük az alkalmazási előírást (SPC-Summary of Product Characteristics) is, amely részletesen leírja, hogyan kell kiszámítani a megfelelő dózist a testsúly és eGFR függvényében. Az antibiotikum-választás szempontjából nem adherens terápia esetében nem végeztünk dózisértékelést.

Az első antibiotikum terápiában történő változásokat (szekvenciális terápia: váltás intravénásról orálisra, de-eszkaláció vagy eszkaláció) is vizsgáltuk. A széles spektrumú empirikus antibiotikum szűkebb spektrumú antibiotikumra való cseréjét deeszkalációnak, míg egy új antibiotikum hozzáadását vagy egy szélesebb spektrumú antibiotikumra való átállást eszkalációnak tekintettük.

- c. *Klinikai kimenetel értékelése:* A klinikai kimenetel értékelését azzal a céllal végeztük, hogy megvizsgáljuk, hogy a CAP irányelveinek betartása javítja-e a 30 napos halálozást, valamint, hogy megtaláljuk a közösségben szerzett pneumóniával kórházba került betegek mortalitásának prediktív tényezőit.

#### 4.2.4 Statisztikai elemzés

Az eloszlás elemzésére Q–Q ábrát (kvantilis–kvantilis ábra) és sűrűségfüggvényt használtunk. A kategorikus változók összehasonlítására Fisher-féle egzakt próbát, a csoportok közötti folytonos változók összehasonlítására t-próbát alkalmaztunk. A statisztikai próbák elvégzésére a PAST (4.03-as verzió) programot használtuk. A 0,05-nél kisebb  $p$  értékeket szignifikánsnak tekintettük.

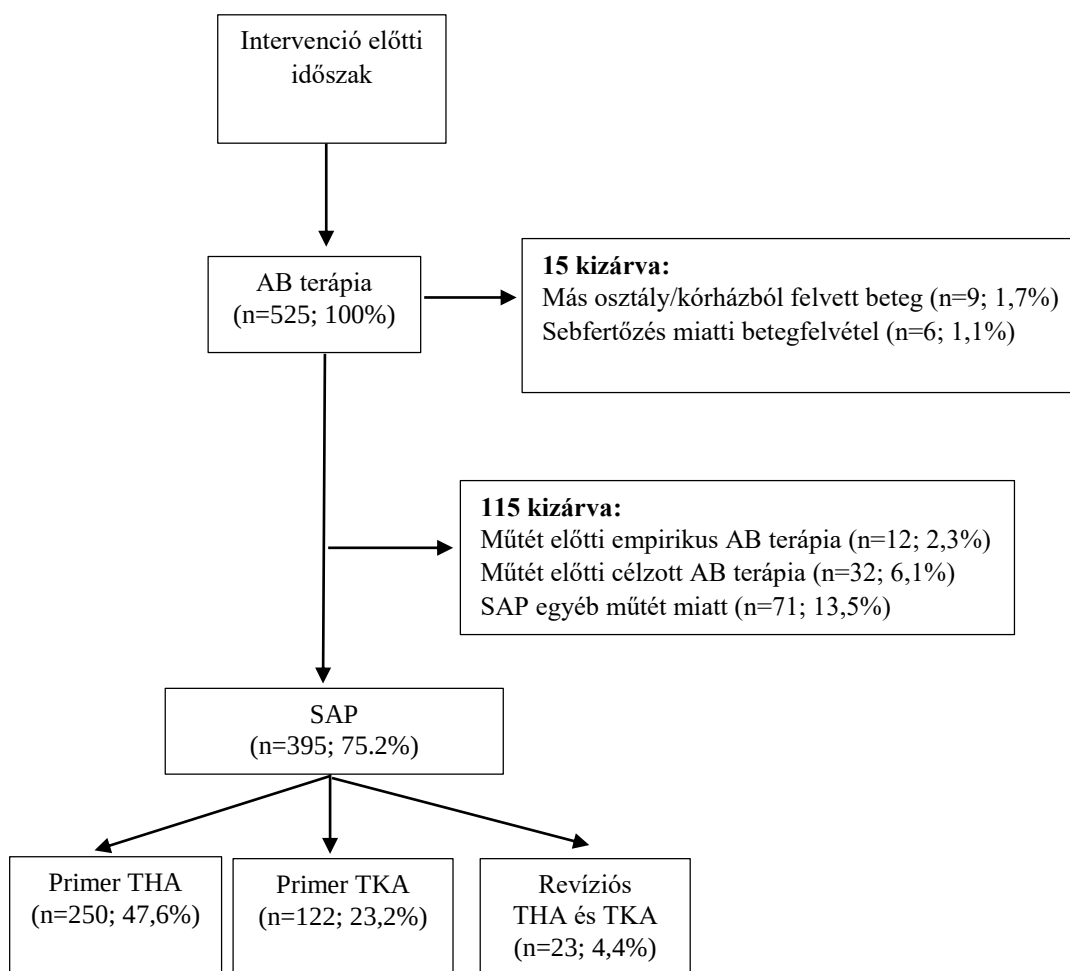
A betegeket anonimizáltuk, így azonosíthatatlanná váltak a vizsgálat során.

## 5. Eredmények

### 5.1 A klinikai gyógyszerész hatása a perioperatív antibiotikum profilaxis alakulására

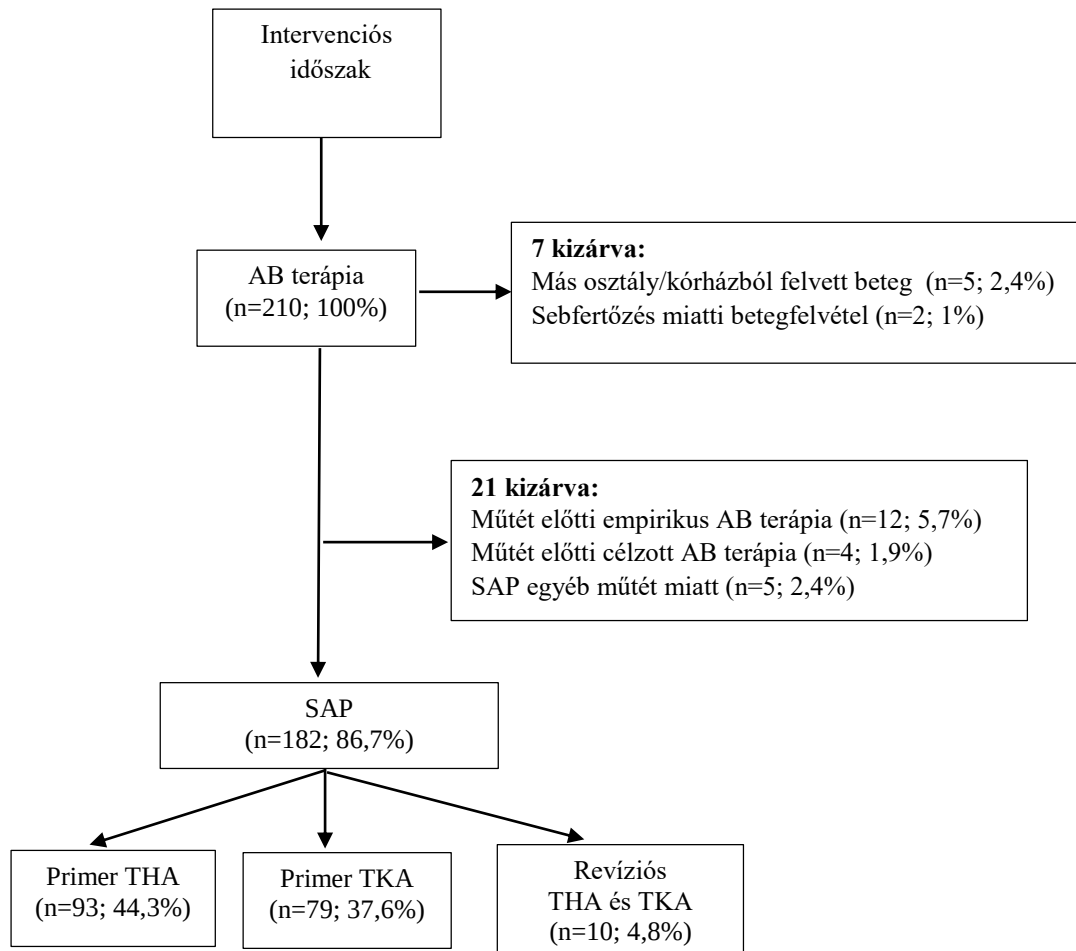
Az intervenció előtti időszakban (12 hónap) 525, míg az intervenciós időszakban (7 hónap) 210 beteg adatát gyűjtöttük össze. Az intervenció előtti időszakban 130, míg az intervenciós időszakban 28 beteget zártunk ki a vizsgálatból különböző okok miatt (9a-9b. ábra).

9a. ábra: Intervenció előtti időszak – A betegek vizsgálatba történő bevonási/kizárási kritériumai.



AB-antibiotikum; SAP-Sebészeti Antibiotikum Profilaxis; THA-Total Hip Arthroplasty: teljes csípőprotézis beültetés; TKA-Total Knee Arthroplasty: teljes térdprotézis beültetés;

9b. ábra: Intervenciós időszak – A betegek vizsgálatba történő bevonási/kizárási kritériumai.



AB-antibiotikum; SAP-Sebészeti Antibiotikum Profilaxis; THA-*Total Hip Arthroplasty*: teljes csípőprotézis beültetés; TKA-*Total Knee Arthroplasty*: teljes térdprotézis beültetés;



### 5.1.1 A vizsgált betegcsoport jellemzői

A betegek jellemzőit, valamint a műtéti eljárásokat az 2. táblázat tartalmazza. Bár a betegek száma eltérő volt a két vizsgálati időszakban, nem találtunk szignifikáns különbséget az életkorukban, nemükben, átlagos testsúlyukban, és a primer protézis műtét diagnózisában. Mindkét időszakban a betegek közel kétharmada nő volt, és a THA-k száma is meghaladta a TKA-k számát (2. táblázat).

2. táblázat: A betegek demográfiai és klinikai jellemzői az intervenció előtti és az intervenció időszakokban.

| Jellemzők                        | Intervenció                   | Intervenció            | p-érték |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------|
|                                  | előtti időszak<br>N = 395 (%) | időszak<br>N = 182 (%) |         |
| Életkor (Átlag $\pm$ SD) - évek  | 65 $\pm$ 10,9                 | 66 $\pm$ 10,5          | 0,292   |
| 18–65                            | 174 (44,1%)                   | 75 (41,2%)             | 0,685   |
| 65+                              | 221 (55,9%)                   | 107 (58,8%)            | 0,738   |
| Nem                              |                               |                        |         |
| Férfi                            | 151 (38,2%)                   | 70 (38,5%)             | 0,971   |
| Nő                               | 244 (61,8%)                   | 112 (61,5%)            | 0,979   |
| Medián testsúly (min-max) - kg   | 59,9 (35–105)                 | 62,1 (28–160)          | 0,675   |
| Primer protézis műtét diagnózisa |                               |                        |         |
| Osteoarthritis                   | 161 (40,8%)                   | 73 (40,1%)             | 0,346   |
| Osteonecrosis                    | 195 (49,4%)                   | 93 (51,1%)             | 0,823   |
| Egyéb *                          | 16 (4%)                       | 6 (3,3%)               | 0,671   |
| Műtéti eljárás                   |                               |                        |         |
| THA                              | 250 (63,3%)                   | 93 (51,1%)             | 0,156   |
| TKA                              | 122 (30,9%)                   | 79 (43,4%)             | 0,044   |
| Revíziós csípőprotézis műtét     | 19 (4,8%)                     | 7 (3,8%)               | 0,619   |
| Revíziós térdprotézis műtét      | 4 (1%)                        | 3 (1,7%)               | 0,522   |

SD: Standard deviáció (normális eloszlás szórása), THA: *Total Hip Arthroplasty*-teljes csípőprotézis beültetés, TKA: *Total Knee Arthroplasty* -teljes térdprotézis beültetés, \*Egyéb: avaskularis necrosis, combnyaktörés, ankylotizáló spondylitis, rheumatoid arthritis.

### 5.1.2 A gyógyszerészi intervenció hatása

#### 5.1.2.1 Hatóanyag-választás, Adagolás

A gyógyszerészi intervenció hatását, valamint a klinikai kimenetelt a 3. táblázat foglalja össze. A protézis műtétek túlnyomó többségében profilaxisként mindkét időszakban cefuroximot alkalmaztak (88,1% vs. 87,9%). A ciprofloxacín volt és maradt a leggyakrabban használt irányelv szerint nem ajánlott hatóanyag (5,6% vs. 7,1%). Ezt a hatóanyagot részesítették előnyben béta-laktám allergia esetén is, bár az irányelvek a vankomicint vagy a klindamicint javasolták. Az irányelv szerint nem ajánlott metronidazol kombinációinak használatában sem volt megfigyelhető szignifikáns eltérés a két időszak között (5% vs. 2,2%,  $p > 0,05$ ). Ugyanakkor a cefuroxim és amikacin irányelv szerinti kombinációjának alkalmazása kismértékű emelkedését (1,7% növekedés, 0,5% vs. 2,2%,  $p > 0,05$ ) figyeltük meg az intervenció előtti időszakhoz képest. A két vizsgált időszakban nem találtunk különbséget az SAP-ban használt antibiotikumok dózisában és alkalmazási gyakoriságában (3. táblázat).

#### 5.1.2.2 A SAP időzítése és időtartama

A SAP első adagjának időpontjáról nem gyűjtöttünk adatokat. A protézis műtétek együttes értékelése során, a két időszak között szignifikáns különbséget találtunk a SAP átlagos időtartamában (42,9% csökkenés, intervenció előtti időszak:  $4,08 \pm 2,08$  vs. intervenció időszak:  $2,42 \pm 1,90$  nap,  $p < 0,001$ ). Ugyanakkor az SAP időtartamát tekintve az irányelvek betartása jelentősen javult az első vizsgált időszakhoz képest (59,3% növekedés, 5% vs. 64,3%,  $p < 0,001$ ) (3. táblázat). Ezek az arányok hangsúlyosabbak a primer protézis műtétek (mind a THA, mind a TKA) esetében, ahol az irányelv adherens egynapos SAP szignifikánsan emelkedett (59% növekedés, 2% vs. 61%,  $p < 0,001$ ).

#### 5.1.2.3 SAP antibiotikum-expozíció és annak költségei

Az SAP antibiotikum-expozíció szignifikánsan csökkent (41% csökkenés,  $6,07 \pm 0,05$  vs.  $3,58 \pm 4,33$  DDD/beteg,  $p < 0,001$ ) (3. táblázat). Külön-külön vizsgálva a primer és revíziós protézis műtéteket, a primer műtétek hasonló szignifikáns csökkenést mutattak az antibiotikum expozíciót tekintve ( $5,57 \pm 2,83$  vs.  $3,03 \pm 2,92$  DDD/beteg,  $p < 0,001$ ). A várakozásoknak megfelelően az SAP időtartamának csökkenése szignifikánsan

csökkentette az intervenciós időszak SAP költségeit (54,8% csökkenés,  $9278,79 \pm 6094,29$  vs.  $3598,16 \pm 3354,55$  Ft/beteg,  $p < 0,001$ ) is (3. táblázat). Az intervenció 2,2-szeres csökkenést eredményezett ( $p < 0,001$ ) az SAP teljes költségeiben.

#### *5.1.2.4 Klinikai kimenetel: kórházi tartózkodás időtartama, és sebfertőzések*

Összehasonlítva az intervenció előtti és az intervenciós időszakot, a kórházi tartózkodás időtartama összességében szignifikánsan csökkent minden típusú protézis műtét esetében (37,2% csökkenés,  $11,22 \pm 6,96$  vs.  $7,62 \pm 3,02$  nap,  $p < 0,001$ ) (3. táblázat). A sebfertőzések miatti kórházi visszavételt mindkét időszakban az elbocsátás után 60 napig követtük. A sebfertőzések diagnózisáig eltelt idő átlagosan nyolc nap volt (1–23 nap,  $p \geq 0,05$ ) (3. táblázat). Az intervenciós időszakban, az igazolt sebfertőzések számában enyhe csökkenés (1,8% csökkenés, 3% vs. 1,2%,  $p = 0,21$ ) volt megfigyelhető. A feltételezett sebfertőzések száma az igazolt sebfertőzésekhez viszonyítva magasabb volt (11,6% vs. 2,3%,  $p < 0,001$ ) mindkét időszakban, ami összhangban van azzal a ténnyel, hogy az intervenció előtti időszakban az esetek 19,5%-ában, míg az intervenciós időszakban az esetek 2,7%-ában tartották szükségesnek az empirikus vagy célzott antibiotikum adagolását ( $p < 0,001$ ) (3. táblázat).

3. táblázat: A gyógyszereszi intervenció hatása a sebészeti antibakteriális profilaxisra (SAP).

| Paraméterek                                                       | Intervenció előtti időszak<br>N = 395 (%) | Intervenció időszak<br>N = 182 (%) | Növekedés/Csökkenés % | p-érték |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------|
| Egyidőben használt antibiotikumok száma: 1                        | 371 (93,9%)                               | 173 (95,1%)                        | 1,2%                  | 0,925   |
| Egyidőben használt antibiotikumok száma: 2–3                      | 24 (6,1%)                                 | 9 (4,9%)                           | –1,2%                 | 0,607   |
| Írányelv adherens antibiotikum                                    | 350 (88,6%)                               | 164 (90,1%)                        | 1,5%                  | 0,897   |
| cefuroxim                                                         | 348 (88,1%)                               | 160 (87,9%)                        | –0,2%                 | 0,987   |
| cefuroxim + amikacin                                              | 2 (0,5%)                                  | 4 (2,2%)                           | 1,7%                  | 0,066   |
| Írányelv non-adherens antibiotikum                                | 45 (11,4%)                                | 18 (9,9%)                          | –1,5%                 | 0,629   |
| amoxicillin + klavulánsav                                         | 1 (0,3%)                                  | -                                  | –0,3%                 | 0,497   |
| ciprofloxacín                                                     | 22 (5,6%)                                 | 13 (7,1%)                          | 1,5%                  | 0,490   |
| béta-laktám vagy FQ + metronidazol                                | 20 (5%)                                   | 4 (2,2%)                           | –2,8%                 | 0,122   |
| béta-laktám vagy FQ + rifampicin                                  | 1 (0,3%)                                  | -                                  | –0,3%                 | 0,497   |
| FQ + amikacin                                                     | 1 (0,3%)                                  | 1 (0,6%)                           | 0,3%                  | 0,575   |
| Írányelv adherens hatóanyag-választás                             | 350 (88,6%)                               | 164 (90,1%)                        | 1,5%                  | 0,897   |
| Írányelv adherens hatóanyag-választás, adagolás                   | 341 (86,3%)                               | 162 (89%)                          | 2,7%                  | 0,815   |
| Írányelv adherens hatóanyag-választás, adagolás és időtartam      | 8 (2%)                                    | 106 (58,2%)                        | 56,2%                 | <0,001  |
| Profilaxis időtartama – napok (Átlag ± SD/Medián)                 | 4,08 ± 2,08 (3)                           | 2,42 ± 1,90 (1)                    | –42,9%                | <0,001  |
| Egynapos profilaxis                                               | 9 (2,3%)                                  | 113 (62,1%)                        | 59,8%                 | <0,001  |
| Háromnapos profilaxis                                             | 135 (34,2%)                               | 20 (11%)                           | –33,2%                | <0,001  |
| Öt napot meghaladó profilaxis                                     | 72 (18,2%)                                | 12 (6,6%)                          | –11,6%                | <0,001  |
| Írányelv adherens időtartam                                       | 20 (5%)                                   | 117 (64,3%)                        | 59,3%                 | <0,001  |
| Primer protézis műtét                                             | 8 (2%)                                    | 111 (61%)                          | 59%                   | <0,001  |
| Revíziós protézis műtét                                           | 12 (3%)                                   | 6 (3,3%)                           | 0,3%                  | 0,872   |
| DDD/beteg (Átlag ± SD)                                            | 6,07 ± 0,05                               | 3,58 ± 4,33                        | –41%                  | <0,001  |
| Kórházi tartózkodás időtartama - napok<br>(Átlag ± SD/Medián)     | 11,22 ± 6,96 (9)                          | 7,62 ± 3,02 (7)                    | –37,2%                | <0,001  |
| Sebfertőzés tüneteinek megjelenése – napok<br>(Átlag ± SD/Medián) | 8,91 ± 5,75 (8)                           | 8,5 ± 6,61 (8)                     | –3%                   | 0,170   |
| Feltételezett sebfertőzések                                       | 43 (11,6%)                                | 4 (2,3%)                           | –9,3%                 | <0,001  |
| Igazolt sebfertőzések                                             | 11 (3%)                                   | 2 (1,2%)                           | –1,8%                 | 0,214   |
| Sebfertőzés miatti post-operatív AB terápia                       | 77 (19,5%)                                | 5 (2,7%)                           | –16,8%                | <0,001  |
| SAP költségek/beteg—HUF (Átlag ± SD)                              | 9278,79 ± 6094,29                         | 3598,16 ± 3354,55                  | –54,8%                | <0,001  |
| Primer protézis műtét                                             | 8768,70 ± 4478,91                         | 3162,23 ± 2641,7                   | –56,2%                | <0,001  |
| Revíziós protézis műtét                                           | 17528,96 ± 15852,28                       | 9793,4 ± 6732,08                   | –50,5%                | 0,070   |

béta-laktámok: cefuroxim, amoxicillin+klavulánsav; FQ: ciprofloxacín; SD: Standard deviáció (szórás); DDD: Daily Defined Dose-napi terápiás dózis; AB: antibiotikum; SAP: Sebészeti Antibiotikum Profilaxis;

## **5.2 A közösségben szerzett pneumónia empirikus antibiotikum terápiája**

A vizsgált időszakban 1665 beteg adatait gyűjtöttük össze, és végül 147 beteg adata teljesítette a beválasztási kritériumokat és került be a vizsgálatba.

### *5.2.1 A vizsgált betegcsoport jellemzői. Főbb klinikai kimenetek*

A betegek jellemzőit és a társbetegségeket az 4. táblázat mutatja be. Tanulmányunkban a CAP miatt hospitalizált betegek 43,54%-a (64) férfi volt. A betegek életkora a kórházi felvételnél 27 és 95 év közötti volt, ezek közül 118 (80,27%) beteg pedig 65 év feletti (4. táblázat). Összességében a betegek 59,86%-ának volt 4 feletti a CCI-pontszáma. A leggyakoribb társbetegségek a szív- és érrendszeri betegségek (35,37%), valamint a diabetes mellitus (22,45%) voltak (4. táblázat). A betegek többségét (80,95%) otthonukba bocsátották, kisebb arányban kerültek intenzív osztályra (7,48%). Az összesített 30 napos halálozási arány 16,33% (24) volt (4. táblázat); a betegek 62,5%-a (15) még a kórházi tartózkodás ideje alatt, míg 37,5%-uk (9) az elbocsátás után halálozott el.

4. táblázat: A közösségben szerzett pneumóniában szenvedő betegek demográfiai és klinikai jellemzői

| Változók                                                        | N                   | %          |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|------------|
|                                                                 | <b>147</b>          | <b>100</b> |
| Nem (Férfi)                                                     | 64                  | 43,54      |
| Kor                                                             |                     |            |
| 20-64 év                                                        | 29                  | 19,73      |
| 65-84 év                                                        | 72                  | 48,98      |
| ≥85 év                                                          | 46                  | 31,29      |
| Penicillin allergia                                             | 2                   | 1,36       |
| CCI-pontszám                                                    |                     |            |
| 0                                                               | 3                   | 2,04       |
| 1                                                               | 2                   | 1,36       |
| 2                                                               | 10                  | 6,80       |
| 3                                                               | 12                  | 8,16       |
| 4                                                               | 32                  | 21,77      |
| > 4                                                             | 88                  | 59,86      |
| Társbetegségek                                                  |                     |            |
| Kardiovaszkuláris betegségek                                    | 52                  | 35,37      |
| Diabetes mellitus                                               | 33                  | 22,45      |
| Krónikus obstruktív tüdőbetegség                                | 13                  | 8,84       |
| Krónikus máj-/veseelégtelenség (közepesen súlyostól a súlyosig) | 11                  | 7,48       |
| Rosszindulatú hematológiai betegségek                           | 8                   | 5,44       |
| Szilárd daganatok                                               |                     |            |
| Lokalizált                                                      | 2                   | 1,36       |
| Metasztatikus                                                   | 6                   | 4,08       |
| Perifériás érbetegségek                                         | 5                   | 3,40       |
| Demencia                                                        | 3                   | 2,04       |
| Peptikus fekélybetegségek                                       | 2                   | 1,36       |
| Agy és érrendszeri betegségek/átmeneti iszkémiás roham          | 1                   | 0,68       |
| Elbocsátás típusa                                               |                     |            |
| Otthonába                                                       | 119                 | 80,95      |
| Más kórházi osztályra                                           | 2                   | 1,36       |
| ITO                                                             | 11                  | 7,48       |
| Kimenetel                                                       |                     |            |
| Kórházban bekövetkezett elhalálozás                             | 15                  | 10,20      |
| 30-napos halálozás                                              | 24                  | 16,33      |
| Kórházi tartózkodás időtartama - napok                          | 8,26 ± 5,64 (1-33)* |            |

CCI-Charlson Comorbidity Index; ITO-Intenzív terápiás osztály;

\* Az adatok átlag ± normális eloszlás szórása (minimum-maximum) formában vannak megadva;

### 5.2.2 *Irányelv adherencia*

Az amoxicillin-klavulánsav volt a legszélesebb körben alkalmazott antibiotikum (monoterápia: 29,07%, kombináció: 54,09%), ezt követte a ceftriaxon (monoterápia: 29,07%, kombináció: 22,95%) és a moxifloxacin (monoterápia: 19,77%, kombináció: 16,39%) (5. táblázat). A hazai, BTS/NICE és ATS/IDSA CAP irányelvek betartásának arányát (hatóanyagválasztás tekintetében) a 6. táblázat mutatja be. A CAP kezdeti empirikus terápiájában az irányelvek betartása viszonylag alacsony volt: a hazai 30,61%, a BTS/NICE 22,45% és az ATS/IDSA CAP irányelvek esetében pedig 15,65%. A legalább egy irányelvhez való adherencia aránya 34,69% volt (6. táblázat).

### 5.2.3 *CAP antibiotikum terápia*

A kezdeti antibiotikum terápia jellemzőit és a legfontosabb eredményeket a 6. táblázatban mutatjuk be. A kezelések többsége (58,50%) monoterápia volt; 93 beteg (63,27%) kapta intravénásan az első antibiotikum kezelést, és közülük 14 (15,05%) betegnél váltottak orális készítményre 5 (medián 3,5) napon belül.

A CAP antibiotikum-kezelésének átlagos időtartama  $7,13 \pm 4,37$  (medián 6, minimum-maximum: 1-27) nap, míg az átlagos antibiotikum-fogyasztás  $11,41 \pm 8,59$  (minimum-maximum: 1-44,5) DDD/beteg volt. A betegek többsége (81,63%) rövid távú (1-6 napos) antibiotikum kezelést kapott. Az esetek nagy részénél nem történt változás a kezdeti empirikus terápiában (85/147, 57,8%). A bekövetkezett változások a szekvenciális antibiotikum-terápia (9,52%), a de-eszkaláció (4,08%), illetve az eskaláció (28,57%) miatt történtek (6. táblázat). Megvizsgálva ezen típusú terápiákat, szignifikáns ( $p=0,046$ ) különbséget találtunk a 30 napos halálozásban (nem volt változás a kezdeti terápiában: 12,94%, szekvenciális antibiotikum terápia: 0%, de-eszkaláció: 0%, és eskaláció: 30,95%).

5. táblázat: Az első empirikus antibiotikum (mono- és kombinációs) terápiák megoszlása

| Antibiotikumok                                            | gyakorisága<br>(N) | %     | Irányelv<br>adherencia |          |          |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|-------|------------------------|----------|----------|
|                                                           |                    |       | Hazai                  | BTS/NICE | ATS/IDSA |
| Monoterápia (N = 86; 100%)                                |                    |       |                        |          |          |
| Amoxicillin-klavulánsav                                   | 25                 | 29,07 |                        |          |          |
| Ceftriaxon                                                | 25                 | 29,07 |                        |          |          |
| Moxifloxacin                                              | 17                 | 19,77 | ✓                      |          | ✓        |
| Levofloxacin                                              | 6                  | 6,98  | ✓                      | ✓        | ✓        |
| Klaritromicin                                             | 5                  | 5,81  |                        | ✓        |          |
| Meropenem                                                 | 4                  | 4,65  |                        |          |          |
| Amoxicillin                                               | 1                  | 1,16  |                        | ✓        |          |
| Doxiciklin                                                | 1                  | 1,16  |                        | ✓        |          |
| Metronidazol                                              | 1                  | 1,16  |                        |          |          |
| Norfloxacin                                               | 1                  | 1,16  |                        |          |          |
| Kombinációs terápia (N = 61; 100%)                        |                    |       |                        |          |          |
| amoxicillin-klavulánsav + klaritromicin                   | 23                 | 37,70 | ✓                      | ✓        |          |
| moxifloxacin + metronidazol                               | 7                  | 11,48 |                        |          |          |
| ceftriaxon + metronidazol                                 | 6                  | 9,84  |                        |          |          |
| amoxicillin-klavulánsav + metronidazol                    | 5                  | 8,20  |                        |          |          |
| amoxicillin-klavulánsav + klaritromicin + metronidazol    | 3                  | 4,92  |                        |          |          |
| ceftriaxon + klaritromicin                                | 2                  | 3,28  | ✓                      |          | ✓        |
| ceftriaxon + metronidazol + klaritromicin                 | 2                  | 3,28  |                        |          |          |
| ceftriaxon + sulfametoxazol és trimetoprim                | 2                  | 3,28  |                        |          |          |
| amoxicillin-klavulánsav + klaritromicin + amikacin        | 1                  | 1,64  |                        |          |          |
| amoxicillin-klavulánsav + flucloxacillin                  | 1                  | 1,64  |                        |          |          |
| ceftriaxon + metronidazol + sulfametoxazol és trimetoprim | 1                  | 1,64  |                        |          |          |
| ceftriaxon + moxifloxacin                                 | 1                  | 1,64  |                        |          | ✓        |
| levofloxacin + metronidazol                               | 1                  | 1,64  |                        |          |          |
| meropenem + metronidazol                                  | 1                  | 1,64  |                        |          |          |
| moxifloxacin + flucloxacillin                             | 1                  | 1,64  |                        |          |          |
| moxifloxacin + metronidazol + ceftriaxon                  | 1                  | 1,64  |                        |          |          |
| piperacillin/tazobaktám + amikacin                        | 1                  | 1,64  |                        |          |          |
| piperacillin/tazobaktám + metronidazol                    | 1                  | 1,64  |                        |          |          |
| meropenem + vankomicin                                    | 1                  | 1,64  |                        |          |          |

ATS/IDSA: American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America - Amerikai Tüdőgyógyász Társaság/Amerikai Infektológiai Társaság; BTS/NICE: British Thoracic Society/National Institute for Health and Care Excellence-Brit Tüdőgyógyász Társaság/Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete; ✓: Irányelv adherencia;



6. táblázat: A kezdeti empirikus antibiotikum terápia jellemzői

|                                                                             | N          | %          |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| <b>Paraméterek</b>                                                          | <b>147</b> | <b>100</b> |
| Hazai irányelvhez való adherencia (hatóanyag-választás tekintetében)        | 45         | 30,61      |
| BTS/NICE irányelvhez való adherencia (hatóanyag-választás tekintetében)     | 33         | 22,45      |
| ATS/IDSA irányelvhez való adherencia (hatóanyag-választás tekintetében)     | 23         | 15,65      |
| Legalább egy irányelvhez való adherencia (hatóanyag-választás tekintetében) | 51         | 34,69      |
| A kezdeti empirikus terápia típusa                                          |            |            |
| Kombinációs terápia                                                         | 61         | 41,50      |
| Monoterápia                                                                 | 86         | 58,50      |
| Leggyakrabban előforduló terápiák                                           |            |            |
| béta-laktám és makrolid                                                     | 25         | 17,01      |
| béta-laktám                                                                 | 51         | 34,69      |
| légtúti fluorokinolon                                                       | 23         | 15,65      |
| A kezdeti antibiotikum terápia alkalmazási módja                            |            |            |
| intravénás                                                                  | 93         | 63,27      |
| orális                                                                      | 54         | 36,73      |
| Az antibiotikum terápia teljes időtartama                                   |            |            |
| rövid terápia (1-6 nap)                                                     | 120        | 81,63      |
| hosszú terápia ( $\geq 7$ nap)                                              | 27         | 18,37      |
| Az egymást követő antibiotikum terápiák száma                               |            |            |
| 1                                                                           | 85         | 57,8       |
| >1 (2-4)                                                                    | 62         | 42,2       |
| A kezdeti empirikus antibiotikum terápiában bekövetkezett változások        |            |            |
| Szekvenciális antibiotikum terápia*                                         | 14         | 9,52       |
| De-eszkaláció                                                               | 6          | 4,08       |
| Eszkaláció                                                                  | 42         | 28,57      |
| Nem történt változás                                                        | 85         | 57,8       |

BTS/NICE: *British Thoracic Society/National Institute for Health and Care Excellence*-Brit Tüdőgyógyász Társaság/Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete; ATS/IDSA: *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America*- Amerikai Tüdőgyógyász Társaság/Amerikai Infektológiai Társaság;

\* intravénás kezeléstről orálisra való váltás;

A dózis megfelelőségének értékelését a 7. táblázatban foglaltuk össze. Összhangban a hatóanyag-választás értékeléssel, a hatóanyag és dózis tekintetében is a legmagasabb irányelv adherencia a hazai irányelv esetén volt látható (40/45, 88,89%), amelyet az ATS/IDSA (18/23, 78,26%) és a BTS/NICE (24/33, 72,73%) követett.

7. táblázat: Irányelv adherencia (hatóanyag és dózis), N = 147 beteg

|                                                                        | <b>Adherencia gyakorisága</b> | <b>%</b>   |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------|
| <b>AB 1 – Hazai CAP irányelv adherencia</b>                            | <b>45</b>                     | <b>100</b> |
| megfelelő                                                              | 40                            | 88,89      |
| túladagolás (irányelv által ajánlott dózis hiánya miatt - SPC szerint) | 4                             | 8,89       |
| alul dozírozás (testtömeg miatt)                                       | 1                             | 2,22       |
| <b>AB1 - BTS/NICE CAP irányelv adherencia</b>                          | <b>33</b>                     | <b>100</b> |
| megfelelő                                                              | 24                            | 72,73      |
| alul dozírozás (irányelv által ajánlott dózishoz viszonyítva)          | 4                             | 12,12      |
| túladagolás (alacsony eGFR miatt)                                      | 4                             | 12,12      |
| vitatható dózis (telítő dózis hiánya)                                  | 1                             | 3,03       |
| <b>AB1 - ATS/IDSA CAP irányelv adherencia</b>                          | <b>23</b>                     | <b>100</b> |
| megfelelő                                                              | 18                            | 78,26      |
| alul dozírozás (irányelv által ajánlott dózishoz viszonyítva)          | 3                             | 13,04      |
| túladagolás (alacsony eGFR miatt)                                      | 2                             | 8,7        |

AB1: kezdeti empirikus antibiotikum terápia; CAP: *Community Acquired Pneumonia*-Közösségben szerzett pneumónia; SPC: *Summary of Product Characteristics*-Alkalmazási előirat; BTS/NICE: *British Thoracic Society/National Institute for Health and Care Excellence*-Brit Tüdőgyógyász Társaság/Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete; eGFR: *Estimated Glomerular Filtration Rate*-becsült glomeruláris filtrációs ráta; ATS/IDSA: *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America*-Amerikai Tüdőgyógyász Társaság/Amerikai Infektológiai Társaság;

#### 5.2.4 Klinikai kimenetek: kórházi tartózkodás időtartama, 30 napos halálozás

Vizsgálatunkban az átlagos kórházi tartózkodás időtartama  $8,26 \pm 5,64$  (minimum-maximum: 1-33) nap volt (4. táblázat). A hazai irányelv adherencia valamivel alacsonyabb 30 napos halálozási rátához vezetett, mint az irányelv be nem tartása (15,56% vs. 16,67%,  $p > 0,05$ ). Ez a különbség hangsúlyosabb volt a nemzetközi irányelvek esetében (BTS/NICE: 21,21% vs. 14,91%, ATS/IDSA: 21,74 vs. 15,32%,  $p > 0,05$ ) (6. táblázat). Továbbá, azt találtuk, hogy a 30 napos halálozási arány a különböző típusú empirikus antibiotikum terápiaik esetében a következő volt: 8% a béta-laktám és makrolid kombinációja, 19,61% a béta-laktám monoterápia és 21,77% a légúti fluorokinolon monoterápia esetében ( $p > 0,05$ ).

### 5.2.5 CAP-ban szenvedő betegek mortalitásának prediktív tényezői

A 30 napos túlélő (123/147, 83,67%) és nem-túlélő betegek demográfiai és klinikai jellemzőit az 8. táblázatban hasonlítottuk össze.

A 30 napos halálozás viszont az életkorral arányosan növekvő tendenciát mutatott: 6,90% (2/29) volt a 20-64 és 11,11% (8/72) a 65-84 éves korosztályban, elérve a 30,43%-ot (14/46) a 85 év feletti korosztályban (8. táblázat), de ez a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak.

A 30 napos nem-túlélő csoportban a betegek CCI pontszáma átlagosan egy ponttal volt magasabb, mint a túlélő csoportban ( $5,71 \pm 1,85$  vs.  $4,67 \pm 1,83$ ,  $p=0,012$ ) (8. táblázat).

A felvétel napján mért CRP-értékek tekintetében jelentős különbséget találtunk a két betegcsoport között (30 napos nem-túlélők:  $177,28 \pm 118,94$  vs. 30 napos túlélők:  $112,88 \pm 93,47$  mg/L,  $p=0,006$ ) (8. táblázat).

A 30 napos halálozás nem járt szignifikánsan hosszabb kórházi tartózkodással ( $9,54 \pm 8,45$  vs.  $8,01 \pm 4,93$  nap,  $p=0,668$ ), magasabb antibiotikum expozícióval (8,25 vs. 7,98 DDD/beteg,  $p=0,21$ ), illetve hosszabb időtartamú antibiotikum-terápiával ( $8,20 \pm 7,03$  vs.  $6,92 \pm 3,64$  nap,  $p=0,187$ ). Hasonlóan, átlagosan egy nap különbséget találtunk a 30 napos túlélők és nem-túlélők között az antibiotikum-terápiák időtartamában (6 vs. 7 nap), valamint a kórházi tartózkodás időtartamában (7 vs. 8 nap).

8. táblázat: A CAP-ban szenvedő betegek demográfiai és klinikai jellemzőinek összehasonlítása 30 napos nem- túlélők és túlélők körében

|                                    |                       | 30 napos túlélés |              | p-érték |
|------------------------------------|-----------------------|------------------|--------------|---------|
|                                    |                       | nem-túlélők      | túlélők      |         |
| Összesen                           |                       | 24 (16,33%)      | 123 (83,67%) | -       |
| Nem                                | férfi                 | 9 (14,06%)       | 55 (85,94%)  | 0,654   |
|                                    | nő                    | 15 (18,07%)      | 68 (81,93%)  |         |
| Kor (év)                           |                       |                  | 75,12 ±      | 0,028   |
|                                    | átlag ± SD            | 81,57 ± 10,77    | 13,43        |         |
|                                    | 20-64                 | 2 (6,90%)        | 27 (93,1%)   |         |
|                                    | 65-84                 | 8 (11,11%)       | 64 (88,89%)  |         |
|                                    | 85+                   | 14 (30,43%)      | 32 (69,57%)  |         |
| CCI pontszám                       | átlag ± SD            | 5,71 ± 1,85      | 4,67 ± 1,83  | 0,012   |
| Diabetes mellitus                  | igen                  | 7 (21,21%)       | 26 (78,79%)  | 0,425   |
|                                    | nem                   | 17 (14,91%)      | 97 (85,09%)  |         |
| Leukémia                           | igen                  | 5 (13,89%)       | 31 (86,11%)  | 0,798   |
|                                    | nem                   | 19 (17,12%)      | 92 (82,88%)  |         |
| Krónikus vese betegség             | igen                  | 4 (57,14%)       | 3 (42,86%)   | 0,014   |
|                                    | nem                   | 20 (14,29%)      | 120 (85,71%) |         |
| Pangásos szívelégtelenség          | igen                  | 6 (12,77%)       | 41 (87,23%)  | 0,482   |
|                                    | nem                   | 18 (18%)         | 82 (82%)     |         |
| Terápia típusa                     | kombináció            | 6 (9,84%)        | 55 (90,16%)  | 0,112   |
|                                    | monoterápia           | 18 (20,93%)      | 68 (79,07%)  |         |
| Hazai CAP irányelv adherencia      | adherens              | 7 (15,56%)       | 38 (84,44%)  | 1,000   |
|                                    | non-adherens          | 17 (16,67%)      | 85 (83,33%)  |         |
| BTS/NICE CAP irányelv adherencia   | adherens              | 7 (21,21%)       | 26 (78,79%)  | 0,425   |
|                                    | non-adherens          | 17 (14,91%)      | 97 (85,09%)  |         |
| ATS/IDSA CAP irányelv adherencia   | adherens              | 5 (21,74%)       | 18 (78,26%)  | 0,538   |
|                                    | non-adherens          | 19 (15,32%)      | 105 (84,68%) |         |
| CRP (mg/L) érték a felvétel napján |                       | 177,28 ±         | 112,88 ±     | 0,006   |
|                                    | átlag ± SD            | 118,94           | 93,47        |         |
|                                    | magasabb értékek (8<) | 20 (16,67%)      | 101 (83,47%) |         |
|                                    | normál értékek (0-8)  | 1 (8,33%)        | 10 (90,91%)  |         |
|                                    | NA                    | 3 (20%)          | 12 (80%)     |         |

SD: standard deviáció (normális eloszlás szórása); CCI: *Charlson Comorbidity Index*; CAP: *Community Acquired Pneumonia*-Közösségben szerzett penumónia; BTS/NICE: *British Thoracic Society/National Institute for Health and Care Excellence*-Brit Tüdőgyógyász Társaság/Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete; ATS/IDSA: *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America*- Amerikai Tüdőgyógyász Társaság/Amerikai Infektológiai Társaság; CRP: C-reaktív protein; NA: nem elérhető;

p-érték: Fisher-féle egzakt tesztet végeztünk a kategorikus változókra, t-próbát pedig a csoportok közötti folytonos változók összehasonlítására.

A logisztikus regressziós eredmények a 9. táblázatban láthatók. Az egyváltozós elemzésben a magasabb mortalitással járó három tényező közül (megnövekedett életkor, magasabb CCI-pontszám és magasabb CRP-érték), csak a felvételi CRP-érték növeli a halálozás kockázatát. A felvételnél mért CRP-érték minden további 50 mg/L-es megemelkedése 1,3-szorosára növelte a 30 napos halálozás esélyét.

9. táblázat: A CCI pontszámok és a felvételnél mért CRP-értékek esélyhányadosa a nem-túlélő és túlélő betegek csoportjaiban

|                  | B      | S.E.  | p -érték | OR     | 95% CI, OR    |                |
|------------------|--------|-------|----------|--------|---------------|----------------|
|                  |        |       |          |        | Alsó<br>határ | Felső<br>határ |
| Kor (év)         | 0,058  | 0,032 | 0,072    | 1,059  | 0,995         | 1,128          |
| CCI pontszám     | 0,203  | 0,155 | 0,191    | 1,2259 | 0,904         | 1,659          |
| CRP 9 kategória* | 0,289  | 0,125 | 0,020    | 1,3362 | 1,046         | 1,705          |
| Állandó          | -8,562 | 2,675 | 0,001    | 0,000  |               |                |

B: *Regression Coefficient*-Regressziós koefficiens; S.E.: *Standard error*-Standard hiba; OR: *Odds Ratio*-esélyhányados; CI: *Confidence Interval*-Koinfidencia-intervallum; CCI: *Charlson Comorbidity Index*; CRP: C-reaktív protein;

\*CRP 9 kategória: 1: 0-8 (mg/L); 2: 8-50 (mg/L); 3: 50-100 (mg/L); 4: 100-150 (mg/L); 5: 150-200 (mg/L); 6: 200-250 (mg/L); 7: 250-300 (mg/L); 8: 300-350 (mg/L); 9: 350 (mg/L) felett;

## 6. Megbeszélés

Az antibiotikum-rezisztencia a világon mindenhol előfordul [46]. Az ASP célja az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának, illetve terjedésének a lassítása [47]. Jelenleg azonban nincs hivatalos nemzeti ASP stratégia Magyarországon. A különböző egészségügyi szolgáltatóknak saját stratégiájuk van, amelyben a klinikai gyógyszerek lehetőségeit és felelősségét a WHO által megfogalmazott ajánlások alapján határozzák meg [48].

Annak ellenére, hogy az SAP kiemelt fontosságú a sebfertőzések megelőzésében [49, 50], még mindig az antibiotikumok túlzott és helytelen használatának a melegágyát képezi. Hasonló a helyzet az egyik leggyakoribb akut fertőzés, a CAP, empirikus antibiotikum terápiája esetében is. Ugyanakkor, a gyógyszerészi beavatkozás jelentős hatással lehet mind az SAP-compliancra az ortopédiai sebészeti eljárások, mind a CAP empirikus terápiája során, különösen az irányelvek betartására, ami jelentősen csökkentheti az antibiotikum-expozíciót és költségeket, illetve javíthatja a klinikai kimenetelt is. Magyarországon, az általunk végzett tanulmány az első, amely az ortopédiai eljárások során alkalmazott SAP-t, valamint a CAP miatt hospitalizált betegek számára indított antibiotikum-felírási szokásokat értékeli, illetve az irányelvek betartása és a klinikai kimenetel közötti összefüggéseket tanulmányozza.

### *Irányelv adherencia*

Számos olyan tanulmány jelent meg, amely az SAP, illetve CAP irányelvekhez való adherenciát értékelte.

A szakirodalomban az SAP irányelvek be nem tartásának legfontosabb típusai (i) a profilaxis megkezdése a műtét napja előtt [51, 52], (ii) a profilaxis elnyújtott időtartama a posztoperatív időszakban [52], és (iii) a szükségtelen széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása [52].

Vizsgálatunkban, a műtét napját megelőző profilaxist preoperatív empirikus antibiotikum-terápiának tekintettük; ezért az ilyen terápiában részesülő betegeket kizártuk a vizsgálatból. Ami a profilaxis időzítését illeti, az optimális és ajánlott időzítés a bemetszés előtti 30 perctől egy óráig terjed, így ennek megfelelően az antibiotikumokat a műtőben kell beadni. Ugyanakkor, az első adag időzítését általában alacsony prioritásúnak

találták az aneszteziológusok és a sebészek körében, hisz mindkét szakember a műtőben már a sebészeti beavatkozásban betöltött közvetlen szerepére koncentrált [53]. Ezen kívül a sebészek elnyújtott időtartamú SAP-t (7–10 nap) alkalmaznak abban a hitben, hogy az csökkentheti a posztoperatív fertőzések, köztük az SSI-k előfordulását [22]. Az irányelvekhez való non-adherencia hátterében gyakran a fertőzéstől való félelem áll, vagyis a felírók a szélesebb spektrumú (nem ajánlott) antibiotikumoknak az elnyújtott időtartamú adagolását sokkal biztonságosabbnak tartják [54-57]. Ezen kívül, a fokozott antibiotikum-használat gyakran a helyi irányelvek hiánya miatt következik be.

Az SAP irányelvekhez való adherencia általában 20 és 50% közé tehető [58-60]. Egy SAP átfogó tanulmány szerint, melyet az Egyesült Arab Emírségekben számos műtét típus (10,8% ortopédiai műtét) bevonásával végeztek, az antibakteriális szerek kiválasztása az esetek 25,7%-ában felelt meg a kórházi irányelveknek. Ez az arány magasabb volt mint Jordániában (1,7%) és Iránban (7,5%), de alacsonyabb mint Indiában (68%) és Hollandiában (92%) [61].

Ami az antibiotikum adagolásának időzítését illeti, El Hassan és munkatársai az első adag beadásának időpontjára vonatkozóan 30,4%-os irányelv-adherenciáról számoltak be [61]. Jelen vizsgálatunkban nem gyűjtöttünk adatokat az antibiotikumok első adagjának időzítésére vonatkozóan. Úgy gondoljuk, hogy a bevett gyakorlat szerint a betegek a műtőbe érkezéskor megkapták az első adag profilaktikus antibiotikumot.

Az általunk végzett vizsgálatban az irányelv adherencia a hatóanyag tekintetében viszonylag magas volt, az intervenció előtti időszakban 88,6%, míg az intervenció időszakban ez az arány 90,1%-ra emelkedett. A nem javasolt antibakteriális szerek alkalmazása szinte változatlan maradt, főként a revíziós protézis műtétekben alkalmazott gyógyszer kombinációk (fluorokinolonok és amikacin, metronidazol vagy rifampicin) profilaktikus alkalmazása miatt, ahol a PJI kockázat magasabb [62]. Az intervenció időszakban a metronidazol kombinációban történő alkalmazása viszont csökkent (2,8% csökkenés, 5% vs. 2,2%,  $p = 0,122$ ). A metronidazol nem megfelelő alkalmazása nem egyedülálló. Egy pakisztáni, különböző sebészeti eljárásokon, köztük ortopédiai műtéteken végzett vizsgálat kimutatta, hogy a gyógyszerészi beavatkozást követően a metronidazzal kombinált antibiotikum-terápiák alkalmazása jelentősen csökkent (26,2% vs. 16%,  $p = 0,011$ ). Ugyanebben a vizsgálatban azonban a nem megfelelő antibiotikum-választás aránya nem változott szignifikánsan, ami összhangban van az általunk kapott

eredményekkel [22]. Egy olasz kutatócsoport sem tudott szignifikáns javulást mutatni az antibiotikum-választás tekintetében (78,4% vs. 78,4%,  $p = 0,48$ ) [63].

Vizsgálatunkban az intervenció előtti időszakban 2%-os irányelv adherenciát (hatóanyag-választás, adagolás, és időtartam tekintetében) találtunk. Az irányelvek betartása viszonylag magas volt a hatóanyag-választás (88,6%) és az adagolás (86,3%) tekintetében; ennek ellenére ezeknek a betegeknek csak a 2%-a kapta megfelelő ideig az SAP-t. Az SAP időtartamának lerövidülése miatt az intervenciós időszakban az irányelv adherencia aránya (hatóanyag-választás, adagolás és időtartam tekintetében) jelentősen javult (56,2% növekedés,  $p < 0,001$ ), ami összhangban van a fent említett nemzetközi eredményekkel.

Az intervenciós időszakban enyhe javulást figyeltünk meg az irányelv adherens antibiotikumok adagolásában (2,7% növekedés, 86,3% vs. 89%,  $p > 0,05$ ). A gyógyszerészi beavatkozás után az SAP adagolásának ez az aránya hasonló az irodalomban közölt irányelv szerinti adagolás arányához. Zhou és munkatársai arról számoltak be, hogy a gyógyszerészi beavatkozás után az SAP-ban megnövekedett a cefuroxim irányelv szerinti adagolása (7,4% növekedés, 77,0% vs. 84,4%,  $p = 0,01$ ) [26]. Továbbá, olasz kutatók elektív sebészeti eljárásokon (beleértve az ortopédiai műtéteket is) végzett tanulmányukban, a gyógyszerészi beavatkozást követően jelentős javulásról számoltak be a helyes antibiotikum adagolás tekintetében (14,1% növekedés, 69,7% vs. 83,8%,  $p < 0,001$ ) [63].

Jelen tanulmányban az SAP időtartama szignifikánsan csökkent az intervenciós időszakban, amikor 42,9%-al több volt az irányelv adherens SAP időtartam, mint az intervenció előtti időszakban. Az egynapos profilaxis arányának óriási különbsége a két periódusban (59,8% növekedés,  $p < 0,001$ ), valamint az öt napon túli profilaxis arányának csökkenése az eredeti arány egyharmadára (11,6% csökkenés,  $p < 0,001$ ), különösen kedvező változások voltak (3. táblázat).

Az irodalomban számos tanulmányt találunk, amelyek az SAP időtartamával foglalkoznak. Európában az ECDC által végzett pontprevalencia-felmérésből nyert adatok azt mutatták, hogy az SAP-ban felhasznált antibiotikum az EU akut ellátást biztosító kórházaiban a teljes antibakteriális felhasználás 18%-át tette ki. A sebészetben használt antibiotikumok 36%-át SAP-ra használják, és ezen antibiotikumok több mint felét (60%) egy napnál tovább adagolják, ami elnyújtott időtartamú profilaxisnak számít.



Magyarországon ezek az arányok meghaladják az európai átlagot (45%, illetve 56%) [32]. Egy retrospektív kohorsz vizsgálatban, amelyben 14575 THA/TKA műtéti eljárásan átesett beteg vett részt, a betegek 63,7%-a részesült elnyújtott időtartamú SAP-ban [64]. Ezzel ellentétben, egy másik retrospektív megfigyeléses vizsgálatban, amelyben 1019 TKA/THA műtéti eljárásan átesett beteg vett részt, csak a betegek 21,7%-a kapott elnyújtott időtartamú SAP-t [65]. Egy közelmúltban végzett etióp retrospektív vizsgálatban, amelyben 188 beteg vett részt, a betegek 96%-a kapott elnyújtott időtartamú (24 órán túli) SAP-t, illetve a betegek 61%-a több mint 72 órán túl kapott antibiotikumot [66]. Egy klinikai gyógyszerészek által végzett tanulmány szerint az ortopédiai műtétek 60,5%-ban az SAP 24 óránál hosszabb ideig tartott [61]. Egy másik tanulmány szerint, az SAP-ban (56,6% ortopédiai műtét) történő gyógyszerészi intervenció során jelentős csökkenés volt megfigyelhető az antibiotikum profilaxis átlagos időtartamában (17% csökkenés,  $66,01 \pm 41,015$  vs.  $55,20 \pm 36,214$  óra,  $p = 0,003$ ) [22]. Ez azért is nagyon fontos, mert a fertőzések miatti félelem motiválta több napos profilaxis nem jár előnnyel a betegek számára; például egy 358 ortopéd műtéten (THA, TKA, illetve csípőtáji törés) átesett beteg részvételével végzett randomizált vizsgálat szerint, amelyet a 24 órás és a 7 napon át adagolt antibiotikum profilaxis összehasonlítása céljából végeztek, nem találtak szignifikáns különbséget az SSI-arányokban a két csoport között [67].

A CAP esetében szintén tapasztaltuk az irányelv adherencia hiányosságait. Az általunk végzett vizsgálatban, a CAP miatt hospitalizált betegek kezdeti empirikus antibiotikum terápiájának vizsgálata során a hazai irányelv betartásának aránya 30,61% volt (N=45) hatóanyag-választás tekintetében.

A nemzetközi (ATS/IDSA és BTS/NICE) CAP irányelvek a közepesen súlyos (nem intenzív osztályon kezelt) CAP betegek empirikus kezelésére, elsőként választandó szerként a béta-laktámok és makrolidok kombinációját, vagy a légúti fluorokinolonokat javasolják [68, 69].

A kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegekre vonatkozóan, hatóanyag-választás tekintetében a magyar irányelv hasonló a nemzetközi irányelvekhez [70]. Ez az irányelv a légúti fluorokinolonok (moxifloxacin vagy levofloxacin) monoterápiáját, illetve a béta-laktámok (amoxicillin-klavulánsav vagy ceftriaxon) klaritromicinnel való kombinációjának alkalmazását javasolja a CAP-ért felelős tipikus (pl. *Streptococcus*

*pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*) és atípusos kórokozók (pl. *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) lefedésére.

A CAP leggyakoribb irányelv adherens empirikus kezelése az amoxicillin-klavulánsav és klaritromicin kombinációja, illetve a moxifloxacin vagy levofloxacin monoterápia volt (23; 47,92% mindkét esetben), ezt követte a ceftriaxon és klaritromicin kombinációja (2; 4,16%). 2017-ben, a kórházi betegek antibiotikum-rezisztenciájára vonatkozó országos megfigyelési adatok viszonylag magas érzékenységi arányról számoltak be a *S. pneumoniae* ellen jelenleg is alkalmazott antibakteriális szerekre (ceftriaxon: 98,5%, levofloxacin 96,3%, moxifloxacin: 96,2%, ampicillin: 93,8%, és makrolidok: 74,7%). Ezen kívül, az amoxicillin-klavulánsav is jelentős aktivitást mutatott (94,4%) a *H. influenzae* törzsekkel szemben [71].

Az irányelvek betartása a CAP empirikus antibiotikum kezelésében meglehetősen változatos az irodalmi leírásokban. Három kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegeket értékelő tanulmány szerint az antibiotikum terápia az esetek 57%- , 57%- és 65%-ban volt irányelv adherens [41, 42, 72]; ezek az arányok magasabbak voltak az általunk kapott eredményekhez képest. Ugyanakkor, egy olasz többközpontos tanulmány, mely az irányelv adherenciát két periódusban vizsgálta (az irányelvek betartása melletti döntés előtti és utáni időszakban), azt találta, hogy az irányelveket betartó antibiotikum-használat aránya szignifikánsan nőtt a kezdeti gyenge arányokhoz képest (33 vs. 44 %;  $p < 0,001$ ) [73]. A tanulmányunkban tapasztalt hasonlóan alacsony irányelv adherencia magyarázata az lehet, hogy bár létezett magyar irányelv, de annak elterjedése és elérhetősége nem volt megfelelő, így nem épült be a napi gyakorlatba sem.

Annak ellenére, hogy a hazai irányelv esetében a dózis tekintetében magas volt az irányelv adherencia (88,89%), a túladagolás és alul dozírozás továbbra is a betegek viszonylag magas arányát érintette (8,89% és 2.22%). A vesekárosodáshoz kapcsolódó túladagolás fordult elő a leggyakrabban, amikor az amoxicillin-klavulánsav, a klaritromicin és a moxifloxacin adagjának csökkentésére lett volna szükség. A másik gyakori hiba leginkább a levofloxacin és a klaritromicin rutin alul dozírozása, valamint a betegek extrém testsúlyának figyelmen kívül hagyása miatt következett be (10. táblázat).

10. táblázat: A dózis értékelés tényezői

| Hatóanyag                           | Megfelelő (ajánlott) dózis                                                    |                                                                           |                                                           | SPC által ajánlott dózismódosítás |                   | Vitatható dózis                                                                                                                                  | Aluldozírozás/<br>Túladagolás                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | Hazai<br>CAP<br>irányelv <sup>1</sup>                                         | BTS/NICE<br>CAP<br>irányelv <sup>2</sup>                                  | ATS/IDSA<br>CAP<br>irányelv <sup>2</sup>                  | eGFR<br>(ml/per<br>c)             | Testtömeg<br>(kg) | <50%-kal<br>történő<br>aluldozírozás<br>vagy túladagolás<br>az irányelvekben<br>javasolt dózishoz<br>képest, és/vagy a<br>telítő dózis<br>hiánya | ≥50%-kal<br>történő<br>aluldozírozás<br>vagy<br>túladagolás az<br>irányelvekben<br>javasolt<br>dózishoz képest,<br>és/vagy a<br>dóziskorrekció<br>hiánya<br>vesekárosodás<br>és szélsőséges <sup>5</sup><br>testtömeg<br>esetén |
| <i>amoxicillin</i>                  |                                                                               | 500 mg p.o.<br>vagy<br>1g iv <sup>3</sup><br>naponta<br>háromszor         |                                                           | < 10                              | < 50kg            |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>amoxicillin-<br/>klavulánsav</i> | 500/125mg<br>vagy 1/0.25g<br>naponta<br>háromszor<br><br>60/15<br>mg/ttkg/nap | 500/125mg<br>p.o. vagy<br>1/0.25g iv <sup>3</sup><br>naponta<br>háromszor |                                                           | < 10                              | < 50kg            |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>klaritromicin</i>                | 500 mg<br>naponta<br>kétszer                                                  | 500 mg p.o.<br>vagy iv <sup>3</sup><br>naponta<br>kétszer                 | 500 mg p.o.<br>vagy iv <sup>3</sup><br>naponta<br>kétszer | < 30                              | -                 |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>ceftriaxon</i>                   | 1-2 g iv <sup>3</sup><br>naponta<br>egyszer<br><br>50-<br>80mg/ttkg/nap       |                                                                           | 1-2 g iv <sup>3</sup><br>naponta<br>egyszer               | < 30                              | < 40kg            |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>moxifloxacin</i>                 | 400 mg<br>naponta<br>egyszer                                                  |                                                                           | 400 mg p.o.<br>vagy<br>iv <sup>3</sup> naponta<br>egyszer | < 30                              | -                 |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>levofloxacin</i>                 | 500 mg vagy<br>1g naponta<br>egyszer                                          | 500 mg p.o.<br>vagy iv <sup>3</sup><br>naponta<br>kétszer                 | 750 mg p.o.<br>vagy<br>iv <sup>3</sup> naponta<br>egyszer | ≤50                               | -                 |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>doxiciklin</i>                   |                                                                               | 200 mg az<br>első napon,<br>majd 100<br>mg p.o.<br>naponta<br>egyszer     |                                                           |                                   | < 50kg            |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |

CAP: *Community Acquired Pneumonia*-Közösségben szerzett pneumónia; BTS/NICE: *British Thoracic Society/National Institute for Health and Care Excellence*-Brit Tüdőgyógyász Társaság/Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete; ATS/IDSA: *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America*- Amerikai Tüdőgyógyász Társaság/Amerikai Infektológiai Társaság; eGFR: *estimated glomerular filtration rate*-becsült glomerulációs filtrációs ráta; p.o.-per os-szájon át történő adagolás; iv: intravénás adagolás;

<sup>1</sup>SPC: *Summary of Product Characteristics*-Alkalmazási előirat alapján

<sup>2</sup>az első vonalbeli antibiotikum szájon át történő beadása akkor javasolt, ha a beteg szájon át szedhető gyógyszereket is tud szedni, és állapota súlyossága nem igényel intravénás antibiotikumot; az antibiotikum-kezelést összesen 5 nap elteltével le kell állítani, kivéve, ha klinikai instabilitás áll fenn;

<sup>3</sup>az intravénás antibiotikumokat 48 óra után felül kell vizsgálni, és lehetőség szerint megfontolni az orális antibiotikumra való átállást

<sup>4</sup>extrém testsúly: az SPC által meghatározott alacsony testsúly, és extrém túlsúly ≥ 100 kg

Az adagolás módját tekintve a CAP-ban szenvedő betegek többsége (63,27%) iv (intravénás) kezdeti antibiotikum kezelést kapott. Ezzel egyidejűleg, az esetek 9,52%-ában 1-5 (medián 3,5) napon belül megtörtént az intravénás kezelésről az orálisra való áttérés, de a nemzetközi eredményekhez hasonlóan ez az arány még mindig nagyon alacsony [75]. Eredményeink összhangban vannak a hazai és nemzetközi irányelvekben leírtakkal, melyek szerint az empirikus antibiotikum kezelés a CAP miatt kórházba került betegeknél bármilyen úton elkezdhető, valamint az antibiotikum kizárólag intravénás alkalmazása csak az orális adagolás veszélye esetén javasolt. Az intravénás antibiotikumok felülvizsgálata 48 órás alkalmazás után ajánlott, amikor lehetőség szerint át kell térni p.o. (szájon át történő adagolásra), és ugyanazt a hatóanyagot vagy azonos gyógyszercsoportot kell alkalmazni [68, 69]. Az ATS/IDSA irányelv szerint a CAP miatt kórházba került betegeket intravénás kezelésről át kell állítani orálisra akkor, amikor hemodinamikailag stabilak, klinikai javulás jeleit mutatják (az első 48-72 órában), képesek lenyelni a gyógyszereket, illetve normálisan működő gyomor-bél traktussal rendelkeznek [74]. Ugyanakkor egy négy spanyolországi oktatókórházban végzett többközpontú randomizált klinikai vizsgálat szerint az intravénás adagolásról való áttérés az orális adagolásra nem jellemző a klinikai gyakorlatban [75].

Ezen túlmenően, több kezdeti antibiotikum terápia igényelt további eszkalációt (28,57%), míg a deeszkaláció miatti változások (4,08%) viszonylag alacsony arányban következtek be. A CAP-irányelvek hangsúlyozzák az empirikus antibiotikum-terápia deeszkalációjának fontosságát, és a széles spektrumú antibiotikumok szigorúbb alkalmazását javasolják [68, 69]. Bár a megfelelő adagolás és az eszkaláció csökkentése fontos az antibiotikum-használat optimalizálása és az antibiotikum-rezisztencia csökkentése céljából, mégis az ezzel kapcsolatos tanulmányok a CAP-ban nagyon ritkák. Egy CAP miatt kórházba került ausztrál betegeken végzett keresztmetszeti vizsgálat megállapította, hogy a magas kockázatú (súlyos) CAP-ban a leggyakoribb hiba a nem megfelelő adagolási mód, dózis és időtartam volt, amely a betegek 69%-át (N=27) érintette. Ezen belül, a leggyakrabban előforduló hibák a ceftriaxon rutin alul adagolása (N=17, 44%), valamint az antibiotikum felírásakor a CAP súlyosságának nem megfelelő adagolási mód (54%) volt [76]. Egy hollandiai többközpontú tanulmány szerint, az orvosok hajlamosabbak a kezelés folytatására, ha az hatékonyak tűnik; ezt mutatja az is,

hogy a CAP miatt kórházba kerülő betegek csak 16,7%-ánál következett be deeszkaláció [77].

Ami az antibiotikum terápia teljes időtartamát illeti, eredményeink összhangban vannak a nemzetközi irányelvek előírásaival [68, 69]: a betegek többsége (81,63%) rövid (1-6 napos) antibiotikum terápiában részesült, a CAP antibiotikum terápia teljes időtartama pedig medián 6 (1-27) nap volt.

A közösségben szerzett pneumónia antibiotikum terápiájának optimális időtartamáról nem született konszenzusos döntés. Bár a fekvőbetegekre vonatkozó hazai CAP-irányelv nem terjed ki az antibiotikum-kezelés időtartamára, az ATS/IDSA-irányelv szerint a CAP miatt kórházba került betegeket legalább 5 napig kell kezelni [74]. Ezenkívül fekvőbeteg-ellátásban csak néhány tanulmány foglalkozik a közösségben szerzett pneumónia antibiotikum-terápia megfelelő időtartamával. A CAP miatt kórházba került betegek egy közelmúltbeli meta-analízise kimutatta a rövidebb (5-7 napos) antibiotikum-terápia hatékonyságát [78]. Egy másik nemzetközi audit szerint, a CAP irányelvek elhúzódozó antibiotikus terápiája gyakori, és gyakran a társbetegségek jelenléte miatt figyelhető meg [79].

#### *Klinikai kimenetel*

A korábban közölt tanulmányok eredményeivel összhangban azt találtuk, hogy a kórházi tartózkodás időtartamát tekintve, sem az elnyújtott időtartamú profilaxis, sem az ajánlottnál szélesebb spektrumú szerek választása, sem az antibiotikum kombinációk használata nem jártak előnyökkel [23, 80-82] a klinikai kimenetelre nézve. Ugyanakkor, egy ortopédiai műtéteken végzett kísérleti pre-post prospektív tanulmány megállapította, hogy az irányelv adherens SAP (hatóanyag-választás, adagolás és időtartam tekintetében) a kórházi tartózkodás időtartamának egynapos csökkenését eredményezte [83].

Egyes tanulmányok közvetlen összefüggést találtak a gyógyszerészi beavatkozás és a kórházi tartózkodás időtartamának csökkenése között; egy különböző sebészeti eljárásokkal, köztük ortopédiai műtétekkel foglalkozó tanulmány kimutatta, hogy a gyógyszerészi beavatkozás kedvező klinikai kimenetelt eredményezett, szignifikánsan csökkentve (16,6% csökkenés,  $5,4 \pm 4,814$  vs.  $4,50 \pm 3,398$  nap,  $p = 0,023$ ) a kórházi tartózkodás időtartamát [22]. Xi és munkatársai azt találták, hogy a gyógyszerészi

beavatkozás az SAP-ban jelentősen csökkentette (31,78%,  $17,64 \pm 4,92$  vs.  $13,34 \pm 2,05$  nap,  $p < 0,001$ ) a kórházi tartózkodás átlagos időtartamát a csípőprotézis műtéten átesett betegeknél [84]. Hasonlóképpen, Zhou és munkatársai megfigyelték, hogy a gyógyszerész beavatkozása az SAP-ban szignifikánsan csökkentette (7,45%,  $23,3 \pm 8,9$  vs.  $20,9 \pm 8,9$  nap,  $p < 0,001$ ) a kórházi tartózkodás átlagos időtartamát. Eredményeink alátámasztják ezeket a közzétett adatokat, hisz hasonló javulást mutatnak az intervenciós időszakban, amikor a kórházi tartózkodás időtartama szignifikánsan csökkent ( $37,2\%$ ,  $11,22 \pm 6,96$  vs.  $7,62 \pm 3,02$  nap,  $p < 0,001$ ) mindegyik típusú protézis műtét esetében.

Habár a második vizsgálatunkban nem történt gyógyszerészi beavatkozás, a klinikai eredményeket tekintve, azt találtuk, hogy a hazai irányelvek betartása már önmagában is valamivel alacsonyabb 30 napos halálozással járt, mint az irányelvek be nem tartása (15,56% vs. 16,67%,  $p > 0,05$ ). Ezenkívül, Európában és az Egyesült Államokban végzett tanulmányok is kimutatták, hogy a CAP miatt hospitalizált betegek esetén az irányelvek betartása alacsonyabb 30 napos halálozással járt [38-40]. Mindazonáltal egy másik többközpontú keresztmetszeti vizsgálat arról számolt be, hogy nem találtak szignifikáns különbséget a klinikai kimenetelben (30 napos halálozásban) az irányelvet betartó és be nem tartó antibiotikum terápiaik esetén (1,6% vs 4,1%;  $p = 0,18$ ) [85].

Az SAP-hoz hasonlóan, a CAP empirikus terápiájában is számos tanulmány foglalkozik a mono- vagy kombinációs terápia és a klinikai kimenetel közötti kapcsolattal [86, 87]. Egy nem intenzív osztályra felvett CAP-ban szenvedő betegek körében végzett többközpontú vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a klinikai kimenetelt, a gyógyulási arányt és a mortalitást nem befolyásolta az, hogy az antibiotikum terápia béta-laktám, béta-laktám és makrolid, vagy légúti fluorokinolon volt [86]. Egy nem intenzív osztályra felvett CAP-ban szenvedő betegek antibiotikum terápiáját vizsgáló szisztematikus áttekintő szerint, a fluorokinolon monoterápia hasonló hatékonysággal és kedvezőbb biztonsággal rendelkezik, mint a béta-laktám monoterápia vagy a makroliddal való kombinációja [88]. A szerzők azonban több minőségi problémára is rámutattak, és további jó minőségű kutatásokat javasoltak ezen megállapítások megerősítésére [88].

Jelen vizsgálatunkban, a CAP miatt kórházba került betegeknél valamivel kedvezőbb halálozási rátát találtunk a béta-laktám és makrolid kombinációs terápia, mint a béta-laktám vagy légúti fluorokinolon monoterápia esetén (8% vs. 19,61% és 21,77%,  $p > 0,05$ ), de ez nem volt statisztikailag szignifikáns.

A deeszkaláció (4,08%) és az intravénásról szájon át történő adagolásra való áttérés (9,52%) miatti változások viszonylag alacsony arányban következtek be, és mindkét esetben 0% volt a 30 napos halálozási ráta. Egy prospektív kohorszba ágyazott 58 kórházban végzett szimulációs vizsgálat azt találta, hogy a CAP miatt kórházba került betegek 30 napos halálozása 3,5% volt a deeszkalációs csoportban, illetve 10,9% volt abban a csoportban, ahol nem történt változtatás a kezdeti empirikus terápiában. Ugyanakkor a szimulációs tanulmány arra is utal, hogy a deeszkaláció mortalitásra gyakorolt hatását tekintve további értékelésre van szükség a hatás mértékének pontosabb meghatározásához [77].

A CAP empirikus antibiotikum-terápia időtartamát tekintve, nem találtunk különbséget a halálozási rátában a rövid és hosszú távú terápiák alkalmazása során (16,67% vs. 14,81%,  $p > 0,05$ ), ami arra utalhat, hogy a rövid antibiotikum-terápia ugyanolyan hatékony lehet, mint a hosszú. Korábbi öt randomizált vizsgálat átfogó metaanalízise (melyben újszülöttek kivételével bármilyen súlyosságú és életkorú, kivéve CAP-ban szenvedő betegeket vizsgáltak) nem mutatott különbséget a klinikai kimenetelben és a halálozási rátában összehasonlítva a rövid (1-6 napos) és a hosszú ( $\geq 7$  nap) antibiotikum terápiákat [89]. Eredményeink alátámasztják ezeket a megállapításokat azáltal, hogy hasonló halálozási rátát találtunk mind a rövid, mind a hosszú antibiotikum-terápia esetén.

Az SAP vizsgálatban klinikai kimenetelt tekintve egy másik vizsgált paraméter a sebfertőzések arányának alakulása volt. A vizsgálat legfontosabb korlátja az volt, hogy a sebfertőzések miatti kórházi visszavételre vonatkozó adatok hiányosak lehetnek, mivel mindkét vizsgálati időszakban csak a súlyos sebfertőzésben szenvedő betegeket vették fel újra az osztályra (1,1% vs. 1%) (9a-9b. ábra), míg a nem súlyos esetekre nem volt rálátásunk. Olyan betegek is lehettek, akiket más kórházban kezeltek; ezekre a betegekre ez a vizsgálat nem terjedt ki. A korábbi megállapítások alapján, a sebfertőzések a legnagyobb valószínűséggel az első 60 napban alakulnak ki; vizsgálatunkban így valószínűleg a betegek csak egy kis hányadáról nem tudtunk beszámolni [90, 91].

Az igazolt sebfertőzések aránya viszonylag alacsony volt mindkét időszakban (3% vs. 1,2%,  $p = 0,21$ ). Emellett, ebben a vizsgálatban a sebfertőzések diagnózisának igazolásáig eltelt medián idő nyolc (1-23) nap volt. Ugyanakkor, véleményünk szerint a sebfertőzések csökkenő számát az is igazolhatja, hogy a műtéttel összefüggő fertőzések

miatt posztoperatív antibiotikum kezelést igénylő esetek száma is jelentősen (16,8%-t) csökkent (3. táblázat).

Egy szakirodalmi áttekintés szerint, az ortopédiai sebfertőzések előfordulási gyakoriságában (a perioperatív körülmények, a betegek egészségi állapota miatt) jelentős eltéréseket (1,9% és 22.7% közötti arányok) figyeltek meg a különböző vizsgálatok között [92, 93]. Egy 4 éves prospektív kohorsz vizsgálatban, amelyet Belgrádban egy ortopédiai osztályon végeztek, a sebfertőzések előfordulásának aránya általánosan 2,8% volt (0,6% a THA és 2,9% a TKA esetén) [94]. Egy nemrégiben készült tanulmány szerint pedig, a sebfertőzések igazolt diagnózisáig eltelt medián idő 33 (1-355) nap volt [95]. Zhou és munkatársai azt tapasztalták, hogy a gyógyszerésznek az SAP-ba való beavatkozása szignifikánsan csökkentette a sebfertőzések arányát (2,3% csökkenés, 3,5% vs. 1,2%,  $p = 0,02$ ) [26]. A Zhou és munkatársai által közzétett sebfertőzési arányok az intervenció előtti és az intervenció időszakban szinte megegyeznek a mi vizsgálati eredményeinkkel.

#### *CAP okozta mortalitás prediktív tényezői*

Korábbi kutatások kimutatták, hogy a megnövekedett életkor, a férfi nem, a megnövekedett CRP érték és a társbetegségek (főleg rosszindulatú daganatok, pangásos szívelégtelenség, diabetes mellitus és vesebetegség) előrejelző tényezőként szolgálnak a CAP miatt kórházba került betegek mortalitásában [96-98].

Ami az életkort illeti, eredményeink azt mutatják, hogy a 85 év feletti betegek 30 napos halálozása 3-szorosa volt a 65-84 évesek halálozási rátájához képest (30,43% vs. 11,11%), de ez jelen mintákon nem bizonyult szignifikánsnak. Korábbi tanulmányok megállapították, hogy a 85 év feletti életkor független előrejelző tényező a CAP mortalitásában, jelentősen növelve a halálozás kockázatát [96, 97]. Torner és munkatársai szerint pedig, a 85 év feletti életkor markánsan összefügg a CAP mortalitással, mivel a 30 napos halálozási ráta 2,6-szor magasabb volt ebben a korcsoportban, mint a 65 és 84 év közötti korcsoportban [99]. Ráadásul, Luna és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a 80 évet, vagy az annál idősebb életkort már a CAP rossz kimenetelének kockázati tényezőjeként kell tekinteni [100].

Továbbá, az európai országokban a tüdőgyulladás (az influenzával összefüggő tüdőgyulladás, az aspirációs tüdőgyulladás és a veseszületett tüdőgyulladás kivételével)



halálozási rátájának 2001 és 2014 közötti elemzése eltéréseket tárt fel a nemek szerinti megoszlásban: a halálozás magasabb volt a férfiaknál, mint a nőknél [101]. Magyarországon a férfiak 7,46%-os, a nők 3,72%-os halálozási rátájáról számoltak be [101]. Meglepő módon, a jelen tanulmányban a halálozási ráta magasabb volt a nőknél, mint a férfiaknál (18,07 vs. 14,06%). Ez a különbség azonban statisztikailag nem szignifikáns. Annak ellenére, hogy a vizsgált populációban több nő (56,46%) volt, mint férfi, nem tudunk egyértelmű magyarázatot adni a halálozási rátában látott különbségekre, mivel az átlagos CCI pontszám és a CRP érték nem különbözött a nemek között.

A CAP mortalitás másik gyakran vizsgált prediktív tényezője a CRP szint. A CRP teszt a legszélesebb körben alkalmazott szérumbiomarker az alsó légúti fertőzések (vírusos vagy bakteriális etiológiájú) differenciál-diagnosztikájában. Bakteriális fertőzés következtében a CRP érték az első 6-8 órában számos gyulladásos inger hatására megemelkedik.

Számos tanulmány értékelte a kapcsolatot a CRP szérumszintje és a CAP kimenetele között. Mendez és munkatársai és Summah és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a CRP-értékek a CAP súlyosságával arányosan növekednek, és emiatt ezen értékek a CAP súlyosságának független prediktív tényezőiként felhasználhatók a betegek állapotának nyomon követésére, az antibiotikum-kezelésre adott válasz és a CAP klinikai kimenetel megítélésére [102-105]. Ezenkívül, a CRP-érték befolyásolhatja, akár irányíthatja is a döntéseket a CAP empirikus terápiában, és segíthet elkerülni a szükségtelen antibiotikum-használatot a fekvőbeteg-ellátásban [106, 107]. Egy skóciai kórházban nemrégiben végzett tanulmány kimutatta, hogy a felvételnél 100 mg/L alatti CRP-érték szignifikánsan összefügg a 30 napos halálozás csökkenésével (OR 0,18,  $p=0,03$ ) [108]. Egy dán oktatókórházban a legmagasabb halálozási kockázatot azoknál a betegeknél találták, akiknél a felvételnél 75 mg/L felett volt a CRP-érték [109]. Vizsgálatunk eredményei összhangban vannak ezekkel a korábbi megállapításokkal, mivel szignifikánsan magasabb átlagos CRP-értékeket regisztráltunk a felvételnél a 30 napon belül elhunyt betegek csoportjában, mint a 30 napos túlélőknél ( $177,28 \pm 118,94$  vs.  $112,88 \pm 93,47$  mg/L,  $p=0,006$ ).

A társbetegségek tekintetében azt találtuk, hogy a CCI pontszám szignifikánsan különbözött a 30 napot nem-túlélő és a 30 napot túlélő beteg csoportok között ( $5,71 \pm 1,85$

és  $4,67 \pm 1,83$ ,  $p=0,012$ ). A társbetegségek jelenléte miatti magasabb CCI pontszám magasabb halálozási rátához vezetett (CCI pontszám 0-4: 11,86%, CCI pontszám 5-10: 19,32%), hasonlóan más irodalmi adatokhoz. Luna és munkatársai által végzett másodlagos elemzés szerint, a társbetegségek jelenléte a CAP rosszabb kimenetelével társult [100].

### *Antibiotikum költségek*

Amint azt eredményeink is mutatják, a gyógyszerészi beavatkozás jelentős hatással lehet az SAP megfelelő adagolására, ez által a költséghatékony antibiotikum felhasználásra is. Vizsgálatunkban a gyógyszerészi beavatkozás az SAP-ban felhasznált antibiotikumok mennyiségének szignifikáns csökkenését (41%,  $6,07 \pm 0,05$  vs.  $3,58 \pm 4,33$  DDD/beteg,  $p < 0,001$ ) eredményezte. Mindez maga után vonta az antibiotikum profilaxis költségeinek szignifikáns csökkenését (54,8%,  $p < 0,001$ ) is. A SAP költségeinek csökkenése mind a primer protézis műtéteknél (56,2%,  $p < 0,001$ ), ahol nagyon sokat javult az irányelvek betartása is, mind a revíziós protézis műtéteknél (50,5%,  $p > 0,05$ ) tapasztalható volt.

Tudomásunk szerint a szakirodalomban nem állnak rendelkezésre publikált adatok az ortopédiai osztályok SAP antibiotikum felhasználásának mértékéről. Egy sebészeti intenzív osztályon végzett SAP csökkentését célzó beavatkozási vizsgálat, a cefuroxim használatának jelentős csökkenéséről (14,4%, a becsült átlagos 1036 DDD/1000 vs. 887 DDD/1000 beteg/nap) számolt be [110]. Egy másik, a klinikai gyógyszerek multidiszciplináris team-ben betöltött szerepéről készült tanulmány szerint, az SAP aránya a tiszta műtéti eljárásokban (THA, TKA) 5 év alatt 80%-kal csökkent, amely az egy betegre jutó antibiotikumok átlagos költségének csökkenését (2009: 308,67 vs. 2015: 69,75 USD/beteg) is maga után vonta [81]. Egy másik tanulmány szerint a gyógyszerészi intervenciónak köszönhetően csökkent az antibiotikumok nem megfelelő használata az SAP során, amely az antibiotikum-felhasználás átlagos összköltségének csökkenését (71,06%-os csökkenés USD-ban) vonta maga után [84].

### *Gyógyszerési intervenció*

Jelen tanulmányunk rámutat arra, hogy az irányelv adherencia mind az ortopédiai SAP-ban, mind a CAP empirikus terápiájában viszonylag alacsony volt, illetve arra, hogy ezen antibiotikum terápia optimalizálása az ASP fontos részét képezheti a sebészeti és belgyógyászati osztályokon.

Az ortopédiai sebészeti osztályon a beavatkozás előtti időszakban az ésszerűtlen antibiotikum-használat meglehetősen gyakori volt. A béta-laktámok vagy kinolonok szükségtelen kombinációi metronidazollal, valamint az SAP elnyújtott időtartama hozzájárult a megnövekedett antibiotikum-felhasználáshoz, mely az SAP megnövekedett költségeit eredményezte. Az intervenciós időszakban napi szintű gyógyszerési beavatkozás történt, ami jelentős változást eredményezett az SAP számos paraméterében és a klinikai kimenetelben (2. táblázat). Az irodalomban számos olyan tanulmány létezik, mely rámutat arra, hogy a gyógyszerész beavatkozása különösen hatékonyak bizonyult az SAP irányelv adherencia növelésében a hatóanyag kiválasztása, az adagolás, az időzítés és az időtartam tekintetében [111-113]. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján megállapították, hogy a klinikai gyógyszerészek fontos szerepet játszanak az ésszerű, felelősségteljes antibiotikum-felhasználás minden vonatkozásában. Ez a felismerés még korai szakaszában van az ortopédsebészetben [84], ami nagymértékben korlátozza a hasonló tanulmányokkal való összehasonlításunkat.

Vizsgálatunk során az intervenciós időszakban azt tapasztaltuk, hogy a klinikai gyógyszerész tevékenységét nemcsak szívesen fogadták, hanem aktívan is keresték. A tanulmányok azt is mutatják, hogy az irányelvek betartását elősegítheti a konzultáció, és még inkább a profilaxis gyakorlatának rendszeres ellenőrzése [112, 114].

A CAP empirikus terápiájánál nem történt gyógyszerési beavatkozás. Ugyanakkor, az alacsony irányelv adherencia mindennél jobban mutatja ennek szükségességét, hisz az irányelv adherens terápia mindkét vizsgálatunkban az antibiotikumok ésszerűbb használata mellett jobb klinikai kimenetelt eredményezett.

### *A vizsgálat korlátai és erősségei*

A vizsgálatunk egyik fontos korlátja az, hogy mindkét esetben egyközpontú vizsgálatot végeztünk, egyetlen egyetemi kórházban; ezért az eredmények nem extrapolálhatók közvetlenül más helyzetekre. Ugyanakkor, az összegyűjtött adatok részletes, első kézből származó megfigyeléseket tartalmaznak az antibiotikumok egy ortopédiai és belgyógyászati osztályán történő mindennapi használatáról az SAP és a CAP empirikus kezelésére vonatkozóan. Az orvosi feljegyzésekből történő visszamenőleges adatgyűjtés azonban pontatlanságokhoz is vezethetett.

A belgyógyászaton végzett vizsgálatnak másik fontos korlátja az volt, hogy a CAP klinikai eset meghatározása, illetve standardizálása kórházi szinten nem történt meg. A pneumónia diagnózisát azonban a mellkas röntgenfelvétele minden esetben megerősítette. További korlát a pneumónia súlyossági pontszám (PSI-pontszám) ismeretének hiánya volt, mivel a pontszám nem minden eleme volt visszakereshető az orvosi feljegyzésekből. Ezen kívül, nem volt írásosan meghatározott kórházi irányelv a CAP empirikus antibiotikum-kezelésére. Ezért, az antibiotikumok használatának értékeléséhez a hazai és nemzetközi irányelveket alkalmaztuk. Végül, azt is valószínűnek tartjuk, hogy az elbocsátás után deeszkaláció (orális antibiotikum felírása) következett be, de a kórházi kezelés utáni deeszkalációról azonban nem tudtunk adatokat gyűjteni.

Összegzésképpen elmondható, hogy hazánkban kevés olyan tanulmány található, amely feltárja és leírja azokat a fontos egészségügyi gyakorlatokat, amelyek az antibiotikum rezisztencia kialakulásához vezethetnek. Bízunk abban, hogy a jövőben eredményeink hozzájárulhatnak mind az SAP, mind a CAP antibiotikum terápiájának optimalizálásához, rámutatva a gyógyszerésznek a fekvőbeteg-ellátásban betöltött szerepének a fontosságára.

## 7. Összefoglalás

Az antibiotikum rezisztencia kialakulása nem akadályozható meg, de a modern orvostudományra gyakorolt hatásának mértéke megváltoztatható a megfelelő módon használt, garantált minőségű, megfizethető antibiotikumokhoz való hozzáférés révén.

Minden gyógyszert felíró orvos feladata, hogy antibiotikum-felügyelővé váljon, biztosítva, hogy antibiotikumot csak olyan bakteriális fertőzés esetén írjon fel, amely kezelést igényel, ezáltal az antibiotikum alkalmazása már betegszinten optimalizálható. Az ASP-t egy nemzeti terv részeként kell kidolgozni, a fokozott felügyeleti, jelentéstételi és fertőzésmegelőzési kezdeményezésekkel együtt. Ha meg akarjuk változtatni a történelem menetét, és meg akarjuk akadályozni azt a helyzetet, hogy 2050-re évente 10 millió ember haljon meg antibiotikum-rezisztens fertőzések következtében, a gyógyszert felíró orvosok és gyógyszer kiadó gyógyszerészek egyaránt aktív résztvevői kell hogy legyenek az ASP-nek annak érdekében, hogy megőrizzék ezt az értékes erőforrást.

Jelen tanulmány célja volt rámutatni a klinikai gyógyszerész aktív részvételének a szükségességére az osztályon. A klinikai gyógyszerészetet igazán több éves klinikai tapasztalat után lehet elsajátítani, és nagyon fontos a folyamatos továbbképzéseken való részvétel. A bakteriális fertőzésben szenvedő betegek megfelelő kezelése rendkívül nehéz és összetett feladat, melyben kiemelkedően fontos szerepe van a gyógyszerésznek is. Mint a terápiás team aktív résztvevője, nagymértékben hozzájárulhat az antibiotikum felhasználás racionalizálásában és az egészségügyet sújtó költségek csökkentésében.

A klinikai gyógyszerész folyamatos jelenléte az ortopédiai sebészeti osztályon a sebészeti antibiotikum profilaxis (SAP) irányelvek betartásának jelentős javulását és a megfelelő antibiotikum használat növekedését eredményezte. Mindez a közvetlen antibiotikum-költség, a sebfertőzések számának, valamint a kórházi tartózkodás időtartamának csökkenéséhez vezetett. Az eredmények azt sugallják, hogy a klinikai gyógyszerészek, akik aktív tagként vannak jelen az antibiotikum-stewardship team-ben (antibiotikumokkal kapcsolatos tanácsadás biztosítása, a beadott antibiotikumok monitorozása, valamint a felíró orvosokkal való egyidejű konzultáció révén) fontos szerepet játszhatnak a profilaktikus antibiotikumok sebészetben történő ésszerű alkalmazásának elősegítésében, illetve a felesleges SAP-költségek elkerülésében.

A közösségben szerzett pneumónia (CAP) empirikus antibiotikum terápiáját vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a hazai és nemzetközi CAP-irányelvek betartása egyáltalán nem megfelelő a hatóanyag-választás és adagolás tekintetében. Ezen túlmenően, a kórházba való felvételkor mért CRP-érték markánsan összefüggött a CAP halálozási rátájával. Hisszük, hogy eredményeink a jövőre nézve segíthetnek elkerülni a szükségtelen antibiotikum-használatot a fekvőbeteg-ellátásban azáltal, hogy befolyásolja, akár irányítja is a döntéseket a CAP empirikus terápiában.

Az értekezés alapjául szolgáló két tanulmány rávilágít arra is, hogy a gyógyszerész osztályon történő folyamatos jelenlétével jelentős javulás érhető el az antibiotikum-felhasználásban. A klinikai gyógyszerész szerepe jelentős lehet az irányelv adherencia javításában azáltal, hogy elemzései által először is rámutat az irányelv adherencia alacsony szintjére, és arra, hogy milyen hatással lehet ez a betegségek kimenetelére, illetve a költségekre. Gyakran ez lehet az első lépés, hisz ezt a problémát először „fel kell ismerni”, meg kell találni azokat a pontokat, ahol a hibák megjelennek (létezik-e írásos helyi irányelv amit lehet követni; a helyi rezisztencia viszonyokat figyelembe véve a megfelelő hatóanyagokat tartalmazza-e az irányelv; az időzítés, dózis, adagolás, kezelés időtartama irányelveknek megfelelő-e). Az irányelvek gyakorlati megvalósításában a klinikai gyógyszerész legfontosabb eszköze *saját maga* lehet. Az Antibiotikum-stewardship aktív tagjaként állandó kapcsolatban van a tagokkal, részt vesz a döntések meghozatalában, folyamatosan felügyeli az antibiotikum megfelelő használatát, az irányelvek alapján korlátozni is tudja azok használatát, időközönként adatelemzése révén feltárja a beavatkozások eredményességét. A klinikai gyógyszerész ezen felügyelete és beavatkozásai révén fékezni tudja az antibiotikumok felesleges, túlzott és felelőtlen alkalmazását, melyek az antibiotikum rezisztencia (ABR) melegágyát képezi.

## 8. Summary

The development of antibiotic resistance cannot be prevented, but the extent of its impact on modern medicine can be decreased by properly used affordable antibiotics.

It is the responsibility of all prescribers to become an antibiotic supervisor, prescribing antibiotic only for bacterial infections requiring treatment, optimizing the use of antibiotics already at the patient level. The ASP (Antibiotic Stewardship Program) should be developed as part of a national plan, together with enhanced surveillance, reporting and infection prevention initiatives. If we want to change the course of history and to save 10 million lives annually from death due to antibiotic-resistant infections by 2050, both prescribing physicians and pharmacists must be active ASP participants in order to preserve this valuable resource.

The aim of this study was to highlight the need for the active participation of the clinical pharmacist at the ward. The clinical pharmacist needs several years of clinical experience to become expert, and their participation in continuous training is essential. The adequate treatment of patients with bacterial infections is a difficult and complex task, in which the pharmacist also plays an extremely important role. Their active participation in the multidisciplinary therapeutic team can be a major contribution to optimizing antibiotic use and reducing health care costs.

The continuous presence of the clinical pharmacist at the orthopaedic surgery ward led to a significant improvement in SAP (Surgical Antibiotic Prophylaxis) guideline adherence and decreased antibiotic consumption. These resulted in a reduction of the direct antibiotic cost, number of surgical site infections, and length of hospital stay. Our results suggest that the clinical pharmacists as an active member of the antibiotic stewardship team (through providing antibiotic related advices, monitoring the administered antibiotics, and concomitant consultation with prescribing physicians) may play an important role in the rational use of SAP avoiding unnecessary SAP costs.

Assessing the empirical antibiotic therapy for CAP (Community-acquired Pneumonia) we found a poor adherence to national and international CAP guidelines in terms of drug selection and dosing. In addition, the CRP value on admission was markedly associated with mortality in CAP. We believe that our results may help to avoid unnecessary antibiotic

use in future inpatient-care by influencing or even directing decisions made in the CAP empirical antibiotic therapy.

The dissertation's studies highlight that a significant improvement in antibiotic use can be achieved with the continuous presence of the clinical pharmacist at the ward.



## **9. Főbb megállapítások**

### **9.1 A gyógyszerész által vezetett beavatkozás hatása a sebészeti antibakteriális profilaxisra (SAP) egy ortopédiai osztályon**

- az SAP irányelv adherens egy napos időtartama szignifikánsan nőtt az intervenció időszakban
- az SAP-ban felhasznált antibiotikumok mennyisége szignifikánsan csökkent
- az SAP költsége szignifikánsan csökkent
- a kórházi tartózkodás időtartama szignifikánsan csökkent
- csökkent az igazolt sebfertőzések száma

Megállapítottuk, hogy sem az elnyújtott időtartamú profilaxis, sem az ajánlottnál szélesebb spektrumú szerek választása, sem az antibiotikum kombinációk használata nem jártak előnyökkel a kórházi tartózkodás időtartamát tekintve.

### **9.2 Az irányelvek betartásának hatása a közösségben szerzett pneumóniával (CAP) kórházba került betegek kimenetelére: retrospektív megfigyeléses vizsgálat**

- a CAP empirikus antibiotikum terápiájában alacsony az irányelv adherencia
- a túladagolás és alul dozírozás a betegek viszonylag magas arányát érintette
- deeszkaláció viszonylag alacsony arányban következett be
- a hazai irányelvek betartása, a béta-laktám és makrolid kombinációs terápia, illetve a rövid távú antibiotikum terápia alkalmazása nem eredményezett statisztikailag szignifikáns 30 napos halálozást
- a 30 napot nem-túlélő betegek csoportjában szignifikánsan magasabb átlagos CRP-értékeket regisztráltunk a felvételnél, mint a 30 napos túlélőknél
- a CCI pontszám szignifikánsan különbözött a 30 napot nem-túlélő és a 30 napot túlélő beteg csoportok között

Megállapítottuk, hogy a hazai és nemzetközi CAP-irányelvek betartása egyáltalán nem megfelelő a hatóanyag-választás és adagolás tekintetében, illetve a felvételnél mért CRP-érték a CAP mortalitás prediktív tényezője lehet.

## 10. Irodalomjegyzék

1. *Distribution of HAI types in acute care hospitals by country, ECDC PPS 2011-2012.* Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/database/hai-types-distribution/europe> (accessed on 12 November 2021).
2. Mendelson, M., *Role of antibiotic stewardship in extending the age of modern medicine.* S Afr Med J, 2015. **105**(5): p. 414-8.
3. Antimicrobial Resistance, C., *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.* Lancet, 2022. **399**(10325): p. 629-655.
4. M., C., *Panel finds widespread inappropriate use of antibiotics in U.S. hospitals.*
5. WHO Antibiotic Categorization. Available from: <https://aware.essentialmeds.org/groups> (accessed on 5 January 2022).
6. WHO, *Antimicrobial Stewardship Programmes in Health-care Facilities in Low and Middle-income Countries.* Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329404/9789241515481-eng.pdf> (accessed on 11 January 2022).
7. WHO Regional Office for Europe, *Pharmacists have decisive role in combating antibiotic resistance, says new WHO European survey.* Available from: [https://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0003/263109/Press-release,-Pharmacists-have-decisive-role-in-combating-antibiotic-resistance,-says-new-WHO-European-survey.pdf](https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0003/263109/Press-release,-Pharmacists-have-decisive-role-in-combating-antibiotic-resistance,-says-new-WHO-European-survey.pdf) (accessed on 6 January 2022).
8. Nemzeti Népegészségügyi Központ, *Ellenálló baktériumok: világméretű probléma az antibiotikum rezisztencia.* Available from: [https://www.antsz.hu/felso\\_menu/rolunk/sajto/archivum/20141118-antibiotikum-nap.html](https://www.antsz.hu/felso_menu/rolunk/sajto/archivum/20141118-antibiotikum-nap.html) (accessed on 6 January 2022).
9. Huttner, B., et al., *Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries.* Lancet Infect Dis, 2010. **10**(1): p. 17-31.
10. *The role of pharmacist in encouraging prudent use of antibiotic medicines and averting antimicrobial resistance– a review of current policies and experiences in Europe.* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014 Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/health-technologies-and-medicines/publications/2014/the-role-of-pharmacist-in-encouraging-prudent-use-of-antibiotic-medicines-and-averting-antimicrobial-resistance-a-review-of-current-policies-and-experiences-in-europe-2014> (accessed on 6 January 2022).
11. ECDC, *Antimicrobial consumption database (ESAC-Net).* Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database> (accessed on 19 January 2022).
12. Cook, P.P. and M. Gooch, *Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital.* Int J Antimicrob Agents, 2015. **45**(3): p. 262-7.
13. Peto, Z., et al., *Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary.* Infection, 2008. **36**(6): p. 560-4.
14. Wong, L.H., et al., *Hospital Pharmacists and Antimicrobial Stewardship: A Qualitative Analysis.* Antibiotics (Basel), 2021. **10**(12).
15. Public Health England, *Behaviour change and antibiotic prescribing in healthcare settings Literature review and behavioural analysis.* Available from:

- [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/774129/Behaviour\\_Change\\_for\\_Antibiotic\\_Prescribing - FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/774129/Behaviour_Change_for_Antibiotic_Prescribing_-_FINAL.pdf) (accessed on 6 January 2022).
16. Garner, J.S., *CDC guideline for prevention of surgical wound infections, 1985. Supersedes guideline for prevention of surgical wound infections published in 1982. (Originally published in November 1985). Revised.* Infect Control, 1986. **7**(3): p. 193-200.
  17. Simmons, B.P., *Guideline for prevention of surgical wound infections.* Am J Infect Control, 1983. **11**(4): p. 133-43.
  18. Meehan, J., A.A. Jamali, and H. Nguyen, *Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty.* J Bone Joint Surg Am, 2009. **91**(10): p. 2480-90.
  19. Swenson, E.R., et al., *Reducing cost drivers in total joint arthroplasty: understanding patient readmission risk and supply cost.* Health Syst (Basingstoke), 2018. **7**(2): p. 135-147.
  20. AlBuhairan, B., D. Hind, and A. Hutchinson, *Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review.* J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(7): p. 915-9.
  21. Backes, M., et al., *Effect of Antibiotic Prophylaxis on Surgical Site Infections Following Removal of Orthopedic Implants Used for Treatment of Foot, Ankle, and Lower Leg Fractures: A Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2017. **318**(24): p. 2438-2445.
  22. Butt, S.Z., et al., *Post-surgical antibiotic prophylaxis: Impact of pharmacist's educational intervention on appropriate use of antibiotics.* J Infect Public Health, 2019. **12**(6): p. 854-860.
  23. Bratzler, D.W., et al., *Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery.* Am J Health Syst Pharm, 2013. **70**(3): p. 195-283.
  24. Ierano, C., et al., *Influences on surgical antimicrobial prophylaxis decision making by surgical craft groups, anaesthetists, pharmacists and nurses in public and private hospitals.* PLoS One, 2019. **14**(11): p. e0225011.
  25. Abubakar, U., S.A. Syed Sulaiman, and A.G. Adesiyun, *Impact of pharmacist-led antibiotic stewardship interventions on compliance with surgical antibiotic prophylaxis in obstetric and gynecologic surgeries in Nigeria.* PLoS One, 2019. **14**(3): p. e0213395.
  26. Zhou, L., et al., *Optimizing Prophylactic Antibiotic Practice for Cardiothoracic Surgery by Pharmacists' Effects.* Medicine (Baltimore), 2016. **95**(9): p. e2753.
  27. Rossolini, G.M. and E. Mantengoli, *Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy.* Clin Microbiol Infect, 2008. **14 Suppl 6**: p. 2-8.
  28. Ghosh, D., et al., *Antibiotic Resistance and Epigenetics: More to It than Meets the Eye.* Antimicrob Agents Chemother, 2020. **64**(2).
  29. ECDC, *Antimicrobial use in European hospitals Infographic.* Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-use-european-hospitals> (accessed on 19 November 2021).
  30. *Indication for antimicrobial use.* Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/database/indications-antimicrobial-use/use> (accessed on 6 January 2022).
  31. *Diagnosis site of antimicrobial treatment.* Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care->

- [hospitals/database/indications-antimicrobial-use/diagnosis-site](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Respiratory_diseases_statistics&oldid=497079#Deaths_from_diseases_of_the_respiratory_system) (accessed on 6 January 2022).
32. *Respiratory diseases statistics*. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Respiratory diseases statistics&oldid=497079#Deaths from diseases of the respiratory system](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Respiratory_diseases_statistics&oldid=497079#Deaths_from_diseases_of_the_respiratory_system) (accessed on 19 November 2021).
  33. Brown, J.S., *Community-acquired pneumonia*. Clin Med (Lond), 2012. **12**(6): p. 538-43.
  34. Rider, A.C. and B.W. Frazee, *Community-Acquired Pneumonia*. Emerg Med Clin North Am, 2018. **36**(4): p. 665-683.
  35. Kaysin, A. and A.J. Viera, *Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management*. Am Fam Physician, 2016. **94**(9): p. 698-706.
  36. OECD/European Union (2018), "Mortality from respiratory diseases", in *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle*, OECD Publishing, Paris/European Union, Brussels. . Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/health\\_glance\\_eur-2018-12-en.pdf?expires=1642068861&id=id&accname=guest&checksum=486138DF9F452206CD45EE442FA8CAF1](https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/health_glance_eur-2018-12-en.pdf?expires=1642068861&id=id&accname=guest&checksum=486138DF9F452206CD45EE442FA8CAF1) (accessed on 11 November 2021).
  37. Kosar, F., et al., *Burden of community-acquired pneumonia in adults over 18 y of age*. Hum Vaccin Immunother, 2017. **13**(7): p. 1673-1680.
  38. Arnold, F.W., et al., *Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results*. Arch Intern Med, 2009. **169**(16): p. 1515-24.
  39. Dambrava, P.G., et al., *Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome*. Eur Respir J, 2008. **32**(4): p. 892-901.
  40. Wathne, J.S., et al., *The association between adherence to national antibiotic guidelines and mortality, readmission and length of stay in hospital inpatients: results from a Norwegian multicentre, observational cohort study*. Antimicrob Resist Infect Control, 2019. **8**: p. 63.
  41. McCabe, C., et al., *Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules*. Arch Intern Med, 2009. **169**(16): p. 1525-31.
  42. Frei, C.R., et al., *Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia*. Am J Med, 2006. **119**(10): p. 865-71.
  43. Matuz, M., et al., *Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults: Analysis of the National Dispensing Database*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2015. **117**(5): p. 330-4.
  44. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
  45. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, *Definition and general considerations*. Available from: [https://www.whooc.no/ddd/definition and general considera/](https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/) (accessed on 27 January 2022).

46. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. World Health Organization. 2015; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed on 15 January 2022).
47. Szalka, A., *Az antibiotikum stewardship aktuális helyzete és feladatai*. Journal of Hungarian Interdisciplinary Medicine, 2013. **XII**.(3): p. 30-34.
48. World Health Organization. Regional Office for Europe. 2018; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/346593/WHO-EURO-2018-3014-42772-59680-hun.pdf?sequence=1> (accessed on 12 December 2021).
49. Smith, B.P., et al., "SCIP"ping antibiotic prophylaxis guidelines in trauma: The consequences of noncompliance. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012. **73**(2): p. 452-6; discussion 456.
50. Purba, A.K.R., et al., *Prevention of Surgical Site Infections: A Systematic Review of Cost Analyses in the Use of Prophylactic Antibiotics*. *Front Pharmacol*, 2018. **9**: p. 776.
51. Classen, D.C., et al., *The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(5): p. 281-6.
52. Gouvea, M., et al., *Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review*. *Braz J Infect Dis*, 2015. **19**(5): p. 517-24.
53. Tan, J.A., V.N. Naik, and L. Lingard, *Exploring obstacles to proper timing of prophylactic antibiotics for surgical site infections*. *Qual Saf Health Care*, 2006. **15**(1): p. 32-8.
54. Wittmann, D.H. and M. Schein, *Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery*. *Am J Surg*, 1996. **172**(6A): p. 26S-32S.
55. Broom, J. and A. Broom, *Fear and hierarchy: critical influences on antibiotic decision-making in the operating theatre*. *J Hosp Infect*, 2018. **99**(2): p. 124-126.
56. Broom, J., et al., *Improvisation versus guideline concordance in surgical antibiotic prophylaxis: a qualitative study*. *Infection*, 2018. **46**(4): p. 541-548.
57. Rohrer, F., et al., *Prolonged antibiotic prophylaxis use in elective orthopaedic surgery - a cross-sectional analysis*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021. **22**(1): p. 420.
58. Bailly, P., et al., *Multicentre study on the appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis*. *J Hosp Infect*, 2001. **49**(2): p. 135-8.
59. Tourmousoglou, C.E., et al., *Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2007. **61**(1): p. 214-8.
60. van Kasteren, M.E., et al., *Adherence to local hospital guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: a multicentre audit in Dutch hospitals*. *J Antimicrob Chemother*, 2003. **51**(6): p. 1389-96.
61. El Hassan, M., et al., *Clinical pharmacists' review of surgical antimicrobial prophylaxis in a tertiary hospital in Abu Dhabi*. *Int J Clin Pharm*, 2015. **37**(1): p. 18-22.
62. Song, K.H., et al., *Differences in the risk factors for surgical site infection between total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in the Korean Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS)*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012. **33**(11): p. 1086-93.
63. Tiri, B., et al., *Impact of Antimicrobial Stewardship Interventions on Appropriateness of Surgical Antibiotic Prophylaxis: How to Improve*. *Antibiotics (Basel)*, 2020. **9**(4).



64. Bratzler, D.W., et al., *Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project*. Arch Surg, 2005. **140**(2): p. 174-82.
65. Chandrananth, J., et al., *Impact of adherence to local antibiotic prophylaxis guidelines on infection outcome after total hip or knee arthroplasty*. J Hosp Infect, 2016. **93**(4): p. 423-7.
66. Argaw, N.A., et al., *Assessment of surgical antimicrobial prophylaxis in Orthopaedics and Traumatology Surgical Unit of a Tertiary Care Teaching Hospital in Addis Ababa*. BMC Res Notes, 2017. **10**(1): p. 160.
67. Nelson, C.L., et al., *One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery*. Clin Orthop Relat Res, 1983(176): p. 258-63.
68. Jackson, C.D., D.C. Burroughs-Ray, and N.A. Summers, *Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: 2019 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America Update on Community-Acquired Pneumonia*. J Hosp Med, 2020. **15**(12): p. 743-745.
69. Lim, W.S., et al., *British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together*. BMJ Open Respir Res, 2015. **2**(1): p. e000091.
70. Ministry of Health, *National Guideline for Antimicrobial Treatment of Community Acquired Pneumonia in Adults with Healthy Immunity*, Professional Society of Infectious Diseases and Pulmonology. 01.02.2022.]; Available from: [http://www.tudogyogyasz.hu/upload/tudogyogyasz/document/infektologia\\_pneumoniak\\_antimikrobak\\_kezelese.pdf](http://www.tudogyogyasz.hu/upload/tudogyogyasz/document/infektologia_pneumoniak_antimikrobak_kezelese.pdf) (accessed on 1 February 2022).
71. National Bacteriological Surveillance Management Team. *NBS Annual reports*. National Center for Epidemiology. Available from: [www.oek.hu](http://www.oek.hu) (accessed on 23 November 2021)
72. Silveira, C.D., C.S. Ferreira, and A. Correa Rde, *Adherence to guidelines and its impact on outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia at a university hospital*. J Bras Pneumol, 2012. **38**(2): p. 148-57.
73. Blasi, F., et al., *Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments?* Eur Respir J, 2008. **32**(4): p. 902-10.
74. Mandell, L.A., et al., *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis, 2007. **44 Suppl 2**: p. S27-72.
75. Uranga, A., et al., *Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2016. **176**(9): p. 1257-65.
76. Robert, L., et al., *Antimicrobial prescribing and outcomes of community-acquired pneumonia in Australian hospitalized patients: a cross-sectional study*. J Int Med Res, 2021. **49**(11): p. 3000605211058366.
77. van Heijl, I., et al., *Confounding by indication of the safety of de-escalation in community-acquired pneumonia: A simulation study embedded in a prospective cohort*. PLoS One, 2019. **14**(9): p. e0218062.
78. Metlay, J.P., et al., *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **200**(7): p. e45-e67.

79. Aliberti, S., et al., *Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia*. Eur Respir J, 2010. **36**(1): p. 128-34.
80. Hanssen, A.D. and D.R. Osmon, *The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1999(369): p. 124-38.
81. Li, X., et al., *Efficacy and feasibility of a collaborative multidisciplinary program for antibiotic prophylaxis in clean wound surgery*. Int J Clin Pharm, 2018. **40**(1): p. 150-159.
82. van Kasteren, M.E., et al., *Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(7): p. 921-7.
83. Ribed, A., et al., *Improving surgical antibiotic prophylaxis adherence and reducing hospital readmissions: a bundle of interventions including health information technologies*. Eur J Hosp Pharm, 2020. **27**(4): p. 237-242.
84. Xie, C., et al., *Impact of pharmaceutical care in the orthopaedic department*. J Clin Pharm Ther, 2020. **45**(3): p. 401-407.
85. Maxwell, D.J., et al., *Empiric management of community-acquired pneumonia in Australian emergency departments*. Med J Aust, 2005. **183**(10): p. 520-4.
86. Cilli, A., et al., *Antibiotic treatment outcomes in community-acquired pneumonia*. Turk J Med Sci, 2018. **48**(4): p. 730-736.
87. Cowling, T. and K. Farrah, in *Fluoroquinolones for the Treatment of Respiratory Tract Infections: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines*. 2019: Ottawa (ON).
88. Liu, S., et al., *Respiratory Fluoroquinolones Monotherapy vs. beta-Lactams With or Without Macrolides for Hospitalized Community-Acquired Pneumonia Patients: A Meta-Analysis*. Front Pharmacol, 2019. **10**: p. 489.
89. Dimopoulos, G., et al., *Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis*. Drugs, 2008. **68**(13): p. 1841-54.
90. Avinash, M., S. Rajasekaran, and S.N. Aiyer, *Unplanned 90-day readmissions in a specialty orthopaedic unit-A prospective analysis of consecutive 12729 admissions*. J Orthop, 2017. **14**(2): p. 236-240.
91. Taherpour, N., et al., *Epidemiologic characteristics of orthopedic surgical site infections and under-reporting estimation of registries using capture-recapture analysis*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 3.
92. Mabit, C., et al., *Impact of a surgical site infection (SSI) surveillance program in orthopedics and traumatology*. Orthop Traumatol Surg Res, 2012. **98**(6): p. 690-5.
93. Maksimovic, J., et al., *Surgical site infections in orthopedic patients: prospective cohort study*. Croat Med J, 2008. **49**(1): p. 58-65.
94. Starcevic, S., et al., *Surgical site infection surveillance in orthopedic patients in the Military Medical Academy, Belgrade*. Vojnosanit Pregl, 2015. **72**(6): p. 499-504.
95. Lewis, S.S., et al., *Delay in diagnosis of invasive surgical site infections following knee arthroplasty versus hip arthroplasty*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(7): p. 990-6.
96. Zhang, Z.X., et al., *Prognostic factors for mortality due to pneumonia among adults from different age groups in Singapore and mortality predictions based on PSI and CURB-65*. Singapore Med J, 2018. **59**(4): p. 190-198.
97. Conte, H.A., et al., *A prognostic rule for elderly patients admitted with community-acquired pneumonia*. Am J Med, 1999. **106**(1): p. 20-8.

98. Torres, A., et al., *Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review*. Thorax, 2013. **68**(11): p. 1057-65.
99. Torner, N., et al., *Factors associated with 30-day mortality in elderly inpatients with community acquired pneumonia during 2 influenza seasons*. Hum Vaccin Immunother, 2017. **13**(2): p. 450-455.
100. Luna, C.M., et al., *The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia*. Ann Am Thorac Soc, 2016. **13**(9): p. 1519-26.
101. Marshall, D.C., et al., *Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014*. Respir Res, 2018. **19**(1): p. 81.
102. Summah, H. and J.M. Qu, *Biomarkers: a definite plus in pneumonia*. Mediators Inflamm, 2009. **2009**: p. 675753.
103. Ge, Y.L., et al., *Serum High-Sensitivity C Reactive Protein Improves Sensitivity of CURB-65 in Predicting ICU Admission and Mortality in Community-Acquired Pneumonia Patients*. Clin Lab, 2018. **64**(10): p. 1749-1754.
104. Almirall, J., et al., *Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia*. Chest, 2004. **125**(4): p. 1335-42.
105. Menendez, R., et al., *Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers?* Thorax, 2009. **64**(11): p. 987-92.
106. Colak, A., et al., *Procalcitonin and CRP as Biomarkers in Discrimination of Community-acquired Pneumonia and Exacerbation of COPD*. J Med Biochem, 2017. **36**(2): p. 122-126.
107. Smith, R.P. and B.J. Lipworth, *C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia*. Chest, 1995. **107**(4): p. 1028-31.
108. Chalmers, J.D., A. Singanayagam, and A.T. Hill, *C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia*. Am J Med, 2008. **121**(3): p. 219-25.
109. Stine Andersen, G.L.B.-K., Andreas Vestergaard Jensen, Pelle Trier Petersen, Pernille Ravn, *The prognostic value of consecutive C-reactive protein measurements in community acquired pneumonia*. Eur Respir J, 2015. **46**(59): p. 2577.
110. Meyer, E., et al., *Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit*. Infection, 2010. **38**(1): p. 19-24.
111. Mannien, J., et al., *Effect of optimized antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006. **27**(12): p. 1340-6.
112. Abdel-Aziz, A., et al., *Adherence of surgeons to antimicrobial prophylaxis guidelines in a tertiary general hospital in a rapidly developing country*. Adv Pharmacol Sci, 2013. **2013**: p. 842593.
113. Uckay, I., et al., *Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit*. J Infect, 2009. **58**(3): p. 205-12.
114. Willems, L., S. Simoons, and G. Laekeman, *Follow-up of antibiotic prophylaxis: impact on compliance with guidelines and financial outcomes*. J Hosp Infect, 2005. **60**(4): p. 333-9.



## 11. Tárgyszavak

antibiotikum-stewardship

sebészeti antibakteriális profilaxis

teljes csípőprotézis

teljes térdprotézis

sebészeti antibakteriális profilaxis költsége

antibiotikum expozíció

közösségben szerzett pneumónia

hospitalizált betegek

empirikus antibiotikum terápia

irányelv adherencia

klinikai kimenetel

30 napos halálozás

felvételi CRP-érték

CCI-pontszám

## **12. Köszönetnyilvánítás**

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek Dr. Kardos Gábornak a munkájáért, a szakmai konzultációért, illetve Dr. Benkő Riának és Dr. Matuz Máriának a Szegedi Egyetem munkatársainak az iránymutatásért, és támogatásért. Hálával tartozom Dr. Csernátony Zoltánnak és Dr. Illés Árpádnak, hogy biztosították számomra a kutatás alapfeltételeit. Köszönettel tartozom minden társszerzőm, volt és jelenlegi munkatársam segítségéért, hogy munkájukkal, bátorításukkal hozzájárultak kutatásom eredményességéhez. Szeretném kiemelni Dr. Simon Tünde, Dr. Szűcs Gabriella, Dr. Bazsó Tamás és Győriné Rotyis Angéla szakmai támogatását.

Szeretném köszönetemet kifejezni Dr. Bácskay Ildikó Professzor Asszonynak, aki lehetőséget adott, hogy a tanszéken végzett munkám mellett végezhessem kutatásom, valamint jelenlegi munkatársaim minden segítségét és megértését.

Különösen hálás vagyok családomnak, férjemnek és gyermekeimnek, hogy szeretetükkel támogattak, mellettem álltak és mindvégig bátorítottak a kitartásra.

## 13. Függelék: a megjelent publikációk és kéziratok gyűjteménye



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**  
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/144/2022.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Fésüs Adina  
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Fésüs, A.**, Benkő, R., Matuz, M., Engi, Z., Ruzsa, R., Hambalek, H., Illés, Á., Kardos, G.: Impact of Guideline Adherence on Outcomes in Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia (CAP) in Hungary: a Retrospective Observational Study.  
*Antibiotics-Basel*. 11 (4), 1-17, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11040468>  
IF: 4.639 (2020)
2. **Fésüs, A.**, Benkő, R., Matuz, M., Kungler-Gorács, O., Fésüs, M. Á., Bazsó, T., Csernátorny, Z., Kardos, G.: The Effect of Pharmacist-Led Intervention on Surgical Antibacterial Prophylaxis (SAP) at an Orthopedic Unit.  
*Antibiotics-Basel*. 10 (12), 1-12, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10121509>  
IF: 4.639 (2020)

### További közlemények

3. Tóth, H., Buchholcz, G., **Fésüs, A.**, Balázs, B., Nagy József, B., Majoros, L., Szarka, K., Kardos, G.: Evolution of the Gram-Negative Antibiotic Resistance Spiral over Time: a Time-Series Analysis.  
*Antibiotics-Basel*. 10 (6), 1-10, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10060734>  
IF: 4.639 (2020)
4. López-Lozano, J. M., Lawes, T., Nebot, C., Beyaert, A., Bertrand, X., Hocquet, D., Aldeyab, M., Scott, M., Conlon-Bingham, G., Farren, D., Kardos, G., **Fésüs, A.**, Rodríguez-Baño, J., Retamar, P., Gonzalo-Jiménez, N., Gould, I. M., THRESHOLDS study group: A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance.  
*Nature Microbiol.* 4, 1160-1172, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-019-0410-0>  
IF: 15.54





5. Tóth, H., **Fésüs, A.**, Kungler-Gorács, O., Balázs, B., Majoros, L., Szarka, K., Kardos, G.: Utilization of vector autoregressive and linear transfer models to follow up the antibiotic resistance spiral in Gram-negative bacteria from cephalosporin consumption to colistin resistance.  
*Clin. Infect. Dis.* 69 (8), 1410-1421, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1086>  
IF: 8.313
6. Ebrahimi, F., Mózes, J., Monostori, J., Kungler-Gorács, O., **Fésüs, A.**, Majoros, L., Szarka, K., Kardos, G.: Comparison of rates of fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria among patients in different wards, outpatients and medical students.  
*Microbiol. Immunol.* 60 (5), 285-294, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1348-0421.12373>  
IF: 1.706

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 39,476**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
9,278**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2022.04.04.

