

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Az antibiotikum rezisztencia spirál vizsgálata  
idősor-analízissel Gram-negatív baktériumok esetében**

**Dr. Tóth Hajnalka**

**Témavezető: Dr. Kardos Gábor**



**DEBRECENI EGYETEM**

**GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2023**

## 1. Tartalomjegyzék

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Tartalomjegyzék .....                                                                          | 1  |
| 2. Rövidítések jegyzéke.....                                                                      | 4  |
| 3. Bevezetés .....                                                                                | 5  |
| 4. Irodalmi áttekintés.....                                                                       | 7  |
| 4.1. Az antibiotikumok és az antibiotikum rezisztencia .....                                      | 7  |
| 4.1.1. Az első antibiotikumok felfedezése.....                                                    | 7  |
| 4.1.2. Az antibiotikum rezisztencia térnyerése és hatása az új antibiotikumok megjelenésére ..... | 8  |
| 4.2. Az antibiotikum rezisztencia spirál.....                                                     | 10 |
| 4.2.1. A rezisztencia spirál a Gram-negatív baktériumok esetében .....                            | 11 |
| 4.3. A multirezisztens baktériumok megjelenése és terjedése .....                                 | 11 |
| 4.3.1. MRSA.....                                                                                  | 12 |
| 4.3.2. VRE .....                                                                                  | 13 |
| 4.3.3. ESBL-termelő baktériumok.....                                                              | 14 |
| 4.3.4. Carbapenem rezisztencia .....                                                              | 15 |
| 4.3.5. COVID-19 pandémia és az antibiotikum rezisztencia.....                                     | 18 |
| 4.4. Az antibiotikum fogyasztás és rezisztencia közötti kapcsolat vizsgálata.....                 | 18 |
| 4.4.1. Az idősor-analízis .....                                                                   | 19 |
| 4.4.2. Dinamikus regresszió.....                                                                  | 20 |
| 4.4.3. Vektor autoregresszív modell .....                                                         | 20 |
| 5. Célkitűzés.....                                                                                | 22 |
| 6. Anyagok és módszerek .....                                                                     | 23 |
| 6.1. Adatgyűjtés.....                                                                             | 23 |
| 6.1.1. Vizsgálati időtartam és a vizsgált antibiotikumok.....                                     | 23 |
| 6.1.2. A vizsgált baktériumok .....                                                               | 23 |
| 6.1.3. Az elemzések első lépései.....                                                             | 24 |
| 6.2. Idősor-analízis .....                                                                        | 24 |
| 6.2.1. Dinamikus regresszió.....                                                                  | 24 |
| 6.2.2. Vektor autoregresszív modellek .....                                                       | 25 |
| 6.3. Az összefüggések időbeli változásának vizsgálata.....                                        | 26 |
| 7. Eredmények.....                                                                                | 27 |
| 7.1. Az antibiotikum felhasználás és az antibiotikum rezisztencia.....                            | 27 |
| 7.1.1. Antibiotikum fogyás 2004. október és 2016. augusztus között .....                          | 27 |

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7.1.2. Antibiotikum rezisztencia 2004. október és 2016. augusztus között .....                      | 27 |
| 7.2. A rezisztencia spirál Gram-negatív baktériumok esetében .....                                  | 28 |
| 7.3. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának vizsgálata fajoként .....           | 32 |
| 7.3.1. <i>Escherichia coli</i> .....                                                                | 32 |
| 7.3.2. <i>Klebsiella spp.</i> .....                                                                 | 32 |
| 7.3.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....                                                          | 32 |
| 7.3.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....                                                         | 33 |
| 7.4. Az antibiotikum rezisztencia spirál a Debreceni Egyetemen Gram-negatív baktériumok esetén..... | 33 |
| 7.5. A rezisztencia spirál evolúciója Gram-negatív baktériumok esetén.....                          | 35 |
| 7.6. A rezisztencia spirál evolúciója fajoként .....                                                | 35 |
| 7.6.1. <i>Escherichia coli</i> .....                                                                | 36 |
| 7.6.2. <i>Klebsiella spp.</i> .....                                                                 | 36 |
| 7.6.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....                                                          | 36 |
| 7.6.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....                                                         | 37 |
| 7.7. Az antibiotikum rezisztencia spirál evolúciója .....                                           | 38 |
| 8. Diszkusszió.....                                                                                 | 40 |
| 8.1. Az antibiotikum rezisztencia jelentősége .....                                                 | 40 |
| 8.2. A cephalosporin felhasználás és a cephalosporin rezisztencia kapcsolata ...                    | 40 |
| 8.3. A carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztencia kapcsolata .....                        | 42 |
| 8.4. A carbapenem rezisztencia és a colistin felhasználás kapcsolata .....                          | 43 |
| 8.5. A colistin felhasználás és a colistin rezisztencia kapcsolata .....                            | 44 |
| 8.6. A rezisztencia spirál evolúciója .....                                                         | 44 |
| 8.7. A statisztikai módszerek összehasonlítása .....                                                | 45 |
| 8.8. Az antibiotikum rezisztencia spirál domináns baktériumai .....                                 | 45 |
| 8.9. Konklúziók .....                                                                               | 47 |
| 9. Összefoglalás.....                                                                               | 48 |
| 10. Summary.....                                                                                    | 50 |
| 11. Irodalomjegyzék.....                                                                            | 52 |
| 11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke .....                                                        | 52 |
| 11.2. Internetes források .....                                                                     | 72 |
| 11.3. Saját közlemények jegyzéke.....                                                               | 74 |
| 12. Tárgyszavak .....                                                                               | 76 |
| 12.1. Magyar tárgyszavak .....                                                                      | 76 |
| 12.2. English keywords .....                                                                        | 76 |
| 13. Köszönetnyilvánítás .....                                                                       | 77 |
| 14. Mellékletek .....                                                                               | 78 |

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>14.1. Melléklet .....</b> | <b>78</b> |
| <b>14.2. Melléklet .....</b> | <b>80</b> |
| <b>14.3. Melléklet .....</b> | <b>83</b> |
| <b>Függelék.....</b>         | <b>84</b> |

## 2. Rövidítések jegyzéke

ECDC – Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (European Centre for Disease Prevention and Control)

ESBL – kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (extended spectrum beta-lactamase)

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemáz (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)

MRSA – methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

NDM – New Delhi metallo-béta-laktamáz (New Delhi metallo-beta-lactamase)

Sars-CoV-2 – súlyos akut légzőszervi szindróma – koronavírus 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2)

VAR modell – vektor autoregresszív modell

VISA – vancomycin mérsékelten érzékeny *Staphylococcus aureus* (vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*)

VRE - vancomycin rezisztens *Enterococcus* (vancomycin resistant *Enterococci*)

WHO – Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

### 3. Bevezetés

Az antibiotikum rezisztencia terjedése az elmúlt években a modern egészségügy egyik legsúlyosabb problémájává nőtte ki magát. Mára számos baktérium esetén figyelhető meg multirezisztencia, emellett a pánrezisztens törzsek is egyre inkább terjedőben vannak. A penicillin 1928-as felfedezését követően számos egyéb antibiotikum fejlesztése indult meg, mely hozzájárult a bakteriális fertőzések sikeres kezeléséhez és a mortalitási ráta ugrásszerű csökkenéséhez. Ezen szerek inkonzekvens és szakszerűtlen használata azonban az antibiotikum rezisztens törzsek megjelenéséhez és terjedéséhez vezetett. (Breijyeh és mtsai, 2020)

A rendelkezésre álló nemzetközi beszámolók és jelentések alapján az elmúlt években csak az USA-ban több mint 2 millió antibiotikum rezisztens kórokozó által okozott fertőzés mellett 29.000 halálesetet regisztráltak, 4,7 milliárd dollárral terhelve az amerikai egészségügyet. Ezzel szemben Európában több mint 33.000 haláleset és több mint 1,5 milliárd dollár többletköltség írható ezen fertőzések számlájára. (De Oliveira és mtsai, 2020) Egyes becslések szerint az antibiotikum rezisztens törzsek okozta fertőzések 2050-re 300 millió ember halálát okozhatják, mely közel 100 billió dollár veszteséget okozhat a világ gazdaságnak. (Munita és mtsai, 2016; O'Neill, 2014)

A kiadások jelentős megnövekedése több tényezőtől tevődik össze: az antibiotikum rezisztens törzsek által okozott fertőzések következtében megnő a kórházban eltöltött napok száma beleértve az intenzív osztályon eltöltött időt, ehhez pedig hozzájárulhatnak olyan faktorok, mint a gépi lélegeztetés, a különféle katéterek gyakori cseréje, a betegek izolálásnak többletköltségei, a rendszeres radiológia vizsgálatok stb. (Wilke és mtsai, 2010)

Mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív baktériumok esetén egyre nagyobb számban jelennek meg multirezisztens törzsek. Multirezisztens kórokozóról beszélünk, amennyiben egy baktérium három vagy több antibiotikum csoport ellen mutat rezisztenciát. Míg a Gram-pozitív baktériumok esetén az egyik leggyakoribb problémát az MRSA (methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*) okozza, mely gyakran nem csak a methicillin ellen, de aminoglycosidok, makrolidok, tetracyclinek, chloramphenicol és a lincosamidok ellen is rezisztens, addig a Gram-negatív baktériumok esetén az *Escherichia coli*, a *Klebsiella pneumoniae*, a *Pseudomonas aeruginosa* és az

*Acinetobacter baumannii* fajok mutatnak leginkább multi- vagy akár pánrezisztenciát. (Nikaido és mtsai, 2009)

A rezisztens törzsek terjedése mára olyan méreteket öltött, hogy az Egészségügyi Világszervezet (WHO) az antibiotikum rezisztenciát az emberiséget veszélyeztető 10 legsúlyosabb probléma közé sorolta. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>) A vizsgálatok és megfigyelések alapján az antibiotikum rezisztencia kialakulásához és terjedéséhez több tényező is hozzájárul. Ezek közé tartozik többek között a helytelen és fokozott antibiotikum felhasználás, a higiéniai szabályok be nem tartása, valamint a nem megfelelő oktatás és a prevenciók törekvések hiánya. Az antibiotikum rezisztencia visszaszorítása olyan komplex feladat, mely több szektor szoros együttműködését igényli. Amennyiben az ezirányú törekvések kudarcot vallanak, a rezisztens kórokozók által okozott fertőzések egyre nagyobb számban járnak hozzá a mortalitási és morbiditási ráta növekedéséhez.

## 4. Irodalmi áttekintés

### 4.1. Az antibiotikumok és az antibiotikum rezisztencia

Az antibiotikumok felfedezése és fejlesztése a 20. század legnagyobb vívmányai közé tartozik. Segítségükkel a súlyos bakteriális fertőzésben szenvedő betegek millióit mentették meg a penicillin 1928-as felfedezése óta. (Uddin és mtsai, 2021) A különböző patogének által okozott fertőzések a korábbi évszázadokban több millió ember halálát okozták. A Justinianus-pestis becslések szerint 100 millió ember életét követelte. (Mohr és mtsai, 2016) A bubópestis 1347 és 1350 között Európa lakosságát megharmadolta. (Ribeiro da Cunha és mtsai, 2019) Az első ismert szamárköhhögés járvány 1578-ban Párizsban okozott nagyszámú megbetegedést és halálozást. (Cherry, 2015) A spanyolnátha az 1918-as pandémia idején 500 millió embert fertőzött meg és becslések szerint legalább 50 millió ember vesztette életét világszerte. (<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/1918-pandemic-history.htm>) Az antibiotikumok felfedezése és tömeges alkalmazása drasztikusan csökkentette a bakteriális fertőzések okozta halálozási rátát, emellett pedig nagyban hozzájárult a modern medicina fejlesztéséhez, az új sebészi eljárások kifejlesztéséhez és sikeres rutinszerű alkalmazásához.

#### 4.1.1. Az első antibiotikumok felfedezése

Az antibiotikum kutatás első nagy úttörője Paul Ehrlich volt, aki 1909-ben munkatársaival kifejlesztette az első hatásos szert, a Salvarsan-t a szifilisz kórokozója, a *Treponema pallidum* ellen. (Bosch és mtsai, 2008; Uddin és mtsai, 2021) A penicillin 1928-as felfedezése után Howard Florey-nek és Ernst Chain-nek 1939-ben sikerült az antibiotikum izolálása (Ligon, 2004; Tan és Tatsumura, 2015; Uddin és mtsai, 2021), majd Dorothy Hodgkin az 1940-es években meghatározta a penicillin molekuláris összetételét röntgenkristallográfia segítségével. (Glusker, 1994; Hutchings és mtsai, 2019; Uddin és mtsai, 2021) Ez az áttörés teret engedett a szintetikus antibiotikumok fejlesztésének. Az 1940-es évektől az 1960-as évek végéig tartó időszak az antibiotikum fejlesztés aranykoraként ismert, mely a streptomycin felfedezésével indult, és a ma használt szerek fele ezekben az években került felfedezésre. (Davies, 2006; Stennett,

2022; Uddin és mtsai, 2021) Bár a legkésőbb felfedezett antibiotikumokat (linezolid, daptomycin és retapamulin) 2000 és 2007 között vezették be a terápiába, kémiai szerkezetüket és antibiotikus hatásukat már a 20. században ismerték. A daptomycin 1987-es felfedezése óta nem sikerült olyan új antibiotikum csoportot előállítani, melyet a klinikai gyakorlatban is alkalmaznának. (Broughton és mtsai, 2016; Silver, 2011)

#### **4.1.2. Az antibiotikum rezisztencia térnyerése és hatása az új antibiotikumok megjelenésére**

Az antibiotikumok felfedezésével és rutinszerű klinikai alkalmazásával jelentősen csökkent a mortalitási és morbiditási ráta. Ezzel párhuzamosan azonban hamar elterjedtek az antibiotikum rezisztens törzsek is. A penicillin 1940-es évekbeli terápiás bevezetését követően 1942-ben négy *Staphylococcus aureus* törzset találtak hospitalizált betegeknél, melyek penicillin rezisztenciát mutattak. (Lobanovska és Pilla, 2017) Az 1960-as évek végére a kórházi és ambuláns *Staphylococcus* fertőzések több mint 80 százaléka volt penicillin rezisztens. A szűk spektrumú penicillinek terápiás használata a nagyszámú rezisztencia miatt jelentősen visszaszorult, így előtérbe került a laktamáz-stabil penicillinek előállítása és használata. Az első félszintetikus, penicillináz-rezisztens penicillinszármazékot, a methicillint 1961-ben mutatták be. (Lowy, 2003) Az első multirezisztensnek tekinthető kórokozót, a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* törzset (MRSA) 1962-ben az Egyesült Királyságban, majd 1968-ban az Egyesült Államokban izolálták (Ventola, 2015), melyek ellen az addig ismert béta-laktám antibiotikumok hatástalannak bizonyultak. Az MRSA leküzdésére induló kutatások 1958-ban, a vancomycin előállításával kezdődtek el. Az eredeti antibiotikumot a *Streptomyces orientalis* nevű talajlakó baktériumot tartalmazó olajból sikerült fermentáció útján izolálni, melyet az eredetileg barna színe miatt „Mississippi Mud”-nak neveztek. (Rubinstein és Keynan, 2014) A vancomycin a Gram-pozitív aerob coccusok és bacillusok ellen fejti ki baktericid hatását, széleskörűen alkalmazható az ezen baktériumok által okozott különböző fertőzések kezelésére. A vancomycin fokozott, gyakran empirikus használata magával hozta a vancomycin rezisztens törzsek elterjedését. Szerzett vancomycin rezisztenciát először egy *Staphylococcus haemolyticus* törzsnél mutattak ki az 1980-as években. (Lowy, 2003) A vancomycin rezisztens *Enterococcus* (VRE) törzsek Európában 1986-ban, az USA-ban 1987-ben jelentek meg. (Levine, 2006) 1997-ben számoltak be először Japánban vancomycinre mérsékelt

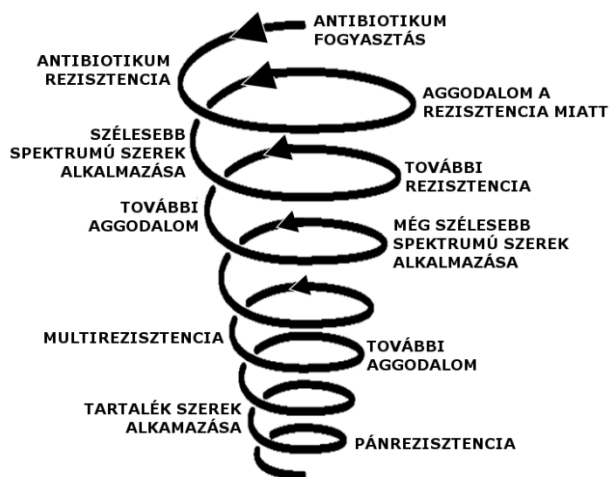
érzékeny *Staphylococcus aureus* törzsekről (Hiramatsu és mtsai, 1997; Lowy, 2003), 1999-ben pedig az Egyesült Államokban is találtak mérsékelten érzékeny (vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*, VISA) törzseket. (Smith és mtsai, 1999)

Az 1950-es években fedezték fel a penicillináz-stabil cephalosporin C-t, melyet számos új, ebbe az antibiotikum csoportba sorolt szer követett. (Bush és Bradford, 2016) A cephalosporinok 1964-ben kerültek be a klinikai gyakorlatba, majd szélesebb spektrumú tagjaik az 1980-as években terjedtek el és az addig ismert béta-laktamáz termelő baktériumok (például ampicillin hidrolizáló TEM-1 és SHV-1-laktamázt termelő *Escherichia coli* és *Klebsiella pneumoniae*) ellen nyújtottak sikeres terápiás lehetőséget. (Paterson és Bonomo, 2005) Túlzott empirikus használatuk azonban a kiterjedt spektrumú béta-laktamáz termelő törzsek (Extended Spectrum Beta-Lactamase, ESBL) megjelenéséhez vezetett. Az első ESBL termelő *Klebsiella pneumoniae* törzset 1983-ban írták le Németországban két évvel a cefotaxim, az első harmadik generációs cephalosporin bevezetése után. (Gniadkowski, 2001) Az ESBL enzimek a korábban már jelenlévő plazmidon kódolt SHV típusú béta-laktamáz mutációjával alakultak ki, majd a későbbiekben további SHV és TEM változatok is elterjedtek. (Gniadkowski, 2001) Az egyre nagyobb számban megjelenő ESBL termelő törzseknek köszönhető a carbapenemek térnyerése a súlyos infekciók empirikus terápiájában. (Sansone és mtsai, 2022) A carbapenemek a legtöbb ismert béta-laktamáz termelésen alapuló rezisztencia mechanizmussal szemben stabilitást mutattak és hatásosnak bizonyultak többek között az ESBL termelő *Klebsiella pneumoniae* és *Escherichia coli* által okozott fertőzések kezelésében. (Lee és mtsai, 2012; Paterson és mtsai, 2004) A carbapenemek fokozódó használata viszont az ezekkel szembeni rezisztenciát biztosító carbapenemázok termelésének megjelenéséhez vezetett. Az első carbapenemáz az IMP-1 volt, melyet 1991-ben mutattak ki Japánban egy *Serratia marcesens* törzsből. (Kato és mtsai, 2020; Meletis, 2016) Ezt követte a VIM-1 1997-es detektálása *Pseudomonas aeruginosa*-ban Olaszországban. (Giani és mtsai, 2012; Meletis, 2016) A rákövetkező években számos újabb carbapenem rezisztencia mechanizmusról számoltak be. Ezek Nyugat-Európában és Észak-Amerikában elsősorban a *Klebsiella pneumoniae* és *Escherichia coli*, míg Közép-, Kelet- és Dél-Európában a *Pseudomonas aeruginosa*, később pedig az *Acinetobacter baumannii* fajok esetén voltak egyre gyakrabban megfigyelhetőek. (Kresken és mtsai, 2020; Lutgring, 2019; Strateva és mtsai, 2019) A carbapenem rezisztens Gram-negatív törzsek ellen az antibiotikum választás igen nehéz, mivel a legtöbb esetben hatástalannak bizonyulnak mind a fluorokinolonok, mind az

aminoglycosidok, illetve a carbapenem rezisztencia miatt a legtöbb béta-laktám antibiotikum is. Ennek köszönhető a polymyxinek újbóli alkalmazása, valamint az új béta-laktám antibiotikumok (ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam és cefiderocol) bevezetése az ezen törzsek által okozott fertőzések terápiájába. (Meletis, 2016; Sansone és mtsai, 2022; Shields és mtsai, 2017)

#### 4.2. Az antibiotikum rezisztencia spirál

Az elmúlt években tehát egyre nagyobb számban jelentek meg multirezisztens törzsek, melyek több antibiotikum csoport ellen rendelkeznek rezisztencia mechanizmusokkal. A multirezisztens kórokozók jelenléte következtében egyre gyakoribb jelenség az empirikus antibiotikum terápia sikertelensége, mely fokozza a kedvezőtlen kimenetel (elhúzódó betegség, halálozás) kockázatát. Ezen törzsek terjedése tehát az empirikus antibiotikum választást a szélesebb spektrumú szerek irányába tolja el,



1. ábra: Az antibiotikum rezisztencia spirál

így az antibiotikum kiválasztásában a racionális és evidencia alapú döntések mellett egyre nagyobb szerepet játszik a hatástalanságtól való félelem is. (Llor és Bjerrum, 2014) A szélesebb spektrumú szerek egyre gyakoribb használata a szelekciós nyomás révén kedvez a rezisztens törzsek kialakulásának, melynek köszönhetően a még szélesebb spektrumú antibiotikumok használata fokozódik. (1. ábra) A fenti öngerjesztő folyamat az antibiotikum rezisztencia spirál, melynek létezését először Carlet és munkacsoportja vetették fel. (Carlet és mtsai, 2004)

#### 4.2.1. A rezisztencia spirál a Gram-negatív baktériumok esetében

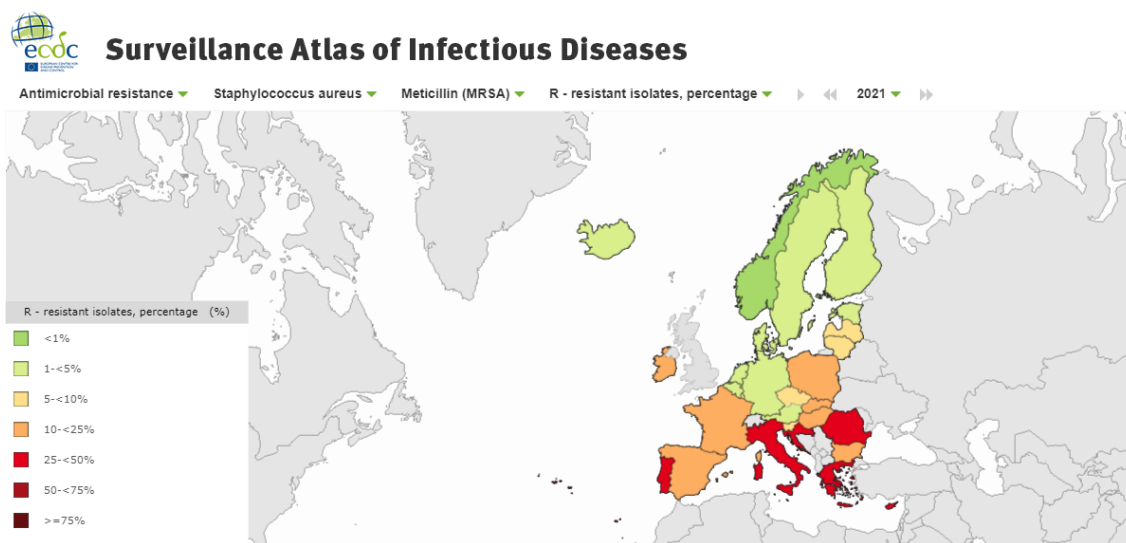
Mára a járóbeteg ellátásban az ampicillin/amoxicillin monoterápiát felváltották ezen szerek laktamáz gátlóval védett kombinációi (amoxicillin+klavulánsav, ampicillin+sulbactam), illetve a második generációs cephalosporinok (cefaclor, cefuroxim). Ettől nem függetlenül, kórházi körülmények között az elsődlegesen választott szerek közé a harmadik generációs cephalosporinok kerültek. A cephalosporin felhasználás a cephalosporin rezisztencia (például ESBL termelés miatti) terjedéséhez vezet, melynek köszönhető a carbapenemek fokozott alkalmazása már az empirikus terápiában is. Ez idővel a carbapenem rezisztens törzsek megjelenését és egyre szélesebb körű előfordulását hozta magával, melyre válaszul nő a colistin felhasználás, melyet a colistin rezisztens baktériumok megjelenése követ. Ezen törzsek gyakran minden forgalomban lévő antibiotikummal szemben rezisztenciát mutatnak, tehát panrezisztensek. Az antibiotikum rezisztencia spirál elsődleges hajtóereje tehát az antibiotikum hatástalanságától való félelem és az ebből eredő preferencia az egyre szélesebb spektrumú szerek iránt. (Laake és mtsai, 2017; Machowska és Stålsby Lundborg, 2018)

#### 4.3. A multirezisztens baktériumok megjelenése és terjedése

Az első multirezisztens fajok az enterális baktériumok közül kerültek ki: 1957-ben Japánban mutattak ki több multirezisztens *Shigella* törzset (Levy és Marshall, 2004; Watanabe, 1963), míg Közép-Amerikában az 1950-es évek végétől kezdve találtak retrospektív vizsgálatok során több multirezisztens *Escherichia coli*, *Shigella* és *Salmonella* izolátumot. (Levy, 2001; Olarte, 1983) Bár az antibiotikum rezisztencia mára globális problémává vált, a rezisztens törzsek előfordulása nem egyenlő arányban oszlik meg az országok között. A European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) beszámolója alapján nagyobb arányban fordulnak elő antibiotikum rezisztens törzsek azokban az országokban, ahol összességében magasabb az antibiotikum felhasználás, így például Dél-Európában. (ECDC, 2018; ECDC 2021; Machowska és Stålsby Lundborg, 2018)

### 4.3.1. MRSA

A *Staphylococcus aureus* az egyik leggyakrabban izolált baktérium, mely az emberi bőr tünetmentes kolonizációja mellett számos fertőzést, legsúlyosabb esetben letális kimenetelű sepszist idézhet elő. A methicillin klinikai bevezetését követően rövid időn belül megjelentek a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek, melyek mind a penicillinekkal, mind az egyéb béta-laktám típusú antibiotikumokkal szemben rezisztensek. (David és Daum, 2010; ECDC, 2018) Az MRSA előfordulási aránya az Amerikai Egyesült Államokban 2,1 százalékról 35 százalékra nőtt 1975 és 1991 között. (Diekema és mtsai, 2001; Panlilio és mtsai, 1992) 2001-re ez az arány 57 százalékra emelkedett és nagyobb arányban fordultak elő rezisztens törzsek az USA déli államaiban. (Boucher és Corey, 2008) Míg Délkelet-Ázsiában az MRSA előfordulási aránya 2000 és 2016 között 20-30 százalék között mozgott, Kelet-Ázsiában ez az arány elérte a 40 százalékot. (Lim és mtsai, 2019) Tunéziában 2005 előtt az MRSA prevalenciája 12-18 százalék között volt megtalálható, míg az utóbbi években elérte a 41-46 százalékot. Dél-Afrikában ezzel szemben jelentős csökkenés volt tapasztalható, 2011-re az MRSA előfordulása 36 százalékról 24 százalékra szorult vissza, mely feltehetőleg a hatékony infekciókontrollnak volt köszönhető. (Falagas és mtsai, 2013) Európában a 2017-es adatokat tekintve az MRSA előfordulási aránya 1 és 44,4 százalék között mozgott, összességében azonban az előző évekkel ellentétben csökkenő tendencia jellemző az országok harmadánál. (ECDC, 2018)

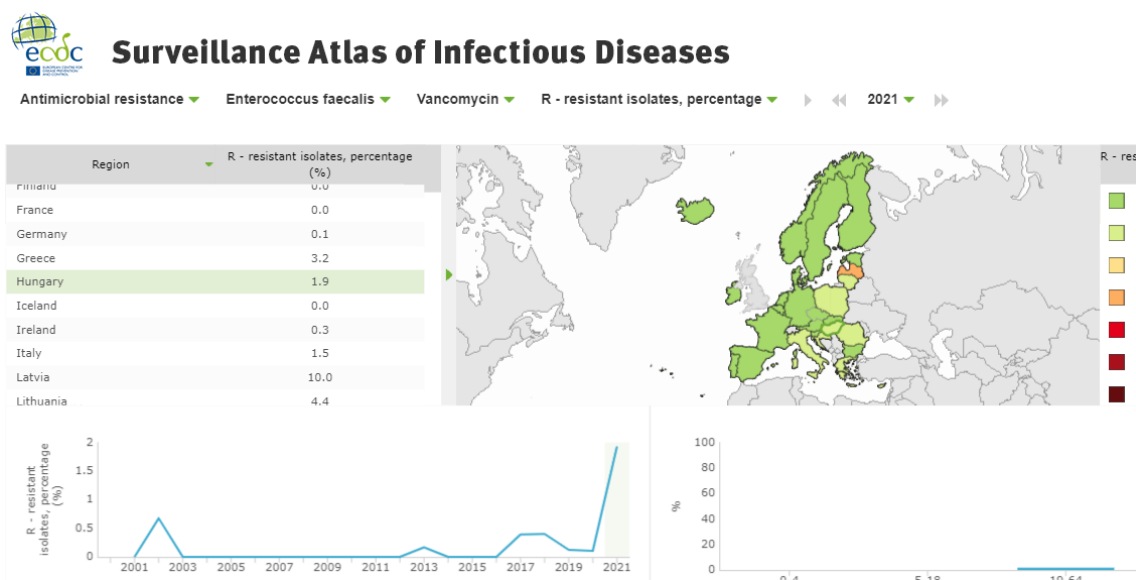


2. ábra: Az MRSA előfordulása 2021-ben

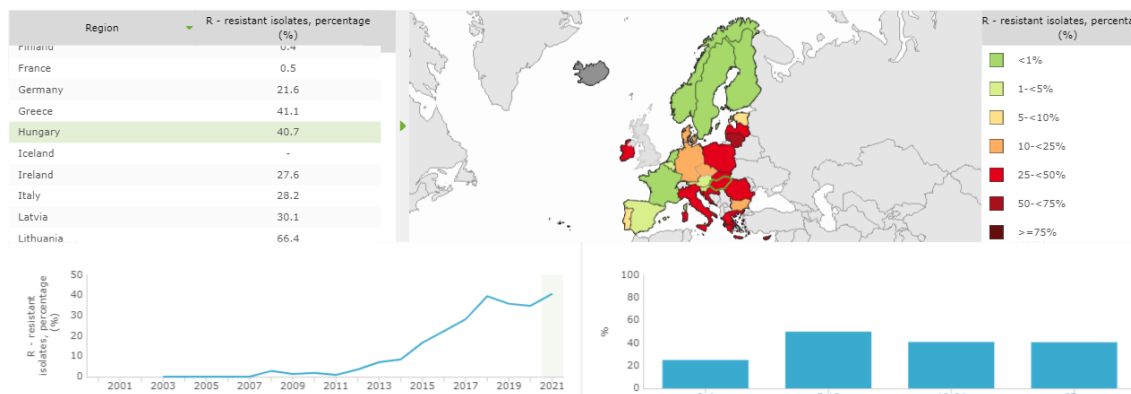
(Forrás: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>)

### 4.3.2. VRE

A vancomycin rezisztens *Enterococcus* törzsek (VRE) az 1990-es években az Egyesült Államokban, majd a 2000-es években Európában terjedtek el egyre nagyobb számban. Németországban az első VRE törzseket berlini kórházak és egy májtranszplantációs centrum intenzív osztályain izolálták 1990-ben. (Werner és mtsai, 2020) Míg az USA-ban 2009 és 2010 között a klinikai izolátumok 35,5 százalékában mutatták ki a VRE-t, addig ez az arány Kanadában 2007 és 2011 között csak 6 százalék volt. (O'Driscoll és Crank, 2015; Sievert és mtsai, 2013) Európában a VRE prevalenciája 2014-ben 10,4 százalék volt, ez a szám 2017-re 14,9 százalékra emelkedett. (ECDC, 2018) A két legjelentősebb *Enterococcus* species közül az *Enterococcus faecium* felelős nagyobb arányban a vancomycin rezisztenciáért. Míg Németországban 2016-ban a regisztrált 428 *Enterococcus faecalis* mintából mindegyik vancomycin érzékenynek bizonyult, addig a 317 *Enterococcus faecium* izolátum 24 százaléka rezisztenciát mutatott. (<https://www.p-e-g.org/resistenz/database/>) Magyarországon 2021-ben a vancomycin rezisztens *Enterococcus faecalis* előfordulási aránya 1,9 százalék, az *Enterococcus faecium* törzseké pedig 40,7 százalék volt. (3. és 4. ábra) (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>)



3. ábra: A vancomycin rezisztens *Enterococcus faecalis* előfordulása 2021-ben Magyarországon  
(Forrás: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>)



4. ábra: A vancomycin rezisztens *Enterococcus faecium* előfordulása 2021-ben Magyarországon  
(Forrás: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>)

## 4.3.3. ESBL-termelő baktériumok

Az első ESBL termelő klinikai izolátumokat 1983-ban mutatták ki Németországban *Serratia marcescens* és *Klebsiella pneumoniae*, míg 1985-ben *Klebsiella ozaenae* esetén. (Bush és mtsai, 2020; Gniadkowski, 2001; Kliebe és mtsai, 1985; Knothe és mtsai, 1983) Franciaországban 1986-ban 54 betegnél mutattak ki ESBL termelő törzseket. Ezen izolátumok három különböző intenzív osztályról származtak és további négy osztályra terjedtek át, ezzel az első ESBL termelő okozta dokumentált kórházi járványt okozva. (Brun-Buisson és mtsai, 1987; Paterson és Bonomo, 2005) Az 1990-es évek elején Franciaországban egyre nagyobb arányban terjedtek el az ESBL termelő *Klebsiella pneumoniae* törzsek. A hatékony infekciókontrollnak köszönhetően ez az arány az 1990-es évek végére szignifikáns csökkenésnek indult. (Lucet és mtsai, 1999; Paterson és Bonomo, 2005) 1994 júniusa és 1995 júniusa között öt európai ország (Belgium, Franciaország, Portugália, Svédország és Spanyolország) 18 kórházának 9166 Gram-negatív izolátumát vizsgálták. Míg Portugáliában az ESBL termelő *Klebsiella* fajok előfordulási aránya 34 százalék, addig Svédországban csak 3 százalék volt. (Hanberger és mtsai, 1999; Paterson és Bonomo, 2005) Kínában 1988-ban mutattak ki először SHV-2-t tartalmazó *Klebsiella pneumoniae*-t. (Jacoby és mtsai, 1988) A plazmidon kódolt TEM és SHV típusú enzimek mellett további ESBL-ek jelentek meg idővel, melyek közül a CTX-M típusú enzimek terjedtek el leginkább. (Bonnet, 2004; Rossolini és mtsai, 2008) Elsőként 1989-ben Németországban mutattak ki cefotaxim

rezisztens *Escherichia coli* törzset, mely a TEM és SHV típusoktól eltérő ESBL-t termelt. Ez a CTX-M-1 elnevezést kapta a cefotaxim ellen mutatott gyors hidrolitikus aktivitása miatt. (Bauernfeind és mtsai, 1990; Bonnet, 2004) Ezzel párhuzamosan Dél-Amerikában számos cefotaxim rezisztens *Salmonella* törzset izoláltak. (Bauernfeind és mtsai, 1992; Bonnet, 2004) 1990-ben olyan *Salmonella* törzset vizsgáltak Argentínában, melynek kiterjedt spektrumú béta-laktamáza a CTX-M-1-hez képest bizonyos fokú eltérést mutatott az aminosav sorrendjében. Ez a CTX-M-2 nevet kapta. (Bauernfeind és mtsai, 1996; Bonnet, 2004) Mára 40 CTX-M, 243 különböző TEM és 228 SHV típusú ESBL ismert. (Castanheira és mtsai, 2021) A TEM és SHV típusú béta-laktamázok visszaszorulóban vannak, jelenleg a CTX-M típusú enzimek a leggyakoribb ESBL-ek mind *Escherichia coli*, mind *Klebsiella pneumoniae* által okozott fertőzések esetében. Magyarországon elősorban a CTX-M-15 típusú ESBL-t termelő törzsek terjedtek el az emberi megbetegedésekben. (Livermore és mtsai, 2007; Tóth és mtsai, 2022)

#### 4.3.4. Carbapenem rezisztencia

A Gram-negatív baktériumok által termelt carbapenemázok az Ambler klasszifikáció szerinti A, B és D osztályba tartozó enzimek, melyek a carbapenem antibiotikumokat képesek hatástalanítani azok hidrolizálásával. Az A és D osztályba tartozó enzimek szerin béta-laktamázok, míg a B osztály képviselői az úgynevezett metallo-béta-laktamázok. (Bonomo és mtsai, 2018; Cui és mtsai, 2019) Az Ambler A osztályba tartozó *Klebsiella pneumoniae* carbapenemáz enzimét (KPC) elsőként 1996-ban Észak-Karolinában mutatták ki. (Chen és mtsai, 2014; Yigit és mtsai, 2001) Ezt követően 1997 és 2001 között New York több kórházában is találtak KPC-t tartalmazó izolátumokat. (Munoz-Price és mtsai, 2013) Kanadában elsőként 2008-ban Torontóban jelent meg KPC termelő *Klebsiella pneumoniae*. (Munoz-Price és mtsai, 2013; Pillai és mtsai, 2009) Az első KPC enzimét termelő izolátumokat Skóciában 2003-ban *Enterobacter spp.*, míg 2007-ben *Klebsiella pneumoniae* esetén jegyezték fel. (Livermore és mtsai, 2008; Munoz-Price és mtsai, 2013; Woodford és mtsai, 2008) Emellett Európa számos országában fordultak elő olyan fertőzések, melyekért KPC-t termelő Gram-negatív baktériumok voltak felelősek. (Munoz-Price és mtsai, 2013) Bár leggyakrabban *Klebsiella* fajok termelnek KPC enzimét, emellett többek között *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* törzseknél is mutattak ki KPC típusú béta-laktamázt. (Chen és mtsai, 2014) Európában Görögországban és

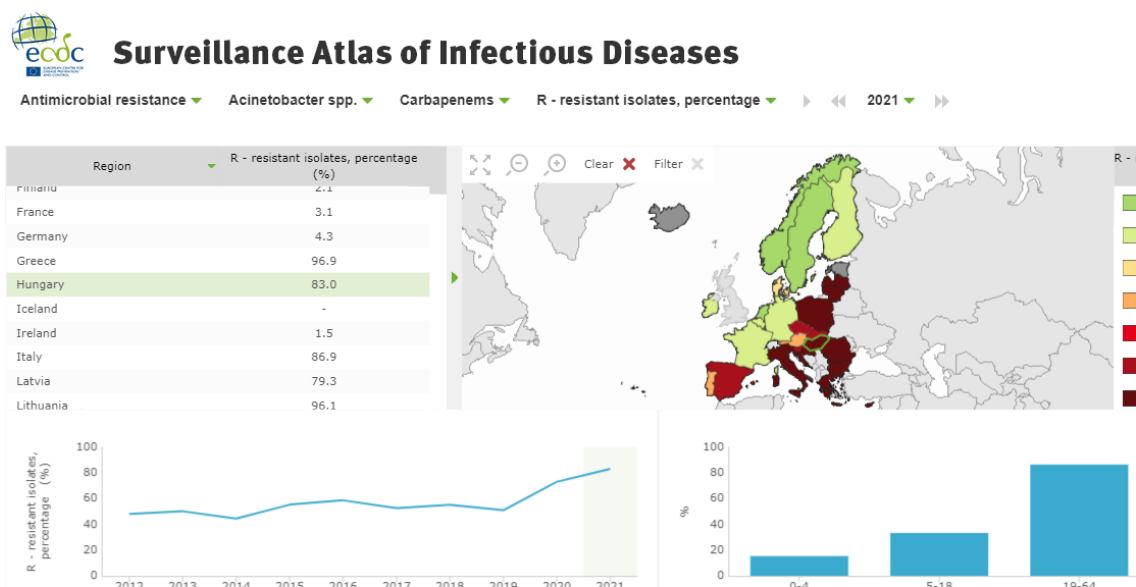
Olaszországban, míg Latin-Amerikában Kolumbiában és Argentínában, valamint Izraelben fordulnak elő endémiásan KPC termelő törzsek által okozott fertőzések. (Munoz-Price és mtsai, 2013; Nordmann és mtsai, 2009; Nordmann és Poirel, 2014)

A metallo-béta-laktamázok elsősorban az Enterobacterales rend tagjai és *Pseudomonas aeruginosa* által termelt enzimek, melyek a béta-laktám típusú antibiotikumokat képesek hatástalanítani. A csoport legjelentősebb képviselői a VIM, IMP és a New Delhi metallo-béta-laktamáz (NDM). Az első ismert NDM-et tartalmazó *Klebsiella pneumoniae*-t 2008-ban izolálták Svédországban egy olyan beteg vizeletmintájából, aki 2007 végén Ludhianában és New Delhiben került kórházi felvételre gluteális fekély és húgyúti fertőzés miatt. (Wei és mtsai, 2015; Yong és mtsai, 2009) Az elmúlt években NDM termelő baktériumokat elsősorban Pakisztánban, Indiában és Sri Lankán mutattak ki. (Nordmann és mtsai, 2011; Nordmann és Poirel, 2014) Európában az Egyesült Királyságban izoláltak több esetben NDM termelő Enterobacterales rendbe tartozó fajokat. (Nordmann és Poirel, 2014; Struelens és mtsai, 2010) Emellett a balkáni országokban is halmozottan sikerült ezeket a béta-laktamázokat kimutatni. Az eddigi tanulmányok alapján azonban mára a világ minden táján előfordulnak New Delhi metallo-béta-laktamázt termelő törzsek. (Berrazeg és mtsai, 2014; Nordmann és Poirel, 2014) IMP-t termelő törzseket – főleg *Acinetobacter baumannii* és *Pseudomonas aeruginosa* - nagy számban mutattak ki Ausztráliában, Kínában, Tajvanon és Japánban. (Walsh és mtsai, 2005) Ezzel szemben a VIM termelő törzsek – dominánsan *Pseudomonas aeruginosa* - főleg európai országokban (Olaszország, Görögország, Egyesült Királyság, Franciaország) terjedtek el. (Walsh és mtsai, 2005)

Az Ambler klasszifikáció D osztályába az OXA-típusú béta-laktamázok tartoznak. Ezeket az enzimeket elsősorban *Acinetobacter baumannii* és az Enterobacterales rendbe tartozó fajok termelik és okoznak többek között carbapenem rezisztenciát. (Pitout és mtsai, 2019) Filogenetikai szempontból két csoportba oszthatjuk őket: az első csoportba tartozó enzimek főleg *Acinetobacter baumannii* izolátumokban fordulnak elő és négy további alcsoportjuk van. Ezek az OXA-23, OXA-24/40, OXA-51 és OXA-58-típusú béta-laktamázok. A második csoportba az OXA-48 típusú enzimek sorolhatóak, melyeket elsősorban az Enterobacterales rend képviselőiben mutattak ki. (Nordmann és Poirel, 2014; Pitout és mtsai, 2019; Poirel és mtsai, 2012) Az OXA-48 típusú béta-laktamázt termelő baktériumok Törökországban mára endémiásan fordulnak elő, emellett Észak-Afrikában is több alkalommal izoláltak ezen béta-laktamázokat termelő törzseket. (Bonomo és mtsai, 2018; Nordmann és Poirel, 2014; Pitout és mtsai,

2019; Poirel és mtsai, 2012) Az eddigi tanulmányok alapján OXA-48 típusú béta-laktamázokat csak az Enterobacterales rend képviselői termelnek, KPC és NDM típusú enzimeket azonban egyéb Gram-negatív baktériumokban is kimutattak. (Nordmann és Poirel, 2014)

Magyarországon a carbapenem rezisztencia dominánsan *Acinetobacter baumannii* és *Pseudomonas aeruginosa* esetén fordul elő. Míg 2012-ben a rezisztens törzsek előfordulási aránya 48 és 27,5 százalék volt, addig 2021-re ez az arány 83 és 34 százalékra emelkedett. (5. ábra) (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>) A carbapenem rezisztens *Klebsiella pneumoniae* a dél-európai államokban (Bulgária, Görögország, Olaszország) és Romániában dominál, bár megjelent és terjed hazánkban is. 2021-ben a carbapenem rezisztens *Escherichia coli* előfordulási aránya Európa egyik vizsgált országában sem lépte át a 2 százalékot. (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>)



5. ábra: A carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* előfordulása Magyarországon 2021-ben (Forrás: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>)

#### 4.3.5. COVID-19 pandémia és az antibiotikum rezisztencia

2019 végén Wuhanban jelent meg a Sars-CoV-2 jelzésű koronavírus, mely rövid időn belül a modern világ legsúlyosabb pandémiáját váltotta ki és súlyos légzőszervi megbetegedéseket okozva milliók haláláért tehető felelőssé. (Livermore, 2021) A bakteriális szuperinfekciótól való félelem miatt a kórházban kezelt betegek jelentős arányban kaptak - gyakran profilaktikus - antibiotikum terápiát. Egyes tanulmányok szerint a hospitalizált betegek 72 százaléka kapott fluorokinolon, béta-laktám vagy makrolid típusú antibiotikumokat, azonban az esetek jóval kisebb, körülbelül 8 százalékában volt bakteriális koinfekció megfigyelhető. (Livermore, 2021; Rawson és mtsai, 2020) Egy 2020-as kínai vizsgálatban a hospitalizált COVID-19 pozitív betegek 71 százaléka kapott antibiotikumot, azonban az esetek csupán 1 százalékában volt bakteriális koinfekció kimutatható. (Lucien és mtsai, 2021; Tiri és mtsai, 2020) Iránban több lélegeztetett betegnél is kimutattak bakteriális szuperinfekciót, melyet a legtöbb esetben multirezisztens *Acinetobacter baumannii* és *Staphylococcus aureus* idézett elő. (Ghosh és mtsai, 2021; Sharifipour és mtsai, 2020) A pandémia alatt több tanulmány is a multirezisztens baktériumok fokozott előfordulását igazolta. Egy olasz kórház intenzív osztályán a carbapenem rezisztencia aránya az Enterobacterales rendbe tartozó törzsek között 6,7 százalékról 2020 tavaszára 50 százalékra emelkedett. (Lai és mtsai, 2021; Tiri és mtsai, 2020) Franciaországban NDM-5 típusú béta-laktamázt termelő *Escherichia coli*-t izoláltak hat COVID-19 pozitív betegnél. (Farfour és mtsai, 2020; Lai és mtsai, 2021) Egy wuhani vizsgálat során 102 hospitalizált betegből vett mintából 159 patogént izoláltak. Az esetek 35,8 százalékában *Acinetobacter baumannii*; 30,8 százalékában *Klebsiella pneumoniae* volt kimutatható. Ezen törzsek carbapenem rezisztenciája 91,2 és 75,5 százalék volt. (Lai és mtsai, 2021; Li és mtsai, 2020) Jelenlegi állás szerint a COVID-19 pandémia hozzájárult az antibiotikum rezisztens törzsek további terjedéséhez a bakteriális koinfekcióktól való félelem miatti fokozott antibiotikum felhasználás révén. (Pulingam és mtsai, 2022)

#### 4.4. Az antibiotikum fogyasztás és rezisztencia közötti kapcsolat vizsgálata

Az antibiotikumok felfedezésének köszönhetően sikeresen kezelhetővé váltak a súlyos, sok esetben letális kimenetelű bakteriális fertőzések. Ezen szerek túlhasználata azonban a szelekciós nyomás révén az antibiotikum rezisztens törzsek megjelenéséhez

vezetett. (Goossens, 2009; Kim és mtsai, 2018; Pulingam és mtsai, 2022) A rezisztencia mechanizmusok kialakulásában, illetve terjedésében olyan tényezők is szerepet játszanak, mint például az adott antibiotikum nem megfelelő dozírozása vagy a terápia időtartamának helytelen megválasztása. Az antibiotikum kezelés által kiváltott szelekciós nyomás következtében olyan gének aktiválódhatnak a baktériumokban, melyek a rezisztencia mechanizmusokért felelnek. Ezek a törzsek képesek rezisztencia génjük továbbadására, ezáltal pedig tovább nő a rezisztens baktériumok száma. (Pulingam és mtsai, 2022) A rezisztens törzsek jelenléte magával vonja az elhúzódó kórházi kezelés és a koinfekciók kockázatának növekedését, illetve hozzájárul a mortalitási ráta emelkedéséhez is. (López-Lozano és mtsai, 2000; Tan és mtsai, 2022) A rezisztens kórokozók által okozott járványok visszaszorításában ezzel szemben jelentős szerepet játszhat a széles spektrumú antibiotikumok használatának korlátozása. (Dennesen és mtsai, 1998) Az antibiotikum fogyás és a rezisztens törzsek megjelenése tehát szoros összefüggésben van egymással.

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggések elemzésére klasszikus statisztikai módszerek segítségével számos próbálkozás történt az elmúlt években, a leggyakrabban lineáris regresszióval, illetve korrelációs elemzésekkel. Mivel azonban ezen adatsorokban az adatpontok nem függetlenek egymástól, hiszen az adott hónapban detektált rezisztencia adatokat befolyásolja az előző hónapokban mért antibiotikum rezisztencia alakulása is, a fenti adatok megsértik az adatpontok függetlenségével kapcsolatos előfeltételt, így az említett klasszikus statisztikai módszerek, mint például a lineáris regresszió nem alkalmasak ezen összefüggések vizsgálatára és helyes interpretálására. (López-Lozano és mtsai, 2000; Monnet és mtsai, 2001)

#### **4.4.1. Az idősor-analízis**

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának pontos elemzésére az idősor-analízis nyújt lehetőséget. Az idősor-analízis eredetileg a közgazdaságtanban volt használatos a sztochasztikus folyamatok vizsgálatára. (Box és Jenkins, 1976) 1976-ban Box és Jenkins fejlesztették ki az autoregresszív integrált mozgóátlag modellt (ARIMA), melynek segítségével lehetőség nyílt egy változó időbeli viselkedésének, valamint a közelmúltban történt hirtelen változásának vizsgálatára. (López-Lozano és mtsai, 2000) Az idősorok rendszeres időközönként mért, időben változó értékű adatok összességei. Az

adatpontokat rendszeresen, meghatározott időközönként (például naponta, hetente, havonta stb.) rögzítik. (<https://www.tableau.com/learn/articles/time-series-analysis#definition>) A klasszikus módszerekkel ellentétben az idősor-analízis figyelembe veszi a vizsgált adatok közötti lehetséges összefüggéseket, valamint az adatsorok időbeli változását és ezek összefüggését is. Segítségével egyéb, az idősort esetlegesen befolyásoló tényezők is elemezhetőek. (Helfenstein, 1996; López-Lozano és mtsai, 2000)

#### **4.4.2. Dinamikus regresszió**

A dinamikus regresszió során a függő és független változó közötti kapcsolatot, valamint az összefüggés erősségét lehet vizsgálni. A módszer előnye, hogy egyszerre több független változó hatása is vizsgálható egyazon függő változó mellett. A lineáris regresszióval szemben a független változó idősor nem csak nulla időpontban, hanem különböző múltbeli eltolással is megjelenik a vizsgált modellben. (<http://www.statisticssolutions.com/what-is-linear-regression/>) A lineáris regresszióval szemben a dinamikus regressziós modellekben nem csak a függő változót, hanem annak a késleltetéssel eltoló múltbeli értékeit is alkalmazhatjuk, így az időben eltoló hatás is kimutatható. (Pankratz, 1991) A lineáris transzfer modellt (dinamikus regressziót) használva több tanulmány is megerősítette az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti feltételezett összefüggést. (Aldeyab és mtsai, 2008; Gharbi és mtsai, 2015; Kaier és mtsai, 2009) Fontos azonban figyelembe venni azt is, hogy a fokozott antibiotikum felhasználás következtében megnövekedhet a rezisztens törzsek előfordulása, ami idővel az adott antibiotikum alkalmazásának csökkenését vonhatja maga után, a fentebb leírt hatástalanságtól való félelem és más szerek választása miatt. Mivel a dinamikus regresszióban a függő (ok) és független (okozat) változó előre meghatározott, így ezen reciprok összefüggések vizsgálata nem lehetséges.

#### **4.4.3. Vektor autoregresszív modell**

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának vizsgálatára ezek alapján olyan statisztikai módszerre van szükség, ahol a változók függő és független mivolta előre nem meghatározott. A vektor autoregresszív modellek (VAR) lehetővé teszik az összes változó egy időben történő vizsgálatát és a köztük lévő, akár kétirányú összefüggés leírását. (Ito és mtsai, 1998; Lütkepohl, 2005) Ezekben a modellekben

minden vizsgált idősor a saját és a többi változó késleltetett értékeinek a lineáris függvénye. A VAR modellek képesek előre jelezni a változók jövőbeli értékeit és alkalmasak a vizsgált idősorok együtt mozgásának elemzésére. ([http://eta.bibl.u-szeged.hu/5089/1/EFOP343\\_PISE\\_6\\_VAR\\_olvas%C3%B3lecke.pdf](http://eta.bibl.u-szeged.hu/5089/1/EFOP343_PISE_6_VAR_olvas%C3%B3lecke.pdf)) A VAR modellek az egyéb regressziós modellekkel szemben lehetőséget nyújtanak azon összefüggések vizsgálatára, melyeknél egyszerre két vagy több idősor befolyásolja egymást, valamint képesek a kétirányú összefüggések értelmezésére. Ezen modellek segítségével lehetőség nyílik az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggések pontos elemzésére, valamint a közöttük lévő kapcsolat jövőbeli alakulása is megjósolható. Az eredmények klinikai gyakorlatba való átültetése segíthet az antibiotikum felhasználás racionalizálásában és a rezisztens törzsek számának visszaszorításában.

## 5. Célkitűzés

Az antibiotikum rezisztencia terjedése elleni hatásos fellépéshez szükséges az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának jobb megértése. A két változó közötti összefüggések statisztikai módszerekkel történő vizsgálata lehetőséget ad az antibiotikum fogyás és ellene kialakult rezisztencia közötti szoros kapcsolat további elemzésére, a rezisztencia elterjedésében vezető szerepet játszó baktériumok felkutatására, valamint a két változó közötti összefüggés jövőbeli alakulásának előrejelzésére, melynek segítségével olyan szakmai irányelvek dolgozhatóak ki, melyek elősegíthetik az antibiotikum rezisztens törzsek által okozott fertőzések visszaszorítását.

A kutatásunk során az alábbi célokat tűztük ki:

1. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának vizsgálata arra alkalmas statisztikai módszerekkel. Az összefüggések reciprok hatásának elemzése.
2. A feltételezett rezisztencia spirál vizsgálata Gram-negatív baktérium esetén, kiemelve a rezisztencia spirál lépcsőit meghatározó törzseket.
3. A dinamikus regressziós és VAR modellek eredményeinek összehasonlítása.
4. A rezisztencia spirál időbeli evolúciójának vizsgálata 2015 és 2019 között.

## 6. Anyagok és módszerek

### 6.1. Adatgyűjtés

#### 6.1.1. Vizsgálati időtartam és a vizsgált antibiotikumok

Munkánk során az 1667 ágygal rendelkező Debreceni Egyetem antibiotikum felhasználás és rezisztencia adatait elemeztük. A vizsgálati periódus 2004 októbere és 2019 decembere közötti időtartamot ölelte fel.

Összegyűjtöttük az összes ATC J01 (szisztémás antibakteriális szerek) csoportba tartozó szer fogyasztását havi bontásban. Az antibiotikum fogyasztást a WHO ajánlása alapján számított definiált napi dózisok (defined daily dose, DDD) számával fejeztük ki, amit 100 ápolási napra vonatkoztatva standardizáltunk. Az elemzések során a cephalosporinok, ezen belül elkülönítve a 3. generációs cephalosporinok külön, a carbapenemek, az aminoglycosidok, a fluorokinolonok és a colistin fogyasztását elemeztük.

#### 6.1.2. A vizsgált baktériumok

Ezzel párhuzamosan nyomon követtük - szintén havi bontásban - a 3. generációs cephalosporin rezisztens *Escherichia coli*, a 3. generációs cephalosporin rezisztens *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca* együtt), a ceftazidim rezisztens *Pseudomonas aeruginosa*, a carbapenem rezisztens *Escherichia coli*, a carbapenem rezisztens *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca* együtt), a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* és carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* okozta fertőzések incidencia denzitását 1000 ápolási napra vonatkoztatva. Egy betegnél több pozitív eredmény esetén csak egy mintát vettünk figyelembe. A 3. generációs cephalosporin rezisztens *Escherichia coli*, a 3. generációs cephalosporin rezisztens *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca* együtt) és a ceftazidim rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* adatokból képeztük a 3. generációs cephalosporin rezisztens Gram-negatív baktériumok csoportot, illetve a carbapenem rezisztens *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca* együtt), a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* és a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* adatokból a carbapenem rezisztens

Gram-negatív baktériumok csoportot. Az *Acinetobacter baumannii* esetében a cephalosporin rezisztencia vizsgálatát nem ajánlja az EUCAST, így ez nem szerepel az elemzésekben. Ugyancsak kihagytuk a carbapenem rezisztens *Escherichia coli*-t az elemzésekből, mert a teljes 15 éves vizsgálati időszak alatt tíznél kevesebb izolátumot találtunk.

### **6.1.3. Az elemzések első lépései**

Ezek az adatok egy hipotetikus antibiotikum rezisztencia spirált rajzolnak ki: cephalosporin felhasználás – cephalosporin rezisztencia, cephalosporin rezisztencia – carbapenem felhasználás, carbapenem felhasználás – carbapenem rezisztencia, carbapenem rezisztencia – colistin felhasználás, colistin felhasználás – colistin rezisztencia.

Az első elemzés során 2004. október és 2016. augusztus közötti adatokat elemeztünk ezen feltételezett rezisztencia spirál mentén. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggést az összes felsorolt Gram-negatív baktériumra együttesen, majd fajonként is megvizsgáltuk. A vizsgálat első felében antibiotikum felhasználás – rezisztencia és rezisztencia – antibiotikum felhasználás adatkárokat vizsgáltunk. A legegyszerűbb modellekben páronként vizsgáltuk a változók egymásra gyakorolt hatását, majd az aminoglycosid és a fluorokinolon fogyasztás változókkal kiegészített modelleket képeztünk annak érdekében, hogy ezek hatására kontrollált modelleket építsünk.

## **6.2. Idősor-analízis**

### **6.2.1. Dinamikus regresszió**

Az idősor-analízishez kétféle módszert alkalmaztunk. A dinamikus regressziós modellekben a 0-6 hónappal korábbi értékek (lag) hatását teszteltük, egyszerű kétváltozós, illetve az aminoglycosid és a fluorokinolon fogyasztás változókkal kiegészített modellekben. A modellek az Eviews 3.1 szoftver segítségével készültek (Quantitative Micro Software, Irvine, CA). A modellépítésnél figyelembe vettük a Pankratz, illetve López-Lozano és munkatársai által leírt alapelveket. A nem-szignifikáns lag-ek lépésről lépésre történő elvetésével jutottunk el a megfelelő modellig. A modell

diagnosztikai vizsgálata során a reziduálisok normalitását (Jarque - Bera teszt) és autokorrelációját (Ljung - Box teszt, Breusch – Godfrey teszt) teszteltük. A modellt megfelelőnek tekintettük, ha a reziduálisok normál eloszlást mutattak és közöttük autokorreláció nem volt megfigyelhető.

### 6.2.2. Vektor autoregresszív modellek

A VAR modelleket az R statisztika környezetben építettük a vars, a seastests és az fUnitRoots programcsomagok segítségével. (Pfaff, 2008) Először a szezonális (éves), a trend vagy az egységgyök jelenlétét vizsgáltuk minden egyes változónál Dickey-Fuller teszt segítségével. Ha egy változónál megfigyelhető volt trend vagy szezonális jelenléte, erre kontrolláltunk a modellben (hozzáadtunk egy trend és/vagy egy szezonális változót). Az optimális lag kiválasztása az Akaike információs kritérium alapján történt. Amennyiben az így javasolt lag hibás modellt eredményezett, azon legkisebb lag-et fogadtuk el, amely érvényes modellhez vezetett. A modelldiagnosztika a dinamikus regresszióhoz hasonlóan történt. A VAR modellek esetében az egyes változópárok közötti összefüggés vizsgálatát impulzus-válasz függvények segítségével végeztük. Ez a modellen belül két kiválasztott változó (impulzus változó és válasz változó) között vizsgálja az ok-okozati összefüggéseket olyan módon, hogy az impulzus változót egységnivel megnövelve sokkot adva a rendszernek megfigyeljük a válasz változó változását egy adott időintervallumon belül, mely a mi esetünkben 12 hónap volt. A 95%-os konfidencia-intervallumokat bootstrapping segítségével állapítottuk meg; a vizsgálatot egymás után százszor végrehajtva meghatározható az az intervallum, ami a száz mérésből 95-öt magában foglal. Amennyiben ez az intervallum nem tartalmazta a 0 értéket, ez a válasz változó szignifikáns változásaként volt értelmezendő.

Megfigyeltük, hogy a modellek érzékenyek voltak az idősor legutolsó értékeinek fluktuációjára, emiatt a modellek időbeli stabilitását gördülő ablak stratégiát alkalmazva vizsgáltuk, vagyis egyazon változókészletből az idősorokat rendre mindig egy hónappal megrövidítve összesen 12 modellt készítettünk. A változók közötti összefüggést akkor tekintettük elfogadhatónak, ha a 12-ből legalább 6 esetben kimutatható volt a szignifikáns összefüggés.

A VAR modelleket a dinamikus regressziónál már leírt módon építettük, tehát változópáronként kétváltozós modelleket, majd az aminoglycosid és a fluorokinolon fogyasztást is tartalmazó modelleket készítettünk. Mivel a dinamikus regresszióval

ellentétben a VAR modell erre lehetőséget nyújt, végül az összes változót egyszerre tartalmazó modelleket építettük.

A Gram-negatív baktériumokat egy csoportként megjelenítő adatok elemzése után fajonként külön-külön elemeztük az adatokat, majd a szignifikáns hatású változókat egy modellbe csoportosítva megalkottuk a teljes antibiotikum rezisztencia spirál modelljét is.

### **6.3. Az összefüggések időbeli változásának vizsgálata**

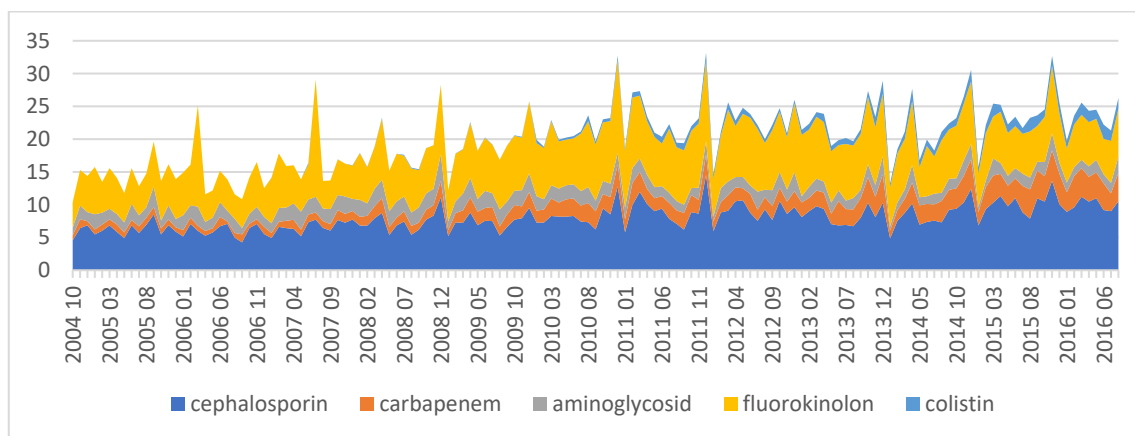
A második elemzés során arra voltunk kíváncsiak, hogy a kapott összefüggések időben (az évek között) mennyire állandóak. Ennek érdekében a teljes vizsgálati periódus (2004. október – 2019. december) adatsorából rövidebb adatsorokat képeztünk az előző adatsorhoz képest az utolsó 12 hónap levágásával. Így a teljes adatsoron (2004. október – 2019. december) kívül további négy rövidebb időszakkal dolgoztunk (2004. október – 2018. december, 2004. október – 2017. december, 2004. október – 2016. december, 2004. október – 2015. december). Ebben a vizsgálatban csak VAR modellek építésével foglalkoztunk, azokat minden adatsoron elkészítettük a fent leírtak szerint. Az impulzusválasz függvények alapján évről évre megállapított összefüggéseket az évek között összehasonlítottuk.

## 7. Eredmények

### 7.1. Az antibiotikum felhasználás és az antibiotikum rezisztencia

#### 7.1.1. Antibiotikum fogyás 2004. október és 2016. augusztus között

A vizsgálati periódus alatt az antibiotikum felhasználás növekvő tendenciája volt megfigyelhető az összes vizsgált antibiotikum csoport esetén. Az összes cephalosporin felhasználás 4,57 DDD/100 ápolási napról 10,5 DDD/100 ápolási napra emelkedett, ebből a harmadik generációs cephalosporinok fogyása 2,01, illetve 6 DDD/100 ápolási napot tett ki. (6. ábra) 2004. október és 2016. augusztus között a carbapenemek és a colistin felhasználása is megnőtt. Míg 2004 októberében a carbapenem fogyás 0,79 DDD/100 ápolási nap volt, ugyanez 2016 augusztusára 4,32 DDD/100 ápolási napra emelkedett. (6. ábra) Colistint a vizsgálat időtartama alatt először 2007 januárjában, majd ezt követően 2007 júniusában alkalmaztak a Klinikán, 2009-től kezdve viszont gyakorlatilag folyamatosan. A vizsgálati időszak végére a colistin fogyás 1,62 DDD/100 ápolási napra nőtt. (6. ábra)

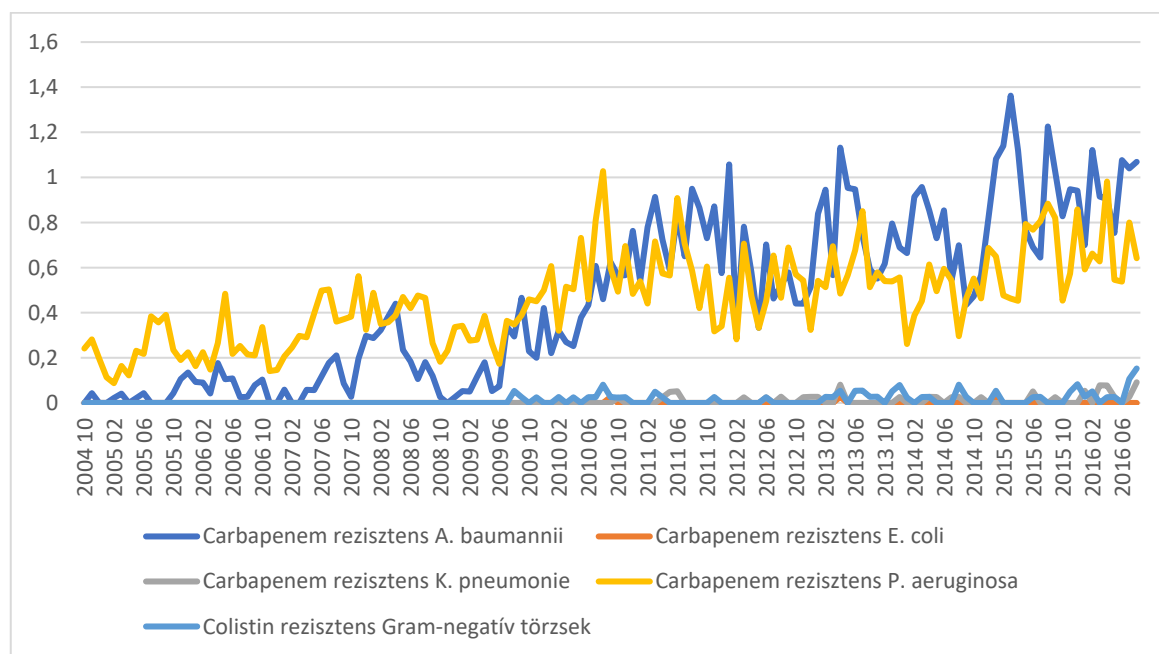


6. ábra: Az antibiotikum fogyás evolúciója 2004. október és 2016. augusztus között DDD/100 ápolási napra vonatkoztatva

#### 7.1.2. Antibiotikum rezisztencia 2004. október és 2016. augusztus között

Az antibiotikum rezisztens törzsek előfordulásának gyakoriságát vizsgálva növekvő tendencia volt megfigyelhető. Az eredmények közül fontos kiemelni a

carbapenem rezisztens törzsek számának változását: a carbapenemek ellen kialakult rezisztencia mind az összes Gram-negatív izolátum, mind az *Acinetobacter baumannii* esetén növekvő tendenciát mutatott 2016-ra. Míg a vizsgálati időtartam első hónapjában egy carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzset sem izoláltak, addig 2016 augusztusában a rezisztens törzsek incidencia denzitása 1,14 volt. A cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* és *Klebsiella spp.* izolátumok száma szintén növekedett. A vizsgált időszakban először 2009 augusztusában találtak colistin rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzset, ezt követően a 2012-es évet leszámítva évente több alkalommal is izoláltak rezisztens baktériumot, a legmagasabb incidencia denzitás 0,055/1000 ápolási nap volt 2015. decemberben. Ezzel szemben colistin rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* nem volt kimutatható ebben az időszakban. (7. ábra)



7. ábra: A carbapenem rezisztencia alakulása fajonként, illetve a colistin rezisztencia alakulása Gram-negatív kórokozók esetén 2004. október és 2016. augusztus között. A függőleges tengelyen az incidencia denzitás szerepel 1000 ápolási napra vonatkoztatva.

## 7.2. A rezisztencia spirál Gram-negatív baktériumok esetében

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggést először páronként vizsgáltuk, majd olyan modelleket építettünk, melyekben az aminoglycosidok és a fluorokinolonok hatását is figyelembe vettük. A harmadik generációs cephalosporinok felhasználása és cephalosporin rezisztencia között szignifikáns

összefüggés volt kimutatható mind a dinamikus regressziós, mind a kétváltozós VAR modellekben. Ugyanezt az eredményt adták azok a modellek, melyekben az összes cephalosporin fogyás rezisztenciára gyakorolt hatását elemeztük. (1. táblázat) A VAR modellekben mindkét esetben 7 és 12 hónap lag között volt ez az összefüggés kimutatható. Az aminoglycosidok és a fluorokinolok jelenléte egyik modellben sem befolyásolta a cephalosporin rezisztenciát. (1. táblázat) A cephalosporin rezisztencia sem a kétváltozós VAR modellekben, sem a többi antibiotikum csoportot is figyelembe vevő modellekben nem hatott vissza a harmadik generációs cephalosporinok fogyására.

A cephalosporin rezisztens Gram-negatív törzsek számának emelkedése szignifikánsan hozzájárult a carbapenem felhasználás növekedéséhez, mely összefüggés 1-12 hónap lag között folyamatosan megfigyelhető volt. (1. táblázat) A fokozott carbapenem felhasználás ezzel szemben nem csökkentette szignifikánsan a cephalosporin rezisztens törzsek előfordulását a modellek alapján.

A carbapenem felhasználás és rezisztencia között mind a dinamikus regresszió, mind a VAR modellek esetén szignifikáns összefüggés volt kimutatható. A dinamikus regressziós modellekben a carbapenem rezisztenciát nem csak a carbapenem, hanem a cephalosporin és a fluorokinolon felhasználás is fokozta 3 és 4 hónap eltolódással. Az aminoglycosid felhasználás ezzel szemben a carbapenem rezisztencia csökkenését eredményezte 3 hónappal később. Ez az összefüggés a VAR modellekben nem volt kimutatható. Sem a két-, sem a többváltozós VAR modellekben nem járult hozzá a carbapenem rezisztencia a carbapenem felhasználás csökkenéséhez.

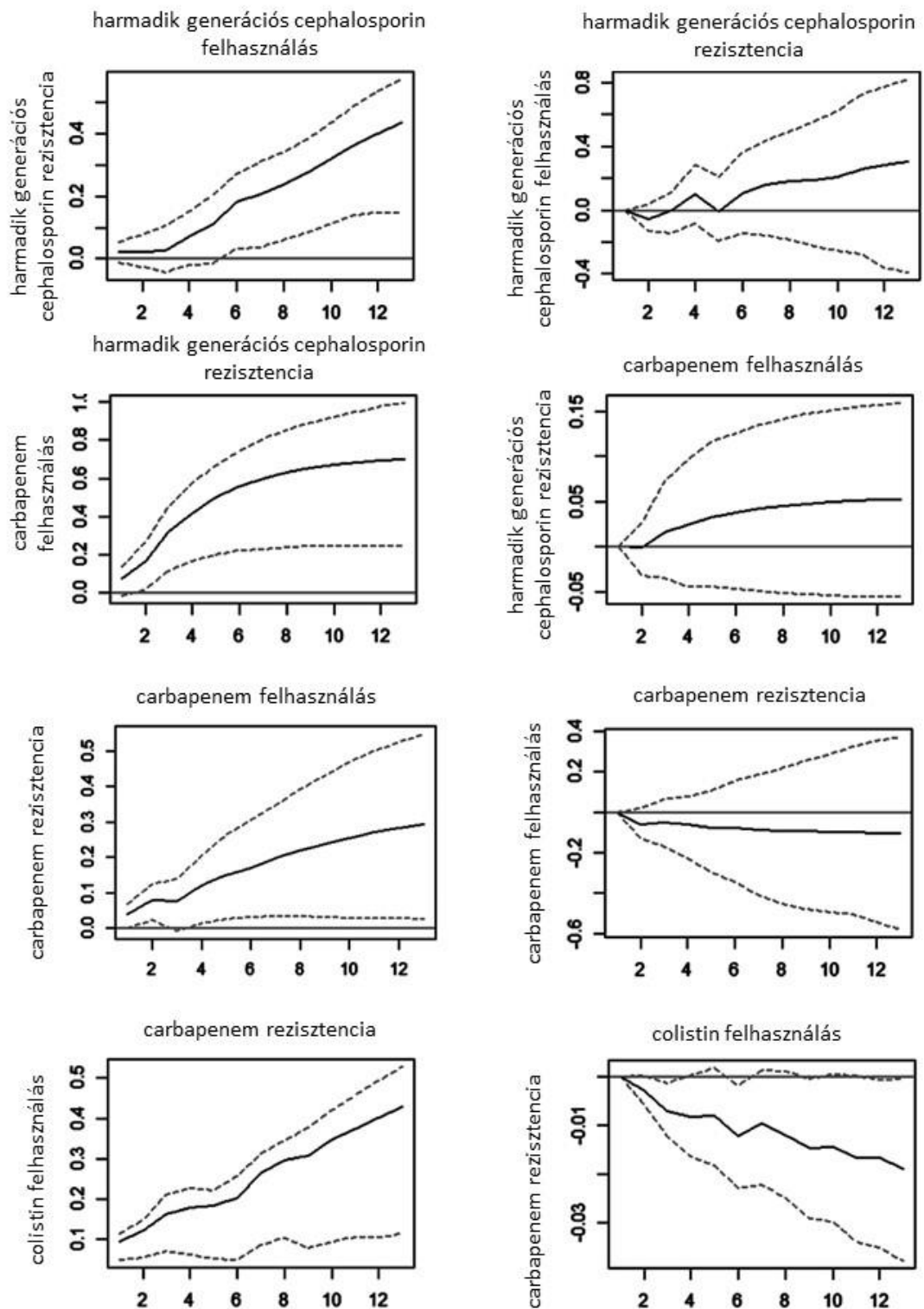
Mindkét típusú modellben gyakorlatilag azonnal látható szignifikáns összefüggés volt kimutatható a carbapenem rezisztencia és a colistin felhasználás között. (1. táblázat) A VAR modellekben emellett a colistin felhasználás carbapenem rezisztenciára kifejtett reciprok hatása is láthatóvá vált.

A colistin felhasználás növekedése mindkét modellben az egyéb antibiotikumok felhasználásának csökkenését eredményezte. Az összefüggés a carbapenemek, fluorokinolonok és aminoglycosidok esetén erősebb volt, mint a cephalosporinoknál.

A colistin felhasználás és rezisztencia közötti kapcsolat a dinamikus regressziós modellekben csak gyenge összefüggést mutatott, ezzel szemben sem a két-, sem a többváltozós VAR modellben nem volt jelen. (1. táblázat)

A következő lépésben olyan modellt építettünk, melyben minden eddigi változó, tehát a teljes rezisztencia spirál összes eleme egyszerre szerepelt. A cephalosporin felhasználás és rezisztencia között eddig látott összefüggés nem volt kimutatható sem az

összes, sem a harmadik generációs cephalosporin felhasználás esetén. A carbapenem felhasználás és rezisztencia közötti összefüggés bár megmaradt, de gyengébb volt, mint a páros modellekben. Ezzel szemben az antibiotikum rezisztencia és az ennek következtében használt új antibiotikum csoport közötti összefüggés erősnek bizonyult, tehát a cephalosporin rezisztencia – carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztencia – colistin felhasználás közötti összefüggés szignifikánsnak mutatkozott. (8. ábra)



8. ábra: Rezisztencia spirál Gram-negatív baktériumok esetében VAR modellben elemezve

### **7.3. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának vizsgálata fajonként**

#### **7.3.1. *Escherichia coli***

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatát vizsgálva *Escherichia coli* esetén a cefalosporin felhasználás és a cefalosporin rezisztencia, valamint a cefalosporin rezisztencia és a carbapenem felhasználás között találtunk szignifikáns összefüggést, mely mind a dinamikus regressziós, mind a két- és többváltozós VAR modellekben jelen volt. (9. ábra) Reciprok összefüggés a változók között nem volt észlelhető. (2. táblázat) Mivel a vizsgálati periódusban a carbapenem rezisztens *Escherichia coli* törzsek alacsony mintaszámban voltak jelen, a carbapenem felhasználás carbapenem rezisztenciára, valamint a carbapenem rezisztencia colistin felhasználásra gyakorolt hatását nem vizsgáltuk.

#### **7.3.2. *Klebsiella spp.***

*Klebsiella spp.* esetén a cefalosporin felhasználás és rezisztencia, a cefalosporin rezisztencia és carbapenem felhasználás, valamint a carbapenem felhasználás és rezisztencia közötti összefüggések gyengék voltak a dinamikus regresszióban, utóbbi esetben csak 6 hónap késleltetéssel jelentkezett minimális hatás. A kétváltozós VAR modellekben egyik összefüggés sem bizonyult szignifikánsnak, míg a többváltozós VAR modellekben az összefüggés csak a cefalosporin felhasználás és rezisztencia között volt kimutatható 1-6 hónap lag között. (2. táblázat) A *Klebsiella spp.* carbapenem rezisztenciája egyik esetben sem járult hozzá a colistin fogyás szignifikáns növekedéséhez és reciprok összefüggés sem volt kimutatható egyik modell esetén sem.

#### **7.3.3. *Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa* esetén a cefalosporin felhasználás és cefalosporin rezisztencia között nem találtunk kapcsolatot, de szignifikáns összefüggés volt kimutatható a cefalosporin rezisztencia és carbapenem felhasználás, valamint a carbapenem felhasználás és carbapenem rezisztencia között. (9. ábra) A carbapenem felhasználás és rezisztencia közötti kapcsolat a kétváltozós VAR modellekben a 2-es lag-nél, míg a többváltozós modellekben az 1-2 lag-ek esetén jelent meg. (2. táblázat) A

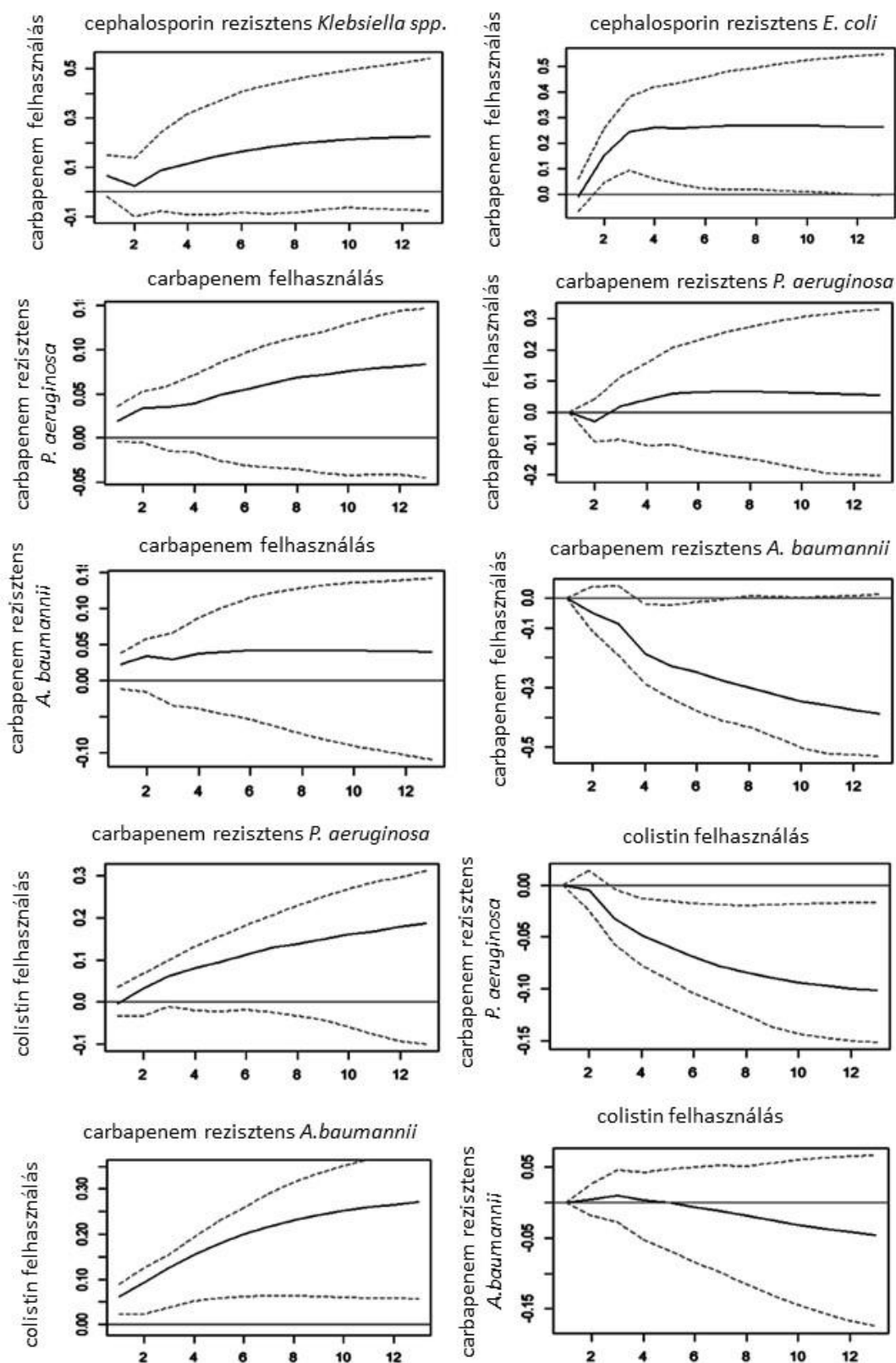
carbapenem rezisztencia nem befolyásolta a colistin fogyást egyik modellben sem. Ezzel szemben a colistin felhasználás szignifikánsan csökkentette a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* törzsek előfordulását mind a két-, mind a többváltozós VAR modellekben. (2. táblázat)

#### **7.3.4. *Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter baumannii* esetén a carbapenem felhasználás hozzájárult a carbapenem rezisztens törzsek számának növekedéséhez, mely a colistin felhasználás fokozódását indukálta. (9. ábra) Ezek az összefüggések mind a dinamikus regressziós, mind a két- és többváltozós VAR modellekben jelen voltak. A carbapenem felhasználás és carbapenem rezisztencia közötti szignifikáns összefüggés a kétváltozós VAR modellben 1 hónap lag-nél, a többváltozós modellben 1-4 hónap lag között volt kimutatható. (2. táblázat) A colistin felhasználás viszont nem csökkentette a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek előfordulását.

#### **7.4. Az antibiotikum rezisztencia spirál a Debreceni Egyetemen Gram-negatív baktériumok esetén**

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatát vizsgálva a fentebb említett baktériumok esetén olyan rezisztencia spirál körvonalazódott, melynek lépcsőin más-más faj járult hozzá a spirál továbbviteléhez. A korábban kimutatott összefüggés a cephalosporin fogyasztás és rezisztencia között nem mutatkozott. A cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* törzsek számának emelkedése viszont provokálta a carbapenem felhasználást. (3. táblázat) A carbapenem fogyás magával hozta a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* és *Pseudomonas aeruginosa* törzsek számának megugrását. A carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* a colistin felhasználás felé tolta a spirált. (3. táblázat) A colistin felhasználás hatása a colistin rezisztens törzsek terjedésére a vizsgált adatsorok alapján nem mutatható ki. (9. ábra)



9. ábra: A rezisztencia spirál domináns kórokozói: összefüggések az antibiotikum felhasználás és rezisztencia között

## 7.5. A rezisztencia spirál evolúciója Gram-negatív baktériumok esetén

A cephalosporin felhasználás mind az öt (2015-2019) adatsor esetén fokozta a cephalosporin rezisztenciát, mely a carbapenem felhasználás előtérbe kerülését vonta magával. A carbapenem felhasználás emelkedése elősegítette a carbapenem rezisztens kórokozók elterjedését, melynek hatására fokozódott a colistin felhasználás. A colistin felhasználás egy időszakra sem volt hatással a colistin rezisztenciára. Ezek az összefüggések minden vizsgált időszak (2015, 2016, 2017, 2018, 2019) esetén jelen voltak. A cephalosporin felhasználás carbapenem rezisztenciára gyakorolt hatása a 2018-as évben végződő időszak esetében gyengébb volt. A carbapenem felhasználás carbapenem rezisztenciára gyakorolt hatása 2017-től volt erősen szignifikáns. 2016 és 2018 között a colistin felhasználás reciprokon módon a carbapenem rezisztens törzsek előfordulásának csökkenését idézte elő. 2016-tól kezdve kimutatható volt a colistin felhasználás carbapenem fogyasztás csökkenésére gyakorolt hatása is. (10. ábra)

|                            |   |                            | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|----------------------------|---|----------------------------|------|------|------|------|------|
| cephalosporin felhasználás | ↔ | cephalosporin rezisztencia | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    |
| cephalosporin rezisztencia | ↔ | carbapenem felhasználás    | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    |
| carbapenem felhasználás    | ↔ | carbapenem rezisztencia    | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    |
| carbapenem rezisztencia    | ↔ | colistin felhasználás      | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    |

10. ábra: Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának időbeli alakulása az összes Gram-negatív kórokozó esetén. A nyíl iránya az impulzus-válasz irányát mutatja, a fekete szín a pozitív, a fehér szín a negatív asszociációt jelzi.

## 7.6. A rezisztencia spirál evolúciója fajonként

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggés az egyes fajoknál számos különbséget mutatott a vizsgált időszakokban.

### 7.6.1. *Escherichia coli*

*Escherichia coli* esetén a cefalosporin felhasználás és a harmadik generációs cefalosporinok elleni rezisztencia között a 2019-es idősort leszámítva minden évben szignifikáns összefüggés volt kimutatható. A cefalosporin rezisztencia carbapenem felhasználásra kifejtett hatása 2015-ben és 2016-ban volt jelen, a következő években szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható. (11. ábra) Mivel a carbapenem rezisztens *Escherichia coli* törzsek száma a vizsgálati periódusban elenyésző volt, a spirál további részét nem vizsgáltuk.

### 7.6.2. *Klebsiella spp.*

*Klebsiella spp.* esetén a cefalosporin felhasználás és a harmadik generációs cefalosporinok elleni rezisztencia közötti összefüggés csak a 2015-tel és a 2019-cel végződő adatsoroknál volt kimutatható, a köztes három évben a kapcsolat eltűnt. A cefalosporin rezisztens *Klebsiella* fajok és a carbapenem rezisztencia növekedése közötti összefüggés bár gyengén, de 2018-ban kimutatható volt ellentétben a másik négy adatsorral. A carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztencia között nem volt összefüggés egy évben sem. Ezzel szemben a carbapenem rezisztens *Klebsiella* fajok 2015 és 2017 között szignifikánsan befolyásolták a colistin felhasználás fokozódását. A 2018-as és 2019-es adatsorok esetén reciprok hatás volt kimutatható, vagyis a colistin felhasználás csökkentette a carbapenem rezisztens *Klebsiella* törzsek előfordulását. (11. ábra)

### 7.6.3. *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* esetén a cefalosporin felhasználás és a cefalosporin rezisztencia között egyik idősor esetén sem volt szignifikáns összefüggés kimutatható, míg a harmadik generációs cefalosporinok elleni rezisztencia és a carbapenem felhasználás között csak a 2016-tal végződő adatsor esetén volt ez a kapcsolat jelen. Szintén ennél az időornál volt gyenge összefüggés leírható a carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* törzsek számának emelkedése között. Emellett a carbapenem rezisztencia a 2015-tel és a 2016-tal végződő adatsoroknál szignifikánsan növelte a colistin felhasználást, míg a colistin fogyás ugyanezeknél a



## 7.7. Az antibiotikum rezisztencia spirál evolúciója

A feltételezett rezisztencia spirál mentén vizsgálva a Gram-negatív baktériumok szerepét több változás is megfigyelhető volt az öt idősor esetén az összes változó egy modellben történő vizsgálatakor. A cephalosporin felhasználás és a cephalosporin rezisztencia között sem az *Escherichia coli*, sem a *Klebsiella spp.* esetén nem volt szignifikáns összefüggés kimutatható egyik évben sem. (12. ábra) A cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* törzsek előfordulása a 2015-ben és a 2016-ban végződő adatsoroknál erősen, míg a 2017-ben végződő idősor esetén gyengén, de szignifikánsan befolyásolta a carbapenem felhasználás növekedését. *Klebsiella spp.* esetén semmilyen összefüggés nem volt szignifikáns. (12. ábra) A carbapenem felhasználás *Pseudomonas aeruginosa* esetén egyik évben sem volt hatással a rezisztens törzsek előfordulására. Ezzel szemben a carbapenem felhasználás 2017-től kezdve fokozta a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek számának emelkedését, míg ez reciprok módon 2016 és 2018 között a carbapenem felhasználás csökkenéséhez járult hozzá. (12. ábra) A carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* törzsek a 2016-ban végződő adatsornál szignifikánsan befolyásolták a colistin felhasználás növekedését, míg a colistin felhasználás 2015 és 2017 között reciprok módon csökkentette a carbapenem rezisztens törzsek számát. A carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek és a colistin felhasználás között minden évben kimutatható volt a kapcsolat. (12. ábra) A colistin felhasználás reciprok hatása itt nem érvényesült.

|                                                       |   |                                                       | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|-------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| cephalosporin<br>felhasználás                         | ↔ | cephalosporin<br>rezisztens <i>E. coli</i>            | ✗    | ✗    | ✗    | ✗    | ✗    |
| cephalosporin<br>felhasználás                         | ↔ | cephalosporin<br>rezisztens<br><i>Klebsiella spp.</i> | ✗    | ✗    | ✗    | ✗    | ✗    |
| cephalosporin<br>rezisztens<br><i>Klebsiella spp.</i> | ↔ | carbapenem<br>felhasználás                            | ✗    | ✗    | ✗    | ✗    | ✗    |
| cephalosporin<br>rezisztens <i>E. coli</i>            | ↔ | carbapenem<br>felhasználás                            | ➡    | ➡    | ➡    | ✗    | ✗    |
| carbapenem<br>felhasználás                            | ↔ | carbapenem<br>rezisztens<br><i>P. aeruginosa</i>      | ✗    | ✗    | ✗    | ✗    | ✗    |
| carbapenem<br>felhasználás                            | ↔ | Carbapenem<br>rezisztens<br><i>A. baumannii</i>       | ✗    | ⬅    | ➡    | ➡    | ➡    |
| Carbapenem<br>rezisztens <i>P.<br/>aeruginosa</i>     | ↔ | colistin<br>felhasználás                              | ⬅    | ➡    | ⬅    | ✗    | ✗    |
| carbapenem<br>rezisztens <i>A.<br/>baumannii</i>      | ↔ | colistin<br>felhasználás                              | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    | ➡    |

12. ábra: Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggés időbeli változása az összes változó egyidejű vizsgálatakor. A piros X a kapcsolat hiányát jelzi, a fekete nyíl a pozitív, a fehér nyíl a negatív összefüggést jelzi. A nyíl iránya a két változó közötti összefüggés irányát mutatja.

## 8. Diszkusszió

### 8.1. Az antibiotikum rezisztencia jelentősége

Az egészségügy 21. századbeli egyik legnagyobb kihívása a multirezisztens törzsek terjedése. A multirezisztens kórokozók okozta betegségteher és többlethalálozás mérhető, az EU-ban évente több mint 33.000 haláleset köthető ezen törzsek okozta fertőzésekhez. (Cassini és mtsai, 2019) 2018-as adatok szerint az Európai Gazdasági Térség és az Európai Unió tagállamaiban a harmadik generációs cephalosporinok elleni rezisztencia 13,1 százalék volt *Escherichia coli*, valamint 31,7 százalék *Klebsiella pneumoniae* izolátumok esetén. Ennek köszönhető, hogy az elmúlt években az ESBL-termelő törzsek terjedésével párhuzamosan a carbapenemek váltak az elsőként választott antibiotikumokká a rezisztenciától való félelem miatt. (Karaikos és Giamarellou, 2020; Vardakas és mtsai, 2012)

Ahogy a baktériumok egyre rezisztensebbé válnak, a biztonságra törekvés miatt a leggyakrabban választott antibiotikumok is egyre szélesebb spektrumúak, a szűk spektrumú szerek alkalmazása visszaszorul. Az EU számos országában kedvezőtlen a szűk és széles spektrumú szerek aránya, Magyarország az alsó kvartilisban helyezkedik el ebben a tekintetben. (Borg és Camilleri, 2019; ECDC, 2022; Galistiani és mtsai, 2022) Az antibiotikum rezisztencia terjedése során az antibiotikum felhasználás szélesebb spektrumú szerek felé tolódása miatt az egyre rezisztensebb törzsek megjelenése és terjedése figyelhető meg, különösen a Gram-negatív baktériumok körében. Ez a rezisztencia spirál világosan kirajzolódott az egymást követő dinamikus regressziókban és VAR modellekben.

### 8.2. A cephalosporin felhasználás és a cephalosporin rezisztencia kapcsolata

A harmadik generációs cephalosporinokkal szemben rezisztens bélbaktériumok, elsősorban az *Escherichia coli* és a *Klebsiella pneumoniae* világszerte jelentősen elterjedtek a kórházban izolált kórokozók körében. Térnyerésüket - különösen az ESBL termelők esetében – több szerző összefüggésbe hozta a cephalosporin felhasználás növekedésével. (Meyer és mtsai, 2010; Meyer és mtsai, 2013; Yang és mtsai, 2020) Ezzel összhangban van jelen vizsgálatunk eredménye is, miszerint a cephalosporin felhasználás

a cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* terjedéséhez vezetett. Ez az összefüggés mind az összes cephalosporin fogyasztás, mind a harmadik generáció felhasználása esetében hasonlóan alakult. Egyforma eredményt adtak ebben a tekintetben a dinamikus regressziós és a VAR modellek. A *Klebsiella spp.* és a *Pseudomonas aeruginosa* esetében viszont nem, vagy csak néhány évben találtunk ilyen összefüggést.

Fontos megjegyezni, hogy elemzéseinkben szerepeltek olyan modellek is, ahol a fluorokinolonok és az aminoglycosidok felhasználását potenciális befolyásoló tényezőként vettük figyelembe. Ezen modellek esetében igen hasonló eredményeket kaptunk. Emiatt valószínűsíthető, hogy a cephalosporin fogyasztás önmagában is jelentősen hozzájárul a cephalosporin rezisztens törzsek terjedéséhez, a másik két antibiotikum csoport hatása elhanyagolható. Míg a harmadik generációs cephalosporinokat a mai napig nagy számban és széles körben alkalmazzák hospitalizált betegeknél a súlyos fertőzések kezelésére (Versporten és mtsai, 2018), addig az orálisan adható cephalosporinok a járóbeteg forgalomban váltak kedvelt szerekké. (Versporten és mtsai, 2021) Az elmúlt évek tapasztalatai alapján a járóbeteg ellátásban az első generációs cephalosporinok helyét a második és harmadik generációs szerek vették át. (Versporten és mtsai, 2021) Összességében a cephalosporin felhasználás fokozódása volt megfigyelhető az elmúlt években mindkét ellátási forma esetén. (ECDC, 2022) Ezek alapján az ESBL termelők terjedése a közösségben (Calbo és mtsai, 2006) és a fekvőbeteg ellátásban (Paterson és Bonomo, 2005) jól magyarázható a cephalosporin felhasználás növekedésével, ami teljes összhangot mutat jelen munka eredményeivel is. Habár az ezen antibiotikum csoport elleni rezisztencia növekvő tendenciát mutat, a cephalosporin rezisztens törzsek negatív hatása a cephalosporin fogyasztásra nem volt megfigyelhető modelljeinkben, tehát a cephalosporin rezisztencia terjedése ellenére nem csökken az antibiotikum csoport felhasználása. Ennek oka a cephalosporinok nagyszámú empirikus alkalmazásában keresendő.

A cephalosporin rezisztens bélbaktériumok és a ceftazidim rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* esetén a carbapenemek a választandó antibiotikumok. (Vardakas és mtsai, 2012) Mivel az ESBL termelő bélbaktériumok egyre gyakrabban fordulnak elő, így a cephalosporin rezisztens törzsek terjedése a carbapenem felhasználás növekedésének kedvez. Az *Escherichia coli* és a *Klebsiella spp.* között jelentős különbség volt viszont a hatás mértékében, a *Klebsiella spp.* rezisztenciája esetében a hatás alig volt kimutatható, míg az *Escherichia coli* törzsek rezisztenciája jelentősen fokozta a carbapenem fogyasztást. Ez azzal lehet magyarázható, hogy a vizsgált periódusban a

cephalosporin rezisztens *Klebsiella spp.* előfordulása nagyjából állandó volt, míg az *Escherichia coli* esetében az előfordulás folyamatosan nőtt. Ezt a folyamatot egy kisebb adatsoron már korábban bizonyította a munkacsoport (Ebrahimi és mtsai, 2016), valamint ehhez hasonló eredmény nemzetközi szinten is megfigyelhető volt. (Muller és mtsai, 2018) Összességében az elmúlt évekre a carbapenem felhasználás dinamikus növekedése volt jellemző, mely a cephalosporin rezisztencia terjedésének egyik következményének tekinthető. (Baditoiu és mtsai, 2017; Hanberger és mtsai, 2014; Klein és mtsai, 2018)

A VAR modellek lehetőséget biztosítanak az összefüggések fordított irányban történő vizsgálatára, így vizsgálható a cephalosporin rezisztens törzsek terjedésének hatása a cephalosporin felhasználás alakulására. Bár feltételezhető, hogy a rezisztens törzsek terjedése és ennek megfelelően a cephalosporinok várható hatásosságának csökkenése fékezi a cephalosporinok felhasználását, a modellek eredményei alapján a cephalosporin rezisztencia terjedése ellenére a cephalosporinok továbbra is a gyakran használt szerek közé tartoznak, tehát az emellett megfigyelhető emelkedő carbapenem felhasználás nem a cephalosporinok visszaszoruló alkalmazásából adódik, hanem a cephalosporin fogyasztás mellett, arra ráarakódó módon jelentkezik.

### **8.3. A carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztencia kapcsolata**

A carbapenem felhasználás hatására nő a carbapenem rezisztencia előfordulása mind a négy fontos Gram-negatív kórházi kórokozó faj, az *Escherichia coli*, a *Klebsiella pneumoniae*, a *Pseudomonas aeruginosa* és az *Acinetobacter baumannii* esetében. (Baditoiu és mtsai, 2017; Nordmann és mtsai, 2019; Tacconelli és mtsai, 2018; Xu és mtsai, 2013) Jelen vizsgálatunkban az *Escherichia coli* és a *Klebsiella spp.* esetében alacsony maradt a carbapenem rezisztencia aránya, a *Klebsiella spp.* carbapenem rezisztenciája egyetemünkön nem követte a vizsgálati periódusban a Dél-Európában megfigyelhető trendet, ahol egyes országokban (például Romániában) a carbapenem rezisztens *Klebsiella pneumoniae* izolátumok aránya meghaladta az 50 százalékot. (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>)

A carbapenem fogyasztás és rezisztencia között az összefüggés elsősorban az *Acinetobacter baumannii* esetében volt kifejezett. Összhangban van ez az adat a munkacsoport carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzseken végzett molekuláris epidemiológiai vizsgálataival is, melynek eredményei alapján a carbapenem felhasználás és annak mintázata befolyásolta az *Acinetobacter baumannii* törzsek

elterjedését és egymás közötti kompetícióját is, a meropenem felhasználás dominanciája szerepet játszhatott az *Acinetobacter baumannii* ST636 törzs elterjedésében. (Balázs és mtsai, 2021) Ez a hatás időben eltolt idősorainkban is végig megfigyelhető volt, tehát a 2015-2019 közötti vizsgált periódusban állandónak tekinthető, mutatva a carbapenemek felhasználásának a kiemelkedő szerepét a növekvő gyakoriságú *Acinetobacter baumannii* okozta probléma kialakulásában és fenntartásában. A carbapenemek hasonló hatását az *Acinetobacter baumannii* carbapenem rezisztenciájának, illetve molekuláris epidemiológiájának alakulására több tanulmány is bemutatja, tehát az általunk tett következtetés nemzetközi szinten is megfigyelhető. (Cao és mtsai, 2013; Mózes és mtsai, 2014; Nowak és Paluchowska, 2016; Poirel és Nordmann, 2006) Meghatározható volt MARS modellek segítségével az is, hogy a havi carbapenem felhasználás 86 DDD/100 ápolási nap alatt tartásával megelőzhető lett volna a rezisztencia előfordulásának terjedése. (López-Lozano és mtsai, 2019)

#### **8.4. A carbapenem rezisztencia és a colistin felhasználás kapcsolata**

A carbapenem rezisztencia esetén az utolsó potenciálisan hatásos szerek egyike a colistin. (Doi, 2019; El-Sayed és mtsai, 2020) Mivel a carbapenem rezisztenciáért az antibiotikum rezisztencia spirálban elsősorban az *Acinetobacter baumannii* volt a felelős, így nem meglepő, hogy a colistin felhasználás fokozódásával is ez mutatta a legszorosabb és legállandóbb összefüggést, több más tanulmányhoz hasonlóan. (Jiménez-Guerra és mtsai, 2018; Meletis és mtsai, 2015; Ziolkowski és mtsai, 2018) A hatás a carbapenem rezisztens *Klebsiella spp.* és *Pseudomonas aeruginosa* esetében minimális volt és nem is volt minden évben kimutatható vizsgálatainkban.

A rezisztencia spirálban tehát nem egyforma fontossággal vesznek részt az egyes fajok, szerepük és jelentőségük időben is változhat. Ezt erősíti meg az a megfigyelés is, hogy a colistin fogyasztás és a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* között fordított összefüggés is megfigyelhető volt 2015-ben és 2016-ban, vagyis a colistin a *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem rezisztenciájának csökkenéséhez vezetett reciprok módon mindamellett, hogy a carbapenem rezisztens törzsek eközben a colistin felhasználás növekedéséhez járultak hozzá. Ezzel ellentétben az *Acinetobacter baumannii* esetében a carbapenem felhasználás csökkenése és a colistin felhasználás növekedése egyaránt összefüggött a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* előfordulásával, ami tükrözi a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* terjedése

miatt egyre hatástalanabb carbapenemek helyetti colistin felírást. Ezen törzsek carbapenem használatra kifejtett csökkentő hatása nemzetközi szinten is megfigyelhető volt. (Kousovista és mtsai, 2022)

### **8.5. A colistin felhasználás és a colistin rezisztencia kapcsolata**

A colistin felhasználás és rezisztencia között nem volt statisztikai összefüggés kimutatható a vizsgált időintervallumban, köszönhetően a colistin rezisztencia alacsony előfordulási arányának. Bár jelenleg a colistin rezisztencia előfordulása sporadikus, nemzetközi szinten több helyen számoltak be colistin rezisztens törzsek megjelenéséről és fokozott elterjedéséről Gram-negatív törzsekben, melynek a terápiás lehetőségek további hiánya miatt letális következményei lehetnek. (Ah és mtsai, 2014; Liu és mtsai, 2022; Olaitan és mtsai, 2014) A colistin felhasználás és colistin rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek közötti statisztikai összefüggés egy nemzetközi tanulmányban azonban már kimutatható volt. (Kousovista és mtsai, 2022) Az eddigi megfigyelések arra engednek következtetni, hogy az elkövetkezendő időszakban a colistin rezisztens *Acinetobacter baumannii* és egyéb Gram-negatív törzsek előfordulási aránya növekvő tendenciát fog mutatni.

### **8.6. A rezisztencia spirál evolúciója**

A rezisztencia spirál evolúcióját az évről évre külön elemzett idősorokon vizsgálva megfigyelhető, hogy az antibiotikum felhasználás és az ellenük kialakult rezisztencia közötti összefüggés az adatsorok összetételétől függően dinamikusan változik, az összefüggések bizonyos években gyengébbek, esetenként el is tűnhetnek. A vizsgált Gram-negatív baktériumok közül kitűnik az *Acinetobacter baumannii* domináns szerepe, hiszen a carbapenem felhasználás és a carbapenem rezisztencia közötti szignifikáns összefüggés minden idősor esetén kimutatható volt. Nemzetközi szinten is egyre nagyobb szerepet játszik a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* a mortalitási és morbiditási ráta emelkedésében. (Hawkey és mtsai, 2018; Lee és mtsai, 2023; Lemos és mtsai, 2014; Raro és mtsai, 2017) Ennek köszönhetően a WHO 2017-ben azon kórokozók közé sorolta a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii*-t, mely ellen sürgősen új antibiotikum kifejlesztésére lenne szükség. (<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which->

new-antibiotics-are-urgently-needed) A carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* okozta fertőzések jelentősége tovább nőtt a pandémia alatt, a rezisztens törzsek okozta infekciók száma növekvő tendenciát mutatott, melyben szerepet játszhatott a széles spektrumú antibiotikumok – köztük a carbapenemek – rutinszerűvé vált profilaktikus és empirikus alkalmazása. (Gottesman és mtsai, 2021; Perez és mtsai, 2020; Petazzoni és mtsai, 2023) A carbapenem felhasználás visszaszorítása tehát meghatározó az ellene kialakult rezisztencia növekvő tendenciájának megállításában.

### **8.7. A statisztikai módszerek összehasonlítása**

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggések elemzésére alkalmazott dinamikus regresszió és VAR modellek bár a legtöbb esetben hasonló eredményeket adtak, az összefüggések a VAR modellek esetében nem mindig voltak kimutathatóak a szigorúbb modell elfogadási kritériumok miatt. A VAR modellek lehetőséget nyújtottak mind a többváltozós modellek elemzésére, mind a változók reciprok hatásainak vizsgálatára, amire a dinamikus regresszió nem alkalmas. A VAR modelleknek azonban vannak bizonyos korlátai is. Bár lehetőség van az összes változó egy modellben történő vizsgálatára, ezek azonos lag-nél történő egyidejű elemzése nem teszi lehetővé a különböző hatások különböző időbeli eltérésekkel való megjelenésének figyelembevételét. Emellett mind a változók sorrendje, mind az idősorok utolsó értékei befolyásolják az impulzus-választ. A dinamikus regresszió előnye a VAR modellekkel szemben az eredmények egyszerűbb értelmezése és számszerűsítése, a koefficiens értéke a hatás értékével arányosnak tekinthető.

### **8.8. Az antibiotikum rezisztencia spirál domináns baktériumai**

Vizsgálatunk alapján a rezisztencia spirál egyes lépcsőin más-más kórokozó játszik fontos szerepet. Míg a cefalosporin felhasználás a cefalosporin rezisztens *Klebsiella spp.* és *Escherichia coli* terjedését idézi elő, addig a carbapenem felhasználás növekedése a carbapenem rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* megjelenésének kedvez. A cefalosporin használat szerepe a harmadik generációs cefalosporin rezisztens Gram-negatív baktériumok terjedésében nagyon jól dokumentált, de ebben az esetben is jelentős időbeli különbség volt az ESBL termelés megjelenésében a *Klebsiella spp.* és az *Escherichia coli* között. Mind a plazmidon terjedő

blaTEM és blaSHV gének, mind a blaCTX-M típusú gének okozta rezisztencia később jelentkezett *Escherichia coli* törzsekben, mint a *Klebsiella spp.* esetében. (Damjanova és mtsai, 2007) Hasonló volt a carbapenem rezisztencia terjedésének időbeli lefutása is a két faj esetében. Az első carbapenem rezisztens *Klebsiella* törzset 1996-ban izolálták Észak-Karolinában, míg a carbapenem rezisztens *Escherichia coli* törzsek ezt követően jelentek meg. (Temkin és mtsai, 2014) Egyetemünk adatsorában a *Klebsiella spp.* és az *Escherichia coli* esetében kifejezetten ritka a carbapenem rezisztencia, így a spirálban a carbapenem felhasználás hatása elsősorban *Acinetobacter baumannii* esetében jelentkezett.

Az antibiotikum rezisztencia spirál tehát nagyon komplex, több baktérium fajt érintő folyamat, amely során egy bizonyos antibiotikum csoport növekvő felhasználása okozta rezisztencia fokozódás és a rezisztencia miatti szelekciós előny nem feltétlenül ismétlődik meg, ha egy más antibiotikum csoport felhasználása kerül előtérbe. Ennek megfelelően az antibiotikum alkalmazás hatását fajonként kell nyomon követni az idősoranalízis módszereivel. A különböző carbapenemek eltérő hatása a különböző *Acinetobacter baumannii* törzsekre és ennek lehetséges szerepe a törzsek korábban leírt cserélődésében azt is felveti, hogy akár törzsek, illetve hatóanyagok szintjén is érdemes lehet megismerni az antibiotikum fogyasztásban bekövetkező változások hatásait. Az összefüggések időbeli nyomon követésével kapott eredményeink arra is rávilágítanak, hogy ezek az összefüggések időben is jelentős változást mutathatnak, tehát az analíziseket időnként érdemes kiterjesztett, naprakész adatsorokkal megismételni.

Mivel az antibiotikum stewardship tevékenység esetében sokszor van szükség kényszerű priorizálásra, valamint egyes problémák megoldásának előtérbe helyezésére, a jelen munkában ismertetett módszerek eszközül szolgálhatnak ennek az evidencia-alapú tervezéséhez.

## 8.9. Konklúziók

- Az antibiotikum felhasználás és az antibiotikum rezisztencia növekvő tendenciát mutat.
- A VAR modellek esetén kevesebb összefüggés volt kimutatható, mint a dinamikus regressziós modellekben.
- Az összefüggések dinamikusak, azok az idősor hosszától függően gyengülhetnek vagy el is tűnhetnek.
- Az összes Gram-negatív baktérium esetében az összefüggések folyamatosan észlelhetőek, de az egyes fajok szerepe különbözik.
- A rezisztencia spirál esetén a cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* törzsek hozzájárulnak a carbapenem felhasználás növekedéséhez, mely a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* és *Pseudomonas aeruginosa* törzsek elterjedésének kedvez. A carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek a colistin felhasználást provokálják.
- A colistin rezisztens törzsek aránya a vizsgálati periódusban alacsony maradt, melynek köszönhetően a colistin felhasználás és a colistin rezisztencia között összefüggések nem voltak kimutathatóak.
- A legállandóbb összefüggések a carbapenem fogyasztás és az *Acinetobacter baumannii* carbapenem rezisztenciája, valamint a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* colistin fogyasztásra gyakorolt hatása voltak.

## 9. Összefoglalás

Az antibiotikumok 20. századi felfedezése és egyre nagyobb arányú alkalmazása a bakteriális fertőzésben szenvedő betegek millióit mentette meg és vált ezzel az orvostudomány egyik legjelentősebb innovációjává. Ezen szerek fokozott és inkonzekvens használata azonban az antibiotikum rezisztencia gyors terjedéséhez vezetett, mely jelentős mértékben hozzájárult a mortalitási és morbiditási ráta növekedéséhez. Jelenleg több mint 20.000 potenciális rezisztencia gén ismert, a ténylegesen antibiotikum rezisztenciát kiváltó gének aránya azonban jelen ismereteink szerint – egyelőre – ennél jóval alacsonyabb. Ezek a gének azonban a klinikai rezisztenciához vezető gének forrásai lehetnek, az antibiotikum rezisztencia irányába történő evolúció kiindulópontjaiként szolgálhatnak. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia kapcsolatának vizsgálata és az összefüggések jövőbeli előrejelzése ezek alapján egyre fontosabb szerepet játszik a sikeres infekciókontroll fenntartásában és az antibiotikum rezisztencia visszaszorításában.

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti összefüggés elemzésére statisztikai módszereket alkalmaztunk, melyek segítségével nyomon követhettük a változók közötti kapcsolatokat és azok dinamikáját, valamint időbeli alakulását. Mindemellett a feltételezett antibiotikum rezisztencia spirál elemzésére és az azt fenntartó baktériumok meghatározására is lehetőségünk volt. A kutatás során dinamikus regresszió és vektor autoregresszív modellek segítségével vizsgáltuk ezen összefüggéseket.

Az elemzések során bár a két statisztikai módszer hasonló eredményeket mutatott, a VAR modellek esetén a modellépítés és elfogadás szigorúbb feltételei miatt kevesebb összefüggés volt kimutatható a változók között. A VAR modellekkel ellentétben a dinamikus regresszió esetében sokkal egyértelműbben követhető az összefüggések mértéke, vagyis az idősorok közötti összefüggés nagysága is számszerűsíthető. A VAR modell előnye viszont a dinamikus regresszióval szemben a változók közötti reciprok kapcsolatok elemzésének lehetősége anélkül, hogy a változók szerepét előre definiálni kellene. Emellett lehetőség van az összes idősor egyidejű, egy modellben történő vizsgálatára is.

Eredményeink alapján az antibiotikum felhasználás és rezisztencia között szoros összefüggés figyelhető meg. A cephalosporin felhasználás fokozódása elősegíti a cephalosporin rezisztens Gram-negatív baktériumok elterjedését, melyre az egészségügy

a carbapenem csoportba tartozó antibiotikumok empirikus felírásával reagál. A carbapenem fogyás fokozódása magával hozza a carbapenem rezisztens törzsek megjelenését és elterjedését, melynek következménye a colistin felhasználás térnyerése. Bár a colistin rezisztens baktériumok aránya a vizsgálati periódusban alacsony maradt, az antibiotikum felírási szokások gyors és drasztikus változása nélkül a colistin rezisztens törzsek elterjedése várható.

Az antibiotikum rezisztencia spirál egyes lépcsőin más-más faj játszik fontos szerepet a spirál továbbvitelében. Így a cephalosporin felhasználás fokozódása hozzájárult a cephalosporin rezisztens *Klebsiella spp.* és *Escherichia coli* törzsek elterjedéséhez. A cephalosporin rezisztens *Escherichia coli* törzsek a carbapenem felhasználás növekedését provokálták, mely a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* és *Pseudomonas aeruginosa* térnyeréséhez vezetett. A carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek szignifikánsan befolyásolták a colistin felhasználás emelkedését.

Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia közötti kapcsolat trunkált idősorokon történő vizsgálata alapján az összefüggések dinamikusak, azok az idősor hosszától függően gyengülhetnek, esetenként el is tűnhetnek. Kiemelendő a carbapenem rezisztens *Acinetobacter baumannii* törzsek colistin felhasználásra gyakorolt hatása, mely minden idősor esetén kimutatható volt.

Az antibiotikum rezisztencia visszaszorítása a 21. század egyik legfontosabb egészségügyi feladata. Az antibiotikum felhasználás és rezisztencia statisztikai módszerekkel történő vizsgálata lehetőséget adhat ezen összefüggések vizsgálatára és előrejelzésére, az eredmények pedig hozzájárulhatnak az aktuális antibiotikum felírási szokások optimalizálásához, melynek eredménye a rezisztens törzsek terjedésének lassulása, valamint reményeink szerint jelentős visszaszorítása lehet.

## 10. Summary

The discovery of antibiotics in the 20th century and the ever-increasing rate of their application saved millions of patients suffering from bacterial infections, thus becoming one of the most significant medical innovations. On the other hand, the excessive and inappropriate use of these antibiotics led to the rapid spread of antibiotic resistance which contributed substantially to the increasing growth of the mortality and morbidity rate. Currently, there are more than 20.000 known potential resistance genes, although according to our current knowledge, the ratio of genes causing actual antibiotic resistance is much lower than this, at least so far. However, these genes can be the sources of genes leading to clinical resistance, they can act as the starting point of the evolution towards antibiotic resistance. Examining the relationship between antibiotic use and resistance as well as making predictions play an ever more important role in reducing antibiotic resistance.

In order to analyze the relationship between antibiotic use and resistance, we used statistical methods which allowed for following the correlation between the variables and to observe their dynamics and development over time. Furthermore, we analyzed the assumed antibiotic resistance spiral and determined the bacteria maintaining it. We examined these relationships with the help of dynamic regression and vector autoregressive models during the study period.

Although both statistical methods showed similar results while analyzing the data, we detected less correlation between the variables using VAR models because of the stricter conditions of model building and acceptance. Contrary to the VAR models, dynamic regression can be interpreted in a more straightforward manner and the correlation between time series can be quantified. However, VAR models are capable of analyzing the connection between the variables without having to define their roles in advance. Moreover, all time series can be examined in a single model, at the same time.

Based on our results, a strong correlation can be observed between antibiotic use and resistance. The spread of cephalosporin resistant Gram-negative bacteria is facilitated by the increasing use of cephalosporins. The reaction of healthcare to this phenomenon is the empiric prescription of carbapenems. The growing carbapenem use brings about the appearance and spread of carbapenem resistant bacteria and consequently, colistin use may gain ground. Although the proportion of colistin resistant bacteria remained low

during the examination period, the spread of colistin resistant species can be expected if the way antibiotics are prescribed is not changed quickly and drastically.

Different species play different role at each step of the antibiotic resistance spiral. As a result, the increasing use of cephalosporins contributed to the spread of the cephalosporin resistant *Klebsiella spp.* and *Escherichia coli*. The cephalosporin resistant *Escherichia coli* provoked the growth of carbapenem use which led to the carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* gaining ground. The carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* significantly influenced the increase in colistin use.

Based on the examination of the connection between antibiotic use and resistance using truncated time series, the relationships are dynamic, they can weaken depending on the length of the time series and occasionally, they can even disappear. We must highlight the effect of the carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* on colistin use since it was detected in all periods.

Reducing antibiotic resistance is one of the most important tasks in the field of medicine in the 21th century. The examination of antibiotic use and resistance using statistical methods allows us to examine and predict these relationships, the results can contribute to the optimization of the current antibiotic prescription habits which can slow down and hopefully, even significantly reduce the spread of resistant bacteria.

## 11. Irodalomjegyzék

### 11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Ah YM, Kim AJ, Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jul;44(1):8-15.
2. Aldeyab MA, Monnet DL, López-Lozano JM, Hughes CM, Scott MG, Kearney MP, Magee FA, McElnay JC. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Sep;62(3):593-600.
3. Baditoiu L, Axente C, Lungeanu D, Muntean D, Horhat F, Moldovan R, Hogeia E, Bedreag O, Sandesc D, Licker M. Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: a cross-correlation analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Nov 13;16(1):71.
4. Balázs B, Tóth Z, Nagy F, Kovács R, Tóth H, Nagy JB, Tóth Á, Szarka K, Majoros L, Kardos G. The Role of Uniform Meropenem Usage in *Acinetobacter baumannii* Clone Replacement. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jan 29;10(2):127.
5. Bauernfeind A, Casellas JM, Goldberg M, Holley M, Jungwirth R, Mangold P, Röhnisch T, Schweighart S, Wilhelm R. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella typhimurium*. *Infection*. 1992 May-Jun;20(3):158-63.
6. Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection*. 1990 Sep-Oct;18(5):294-8.
7. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Ernst S, Casellas JM. Sequences of beta-lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Feb;40(2):509-13.

8. Berrazeg M, Diene S, Medjahed L, Parola P, Drissi M, Raoult D, Rolain J. New Delhi Metallo-beta-lactamase around the world: an eReview using Google Maps. *Euro Surveill.* 2014 May 22;19(20):20809.
9. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jan;48(1):1-14.
10. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, Westblade LF. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis.* 2018 Apr 3;66(8):1290-1297.
11. Borg MA, Camilleri L. Broad-spectrum antibiotic use in Europe: more evidence of cultural influences on prescribing behaviour. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Nov 1;74(11):3379-3383.
12. Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology.* 2008;82(3):171-9.
13. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 1;46 Suppl 5:S344-9.
14. Box, G.E.P. and Jenkins, G.M. (1976) *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. Revised Edition, Holden Day, San Francisco.
15. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules.* 2020 Mar 16;25(6):1340.
16. Broughton CE, Van Den Berg HA, Wemyss AM, Roper DI, Rodger A. Beyond the Discovery Void: New targets for antibacterial compounds. *Sci Prog.* 2016 Jun 1;99(2):153-182.

17. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet*. 1987 Aug 8;2(8554):302-6.
18. Bush K, Bradford PA.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Aug 1;6(8):a025247.
19. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of  $\beta$ -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Feb 26;33(2):e00047-19.
20. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, Vila J, Garau J. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Apr;57(4):780-3.
21. Cao J, Song W, Gu B, Mei YN, Tang JP, Meng L, Yang CQ, Wang H, Zhou H. Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a university-affiliated hospital in China. *J Clin Pharmacol*. 2013 Jan;53(1):96-102.
22. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleesschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):56-66.
23. Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis*. 2004 Aug;17(4):309-16.

24. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021 Jul 16;3(3):dlab092.
25. Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol.* 2014 Dec;22(12):686-96.
26. Cherry, J.D. The History of Pertussis (Whooping Cough); 1906–2015: Facts, Myths, and Misconceptions. *Curr Epidemiol Rep* 2, 120–130 (2015).
27. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Detection and Antimicrobial Therapy. *Front Microbiol.* 2019 Aug 20;10:1823.
28. Damjanova I, Tóth A, Pászti J, Jakab M, Milch H, Bauernfeind A, Füzi M. Epidemiology of SHV-type beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. from outbreaks in five geographically distant Hungarian neonatal intensive care units: widespread dissemination of epidemic R-plasmids. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Jun;29(6):665-71.
29. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jul;23(3):616-87.
30. Davies J. Where have All the Antibiotics Gone? *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006 Sep;17(5):287-90.
31. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020 May 13;33(3):e00181-19.
32. Dennesen PJ, Bonten MJ, Weinstein RA. Multiresistant bacteria as a hospital epidemic problem. *Ann Med.* 1998 Apr;30(2):176-85.

33. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M; SENTRY Participants Group. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32 Suppl 2:S114-32.
34. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S565-S575.
35. Ebrahimi F, Mózes J, Monostori J, Gorács O, Fésűs 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*. 2016 May;60(5):285-94.
36. El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):868-885.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2021.
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022
39. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance. Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018.
40. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Leptidis J, Korbila IP. MRSA in Africa: filling the global map of antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e68024.

41. Farfour E, Lecuru M, Dortet L, Le Guen M, Cerf C, Karnycheff F, Bonnin RA, Vasse M, Lesprit P; SARS-CoV-2 Hospital Foch study group. Carbapenemase-producing Enterobacterales outbreak: Another dark side of COVID-19. *Am J Infect Control*. 2020 Dec;48(12):1533-1536.
42. Galistiani GF, Benkő R, Babarczy B, Papp R, Hajdu Á, Szabó ÉH, Viola R, Papfalvi E, Visnyovszki Á, Matuz M. Prescribing Patterns and Variations of Antibiotic Use for Children in Ambulatory Care: A Nationwide Study. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jan 31;11(2):189.
43. Gharbi M, Moore LS, Gilchrist M, Thomas CP, Bamford K, Brannigan ET, Holmes AH. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: Lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Aug;46(2):150-6.
44. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? *J Infect Public Health*. 2021 May;14(5):555-560.
45. Giani T, Marchese A, Coppo E, Kroumova V, Rossolini GM. VIM-1-producing *Pseudomonas mosselii* isolates in Italy, predating known VIM-producing index strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Apr;56(4):2216-7.
46. Glusker JP. Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994). *Protein Sci*. 1994 Dec;3(12):2465-9.
47. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Nov;7(11):597-608.
48. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Apr;15 Suppl 3:12-5.

49. Gottesman T, Fedorowsky R, Yerushalmi R, Lellouche J, Nutman A. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. *Infect Prev Pract*. 2021 Mar;3(1):100113.
50. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA*. 1999 Jan 6;281(1):67-71.
51. Hanberger H, Skoog G, Ternhag A, Giske CG. Antibiotic consumption and antibiotic stewardship in Swedish hospitals. *Ups J Med Sci*. 2014 May;119(2):154-61.
52. Hawkey J, Ascher DB, Judd LM, Wick RR, Kostoulas X, Cleland H, Spelman DW, Padiglione A, Peleg AY, Holt KE. Evolution of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* during a prolonged infection. *Microb Genom*. 2018 Mar;4(3):e000165.
53. Helfenstein U. Box-Jenkins modelling in medical research. *Stat Methods Med Res*. 1996 Mar;5(1):3-22.
54. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997 Jul;40(1):135-6.
55. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct;51:72-80.
56. Ito K, Wada T, Makimura H, Matsuoka A. Vector autoregressive modeling analysis of frequently sampled oral glucose tolerance test results. 1. A new method for quantifying insulin resistance and secretion. *Keio J Med*. 1998 Mar;47(1):28-36.

57. Jacoby GA, Medeiros AA, O'Brien TF, Pinto ME, Jiang H. Broad-spectrum, transmissible beta-lactamases. *N Engl J Med*. 1988 Sep 15;319(11):723-4.
58. Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto M, Del Pilar Aznarte-Padial M, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Urinary tract infection by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: evolution of antimicrobial resistance and therapeutic alternatives. *J Med Microbiol*. 2018 Jun;67(6):790-797.
59. Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E. The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar;63(3):609-14.
60. Karaiskos I, Giamarellou H. Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: When and How. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Feb 5;9(2):61.
61. Kato Y, Takahashi M, Seki M, Nashimoto M, Shimizu-Ibuka A. RNA-hydrolyzing activity of metallo- $\beta$ -lactamase IMP-1. *PLoS One*. 2020 Oct 30;15(10):e0241557.
62. Kim B, Kim Y, Hwang H, Kim J, Kim SW, Bae IG, Choi WS, Jung SI, Jeong HW, Pai H. Trends and correlation between antibiotic usage and resistance pattern among hospitalized patients at university hospitals in Korea, 2004 to 2012: A nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(51):e13719.
63. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Apr 10;115(15):E3463-E3470.
64. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985 Aug;28(2):302-7.

65. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983 Nov-Dec;11(6):315-7.
66. Kousovista R, Athanasiou C, Liaskonis K, Ivopoulou O, Karalis VD. Quantifying the effect of in-hospital antimicrobial use on the development of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* strains: a time series analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2022 Mar;29(2):66-71.
67. Kresken M, Körber-Irrgang B, Korte-Berwanger M, Pfennigwerth N, Gatermann SG, Seifert H; German Carbapenem Resistance Study Group. Dissemination of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates and their susceptibilities to ceftolozane-tazobactam in Germany. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):105959.
68. Laake AM, Bernabe G, Peterson J, Liappis AP. Internal Medicine Resident Perspectives Regarding Broad-Spectrum Antibiotic Usage. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Apr 4;4(2):ofx060.
69. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Apr;57(4):106324.
70. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: implications of ertapenem susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):2888-93.
71. Lee YL, Ko WC, Hsueh PR. Geographic patterns of *Acinetobacter baumannii* and carbapenem resistance in the Asia-Pacific Region: results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2012-2019. *Int J Infect Dis*. 2023 Feb;127:48-55.

72. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Castañeda C, Kawai K. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2014 May;20(5):416-23.
73. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S5-12.
74. Levy SB. Antibiotic resistance: consequences of inaction. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 15;33 Suppl 3:S124-9.
75. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*. 2004 Dec;10(12 Suppl):S122-9.
76. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, Zhang Y. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Sep 22;9(1):153.
77. Ligon BL. Sir Howard Walter Florey--the force behind the development of penicillin. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004 Apr;15(2):109-14.
78. Lim WW, Wu P, Bond HS, Wong JY, Ni K, Seto WH, Jit M, Cowling BJ. Determinants of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) prevalence in the Asia-Pacific region: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Mar;16:17-27.
79. Liu X, Wu Y, Zhu Y, Jia P, Li X, Jia X, Yu W, Cui Y, Yang R, Xia W, Xu Y, Yang Q. Emergence of colistin-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (CoR-HvKp) in China. *Emerg Microbes Infect*. 2022 Dec;11(1):648-661.
80. Livermore DM. Antibiotic resistance during and beyond COVID-19. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Jun 15;3(Suppl 1):i5-i16.

81. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F, Poirel L, Woodford N. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Feb;59(2):165-74.
82. Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M, Reynolds R; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov;62 Suppl 2:ii55-63.
83. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Dec;5(6):229-41.
84. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med.* 2017 Mar 29;90(1):135-145.
85. López-Lozano JM, Monnet DL, Yagüe A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, Saez M. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 Feb;14(1):21-31.
86. López-Lozano JM, Lawes T, Nebot C, Beyaert A, Bertrand X, Hocquet D, Aldeyab M, Scott M, Conlon-Bingham G, Farren D, Kardos G, Fésűs A, Rodríguez-Baño J, Retamar P, Gonzalo-Jiménez N, Gould IM; THRESHOLDS study group. A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance. *Nat Microbiol.* 2019 Jul;4(7):1160-1172.
87. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2003 May;111(9):1265-73.

88. Lucet JC, Decré D, Fichelle A, Joly-Guillou ML, Pernet M, Deblangy C, Kosmann MJ, Régnier B. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in a university hospital. *Clin Infect Dis*. 1999 Dec;29(6):1411-8.
89. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, Cerpa M, Joseph GA, Maki G, Zervos MJ, Dely P, Boncy J, Sati H, Rio AD, Ramon-Pardo P. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar;104:250-254.
90. Lutgring JD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat. *Semin Diagn Pathol*. 2019 May;36(3):182-186.
91. Lütkepohl H. New introduction to multiple time-series analysis. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2005.
92. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 23;16(1):27.
93. Meletis G, Oustas E, Botziori C, Kakasi E, Koteli A. Containment of carbapenem resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in a Greek hospital with a concomitant increase in colistin, gentamicin and tigecycline resistance. *New Microbiol*. 2015 Jul;38(3):417-21.
94. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016 Feb;3(1):15-21.
95. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol*. 2013 Aug;303(6-7):388-95.
96. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units:

- secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care*. 2010;14(3):R113.
97. Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;398:237-272.
98. Monnet DL, López-Lozano JM, Campillos P, Burgos A, Yagüe A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 5:29-36.
99. Muller A, Bertrand X, Rogues AM, Péfau M, Alfandari S, Gauzit R, Dumartin C, Gbaguidi-Haore H; ATB-RAISIN network steering committee. Higher third-generation cephalosporin prescription proportion is associated with lower probability of reducing carbapenem use: a nationwide retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Jan 22;7:11.
100. Mózes J, Ebrahimi F, Gorácz O, Misztó C, Kardos G. Effect of carbapenem consumption patterns on the molecular epidemiology and carbapenem resistance of *Acinetobacter baumannii*. *J Med Microbiol*. 2014 Dec;63(Pt 12):1654-1662.
101. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
102. Muñoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, Cornaglia G, Garau J, Gniadkowski M, Hayden MK, Kumarasamy K, Livermore DM, Maya JJ, Nordmann P, Patel JB, Paterson DL, Pitout J, Villegas MV, Wang H, Woodford N, Quinn JP. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep;13(9):785-96.
103. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:119-46.

104. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009 Apr;9(4):228-36.
105. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep;20(9):821-30.
106. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S521-S528.
107. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol*. 2011 Dec;19(12):588-95.
108. Nowak P, Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol*. 2016;54(2):61-74.
109. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015 Jul 24;8:217-30.
110. Olaitan AO, Diene SM, Kempf M, Berrazeg M, Bakour S, Gupta SK, Thongmalayvong B, Akkhavong K, Somphavong S, Paboriboune P, Chaisiri K, Komalamisra C, Adelowo OO, Fagade OE, Banjo OA, Oke AJ, Adler A, Assous MV, Morand S, Raoult D, Rolain JM. Worldwide emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from healthy humans and patients in Lao PDR, Thailand, Israel, Nigeria and France owing to inactivation of the PhoP/PhoQ regulator mgrB: an epidemiological and molecular study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Dec;44(6):500-7.
111. Olarte J. Antibiotic resistance in Mexico. *APUA Newsletter* 1983; 1:3ff.
112. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014.

113. Pankratz A. Forecasting with dynamic regression models. New York: John Wiley & Sons, 1991.
114. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, Martone WJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992 Oct;13(10):582-6.
115. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Oct;18(4):657-86.
116. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 1;39(1):31-7.
117. Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, Chew D. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions - New Jersey, February-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Dec 4;69(48):1827-1831.
118. Petazzoni G, Bellinzona G, Merla C, Corbella M, Monzillo V, Samuelsen Ø, Corander J, Sassera D, Gaiarsa S, Cambieri P. The COVID-19 Pandemic Sparked Off a Large-Scale Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* from the Endemic Strains at an Italian Hospital. *Microbiol Spectr*. 2023 Mar 23;11(2):e0450522.
119. Pfaff, B. (2008). VAR, SVAR and SVEC Models: Implementation Within R Package vars. *Journal of Statistical Software*, 27(4), 1–32. <https://doi.org/10.18637/jss.v027.i04>.

120. Pillai DR, Melano R, Rawte P, Lo S, Tijet N, Fuksa M, Roda N, Farrell DJ, Krajden S. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2009 May;15(5):827-9.
121. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Nov 13;33(1):e00102-19.
122. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Sep;12(9):826-36.
123. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul;67(7):1597-606.
124. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan M, Chin CF, Sudesh K. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci*. 2022 Mar 1;170:106103.
125. Raro OHF, Gallo SW, Ferreira CAS, Oliveira SD. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination in an intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017 Mar-Apr;50(2):167-172.
126. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2459-2468.
127. Ribeiro da Cunha B, Fonseca LP, Calado CRC. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics (Basel)*. 2019 Apr 24;8(2):45.

128. Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Jan;14 Suppl 1:33-41.
129. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited - 60 years later. *Front Public Health.* 2014 Oct 31;2:217.
130. Sansone P, Giaccari LG, Coppolino F, Aurilio C, Barbarisi A, Passavanti MB, Pota V, Pace MC. Cefiderocol for Carbapenem-Resistant Bacteria: Handle with Care! A Review of the Real-World Evidence. *Antibiotics (Basel).* 2022 Jul 6;11(7):904.
131. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, Doosti Z, Ej Golzari S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 2020 Sep 1;20(1):646.
132. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, Doi Y, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jul 25;61(8):e00883-17.
133. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Jan;34(1):1-14.
134. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jan;24(1):71-109.
135. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, Tenover FC, Zervos MJ, Band JD, White E, Jarvis WR. Emergence of vancomycin

- resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med*. 1999 Feb 18;340(7):493-501.
136. Stennett HL, Back CR, Race PR. Derivation of a Precise and Consistent Timeline for Antibiotic Development. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Sep 12;11(9):1237.
  137. Strateva T, Sirakov I, Stoeva T, Stratev A, Dimov S, Savov E, Mitov I. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Current status of the problem in four Bulgarian university hospitals (2014-2016). *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Mar;16:266-273.
  138. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J; European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing *Enterobacteriaceae*: emergence and response in Europe. *Euro Surveill*. 2010 Nov 18;15(46):19716.
  139. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outtersson K, Patel J, Cavaleri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318-327.
  140. Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J*. 2015 Jul;56(7):366-7.
  141. Tan SY, Khan RA, Khalid KE, Chong CW, Bakhtiar A. Correlation between antibiotic consumption and the occurrence of multidrug-resistant organisms in a Malaysian tertiary hospital: a 3-year observational study. *Sci Rep*. 2022 Feb 24;12(1):3106.

142. Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Sep;1323:22-42.
143. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, Martella LA, Costantini M, Mariottini A, Andreani P, Bruzzzone P, Suadoni F, Francucci M, Ciocchi R, Cappanera S. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med*. 2020 Aug 25;9(9):2744.
144. Tóth K, Tóth Á, Kamotsay K, Németh V, Szabó D. Population snapshot of the extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* invasive strains isolated from a Hungarian hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022 Feb 10;21(1):3.
145. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, Dhama K, Ripon MKH, Gajdác M, Sahibzada MUK, Hossain MJ, Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. 2021 Dec;14(12):1750-1766.
146. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Dec;67(12):2793-803.
147. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015 Apr;40(4):277-83.
148. Versporten A, Bruyndonckx R, Adriaenssens N, Hens N, Monnet DL, Molenberghs G, Goossens H, Weist K, Coenen S; ESAC-Net study group. Consumption of cephalosporins in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jul 26;76(12 Suppl 2):ii22-ii29.

149. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, Jarlier V, Nathwani D, Goossens H; Global-PPS network. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018 Jun;6(6):e619-e629.
150. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 2005 Apr;18(2):306-25.
151. Watanabe T. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bacteriol Rev*. 1963 Mar;27(1):87-115.
152. Wei WJ, Yang HF, Ye Y, Li JB. New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase-Mediated Carbapenem Resistance: Origin, Diagnosis, Treatment and Public Health Concern. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Jul 20;128(14):1969-76.
153. Werner G, Neumann B, Weber RE, Kresken M, Wendt C, Bender JK; VRE study group. Thirty years of VRE in Germany - "expect the unexpected": The view from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci. *Drug Resist Updat*. 2020 Dec;53:100732.
154. Wilke MH. Multiresistant bacteria and current therapy - the economical side of the story. *Eur J Med Res*. 2010 Nov 30;15(12):571-6.
155. Woodford N, Zhang J, Warner M, Kaufmann ME, Matos J, Macdonald A, Brudney D, Sompolinsky D, Navon-Venezia S, Livermore DM. Arrival of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Dec;62(6):1261-4.
156. Xu J, Duan X, Wu H, Zhou Q. Surveillance and correlation of antimicrobial usage and resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: a hospital population-based study. *PLoS One*. 2013 Nov 8;8(11):e78604.

157. Yang P, Chen Y, Jiang S, Shen P, Lu X, Xiao Y. Association between the rate of third generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and antibiotic consumption based on 143 Chinese tertiary hospitals data in 2014. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Aug;39(8):1495-1502.
158. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Apr;45(4):1151-61.
159. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Dec;53(12):5046-54.
160. Ziółkowski G, Pawłowska I, Krawczyk L, Wojkowska-Mach J. Antibiotic consumption versus the prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014-2015. *J Infect Public Health*. 2018 Sep-Oct;11(5):626-630.

## 11.2. Internetes források

- <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/1918-pandemic-history.htm>
- [http://eta.bibl.u-szeged.hu/5089/1/EFOP343\\_PISE\\_6\\_VAR\\_olvas%C3%B3lecke.pdf](http://eta.bibl.u-szeged.hu/5089/1/EFOP343_PISE_6_VAR_olvas%C3%B3lecke.pdf)
- <https://www.p-e-g.org/resistenz/database/>
- <http://www.statisticssolutions.com/what-is-linear-regression/>
- <https://www.tableau.com/learn/articles/time-series-analysis#definition>
- WHO, 2021: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

- <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

### 11.3. Saját közlemények jegyzéke



**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/460/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tóth Hajnalka

Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

#### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Tóth, H.**, Buchholcz, G., Fésüs, A., Balázs, B., Nagy, J. 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: 5.222
2. **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





**További közlemények**

3. Balázs, B., Tóth, Z., Nagy, F., Kovács, R. L., **Tóth, H.**, Nagy, J. B., Tóth, Á., Szarka, K., Majoros, L., Kardos, G.: The Role of Uniform Meropenem Usage in *Acinetobacter baumannii* Clone Replacement.

*Antibiotics*. 10 (2), 1-12, 2021.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10020127>

IF: 5.222

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,757**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
13,535**

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

Debrecen, 2023.10.11.



## **12. Tárgyszavak**

### **12.1. Magyar tárgyszavak**

- Antibiotikum felhasználás
- Antibiotikum rezisztencia
- Idősor-analízis
- Vektor autoregresszív (VAR) modell
- Dinamikus regresszió
- Rezisztencia spirál
- Carbapenem rezisztencia
- Colistin
- Gram-negatív baktériumok

### **12.2. English keywords**

- Antibiotic consumption
- Antibiotic resistance
- Time-series analysis
- Vector autoregressive (VAR) model
- Dynamic regression
- Resistance spiral
- Carbapenem resistance
- Colistin
- Gram-negative bacteria

### **13. Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Kardos Gábor egyetemi docensnek, hogy kiemelkedő szakmai vezetésével és segítségével hozzájárult a kutatómunka elvégzéséhez.

Köszönettel tartozom az Orvosi Mikrobiológiai Intézetnek az antibiotikum érzékenységi adatokért, valamint az Egyetemi Központi Gyógyszertárnak az antibiotikum felhasználási adatokért.

Köszönettel tartozom a Metagenomikai Intézetnek, valamint az Orvosi Mikrobiológiai Intézetnek, hogy lehetővé tették számomra az intézetben történő kutatómunkát.

Köszönöm Dr. Szarka Krisztina egyetemi docensnek, valamint a Metagenomikai Intézet valamennyi munkatársának, hogy segítették és támogatták a munkámat.

Valamint köszönettel tartozom Dr. Caroline Grupp osztályvezető főorvosnak és az Ostalb-Klinikum sürgősségi osztályán dolgozó kollégáimnak, hogy támogatták a doktori értekezésem elkészítését.

## 14. Mellékletek

### 14.1. Melléklet

1. Táblázat: Az antibiotikum használat és az összes Gram-negatív baktérium kumulált rezisztenciája közötti összefüggés kétváltozós dinamikus regressziós és vektor autoregresszív (VAR) modellekben

| Regresszor/impulzus                      | függő változó/válasz    | dinamikus regresszió |                          |                  | vektor autoregresszív (VAR) modell                              |                                                |                                                                                                     |                                                |
|------------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                          |                         | lag                  | koefficiens (CI)         | valószínűség (p) | lag és a legnagyobb szignifikáns válasz (CI) a válaszhorizonton |                                                | lag és a reciprok hatásban <sup>1</sup> mért legnagyobb szignifikáns válasz (CI) a válaszhorizonton |                                                |
|                                          |                         |                      |                          |                  | kétváltozós modell                                              | más gyógyszer csoportokkal együtt <sup>2</sup> | kétváltozós modell                                                                                  | más gyógyszer csoportokkal együtt <sup>2</sup> |
| cephalosporin felhasználás               | cephalosporin R         | -1                   | 0.035 (0.016 – 0.053)    | p<0.001          |                                                                 |                                                |                                                                                                     |                                                |
|                                          |                         | -4                   | 0.033 (0.013 – 0.051)    | p=0.001          | 7-12;<br>0.362;                                                 | 6-12;<br>0.516;                                | NSV;<br>1.553                                                                                       | 5-12;<br>2.20;                                 |
|                                          |                         | trend                | 0.004 (0.002 – 0.006)    | p<0.001          | (0.051 – 0.566)                                                 | (0.117 – 0.769)                                | (-0.317 – 2.985)                                                                                    | (0.392 – 3.731)                                |
|                                          |                         | AR(1)                | 0.427 (0.269 – 0.585)    | p<0.001          |                                                                 |                                                |                                                                                                     |                                                |
| 3. generációs cephalosporin felhasználás | cephalosporin R         | -4                   | 0.064 (0.024 – 0.105)    | p=0.002          |                                                                 |                                                |                                                                                                     |                                                |
|                                          |                         | -5                   | 0.067 (0.027 – 0.107)    | p<=0.001         | 7-12;<br>0.373;                                                 | 7-12;<br>0.380;                                | NSV;<br>0.677;                                                                                      | NSV;<br>0.624;                                 |
|                                          |                         | trend                | 0.003 (0.002 – 0.006)    | p=0.001          | (0.126 – 0.615)                                                 | (0.089 – 0.602)                                | (-0.197 – 1.206)                                                                                    | (-0.312 – 1.163)                               |
|                                          |                         | AR(1)                | 0.739 (0.475 – 1.003)    | p<0.001          |                                                                 |                                                |                                                                                                     |                                                |
|                                          |                         | MA(1)                | -0.43 (-0.086 – -0.790)  | p=0.02           |                                                                 |                                                |                                                                                                     |                                                |
| cephalosporin R                          | carbapenem felhasználás | -2                   | 0.692 (0.265 – 1.090)    | p<0.001          |                                                                 |                                                |                                                                                                     |                                                |
|                                          |                         | trend                | 0.022 (0.017 – 0.026)    | p<0.001          | 1-12;<br>0.729;                                                 | 1-12;<br>0.700;                                | NSV;<br>0.068                                                                                       | NSV;<br>0.070;                                 |
|                                          |                         | AR(1)                | 0.923 (0.801 – 1.046)    | p<0.001          | (0.304 – 1.134)                                                 | (0.253 – 1.062)                                | (-0.129 – 0.210)                                                                                    | (-0.116 – 0.219)                               |
|                                          |                         | MA(1)                | -0.839 (-0.657 – -1.022) | p<0.001          |                                                                 |                                                |                                                                                                     |                                                |
| carbapenem felhasználás                  | carbapenem R            | -4                   | 0.081 (0.014 – 0.147)    | p=0.019          | 1-4;<br>0.325;                                                  | 2;<br>0.297;                                   | NSV;<br>-0.109;                                                                                     | NSV;<br>-0.109;                                |
|                                          |                         | trend                | 0.010 (0.008 – 0.013)    | p<0.001          | (0.021 – 0.566)                                                 | (0.035 – 0.527)                                | (-0.642 – 0.418)                                                                                    | (-0.554 – 0.384)                               |
|                                          |                         | AR(1)                | 0.842 (0.684 – 1.000)    | p<0.001          |                                                                 |                                                |                                                                                                     |                                                |

|                       |                          |       |                          |         |                  |                  |                   |                   |
|-----------------------|--------------------------|-------|--------------------------|---------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|                       |                          | MA(1) | -0.513 (-0.261 – -0.764) | p<0.001 |                  |                  |                   |                   |
| carbapenem R          | colistin<br>felhasználás | 0     | 0.307 (0.135 – 0.480)    | P<0.001 | 1-12;            | 1-12;            | 3;                | 1-12;             |
|                       |                          | trend | 0.005 (0.003 – 0.008)    | p<0.001 | 0.450;           | 0.256;           | -0.071;           | -0.259;           |
|                       |                          | MA(5) | 0.451 (0.288 – 0.614)    | p<0.001 | (0.148 – 0.593)  | (0.058 – 0.424)  | (-0.099 – -0.012) | (-0.464 – -0.066) |
| colistin felhasználás | colistin R               | 0     | 0.011 (0.002 – 0.021)    | p=0.021 | NSV;             | NSV;             | NSV;              | NSV;              |
|                       |                          | -1    | 0.011 (0.001 – 0.020)    | p=0.028 | 0.008;           | 0.003;           | 0.115;            | -0.035;           |
|                       |                          | AR(1) | 0.365 (0.186 – 0.545)    | p<0.001 | (-0.013 – 0.018) | (-0.018 – 0.013) | (-0.199 – 0.027)  | (-0.166 – 0.141)  |

<sup>1</sup> A reciprok hatás a korábbi válasz mint impulzus korábbi impulzusra gyakorolt hatását jelenti, tehát a cephalosporin felhasználás reciprok hatása a cephalosporin rezisztenciára a cephalosporin rezisztencia cephalosporin felhasználásra gyakorolt hatását jelenti

<sup>2</sup> Más gyógyszercsoportokon az aminoglycosidok, fluorokinolonok, illetve amikor releváns, a cephalosporinok felhasználása értendő

CI: 95% konfidencia intervallum; R: rezisztencia; AR: autoregresszív komponens; NSV: nincs szignifikáns válasz a válaszhorizonton; MA: mozgóátlag komponens

## 14.2. Melléklet

2. Táblázat: Az antibiotikum használat és az egyes fajok rezisztenciája közötti összefüggés dinamikus regressziós és vektor autoregresszív (VAR) modellekben

| species                 | Regresszor/impulzus<br>→<br>függő változó/válasz  | dinamikus regresszió |                          |                       | vektor autoregresszív (VAR) modell                                 |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|-------------------------|---------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                         |                                                   | lag                  | koefficiens (CI)         | valószínű-<br>ség (p) | lag és a legnagyobb szignifikáns<br>válasz (CI) a válaszhorizonton |                                                      | lag és a reciprok hatásban <sup>1</sup> mért<br>legnagyobb szignifikáns válasz (CI) a<br>válaszhorizonton |                                                      |
|                         |                                                   |                      |                          |                       | kétváltozós<br>modell                                              | más gyógyszer<br>csoportokkal<br>együtt <sup>2</sup> | kétváltozós modell                                                                                        | más gyógyszer<br>csoportokkal<br>együtt <sup>2</sup> |
| <i>Escherichia coli</i> | cephalosporin<br>felhasználás<br>→cephalosporin R | -1                   | 0.017 (0.010– 0.024)     | p<0.001               | 3-12;<br>0.170;<br>(0.065 – 0.231)                                 | 2-12;<br>0.146;<br>(0.040 – 0.232)                   | NSV;<br>1.753;<br>(-0.463 – 2.916)                                                                        | NSV;<br>1.167;<br>(-0.227 – 2.402)                   |
|                         |                                                   | -4                   | 0.010 (0.003 – 0.017)    | p=0.007               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         |                                                   | AR(1)                | 0.330 (0.163 – 0.495)    | p<0.001               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         | cephalosporin R<br>→carbapenem<br>felhasználás    | -1                   | 3.13 (2.130 – 4.131)     | p<0.001               | 1-12;<br>0.322;<br>(0.052 – 0.738)                                 | 1-12;<br>0.352;<br>(0.113 – 0.614)                   | NSV;<br>0.019;<br>(-0.023 – 0.063)                                                                        | NSV;<br>0.032;<br>(-0.013 – 0.082)                   |
|                         |                                                   | -2                   | 1.84 (0.861 – 2.824)     | p<0.001               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         |                                                   | -3                   | 1.12 (0.135 – 2.102)     | p=0.027               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         |                                                   | -4                   | 1.73 (0.763 – 2.705)     | p<0.001               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         |                                                   | -5                   | 1.07 (0.109 – 2.028)     | p=0.031               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         |                                                   | -6                   | 1.41 (0.415 – 2.398)     | p<0.001               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         |                                                   | AR(1)                | 0.35 (0.164 – 0.484)     | p<0.001               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         |                                                   | AR(3)                | 0.32 (0.194 – 0.514)     | p<0.001               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         | carbapenem<br>felhasználás<br>→carbapenem R       |                      | NT                       |                       | NT                                                                 | NT                                                   | NT                                                                                                        | NT                                                   |
|                         | carbapenem R<br>→colistin felhasználás            |                      | NT                       |                       | NT                                                                 | NT                                                   | NT                                                                                                        | NT                                                   |
| <i>Klebsiella spp</i>   | cephalosporin<br>felhasználás<br>→cephalosporin R | -4                   | 0.025 (0.015 – 0.035)    | p<0.001               | NSV;<br>0.190;<br>(-0.093 – 0.368)                                 | 1-6;<br>0.196;<br>(0.027 – 0.319)                    | NSV;<br>0.713;<br>(-1.594 – 2.548)                                                                        | NSV;<br>0.740;<br>(-1.308 – 2.485)                   |
|                         |                                                   | -5                   | 0.019 (0.009 – 0.029)    | p<0.001               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         |                                                   | AR(1)                | 0.810 (0.650 – 0.971)    | p<0.001               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |
|                         |                                                   | MA(1)                | -0.370 (-0.622 – -0.118) | p=0.005               |                                                                    |                                                      |                                                                                                           |                                                      |

|                                |                                                   |       |                          |          |                  |                  |                                |                                |
|--------------------------------|---------------------------------------------------|-------|--------------------------|----------|------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | cephalosporin R<br>→carbapenem<br>felhasználás    | -2    | 0.920 (0.423 – 1.417)    | p<0.001  | NSV;             | NSV;             | NSV;                           | NSV;                           |
|                                |                                                   | trend | 0.024 (0.022 – 0.027)    | p<0.001  | 0.312;           | 0.318;           | 0.096;                         | 0.014;                         |
|                                |                                                   | AR(3) | 0.312 (0.150 – 0.475)    | p<0.001  | (-0.344 – 0.749) | (-0.186 – 0.688) | (-0.166 – 0.265)               | (-0.157 – 0.172)               |
|                                | carbapenem<br>felhasználás<br>→carbapenem R       | -6    | 0.005 (0.003 – 0.006)    | p<0.001  | NSV;             | NSV;             | NSV;                           | NSV;                           |
|                                |                                                   | AR(1) | -0.582 (-0.990 – -0.174) | p=0.006  | 0.004;           | 0.001;           | 0.004;                         | 0.190;                         |
|                                |                                                   | MA(1) | 0.782 (0.476 – 1.089)    | p<0.001  | (-0.011 – 0.015) | (-0.010 – 0.008) | (-0.521 – 0.368)               | (-0.093 – 0.368)               |
|                                | carbapenem R<br>→colistin felhasználás            | K     | -0.400 (-0.541 – -0.260) | p<0.001  | NSV;             | NSV;             | NSV;                           | NSV;                           |
|                                |                                                   | trend | 0.013 (0.012 – 0.015)    | p<0.001  | 0.225;           | 0.234;           | 0.011;                         | 0.005;                         |
|                                |                                                   | AR(3) | 0.381 (0.224 – 0.539)    | p<0.001  | (-0.080 – 0.407) | (-0.092 – 0.517) | (-0.004 – 0.020)               | (-0.010 – 0.010)               |
|                                | cephalosporin<br>felhasználás<br>→cephalosporin R | trend | 0.003 (0.002 – 0.004)    | p<0.001  | NSV;             | NSV;             | NSV;                           | NSV;                           |
|                                |                                                   | AR(1) | 0.902 (0.801 – 1.003)    | p<0.001  | 0.115;           | 0.140;           | 1.422;                         | 1.662;                         |
|                                |                                                   | MA(1) | -0.516 (-0.715 – -0.316) | p<0.001  | (-0.281 – 0.242) | (-0.172 – 0.316) | (-0.504 – 2.785)               | (-0.707 – 2.997)               |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | cephalosporin R<br>→carbapenem<br>felhasználás    | -2    | 1.074 (0.378 – 1.771)    | p=0.003  | 3-12;            | 5-12;            | NSV;                           | NSV;                           |
|                                |                                                   | trend | 0.025 (0.021 – 0.028)    | p<0.001  | 0.701;           | 0.547;           | -0.089;                        | 0.067;                         |
|                                |                                                   | AR(1) | 0.946 (0.876 – 1.016)    | p<0.001  | (0.172 – 1.155)  | (0.132 – 0.887)  | (-0.278 – 0.089)               | (-0.106 – 0.167)               |
|                                |                                                   | MA(1) | -0.835 (-0.972 – -0.697) | p<0.001  |                  |                  |                                |                                |
|                                | carbapenem<br>felhasználás<br>→carbapenem R       | 0     | 0.087 (0.060 – 0.114)    | p<0.001  | 2;               | 1-2;             | NSV;                           | NSV;                           |
|                                |                                                   | -1    | 0.109 (0.082 – 0.136)    | p<0.001  | 0.127;           | 0.072;           | 0.284;                         | 0.189;                         |
|                                |                                                   | AR(1) | 0.452 (0.302 – 0.603)    | p<0.001  | (0.012 – 0.234)  | (0.012 – 0.176)  | (-0.300 – 0.708)               | (-0.200 – 0.404)               |
|                                | carbapenem R<br>→colistin felhasználás            | trend | 0.009 (0.008 – 0.011)    | p<0.001  | NSV;             | NSV              | 1-12;                          | 2-12;                          |
|                                |                                                   | AR(3) | 0.509 (0.356 – 0.663)    | p<0.001  | 0.288;           | 0.259;           | -0.136;                        | -0.177;                        |
|                                |                                                   | MA(5) | 0.256 (0.085 – 0.426)    | p=0.0038 | (-0.021 – 0.491) | (-0.024 – 0.548) | (-0.240 – -0.045) <sup>3</sup> | (-0.252 – -0.055) <sup>3</sup> |
|                                | cephalosporin<br>felhasználás<br>→cephalosporin R |       | NT                       |          | NT               | NT               | NT                             | NT                             |
|                                |                                                   |       |                          |          |                  |                  |                                |                                |
|                                | cephalosporin R<br>→carbapenem<br>felhasználás    |       | NT                       |          | NT               | NT               | NT                             | NT                             |
|                                |                                                   |       |                          |          |                  |                  |                                |                                |
|                                |                                                   | -4    | 0.052 (0.006 – 0.098)    | p=0.030  | 1;               | 1-4;             | NSV;                           | NSV;                           |

|                                             |       |                          |         |                                    |                                   |                                          |                                           |
|---------------------------------------------|-------|--------------------------|---------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| carbapenem<br>felhasználás<br>→carbapenem R | trend | 0.005 (0.004 – 0.007)    | p<0.001 | 0.177;<br>(0.005 – 0.344)          | 0.138;<br>(0.027 – 0.275)         | -0.304;<br>(-0.772 – 0.317) <sup>3</sup> | -0.216;<br>(-0.649 – -0.221) <sup>3</sup> |
|                                             | AR(1) | 0.802 (0.630 – 0.973)    | p<0.001 |                                    |                                   |                                          |                                           |
|                                             | MA(1) | -0.396 (-0.660 – -0.132) | p=0.004 |                                    |                                   |                                          |                                           |
| carbapenem R<br>→colistin felhasználás      | 0     | 0.745 (0.572 – 0.917)    | p<0.001 |                                    |                                   |                                          |                                           |
|                                             | -6    | 0.604 (0.423 – 0.786)    | p<0.001 | 0-12;<br>0.392;<br>(0.142 – 0.550) | 1-6;<br>0.248;<br>(0.036 – 0.375) | NSV<br>0.045;<br>(0.180 – 0.166)         | NSV;<br>-0.015;<br>(-0.165 – 0.132)       |
|                                             | AR(3) | 0.387 (0.218 – 0.555)    | p<0.001 |                                    |                                   |                                          |                                           |
|                                             | MA(1) | 0.225 (0.056 – 0.394)    | p=0.001 |                                    |                                   |                                          |                                           |

<sup>1</sup> A reciprok hatás a korábbi válasz mint impulzus korábbi impulzusra gyakorolt hatását jelenti, tehát a cephalosporin felhasználás reciprok hatása a cephalosporin rezisztenciára a cephalosporin rezisztencia cephalosporin felhasználásra gyakorolt hatását jelenti

<sup>2</sup> Más gyógyszercsoportokon az aminoglycosidok, fluorokinolonok, illetve amikor releváns, a cephalosporinok felhasználása értendő

<sup>3</sup> A carbapenem rezisztencia fordított összefüggést mutatott a colistin felhasználással; a növekvő colistin felhasználás csökkenő carbapenem rezisztenciával volt asszociált

CI: 95% konfidencia intervallum; R: rezisztencia; AR: autoregresszív komponens; NSV: nincs szignifikáns válasz a válaszhorizonton; NT: nem tesztelt; MA: mozgóátlag komponens; K: konstans

### 14.3. Melléklet

3. Táblázat: Az antibiotikum használat és az antibiotikum rezisztencia közötti összefüggések a teljes rekonstruált rezisztencia spirált reprezentáló vektor autoregresszív (VAR) modellekben

| Regresszor/impulzus               | függő változó/válasz              | vektor autoregresszív (VAR) modell                              |                                                                                                     |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                   | lag és a legnagyobb szignifikáns válasz (CI) a válaszhorizonton | lag és a reciprok hatásban <sup>1</sup> mért legnagyobb szignifikáns válasz (CI) a válaszhorizonton |
| cephalosporin felhasználás        | cephalosporin R - Klebsiella spp. | NSV;<br>0.106;<br>(-0.110 – 0.275)                              | NSV;<br>0.305;<br>(-0.505 – 0.954)                                                                  |
| cephalosporin felhasználás        | cephalosporin R - E. coli         | NSV;<br>0.010;<br>(-0.052 – 0.058)                              | NSV;<br>0.196;<br>(-0.600 – 0.699)                                                                  |
| cephalosporin R - Klebsiella spp. | carbapenem felhasználás           | NSV;<br>0.154;<br>(-0.473 – 0.554)                              | NSV;<br>0.038;<br>(-0.154 – 0.160)                                                                  |
| cephalosporin R - E. coli         | carbapenem felhasználás           | 1-7;<br>0.404;<br>(0.097 – 0.903)                               | NSV;<br>0.043;<br>(-0.026 – 0.080)                                                                  |
| carbapenem felhasználás           | carbapenem R - P. aeruginosa      | NSV;<br>0.086;<br>(-0.102 – 0.237)                              | NSV;<br>0.035;<br>(-0.479 – 0.383)                                                                  |
| carbapenem felhasználás           | carbapenem R - A. baumannii       | NSV;<br>0.103;<br>(0.068 – 0.434)                               | 3-5;<br>-0.190;<br>(-0.436 – -0.038) <sup>2</sup>                                                   |
| carbapenem R - P. aeruginosa      | colistin felhasználás             | NSV;<br>0.275;<br>(-0.095 – 0.411)                              | 1-12;<br>-0.129;<br>(-0.185 – -0.020) <sup>3</sup>                                                  |
| carbapenem R - A. baumannii       | colistin felhasználás             | 1-12;<br>0.275;<br>(0.065 – 0.411)                              | NSV;<br>-0.026;<br>(-0.184 – 0.098)                                                                 |

<sup>1</sup> A reciprok hatás a korábbi válasz mint impulzus korábbi impulzusra gyakorolt hatását jelenti, tehát a cephalosporin felhasználás reciprok hatása a cephalosporin rezisztenciára a cephalosporin rezisztencia cephalosporin felhasználásra gyakorolt hatását jelenti.

<sup>2</sup> A carbapenem felhasználás fordított összefüggést mutatott a carbapenem rezisztenciával; a növekvő carbapenem rezisztencia csökkenő carbapenem felhasználással volt asszociált.

<sup>3</sup> A carbapenem rezisztencia fordított összefüggést mutatott a colistin felhasználással; a növekvő colistin felhasználás csökkenő carbapenem rezisztenciával volt asszociált.

CI: 95% konfidencia intervallum; R: rezisztencia; NSV: nincs szignifikáns válasz a válaszhorizonton

# Függelék

**Önállóan végzett munka:**

- Adatrendezés
- Dinamikus regressziós modellek építése és diagnosztikája
- Vektor autoregresszív modellek építése és diagnosztikája

**Témavezetővel közösen végzett munka:**

- Adatgyűjtés
- VAR modell script írás

## Multirezisztens kórokozók definíciója

### Gram-pozitív baktériumok:

- methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- vancomycin-rezisztens *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (VRE)

### Gram-negatív baktériumok:

- Szerzett 3. generációs cephalosporin rezisztenciával rendelkező Enterobacterales izolátumok:
  - ESBL-termelő *Klebsiella pneumoniae*
  - ESBL-termelő *Escherichia coli*
  - ESBL-termelő *Enterobacter cloacae*
  - AmpC-termelő *Klebsiella pneumoniae*
  - AmpC-termelő *Escherichia coli*
- Multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* (a felsorolt antipseudomonas hatású szerek közül kettőre vagy kevesebbre érzékeny: piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, imipenem, meropenem)
- Carbapenemekkel (imipenem, meropenem) szemben rezisztens *Acinetobacter baumannii* (MACI)
- Carbapenemekkel (imipenem, meropenem) szemben nem érzékeny Enterobacterales (CRE)
- Trimethoprim-sulfamethoxazollal szemben rezisztens *Stenotrophomonas maltophilia* (MSTM)

## Antibiotikum rezisztens Gram-negatív izolátumok aránya

|         | Cephalosporin<br>rezisztens <i>E. coli</i> | Cephalosporin<br>rezisztens <i>K. spp.</i> | Cephalosporin rezisztens<br><i>P. aeruginosa</i> | Carbapenem rezisztens<br><i>A. baumannii</i> | Carbapenem rezisztens<br><i>P. aeruginosa</i> | Carbapenem<br>rezisztens <i>K. spp.</i> | Colistin rezisztens<br>Gram-negatív izolátumok |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|
| 2004 10 | 17,8%                                      | 29,0%                                      | 6,5%                                             | 0,0%                                         | 24,5%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2004 11 | 13,9%                                      | 16,1%                                      | 4,2%                                             | 16,7%                                        | 26,0%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2004 12 | 18,8%                                      | 25,0%                                      | 7,7%                                             | 0,0%                                         | 22,5%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 01 | 6,0%                                       | 15,6%                                      | 9,5%                                             | 0,0%                                         | 21,7%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 02 | 10,5%                                      | 17,4%                                      | 0,0%                                             | 25,0%                                        | 10,0%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 03 | 21,9%                                      | 32,1%                                      | 3,9%                                             | 14,3%                                        | 15,4%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 04 | 10,5%                                      | 17,6%                                      | 6,5%                                             | 0,0%                                         | 20,0%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 05 | 2,7%                                       | 19,5%                                      | 4,1%                                             | 8,3%                                         | 22,4%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 06 | 6,5%                                       | 12,9%                                      | 6,0%                                             | 20,0%                                        | 19,2%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 07 | 1,7%                                       | 15,4%                                      | 18,5%                                            | 0,0%                                         | 25,4%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 08 | 13,3%                                      | 26,8%                                      | 9,8%                                             | 0,0%                                         | 27,8%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 09 | 13,8%                                      | 43,2%                                      | 20,7%                                            | 0,0%                                         | 29,8%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 10 | 11,8%                                      | 29,7%                                      | 23,1%                                            | 14,3%                                        | 28,2%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 11 | 10,0%                                      | 25,0%                                      | 22,9%                                            | 29,4%                                        | 19,1%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2005 12 | 13,0%                                      | 30,4%                                      | 18,8%                                            | 46,2%                                        | 31,3%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2006 01 | 11,5%                                      | 45,2%                                      | 2,5%                                             | 20,0%                                        | 17,1%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2006 02 | 12,5%                                      | 36,4%                                      | 6,1%                                             | 30,8%                                        | 27,8%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2006 03 | 9,0%                                       | 39,5%                                      | 8,1%                                             | 40,0%                                        | 17,9%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2006 04 | 17,2%                                      | 33,3%                                      | 2,7%                                             | 57,1%                                        | 28,6%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2006 05 | 7,2%                                       | 37,1%                                      | 6,7%                                             | 45,5%                                        | 48,9%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2006 06 | 13,3%                                      | 38,9%                                      | 14,3%                                            | 55,6%                                        | 31,3%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2006 07 | 5,7%                                       | 38,1%                                      | 4,3%                                             | 16,7%                                        | 35,7%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |
| 2006 08 | 10,6%                                      | 22,0%                                      | 10,3%                                            | 9,1%                                         | 28,6%                                         | 0,0%                                    | 0,0%                                           |

|         |       |       |       |       |       |      |      |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| 2006 09 | 5,1%  | 11,4% | 15,4% | 37,5% | 40,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2006 10 | 3,2%  | 6,7%  | 5,6%  | 50,0% | 35,1% | 0,0% | 0,0% |
| 2006 11 | 8,1%  | 35,3% | 24,5% | 0,0%  | 10,9% | 0,0% | 0,0% |
| 2006 12 | 7,1%  | 30,8% | 30,6% | 0,0%  | 19,4% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 01 | 3,3%  | 36,0% | 39,6% | 14,3% | 15,6% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 02 | 2,1%  | 24,1% | 24,5% | 0,0%  | 17,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 03 | 8,3%  | 38,7% | 19,5% | 0,0%  | 26,2% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 04 | 20,0% | 52,0% | 21,3% | 33,3% | 21,3% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 05 | 4,3%  | 23,8% | 27,1% | 25,0% | 29,2% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 06 | 7,8%  | 27,3% | 24,2% | 28,6% | 28,3% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 07 | 12,3% | 41,0% | 20,0% | 31,6% | 25,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 08 | 2,9%  | 40,7% | 13,1% | 46,7% | 18,5% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 09 | 3,8%  | 32,0% | 18,5% | 30,0% | 24,5% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 10 | 4,3%  | 24,3% | 17,2% | 8,3%  | 26,9% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 11 | 4,5%  | 40,7% | 11,3% | 38,9% | 29,4% | 0,0% | 0,0% |
| 2007 12 | 1,7%  | 48,8% | 7,9%  | 52,4% | 29,3% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 01 | 5,7%  | 53,1% | 19,3% | 62,5% | 29,3% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 02 | 12,1% | 39,6% | 6,1%  | 66,7% | 26,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 03 | 9,6%  | 51,5% | 7,0%  | 75,0% | 25,5% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 04 | 4,8%  | 42,1% | 10,2% | 77,3% | 29,4% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 05 | 11,3% | 35,0% | 12,2% | 60,0% | 36,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 06 | 16,4% | 28,9% | 20,7% | 46,7% | 30,2% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 07 | 10,7% | 30,2% | 24,7% | 44,4% | 24,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 08 | 2,7%  | 20,0% | 8,3%  | 43,8% | 30,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 09 | 35,7% | 14,7% | 8,0%  | 35,7% | 21,6% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 10 | 10,7% | 37,5% | 0,0%  | 9,1%  | 14,9% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 11 | 8,6%  | 21,2% | 8,6%  | 0,0%  | 15,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2008 12 | 3,2%  | 32,4% | 10,5% | 12,5% | 24,1% | 0,0% | 0,0% |

|         |       |       |       |       |       |      |      |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| 2009 01 | 1,8%  | 31,0% | 3,6%  | 14,3% | 22,4% | 0,0% | 0,0% |
| 2009 02 | 1,6%  | 35,1% | 2,2%  | 10,5% | 23,4% | 0,0% | 0,0% |
| 2009 03 | 12,3% | 35,4% | 5,1%  | 19,2% | 19,7% | 0,0% | 0,0% |
| 2009 04 | 13,1% | 44,7% | 5,7%  | 50,0% | 28,3% | 0,0% | 0,0% |
| 2009 05 | 3,4%  | 51,6% | 2,4%  | 22,2% | 21,7% | 0,0% | 0,0% |
| 2009 06 | 7,1%  | 39,3% | 4,4%  | 33,3% | 14,9% | 0,0% | 0,0% |
| 2009 07 | 6,6%  | 43,9% | 4,2%  | 52,0% | 18,7% | 0,0% | 0,0% |
| 2009 08 | 5,2%  | 47,3% | 13,0% | 47,8% | 23,2% | 0,0% | 1,2% |
| 2009 09 | 8,0%  | 30,6% | 3,5%  | 60,0% | 25,0% | 0,0% | 0,5% |
| 2009 10 | 13,9% | 28,8% | 5,8%  | 60,0% | 34,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2009 11 | 7,1%  | 46,2% | 5,0%  | 53,3% | 26,9% | 0,0% | 0,5% |
| 2009 12 | 5,6%  | 30,4% | 3,6%  | 66,7% | 31,7% | 0,0% | 0,0% |
| 2010 01 | 6,1%  | 28,3% | 3,6%  | 44,4% | 35,5% | 0,0% | 0,0% |
| 2010 02 | 7,1%  | 35,7% | 10,3% | 57,1% | 27,3% | 0,0% | 0,8% |
| 2010 03 | 9,3%  | 31,6% | 14,5% | 52,4% | 29,2% | 0,0% | 0,0% |
| 2010 04 | 13,8% | 25,5% | 10,5% | 90,9% | 33,9% | 0,0% | 0,5% |
| 2010 05 | 12,2% | 25,0% | 20,0% | 65,2% | 41,4% | 0,0% | 0,0% |
| 2010 06 | 8,5%  | 41,7% | 12,1% | 68,0% | 27,7% | 0,0% | 0,5% |
| 2010 07 | 10,6% | 34,8% | 13,2% | 68,6% | 41,0% | 0,0% | 0,4% |
| 2010 08 | 10,3% | 35,9% | 10,1% | 53,1% | 42,7% | 0,0% | 1,0% |
| 2010 09 | 5,1%  | 47,1% | 11,3% | 64,9% | 32,4% | 0,5% | 0,4% |
| 2010 10 | 4,3%  | 45,3% | 14,1% | 88,9% | 36,2% | 0,6% | 0,4% |
| 2010 11 | 11,8% | 49,3% | 8,3%  | 81,5% | 35,1% | 0,0% | 0,4% |
| 2010 12 | 9,1%  | 51,9% | 10,3% | 93,8% | 27,1% | 0,0% | 0,0% |
| 2011 01 | 80,6% | 14,1% | 13,4% | 70,0% | 33,3% | 0,0% | 0,0% |
| 2011 02 | 6,8%  | 37,8% | 7,1%  | 61,2% | 30,9% | 0,0% | 0,0% |
| 2011 03 | 9,5%  | 47,8% | 4,4%  | 69,8% | 39,7% | 0,0% | 0,8% |
| 2011 04 | 9,0%  | 38,6% | 6,9%  | 78,4% | 30,3% | 0,8% | 0,4% |

|         |       |       |       |       |       |      |      |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| 2011 05 | 9,6%  | 43,1% | 5,1%  | 88,9% | 34,8% | 1,4% | 0,0% |
| 2011 06 | 9,1%  | 44,1% | 8,6%  | 78,0% | 50,0% | 1,5% | 0,0% |
| 2011 07 | 10,3% | 40,7% | 11,7% | 76,7% | 39,7% | 0,0% | 0,0% |
| 2011 08 | 7,5%  | 32,8% | 11,0% | 94,4% | 28,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2011 09 | 14,1% | 41,2% | 13,0% | 92,1% | 29,8% | 0,0% | 0,0% |
| 2011 10 | 11,5% | 32,5% | 4,8%  | 76,3% | 35,8% | 0,0% | 0,0% |
| 2011 11 | 7,8%  | 28,6% | 3,7%  | 82,5% | 20,7% | 0,0% | 0,4% |
| 2011 12 | 6,0%  | 26,4% | 6,3%  | 81,5% | 27,1% | 0,0% | 0,0% |
| 2012 01 | 11,5% | 35,7% | 3,4%  | 87,0% | 35,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2012 02 | 8,5%  | 35,5% | 6,0%  | 76,5% | 22,0% | 0,0% | 0,0% |
| 2012 03 | 2,7%  | 42,9% | 13,3% | 88,6% | 49,1% | 0,9% | 0,0% |
| 2012 04 | 8,5%  | 32,7% | 10,2% | 81,5% | 31,6% | 0,0% | 0,0% |
| 2012 05 | 17,9% | 34,5% | 6,7%  | 92,9% | 29,5% | 0,0% | 0,0% |
| 2012 06 | 11,7% | 20,0% | 10,6% | 90,3% | 27,7% | 0,8% | 0,4% |
| 2012 07 | 7,4%  | 33,3% | 14,3% | 81,0% | 34,8% | 0,0% | 0,0% |
| 2012 08 | 7,4%  | 27,1% | 11,7% | 76,0% | 28,8% | 0,7% | 0,0% |
| 2012 09 | 10,0% | 31,1% | 3,1%  | 75,0% | 35,2% | 0,0% | 0,0% |
| 2012 10 | 9,2%  | 37,7% | 9,1%  | 60,7% | 31,4% | 0,0% | 0,0% |
| 2012 11 | 8,5%  | 34,5% | 7,3%  | 68,0% | 38,9% | 1,0% | 0,0% |
| 2012 12 | 14,3% | 48,6% | 2,2%  | 67,9% | 24,5% | 0,9% | 0,0% |
| 2013 01 | 11,9% | 48,8% | 12,7% | 79,5% | 35,1% | 0,8% | 0,0% |
| 2013 02 | 16,0% | 36,0% | 8,2%  | 83,3% | 38,0% | 0,0% | 0,5% |
| 2013 03 | 7,4%  | 34,3% | 14,3% | 64,7% | 45,8% | 0,0% | 0,5% |
| 2013 04 | 10,6% | 41,7% | 13,0% | 84,0% | 26,1% | 2,4% | 0,9% |
| 2013 05 | 17,1% | 26,8% | 10,9% | 80,4% | 34,9% | 0,0% | 0,0% |
| 2013 06 | 12,5% | 46,7% | 15,7% | 92,1% | 32,1% | 0,0% | 1,3% |
| 2013 07 | 13,9% | 29,1% | 11,7% | 69,2% | 52,5% | 0,0% | 1,2% |
| 2013 08 | 16,5% | 26,1% | 14,5% | 64,7% | 30,6% | 0,0% | 0,8% |

|         |       |       |       |       |       |      |      |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| 2013 09 | 16,7% | 21,6% | 22,7% | 69,0% | 33,3% | 0,0% | 0,6% |
| 2013 10 | 9,6%  | 29,4% | 10,9% | 77,4% | 32,8% | 0,0% | 0,0% |
| 2013 11 | 12,0% | 28,6% | 13,2% | 81,6% | 26,9% | 0,0% | 2,2% |
| 2013 12 | 10,3% | 34,2% | 13,7% | 76,5% | 42,0% | 1,0% | 1,8% |
| 2014 01 | 9,5%  | 24,4% | 4,3%  | 75,7% | 23,4% | 0,0% | 2,0% |
| 2014 02 | 11,1% | 27,8% | 13,0% | 86,8% | 29,8% | 0,0% | 0,0% |
| 2014 03 | 11,9% | 21,2% | 16,4% | 87,8% | 34,0% | 0,0% | 1,6% |
| 2014 04 | 13,5% | 31,3% | 15,5% | 97,0% | 34,8% | 0,7% | 1,8% |
| 2014 05 | 14,4% | 20,4% | 17,4% | 82,4% | 39,6% | 0,7% | 0,0% |
| 2014 06 | 14,0% | 21,1% | 32,8% | 86,8% | 40,4% | 0,0% | 0,0% |
| 2014 07 | 13,8% | 28,3% | 20,0% | 84,0% | 28,4% | 0,7% | 0,0% |
| 2014 08 | 15,9% | 33,3% | 20,8% | 72,2% | 22,4% | 0,7% | 5,1% |
| 2014 09 | 6,5%  | 32,7% | 37,5% | 88,9% | 31,5% | 0,0% | 2,5% |
| 2014 10 | 8,5%  | 23,3% | 36,2% | 78,3% | 36,8% | 0,0% | 0,0% |
| 2014 11 | 11,9% | 17,1% | 23,7% | 91,7% | 34,0% | 0,8% | 0,0% |
| 2014 12 | 6,5%  | 20,0% | 18,2% | 93,9% | 41,3% | 0,0% | 0,0% |
| 2015 01 | 21,3% | 28,1% | 26,6% | 88,9% | 38,7% | 0,7% | 1,9% |
| 2015 02 | 13,5% | 25,0% | 20,0% | 91,5% | 32,7% | 0,0% | 0,0% |
| 2015 03 | 13,0% | 16,3% | 25,9% | 89,8% | 30,5% | 0,0% | 0,0% |
| 2015 04 | 11,7% | 17,0% | 32,7% | 89,4% | 34,7% | 0,0% | 0,0% |
| 2015 05 | 6,5%  | 25,0% | 33,3% | 90,6% | 46,2% | 0,0% | 0,0% |
| 2015 06 | 14,1% | 19,0% | 47,1% | 93,1% | 44,8% | 1,4% | 1,1% |
| 2015 07 | 11,1% | 24,0% | 32,9% | 88,9% | 42,3% | 0,0% | 1,1% |
| 2015 08 | 15,0% | 24,2% | 41,4% | 89,6% | 46,3% | 0,0% | 0,0% |
| 2015 09 | 12,5% | 24,1% | 26,8% | 88,9% | 39,5% | 0,7% | 0,0% |
| 2015 10 | 6,8%  | 31,9% | 26,3% | 91,2% | 21,8% | 0,0% | 0,0% |
| 2015 11 | 13,0% | 25,9% | 28,4% | 88,4% | 32,4% | 0,0% | 1,8% |
| 2015 12 | 14,3% | 26,5% | 41,0% | 87,2% | 52,5% | 0,0% | 3,1% |

|         |       |       |       |        |       |      |       |
|---------|-------|-------|-------|--------|-------|------|-------|
| 2016 01 | 14,3% | 31,7% | 47,3% | 86,7%  | 40,7% | 1,2% | 1,1%  |
| 2016 02 | 10,3% | 35,6% | 14,3% | 95,7%  | 40,0% | 0,0% | 1,9%  |
| 2016 03 | 11,5% | 32,8% | 23,0% | 94,6%  | 40,7% | 2,0% | 0,0%  |
| 2016 04 | 13,8% | 24,6% | 39,4% | 92,1%  | 55,1% | 1,8% | 1,2%  |
| 2016 05 | 9,4%  | 17,3% | 15,7% | 93,5%  | 42,0% | 0,7% | 1,9%  |
| 2016 06 | 10,9% | 29,3% | 28,3% | 97,6%  | 36,4% | 0,0% | 0,0%  |
| 2016 07 | 17,6% | 30,0% | 21,8% | 95,1%  | 37,5% | 0,8% | 3,7%  |
| 2016 08 | 16,5% | 21,5% | 28,6% | 85,4%  | 29,2% | 1,7% | 5,1%  |
| 2016 09 | 18,0% | 20,6% | 27,1% | 87,8%  | 42,7% | 1,3% | 1,4%  |
| 2016 10 | 17,4% | 21,3% | 38,4% | 78,3%  | 53,6% | 0,8% | 3,0%  |
| 2016 11 | 16,3% | 37,0% | 44,8% | 100,0% | 50,0% | 0,0% | 1,3%  |
| 2016 12 | 16,0% | 31,0% | 38,1% | 81,3%  | 46,6% | 0,8% | 2,0%  |
| 2017 01 | 17,6% | 31,4% | 28,6% | 91,3%  | 23,1% | 0,0% | 1,4%  |
| 2017 02 | 23,2% | 35,9% | 34,5% | 92,1%  | 31,7% | 0,0% | 2,5%  |
| 2017 03 | 12,5% | 21,5% | 36,8% | 89,1%  | 30,9% | 0,6% | 2,7%  |
| 2017 04 | 9,2%  | 29,2% | 24,1% | 83,7%  | 37,6% | 0,0% | 0,0%  |
| 2017 05 | 18,7% | 41,2% | 18,6% | 92,3%  | 57,1% | 0,0% | 3,3%  |
| 2017 06 | 14,9% | 34,6% | 24,6% | 90,5%  | 39,3% | 0,7% | 2,7%  |
| 2017 07 | 28,3% | 55,4% | 48,3% | 85,7%  | 30,0% | 6,1% | 10,6% |
| 2017 08 | 16,9% | 57,0% | 53,7% | 82,1%  | 34,9% | 3,6% | 5,7%  |
| 2017 09 | 25,0% | 32,7% | 25,8% | 72,0%  | 34,6% | 0,9% | 0,0%  |
| 2017 10 | 16,9% | 23,6% | 25,0% | 77,8%  | 29,7% | 0,6% | 8,3%  |
| 2017 11 | 26,4% | 28,0% | 34,2% | 100,0% | 46,6% | 1,3% | 4,5%  |
| 2017 12 | 22,0% | 37,0% | 51,5% | 84,2%  | 55,2% | 1,5% | 5,4%  |
| 2018 01 | 26,4% | 44,8% | 45,3% | 90,0%  | 48,7% | 1,1% | 36,2% |
| 2018 02 | 24,4% | 51,2% | 17,6% | 97,0%  | 34,0% | 0,8% | 15,2% |
| 2018 03 | 10,8% | 37,5% | 13,8% | 80,8%  | 33,9% | 0,0% | 13,6% |
| 2018 04 | 16,0% | 39,1% | 25,0% | 95,0%  | 41,4% | 0,7% | 30,4% |

|         |       |       |       |        |       |      |       |
|---------|-------|-------|-------|--------|-------|------|-------|
| 2018 05 | 21,9% | 55,6% | 30,0% | 86,7%  | 43,1% | 2,7% | 20,8% |
| 2018 06 | 22,0% | 47,8% | 25,0% | 92,9%  | 42,9% | 6,2% | 24,1% |
| 2018 07 | 26,6% | 36,4% | 46,7% | 82,8%  | 25,0% | 1,1% | 9,3%  |
| 2018 08 | 23,4% | 28,6% | 47,4% | 79,2%  | 28,0% | 1,6% | 13,1% |
| 2018 09 | 23,6% | 23,4% | 34,5% | 72,2%  | 47,7% | 0,5% | 18,5% |
| 2018 10 | 13,2% | 29,2% | 31,9% | 91,7%  | 41,2% | 1,1% | 7,3%  |
| 2018 11 | 23,4% | 34,5% | 31,7% | 95,8%  | 44,6% | 1,7% | 5,7%  |
| 2018 12 | 20,5% | 54,1% | 10,3% | 87,0%  | 27,4% | 2,5% | 3,3%  |
| 2019 01 | 19,3% | 63,0% | 22,9% | 68,2%  | 37,7% | 2,7% | 5,4%  |
| 2019 02 | 21,2% | 58,8% | 35,4% | 90,0%  | 43,2% | 3,6% | 3,1%  |
| 2019 03 | 23,9% | 48,3% | 21,6% | 86,7%  | 44,1% | 8,1% | 8,1%  |
| 2019 04 | 18,2% | 44,3% | 17,5% | 94,7%  | 40,6% | 2,7% | 5,1%  |
| 2019 05 | 25,0% | 60,3% | 13,1% | 100,0% | 23,8% | 1,3% | 14,3% |
| 2019 06 | 20,7% | 42,1% | 29,6% | 77,8%  | 30,2% | 2,0% | 7,8%  |
| 2019 07 | 23,0% | 32,9% | 24,7% | 81,8%  | 31,0% | 2,3% | 13,2% |
| 2019 08 | 21,3% | 30,7% | 20,5% | 75,0%  | 33,0% | 2,2% | 2,6%  |
| 2019 09 | 22,1% | 26,1% | 17,6% | 83,3%  | 37,2% | 2,1% | 3,1%  |
| 2019 10 | 19,3% | 17,6% | 18,1% | 96,9%  | 30,1% | 0,0% | 2,3%  |
| 2019 11 | 24,2% | 35,7% | 24,0% | 80,0%  | 25,4% | 0,0% | 4,5%  |
| 2019 12 | 23,3% | 26,1% | 26,7% | 69,4%  | 26,4% | 1,9% | 2,0%  |

**Az adott antibiotikum rezisztencia szempontjából megvizsgált Gram-negatív izolátumok száma**

|         | <i>E. coli</i><br>cephalosporin | <i>Klebsiella spp.</i><br>cephalosporin | <i>P. aeruginosa</i><br>cephalosporin | <i>E. coli</i><br>carbapenem | <i>Klebsiella spp.</i><br>carbapenem | <i>P. aeruginosa</i><br>carbapenem | <i>A. baumannii</i><br>carbapenem | Gram-negatív<br>izolátumok colistin |
|---------|---------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 2004 10 | 73                              | 31                                      | 46                                    | 12                           | 29                                   | 49                                 | 12                                | 0                                   |
| 2004 11 | 79                              | 31                                      | 48                                    | 76                           | 31                                   | 50                                 | 12                                | 0                                   |
| 2004 12 | 64                              | 24                                      | 39                                    | 63                           | 23                                   | 40                                 | 5                                 | 0                                   |
| 2005 01 | 67                              | 32                                      | 21                                    | 70                           | 29                                   | 23                                 | 7                                 | 0                                   |
| 2005 02 | 86                              | 23                                      | 38                                    | 84                           | 23                                   | 40                                 | 4                                 | 0                                   |
| 2005 03 | 73                              | 28                                      | 51                                    | 74                           | 29                                   | 52                                 | 14                                | 0                                   |
| 2005 04 | 57                              | 34                                      | 31                                    | 56                           | 35                                   | 30                                 | 14                                | 0                                   |
| 2005 05 | 73                              | 41                                      | 49                                    | 73                           | 41                                   | 49                                 | 12                                | 0                                   |
| 2005 06 | 77                              | 31                                      | 50                                    | 78                           | 31                                   | 52                                 | 10                                | 0                                   |
| 2005 07 | 58                              | 26                                      | 65                                    | 60                           | 28                                   | 71                                 | 7                                 | 0                                   |
| 2005 08 | 98                              | 41                                      | 51                                    | 93                           | 41                                   | 54                                 | 6                                 | 0                                   |
| 2005 09 | 109                             | 37                                      | 58                                    | 103                          | 35                                   | 57                                 | 8                                 | 0                                   |
| 2005 10 | 85                              | 37                                      | 39                                    | 82                           | 37                                   | 39                                 | 14                                | 0                                   |
| 2005 11 | 80                              | 36                                      | 48                                    | 79                           | 38                                   | 47                                 | 17                                | 0                                   |
| 2005 12 | 77                              | 23                                      | 32                                    | 75                           | 24                                   | 32                                 | 13                                | 0                                   |
| 2006 01 | 78                              | 31                                      | 40                                    | 76                           | 29                                   | 41                                 | 20                                | 0                                   |
| 2006 02 | 64                              | 33                                      | 33                                    | 60                           | 27                                   | 36                                 | 13                                | 0                                   |
| 2006 03 | 67                              | 38                                      | 37                                    | 67                           | 36                                   | 39                                 | 5                                 | 0                                   |
| 2006 04 | 58                              | 30                                      | 37                                    | 56                           | 29                                   | 42                                 | 14                                | 0                                   |
| 2006 05 | 83                              | 35                                      | 45                                    | 78                           | 37                                   | 47                                 | 11                                | 0                                   |
| 2006 06 | 83                              | 36                                      | 42                                    | 61                           | 29                                   | 32                                 | 9                                 | 0                                   |
| 2006 07 | 53                              | 42                                      | 47                                    | 31                           | 33                                   | 28                                 | 6                                 | 0                                   |

|         |    |    |    |    |    |    |    |   |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 2006 08 | 66 | 50 | 29 | 58 | 49 | 28 | 11 | 0 |
| 2006 09 | 59 | 35 | 26 | 43 | 22 | 20 | 8  | 0 |
| 2006 10 | 63 | 15 | 36 | 58 | 15 | 37 | 8  | 0 |
| 2006 11 | 62 | 34 | 53 | 62 | 35 | 46 | 12 | 0 |
| 2006 12 | 56 | 26 | 36 | 56 | 27 | 31 | 4  | 0 |
| 2007 01 | 61 | 25 | 53 | 61 | 24 | 45 | 14 | 0 |
| 2007 02 | 48 | 29 | 53 | 48 | 29 | 53 | 3  | 0 |
| 2007 03 | 48 | 31 | 41 | 48 | 28 | 42 | 10 | 0 |
| 2007 04 | 45 | 25 | 47 | 45 | 26 | 47 | 6  | 0 |
| 2007 05 | 47 | 21 | 48 | 48 | 20 | 48 | 8  | 0 |
| 2007 06 | 64 | 33 | 66 | 65 | 33 | 60 | 14 | 0 |
| 2007 07 | 65 | 39 | 65 | 66 | 37 | 68 | 19 | 0 |
| 2007 08 | 69 | 27 | 61 | 70 | 28 | 65 | 15 | 0 |
| 2007 09 | 52 | 25 | 54 | 51 | 24 | 53 | 10 | 0 |
| 2007 10 | 69 | 37 | 58 | 70 | 38 | 52 | 12 | 0 |
| 2007 11 | 66 | 27 | 62 | 67 | 26 | 68 | 18 | 0 |
| 2007 12 | 58 | 41 | 38 | 59 | 40 | 41 | 21 | 0 |
| 2008 01 | 53 | 49 | 57 | 53 | 54 | 58 | 16 | 0 |
| 2008 02 | 58 | 53 | 49 | 56 | 52 | 50 | 18 | 0 |
| 2008 03 | 52 | 33 | 57 | 51 | 32 | 55 | 20 | 0 |
| 2008 04 | 62 | 38 | 49 | 64 | 36 | 51 | 22 | 0 |
| 2008 05 | 62 | 40 | 49 | 64 | 40 | 50 | 15 | 0 |
| 2008 06 | 55 | 38 | 58 | 55 | 38 | 53 | 15 | 0 |
| 2008 07 | 75 | 43 | 77 | 75 | 43 | 75 | 9  | 0 |
| 2008 08 | 73 | 40 | 60 | 73 | 39 | 60 | 16 | 0 |
| 2008 09 | 14 | 34 | 50 | 75 | 35 | 51 | 14 | 0 |
| 2008 10 | 84 | 48 | 43 | 80 | 45 | 47 | 11 | 0 |
| 2008 11 | 58 | 33 | 58 | 57 | 30 | 60 | 7  | 0 |

|         |     |    |    |     |    |    |    |     |
|---------|-----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| 2008 12 | 63  | 37 | 57 | 63  | 35 | 54 | 8  | 0   |
| 2009 01 | 57  | 42 | 56 | 57  | 40 | 58 | 14 | 0   |
| 2009 02 | 61  | 37 | 46 | 61  | 36 | 47 | 19 | 0   |
| 2009 03 | 81  | 48 | 59 | 78  | 46 | 61 | 26 | 24  |
| 2009 04 | 61  | 38 | 53 | 61  | 36 | 53 | 14 | 82  |
| 2009 05 | 59  | 31 | 41 | 59  | 30 | 46 | 9  | 48  |
| 2009 06 | 70  | 28 | 45 | 71  | 29 | 47 | 9  | 78  |
| 2009 07 | 76  | 66 | 72 | 78  | 64 | 75 | 25 | 144 |
| 2009 08 | 77  | 55 | 54 | 76  | 53 | 56 | 23 | 104 |
| 2009 09 | 100 | 62 | 57 | 96  | 60 | 60 | 30 | 132 |
| 2009 10 | 72  | 66 | 52 | 72  | 63 | 53 | 15 | 116 |
| 2009 11 | 85  | 52 | 60 | 85  | 51 | 67 | 15 | 122 |
| 2009 12 | 71  | 56 | 55 | 70  | 51 | 60 | 24 | 121 |
| 2010 01 | 82  | 46 | 55 | 83  | 43 | 62 | 18 | 98  |
| 2010 02 | 84  | 42 | 39 | 81  | 41 | 44 | 21 | 86  |
| 2010 03 | 86  | 38 | 69 | 85  | 37 | 72 | 21 | 102 |
| 2010 04 | 94  | 51 | 57 | 94  | 50 | 59 | 11 | 115 |
| 2010 05 | 90  | 44 | 70 | 91  | 44 | 70 | 23 | 126 |
| 2010 06 | 106 | 48 | 66 | 106 | 47 | 65 | 25 | 125 |
| 2010 07 | 113 | 69 | 76 | 110 | 69 | 78 | 35 | 173 |
| 2010 08 | 117 | 78 | 89 | 114 | 77 | 89 | 32 | 187 |
| 2010 09 | 99  | 85 | 71 | 100 | 85 | 71 | 37 | 185 |
| 2010 10 | 93  | 64 | 64 | 94  | 65 | 58 | 27 | 143 |
| 2010 11 | 93  | 75 | 72 | 94  | 75 | 77 | 27 | 171 |
| 2010 12 | 88  | 54 | 68 | 90  | 56 | 70 | 32 | 152 |
| 2011 01 | 31  | 92 | 67 | 91  | 62 | 63 | 30 | 149 |
| 2011 02 | 73  | 45 | 56 | 72  | 42 | 55 | 49 | 139 |
| 2011 03 | 84  | 69 | 68 | 86  | 68 | 73 | 53 | 183 |

|         |     |    |    |     |    |    |    |     |
|---------|-----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| 2011 04 | 78  | 57 | 72 | 77  | 56 | 76 | 37 | 159 |
| 2011 05 | 83  | 65 | 59 | 82  | 62 | 66 | 27 | 146 |
| 2011 06 | 77  | 59 | 70 | 77  | 60 | 70 | 41 | 161 |
| 2011 07 | 87  | 59 | 60 | 86  | 56 | 63 | 30 | 147 |
| 2011 08 | 80  | 67 | 73 | 77  | 67 | 75 | 36 | 166 |
| 2011 09 | 64  | 51 | 54 | 63  | 50 | 57 | 38 | 140 |
| 2011 10 | 78  | 40 | 62 | 76  | 41 | 67 | 38 | 137 |
| 2011 11 | 90  | 49 | 54 | 90  | 49 | 58 | 40 | 140 |
| 2011 12 | 67  | 53 | 48 | 67  | 51 | 48 | 27 | 122 |
| 2012 01 | 78  | 28 | 58 | 78  | 28 | 60 | 46 | 131 |
| 2012 02 | 59  | 31 | 50 | 59  | 30 | 50 | 17 | 94  |
| 2012 03 | 75  | 35 | 60 | 76  | 36 | 57 | 35 | 120 |
| 2012 04 | 82  | 49 | 59 | 80  | 49 | 57 | 27 | 126 |
| 2012 05 | 84  | 29 | 45 | 83  | 29 | 44 | 14 | 84  |
| 2012 06 | 77  | 55 | 66 | 78  | 54 | 65 | 31 | 150 |
| 2012 07 | 95  | 33 | 63 | 93  | 32 | 69 | 21 | 114 |
| 2012 08 | 95  | 48 | 60 | 93  | 46 | 59 | 25 | 121 |
| 2012 09 | 70  | 45 | 65 | 69  | 44 | 71 | 28 | 135 |
| 2012 10 | 87  | 53 | 66 | 88  | 52 | 70 | 28 | 141 |
| 2012 11 | 71  | 29 | 55 | 68  | 29 | 54 | 25 | 103 |
| 2012 12 | 77  | 37 | 45 | 77  | 39 | 49 | 28 | 107 |
| 2013 01 | 84  | 43 | 55 | 83  | 41 | 57 | 39 | 128 |
| 2013 02 | 81  | 50 | 49 | 80  | 50 | 50 | 42 | 133 |
| 2013 03 | 94  | 35 | 56 | 94  | 33 | 59 | 34 | 112 |
| 2013 04 | 113 | 60 | 69 | 111 | 59 | 69 | 50 | 145 |
| 2013 05 | 76  | 56 | 64 | 73  | 55 | 63 | 46 | 118 |
| 2013 06 | 72  | 60 | 83 | 71  | 58 | 78 | 38 | 119 |
| 2013 07 | 72  | 55 | 60 | 69  | 55 | 59 | 39 | 121 |

|         |     |    |    |     |    |    |    |     |
|---------|-----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| 2013 08 | 85  | 46 | 62 | 85  | 46 | 62 | 34 | 88  |
| 2013 09 | 78  | 51 | 66 | 78  | 52 | 63 | 29 | 117 |
| 2013 10 | 83  | 51 | 64 | 83  | 49 | 64 | 31 | 58  |
| 2013 11 | 92  | 35 | 76 | 90  | 34 | 78 | 38 | 81  |
| 2013 12 | 58  | 38 | 51 | 57  | 39 | 50 | 34 | 97  |
| 2014 01 | 74  | 41 | 47 | 73  | 42 | 47 | 37 | 48  |
| 2014 02 | 81  | 36 | 46 | 81  | 36 | 47 | 38 | 56  |
| 2014 03 | 101 | 33 | 55 | 99  | 33 | 50 | 41 | 55  |
| 2014 04 | 89  | 48 | 71 | 88  | 48 | 66 | 33 | 55  |
| 2014 05 | 90  | 54 | 46 | 89  | 52 | 48 | 34 | 67  |
| 2014 06 | 93  | 38 | 58 | 94  | 38 | 57 | 38 | 66  |
| 2014 07 | 94  | 53 | 75 | 93  | 53 | 74 | 25 | 78  |
| 2014 08 | 82  | 60 | 53 | 80  | 58 | 49 | 36 | 51  |
| 2014 09 | 93  | 55 | 56 | 92  | 54 | 54 | 18 | 40  |
| 2014 10 | 94  | 60 | 58 | 94  | 59 | 57 | 23 | 51  |
| 2014 11 | 84  | 41 | 59 | 84  | 41 | 53 | 24 | 54  |
| 2014 12 | 92  | 45 | 66 | 94  | 45 | 63 | 33 | 81  |
| 2015 01 | 80  | 57 | 64 | 80  | 57 | 62 | 45 | 99  |
| 2015 02 | 89  | 40 | 55 | 89  | 40 | 55 | 47 | 84  |
| 2015 03 | 100 | 49 | 58 | 100 | 48 | 59 | 59 | 85  |
| 2015 04 | 77  | 53 | 55 | 76  | 53 | 49 | 47 | 84  |
| 2015 05 | 92  | 40 | 63 | 91  | 40 | 65 | 32 | 79  |
| 2015 06 | 99  | 42 | 70 | 98  | 43 | 67 | 29 | 86  |
| 2015 07 | 108 | 50 | 70 | 105 | 50 | 71 | 27 | 79  |
| 2015 08 | 107 | 62 | 70 | 105 | 62 | 67 | 48 | 84  |
| 2015 09 | 88  | 58 | 82 | 90  | 57 | 81 | 45 | 124 |
| 2015 10 | 117 | 69 | 76 | 117 | 65 | 78 | 34 | 103 |
| 2015 11 | 100 | 54 | 74 | 98  | 54 | 71 | 43 | 100 |

|         |     |    |     |     |    |    |    |     |
|---------|-----|----|-----|-----|----|----|----|-----|
| 2015 12 | 105 | 49 | 61  | 104 | 49 | 59 | 39 | 87  |
| 2016 01 | 105 | 60 | 55  | 104 | 61 | 54 | 30 | 84  |
| 2016 02 | 97  | 59 | 63  | 97  | 58 | 65 | 46 | 96  |
| 2016 03 | 96  | 58 | 61  | 95  | 58 | 59 | 37 | 60  |
| 2016 04 | 109 | 61 | 71  | 109 | 61 | 69 | 38 | 82  |
| 2016 05 | 85  | 52 | 51  | 83  | 52 | 50 | 31 | 52  |
| 2016 06 | 92  | 41 | 60  | 92  | 41 | 55 | 41 | 85  |
| 2016 07 | 91  | 30 | 78  | 90  | 30 | 80 | 41 | 103 |
| 2016 08 | 109 | 65 | 77  | 108 | 65 | 72 | 41 | 90  |
| 2016 09 | 89  | 63 | 85  | 91  | 62 | 75 | 41 | 70  |
| 2016 10 | 86  | 47 | 86  | 85  | 46 | 84 | 23 | 61  |
| 2016 11 | 104 | 46 | 87  | 105 | 46 | 84 | 15 | 74  |
| 2016 12 | 94  | 42 | 63  | 94  | 39 | 58 | 16 | 49  |
| 2017 01 | 74  | 51 | 56  | 74  | 51 | 52 | 23 | 63  |
| 2017 02 | 82  | 39 | 55  | 82  | 38 | 60 | 38 | 74  |
| 2017 03 | 96  | 65 | 76  | 96  | 61 | 81 | 46 | 106 |
| 2017 04 | 87  | 48 | 83  | 88  | 47 | 85 | 43 | 79  |
| 2017 05 | 107 | 51 | 102 | 107 | 50 | 98 | 26 | 82  |
| 2017 06 | 94  | 52 | 61  | 94  | 51 | 61 | 21 | 61  |
| 2017 07 | 92  | 56 | 60  | 88  | 59 | 60 | 28 | 83  |
| 2017 08 | 89  | 79 | 82  | 89  | 80 | 83 | 28 | 96  |
| 2017 09 | 80  | 52 | 66  | 67  | 47 | 52 | 25 | 54  |
| 2017 10 | 124 | 55 | 76  | 125 | 54 | 74 | 18 | 51  |
| 2017 11 | 106 | 50 | 76  | 105 | 49 | 73 | 21 | 72  |
| 2017 12 | 91  | 46 | 66  | 91  | 44 | 67 | 19 | 65  |
| 2018 01 | 106 | 67 | 75  | 107 | 67 | 76 | 30 | 91  |
| 2018 02 | 82  | 41 | 51  | 80  | 40 | 50 | 33 | 74  |
| 2018 03 | 93  | 48 | 58  | 92  | 47 | 59 | 26 | 59  |

|         |     |    |     |     |    |     |    |    |
|---------|-----|----|-----|-----|----|-----|----|----|
| 2018 04 | 106 | 46 | 64  | 106 | 44 | 58  | 20 | 53 |
| 2018 05 | 137 | 45 | 70  | 134 | 48 | 65  | 15 | 51 |
| 2018 06 | 123 | 67 | 76  | 120 | 73 | 70  | 14 | 75 |
| 2018 07 | 128 | 55 | 92  | 123 | 56 | 88  | 29 | 80 |
| 2018 08 | 107 | 84 | 97  | 107 | 84 | 100 | 24 | 57 |
| 2018 09 | 127 | 64 | 87  | 124 | 63 | 86  | 18 | 61 |
| 2018 10 | 121 | 65 | 69  | 120 | 65 | 68  | 24 | 53 |
| 2018 11 | 128 | 58 | 63  | 124 | 57 | 65  | 24 | 58 |
| 2018 12 | 88  | 61 | 58  | 98  | 63 | 62  | 23 | 55 |
| 2019 01 | 114 | 73 | 70  | 111 | 73 | 69  | 22 | 63 |
| 2019 02 | 99  | 68 | 79  | 99  | 70 | 74  | 20 | 83 |
| 2019 03 | 109 | 58 | 97  | 111 | 62 | 93  | 15 | 71 |
| 2019 04 | 88  | 61 | 63  | 87  | 63 | 64  | 19 | 51 |
| 2019 05 | 92  | 63 | 61  | 89  | 65 | 63  | 13 | 26 |
| 2019 06 | 82  | 76 | 54  | 79  | 73 | 53  | 18 | 45 |
| 2019 07 | 100 | 76 | 85  | 101 | 74 | 84  | 22 | 66 |
| 2019 08 | 108 | 75 | 88  | 109 | 75 | 94  | 32 | 71 |
| 2019 09 | 122 | 69 | 85  | 122 | 73 | 86  | 36 | 55 |
| 2019 10 | 114 | 74 | 105 | 114 | 74 | 103 | 32 | 72 |
| 2019 11 | 120 | 56 | 75  | 116 | 53 | 71  | 35 | 52 |
| 2019 12 | 90  | 69 | 75  | 90  | 68 | 72  | 36 | 84 |