A bakteriális antibiotikum-rezisztencia csökkentésének lehetőségei az urológiai klinikai gyakorlatban

Ph.D. Értekezés

/Tézisfüzet/

Dr. Magyar András

Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház és Rendelőintézet, Urológiai Osztály

Témavezető: Prof. Dr. Tenke Péter PhD, MTA doktora

Társ-témavezető: Dr. Köves Béla PhD

Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Szeged

2020

1. BEVEZETÉS

Az antibiotikumok generációk óta biztonságot nyújtanak számunkra a kórokozókkal szemben, azonban a széleskörben elterjedt felhasználásuk a bakteriális rezisztencia gyors növekedéséhez vezetett. Amennyiben a jelenségre rövid időn belül nem találunk megoldást, katasztrófális következményekre számíthatunk egyészségügyi, tudományos és gazdasági szempontból egyaránt [1]. Annak ellenére, hogy előreláthatólag 2050-re a multirezisztens kórokozók okozta fertőzések mortalitási rátája meghaladja a daganatok okozta halálozást, az utóbbi évtizedekben a rezisztencia leküzdésére irányuló kutatás és annak finanszírozása csökkent [2].

A rezisztencia kialakulásának megelőzése céljából nemzetközi együttműködés eredményeként létrejöttek az úgynevezett antibiotikum-felügyeleti programok (Antibiotic Stewardship Programs) [3], melyek legfontosabb stratégiáit az O'Neill-jelentés foglalja össze [2]. A rezisztencia elleni küzdelem legfontosabb aspektusai közé tartoznak a rezisztencia felmérése és követése, az irányelvek betartása, megfontolt antibiotikum-felhasználás, új, gyors diagnosztikus mórszerek, katéter típusok, nem antibiotikum alapú kezelési módszerek kutatása és bevezetése.

2. CÉLOK

Célom ezen módszerek alkalmazása és beépítése az urológiai klinikai gyakorlatba. Értekezésemben a rezisztenciaviszonyok felmérésére (I) és a hólyaghurut diagnosztikai kutatására (II) irányuló munkánkat kívánom részletesen bemutatni.

I. A rezisztencia felmérése

Vizsgálatunk célja felmérni a Jahn-Ferenc Dél-Pesti Kórház Urológiai Osztályán az utóbbi 14 év során levett vizeletmintákból kitenyészett kórokozók rezisztencia adatait (I-II cikk).

II. Hólyaghurut diagnosztikai kutatás

A hólyaghurut diagnosztikai kutatásunk céljai: 1) az Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) kérdőív magyar változatának kidolgozása (III. cikk), 2) a magyar változat klinikai diagnosztikai validálása a magyar adatok felhasználásával (III. cikk), 3) az ACSS átfogó nemzetközi

elemzése, mint diagnosztikai- (IV. cikk) és nyomon követési eszköz (V. cikk), az ACSS különböző nyelvi verzióinak validálása során nyert nemzetközi adatok felhasználásával.

3. MÓDSZEREK

3.1. A rezisztencia felmérésének módszerei

A Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház Urológiai Osztályán 2004 és 2017 között tenyésztéses vizsgálatra küldött összes vizeletmintát visszamenőleg elemeztük.

A statisztikai elemzés során a Cochran–Armitage trend tesztet alkalmaztuk ($P<0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük). A tenyésztéses és érzékenységi vizsgálatokat a kórház hozzárendelt laboratóriumában végezték el, az aktuális nemzetközi irányelveknek (CLSI és EUCAST) megfelelően [4, 5]. Adatainkat összehasonlítottuk a nemzetközi Global Prevalence Study on Infections in Urology (2003-2010) vizsgálat legfrissebb elérhető adataival [6, 7]. Eredményeinket a helyi antibiotikum-felhasználási stratégiánk továbbfejlesztésére használtuk fel.

3.2. A hólyaghurut diagnosztikai kutatás módszerei

3.2.1. Az ACSS kérdőív fordítása és magyar nyelvű validálása (III. cikk)

Az ACSS kérdőív heveny nemkomplikált hólyaghurut esetében alkalmazható diagnosztikus eszköz. A kérdőív a tünetek súlyosságához pontszámokat rendel betegek visszajelzései alapján, ezáltal lehetővé teszi a heveny hólyaghurut tünetinek precíz felmérését.

Az ACSS egy diagnosztikus és egy nyomonkövetésre tervezett részből áll (A és B rész). Mindegyik részt négy karb alkotja. Az első kar a típusos tünetekre összpontosít, a második a differenciáldiagnózis kérdéseit tartalmazza, a harmadik az életminőséget (QoL) értékeli, a negyedik pedig további az egészségi állapot szempontjából releváns tényezők felmérését célozza. Ezeken kívül a kérdőív B része tartalmaz egy úgynevezett „Dinamika” kart is, amely felméri a páciens által jelentett klinikai kimenetelt [8].

Az ACSS fordítását és nyelvi validálását a Linguistic Validation Manual for Patient-Reported Results (PRO) Instruments irányelveknek megfelelően végeztük el [9]. Forrásként az ACSS hitelesített orosz nyelvű változatát használtuk, az angol változatot pedig mintaként vettük figyelembe a végleges magyar változat elkészítéséhez [8]. A vizsgálatot 2015 és 2016

között végeztük el a Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórházhoz tartozó urológiai járóbeteg szakrendelőben. A vizsgálatba ≥18 éves, heveny nemkomplikált hólyaghurutban szenvedő nők („Betegcsoport”) továbbá egészséges nők ("Kontrollcsoport") kerültek bevonásra. A diagnózist és a kezelést az Európai Urológus Társaság (European Association of Urology, EAU) irányelveinek megfelelően állította fel a páciens kezelőorvosa [10]. A szokásos urológiai vizsgálatok mellett a betegeket megkérték az ACSS kérdőív kitöltésére (A rész), továbbá arra, hogy az előírt terápia befejezése után látogassanak el egy kontroll vizsgálatra (ToC) és töltsék ki a kérdőív B részét.

3.2.2. Az ACSS diagnosztikai eszközként történő nemzetközi vizsgálata (IV. cikk)

Ebben a nem intervenciós, eset-kontroll tanulmányban arra törekedtünk, hogy felmérjük az ACSS diagnosztikai értékét összevetve az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) heveny hólyaghurut diagnosztizálására kialakított irányelveivel [11, 12]. Az elemzés az ACSS eddigi összes nyelvű verziójának validációs vizsgálatai során nyert adatok felhasználásával történt. Az elemzés során az ACSS „Tipikus” karjának eredményeit használtuk. Az eredményeket a kezelőorvos által megállapított diagnózissal vetettük össze. A statisztikai elemzés magába foglalta a válaszok dichotomizálását, a szenzitivitás, a specificitás, a prediktív értékek, a mediánok és az átlagok, valamint további diagnosztikai értékek kiszámítását. A <0,05 p-értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

3.2.3. Az ACSS nyomonkövetési eszközként történő vizsgálata (V. cikk)

A vizsgálat során felmértük az ACSS úgynevezett Patient Reported Outcome Measure (PROM) betegség nyomonkövetési eszközként történő alkalmazhatóságát klinikai vizsgálatokhoz, összehasonlítva a nemrégiben közzétett FDA és EMA irányelvekkel. [11, 12]. Az elemzéshez ugyanazt az adatbázist használtuk, mint az előző diagnosztikai tanulmányban. Kontrollvizsgálaton megjelent 138 betegnél találtunk elegendő információt az elemzéshez. A “kontroll viziteket" az első diagnosztikai és az ellenőrző, kontrollvizsgálatok között számított időkülönbség szerint csoportosítottuk. A klinikai gyógyulás meghatározásához 8 különböző kritériumot határoztunk meg és hasonlítottunk össze (1. táblázat). A "G" és a "H" kritériumokat az FDA és EMA irányelvekben felsorolt tünetekből alakítottuk ki (FDA: dysuria, gyakori

vizelés, sürgető vizelés, alhasi fájdalom; EMA: gyakori vizelés, sürgető vizelés, dysuria), a többit az ACSS elemeiből képeztük.

1. táblázat A klinikai gyógyulás megállapítása céljából kialakított 8 kritérium

A	A "Típusos" kar összpontszáma legfeljebb 5 ÉS nincs látható vér a vizeletben
B	A "Típusos" kar összpontszáma legfeljebb 4 ÉS nincs látható vér a vizeletben
C	A "Típusos" kar összpontszáma legfeljebb 5, egyik "Típusos" elem sem >1 (enyhe) ÉS nincs látható vér a vizeletben
D	A "Típusos" kar összpontszáma legfeljebb 4, egyik "Típusos" elem sem >1 (enyhe) ÉS nincs látható vér a vizeletben
E	A "Típusos" kar összpontszáma legfeljebb 5, egyik "Típusos" elem sem >1 (enyhe) ÉS nincs látható vér a vizeletben ÉS egyik "QoL" elem sem >1
F	A "Típusos" kar összpontszáma legfeljebb 4, egyik "Típusos" elem sem >1 (enyhe) ÉS nincs látható vér a vizeletben ÉS egyik "QoL" elem sem >1
G	Az FDA által felsorolt 4 tünet pontszámának összege legfeljebb 4 ÉS egyik elem sem >1 (enyhe) ÉS nincs látható vér a vizeletben
H	Az EMA által felsorolt 3 tünet pontszámának összege legfeljebb 3 ÉS egyik elem sem >1 (enyhe) ÉS nincs látható vér a vizeletben

4. EREDMÉNYEK

4.1. A rezisztencia felmérés eredményei (I-II. cikk)

4.1.1. Bakteriális spektrum

A 14 éves periódus alatt összesen 3 513 vizeletmintából tenyészett ki szignifikáns mennyiségű kórokozó. Az *Escherichia coli* volt a legelterjedtebb kórokozó az egész vizsgálati időszakban, mely a pozitív minták átlagosan 48%-ában volt jelen. Az *Enterococcus faecalis* aránya jelentősen megnőtt (2004: 15%→2017: 26%, p<0,0001). Az egyéb kórokozók gyakorisága (úgymint *K. pneumoniae* és *P. aeruginosa*) 10% alatt maradt.

4.1.2. A legjelentősebb rezisztencia adatok listája

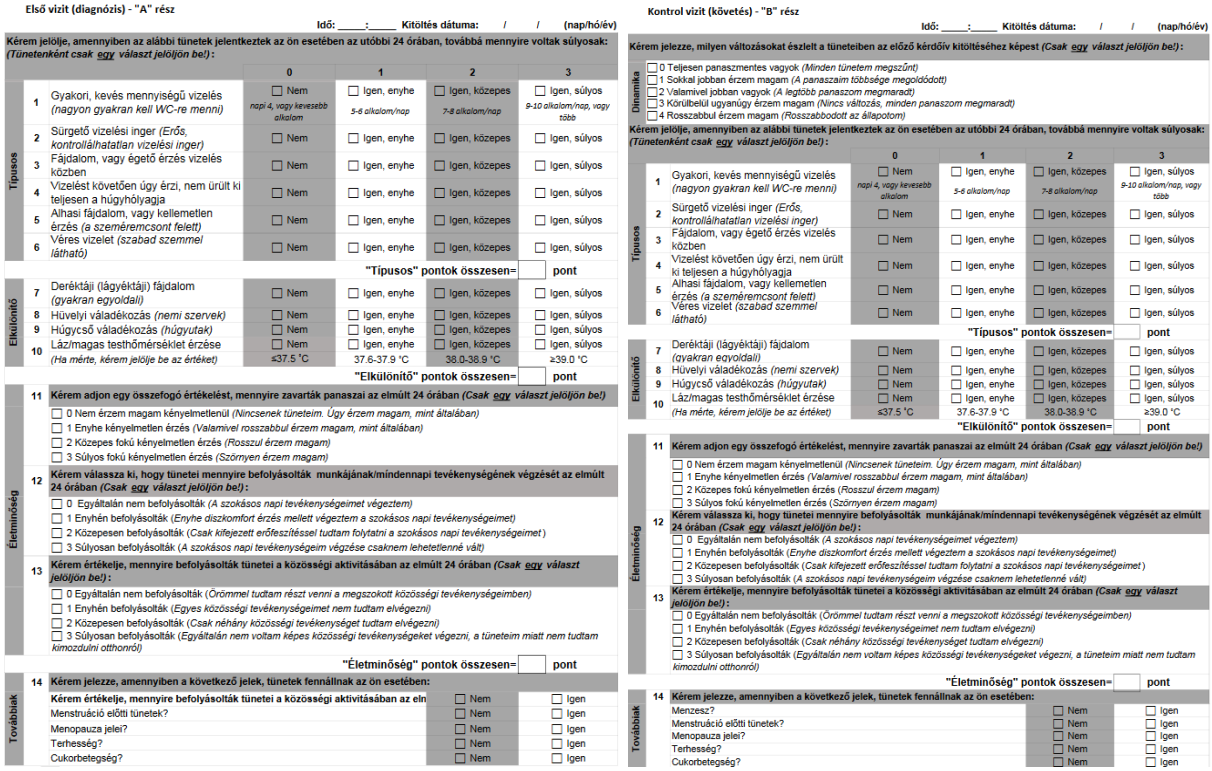
- ***Fluorokinolonok:*** az elmúlt 14 év alatt az *E. coli* ciprofloxacin rezisztenciája szignifikánsan (p=0.039), 19%-ról 25%-ra nőtt. Az *E. faecalis* esetében a ciprofloxacin rezisztencia 47% felett állandósult, míg levofloxacin esetében 30-42% között mozgott.
- ***Penicillinek:*** a legtöbb kórokozó esetében az ampicillin rezisztencia nem változott: *E. coli* (2004: 57%, 2017: 54%), *E. faecalis* (0-2%), *K. pneumoniae* (100%). Az *E. coli* amoxicillin/klavulánsav rezisztenciája 6% és 35% közötti értékeket mutatott. *K. pneumoniae* esetén az amoxicillin/klavulánsav rezisztencia szignifikánsan nőtt (17%→62%, p<0,0001).

- ***Karbapenemek:*** *E. coli, K. Pneumoniae, E. faecalis,* és *P. mirabilis* esetén nem észleltünk érdemi rezisztenciát imipenem, meropenem, vagy ertapenem antibiotikumokkal szemben a vizsgálati időszakban.
- ***Cefalosporinok:*** Az *E. coli* cefuroxim rezisztenciája enyhén, de nem szignifikáns mértékben nőtt, 8%→14% (p=0,741). Míg ceftriaxone esetében a növekedés a vizsgálati időszak végére már szignifikánsnak bizonyult, 1%→12% (p<0,0001). Cefepime esetében az *E. coli* rezisztenciája ugyancsak nőtt, míg 2004-ben 1%-os értéket mutatott, 2012-re elérte a 8%-ot (p<0,0001).
- ***Aminoglikozidok:*** Az *E. coli* gentamicin rezisztenciája nem haladta meg a 7%-os arányt. Mindazonáltal csökkenő arányokat észleltünk *E. faecalis (*100%→ 48%), *P. aeruginosa (*31%→7%) és *P. mirabilis (*30%→12%) esetében. A változások statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak (p<0,0001, p=0,013, p=0,002).
- ***Szulfametoxazol/trimetoprim:*** *E. coli* esetében a rezisztencia 19% és 35% között mozgott, míg *K. pneumoniae* esetében szignifikánsan nőtt: 13% volt mérhető 2004-ben, míg 2017-re elérte a 44%-os értéket (p<0,0001).
- ***Nitrofurantoin:*** *E. coli* esetében a nitrofurantoin rezisztencia nem haladta meg a 2%-os értéket, míg *K. pneumoniae* és *P. mirabilis* esetében elérte a 100%-ot.
- ***Multirezisztens (MDR) kórokozók:*** a multirezisztens kórokozók összesített aránya (MRSA, VRE, MRAB, Gram-negatívak) szignifikánsan (p=0,008), a 2013-ban mért 8%-ról két év alatt 14%-ra nőtt. Az ESBL-pozitív esetek számában nem észleltünk szignifikáns növekedést a 2010-2015 között vizsgált időszakban (ESBL-termelő *E. coli*: p=0,96; *K. pneumoniae*: p=0,791). Az ESBL-termelő *K. pneumoniae* törzsek aránya döntően 24% és 33% közötti értékeket mutatott. Az utóbbi 6 év során az *E. coli* törzsek közt 6-9%-ban fordult elő ESBL-pozitivitás, kivéve 2011-et, amikor ez az arány elérte a 15%-ot.

4.2. A hólyaghurut diagnosztikai kutatás eredményei

4.2.1. Az ACSS kérdőív fordítása és magyar nyelvű validálása (III. cikk)

A kérdőív: a magyar nyelvre fordított és validált ACSS kérdőív az 1. ábrán található. A 6 beteggel végzett előzetes kísérleti teszt kimutatta, hogy az ACSS magyar nyelvű változata jól érthető, a kérdések egyértelműek a skálázásuk pedig megfelelő.



Első vizit (diagnózis) - "A" rész

Idő: ____:____ Kitöltés dátuma: / / (nap/hó/év)

Kérem jelölje, amennyiben az alábbi tünetek jelentkeztek az ön esetében az utóbbi 24 órában, továbbá mennyire voltak súlyosak: *(Tünetenként csak egy választ jelöljön be!)*:

			0	1	2	3
Típusos	1	Gyakori, kevés mennyiségű vizelés *(nagyon gyakran kell WC-re menni)*	☐ Nem *napi 4, vagy kevesebb alkalom*	☐ Igen, enyhe *5-6 alkalom/nap*	☐ Igen, közepes *7-8 alkalom/nap*	☐ Igen, súlyos *9-10 alkalom/nap, vagy több*
	2	Sürgető vizelési inger *(Erős, kontrollálhatatlan vizelési inger)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	3	Fájdalom, vagy égető érzés vizelés közben	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	4	Vizelést követően úgy érzi, nem ürült ki teljesen a húgyhólyagja	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	5	Alhasi fájdalom, vagy kellemetlen érzés *(a szeméremcsont felett)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	6	Véres vizelet *(szabad szemmel látható)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
					"Típusos" pontok összesen=	☐ **pont**
Elkülönítő	7	Deréktáji (lágyéktáji) fájdalom *(gyakran egyoldali)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	8	Hüvelyi váladékozás *(nemi szervek)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	9	Húgycső váladékozás *(húgyutak)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	10	Láz/magas testhőmérséklet érzése *(Ha mérte, kérem jelölje be az értéket)*	☐ Nem ≤37.5 °C	☐ Igen, enyhe 37.6-37.9 °C	☐ Igen, közepes 38.0-38.9 °C	☐ Igen, súlyos ≥39.0 °C
					"Elkülönítő" pontok összesen=	☐ **pont**

Életminőség

11 **Kérem adjon egy összefogó értékelést, mennyire zavarták panaszai az elmúlt 24 órában *(Csak egy választ jelöljön be!)***
- ☐ 0 Nem érzem magam kényelmetlenül *(Nincsenek tüneteim. Úgy érzem magam, mint általában)*
- ☐ 1 Enyhe kényelmetlen érzés *(Valamivel rosszabbul érzem magam, mint általában)*
- ☐ 2 Közepes fokú kényelmetlen érzés *(Rosszul érzem magam)*
- ☐ 3 Súlyos fokú kényelmetlen érzés *(Szörnyen érzem magam)*

12 **Kérem válassza ki, hogy tünetei mennyire befolyásolták munkájának/mindennapi tevékenységének végzését az elmúlt 24 órában *(Csak egy választ jelöljön be!)*:**
- ☐ 0 Egyáltalán nem befolyásolták *(A szokásos napi tevékenységeimet végeztem)*
- ☐ 1 Enyhén befolyásolták *(Enyhe diszkomfort érzés mellett végeztem a szokásos napi tevékenységeimet)*
- ☐ 2 Közepesen befolyásolták *(Csak kifejezett erőfeszítéssel tudtam folytatni a szokásos napi tevékenységeimet)*
- ☐ 3 Súlyosan befolyásolták *(A szokásos napi tevékenységeim végzése csaknem lehetetlenné vált)*

13 **Kérem értékelje, mennyire befolyásolták tünetei a közösségi aktivitásában az elmúlt 24 órában *(Csak egy választ jelöljön be!)*:**
- ☐ 0 Egyáltalán nem befolyásolták *(Örömmel tudtam részt venni a megszokott közösségi tevékenységeimben)*
- ☐ 1 Enyhén befolyásolták *(Egyes közösségi tevékenységeimet nem tudtam elvégezni)*
- ☐ 2 Közepesen befolyásolták *(Csak néhány közösségi tevékenységet tudtam elvégezni)*
- ☐ 3 Súlyosan befolyásolták *(Egyáltalán nem voltam képes közösségi tevékenységeket végezni, a tüneteim miatt nem tudtam kimozdulni otthonról)*

"Életminőség" pontok összesen= ☐ **pont**

Továbbiak

14 **Kérem jelezze, amennyiben a következő jelek, tünetek fennállnak az ön esetében:**

Kérem értékelje, mennyire befolyásolták tünetei a közösségi aktivitásában az eln	☐ Nem	☐ Igen
Menstruáció előtti tünetek?	☐ Nem	☐ Igen
Menopauza jelei?	☐ Nem	☐ Igen
Terhesség?	☐ Nem	☐ Igen
Cukorbetegség?	☐ Nem	☐ Igen

Kontrol vizit (követés) - "B" rész

Idő: ____:____ Kitöltés dátuma: / / (nap/hó/év)

Kérem jelezze, milyen változásokat észlelt a tüneteiben az előző kérdőív kitöltéséhez képest *(Csak egy választ jelöljön be!)*:

Dinamika
- ☐ 0 Teljesen panasztmentes vagyok *(Minden tünetem megszűnt)*
- ☐ 1 Sokkal jobban érzem magam *(A panaszaim többsége megoldódott)*
- ☐ 2 Valamivel jobban vagyok *(A legtöbb panaszom megmaradt)*
- ☐ 3 Körülbelül ugyanúgy érzem magam *(Nincs változás, minden panaszom megmaradt)*
- ☐ 4 Rosszabbul érzem magam *(Rosszabbodott az állapotom)*

Kérem jelölje, amennyiben az alábbi tünetek jelentkeztek az ön esetében az utóbbi 24 órában, továbbá mennyire voltak súlyosak: *(Tünetenként csak egy választ jelöljön be!)*:

			0	1	2	3
Típusos	1	Gyakori, kevés mennyiségű vizelés *(nagyon gyakran kell WC-re menni)*	☐ Nem *napi 4, vagy kevesebb alkalom*	☐ Igen, enyhe *5-6 alkalom/nap*	☐ Igen, közepes *7-8 alkalom/nap*	☐ Igen, súlyos *9-10 alkalom/nap, vagy több*
	2	Sürgető vizelési inger *(Erős, kontrollálhatatlan vizelési inger)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	3	Fájdalom, vagy égető érzés vizelés közben	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	4	Vizelést követően úgy érzi, nem ürült ki teljesen a húgyhólyagja	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	5	Alhasi fájdalom, vagy kellemetlen érzés *(a szeméremcsont felett)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	6	Véres vizelet *(szabad szemmel látható)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
					"Típusos" pontok összesen=	☐ **pont**
Elkülönítő	7	Deréktáji (lágyéktáji) fájdalom *(gyakran egyoldali)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	8	Hüvelyi váladékozás *(nemi szervek)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	9	Húgycső váladékozás *(húgyutak)*	☐ Nem	☐ Igen, enyhe	☐ Igen, közepes	☐ Igen, súlyos
	10	Láz/magas testhőmérséklet érzése *(Ha mérte, kérem jelölje be az értéket)*	☐ Nem ≤37.5 °C	☐ Igen, enyhe 37.6-37.9 °C	☐ Igen, közepes 38.0-38.9 °C	☐ Igen, súlyos ≥39.0 °C
					"Elkülönítő" pontok összesen=	☐ **pont**

Életminőség

11 **Kérem adjon egy összefogó értékelést, mennyire zavarták panaszai az elmúlt 24 órában *(Csak egy választ jelöljön be!)***
- ☐ 0 Nem érzem magam kényelmetlenül *(Nincsenek tüneteim. Úgy érzem magam, mint általában)*
- ☐ 1 Enyhe kényelmetlen érzés *(Valamivel rosszabbul érzem magam, mint általában)*
- ☐ 2 Közepes fokú kényelmetlen érzés *(Rosszul érzem magam)*
- ☐ 3 Súlyos fokú kényelmetlen érzés *(Szörnyen érzem magam)*

12 **Kérem válassza ki, hogy tünetei mennyire befolyásolták munkájának/mindennapi tevékenységének végzését az elmúlt 24 órában *(Csak egy választ jelöljön be!)*:**
- ☐ 0 Egyáltalán nem befolyásolták *(A szokásos napi tevékenységeimet végeztem)*
- ☐ 1 Enyhén befolyásolták *(Enyhe diszkomfort érzés mellett végeztem a szokásos napi tevékenységeimet)*
- ☐ 2 Közepesen befolyásolták *(Csak kifejezett erőfeszítéssel tudtam folytatni a szokásos napi tevékenységeimet)*
- ☐ 3 Súlyosan befolyásolták *(A szokásos napi tevékenységeim végzése csaknem lehetetlenné vált)*

13 **Kérem értékelje, mennyire befolyásolták tünetei a közösségi aktivitásában az elmúlt 24 órában *(Csak egy választ jelöljön be!)*:**
- ☐ 0 Egyáltalán nem befolyásolták *(Örömmel tudtam részt venni a megszokott közösségi tevékenységeimben)*
- ☐ 1 Enyhén befolyásolták *(Egyes közösségi tevékenységeimet nem tudtam elvégezni)*
- ☐ 2 Közepesen befolyásolták *(Csak néhány közösségi tevékenységet tudtam elvégezni)*
- ☐ 3 Súlyosan befolyásolták *(Egyáltalán nem voltam képes közösségi tevékenységeket végezni, a tüneteim miatt nem tudtam kimozdulni otthonról)*

"Életminőség" pontok összesen= ☐ **pont**

Továbbiak

14 **Kérem jelezze, amennyiben a következő jelek, tünetek fennállnak az ön esetében:**

Menzesz?	☐ Nem	☐ Igen
Menstruáció előtti tünetek?	☐ Nem	☐ Igen
Menopauza jelei?	☐ Nem	☐ Igen
Terhesség?	☐ Nem	☐ Igen
Cukorbetegség?	☐ Nem	☐ Igen

1. ábra Az ACSS kérdőív magyar nyelvű változata

4.2.2. A magyar ACSS klinikai diagnosztikai validálása

Harminchét egészséges („Kontroll”) és 31 heveny nemkomplikált hólyaghurutban szenvedő („Beteg”) nőt vontunk be a vizsgálatba. A résztvevők átlagos életkora: 48 év (19-85) a Kontroll és 42 (18-78) év a Beteg csoportban. A hólyaghurut legjellemzőbb tünete a fájdalmas vizelés volt, mely a Betegek 78%-ában volt megfigyelhető. A vizsgálat során a két csoport között szignifikáns különbségeket találtunk a kérdőív valamennyi karjában. A heveny hólyaghurut megítélésére, 6 pontos határérték mellett, 96,55%-os pozitív, 92,31%-os negatív prediktív értéket számoltunk, míg a szenzitivitás 90%-ra, specificitás 97%-ra volt becsülhető.

A betegek 74 %-a jött vissza a kontroll vizsgálatra (ToC), amely átlagosan a diagnózist követő 15. napon volt. Kezelés mellett a betegek 61%-a teljesen panaszmentes lett, míg 30%-a sokkal jobban érezte magát.

A kezelés hatékonyságának megítélésére több egyéni kritériumot mérlegeltünk, melyek közül az egyik legmegbízhatónak a „Tipikus" karon mért 4-es vagy annál alacsonyabb pontszámot találtuk. Ez alapján a betegek 87%-ánál bizonyult sikeresnek a kezelés, míg 13%-ban sikertelennek.

4.2.3. Az ACSS diagnosztikai eszközként történő nemzetközi vizsgálata (IV. cikk)

Az ACSS összes nyelven történt validációi során bevont 916 résztvevő közül 517 páciensnél találtunk megfelelő mennyiségű információt a jelenlegi átfogó elemzéshez (68 magyar résztvevő közül 16 pácienst vontunk be a vizsgálatba). A résztvevők átlagos életkora 15-87 év (számtani közép 34 év). A résztvevők közül 232 egészséges nő a "Kontroll" csoportba, míg az úgynevezett "Beteg" csoportba 285 heveny hólyaghurutban szenvedő páciens került.

Az ACSS diagnosztikus pontosságának megítélése: A "Típusos" panaszok megléte szignifikánsan eltért a Beteg és a Kontroll csokort között ($p<0,001$). A Beteg csoportban 5, míg a Kontroll csoportban átlagosan 1 "Típusos" tünet volt jelen. A "Típusos" tünetek súlyosságához hozzárendelt pontszámok terén is szignifikáns eltérést tapasztaltunk a két csoport között ($p<0,001$). A Beteg csoportban átlagosan 10-es, míg a Kontroll csoportban átlagosan 1-es összpontszámot számoltunk.

Mindkét csoportban a leggyakoribb tünet a gyakori vizelés volt. A vizsgált teljes populációban 72,92%-os, a Kontroll csoportban 47,84%-os, míg a Beteg csoportban 93,33%-os arányban volt jelen. Azonban a Kontroll csoportban szereplő nők többségénél ez a panasz enyhe (72,97%), míg a Beteg csoportban közepes, vagy súlyos formában volt jelen (71,05%).

A vizsgált különböző diagnosztikus kritériumokra vonatkozó szenzitivizás, specificitás (átlag [95% CI]) és további diagnosztikus értékek eredményei a 2. táblázatban szerepelnek. A három felsorolt diagnosztikus megközelítés között nem találtunk szignifikáns különbséget a diagnosztikus értékek vonatkozásában ($p>0,05$).

2. táblázat A heveny hólyaghurut hátom különböző diagnosztikai megközelítésének összehasonlítása. Átlag [95% konfidenciaintervallum]. PPV=pozitív prediktív érték, NPV=negatív prediktív érték, +LR és –LR=pozitív és negatív valószínűségi arány, DOR=diagnosztikus esélyhányados

Diagnosztikus kritériumok	**Szenzitivitás**	**Specificitás**	**PPV**	**NPV**	**+LR**	**-LR**	**DOR**	**Yourden J index**	**Görbe alatti terület (AUC)**
Az EMA diagnosztikus megközelítése	0,84 [0.79; 0.88]	0,83 [0,77; 0,87]	0,86 [0,81; 0,90]	0,81 [0,75; 0,86]	4,88 [3,67; 6,50]	0,19 [0,14; 0,25]	25,60 [16,06; 40,81]	0,67 [0,57; 0,76]	0,83 [0,80; 0,87]
Az FDA diagnosztikus megközelítése	0,83 [0,78; 0,87]	0,88 [0,84; 0,92]	0,90 [0,85; 0,93]	0,81 [0,76; 0,86]	7,15 [4,99; 10,23]	0,19 [0,15; 0,25]	37,49 [22,57; 62,26]	0,71 [0,62; 0,80]	0,85 [0,82; 0,88]
ACSS, 6 pontos határértéknél	0,87 [0,83; 0,91]	0,88 [0,83; 0,91]	0,90 [0,85; 0,93]	0,85 [0,79; 0,89]	6,96 [4,94; 9,81]	0,15 [0,11; 0,20]	46,92 [27,89; 78,94]	0,75 [0,65; 0,82]	0,87 [0,84; 0,90]

4.2.4. Az ACSS nyomonkövetési eszközként történő vizsgálata (V. cikk)

A vizsgálathoz szükséges információk megléte alapján 134 beteget választottunk ki az elemzéshez, akik összesen 236 rendelői látogatást tettek. Átlagos életkoruk 36 év.

Az első és a nyomonkövetéses kontroll látogatások közt eltelt idő nem haladta meg a 29 napot. A “Típusos” karon mért összpontszám tekintetében szignifikáns különbséget találtunk az első és a nyomonkövetéses látokatások közöt ($p< 0,05$). Bár a fennálló tünetek száma és súlyossága az eltelt idő függvényében csökkent, viszonylag gyakran, legalább enyhe tünetek továbbra is fennálltak a nyomonkövetéses vizitnél.

A hólyaghurut tünetei csaknem minden esetben kihatással bírtak az életminőségre (96,6–98,7%). Bár a mérsékelt és súlyos esetek csökkentek a nyomonkövetés során, a betegek körülbelül egyharmada a kontroll vizsgálatnál továbbra is jelezte, hogy a betegség legalább enyhe kihatással bír az életminőségére.

A klinikai gyógyulás megállapítása: A klinikai gyógyulás definilálásához 8 előre meghatározott kritériumot hasonlítottunk össze (1. táblázat). Hatot az ACSS elemeinek kombinációiból (A-F), míg további kettőt az FDA és az EMA által javasolt diagnosztikus kritériumok alapján alakítottunk ki (G és H). A tünetek súlyossága (a QoL elemekkel kombinálva, vagy azok nélkül) meglehetősen hasonló klinikai gyógyulási arányokat

eredményezett az ACSS segítségével definiált és az FDA, illetve EMA által javasolt kritériumok összehasonlítása során. Az első vizittől számított 10-29 napon a gyógyulás sikerességének és sikertelenségének aránya C, G és H kritériumok esetén 82,35% és 17,65%, míg az E kritérium esetén 79,41% és 17,65%-os értékeket mutatott. Az eredmények alapján, az ACSS kérdőív segítségével történő klinikai gyógyulás meghatározásához, a felsorolt kritériumok közül, a C és az E kritériumokat részesítjük előnyben (A "Típusos" kar összpontszáma legfeljebb 5, egyik "Típusos" elem sem >1 (enyhe) ÉS nincs látható vér a vizeletben, az életminőségi mutatók figyelembevételével, vagy anélkül).

5. MEGBESZÉLÉS

Az antibiotikumok széles körű alkalmazása következtében fokozódó antimikrobiális rezisztencia megakadályozására, nemzetközi együttműködés eredményeként, megszerveződtek az úgynevezett antibiotikum-felügyeleti programok (Antibiotic Stewardship Programs)[3]. Az O'Neill-jelentés szisztematikusan összefoglalja az antibiotikum-rezisztencia elleni küzdelem legfontosabb aktuális lehetőségeit [2]. Az O'Neill-jelentésben felsorolt pontokat követve kutatásunk célja a legfontosabb antibiotikum-felügyeleti stratégiáknak a hétköznapi urológiai klinikai gyakorlatba történő beiktatása és a bakteriális antibiotikum rezisztencia megakadályozására irányuló további lehetőségek kutatása volt. Az értekezés témáján kívül az antibiotikum-felügyeleti programok számos aspektusát alkalmaztuk tudományos munkánk során (oktatás, irányelvek fordítása, húgyúti fertőzések kezelésének és megelőzésének kutatása, katéter kutatás, lehetséges további uropatogének kutatása, csatlakozás a nemzetközi bakteriális antibiotikum-rezisztencia felméréshez). Értekezésemben a helyi rezisztenciaviszonyok felmérésére és a hólyaghurut diagnosztikai kutatására irányuló munkánkat kívánom részletesen bemutatni.

5.1. A rezisztenciaviszonyok felmérése

A helyileg előforduló leggyakoribb kórokozók és azok antibiotikum-rezisztenciájának ismerete elengedhetetlen a betegek korrekt és szakszerű ellátásához, a megfelelő antibiotikumkezelés megválasztásához és a kezelési stratégia kialakításához [2, 13, 14]. Az urológia területén rendkívül korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre mind a hazai, mind a nemzetközi rezisztencia felmérés vonatkozásában, holott a komplikált urológiai betegségek

következményeként urológiai osztályokon a rezisztenciaviszonyok jelentősen eltérhetnek a többi osztályhoz képest.

Vizsgálatunk során felmértük a Jahn-Ferenc Dél-Pesti Kórház Urológiai Osztályán az utóbbi 14 év során levett vizeletmintákból kitenyészett kórokozók rezisztencia adatait. Eredményeinket összehasonlítottuk a Global Prevalence of Infections in Urology (GPIU) vizsgálat nemzetközi adataival és a helyi antibiotikum kezelési stratégiánk továbbfejlesztésére használtuk fel [6, 7, 15].

Osztályunkon az *Escherichia coli* volt a legelterjedtebb kórokozó, a pozitív minták átlagosan csaknem felében volt jelen, megközelítve a dél-európai országokban talált 55% -os arányt. Az évek során az *E. coli* aránya enyhén csökkent. Ezzel szemben a második leggyakoribb kórokozó, az *E. faecalis* növekvő tendenciát mutatott, 2017-ben aránya elérte a 26%-ot. A jelenség az endourológiai beavatkozások és a húgyúti idegentestek elterjedésével magyarázható és figyelembe kell vennünk az empirikus antibiotikum kiválasztásakor húgyúti idegentest jelenléte esetén.

Jelentős rezisztencia növekedést észleltünk a leggyakoribb kórokozók esetében több antibiotikummal szemben, azonban eredményeink valamivel kedvezőbbek voltak a nemzetközi adatokhoz képest. Az *E. coli* ciprofloxacin rezisztenciája az elmúlt 14 év alatt 19%-ról 25%-ra nőtt ($p=0,039$). Bár ez az érték kedvezőbb a GPIU vizsgálat adataihoz képest, empirikus alkalmazása továbbra sem ajánlott régiónkban. Ezen felül 2019-ben az Európai Bizottság jelentős szabályozásokat vezetett be a fluorokinolonok használatáról kedvezőtlen mellékhatásprofiljuk miatt [16].

Cefalosporinok esetében az *E. coli* rezisztenciája nem haladta meg a 20%-os arányt. Ennek lehetséges oka az antibiotikum-felhasználási stratégiánk megváltoztatása, mellyel arra törekedtünk, hogy csökkentsük a cefalosporinok és visszaszorítsuk a fluorokinolonok felhasználását. Ennek ellenére az *E. coli* rezisztenciája ceftriaxonnal szemben jelentősen nőtt ($p<0,0001$). 2017-ben elérte a 12%-os arányt és ezzel átlépte az empirikus kezeléshez biztonságosnak tartott 10%-os küszöbértéket. Arra a következtetésre jutottunk, amennyiben multirezisztens, vagy Gram-pozitív kórokozó (*E. faecalis*) gyanúja nem merül fel, a cefalosporinok továbbra is biztonsággal alkalmazhatók empirikus kezelés során.

A nemzetközi adatok a karbapenem-rezisztens kórokozók elterjedésére figyelmeztetnek bennünket [17]. Osztályunkon a legtöbb kórokozó rezisztenciája a karbapenemekkel szemben egyelőre minimálisnak bizonyult.

Eredményeink alapján a szulfametoxazol/trimetoprim, a foszfomicin és a nitrofurantoin kevésbé súlyos esetekben továbbra is helyettesíthetik a fluorokinolonokat és a cefalosporinokat.

Osztályunkon általában ritkábban használtunk gentamicint annak toxicitása miatt. Ennek megfelelően a legtöbb baktérium esetében elfogadhatóan alacsony rezisztenciaarányt tapasztaltunk (különösen *E. coli* esetén, ahol 7% alatt maradt).

A multirezisztens kórokozókról igen korlátozott adatmennyiség állt rendelkezésünkre. A nemzetközi trendeknek megfelelően az osztályunkon talált multirezisztens kórokozók aránya jelentősen (p=0,008) nőtt (2013: 8%→2015: 14%). Az ESBL-pozitív *K. pneumoniae* törzsek aránya igen magas értékeket mutatott. 2010-2015 között a kitenyészett *K. pneumoniae* törzsek döntően 24%-33%-a volt ESBL-termelő. Nosocomiális húgyúti fertőzések esetén jelentősen gyakoribb a multirezisztens kórokozók jelenléte, amit figyelembe kell vennünk a hospitalizált betegek empirikus antibiotikum kezelése során.

5.2. Hólyaghurut diagnosztikai kutatás

Az antibiotikum-rezisztencia felmérés aggasztó eredményei alátámasztják a további húgyúti infektológiai kutatás fontosságát. Kutatásunk második részét a hólyaghurut diagnosztikai kutatás képezte. A hólyaghurut rendkívül gyakori betegség, mely nagymennyiségű antibiotikum-felhasználást von maga után. Esetében számos nem-antibiotikum alapú kezelési és profilaktikus módszer ismert, ugyanakkor hatékonyságukat ezidáig nem támasztotta alá jó minőségű kutatás [10, 18-22]. Ennek következtében a nemzetközi irányelvek jelenleg minden esetben, a tünetek súlyosságától függetlenül, antibiotikum kezelést javasolnak, holott ismert, hogy a heveny, nemkomplikált hólyaghurut az esetek döntő többségében szövődménymentesen, spontán meggyógyul.

A kutatás és a diagnosztika fellendítése céljából tudósok egy nemzetközi csoportja létrehozta a hólyaghurut tüneti kérdőívet (Acute Cystitis Symptom Score, ACSS), mely az észlelt tünetek súlyosságához pontszámot rendelve, standard módon képes felmérni a hólyaghurut okozta panaszokat, ezen kívül megállapítja a betegség életminőségre kifejtett hatásait, valamint differenciáldiagnosztikát elősegítő elemeket is tartalmaz [23]. Az ACSS gyors és

költséghatékony diagnosztikai eszköz, mely segítségül szolgálhat a hétköznapi klinikai gyakorlatban. A legfőbb előnye azonban abban rejlik, hogy alkalmas különböző kezelési módszerek objektív összehasonlítására, mely jelentős áttörést jelenthet a hólyaghurut kutatásban.

5.2.1. Az ACSS kérdőív fordítása és magyar nyelvű validálása

A hólyaghurut kutatás első lépéseként sikeresen elvégeztük az ACSS kérdőív magyar nyelvre történő fordítását és validálását (III. cikk), áthidalva a további kutatásunk nyelvi akadályait. Ezt követően véghezvittük a magyar nyelvű változat klinikai diagnosztikus validálását, vagyis az ACSS diagnosztikus pontosságának és klinikai alkalmazhatóságának elemzését. A tanulmányból kiderült, hogy a magyar ACSS jól megtervezett, a kérdések világosak és érthetőek. A klinikai diagnosztikai validációs folyamat kiváló eredményeket mutatott a kérdőív diagnosztikus pontosságát illetően. A kérdőív „Típusos” karján számított 6 pontos határérték mellett 96,55%-os pozitív, 92,31%-os negatív prediktív értéket számoltunk, míg a szenzitivitás 90%-os, a specificitás 97%-os arányt ért el. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a „Típusos” kar tökéletesen alkalmazható az hólyaghurut diagnózisának megerősítésére, vagy kizárására.

A magas diagnosztikai pontosság feltételezi, hogy a kérdőív a betegség dinamikájának elemzésére is alkalmazható. A kezelés hatékonyságának vizsgálata során a kérdőív karjainak különböző kombinációt vetettük össze, hogy felmérhessük, milyen kritériumok alapján ítélhető meg a kezelés sikeressége. A különböző kombinációk hasonló gyógyulási arányokat mutattak. Eredményeink alapján *a „Tipikus” karon mért 4-es vagy annál alacsonyabb pontszám* megbízható kritériumként alkalmazható a sikeres kezelés megállapításához.

5.2.2. Az ACSS diagnosztikai eszközként történő nemzetközi vizsgálata

Az ACSS valamennyi nyelvi változatának validálása során egy olyan kiterjedt adatbázis jött létre, ami lehetővé tette az ACSS nagyszabású globális tesztelését és a nemzetközi kutatás lehetséges eszközeként történő megítélését [8, 11, 12]. A magyar betegektől nyert adatok jelentősen hozzájárultak az alábbi vizsgálatokhoz. A multicentrikus elemzés első lépéseként (IV. cikk) célunk az ACSS diagnosztikus pontosságának kiértékelése volt az FDA és EMA irányelvek által javasolt diagnosztikus kritériumokkal összehasonlítva.

Az elemzésből kiderült, hogy vizeletvizsgálat nélkül is az ACSS diagnosztikai értéke 6-os határérték mellett legalább olyan kedvező, mint az FDA és az EMA javasolt kritériumoké. A különbségek a három diagnosztikai megközelítés között statisztikailag nem voltak szignifikánsak (p>0,05). Az ACSS az említett küszöbérték figyelembevételével biztonsággal ajánlható a heveny nemkomplikált hólyaghurut diagnosztikai kritériumaként klinikai alkalmazásban, valamint epidemiológiai és intervenciós vizsgálatokban.

5.2.3. Az ACSS nyomonkövetési eszközként történő vizsgálata

A páciensek saját betegségükről alkotott visszajelzéseit (Patient-Reported Outcome Measures, PROMs) széles körben használják a gyógyszeres klinikai vizsgálatokban, különböző kezelési módok hatékonyságának felmérésére és összehasonlítására, a kezelés kockázatainak és előnyeinek megítélésére. Az ACSS különböző karjai önmagukban, vagy kombinációban használhatók erre a célra. A nemzetközi hólyaghurut kutatásunk második lépéseként (V. cikk) célunk az ACSS betegség-nyomonkövetési eszközként történő megítélése volt. Az elemzés során a fennt említett, az ACSS összes nyelvi verziójának validálása során összegyűlt adatbázist használtuk fel.

Eredményeink azt mutatják, hogy nemcsak a tünetek jelenléte, hanem súlyossága is releváns az egészségi állapot megítélésében. A tünetek pontozásával az ACSS nem csak növeli a diagnosztikai pontosságot, hanem a beteg állapotának részletesebb nyomon követését biztosítja [11, 24]. Továbbá a betegek visszajelzéseit felmérő PROM eszközök felé alapvető elvárásként szerepel az életminőség felmérésének és követésének képessége [25]. Az ACSS QoL karjának eredményei szoros összefüggést mutattak a tüneti pontszámokkal, azonban az elemzés alapján kiderült, hogy számos betegnél az életminőség helyreállása a tünetek rendeződéséhez képest valamivel később következik be. A betegeknek a gyógyulásról való saját megítélését az ACSS „Dinamika” karja méri fel. Meglátásunk szerint a „Dinamika” kar a kezelést követően alkalmas a gyógyulás általános értékelésére a klinikai gyakorlatban, azonban jól megtervezett klinikai vizsgálatok esetében a gyógyulás kifinomultabb, precízebb meghatározása szükséges.

Következő lépésként az ACSS felhasználásával megvizsgáltuk a klinikai gyógyítás meghatározásának legoptimálisabb lehetőségeit. Vizsgálatunk során az ACSS diagnosztikai („Típusos”) karjának felhasználásával, az életminőség mérésével együtt, vagy anélkül 6 gyógyulási kritériumot alakítottunk ki, melyeket az FDA és az EMA irányelvek által javasolt

diagnosztikai definíciók felhasználásával kialakított kritériumokkal hasonlítottunk össze (1. táblázat). Az ACSS kérdőív segítségével történő klinikai gyógyulás meghatározásához, a felsorolt kritériumok közül a következő definíciót részesítjük előnyben: a *"Típusos" kar összpontszáma legfeljebb 5, egyik "Típusos" elem sem >1 (enyhe) ÉS nincs látható vér a vizeletben, az életminőségi mutatók figyelembevételével (ÉS egyik "QoL" elem sem >1), vagy anélkül.*

6. ÖSSZEFOGLALÁS

6.1. A rezisztenciaviszonyok felmérése

Eredményeink azt mutatják, hogy a fluorokinolonok többé nem alkalmazhatók empirikus kezelésre régiónkban. A karbapenemek biztonságosak, azonban a rezisztencia kialakulásának elkerülése végett megfontoltan, kizárólag indokolt esetekben alkalmazhatók. Enyhébb fertőzések esetén továbbra is biztonsággal adhatunk szűkebb spektrumú nitrofurantoin, foszfomicin, vagy szulfametoxazol/trimetoprim antibiotikumokat, míg a cefalosporinok felhasználásának korlátozása szükséges. Gentamicin alkalmazása megfontolandó, amennyiben intravénás antibiotikum terápia szükséges. Húgyúti idegentest jelenléte esetén figyelembe kell vennünk Gram-pozitív kórokozók gyakoribb előfordulását.

Eredményeink segítettek megalapozni a helyi antibiotikum-kezelési stratégiánkat és hasznos információval szolgálhat területünk praktizáló orvosai számára. Azonban, mivel a rezisztenciaviszonyok területenként jelentős eltérést mutathatnak, az ország többi urológiai osztálya számára is javasoljuk a helyi adatok rendszeres monitorozását.

6.2. Hólyaghurut diagnosztikai kutatás

Kutatásunk során sikeresen elvégeztük a kérdőív magyar nyelvű fordítását, majd a magyar változat nyelvi és klinikai validálását. A magyar betegek adataival végzett számításaink alátámasztották az ACSS diagnosztikai pontosságát és megbízhatóságát.

Ezt követően a fejlesztő csapathoz csatlakozva, a kérdőív összes nyelvi változatával gyűjtött adatok felhasználásával felmértük a kérdőív hólyaghurut diagnosztikában és betegség monitorozásban történő alkalmazhatóságát, ezáltal a további hólyaghurut kutatásban betölthető szerepét. A tünetek pontozásával nyert többletinformáció különösen hasznosnak bizonyult a diagnózis felállítása, továbbá a tünetek változásának követése szempontjából. Az ACSS ezen

kívül képes megbízhatóan feltérképezni a panaszok életminőségre, napi és társas tevékenységekre gyakorolt zavaró hatásait.

A vizsgálatok megerősítették, hogy az ACSS pontos, átlátható, standarzidált diagnosztikus és követési eszköz és a későbbi klinikai kutatások során felhasználható lehet antibiotikus és nem antibiotikumos kezelési módozatok összehasonlítására.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani mindenkinek, aki segítséget nyújtottak a kutatásban!

Szeretném kifejezni őszinte hálámat Tenke Péter Professzor Úrnak, amiért felbecsülhetetlen lehetőségeket nyújtott munkámhoz és kutatásomhoz.

Különös köszönettel tartozom Dr. Köves Bélának a szakmai útmutatásáért és tanításáért, valamint a munka során nyújtott kritikus és konstruktív javaslatokért.

Szeretném hálásan megköszönni Nagy Erzsébet Professzor Asszonynak a munkám során nyújtott önzetlen segítőkészségét és értékes tanácsait.

Köszönettel tartozom a résztvevő pácienseknek és társszerzőknek, akik nélkül a vizsgálatok nem jöhettek volna létre.

Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni kollégáimnak, barátaimnak és családomnak a sok segítséget, türelemet és támogatást az elmúlt időszakban.

Az értekezés alapját képző publikációk

I. **Magyar A**, Köves B, Nagy K, Dobák A, Arthanareeswaran VKA, Bálint P, et al. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens between 2004 and 2015 in a tertiary care hospital in Hungary. J Med Microbiol. 2017;66(6):788-797. **IF: 2.156**

II. **Magyar A**, Dobák A, Bálint P, Arthanareeswaran VKA; Nagy K, Póth S, et al. Húgyúti kórokozók spektrumának és antibiotikum-rezisztenciájának változása osztályunkon 2004 és 2017 között. Magyar Urológia. 2018;30(3):96-104.

III. **Magyar A**, Alidjanov JF, Pilatz A, Nagy K, Arthanareeswaran VKA, Póth S, et al. The role of the acute cystitis symptom score questionnaire for research and antimicrobial stewardship. Validation of the Hungarian version. Cent European J Urol. 2018;71(1):134-141.

IV. Alidjanov JF, Naber KG, Pilatz A, Radzhabov A, Zamuddinov M, **Magyar A**, et al. Evaluation of the draft guidelines proposed by EMA and FDA for the clinical diagnosis of acute uncomplicated cystitis in women. World journal of urology. World J Urol. 2020;38(1):63-72. **IF: 3.217**

V. Alidjanov JF, Naber KG, Pilatz A, Radzhabov A, Zamuddinov M, **Magyar A**, et al. Additional assessment of Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for patient-reported outcome measure in female patients with acute uncomplicated cystitis: part II. World J Urol. 2020;38(8):1977-1988. **IF: 3.217**

A tézis témájához kapcsolódó közlemények

I. **Magyar A**, Tenke P. Az Amerikai Urológus Társaság visszatérő hólyaghurut kezelésével és megelőzésével kapcsolatos legújabb ajánlásai. Magyar Nőorvosok Lapja. 2019;82(5):259-266., Magyar Urológia 2020;32(1):11-18.

II. **Magyar A**, Köves B. A heveny hólyaghurut korszerű kezelése. Orvostovábbképző Szemle. 2019;26(3):11-17.

III. **Magyar A**, Tenke P. A visszatérő hólyaghurut komplex kezelése. Magyar Nőorvosok Lapja. 2018;81(3):180-182., Magyar Urológia 2018;30(3):117-119

IV. **Magyar A**, Köves B. A Canephron és a foszfomicin összehasonlítása heveny hólyaghurut kezelésében. Magyar Urológia 2019;31(1):46-48.

V. **Magyar A**, Köves B. A Canephron kombinált fitoterápiás gyógyszerkészítmény hatékonysága a visszatérő hólyaghurut megelőzésében. Magyar Urológia. 2018;30(3): 113-116.

VI. **Magyar A**, Tenke P. Az Uro-Vaxom szerepe a hólyaghurut kezelésében és megelőzésében. Magyar Urológia. 2019;31(2):78-80.

VII. **Magyar A**, Arthanareeswaran VKA, Póth, S, Köves B, Tenke P. Tőzegáfonya-kivonatok alkalmazása a katéterviseléssel kapcsolatos húgyúti fertőzések csökkentése céljából. Magyar Urológia. 2018;30(3):110-112.

VIII. Tenke P, Hajdú A, **Magyar A**, Kovács B. A háziorvos szerepe a női hólyaghurut diagnosztikájában és kezelésében. Háziorvos továbbképző szemle. 2013;18(9):585-590.

IX. Tenke P, **Magyar A**. Gyulladásos megbetegedések. In: Nyirády, P, Rurik I, editor. Urológia a háziorvosi gyakorlatban. Budapest: SpringMed Kiadó; 2017. p 85-107. **(Book chapter)**

X. Köves B, **Magyar A**, Tenke P. Spectrum and antibiotic resistance of catheter-associated urinary tract infections. In: Bjerklund Johansen TE, Wagenlehner FME, Matsumoto T, Cho YH, Krieger JN, Shoskes D, Naber KG, editors. Urogenital Infections and Inflammations. Duesseldorf: GMS Publishing House; 2017. p 1-8. (**Book chapter)**, and also published as an article: Köves B, Magyar A, Tenke P. Spectrum and antibiotic resistance of catheter-associated urinary tract infections. GMS Infect Dis. 2017;5:Doc06.

8. REFERENCIÁK

1. World Health Organization: Antimicrobial resistance. http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en (2020.05.14).

2. Review on Antimicrobial Resistance. May 19, 2016 – Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. https://amr-review.org/Publications.html (2020.05.15.).

3. Wagenlehner FM, Bartoletti R, Cek M, Grabe M, Kahlmeter G, Pickard R, et al. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. Eur Urol. 2013;64(3):358-60.

4. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. http://clsi.org/ (2016.03.14).

5. EUCAST. EUCAST MIC Breakpoint Tables. Basel: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2011. www.eucast.org/ (2016.03.12).

6. Cek M, Tandogdu Z, Wagenlehner F, Tenke P, Naber K, Bjerklund-Johansen TE. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients--a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. World journal of urology. 2014;32(6):1587-94.

7. Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F, Naber K, Tenke P, van Ostrum E, et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. World journal of urology. 2014;32(3):791-801.

8. Acute Cystitis Symptom Score (ACSS). http://www.acss.world/ (2020.05.15).

9. Acquadro C CK GC, Mear I. Linguistic Validation Manual for Patient-Reported Outcomes (PRO) Instruments. Qual Life Res. 2005;2005;14:1791-1792.

10. Bonkat G BR, Bruyére F, Cai T, Geerlings SE, Köves B. EAU Guidelines on Urological Infections. https://uroweborg/. 2020.

11. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2018). Uncomplicated urinary tract infections: developing drugs for treatment. Guidance for Industry (Draft). https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/uncomplicated-urinary-tract-infections-developing-drugs-treatment-guidance-industry.

12. European Medicines Agency (2018) Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf.

13. Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. International journal of antimicrobial agents. 2011;38 Suppl:64-70.

14. ECDC-EMEA. The bacterial challenge: time to react, ECDC/EMEA Joint Technical Report. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf. (2020.05.15).

15. Global Prevalence Study on Infections in Urology (GPIU-study). https://gpiu.esiu.org/ (2020.05.15).

16. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Quinolone and fluoroquinolone Article-31 referral, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf (2020.06.05).

17. Sanchez GV, Master RN, Clark RB, Fyyaz M, Duvvuri P, Ekta G, et al. Klebsiella pneumoniae antimicrobial drug resistance, United States, 1998-2010. Emerging infectious diseases. 2013;19(1):133-6.

18. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline (2019). https://www.auanet.org/guidelines/recurrent-uti#x14282 (2019.05.26.).

19. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. The Journal of urology. 2013;190(6):1981-9.

20. Kulchavenya E. Acute uncomplicated cystitis: is antibiotic unavoidable? Therapeutic advances in urology. 2018;10(9):257-62.

21. Spaulding CN, Klein RD, Schreiber HLt, Janetka JW, Hultgren SJ. Precision antimicrobial therapeutics: the path of least resistance? NPJ biofilms and microbiomes. 2018;4:4.

22. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. Archives of gynecology and obstetrics. 2019;300(4):821-8.

23. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. Urologia internationalis. 2014;92(2):230-6.

24. Alidjanov JF, Naber KG, Abdufattaev UA, Pilatz A, Wagenlehner FM. Reliability of Symptom-Based Diagnosis of Uncomplicated Cystitis. Urologia internationalis. 2019;102(1):83-95.

25. Holm A, Cordoba G, Siersma V, Brodersen J. Development and validation of a condition-specific diary to measure severity, bothersomeness and impact on daily activities for patients with acute urinary tract infection in primary care. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):57.