

**Magyarországi kórházi antibiotikum alkalmazás  
különböző nézőpontok szerinti elemzése**

Ph.D. értekezés tézisei

**Benkő Ria**

Szegedi Tudományegyetem  
Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

Szeged

2009



Szegedi Tudományegyetem  
Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

**Magyarországi kórházi antibiotikum alkalmazás  
különböző nézőpontok szerinti elemzése**

Ph.D. értekezés tézisei

**Benkő Ria**

**Témavezető:  
Dr. Soós Gyöngyvér**

Szeged  
2009



## **BEVEZETÉS**

Az antibiotikumok felfedezését a XX. század legnagyobb közegészségügyi eredményei között tartják számon. Kezdeti sikertörténetüket azonban egyre inkább beárnyékolja a néhol már aggasztó méreteket öltő bakteriális rezisztencia. Az antibakteriális szerekkel szembeni rezisztencia kialakulása egy természetes, multifaktoriális folyamat, amit a túlzott, illetve a nem megfelelő antibiotikum használat súlyosbít és gyorsít. A rezisztencia problémát tovább fokozza, hogy egyre kevesebb új antibiotikum molekula kerül a gyógyszerpiacra.

Az antibiotikumok az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a fekvőbetegek körében és tekintélyes a részesedésük a kórházi gyógyszerbűdzséből is. Mivel a nem megfelelő használatuk mind terápiás (mellékhatások fokozott rizikója, terápiás kudarc), mind pénzügyi (növekvő költségek), mind közegészségügyi (rezisztens baktérium populáció kiszéleklődése) következménnyel bír, használatuk racionalizálása különösen kívánatos. Bármiféle beavatkozás, amely az antibiotikum alkalmazás optimalizálására irányul, elképzelhetetlen előzetes felmérések nélkül, amelyek azonosítják a problémás területeket. Az antibiotikum alkalmazást különböző szempontokból lehet elemezni: az általánostól az egyedi jellemzőkig haladva, azaz a nemzeti, regionális gyógyszer felhasználási trendektől a betegszintű individuális terápiáig. A PhD munkám során ezeket a lépcsőfokokat kívántam bejárni.

## **CÉLKITŰZÉSEK**

### **Gyógyszerutilizációs tanulmányok**

- A magyarországi kórházi antibiotikum felhasználás mennyiségi és strukturális változásainak (1996-2007) bemutatása
- A kórházi antibiotikum felhasználás esetleges regionális különbségeinek és azok determinánsainak feltárása
- A magyarországi intenzív osztályok és anyaintézményeik antibiotikumokkal kapcsolatos tevékenységének valamint a hazai intenzív osztályok antibiotikum felhasználásának az elemzése (előzetes vizsgálat).

### **Farmakokinetikai vizsgálat**

- A levofloxacin farmakokinetikájának és farmakodinámiájának vizsgálata kritikus állapotú, lélegeztetéssel összefüggő pneumóniában szenvedő betegekben
- A farmakokinetikai és a betegparaméterek közötti összefüggés vizsgálata
- A különböző levofloxacin dózisos teoretikus farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) megfelelőségének értékelése.

## MÓDSZEREK

### *Gyógyszerutilizációs vizsgálatok*

Az országos, regionális és intenzív osztályos fekvőbeteg ellátásra vonatkozó szisztémás antibiotikum (Anatómiai–Kémiai–Terápiás osztályzás szerinti (ATC) kód: J01) felhasználási adatok az egészségügyi világszervezet (WHO) által ajánlott Defined Daily Dose (DDD)/100 ápolási napon kerültek megadásra, a 2008 évi WHO DDD értékek figyelembe vételével. Kórház specifikus antibiotikumok közé a harmadik és negyedik generációs cefalosporinokat, monobaktámokat (mj: forgalomba hozatali engedélye nem volt itthon), karbapenemeket, aminoglikozidokat és a glikopeptideket soroltuk, az ESAC (European Surveillance of Antibiotic Consumption) tanulmány definíciójának megfelelően. Az elemzésben felhasznált országos és regionális adatok forrása az IMS PharmMIS nagykereskedői eladásokra vonatkozó adatbázisa, míg az intenzív osztályok gyógyszerfelhasználásának elemzésekor az adott kórházak/klinikák gyógyszerterárjainak az osztályokra vonatkozó számítógépes gyógyszerkiadási nyilvántartása volt. Az ápolási napok finanszírozási statisztikákon alapulnak, ahol a felvétel és a távozás napja közösen egy ápolási napnak számít. Az országos kórházi antibiotikum felhasználás 12 év során bekövetkező változásait trendanalízissel vizsgáltuk. A regionális kórházi antibiotikum felhasználás determinánsainak vizsgálatához a független változók adatai a Gyógyinfok, a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) és az Egészségügyi Stratégiai Kutató Intézet nyilvános adatbázisaiból származtak. Az antibiotikum felhasználást befolyásoló tényezők vizsgálatára többváltozós lineáris regressziót alkalmaztunk, a regionális kórházi és az ambuláns antibiotikum felhasználás közötti lehetséges kapcsolatot pedig Pearson-féle korrelációval teszteltük.

A hazai intenzív osztályok (ITO) és anyaintézményeik antibiotikummal kapcsolatos tevékenységének a felmérése egy kérdőíves felmérés segítségével történt, melyet előzetes validálást követően a hazai intenzív osztályok vezetőinek jutattunk el. Mind a kérdőív kidolgozását, mind az eredmények értékelését az ARPAC (Antibiotic Resistance Prevention And Control) európai uniós tanulmány alapján végeztük. Az intenzív osztályok antibiotikum felhasználásának különbségei és bizonyos lehetséges befolyásoló faktorok (pl. írott irányelv létezése, ITO típus, átlagos ápolási idő) és az antibiotikum felhasználás közötti kapcsolat vizsgálata ANOVA illetve Pearson-féle korrelációs módszerrel történt. Az adatok értékelése SPSS programcsomaggal történt és  $P$  érték  $< 0,05$  esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

### *Farmakokinetikai tanulmány*

Az etikai engedélyeztetést követően a prospektív nyílt vizsgálatot egy tercier típusú intenzív osztályon végeztük 2003 és 2005 között. A betegeinket az alábbi kritériumok teljesülése esetén vontuk be: (a) feltételezett lélegeztetéssel összefüggő pneumónia; b) 16 év feletti életkor; (c) a legközelebbi

hozzártatózó beleegyezési nyilatkozata; (d) normál vesefunkció; (f) intraarteriális és centrális vénás kanül in situ jelenléte.

A levofloxacin az első napon  $2 \times 500$  mg, a továbbiakban  $1 \times 500$  mg dózisban kapták a betegek. A vérminták gyűjtésére előre meghatározott időpontokban, a steady-state állapot beállását követően került sor. A plazma szabad levofloxacin koncentrációjának meghatározása HPLC módszerrel történt. A farmakokinetikai analízist a WinNonLin (version 5.1), a statisztikai analízist az SPSS programcsomagok (version 13.) segítségével végeztük.

Többváltozós lineáris regressziót alkalmaztunk a farmakokinetikai és a beteg paraméterek közti lehetséges kapcsolat vizsgálatára. A levofloxacin terápia farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) megfelelésség valamint klinikai és mikrobiológiai kimenetel szempontjából került értékelésre. A baktériumokat hagyományos módszerekkel, species szinten azonosítottuk, érzékenységüket a terápia kezdetét megelőzően korongdiffúziós módszerrel, levofloxacinra vonatkozó minimális gátló koncentrációját (MIC érték) egy későbbi időpontban, E-tesztel határoztuk meg.

## **EREDMÉNYEK**

### ***Gyógyszerutilizációs vizsgálatok***

#### ***Országos adatok***

A hazai standardizált kórházi antibiotikum felhasználás a vizsgált 12 éves periódusban (1996-2007) kiegyenlített volt ( $22,0 \pm 1,7$  DDD/100 ápolási nap). A kórházi antibiotikum felhasználás az évenként összesített országos antibiotikum fogyasztás 6,0–8,2 % százalékát tette ki.

A szövegben, a zárójelben lévő értékek a tanulmány két végpontjára: 1996-ra és 2007-re vonatkoznak. 1996-ban a tetraciklinek, majd azt követően a tanulmány teljes időtartama alatt a béta-laktamáz gátlóval kombinált penicillinek (ATC kód: J01CR) képviselték a legnagyobb felhasználású antibiotikum csoportot, a leggyakrabban használt antibiotikum pedig az amoxicillin+klavulánsav kombináció volt (1. Ábra) fogyasztásának 2,5-szeresére való növekedése mellett (2,8 vs. 7,0 DDD/100 ápolási nap). Minden egyéb penicillin csoport felhasználása szignifikánsan csökkent (1. Táblázat). A tanulmány első felében a második generációs cefalosporinok tették ki a cefalosporin fogyasztás nagy részét, míg a tanulmány végére (2007) a második és harmadik generációs készítmények mennyiségi felhasználása egyezett (1. Táblázat). A tanulmány teljes időtartama alatt a cefuroxim volt a legkedveltebb cefalosporin (1. Ábra). A karbapenemek felhasználása szignifikánsan növekedett, 2007-ben a meropenem és az imipenem felhasználása majdhogyanem megegyezett (0,14 vs. 0,16 DDD/100 ápolási nap), míg az új képviselő, az ertapenem szerepe marginális maradt (0,01 DDD/100 ápolási nap). A glikopeptidek fogyasztása, ezen belül a fő képviselő, a vancomycin felhasználása mintegy megháromszorozódott (0,05 vs. 0,15 DDD/100 ápolási nap).

**1 Táblázat:** Kórházi antibiotikum felhasználás DDD/100 ápolási napban (A) és a trend analízis eredményei (B)

Antibiotikum csoport	A			B	
	1996	2007	% Változás <sup>c</sup>	R <sup>d</sup>	P érték
J01 Szisztémás antibiotikumok	24,14	23,28	-3,56	0,040	0,901
J01A Tetraciklinek	3,80	1,06	-71,96	0,890	<0,001
J01CA Széles spektrumú penicillinek	3,09	0,90	-70,74	0,878	<0,001
J01CE Béta-laktamáz érzékeny penicillinek	1,51	0,31	-79,82	0,886	<0,001
J01CF Béta-laktamáz rezisztens penicillinek	0,03	0,06 <sup>a</sup>	82,73	0,837	0,009
J01CR Penicillinek kombinációi beleértve a béta-laktamáz gátlókat	3,16	7,32	131,37	0,974	<0,001
J01DB Első generációs cefalosporinok	0,24	0,25	5,06	0,257	0,421
J01DC Második generációs cefalosporinok	3,34	1,97	-41,02	0,609	0,036
J01DD Harmadik generációs cefalosporinok	1,02	1,98	95,37	0,928	<0,001
J01DE Negyedik generációs cefalosporinok	0,03 <sup>b</sup>	0,04	36,10	0,510	0,161
J01DH Karbapenemek	0,07	0,31	343,45	0,962	<0,001
J01E Szulfonamidok	1,98	0,70	-64,63	0,929	<0,001
J01FA Makrolidok	1,30	1,68	28,96	0,363	0,246
J01FF Linkózamidok	0,43	0,93	118,47	0,973	<0,001
J01G Aminoglikozidok	1,51	0,72	-52,05	0,837	0,001
J01M Kinolonok	2,32	4,17	79,91	0,961	<0,001
J01XA Glikopeptidek	0,05	0,19	250,77	0,932	<0,001
J01XD Imidazol származékok	0,30	0,44	47,47	0,209	0,515
Parenterális antibiotikumok	6,39	7,35	15,02	0,452	0,140
Kórház specifikus antibiotikumok <sup>e</sup>	2,65	3,25	22,64	0,574	0,051

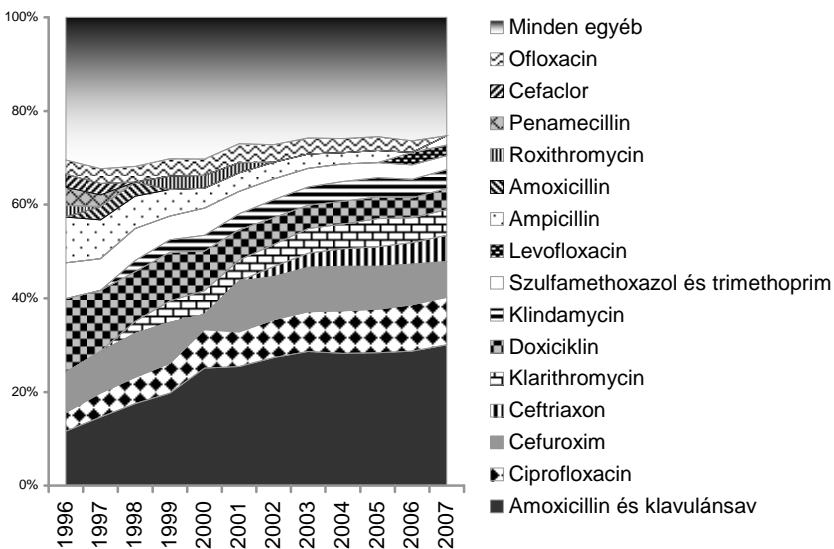
a: 2003-as adat (a készítmények törzskönyvi törlésre kerültek 2003 második felében, b: 1999-es adat (a hatóanyag 1999 óta elérhető Magyarországon), c: százalékos változás a kezdő évhez (1996) képest; d: Korrelációs koefficiens, e: harmadik és negyedik generációs cefalosporinok, karbapenemek, (monobaktámok), aminoglikozidok, glikopeptidek

A tetraciklinek és a szulfonamidok kórházi felhasználása mintegy egyharmadára, az aminoglikozidokké felére esett vissza (1. Táblázat), egyedül az amikacin fogyása mutatott pozitív trendet (0,07 vs. 0,16 DDD/100 ápolási nap). A fluorokinolonok kiterjedt fogyasztásra tettek szert a kórházi ellátásban, s legprominensebb képviselőjüknek, a ciprofloxacinnak a fogyása megduplázódott az évek során (0,97 vs. 2,36 DDD/100 ápolási nap). A ciprofloxacin mellett 2006-ig az ofloxacin, majd 2006-tól a levofloxacin is a top 10 antibiotikum között szerepelt (1. Ábra).

Az antibiotikum alkalmazás a 12 év során egyre „egyhangúbbá” vált: 1996-ban a legnagyobb fogyással rendelkező antibiotikum (doxiciklin) 15,7%-ot hasított ki az összesített kórházi antibiotikum felhasználásból, míg 2007-ben a toplista vezető amoxicillin és klavulánsav már 30,1 %-ot.



**1. Ábra** A top 10 antibiotikum részesedése a magyarországi kórházi antibiotikum összfelhasználásból, 1996-2007



### **Regionális különbségek és azok determinánsai**

Az országosan stabil standardizált kórházi antibiotikum felhasználás ellenére a megyei szintű elemzésekben nagy különbségeket találtunk: a tanulmány (1996-2007) minden egyes évében a legalacsonyabb és a legmagasabb kórházi antibiotikum felhasználású megye közti arány (maximum/minimum arány) 1,8 és 2,6 között mozgott. Ezen regionális különbségeket az egyes antibiotikum csoportok, a parenterális antibiotikumok és az úgynevezett kórház specifikus antibiotikumok szintjén is detektáltuk (2. Táblázat).

Az egyes régiók az antibiotikum fogyasztás szerkezetében is különböztek: a legprominensebb antibiotikum csoport, a penicillinek relatív felhasználása például 25,1 % és 49,2% között, a második generációs cefalosporinokké 3,5% és 16,6%, a tetraciklinekké 2,0 % és 11,3 %, a fluorokinolonokké pedig 13,9 % és 23,2 % között mozgott. Az antibiotikum használat heterogenitása tekintetében is találtunk megyei különbségeket: az összesített kórházi antibiotikum fogyasztás 90%-ában (DU90 szegmensben) lévő hatóanyagok száma 1996-ban 17 és 23 között mozgott az egyes megyékben, míg 2007-ben előfordult olyan megye ahol 13 hatóanyag szerepelt a DU90 szegmensben, több antibiotikum csoport pedig nem képviseltette magát (pl. első generációs cefalosporinok, béta-laktamáz érzékeny penicillinek), tehát fogyasztásuk marginális volt.

**2. Táblázat:** Magyarországi kórházi antibiotikum felhasználás (DDD/100 ápolási nap) megyei szinten, a tanulmány két végpontjában (1996 és 2007)

Antibiotikum csoport	1996				2007			
	Átlag ± SD <sup>a</sup>	Min	Max	Max/Min arány	Átlag ± SD <sup>a</sup>	Min	Max	Max/Min arány
J01 Szisztémás antibiotikumok	24,24±3,67	15,96	28,24	1,77	21,89±5,79	13,38	34,57	2,58
J01A Tetraciklinek	3,88±0,99	2,27	6,31	2,78	1,04±0,64	0,34	3,13	9,12
J01CA Széles spektrumú penicillinek	3,16±1,42	0,94	6,86	7,28	0,78±0,44	0,18	1,91	10,47
J01CE Béta-laktamáz érzékeny penicillinek	1,51±0,72	0,63	3,40	5,35	0,32±0,21	0,06	0,83	14,03
J01CF Béta-laktamáz rezisztens penicillinek	0,03±0,03	<0,01	0,08	<b>nk</b>		<b>b</b>		
J01CR Penicillinek kombinációi beleértve a béta-laktamáz gátlókat	3,04±0,97	1,22	4,95	4,06	6,96±1,82	3,45	10,82	3,14
J01DB Első generációs cefalosporinok	0,28±0,16	0,03	0,59	22,88	0,21±0,14	<0,01	0,45	<b>nk</b>
J01DC Második generációs cefalosporinok	3,43±1,17	1,60	6,54	4,10	1,99±1,03	0,63	4,60	7,34
J01DD Harmadik generációs cefalosporinok	1,01±0,48	0,39	2,23	5,78	1,88±0,76	0,69	3,83	5,58
J01DE Negyedik generációs cefalosporinok			<b>c</b>		0,04±0,03	<0,01	0,12	<b>nk</b>
J01DH Karbapenemek	0,05±0,06	0,01	0,28	<b>nk</b>	0,23±0,15	0,04	0,59	14,29
J01E Szulfonamidok	2,05±0,51	1,25	2,97	2,37	0,63±0,23	0,31	1,15	3,65
J01FA Makrolidok	1,28±0,35	0,77	2,22	2,89	1,45±0,64	0,52	2,93	5,58
J01FF Linkozamidok	0,39±0,19	0,06	0,94	16,24	0,84±0,37	0,21	1,75	8,30
J01G Aminoglikozidok	1,6±0,49	0,79	2,87	3,61	0,64±0,29	0,16	1,29	8,03
J01M Kinolonok	2,18±0,62	0,94	3,11	3,30	4,01±1,21	2,59	6,77	2,61
J01XA Glikopeptidok	0,04±0,03	0,01	0,14	<b>nk</b>	0,15±0,09	0,06	0,33	5,28
J01XD Imidazol származékok	0,30±0,13	0,06	0,54	9,62	0,45±0,2	0,15	0,88	5,74
Parenterális antibiotikumok	6,63±1,46	4,25	8,73	2,05	6,98±2,07	3,17	10,86	3,43
Kórház specifikus antibiotikumok <sup>d</sup>	2,70±0,78	1,60	4,20	2,63	2,93±1,05	0,96	4,96	5,15

**a:** szórási; **b:** nem volt forgalomban 2007-ban; **c:** nem volt forgalomban 1996-ban.; **nk:** az extrém alacsony minimum érték (min≤0,01 DDD/100 ápolási nap) miatt nem került számításra **d:** harmadik és negyedik generációs cefalosporinok, (monobaktámok), karbapenemek, aminoglikozidok, glikopeptidok

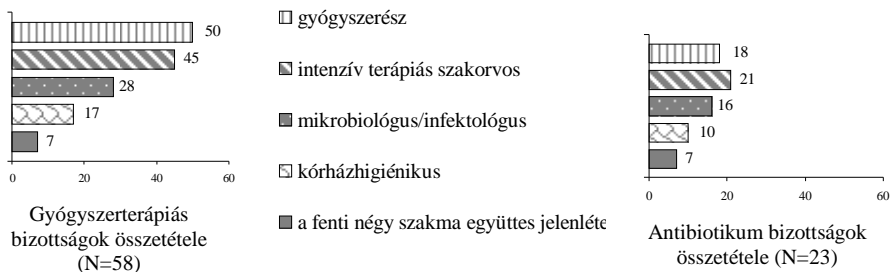
A többváltozós lineáris regresszió során két modell került felépítésre: az egyes számú modellben a jelentett infekciók száma, a kettes számú modellben a jelentett infekciók száma és a case-mix index szerepelt, az észlelt regionális különbségek 53 % illetve 61%-át magyarázva. A kizárt változók a következők voltak: 10000 lakosra jutó kórházi ágyak száma; egy kórházi orvosra jutó ápolási napok száma.; aktív ápolási napok %-a, sebészeti osztályokon regisztrált ápolási napok %-a, intenzív és fertőző osztályokon regisztrált ápolási napok %-a; átlagos ápolási idő; 65 évnél idősebb felvett esetek aránya; 10000 lakosra jutó kórházi felvételek száma.

A Pearson-féle korrelációs vizsgálat pozitív szignifikáns kapcsolatot talált a megyei szintű ambuláns és kórházi antibiotikum felhasználás között. ( $R=0,71$ ,  $p=0,002$ ).

### **Hazai intenzív osztályok és anyaintézményeik antibiotikumokkal kapcsolatos tevékenységei**

Összesen 60 intenzív osztály küldte vissza válaszáat, amely 62%-os részvételi arálynak felel meg. Gyógyszerterápiás bizottság létezéséről 58 (97%), külön antibiotikum bizottság működéséről 23 anyaintézménynél (38%) számoltak be. A kórházi bizottságokban az antibiotikum alkalmazás szempontjából fontosnak ítélt szakmák képviselői arányát a 2. ábrán foglaltuk össze. Antibiotikum alkalmazás szempontjából multidiszciplináris összetétel 7-7 esetben valósult meg. A kórházak 52%-nál félévente vagy még ritkábban ülnek össze mindezen bizottságok.

**2. ábra** Kórházi bizottságok összetétele



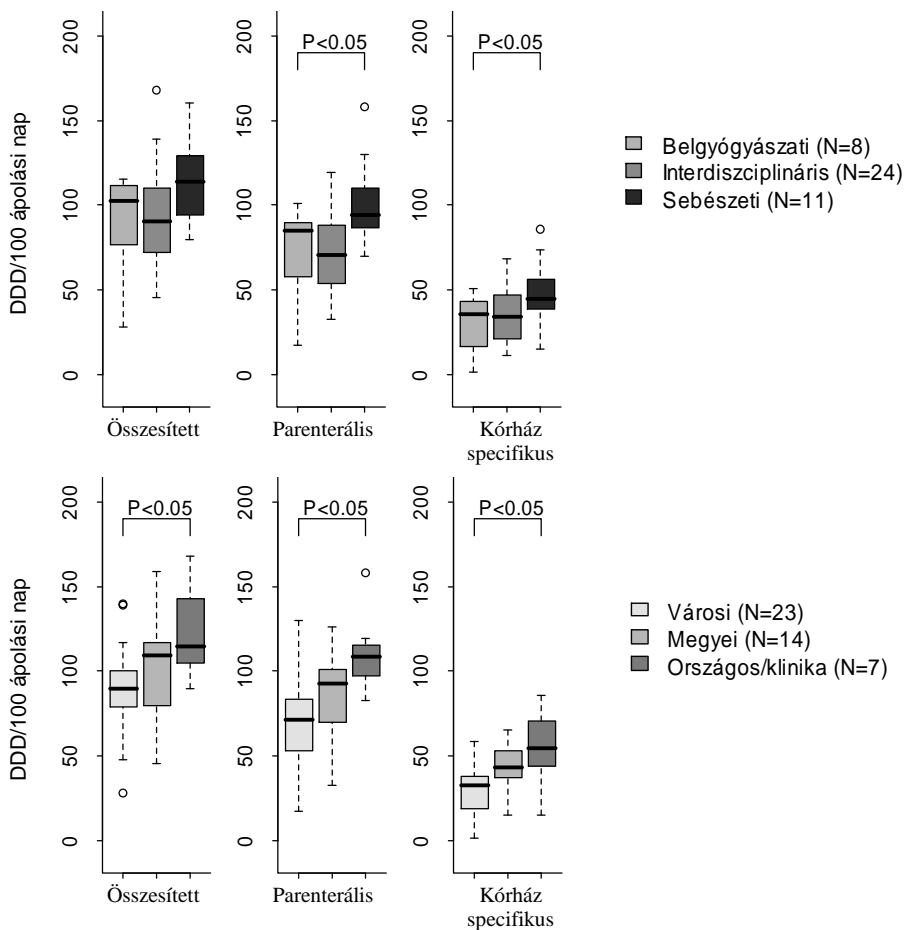
Empirikus antibiotikum terápiára vonatkozó írott irányelv 27 intenzív osztályon (45%) volt elérhető. Ezen irányelvek kidolgozását csupán 13 esetben (48%) végezték a kórházi bizottságok, a gyógyszerészek bevonása pedig közvetetten történt a bizottságokon keresztül, összesen 11 esetben (41%). A négy legfontosabbnak gondolt információ: az első választandó szer 27, az ajánlott dózis 22, az alternatív szer megnevezése 20, az ajánlott kezelési időtartam 11 esetben szerepelt az irányelvekben, együttesen pedig 9 esetben volt mind a négy alapinformáció feltüntetve a terápiás útmutatásokban.

Antibiotikumok használatával kapcsolatos oktatás az intenzív osztályok mintegy felénél volt (35 válasz, 58%) a kérdőív kitöltését megelőző két évben, míg a rezisztencia és az antibiotikum használat összefüggéséről 26 osztálynál (43%) volt belső/helyileg szervezett oktatás. Folyamatos továbbképzés három intenzív osztályon (9%) valósult meg. Az oktatások hatékonyságának ellenőrzése a 35 osztály közül mindössze négy osztály esetén (11%) történt meg. A kórházban dolgozó gyógyszerész az oktató tevékenységben mindössze három esetben vett részt (9%), míg gyógyszercegek 14 esetben (40%) kapcsolódtak be. Terápiás döntéseknél a három leghasznosabb információforrásként a legtöbben a mikrobiológiai leletet (45 válasz), a hazai ajánlásokat (37 válasz) és az infektológus tanácsát (31 válasz) jelölték meg, a gyógyszerész tanácsát csupán egy esetben választották be a leghasznosabbak közé. Az antibiotikum fogyási adatokat 33 osztály (55%) esetében elemezték a kérdőív kitöltését megelőző két évben. Az antibiotikumokra fordított költségeket 22, az antibiotikum alkalmazás gyakoriságát 20, minőségi jellemzőket 15, nyers mennyiségi jellemzőket (dobozszámban kifejezett fogyás) 6 ITO esetén vizsgálták. Antibiotikum felhasználás elemzése standardizált módszerrel (DDD/100 ápolási napon kifejezve) mindössze öt osztálynál (8%) történt. A gyógyszerészek osztályon végzett munkájával kapcsolatban elmondható, hogy sehol nem vett részt gyógyszerész a napi viziteken. Az intenzív osztályok a legtöbb esetben egyáltalán nem (25 válasz, 42%) vagy csak havi rendszerességgel (23 válasz, 38%) kértek tanácsot a gyógyszerésztől az antibiotikum alkalmazással kapcsolatban. Az antibiotikum használat további javítását legtöbben az osztályon dolgozó orvosok továbbképzésétől várják (45 válasz, 75%), gyógyszerész bevonását csak öt intenzív osztályon (8%) gondolta e téren fontosnak.

### **A magyarországi intenzív osztályok antibiotikum felhasználása**

A 60 kérdőívre választ adó osztály közül 49-nél tudunk a nyers antibiotikum fogyási adatokhoz hozzájutni. A validálás során további 5 osztály kizárára került. Az antibiotikumok intenzív osztályokon történő használata széles határok között mozgott (27,91 és 167,79 DDD/100 ápolási nap). A különböző intenzív osztályokon a parenterális antibiotikumok az összesített antibiotikum felhasználás 46,15 – 98,30 % -áért voltak felelősek (átlagosan: 81,03%). A sebészeti jellegű intenzív osztályokon magasabb parenterális és kórház specifikus antibiotikum fogyást tapasztaltunk. Az antibiotikum felhasználás szintén szignifikánsan magasabb volt magasabb 'ellátási szint' esetén (3. Ábra). Összességében a béta-laktamáz gátlóval kombinált penicillinek fogyasztása volt a legmagasabb, ezt követték a kinolonok és a harmadik generációs cefalosporinok (3. Táblázat). Az interdiszciplináris és sebészeti intenzív osztályokon hasonló rangsort tapasztaltunk, míg a belgyógyászati intenzív osztályokon a (fluoro)kinolonok fogyasztása volt a legmagasabb (3. Táblázat). A többi antibiotikum csoport közül a második generációs cefalosporinok és a glikopeptidok felhasználása különbözött, mégpedig a sebészeti típusú intenzív osztályokon volt magasabb.

**3. Ábra** Az antibiotikum használat ITO típus és ITO ellátási kategória szerint



Az összevont elemzés során az antibiotikum politika egyes elemei közül (frott antibiotikum irányelv, felírási jogosultság szűkítés, engedélyhez kötött antibiotikumok, oktatás az antibiotikum használatról, infektológiai konzultáció gyakorisága) egyik se járt együtt alacsonyabb antibiotikum felhasználással. Szintén nem találtunk összefüggést az összesített antibiotikum felhasználás és az átlagos ápolási idő ( $R=0,104$ ;  $P=0,502$ ) valamint a case-mix index között ( $R=0,023$ ;  $P=0,857$ ).

**3. Táblázat** Szisztémás antibiotikum alkalmazás DDD/100 ápolási napban a magyarországi intenzív osztályokon, 2006

Antibiotikum csoport	Összes ITO			Bel	Mix	Seb
	Átlag±SD <sup>a</sup>	Min	Max			
J01 Szisztémás antibiotikumok	98,69 ±30,88	27,91	167,79	90,60	92,26	113,16
J01A Tetraciklinek	0,77±1,91	0,00	8,75	0,94	0,90	0,45
J01CA Széles spektrumú penicillinek	2,00±6,08	0,00	38,35	1,79	0,65	5,00
J01CE Béta-laktamáz érzékeny penicillinek	0,59±1,39	0,00	6,65	0,13	0,71	0,70
J01CF Béta-laktamáz rezisztens penicillinek	0,35±1,16	0,00	5,44	0,00	0,11	1,17
J01CR Penicillinek kombinációi beleértve a béta-laktamáz gátlókat	19,89±8,13	4,07	43,87	15,35	22,45	16,96
J01DB Első generációs cefalosporinok	0,31±0,63	0,00	2,32	0,00	0,24	0,55
J01DC Második generációs cefalosporinok	5,33±7,98	0,00	39,16	3,57	3,16	11,30
J01DD Harmadik generációs cefalosporinok	15,19±9,44	0,00	40,22	10,24	15,88	15,45
J01DE Negyedik generációs cefalosporinok	1,28±1,86	0,00	7,46	1,03	0,90	1,86
J01DH Karbapenemek	9,46±6,62	0,24	35,90	8,76	8,31	12,02
J01E Szulfonamidok	0,94±1,72	0,00	9,22	0,85	1,23	0,41
J01FA Makrolidok	2,41±3,00	0,00	12,45	1,66	2,80	1,67
J01FF Linkóزامidok	2,57±2,19	0,00	9,58	3,22	2,22	2,39
J01G Aminoglikozidok	6,40±4,91	0,15	19,68	6,56	6,33	6,62
J01M Kinolonok	17,02±9,33	3,27	47,96	22,43	16,38	14,42
J01XA Glikopeptidok	5,57±10,32	0,00	64,42	3,63	3,13	12,35
J01XD Imidazol származékok	8,49±8,38	0,00	44,16	10,45	6,73	9,61

a: szórás; Bel: belgyógyászati, mix: interdiszciplináris, Seb: sebészeti

### Farmakokinetikai vizsgálat

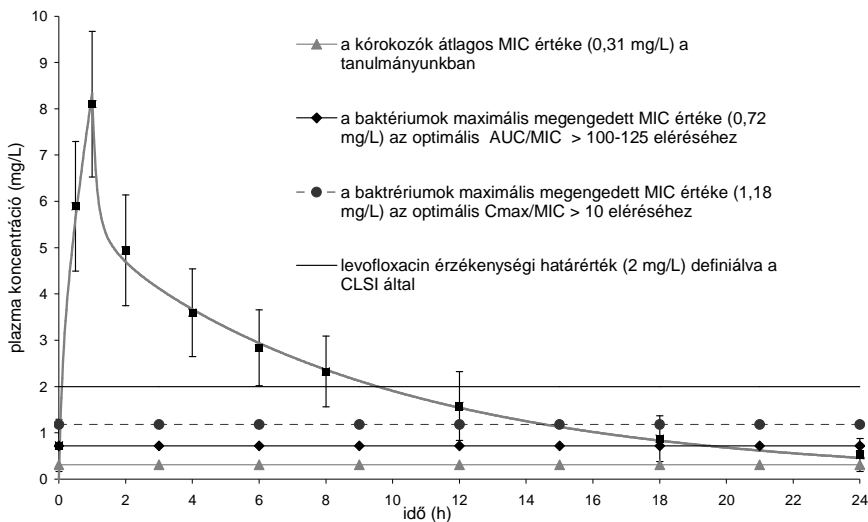
A beválogatott 14 beteg közül 12 került végső kiértékelésre (4. táblázat). Többségük politraumatizáció miatt került intenzív osztályos felvételre (5. táblázat). A betegek mindegyike levofloxacin monoterápiában részesült, átlagosan 7 napig. A magas állapotsúlyossági index (Simplified Acute Physiology Score: SAPS II pontrendszer alapján), az alacsony albumin szint és a magas becsült kreatinin clearance általános volt a betegeinknél (4. táblázat). A farmakokinetikai változók átlagait, szórásait a 4. táblázatban tüntettük fel, az átlagos egyensúlyi levofloxacin plazma koncentráció időbeli változását a 4. ábra mutatja.

**4. Táblázat** Betegparaméterek és az átlagos farmakokinetikai értékek egyensúlyi (steady-state) állapotban, 500 mg/nap levofloxacin dózis esetén

Beteg paraméterek (átlag ± szórás)	Farmakokinetikai paraméterek (átlag ± szórás)		
Férfi/Nő	7/5	$fC_{\max,ss}$ (mg/L)	8,13 ± 1,64
Életkor (év)	40,25 ± 22,01	$fC_{\min,ss}$ (mg/L)	0,48 ± 0,33
Testsúly (kg)	72,33 ± 13,34	$fV_d$ (L)	82,51 ± 18,93
SAPS II	40,42 ± 14,93	$T_{1/2\beta}$ (h)	6,23 ± 1,60
$CL_{KR}$ (mL/min)	169,63 ± 55,94	CL (mL/min)	178,09 ± 57,98
Albumin (g/L)	29,08 ± 5,35	$fAUC$ (mg·h/L)	49,63 ± 15,60

**SAPS II:** Simplified Acute Physiology Score, a felvétel napján meghatározva;  **$CL_{KR}$ :** becslt kreatinin clearance;  $fC_{\max,ss}$ : steady-state (egyensúlyi) állapotban mért maximum szabad levofloxacin plazmakoncentráció;  $fC_{\min,ss}$ : steady-state állapotban mért minimum szabad levofloxacin plazma koncentráció;  $fV_d$ : megoszlási térfogat;  $T_{1/2\beta}$ : eliminációs felezési idő; **CL:** levofloxacin teljestest clearance;  $fAUC$ : steady-state állapotban kapott szabad plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület

**4. ábra.** Steady-state plazma levofloxacin koncentráció (átlag ± szórás) lélegeztetéssel összefüggő pneumóniában szenvedő betegekben, 500 mg/nap levofloxacin alkalmazást követően



CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute által definiált határérték a legtöbb kórokozóra; AUC: plazma koncentráció-idő görbe alatti terület;  $C_{\max}$ : maximális plazma koncentráció MIC: minimális gátló koncentráció

A 12 beteg közül 11-nél sikerült az infekció bakteriális eredetét mikrobiológiai vizsgálattal igazolni. Összesen 14 levofloxacin-érzékeny mikroorganizmust izoláltunk (5. táblázat). A leggyakoribb izolált kórokozók a meticillin-érzékeny *Staphylococcus aureus* és a pseudomonas ellenes antibiotikumokra érzékeny *Pseudomonas aeruginosa* voltak.

**5. táblázat.** Felvételi diagnózis, kórokozó patogének, egyéni farmakokinetikai és PK/PD paraméterek, valamint a levofloxacin terápia kimenetele intenzív osztályon kezelt, lélegeztetéssel összefüggő pneumóniában szenvedő betegekben

Beteg azonosító	Felvételi diagnózis	Kórokozó baktérium	MIC (mg/L)	$fC_{\max,ss}$ (mg/L)	$C_{\max,ss}$ (mg/L)	$fAUC$ (mg·h/L)	AUC (mg·h/L)	$C_{\max,ss}/MIC$	AUC/MIC	Kimenetel	
										Klinikai	Mikrobiológiai
01	SAH	NE	NE	7,68	11,13	41,26	59,80	NE	NE	Javulás	NE
02	T	<i>Escherichia coli</i>	0,016	10,60	15,36	82,42	119,45	960,05	7465,67	Sikertelen	Eradikáció
		<i>Enterobacter cloacae</i>	0,063								245,77
03	GC	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,125	5,94	8,61	34,87	50,53	68,90	404,26	Gyógyulás	Eradikáció
04	PT	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,25	9,54	13,82	67,11	97,26	55,29	389,03	Gyógyulás	Eradikáció
05	PT	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125	6,82	9,88	35,98	52,14	79,04	417,10	Javulás	Eradikáció
		<i>Serratia marcescens</i>	0,125								79,04
06	PT	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,25	6,31	9,15	28,28	40,98	36,60	163,93	Gyógyulás	Sikertelen
07	AT	<i>Proteus mirabilis</i>	0,063	7,74	11,22	43,16	62,56	179,55	1000,88	Gyógyulás	Eradikáció
08	SAH	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	9,55	13,84	61,41	89,00	13,83	89,00	Javulás	Sikertelen
09	PT	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,25	10,22	14,81	59,73	86,57	59,22	346,28	Gyógyulás	Eradikáció
10	PT	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	6,30	9,13	47,50	68,84	9,13	68,84	Gyógyulás	Eradikáció
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,125								73,06
11	SAH	<i>Escherichia coli</i>	0,032	7,62	11,04	41,12	59,59	345,11	1862,27	Gyógyulás	Eradikáció
12	PT	<i>Enterobacter spp</i>	0,25	9,26	13,42	52,68	76,35	53,68	305,41	Gyógyulás	Eradikáció

**SAH:** subarachnoidális vérzés; **NE:** Nem elérhető; **GC:** gerincsérült; **T:** trauma, **PT:** politraumatizáció; **AT:** agy tumor, **MIC:** minimális gátló koncentráció,  $fC_{\max,ss}$ : steady-state (egyensúlyi) állapotban mért maximum szabad levofloxacin plazmakoncentráció;  $C_{\max,ss}$ : steady-state (egyensúlyi) állapotban mért maximum totál levofloxacin plazmakoncentráció (korrigálva 31%-os plazmafehérje kötődéssel);  $fAUC$ : steady-state állapotban kapott szabad plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület; **AUC:** steady-state állapotban kapott totál plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (korrigálva 31%-os plazmafehérje kötődéssel)



A terápia befejezését követően 8 esetben tapasztaltunk teljes gyógyulást, 3 eseten javulást, és egy esetben sikertelenek bizonyult a terápia. A baktérium eradikálását 9, a telepkepző egységek számának csökkenését 2 esetben értük el (5. táblázat). A kívánatos levofloxacin plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC)/minimális gátló koncentráció (MIC) arányt (minimum 100) mindössze két esetben nem érték el betegeink, az optimális maximum plazmakoncentráció ( $C_{max,ss}$ )/MIC (minimum 10) elérése tíz esetben sikerült (5. táblázat). Jelen (500 mg/nap) dozírozási séma és átlagos farmakokinetikai paraméterek mellett, a minimális AUC/MIC célérték eléréséhez a kórokozók legmagasabb levofloxacin MIC értéke 0,72 mg/L lehet, az optimális  $C_{max,ss}$ /MIC érték eléréséhez a megengedett MIC érték pedig legfeljebb 1,18 mg/L (4. ábra). A 6. táblázat mutatja, hogy az egyes levofloxacin dózisok megfelelősége hogyan alakul az irodalomban leírt különböző PK/PD célértékek és különböző MIC értékek esetén.

A kinetikai paraméterek és a betegparaméterek közötti lehetséges összefüggések vizsgálatokor gyenge pozitív kapcsolatot kaptunk ( $R=0,73$ ;  $P=0,005$ ) a levofloxacin teljestest clearance (CL) és a becsült kreatinin clearance ( $CL_{KR}$ ) között. A további kinetikai és betegparaméterekkel elvégzett vizsgálatok nem mutattak ki összefüggést.

**6. Táblázat** Napi 500 mg illetve 1000 mg levofloxacin kezelés mellett a 12 lélegeztetéssel összefüggő pneumóniában szenvedő beteg közül **hátnyal** sikerülne a kívánatos farmakokinetikai/farmakodinámiás célértéket elérni<sup>a</sup> különböző MIC értékek esetén?

	PK/PD célérték	Átlagos MIC <sup>b</sup>		Kiemelt MIC értékek			
		0,31 mg/L	0,25 mg/L	0,5 mg/L	1 mg/L	2 mg/L <sup>c</sup>	
500 mg/nap dózis	$C_{max}/MIC$	Betegek száma, akik elérik a jelzett $C_{max}/MIC$ arányt					
	10	12	12	12	8	0	
	12	12	12	12	5	0	
	AUC/MIC	Betegek száma, akik elérik a jelzett AUC/MIC arányt					
	30	12	12	12	12	7	
	50	12	12	12	11	1	
	100	12	12	11	1	0	
	125	12	12	7	0	0	
250	4	7	0	0	0		
1000 mg/nap dózis	$C_{max}/MIC$	Betegek száma, akik elérik a jelzett $C_{max}/MIC$ arányt					
	10	12	12	12	12	8	
	12	12	12	12	12	5	
	AUC/MIC	Betegek száma, akik elérik a jelzett AUC/MIC arányt					
	30	12	12	12	12	12	
	50	12	12	12	12	11	
	100	12	12	12	11	1	
	125	12	12	12	7	0	
	250	12	12	7	0	0	

a: kívánatos farmakokinetikai/farmakodinámiás célérték elérése; a kapott individuális farmakokinetikai paraméterek alapján, figyelembe véve a 31%-os plazmafehérje kötődést. (t.i.  $fAUC/0,69=AUC$ ) b: a tanulmányunkban izolált 14 kórokozó átlagos minimális gátló koncentrációja; c: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) levofloxacin érzékenységi határérték a legtöbb kórokozóra

## ÖSSZEGZÉS

A fő megállapítások a következőképpen foglalhatók össze:

- A magyarországi DDD/100 ápolási napban kifejezett standardizált kórházi antibiotikum felhasználás relatíve stabil maradt az 1996-2007-es vizsgálati időszakban. A megfigyelt antibiotikum fogyasztási átrendeződések egy része jól követi a terápiás ajánlások változását (pl. tetraciklin, szulfonamid, aminoglikozid fogyasztás csökkenés, respirációs fluorokinolonok térnyerése), míg például a kevésbé heterogén antibiotikum használat, az alacsony első generációs cefalosporin, béta-laktamáz szenzitív vagy béta-laktamáz rezisztens penicillinfogyasztás figyelmet érdemel. A nemzetközi tekintetben magas makrolid, linkozamid, fluorokinolon, harmadik generációs cefalosporin és béta-laktamáz gátlóval kombinált penicillin részesedés okának tisztázására további vizsgálatokban kerülhet sor.
- A tanulmány minden egyes évében relatíve nagymértékű megyei különbségeket találtunk a kórházi antibiotikum használatban, annak mintázatában és heterogenitásában. A kórházi összesített antibiotikum felhasználásban tapasztalt regionális különbség részben magyarázható a jelentett infekciók számával és a case-mix indexben tapasztalt megyei különbségekkel. A regionális kórházi és az ambuláns fogyasztás között pedig szignifikáns pozitív kapcsolatot figyeltünk meg. Mindezek felvetik, hogy egyéb, jelen felmérésben nem igazolt determinánsok (pl. regionális gyógyszerfelírási szokások, gyógyszermarketing) is hozzájárulhatnak a megyei különbségekhez. A jövőbeni tanulmányoknak a kórházszintű antibiotikum fogyasztási adatok beszerzésére és a további lehetséges befolyásoló tényezők felkutatására kell irányulnia.
- Az intenzív osztályok és anyaintézményeik antibiotikummal kapcsolatos tevékenységei számos esetben nem teljesítették az Antibiotic Resistance Prevention And Control (ARPAC) projekt által megfogalmazott ajánlásokat: kevés kórházi bizottságban valósult meg a multidiszciplinaritás és az empirikus irányelvek kidolgozásában ezen bizottságok részvételi aránya szintén alacsony volt. Az empirikus irányelvek információ tartalmát számos esetben hiányosnak találtuk. Folyamatos oktatás és standardizált antibiotikum használat felmérés csupán néhány intenzív osztályon valósult meg. A gyógyszerészek szerepe minden téren marginális volt. Mindezen eredmények sürgetik a multidiszciplináris, felelős és aktív antibiotikum munkacsoportok felállításának szükségességét, mely gyógyszerész taggal is rendelkezik.

- A magyarországi intenzív osztályok (ITO) összesített antibiotikum felhasználásában és a parenterális készítmények relatív fogyásbeli részesedésében nagy különbségeket tapasztaltunk. A mennyiségi különbségekre nehéz volt magyarázatot találni, az ITO ellátási szintje volt az egyetlen 'faktor' ami szignifikáns kapcsolatot mutatott az összesített antibiotikum felhasználással. Számos magyarországi intenzív osztályon a tanulmány kapcsán készült az első standardizált antibiotikum fogyás kimutatás. A nagy antibiotikum fogyásbeli különbségek és az orális készítmények magas alkalmazási aránya – melyekre nem találtunk kielégítő magyarázatot – arra enged következtetni, hogy számos intenzív osztályon az antibiotikum alkalmazás átgondolása indokolt.
- A lélegeztetéssel összefüggő pneumóniában szenvedő, intenzív osztályon fekvő, limitált számú betegen hatékonyan bizonyult az alacsony, 500 mg fenntartó dózísú intravénás levofloxacin terápia. A klinikai/mikrobiológiai effektivitás farmakokinetikai/farmakodinámias (PK/PD) célértékeinek ( $C_{max}/MIC > 10$ ,  $AUC/MIC > 100$ ) elérése majd minden esetben sikerült. Az AUC és a  $C_{max}$  nem mutatott összefüggést a betegparaméterekkel, így azokból nem jósolhatók ezen farmakokinetikai paraméterek. A tanulmány során talált farmakokinetikai paraméterek alapján a legmagasabb biztonsággal alkalmazható levofloxacin dózis (1g/nap) 1,5 mg/L-es MIC értékig biztosítaná a kívánatos PK/PD célértékek elérését. Mivel ez a MIC határérték alacsonyabb, mint a jelenleg érvényes és a mikrobiológiai laborok által használt levofloxacin érzékenységi határérték (mj: a legtöbb kórokozó esetében) eredményeink ezen határérték csökkentésének szükségességét támasztják alá.

Összefoglalva a nemzeti, regionális és lokális szinten végzett folyamatos és szoros antibiotikum használat monitorizálást fontos népegészségügyi prioritásnak kell tartani, mely segít a problémás, beavatkozást igénylő területek és trendek felderítésében. Adott specifikus betegpopulációban (pl. intenzív osztályos beteg) az optimális antibiotikum dozírozás megtalálása pedig segít a klinikai/mikrobiológiai hatékonyság biztosításában.

## ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK ÉS FŐBB ELŐADÁSKIVONATOK

- I. **R Benko**, M Matuz, P Doro, R Viola, E Hajdu, DL Monnet, G Soos. Hungarian Hospital Antibiotic Consumption at the regional level, 1996-2005. *Infection* 2009;37(2):133-137.  
**IF<sub>2006</sub>: 2.368**
- II. **Benkő R**, Matuz M, Hajdú E, Doró P, Pető Z, Molnár A, Gardi J, Nagy E, Soós Gy. Levofloxacin plazmaszint mérésen alapuló terápiás hatás elemzés kritikus állapotú betegekben. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2007, 14(3-4): 97-103.
- III. **R Benko**, M Matuz, P Doro, Z Peto, A Molnar, E Hajdu, E Nagy, J Gardi, Gy Soos. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30(2):162-8.  
**IF<sub>2006</sub>: 2.221**
- IV. **Benkő R**, Matuz M, Doró P, Hajdú E, Nagy G, Nagy E, Soós Gy. Antibiotikum felhasználás 1996-2003: hazai áttekintés és nemzetközi kitekintés. *Orv Hetil* 2006; 147(26): 1215-1222
- V. **Benkő R**, Matuz M; Hajdú E, Pető Z, Hegedűs Á, Bogár L, Soós Gy. A gyógyszereszek szerepvállalása a kórházak és intenzív osztályaik antibiotikumokkal kapcsolatos tevékenységében *Acta Pharm Hung* [közlés alatt]
- VI. **R Benko**, M Matuz, P Doro, A Nemeth, Z Peto, E Hajdu, L Bogar, Gy Soos.: Antibiotic related activities in intensive care units and the involvement of hospital pharmacists. 37<sup>th</sup> European Symposium on Clinical Pharmacy, Dubrovnik, Croatia, 2008 Abs: *Pharm World Sci* 31 (2): 335-336
- VII. **R Benko**, M Matuz, P Doro, G Martha, Z Peto, E Hajdu, L Bogar, Gy Soos.: Preliminary results of antibiotic use benchmarking survey in Hungarian ICUs. 37<sup>th</sup> European Symposium on Clinical Pharmacy, Dubrovnik, Croatia, 2008 Abs: *Pharm World Sci* 31 (2): 324-324
- VIII. **Benkő R**, Matuz M, Hajdú E, Monnet DL, Soós Gy: A magyarországi ambuláns és kórházi antibiotikum felhasználás területi különbségei. A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság 36. Kongresszusa. Abs: *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia XV*. 15 Suppl 1. S14, 2008
- IX. **Benkő R**, Matuz M, Hegedűs Á, Pető Z, Soós Gy, Bogár L, Hajdú E: Tények és igények a hazai intenzív osztályok antibiotikum alkalmazásával kapcsolatban. Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXVI. Kongresszusa, Balatonfüred, 2008 Abs: *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 38,S1;EA18, 2008
- X. **Benkő R**: Levofloxacin plazmaszint mérésen alapuló terápiás hatáselemzés kritikus állapotú betegekben. Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság 2007. évi Pályázatának előadásai és eredményhirdetése, Budapest, 2007
- XI. **R Benko**, M Matuz, E Hajdu, Z Peto, A Molnar, J Gardi, E Nagy, Gy Soos. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia 8<sup>th</sup> Congress of Chemotherapy and Infection&4<sup>th</sup> European Conference on Viral Diseases, Budapest, 2006
- XII. **R Benko**, M Matuz, P Doro, R Viola, Gy Soos: Hungarian Hospital Antibiotic Consumption. Does It Matter Which Measure? 22<sup>nd</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology &Therapeutic Risk Management, Lisbon, 2006-11-02. Abs: *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 15,S1, P614, 2006
- XIII. **R Benko**, M Matuz, E Hajdu, G Nagy, E Nagy, P Doro, A Toth, E Kosik, Gy Soos: Regional differences in hospital and community antibiotic consumption in Hungary, ESCP 5<sup>th</sup> spring conference on Clinical Pharmacy, Stockholm, Sweden, 2005