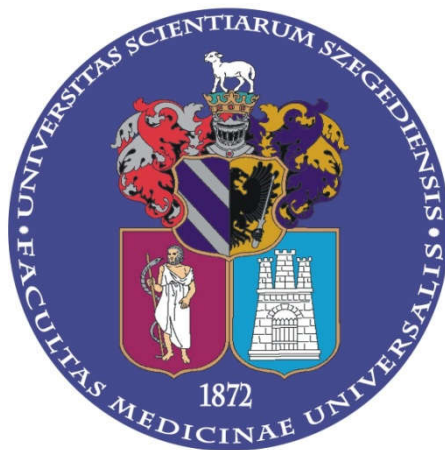


A húgyúti fertőzések hazai antibiotikum kezelésének felmérése az alapellátásban különböző módszerek alkalmazásával

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Juhász Zoltán



Szegedi Tudományegyetem

I.sz. Belgyógyászati Klinika

Infektológiai Osztály

SZEGED

2016

1. BEVEZETÉS

A XX. század egyik legnagyobb népegészségügyi fejleménye az antibiotikumok felfedezése volt. A fejlett ipari országokban azóta a fertőző betegségekből eredő halálozás számottevően csökkent. A penicillin 1929-es felfedezése óta 1950-ig már több mint 100 antibiotikum vált ismertté. Az 1950-60-as évektől kezdődően, az antibiotikumok „aranykora” után azonban számos biológiai, orvosi, gazdasági kihívást okoz a széles körű elterjedésük és használatuk.

A baktériumok antibiotikumokkal szembeni rezisztenciáját az 1940-es évek elején ismerték fel, amely a nemzetközi publikációk és jelentések, tájékoztatások ellenére folyamatosan terjedt. Az antibiotikumoknak ellenálló baktériumtörzsekre először a kórházakban figyeltek fel, ahol ezen szereket kiterjedten alkalmazták. Az antibiotikum fogyasztás emelkedése hátterében a népesség demográfiai változásai, gazdasági növekedés, az egészségügyi kiadások emelkedése, az antibiotikumok piaci hozzáférhetőségének javulása valószínűsíthető. Az antibiotikum fogyasztásának mértéke és tendenciája nagy eltérést mutat az Európai Unió tagállamai között.

1000 lakosra számított napi terápiás dózis (DDD/1000 inhabitants) az alapellátásban átlagosan 21,5 volt az EU/EEA tagországokban 2014-ben, amely 2010-hez képest 17,5%-os növekedést jelent. A kinolonok használata különösen magas Európában, hazánk a középmezőnyben helyezkedik el, azonban 1996 és 2012 között az alapellátásban a fogyasztás megháromszorozódott (több, mint 10% a részesedésük az összes antibiotikumon belül).

Aggodalomra ad okot, hogy az antibiotikumokra rezisztens mikroorganizmusok már a területen, közösségekben is megjelentek. Ez különösen hangsúlyossá teszi a racionális antibiotikum rendelési gyakorlat kialakítását.

Az antibiotikum rendelés vényforgalmi adatbázisok elemzésével és betegszintű adatok feldolgozásával vizsgálható és monitorizálható a farmakoepidemiológia eszköztárának felhasználásával országos és nemzetközi szinten egyaránt.

Egyre több nemzetközi publikáció veti fel és bizonyítja az antibiotikum felírás nem megfelelő trendjét (szükségtelen rendelés vagy túlzott használat), amelynek következményei beláthatatlanul veszélyesek lehetnek. A fekvő- és járóbeteg ellátásban azonosított problémák hozzájárulnak az antimikrobiális rezisztencia terjedéséhez, végső soron a beteg kezelésének kimenetét rontják, az egész egészségügyi ellátás színvonalát alapvetően befolyásolják.

A gyógyszer-felhasználás kutatása hozzájárul a rendelési gyakorlat és használat tudományos szempontú megközelítéséhez. Az 1000 lakosra számított napi terápiás dózis durva becslést ad a populáció azon részéről egy adott területen, akiket egy meghatározott gyógyszerrel kezeltek. A terápiás gyakorlati irányelvek sok európai országban a minőségi betegellátás fontos eszközei. Az antibiotikumok nem megfelelő használata és az antibiotikum kezelésre vonatkozó hazai irányelvektől eltérő terápiás gyakorlat az antimikrobiális rezisztencia növekedéséhez vezet. A szakmai irányelvek követésének (adherencia) felmérése további értékes információt nyújthat az antibiotikum-kezelése minőségének megítéléséhez, továbbá országon belüli és nemzetközi összehasonlítások alapjául szolgálhat. Az antibiotikumok fogyasztásának mennyiségi felmérésén túl lényeges a rendelés minőségének megítélése is. A minőségi indikátorok a minőség különböző szempontok szerinti vizsgálatát lehetővé teszik: a hatékonyság, biztonság, megfelelőség, költséghatékonyság és a terápiás együttműködés (compliance), a klinikai gyakorlat számára egyaránt releváns tényezők.

A gyógyszerrendelési minőségi indikátorok célértékei jelzik az ellátás megfelelő minőségét. Az antibiotikum-fogyasztást monitorizáló európai hálózat (European Surveillance of

Antimicrobial Consumption, ESAC-Net) szakmai csoportja három évig tartó munka során (2008–2011) betegség-specifikus minőségi indikátorokat fejlesztett ki és publikált. Három indikátortípust határoztak meg a járóbeteg-ellátásban előforduló hét leggyakoribb fertőzőes megbetegedésre, köztük a cystitisre. A minőségi indikátorok *a)* az antibiotikumokkal kezelendő betegek arányára, *b)* az adott kórképre vonatkozóan az ajánlott antibiotikumok optimális felhasználási arányára és *c)* a kinolonok maximálisan elfogadható felhasználásbeli részesedésére vonatkoztak.

Nemzetközi közlemények széles körben foglalkoznak az alapellátásban rendelt antibiotikumok minőségének felméréseivel, felhasználva minőségi indikátorokat is, hazánkban eddig kevés ilyen irányú kutatás történt. A nemzeti irányelvek által javasolt, az alapellátásban leggyakrabban előforduló fertőző betegségek (pl. légzőszervi, húgyúti) elsőként választandó antibiotikumok rendelését felmérő, az irányelv-adherenciát meghatározó közlemények viszonylag ritkán szerepelnek a tudományos szakirodalomban.

A Ph.D. dolgozatom alapjául szolgáló kutatást a következő szempontok motiválták:

1. Magyarországon az alapellátás antibiotikum-rendelési gyakorlatával kevés közlemény foglalkozik.
2. Az alapellátásban az egyes indikációkhoz kötött antibiotikum-fogyás felmérése ritka.
3. A standardizált (ATC/DDD) módszerrel mért, indikációhoz kötött ambuláns antibiotikum fogyasztásról korlátozottan állnak rendelkezésre adatok.
4. Húgyúti fertőzésekben helytelenül rendelt antibiotikumok aránya Magyarországon nem ismert.
5. A húgyúti fertőzések antibiotikum kezelésének háziorvosi gyakorlatáról, az antibiotikumok fogyasztásáról országos és regionális szinten nincsenek adatok.
6. A húgyúti fertőzések érvényben lévő szakmai irányelveihez történő hazai adherencia-vizsgálat eddig nem történt.
7. Az antibiotikum rendelést ESAC minőségi indikátorok segítségével Magyarországon eddig még nem vizsgálták az alapellátásban.
8. Részletes, betegszintű felmérést a húgyúti fertőzések ambuláns kezelési gyakorlatáról Magyarországon még nem publikáltak.

A húgyúti fertőzések (Urinary Tract Infection=UTI) az alapellátásban előforduló leggyakoribb kórképek közé tartoznak. 2007-ben az USA-ban 10,5 millió járó beteg kereste fel háziorvosát húgyúti fertőzés tüneteivel, a kezelés éves költsége elérte 1,6 milliárd dollárt. A fertőzés szempontjából rizikócsoportha tartoznak: újszülöttek, nők, terhesek, idősek, diabeteses betegek, urológiai alapbetegséggel rendelkezők (pl. vesekő).

A húgyúti fertőzéseket komplikált és nem komplikált kórformákra osztjuk fel a klinikai gyakorlatban. A nem komplikált fertőzés urológiai alapbetegséggel nem rendelkező nőket érint, komplikált eseteket az urogenitális traktus funkcionális és/vagy strukturális rendellenességeiben szenvedők (veseelégtelenség, vesetranszplantáció, vesekő, benignus prostata hyperplasia) jelentik. A nem komplikált UTI a nem komplikált cystitist és pyelonephritist foglalja magában. Az akut nem komplikált cystitis a húgyúti fertőzések 95%-

át adja. A kórokozó spektrumot tekintve az esetek túlnyomó többsége monobakteriális, 75-95%-ban az *E.coli*, 10-12%-ban a *K. pneumoniae*, 7-9%-ban a *P. mirabilis*, 5-15%-ban *S. saprophyticus* izolálható. A terápiában alkalmazott bizonyos antibiotikumok túlzott és nem megfelelő használatával párhuzamosan az uropatogének rezisztenciája fokozatosan növekszik. Járó betegek vizeletmintájából egyre gyakrabban mutatható ki a széles spektrumú béta-laktamázokat (ESBL)-termelő *E.coli* és *K. pneumoniae*.

2. CÉLKITŰZÉS

2.1. Országos vényforgalmi adatok elemzése

1. A hazai antibiotikum-felhasználás mintázatának vizsgálata akut cystitisben, a 2007-es évre vonatkozóan.
2. Akut cystitis magyarországi antibiotikum kezelésének megítélése ESAC által kifejlesztett és publikált betegség-specifikus minőségi indikátorok alkalmazásával.
3. A húgyúti fertőzések kezeléséről szóló, érvényben lévő szakmai irányelvekhez történő adherencia vizsgálata.

2.2. Regionális háziiorvosi felmérés

1. A dél-alföldi régióban húgyúti fertőzéssel kezelt betegek jellemzőinek feltérképezése.
2. Az alapellátásban a különböző típusú UTI kezelésére a mindennapi gyakorlatban használt szerek felmérése.
3. Az antibiotikumok túlzott használatának kimutatása akut cystitis esetén.

3. MÓDSZER

3.1. Általános módszertan

A tudományos munka adatainak feldolgozásához SPSS for Windows (22.0 verzió) statisztikai programot használtunk, a p értékét 0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak. Az adatrögzítéshez és feldolgozáshoz ezen kívül MS Excel, MS Access programot, R programozási nyelvet és környezetet (2.9.0) alkalmaztunk.

3.2. Országos vényforgalmi adatok elemzése

Az antibiotikum-felhasználásra vonatkozó adatok az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisából származtak, amely az összes hazai közforgalmú gyógyszertár (2007-ben: 2010 gyógyszertár) teljes vényforgalmát tartalmazza. A vizsgálat időtartama hat egymást követő hónapra (2007. január-június) terjedt ki. Az antibiotikum-felhasználás statisztikai mérésére az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által használt anatómiai, terápiás, kémiai

osztályozási rendszert (Anatomical Therapeutic Classification, ATC) és a meghatározott napi adagot (Defined Daily Dose, DDD; 2010-es verzió) használtuk. A társadalombiztosítási támogatással rendelhető gyógyszerekről és a támogatás összegéről szóló, jelenleg is hatályban lévő jogszabály – 1/2003. (I. 21.) ESzCsM rendelet – alapján a vényeken kötelező feltüntetni az adott gyógyszer rendelésének alapjául szolgáló Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) szerinti kódokat. A BNO-kódokat a gyógyszerkiadás során rögzítik a gyógyszerári elszámoló rendszerben, amely lehetővé teszi az OEP adatbázisából a diagnózis szerinti adatlekérdezést. A minőségi indikátorokról publikált ESAC-cikkben egy alapellátásban alkalmazott kódrendszert használtak (International Classification of Primary Care, ICPC-2R), ezért ezt egy számítógépes programmal BNO-kódokká konvertáltuk. Az ESAC által kifejlesztett, cystitisre vonatkozó minőségi indikátorok a következők:

– *ESAC 3a indikátor*: Azon 18 év feletti női betegek aránya, akik cystitis tüneteivel fordultak orvoshoz és antibiotikumot írtak fel számukra. Az ESAC által megadott optimális tartomány: 80–100%.

– *ESAC 3b indikátor*: Az előző csoport tagjai közül azon betegek százalékos aránya, akik a következő (ESAC által javasolt) antibiotikumok valamelyikét kapták:

- J01EA: trimethoprim és származékai (Magyarországon a trimethoprim és szulfonamidok kombinációja érhető el: J01EE),
- J01XE: nitrofurán származékok,
- J01XX: egyéb antibiotikumok (hazánkban elérhető: fosfomicin).

A kívánatos tartományt ebben az esetben 80–100% között határozták meg.

– *ESAC 3c indikátor*: Azon betegek százalékos aránya a 3a indikátorcsoportból, akik kinolon kezelésben részesültek (ATC: J01M-kinolonok). Az optimális tartomány: 0–5%.

Magyarországon 2007-ben három különböző szakmai irányelv volt érvényben akut cystitis kezelésére:

1. Urológiai Szakmai Kollégium és Infektológiai Szakmai Kollégium által kiadott,
 2. Belgyógyászati és Nefrológiai Szakmai Kollégium által közölt,
 3. az Infektológiai Útmutató Szerkesztőségi Irányelve a húgyúti fertőzések kezeléséről.
- A nemzetközi minőségi indikátorokkal való összevetés mellett elemzésünk kiterjedt ezen irányelvekhez történő adherencia vizsgálatára, valamint az irányelvek tartalmi és formai összehasonlítására.

3.3. Regionális háziiorvosi felmérés

A keresztmetszeti epidemiológiai vizsgálatot 2013 március és december között végeztük. A résztvevők önkéntes jelentkezésére egy háziiorvosok számára rendezett továbbképző tanfolyamon nyílt lehetőség, ahol a felmérés jellegéről, céljáról részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást adtunk. A 49 résztvevő háziiorvos közül 25 fő vállalta az adatgyűjtésben való részvételt, akik közül ténylegesen 19-en szolgáltattak adatot (11 városi, 2 község, 6 falusi körzet). Ezen körzetek által ellátott személyek száma mintegy 32 400 fő, a dél-alföldi régió lakosságának 2,9%-a. A felmérésben közreműködő háziiorvosok a régió összes háziiorvosának 3%-át teszik ki. A részvétel önkéntes volt, semmilyen anyagi ellenszolgáltatással nem járt.

A háziiorvosoknak egy előre összeállított kérdőívet kellett kitölteniük minden – az adatfelvétel időszakában – náluk húgyúti fertőzés tüneteivel megforduló betegről. Az adatgyűjtést megelőzően egy pilot tesztet végeztünk a kérdések ellenőrzése és javítása céljából. A kérdőíveket személyesen és postán juttattuk el a praxisokba, a kitöltött kérdőíveket postán kaptuk meg. A kérdőív a beteg demográfiai, egészségi állapotára, esetleges hajlamosító alapbetegségeire vonatkozó adatokon felül a jelen betegség tüneteire, a

diagnosztikára, az antibiotikum és kiegészítő terápiára fókuszált. Az orvosok aktív közreműködését rendszeres telefonos kapcsolat-tartással biztosítottuk.

A beválasztott betegek a 16 év feletti korosztályból kerültek ki, a húgyúti fertőzésre gyanús vagy jellemző tünetekkel. A terhes nőket és a komplikált pyelonephritissel jelentkező betegeket a vizsgálatból kizártuk, mivel ezen egyének definitív ellátása beutalást követően már a szakellátásban történt. Genitális tünetekkel jelentkező, STD-re gyanús betegek (prostatitis, húgycsőváladékozás, vaginális váladékozás) szintén nem vettek részt a felmérésben. Az észlelt tünetek és alapterbetegségek alapján a húgyúti fertőzések három csoportba sorolhatók: akut nem komplikált cystitis, akut komplikált cystitis, akut nem komplikált pyelonephritis. Nem komplikáltak minősült az UTI, ha egyébként egészséges nőkben fordult elő, komplikáltak férfiaknál illetve, ha valamilyen alapterbetegség állt a panaszok hátterében. Komplikáló faktorok a következők voltak: férfi nem, diabetes, veseelégtelenség, állandó húgyúti katéter viselése, húgyúti stent, vizeletelterelés, funkcionális vagy strukturális rendellenesség a vizeletelvezető rendszerben (pl. obstrukció), vesetranszplantáció, immunszuppresszió. Amennyiben a betegnek láza, derékfájdalma, hányingere és/vagy hányása is volt, az esetet pyelonephritisnek minősítettük. A 2015-ös verzió szerinti ATC osztályozást használtuk az antibiotikumok leírásánál.

A különböző UTI kórformákban a kinolon rendelésre valószínűleg hatást gyakorló tényezőket (beteg jellemzői: életkor, rekurrens fertőzés; az orvos jellemzői: gyakorlati idő, szakmai képzettség) egyváltozós analízissel és döntési fával vizsgáltuk. Rövid távú kezelésnek az egyszeri dózis fosfomicin-tromethamol, 3 napos flurokinolon, az 5 napos béta-laktám és 5-7 napos nitrofurantoin használatot tekintettük. A vizsgálat jellege nem tette lehetővé a betegek követését (újboldi konzultáció, terápiai hibák, vizelettenyésztés eredményének visszakövetése), a felmérés az elvégzett diagnosztikus vizsgálatok és javasolt/felírt terápia bemutatását célozta meg, a beteg első jelentkezésekor.

A kutatást a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága 203/2012-as iktatószámával jóváhagyta. A felmérés a résztvevő házi orvosok és betegek tájékozott beleegyezését követően történt, a betegek anonimitása a kutatás során mindvégig biztosítva maradt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Országos vényforgalmi adatok elemzése

Az OEP adatbázisa szerint 2007 első hat hónapjában a hazai járóbeteg-ellátásban az antibiotikumok 6,9%-át – mintegy 1,1 DDD/1000 fő/nap mennyiséget – írták fel cystitis diagnózisra a következő BNO-kódokkal: N3000 (cystitis acuta), N3010 (interstitialis cystitis), N3020 (egyéb idült cystitis), N3030 (trigonitis), N3040 (irradiációs cystitis), N3080 (egyéb cystitis), N3090 (urocystitis). A cystitis acuta (N3000) és az urocystitis (N3090) diagnózisok lefedték a cystitisre történő antibiotikum-felhasználás 93,7%-át. Mivel mind a három hazai szakmai irányelv akut cystitis kezelésére vonatkozott, ezért a továbbiakban ezen két domináns diagnózishoz kapcsolódó antibiotikum-fogyási adatokat elemeztük. A cystitisben tíz leggyakrabban rendelt antibakteriális hatóanyag az összes (tudniillik akut cystitisre alkalmazott) antibiotikum-fogyás 90,4%-a volt.

Kiemelendő, hogy a kinolonok fogyása erősen dominált, a cystitisre felírt antibiotikumok közel 60%-át adta. A második leggyakrabban alkalmazott antibiotikumcsoport a béta-laktámok, 17%-kal részesedtek az antibiotikum fogyásból. Az antibiotikum-felhasználás mintázata alapján a három különböző szakmai irányelv közül legnagyobb mértékben az Infektológiai Útmutató Szerkesztőségi Irányelvét (74,2%), majd az Urológiai és Infektológiai Szakmai Kollégium által készített (63,3%), végül legkisebb mértékben a Belgyógyászati és Nefrológiai Szakmai Kollégiumét (59,3%) követték az orvosok a gyógyszerrendelés során. Az ESAC által cystitis kezelésére javasolt antibiotikumok részesedése felmérésünkben 23,3% volt, az idetartozó 3b minőségi indikátor optimális tartományával (80–100%-kal) szemben. Lebontva hatóanyagszintre a nemzetközileg ajánlott szereket, a trimethoprim-sulfamethoxazol részesedése 15%, a nitrofurantoiné 7%, a fosfomiciné 2% volt. A kinolonok 58,1%-os részesedése jóval meghaladta a 3c minőségi indikátor által maximálisan elfogadható 5%-ot, használatukat mindhárom hazai irányelv javasolta. A komplikált és nem komplikált húgyúti infekciókat mindhárom irányelv elkülönítette. A szövegben referenciákat, valamint magyarázattal kiegészített evidencia- és ajánlásszinteket egyedül az urológiai-infektológiai irányelv közölte. Kiegészítő kezelést az Urológiai, megelőző intézkedést (például tőzegáfonya) pedig a Belgyógyászati és Nefrológiai Szakmai Kollégium irányelve javasolta.

Az első és másodvonalbeli szereket kizárólag a belgyógyászati irányelv különítette el. A kinolonrezisztencia emelkedő tendenciáját az urológiai-infektológiai és a belgyógyászati irányelv említette, az előbbi azonban kiemelte, hogy a rövid távú kinolonkezelés rezisztencia indukáló hatása nem volt bizonyított. Az egyes gyógyszerek (például kinolonok) főbb mellékhatásaira az irányelvek egyáltalán nem tértek ki, kivéve a nitrofurantoin mellékhatásaira az urológiai-infektológiai irányelv szöveges részében. Az urológiai-infektológiai irányelvben mind a trimethoprim-sulfamethoxazol, mind a béta-laktámok, mind a nitrofurantoin empirikus terápiában való alkalmazhatóságát illetően nehéz levonni egyértelmű következtetést, mivel ellentmondás van a szöveges rész és a táblázat között, továbbá a táblázat „Megjegyzés” rovata néhány esetben nehezen értelmezhető.

4.2. Regionális háziiorvosi felmérés

A vizsgálatban résztvevő háziiorvosok 510 értékelhető kérdőívet küldtek vissza. A beválasztási kritériumoknak 82 beteg nem felelt meg, őket a további vizsgálatból kizártunk. Háziiorvosi körzetenként bevont átlagos betegszám 28 fő (10-47 fő) volt. Az *1. táblázat* a betegek főbb jellemzőit foglalja össze.

	N	%
Nem		
férfi	30	7,0
nő	398	93,0
Életkor		
átlag±SD (min-max)	52,36± 20,21 (16-98)	
65< years	132	30,8
UTI kategória		
ACC	116	27,1
AUC	256	59,8
AUP	56	13,1
Rekurrens		
igen	83	19,4
Komplikáló tényezők jelenléte		
igen	104	24,3
<i>leggyakoribb</i>		
diabetes	37	8,6
inkontinencia	34	7,9
Béta-laktám allergia		
igen	37	8,6 %

ACC: akut komplikált cystitis

AUC: akut nem komplikált cystitis

AUP: akut nem komplikált pyelonephritis

1. táblázat Betegek főbb jellemzőinek összefoglalása

A betegek túlnyomó többsége akut nem komplikált cystitisben szenvedő nő volt. A komplikáló tényezők minden negyedik betegben voltak jelen. Rutin vizeletvizsgálatot szinte minden betegnél elvégezték, azonban közepsugár vizeletminta tenyésztéses vizsgálata csupán minden ötödik akut komplikált vagy akut nem komplikált pyelonephritiszes beteg esetén történt. Antibiotikumot a háziorvosnál megjelenő betegek 93,9%-a kapott, fájdalom- és gyulladáscsökkentőt viszont csak minden tizedik esetben rendeltek. Az egyes körzetek közötti antibiotikum rendelési gyakoriság szignifikánsan különbözött, 60-100% között változott a különböző praxisoknál. A tizenkilenc családorvosból kilenc javasolt legalább egyszer fájdalom- és gyulladáscsökkentő szereket, a húgyúti fertőzésben szenvedő betegek 3,7-100%-ának ajánlották, az orvos megfontolásától függően.

A betegek kizárólag per os monoterápiában részesültek. A nem komplikált cystitisben megfigyelt gyakoribb kinolon használaton kívül a három UTI kategóriában az antibiotikum rendelés mintázata alapvetően megegyezett, fluorokinolon dominanciát mutatva. Eltérést csak az akut rekurráló cystitisnél találtunk, itt a béta-laktám antibiotikumokat rendelték leggyakrabban. A fluorokinolonok használata 7,7% és 87,5% között változott. Kiemelendő, hogy a nemzetközileg is preferált első vonalbeli szert, a nitrofurantoint csupán 3%-ban használták UTI kezelésében. Rövid távú antibiotikum kezelést az akut nem komplikált cystitis esetek 30%-ában alkalmaztak. A kinolon használat háttérének feltárásakor mind az egyváltozós elemzéssel (khi-négyzet próba: 67% vs. 37% relatív fluorokinolon használat, $p < 0.001$) és többváltozós elemzéssel (döntési fa) igazolta, hogy a 40 év alatti akut nem komplikált cystitiszes betegeknek szignifikánsan többször rendeltek kinolont, mint 40 év felett. A másik két UTI kategóriában (komplikált cystitis, nem komplikált pyelonephritis) a vizsgált változók egyike sem mutatott szignifikáns összefüggést a kinolon használattal.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Országos vényforgalmi elemzés

A nem komplikált húgyúti fertőzés az egyik leggyakoribb, alapellátásban előforduló betegség típus, amely miatt csak az Egyesült Államokban évente 7 millió ember keresi fel orvosát.

A jelen felmérés átfogó képet ad az egyik leggyakoribb ambuláns fertőző betegségről, az akut cystitisre vonatkozó antibiotikum-fogyásról, és értékeli az antibiotikum-felhasználás összetételét. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a hazai irányelvek követése átlagban közel 70% volt, a nemzetközi minőségi indikátorok tekintetében pedig a hazai antibiotikum-felhasználást tükröző indikátorértékek messze elmaradtak a kívánatostól.

A jelenség nem egyedülálló hazánkban, *Katona Zoltán* korábban az alapellátásban előforduló légúti fertőzések elemzése kapcsán írt le szuboptimális antibiotikum-alkalmazást. A cystitisre vonatkozó szakmai ajánlásokhoz történő adherencia a külföldi szakirodalomban változatos képet mutat. Hollandiában az antibiotikum-rendelések 75%-ában első vonalbeli szereket írtak (nitrofurantoin és trimetoprim-sulfamethoxazol). Hasonlóan magas arányt közölt *Rautakorpi* Finnországból, ahol az alapellátásban rendelt antibiotikumok 66–78%-a az elsőként javasolt szerek közül volt. Spanyol felmérések a fentiekől eltérő adatokat mutattak: az elsőként ajánlott antibiotikumok mindössze 17%-ban kerültek felírásra. Az Amerikai Egyesült Államokban az alapellátásban az első vonalbeli trimetoprim-sulfamethoxazol 30%-ban választották az orvosok. A minőségi indikátorokat tekintve – külföldi közlések híján – adatainkat direkt módon nehézkes más felmérésekkel összehasonlítani. Ennek oka egyrészt az ESAC minőségi indikátoroknak a közelmúltban történő publikálása, valamint a külföldi gyógyszeradatbázisok általános limitációja: a gyógyszerfelírásokat nem tudják közvetlen indikációhoz kötni. A hazai orvosi vényírási gyakorlat óriási előnye, hogy lehetőséget ad a gyógyszerrendelés indikáció szerinti elemzésére. A hazai 60% körüli kinolon alkalmazással szemben Törökországban 26%-ban használták a kinolonokat az akut cystitis kezelésére. Ugyanezen hatóanyagcsoportot az Amerikai Egyesült Államokban 35%-ban rendelték nem komplikált húgyúti fertőzések kezelésére. Ezen értékek mind jóval felette vannak az ESAC által ajánlott értéknek (0–5%). A túlzott kinolon-felhasználás egyik káros következményeként a hazai *E. coli* ciprofloxacin-rezisztencia a 2006-os 14,6%-ról 2011-re 21,3%-ra növekedett nem invazív mintákból (invazív mintáknál már 2005-ben átlépte a 20%-os értéket az *E. coli* fluorokinolon rezisztenciája az Európai Antibiotikum Rezisztencia Surveillance Hálózat (EARSS-Net) adatai alapján).

A gyakori kinolon-alkalmazás magyarázata lehet, hogy a 2007-ben elérhető hazai irányelvek közül valamennyi javasolta a kinolonokat az akut cystitis empirikus kezelésére. Egy törökországi kis esetszámú felmérés szerint a nem komplikált húgyúti fertőzésben szenvedő betegeknél a leggyakrabban rendelt hatóanyagok közel fele trimetoprim-sulfamethoxazol volt. Izraeli szerzők akut cystitis kezelésében rendelt szerek negyedében trimetoprim-sulfamethoxazol találtak, amely mellett másodikként a nitrofurantoin (15%) szerepel. Nálunk a trimetoprim-sulfamethoxazol az antibiotikum-fogyást tekintve a harmadik leggyakrabban rendelt szer volt akut cystitisben, 10% feletti relatív részesedéssel. A belgyógyászati szakmai irányelv javasolta a sulfamethoxazol- trimetoprim alkalmazását 3 napos kezelésre, a szerkesztőségi irányelv egyértelműen nem ajánlotta, míg az urológiai-infektológiai irányelvben nem egyértelmű az állásfoglalás. (A szöveges rész egy viszonylag csekély esetszámú tanulmányt említ irodalmi hivatkozás – így azonosíthatóság – nélkül,

amelyben az *E. coli* sulfamethoxazol-trimethoprim rezisztenciája a 21%-ot meghaladta, ezért empirikusan nem ajánlotta használatát.)

Megfelelő minőségű és mennyiségű rezisztenciaadat hiánya miatt a trimethoprim-sulfamethoxazol empirikus használatának létjogosultságát nem lehet (és nem lehetett) retrospektíve (a 2007-es évre vonatkozóan) értékelni. A nemzetközi minőségi indikátortól való eltérés foka az ajánlott szerek felhasználása tekintetében (23,3% vs. ideálisan 80–100% avagy 37,6% vs. 80–100%) azonban akkor is magas, ha feltételezzük, hogy a trimethoprim-sulfamethoxazol alkalmazásának hazánkban korábban sem volt létjogosultsága. Az országos adatbázisban sulfamethoxazol-trimethoprimről 2008-tól találhatunk vizeletből izolált *E. coli* törzsekre vonatkozó adatokat, és 2010-től választották külön a járó és a fekvő betegek vizeletmintáiból izolált törzsekre vonatkozó antibiotikumrezisztencia-adatokat. Ezek alapján a rezisztencia fokozatosan emelkedik, ezért a sulfamethoxazol-trimethoprim empirikus alkalmazása nem lenne javasolható a továbbiakban cystitisben.

A nitrofurantoint világszerte már több mint 50 éve használják húgyúti fertőzések terápiajában, a fosfomicint pedig közel 30 éve alkalmazzák. Hazánkban marginálisan, mindösszesen 9%-ban alkalmazták ezen hatóanyagokat.

A fosfomicin alacsony részesedési arányát magyarázhatja, hogy csupán az urológiai és infektológiai irányelv javasolta. A fosfomicin antimikrobás spektruma és tolerálhatósága ideális antibiotikumká teszi a nem komplikált cystitis empirikus kezelésében, valamint az ESBL-termelő törzsek ellen is hatékony.

A nitrofurantoint ugyan a belgyógyászati, urológiai és szerkesztőségi irányelv is ajánlja, de nem kellően hangsúlyozták szöveges részben a terápiaiban betöltött szerepüket, hatásukat. Az urológiai-infektológiai irányelv nem egyértelműen ad iránymutatást a nitrofurantoin alkalmazással kapcsolatban a szer alacsony eradikációs képességét, valamint akut és krónikus tüdőszindrómát okozó mellékhatását említve. A nitrofurantoin alacsony dózisban bakteriosztatikus, magas dózisban baktericid, per os alkalmazva a vesén keresztül kellően magas koncentrációban választódik ki a vizeletbe, ESBL-termelő *E. coli* ellen is hatékonyan találtak.

Az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) adatai alapján nitrofurantoinra az *E. coli* törzsek 96,1%-a volt érzékeny 2012-ben. A fosfomicinre vonatkozóan nemzetközi adatok állnak csak rendelkezésre, amelyek szerint a multirezisztens, ESBL-termelő *Enterobacteriaceae* törzsek érzékenysége is 90% feletti volt.

A járóbeteg-ellátásban használatos béta-laktámok, szintén használhatók akut cystitis kezelésében. Hatékonyságukat rövid és hosszú távú kezelésben a sulfamethoxazol-trimethoprimmel egyenértékűnek találták. A három hazai irányelv nem volt egységes a megítélésükben: a szerkesztőségi irányelv 5 napos kezelésre javasolt orális II–III. generációs cefalosporinokat, az első generációs cefalosporinokat azonban a magas rezisztenciaviszonyokkal magyarázva nem ajánlotta empirikusan. A belgyógyászati irányelv a klavulánsavval/sulbactammal kombinált aminopenicillin készítményeket, illetve az első generációs cefalosporinokat az akut cystitis első vonalbeli empirikus kezelésére ajánlotta. Az urológiai és infektológiai irányelv a táblázatában nem ajánlott egyetlen béta-laktám antibiotikumot sem, szövegesen 5 napos kezelésben javasolta a béta-laktámokat, hatóanyag- és csoportspecifikáció nélkül. Egyes cefalosporinok akut cystitisben való alkalmazhatóságát alternatív szerként az európai húgyúti kezelésről szóló irányelv javasolja, a kedvező hazai rezisztenciaviszonyok pedig ezt lehetővé is teszik (járó betegek vizeletmintáiból izolált *E. coli* cefuroxim rezisztenciája 2012-ben 6,8%, a cefiximé 6,6% volt). Az irányelvek formai és tartalmi jellemzőinek ismertetése során azonosítottunk néhány szerkesztési hiányosságot (például szövegtörzsi referenciák hiánya), illetve ellentmondást (például urológiai-infektológiai irányelvben táblázat vs. szöveges rész), amelyek megnehezíthetik a szakmai ajánlások értelmezését és a kezelőorvos terápiai döntését. Ezen hiányosságok felfedése

segítheti a jövőbeni irányelv-fejlesztői munkát. Betegszintű adatok nem álltak rendelkezésünkre, ezért az indikációhoz kötött relatív antibiotikum-fogyás oldaláról végeztük el az elemzést.

A jelenlegi hazai rezisztenciaviszonyok függvényében javasolt első vonalbeli kezelésként a nitrofurantoin és fosfomicin, valamint alternatív szerekként II– III. generációs orális cefalosporinok (például cefuroxime, cefixim) lennének ideálisak.

5.2. Regionális háziiorvosi felmérés

A viszonylag nagyszámú tanulmány ellenére – amelyet az alapellátásban előforduló húgyúti fertőzések antibiotikum kezelésével összefüggő hatásokról közöltek – a háziiorvosi gyakorlatban történő UTI kezeléséről viszonylag kevés új cikket közölnek.

Felmérésünkben a különböző húgyúti fertőzés típusok antibiotikum kezelését vizsgáltuk, elemezve a fluorokinolon felírás lehetséges befolyásoló tényezőit. Legfontosabb következtetésünk, hogy az antibiotikumok felírása független a komplikáló faktorok jelenlététől és az anatómiai lokalizációtól.

Nemzetközi tanulmányokban a húgyúti fertőzésben szenvedő betegek a mi eredményeinkhez hasonlóan magas arányban részesültek antibiotikum kezelésben (90% vagy afelett). Metaanalízisek igazolták az antibiotikumok hatását még akut nem komplikált cystitisben is, az antibiotikumok használata ezért indokoltnak tűnik minden UTI típusban, kivéve a tünetmentes bakteriuriát. Ez összhangban van az ESAC betegség-specifikus minőségi indikátorával, amely UTI-ban az antibiotikum rendelési arányt 80% felett tartja optimálisnak. Hasonlóan eredményeinkhez, egy spanyol UTI tanulmányban az esetek többségében végeztek vizelet gyorstesztet. Általában a pyuria kimutatása elégséges az UTI diagnózisához és segítheti az antibiotikum választást (amennyiben a nitrit teszt pozitív, az igazolja az *Enterobacteriaceae* jelenlétét). A közepsugár vizeletminta tenyésztéses vizsgálata nem komplikált cystitisben nem szükséges, azonban a visszatérő cystitises betegek 85%-nál elvégezték a diagnózis pontosításához.

Az UTI tüneti kezelését fájdalom- és gyulladáscsökkentő szerekkel egyre inkább felismerik a klinikai gyakorlatban, azonban a szakmai irányelvekben még nem elterjedt ennek említése. Saját vizsgálatunkban a betegek kis hányada kapott fájdalom-és gyulladáscsökkentő szereket, amely nem meglepő, mivel sem az európai sem a hazai irányelvek nem tartalmazzák ezen gyógyszereket. A kinolok használata dominált minden UTI típusban, mely más európai tanulmányokban is megfigyelhető volt. Egy norvég közleményben azonban ezen szerek alacsony, 6%-os használatáról számoltak be. A fluorokinolonok az egyik legfontosabb antibiotikum-csoport, ahol a körültekintő használatra, az indikációkra fokozott figyelmet kell fordítani a rezisztencia terjedésének megakadályozása miatt. A kinolonok túlzott alkalmazása összefüggésben áll a rezisztens *E.coli* törzsek növekvő előfordulásával. Magyarországon, hasonlóan több európai országhoz, az ambuláns vizeletmintákból izolált *E.coli* fluorokinolon rezisztenciája meghaladja a 20%-ot, ezért első vonalbeli alkalmazásuk az UTI kezelésében megfontolandó.

Fosfomicint a betegek több, mint 20%-a kapott, azonban ez az arány még mindig szuboptimálisnak tekinthető. Komplikált cystitisben/pyelonephritisben adása nem javasolt, az *E. coli*-tól eltérő Gram negatív kórokozóspektrumra kifejtett gyenge aktivitás miatt, ezért ilyen esetekben adott fosfomicint helytelennek tartható. A nitrofurantoin alacsony rendelési aránya nem meglepő, mivel az irányelvek kiemelik az alacsony eradikációs képességét. Ezzel összefüggésben a piaci kínálata korlátozott, megnehezítve a gyógyszer beszerzését.

Az Európai Urológus Társaság irányelve nem komplikált cystitisben a pivmecillinamot is javasolja első vonalbeli antibiotikumként. A pivmecillinam számos európai országban – köztük Magyarországon is – nem törzskönyvezett, gyógyszerárban nem elérhető.

A magyar irányelvek ezen kívül még az amoxicillin-klavulánsavat is javasolják empirikus szerként, amely megmagyarázza széles körű hazai alkalmazását nem komplikált cystitisben. A cefuroxim – amely a komplikált cystitisben és nem komplikált pyelonephritisben rendelt öt leggyakoribb antibiotikum között szerepelt – adását nem ajánlják első vonalban ezen kórképekben, mivel hatása gyengébb a kinolonokéval összehasonlítva. A béta-laktámok magasabb részesedésének hátterében az állhat, hogy azon orvosok, akik a beteg előző UTI tüneteire kinolont rendeltek, a visszatérő fertőzés esetén béta-laktámok mellett döntöttek. Rövid távú antibiotikum kezelést csak minden harmadik nem komplikált cystitises beteg kapott. A nem komplikált UTI túlzottan elnyújtott kezelését más közlemények is leírják, amelyet részben az antibiotikumok gyári kiszerelése, a rövid távú kezelésre nem megfelelő formula magyarázhat. Magyarországon (a fosfomicin kivételével) a rendelkezésre álló antibiotikumok (kinolonok, béta-laktámok) kiszerelését nem a rövid távú kezelésre tervezték. Az antibiotikum kezelés hosszát egyedileg kell megállapítani, az adott beteg klinikai jellemzőihez igazítva.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A XXI. század egészségügyi ellátórendszereinek középpontjában a betegbiztonságnak és a minőségnek kell állnia. Ennek egyik legfőbb pillére az antibiotikumok körültekintő használata, megelőzve a rezisztencia terjedését és optimalizálva az egészségügyi ellátás költségeit.

A disszertáció igazolta, hogy a húgyúti fertőzések antibiotikum kezelésének minőségi javításában továbbra is fontos feladataik vannak a döntéshozóknak.

A betegség-specifikus minőségi indikátorok kimutatták, hogy az UTI kezelésében javasolt antibiotikumok használati aránya jóval a céltartomány alatt marad. A vényforgalmi elemzés és a háziiorvosi epidemiológiai felmérés egyaránt a kinolonok túlzott használatát igazolta a húgyúti fertőzések kezelésében. A kinolonok elterjedt rendelését a minőségi indikátorok is kimutatták, ennek rövid és hosszú távon egyaránt lényeges hatásai lesznek a rezisztencia növekedésében. A TMP-SMX továbbra is kedvelt antibiotikum a húgyúti fertőzések kezelésében, noha az uropatogének rezisztenciája ezen csoporttal szemben már meghaladja a 20%-ot. A nitrofurantoin és fosfomicin, mint nemzetközileg is preferált első vonalbeli szerek még kevésbé elterjedtek az UTI kezelésében, noha az aktuális rezisztencia viszonyok lehetővé tennék alkalmazásukat.

A háziiorvosi gyakorlatban a különböző UTI típusok kezelésében hasonló antibiotikumokat rendeltek, annak ellenére, hogy a különböző kórformákban (nem komplikált, komplikált, rekurrens) eltérő szereket javasolnak a szakmai ajánlások. Empirikus kezelésben Magyarországon is használni lehetne a pivmecillinamot, amely még jelenleg nem törzskönyvezett. A húgyúti fertőzések kezelését meghatározó különböző tartalmú ajánlások közötti ellentmondás feloldására egy egységes, könnyen áttekinthető irányelvre van szükség, amely figyelembe veszi a hazai rezisztenciaviszonyokat és hozzáférhető minden alapellátásban dolgozó orvos számára. Az új irányelvek bevezetését követően további folyamatos felmérések szükségesek a terápiás ajánlások (köztük a húgyúti fertőzés) megfelelő betartásának monitorozására.

AZ ÉRTKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

Folyóiratcikkek, közlemények

- I. **Juhász Z**, Benko R, Matuz M, Viola R, Soos G, Hajdu E: Treatment of acute cystitis in Hungary: Comparison with national guidelines and with disease-specific quality indicators. *Scand J Inf Dis.* 2013; 8:612-615. **IF:1,64**
- II. **Juhász Z**, Benkő R, Matuz M, Viola R, Soós G, Hajdú E.: Az akut cystitis kezelésének hazai gyakorlata országos vényforgalmi adatok alapján. *Orv Hetil.* 2014; 15:590-596.

Konferencia előadások, absztraktok

- I. **Juhász Zoltán**, Benkő Ria, Matuz Mária, Hajdú Edit: A húgyúti fertőzések epidemiológiai jellemzői az alapellátásban Csongrád megyében. In: A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság 41. Kongresszusa. Szolnok, 2013. október 3-5. p. 38.
- II. **Juhász Zoltán**, Benkő Ria, Matuz Mária, Biczók Zsuzsanna, Soós Gyöngyvér, Hajdú Edit: A fluorokinolonok szerepe a húgyúti fertőzések kezelésének gyakorlatában. In: A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság 40. kongresszusa. Budapest, 2012.szeptember 20-22. p. 44.
- III. Hajdú Edit, **Juhász Zoltán**, Benkő Ria, Matuz Mária, Soós Gyöngyvér: Antibiotikum kezelési gyakorlat a járóbeteg ellátásban akut cystitis esetén-értékelés európai minőségi indikátorok alkalmazásával.In: Magyar Belgyógyász Társaság 44. Nagygyűlése. *Magyar Belorv Arch.* 2012;65(6):361.
- IV. **Juhász Zoltán**, Benkő Ria, Matuz Mária, Hajdú Edit: Cystitis kezelése Magyarországon: a hazai ajánlások és az ESAC minőségi indikátorok összevetése. A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság Tudományos Ülése. Budapest, 2012. június 7.
- V. **Juhász Zoltán**, Matuz Mária, Benkő Ria, Biczók Zsuzsanna, Hajdú Edit, Soós Gyöngyvér: Antibiotic use in cystitis. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(s3):642-643.
- VI. **Juhász Zoltán**, Benkő Ria, Matuz Mária, Hajdú Edit: Minőségi indikátorok szerepe a fertőző betegségek kezelésében. In: A Népegészségügyi Tudományos Társaság XX. Kongresszusa. Esztergom, Magyarország, 2012. október 3-5. p. 33

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm **Prof. Dr. Wittmann Tibor** és **Prof. Dr. Ábrahám György** tanszékvezető egyetemi tanároknak a lehetőséget, hogy tudományos tevékenységemet az I.sz. Belgyógyászati Klinika Infektológiai Osztályán végezhettem és emellett bekapcsolódhattam a betegellátási tevékenységbe is.

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek **Dr. Hajdú Edit** osztályvezető egyetemi docensnek hasznos és értékes tanácsaiért, ösztönző, gondoskodó szakmai iránymutatásaiért, valamint az infektológiai gyakorlatba való bevezetésért.

A tudományos munkában meghatározó szerepet játszottak, kiemelt köszönet illeti közleményeim társszerzőit, az SZTE GYTK Klinikai Gyógyszerészeti Intézet munkatársait: **Dr. Benkő Ria**, **Dr. Matuz Mária**, **Dr. Viola Réka**, **Prof. Dr. Soós Gyöngyvér**, akik támogatásukkal, kritikai észrevételeikkel, hasznos tanácsaikkal folyamatosan segítettek munkámat, segítséget nyújtottak a statisztikai adatelemzésben, megismertették velem a farmakoepidemiológia területét.

Köszönöm **Dr. Móczár Csaba** háziornosnak, szakfelügyelő főorvosnak az adatgyűjtés megszervezésében nyújtott segítséget és a részvételt a felmérésben. Köszönöm továbbá mindazon **háziornos kollégáknak**, akik a felmérésben részt vettek és a napi adminisztratív terhelés mellett időt szakítottak a kérdőívek kitöltésére.

Hálás vagyok **Szüleimnek**, akik sok szeretettel és toleranciával támogattak ebben a nehéz időszakban is.