

Az antibiotikum ambuláns alkalmazásának jellemzői és tendenciái Magyarországon (2010–2019)

Matuz Mária dr.^{1, 2} ■ Soós Gyöngyvér dr.¹
Hajdú Edit dr.³ ■ Papfalvi Erika dr.³ ■ Visnyovszki Ádám dr.³
Viola Réka dr.^{1, 2, 4} ■ Benkő Ria dr.^{1, 2, 5}

¹Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Központi Gyógyszertár, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Infektológia Osztály, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Idegsebészeti Klinika, Szeged

⁵Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Sürgősségi Betegellátó Önálló Osztály, Szeged

Bevezetés: Az antibiotikumok észszerű alkalmazása kulcsfontosságú a hatékonyságuk megőrzésében és a néhol kritikus méreteket öltő antibiotikumrezisztencia visszaszorításában.

Célkitűzés: A hazai ambuláns antibiotikumfelhasználás jellemzőinek, trendjeinek bemutatása.

Módszer: A 2010 és 2019 közötti időszakra vonatkozó, dobozszámban kifejezett ambuláns szisztémás antibiotikumfelhasználási adatokat – a WHO 2019. évi indexe alapján – „defined daily dose” (DDD – napi átlagdózis) egységbe konvertáltuk. Standardizált technikai egységünk a DDD/1000 fő/nap volt (DID). Az antibiotikumfelhasználás értékelésére nemzetközileg elfogadott minőségi indikátorokat alkalmaztunk.

Eredmények: Az antibiotikumfelhasználás mértéke kismértékű ingadozást mutatott (min.: 12,9 DID, max.: 14,7 DID), viszont a szezonális ingadozás a teljes megfigyelt időszakban jelentős mértékű volt. A széles *versus* szűk spektrumú béta-laktámok és makrolidek felhasználási hányadosa évről évre tovább emelkedett (2010: 13,3 vs. 2019: 71,6), a fluorokinolonok alkalmazási aránya továbbra is meghatározó (2010: 14,3%, 2019: 14,5%). A vizsgált 12 minőségi indikátor közül a tanulmány nyitó évében 4, a tanulmány záró évében 6 indikátor esetében a legkedvezőtlenebbül teljesítő európai országok közé tartoztunk.

Megbeszélés: A hazai antibiotikumalkalmazás mértéke európai mérce szerint nem magas, de csökkentésére látszik lehetőség; mintázata szuboptimális, és az évek során kedvezőtlen irányba változott.

Következtetés: A kapott antibiotikumfelhasználási adatok s azok értelmezése alapján rendkívül sürgető morális kötelesség a szakmai és hatósági intervenciókra épülő hazai antibiotikumstratégia és -akcióterv mielőbbi kidolgozása, implementálása.

Orv Hetil. 2022; 163(4): 140–149.

Kulcsszavak: antibiotikumfelhasználás, ambuláns ellátás, minőségi indikátorok, szezonális

The characteristics and trends of Hungarian outpatient antibiotic use (2010–2019)

Introduction: Prudent antibiotic use is an important tool to preserve their effectiveness as well as reverse and confine antibiotic resistance.

Objective: To evaluate the trends and characteristics of Hungarian outpatient antibiotic use.

Methods: Crude, package level antibiotic sales data for the period 2010–2019 were converted into DDD (defined daily dose) and were standardized for 1000 inhabitants and per year (ATC-DDD index, version 2019). Internationally validated drug-specific quality indicators were used to evaluate antibiotic use.

Results: The scale of antibiotic use was stagnating with minimal fluctuation (min.: 12.9 DID, max.: 14.7 DID), and with high intra-year seasonality index. The ratio of the consumption of broad to narrow spectrum beta-lactams and macrolides increased gradually from year to year (2010: 13.3 vs. 2019: 71.6) and the relative consumption of fluoro-

quinolones is still remarkable (2010: 14.3%, 2019: 14.5%). Out of the twelve surveyed drug-specific quality indicators in the first and last year of analysis, we were ranked among the weakest European countries in the case of four and six indicators, respectively.

Discussion: The scale of Hungarian outpatient antibiotic use is not high, in European comparison, but has some reserve capacity for reduction. The pattern of Hungarian antibiotic use is suboptimal and had further decreased quality through the years.

Conclusion: Based on the recorded data of antibiotic use and their interpretation, the development of national antibiotic strategy (including both professional and authority interventions) is a pressing moral obligation.

Keywords: antibiotic use, outpatient care, quality indicators, trends, seasonality

Matuz M, Soós Gy, Hajdú E, Papfalvi E, Visnyovszki Á, Viola R, Benkő R. [The characteristics and trends of Hungarian outpatient antibiotic use (2010–2019)]. *Orv Hetil.* 2021; 163(4): 140–149.

(Beérkezett: 2021. május 27.; elfogadva: 2021. július 30.)

Rövidítések

AMR = antimikrobiális rezisztencia; ATC = (anatomical therapeutic chemical classification system) anatómiai terápiás kémiai osztályozási rendszer; COVID-19 = (coronavirus disease-19) koronavírus-19-betegség; DDD = (defined daily dose) az adott hatóanyag átlagos napi, felnőtt, fenntartó adagja a szer fő indikációjában, közepes súlyosságú infekcióban; DID = DDD/1000 lakos/1 nap; DU90-szegmens = az antibiotikum-felhasználás 90%-ért felelős hatóanyagok száma; ECDC = (European Centre for Disease Prevention and Control) Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ; EFSA = (European Food Safety Authority) Európai Élelmiszer-biztonsági Hatóság; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; ESAC-Net = (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) Európai antibiotikum-felhasználás surveillance hálózat; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az USA Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; JIACRA = (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis) az antimikrobiális szerek fogyasztásának és az antimikrobiális rezisztenciának az összesített elemzése; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; taj = társadalombiztosítási azonosító jel

Minőségi indikátorok

J01C DID = a penicillincsoport felhasználásának mennyisége DDD/1000 lakos/1 nap egységben (J01C); J01D DID = a cefalosporinok felhasználásának mennyisége DDD/1000 lakos/1 nap egységben; J01F DID = a makrolidok és a linkozamidok felhasználásának mennyisége DDD/1000 lakos/1 nap egységben; J01M DID = a kinolonok felhasználásának mennyisége DDD/1000 lakos/1 nap egységben; J01CE % = a szűk spektrumú penicillinek aránya a szisztémás antibiotikumok felhasználásában, %-ban kifejezve; J01CR % = a széles spektrumú enzim-gátlóval kombinált penicillinek aránya a szisztémás antibiotikumok felhasználásában, %-ban kifejezve; J01DD + DE % = a III. és IV. generációs cefalosporinok aránya a szisztémás antibiotikumok felhasználásában, %-ban kifejezve; J01MA % = a fluorokinolonok aránya a szisztémás antibiotikumok felhasználásában, %-ban kifejezve (J01MA; J01); J01 B/N = a széles (a) és a szűk (b) spektrumú penicillinek, cefalosporinok és makrolidok felhasználásának aránya; J01 SV % = a szisztémás antibiotikumok szezonális jelző szám; amely százalékosan fejezi ki azt, hogy a téli negyedévekben a nyári negyedévekhez képest hány %-kal fogy több antibiotikum; J01MA SV% = a fluorokinolonok felhasználásának szezonális jelző szám

Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) napjaink egyik legnagyobb globális közegészségügyi problémája, s mind következményeit, mind a megfékezéséhez szükséges világméretű összefogás jelentőségét a klímaváltozáshoz hasonlítják [1–3]. Az AMR kialakulásának egyik jelentős mozgatórugója az antibiotikumhasználat, különösen a nem megfelelő alkalmazás [4]. Az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (ECDC) becslései szerint az Európai Unióban évente 670 ezer megbetegedést és 33 ezer halálozást okoztak 2015-ben az antibiotikumrezisztens bakteriális fertőzések [5]; az előrejelzések alapján 2050-re az AMR-infekciók miatti éves halálozás lesz az egyik vezető halálok [6].

A megfelelő infekciókontroll mellett a racionális antibiotikumalkalmazással lehet fékezni az AMR-probléma további eszkalálódását [4]. Az antibiotikumhasználat jellemzőinek feltárása, azok nemzetközi összehasonlítása az első lépés a problémás területek azonosításában s a beavatkozási pontok, az antibiotikumpolitikára vonatkozó döntések meghozatalában [7].

Az antibiotikumok antibakteriális rezisztencia kialakulásában betöltött kulcsszerepe miatt 2001-től önkéntes (European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC-project), 2011-től elvárt az EU/EGT-tagállamok antibiotikum-felhasználásának felülete.

A munkacsoportunk 2005 óta felelős a hazai szisztémás antibiotikum-felhasználási adatok feldolgozásáért, validálásáért és az ECDC központi adatbázisába (Tessy) való feltöltéséért az Európai Hatóság ún. nemzeti kontaktszemélyeként („national contact points”). Ezen adatok részlegesen ugyan, de hozzáférhetők az ECDC honlapján éves riportok, illetve interaktív adatbázis [8] formájában. Korábbi időszakra vonatkozó magyar nyelvű publikáció megjelent az *Orvosi Hetilapban* [9], amely azonban a módszertanban említett „defined daily dose” (DDD-) változások miatt jelenleg nem megfelelő direkt nemzetközi összehasonlításra és a hazai antibiotikumfelhasználás számszerűsítésére.

Gyógyszer-utilizációs tanulmányunk célja tehát az ambuláns antibiotikumalkalmazás hazai jellemzőinek, irányainak bemutatása és nemzetközi összehasonlítása az elmúlt 10 éves periódusra vonatkozóan.

Módszer

A 2010 és 2019 közötti időszakban az ambuláns ellátásban felhasznált szisztémás antibiotikumok (J01-es ATC-főcsoport) mennyiségét nagykereskedelmi eladások alapján számoltuk ki. A készítmények hatóanyagait az Egészségügyi Világszervezet (WHO) anatómiai terápiás kémiai (ATC-) indexe alapján csoportosítottuk. Az antibiotikumfelhasználást – a 2019. évi, a WHO által meghatározott DDD-értékek figyelembevételével – DDD/1000 fő/nap egységben adtuk meg [10], amelyet a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően DID-ként rövidítettünk. A szezonális számolásakor az évet a nemzetközi minőségi indikátornak megfelelően július 1-jétől a következő év június 30-áig vettük. Majd definíciószerűen alkottunk 2 téli negyedévet: október, november, december (4. negyedév, Q4) és január; február, március (1. negyedév, Q1); és két nyári negyedévet: július, augusztus, szeptember (3. negyedév, Q3) és április, május, június (2. negyedév, Q2). Végül az egyes negyedévekben tapasztalt DDD/1000 lakos/1 nap egységben kifejezett antibiotikumfelhasználásokból képeztünk egy hányadost: $([DID \text{ (téli negyedévek)} / DID \text{ (nyári negyedévek)}] - 1) \times 100$, amely százalékosan fejezi ki azt, hogy a téli negyedévekben a nyári negyedévekhez képest hány %-kal fogy több antibiotikum. Mivel a 2019. év elején számos, gyakran használt antibiotikum DDD-értéke a WHO előzetes bejelentését követően megemelkedett, a gyakorlatban alkalmazott magasabb átlagdózisok miatt a korábbi publikáció adataival a jelen tanulmány adatai nem vehetők össze direkt, a téves következtetések lehetősége miatt. A megnövelt DDD-értékek következtében az összesített antibiotikumfelhasználás mértéke csökkent (1. táblázat).

A standardizálásra használt éves népességi adatok a Központi Statisztikai Hivatal adatbázisából származtak [11]. Az antibiotikumfelhasználás jellemzésére az ESAC-munkacsoport által kidolgozott 12 darab, ún. gyógyszer-specifikus minőségi indikátorokat alkalmaztuk [12]. Ezen indikátorok egyenként bemutatásra kerülnek az Eredmények rész 2. táblázatában, és a lényegük, hogy kizárólag gyógyszerfelhasználásra vonatkozó adatok birtokában (betegre, populációra vonatkozó egyéb adatok

nélkül) nyújtanak információt a gyógyszeralkalmazás minőségéről, lehetőséget adva a nemzetközi összehasonlításra. Ezen indikátorok közül az első öt az antibiotikumfelhasználás standardizált mennyiségére vonatkozik (összességében, illetve bizonyos antibiotikum-alcsoportokra vonatkozóan), négy indikátor az egyes antibiotikum-alcsoportok összefelhasználáson belüli részesedésére, egy a széles, illetve szűk spektrumú antibiotikumok felhasználási arányára, kettő pedig a szezonálisra. Az egyes minőségi indikátorok tekintetében kiszámoltuk, hogy az európai országok rangsorában hazánk hol, melyik kvartilisben helyezkedik el. Növekvő sorrendbe rendezett adatok esetén a kvartilisek (Q25, Q50, Q75) azok az adatokból számolt értékek, amelyek az adatokat négy egyenlő részre osztják. Az alsó (első) kvartilis (Q25) az az érték, amelynél az adatok negyede kisebb vagy egyenlő, és az adatok háromnegyede nagyobb vagy egyenlő. A felső (negyedik) kvartilis (Q75) az az érték, amelynél az adatok negyede nagyobb vagy egyenlő, és az adatok negyede kisebb vagy egyenlő.

Az összesített ambuláns antibiotikumfelhasználás 90%-áért felelős hatóanyagok számát (ún. DU90-szegmens) [13] minőségértékelési szempontból szintén meghatároztuk. A humán terápiás antibiotikumalkalmazás összesített (humán + mezőgazdasági/állattenyésztési) antibiotikumalkalmazáson belüli részarányának meghatározása végett felhasználtuk a három európai szervezet: az ECDC (Európai Járványvédelmi és Betegségmegelőzési Központ), az EFSA (Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság) és az EMA (Európai Gyógyszerügynökség) által kiadott ún. JIACRA-jelentések eredményeit [14, 15] (a harmadik közös riport 2021 nyarára várható).

Eredmények

Az antibiotikumfelhasználás mértéke

A humán antibiotikumalkalmazás, beleértve mind az ambuláns, mind a kórházi antibiotikumalkalmazást, mintegy 50 tonna éves szinten, ami az összesített antibiotikumalkalmazás (~200 tonna) egynegyedéért volt felelős hazánkban 2014-ben [15]. A továbbiakban kizárólag a humán antibiotikumfelhasználással foglalkozunk. Az összesített humán antibiotikumfelhasználáson belül a tanulmány évei (2010–2019) alatt az ambuláns fogyasztás a meghatározó mennyiségű (91,9–92,9% részesedés).

1. táblázat | A szisztémás, orális antibiotikumok DDD-értékeinek változása (2005–2019)

| Hatóanyag | Korábbi DDD-érték | | | Új DDD*-érték | | | ATC-kód | A változtatás éve |
|-------------------------|-------------------|---|--------|---------------|---|--------|---------|-------------------|
| Amoxicillin | 1 | g | Orális | 1,5 | g | Orális | J01CA04 | 2019 |
| Amoxicillin-klavulánsav | 1 | g | Orális | 1,5 | g | Orális | J01CR02 | 2019 |

ATC = anatómiai terápiás kémiai osztályozási rendszer; DDD = napi terápiás dózis

2. táblázat | A hazai antibiotikumfelhasználás minőségi indikátorok szerinti értékelése (a cella háttérszínének árnyalata azt fejezi ki, hogy az európai országok között hazánk hányadik kvartilisbe esik az adott indikátor vonatkozásában)

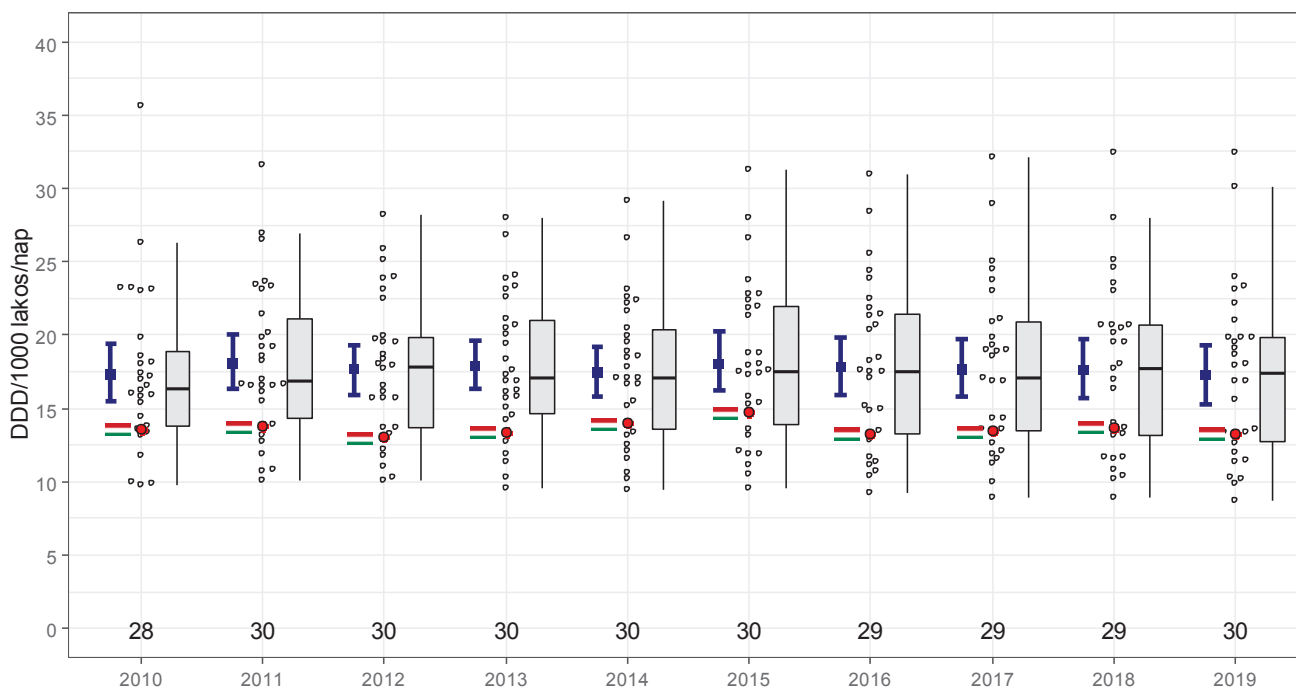
| | | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|--|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Antibiotikum-felhasználás (DDD/1000 lakos/nap) | J01 DID | 13,62 | 13,80 | 13,00 | 13,37 | 14,02 | 14,70 | 13,33 | 13,43 | 13,72 | 13,27 |
| | J01C DID | 4,65 | 4,87 | 4,59 | 4,65 | 4,63 | 4,78 | 4,39 | 4,51 | 4,63 | 4,61 |
| | J01D DID | 1,92 | 1,91 | 1,77 | 1,81 | 1,87 | 1,98 | 2,06 | 2,10 | 2,13 | 2,06 |
| | J01F DID | 3,00 | 3,05 | 2,73 | 2,82 | 3,13 | 3,30 | 2,82 | 2,80 | 2,83 | 2,79 |
| | J01M DID | 1,97 | 1,94 | 1,97 | 2,11 | 2,43 | 2,71 | 2,38 | 2,40 | 2,31 | 1,93 |
| Relatív felhasználás (%) | J01CE % | 3,96% | 3,28% | 3,02% | 2,63% | 1,82% | 0,83% | 1,00% | 0,97% | 0,88% | 0,86% |
| | J01CR % | 22,48% | 23,79% | 24,14% | 24,36% | 25,45% | 25,90% | 26,00% | 26,98% | 27,74% | 29,23% |
| | J01DD + DE % | 2,83% | 2,65% | 2,59% | 2,63% | 1,83% | 1,43% | 2,30% | 2,28% | 2,43% | 2,62% |
| | J01MA % | 14,29% | 13,93% | 14,99% | 15,67% | 17,20% | 18,32% | 17,80% | 17,89% | 16,83% | 14,51% |
| Széles <i>versus</i> szűk spektrumú penicillinek, cefalosporinok és makrolidok | J01 B/N | 13,29 | 16,39 | 18,02 | 21,34 | 31,09 | 65,69 | 59,43 | 62,25 | 68,27 | 71,60 |
| Szezonalitás | J01 SV % | 41,03% | 58,83% | 52,14% | 46,25% | 41,55% | 65,47% | 39,90% | 50,06% | 45,53% | 44,44% |
| | J01M SV % | 21,43% | 32,90% | 27,36% | 30,74% | 37,50% | 62,86% | 32,30% | 45,46% | 47,27% | 42,50% |

DDD = napi terápiás dózis

A minőségi indikátorok felsorolása és értelmezése a Rövidítések végén megtalálható.

- 1. negyedév: január; február, március
- 2. negyedév: április, május és június
- 3. negyedév: július; augusztus; szeptember
- 4. negyedév: október, november, december

| |
|--------------------|
| Első kvartilis |
| Második kvartilis |
| Harmadik kvartilis |
| Negyedik kvartilis |



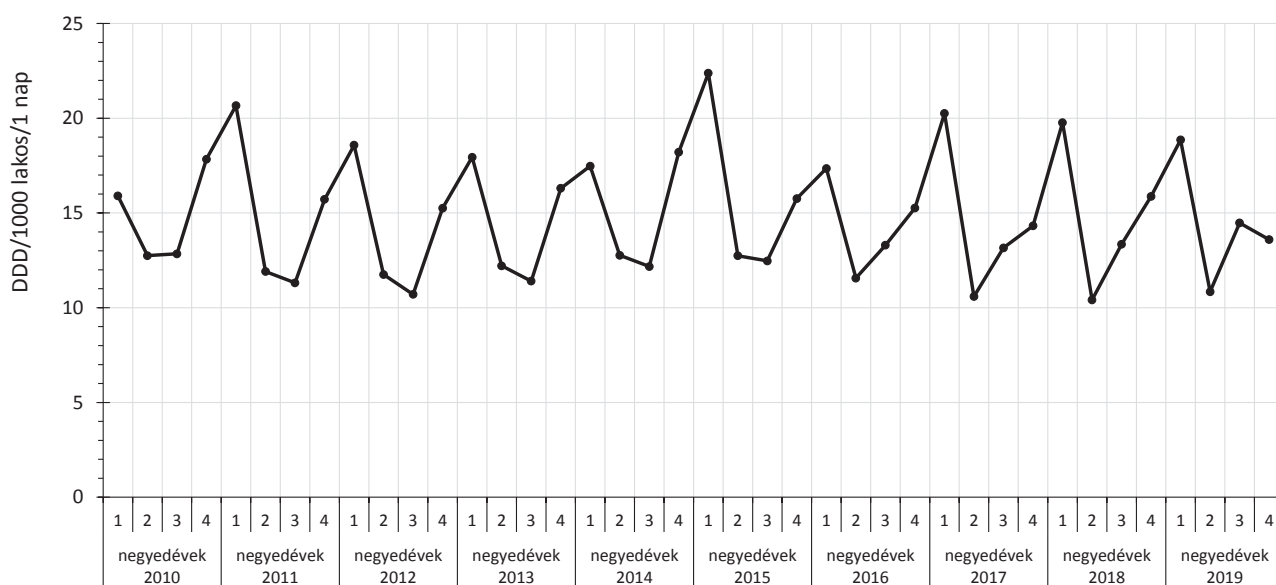
1. ábra | Az antibiotikumfelhasználás mértékének megoszlása a járóbeteg-ellátásban Európában (2010–2019). Hazánk felhasználása piros ponttal és zászlóval van jelölve. Az európai átlagos felhasználást kék négyzet, annak konfidenciaintervallumát (95%) az 'error' bár jelöli. Az évszámok fölött a jelentő országok száma látható

Az elemzett évek alatt a hazai ambuláns antibiotikum-felhasználás mennyiségileg egyenletes volt, minimális fluktuációval, sem csökkenő, sem növekvő trend nem volt azonosítható (minimumérték: 13,0 DID [2012], maximumérték: 14,7 DID [2015]) (1. ábra). Ennek alapján európai viszonylatban hazánk az alacsonyabb felhasználású országok közé tartozott minden évben, s folyamatosan az európai átlagérték alatt maradt a fogyasztás (1. ábra).

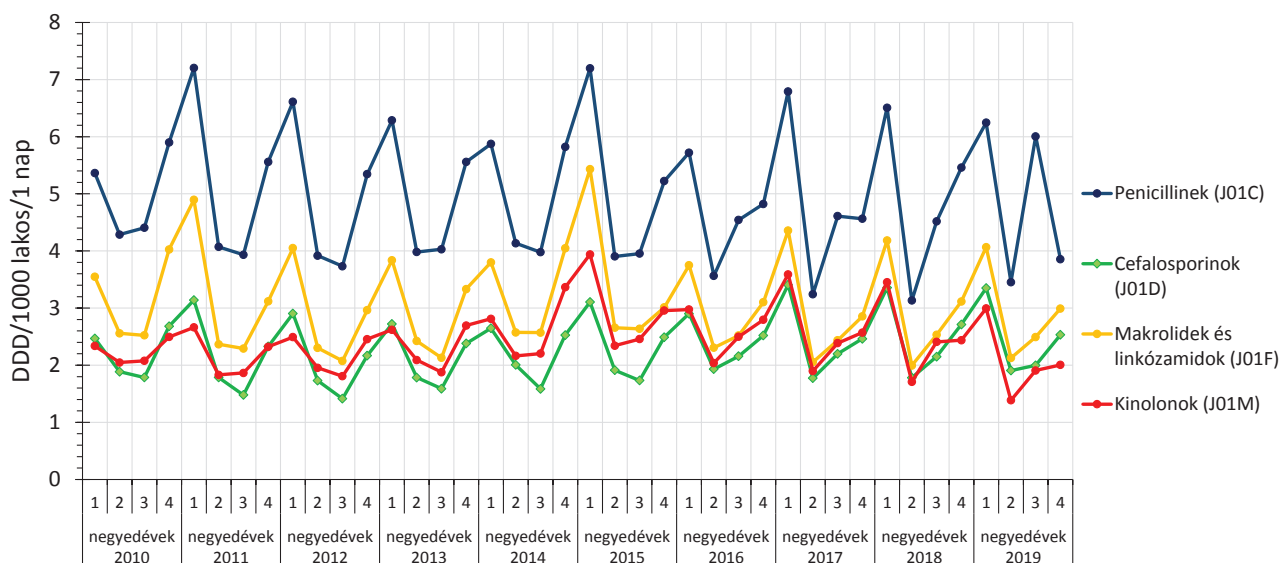
A tanulmány utolsó évében, 2019-ben hazánkban mintegy 47 millió DDD-nyi (pontosan: 47 324 652) volt az antibiotikumfelhasználás. Ha átlagosan 5 DDD

(5 napos átlagos dózisu kúra) felel meg egy antibiotikumkezelésnek, akkor az éves DDD-mennyiség megfelel 9,5 millió antibiotikumkúrának: tehát azt mondhatjuk, hogy egy hazai lakosra átlagosan egy antibiotikumkúra esik évente.

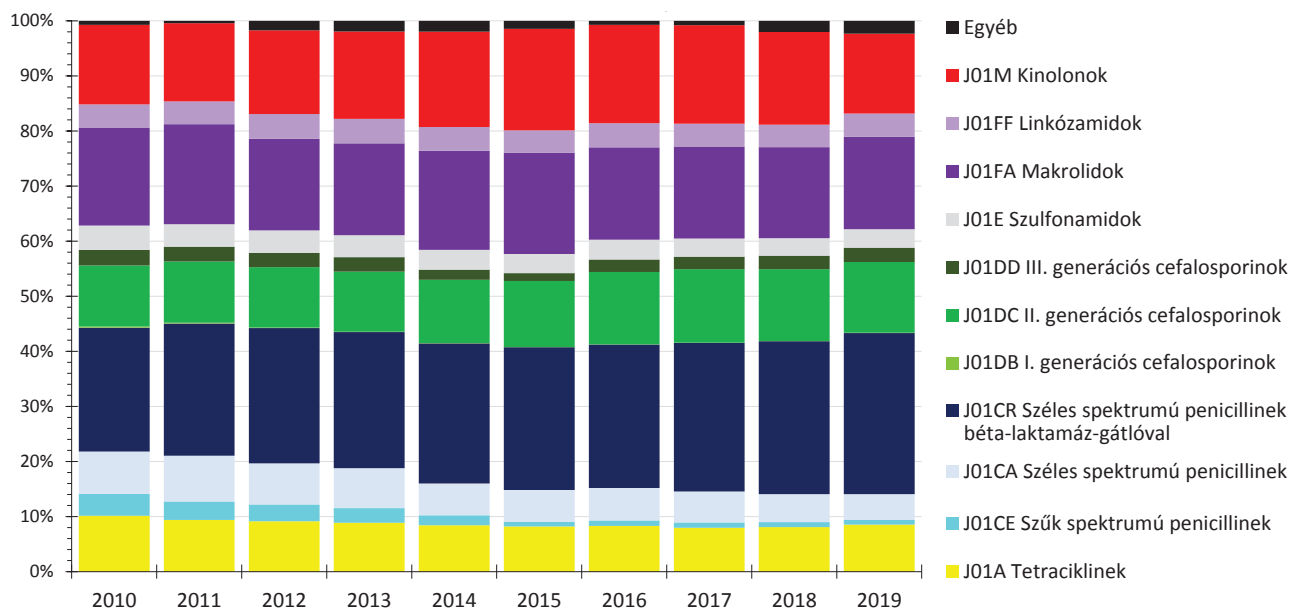
Adatainkat negyedéves bontásban ábrázolva látható, hogy az egyes években belül az antibiotikumfelhasználás nem volt egyenletes, hanem jelentős szezonális ingadozást mutatott: a téli hónapokban jelentősen (2019-ben 44,4%-kal) magasabb volt az antibiotikumalkalmazás (2/A ábra). A szezonális ingadozás jellemző volt az egyes antibiotikum-alcsoportokra vonatkoztatva is (2/B ábra).



2/A ábra | A szisztémás antibiotikumok (ATC: J01) hazai felhasználásának szezonálisitása



2/B ábra | A szisztémás antibiotikumok alcsoportjainak hazai szezonálisitása
ATC = anatómiai terápiás kémiai osztályozási rendszer



3. ábra | A magyar járóbeteg-ellátásban használt szisztémás antibiotikumok (ATC: J01) csoportjainak %-os megoszlása, 2010–2019

ATC = anatómiai terápiás kémiai osztályozási rendszer

Az antibiotikumfelhasználás mintázata

A 3. ábrán látható az egyes antibiotikum-(al)csoportok évenkénti relatív részesedése az ambuláns antibiotikumfelhasználáson belül.

Megállapítható, hogy hazánkban az ambuláns ellátásban a béta-laktámok (kék, illetve zöld színek az ábrán) képviselik a legnagyobb felhasználású csoportot, a járóbeteg-antibiotikumfelhasználás közel 50%-áért felelősek. A penicillincsoporton belül a széles spektrumú, béta-laktamáz-gátlóval kombinált penicillinek magas és növekvő részesedését (2010: 66%, 2019: 84%) s az évek során további felhasználásbeli emelkedésüket (2010: 3,1 DID,

2019: 3,9 DID) tapasztaltuk. A széles spektrumú, béta-laktamáz-gátlóval kombinált penicillinek magas részesedése az összesített ambuláns antibiotikumfelhasználáson belül is nagyon jelentős (2. és 3. táblázat). Ezzel szemben a szűk spektrumú penicillinek (J01CE-csoport, például penicillin V) alacsony s az évek során tovább marginalizálódó felhasználását regisztráltuk a penicillincsoporton belül (2010: 12%, 2019: 3%). A cefalosporincsoport vonatkozásában a második generációs készítményeknek volt a legkiterjedtebb az alkalmazásuk (2019: 1,7 DID, csoporton belüli részesedése: 83%).

A szulfonamidok és tetraciklinek vonatkozásában a felhasználás és ennek megfelelően a relatív részesedés

3. táblázat | A 10 legnagyobb felhasználású antibiotikum-hatóanyag a tanulmány kezdő és záró évében

| Hatóanyag | 2010 | | | 2019 | | | |
|-----------------|------|------|-------|-----------------|-----|------|-------|
| | DID | % | KUM % | Hatóanyag | DID | % | KUM % |
| 1 AMC | 3,0 | 22,4 | 22,4 | 1 AMC | 3,9 | 29,2 | 29,2 |
| 2 Klaritromicin | 1,4 | 10,1 | 32,4 | 2 Azitromicin | 1,4 | 10,5 | 39,7 |
| 3 Doxiciklin | 1,3 | 9,6 | 42,0 | 3 Cefuroxim | 1,3 | 9,9 | 49,6 |
| 4 Cefuroxim | 1,2 | 8,6 | 50,5 | 4 Doxiciklin | 1,1 | 8,1 | 57,7 |
| 5 Amoxicillin | 1,0 | 7,6 | 58,2 | 5 Levofloxacin | 1,0 | 7,4 | 65,1 |
| 6 Azitromicin | 0,9 | 6,5 | 64,7 | 6 Klaritromicin | 0,8 | 6,0 | 71,1 |
| 7 Ciprofloxacín | 0,9 | 6,3 | 71,0 | 7 Amoxicillin | 0,6 | 4,4 | 75,5 |
| 8 SMX-TMP | 0,6 | 4,4 | 75,4 | 8 Ciprofloxacín | 0,6 | 4,3 | 79,8 |
| 9 Klindamicin | 0,6 | 4,2 | 79,6 | 9 Klindamicin | 0,6 | 4,2 | 84,0 |
| 10 Levofloxacin | 0,5 | 3,3 | 82,9 | 10 SMX-TMP | 0,4 | 3,3 | 87,4 |

AMC = amoxicillin-klavulánsav; DDD = napi terápiás dózis; DID = DDD/1000 fő/nap; KUM = kumulatív (az adott érték, illetve a toplista megelőző sorában lévő százalékok összege); SMX-TMP = szulfametoxazol/trimetoprim

kismértékben csökkent a vizsgálat éveiben. A fluorokinolok, illetve makrolidok abszolút, illetve relatív felhasználása a 2015. év során tetőzött; a tanulmány záró évében a fluorokinolonok az ambuláns antibiotikumfelhasználás 14,5%-áért, a makrolid-linkóزامid csoport a 16,8%-áért felelt.

Az ambuláns antibiotikumfelhasználás szerkezetének viszonylagos állandóságát jól szemlélteti a tíz legnagyobb felhasználású hatóanyag köre (3. táblázat). Ugyanaz a tíz hatóanyag szerepelt a toplistán a vizsgálat kezdő és záró évében, csak a rangsorban elfoglalt helyük változott. A rangsorban kiemelendő az azitromicin és a levofloxacin növekvő felhasználása, részesedése. Szűk spektrumú béta-laktám, illetve szűk spektrumú makrolid hatóanyag nem szerepelt a tízes listán a tanulmány egyik évében sem. A toplistát a vizsgálati periódusban mindvégig az amoxicillin-klavulánsav vezette, 2010-ben az ambuláns antibiotikumfelhasználás közel negyedét (22,4%), míg 2019-ben közel egyharmadát (29,2%) kiteve. A NEAK publikus adatközlése alapján a tanulmány kezdő évében 1,4 millió, míg a záró évében 1,3 millió különböző tajsámra regisztráltak minimum egyszeri amoxicillin-klavulánsav felírást, ami egy alsó becslése az exponáltak tényleges számának. A tíz legnagyobb felhasználású antibiotikum 2010-ben közel 83%-át, 2019-ben 87%-át tette ki a teljes ambuláns felhasználásnak. A felhasználás 90%-áért (DU90-szegmens) 2010-ben 14-féle, míg 2019 évben 12 hatóanyag volt felelős.

Az antibiotikumfelhasználás minősége

A 2. táblázatban foglaltuk össze az egyes (ún. gyógyszer-specifikus) minőségi indikátorok hazánkra vonatkozó értékét, illetve az európai rangsorban elfoglalt helyzetét. A minőségi indikátorok vagy abszolút felhasználási értékekre, vagy relatív felhasználásra vonatkozó adatokra (ún. „mintázat”) vagy az évszakos ingadozásra vonatkoznak. A cellák háttérszínezése a magyarországi indikátoradat helyzetét mutatja kvartilisek szerint az ECDC–ESAC-Net adatbázisban elérhető európai országok eloszlásában.

A tanulmány záró évében az első kvartilisben (tehát az országok azon 25%-ába, ahol a felhasználás a legalacsonyabb) egyedül a penicillincsoport abszolút felhasználása alapján szerepeltünk. A harmadik kvartilisbe tartoztunk a cefalosporinok abszolút, illetve a harmadik, negyedik generációs cefalosporinok százalékos felhasználási arányát tekintve, tehát mindössze az európai országok negyedében tapasztaltak ennél nagyobb számokat, arányokat. A legmagasabb felhasználást jelentő negyedik kvartilisbe tartoztunk a fluorokinolonok mind abszolút, mind relatív felhasználását tekintve, ez utóbbi indikátor esetében a legkedvezőtlenebb minőségű besorolás a vizsgált 10 évre mindvégig vonatkozott. A szezonális jelző két indikátor tekintetében konzekvensen szintén a negyedik kvartilisben szerepeltünk, tehát a szezonális ingadozás mértéke hazánkban az egyik legmagasabb az

európai országok közül. A 2014. évtől kezdődően szintén a rangsorban alul lévő országok közé tartoztunk a széles és szűk spektrumú penicillinek, cefalosporinok és makrolidek felhasználási arányát tekintve. A széles spektrumú, béta-laktám-gátlóval kombinált penicillinek (gyakorlatilag az amoxicillin-klavulánsav) relatív részesedése alapján hol a harmadik, hol a negyedik kvartilisben szerepeltünk. A tanulmány záró évében a 12 minőségi indikátor közül hatban a legkedvezőtlenebb, három indikátor tekintetében a második legkedvezőtlenebb minőségi csoportba tartoztunk.

Megbeszélés

A tanulmány a hazai járóbeteg-antibiotikumalkalmazást vette górcső alá, amely a humán felhasználáson belüli magas részesedése miatt meghatározó fontosságú a racionális antibiotikumalkalmazás elősegítését illetően.

Mennyiség

Adataink alapján a hazai antibiotikumfelhasználás mennyiségi tekintetben nem magas az európai rangsorban. Az antibiotikumalkalmazás mértékének optimauma nem állandó szám, függ az adott országban tapasztalható fertőzések előfordulási gyakoriságától és a lakosság általános egészségi állapotától, korfájától. Az is elmondható, hogy nem igaz az az általános nézet, hogy az a jó, ha minél alacsonyabb az antibiotikumfelhasználás mértéke. Az alacsonyabb antibiotikumfelhasználás háttérben állhatnak hozzáférési problémák (mind az egészségügyi ellátáshoz, mind a termékekhez), az átlagosnál alacsonyabb dozírozás vagy terápiás időtartam is. Hozzáférési probléma az antibiotikumok vonatkozásában, legalábbis általánosságban, nem jellemző hazánkban. A hazai antibiotikumfelhasználás európai átlagnál alacsonyabb mértékének magyarázatára betegsúly vizsgálatok adhatnak választ. Mindenesetre Svédországban és Dániában, amely országok élen járnak a helyes antibiotikumpolitikában, a tanulmány időszakára vonatkozó periódusban kismértékű, de folyamatos csökkenés volt megfigyelhető az ambuláns antibiotikumfelhasználás mértékében [16, 17]. A hazai ambuláns antibiotikumalkalmazás rendkívül magas szezonális ingadozása (2019: 44,4%) is arra enged következtetni, hogy itthon is „van tartalék” a rendszerben, hiszen a szezonális ingadozás jó indikátora a virális légúti fertőzések antibiotikumkezelésének. Összevetésképpen, a negyedéves adatokat közlő északi országok közül Dániában az ambuláns antibiotikumalkalmazás szezonális ingadozása stabilan 10% körüli (2019: 7,2%) [18].

Az összetétel és annak változása

A DU90-szegmensbe tartozó antibiotikum-hatóanyagok száma csökkent, ami a kevésbé heterogén antibiotikumhasználatot jelzi. Mivel az antibiotikumhasználat hetero-

genitása kívánatos az antibakteriális rezisztenciát indukáló hatás csökkentésében [19], az antibiotikumhasználat homogenizálódása nemkívánatos tendenciát jelez.

A béta-laktám antibiotikumok (ti. penicillin- és cefalosporinsoport) domináns szerepe az ambuláns antibiotikumfelhasználásban mindvégig meghatározó volt hazánkban, a korábbi időszakhoz hasonlóan [9]. Európai viszonylatban 2019-ben a béta-laktám antibiotikumok részesedése az ECDC-nek jelentő 31 ország közül 23-ban 50% feletti volt, tehát a béta-laktámok dominanciája általánosnak mondható [18].

Az egyes alcsoportok szerepe azonban mind a penicillinek, mind a cefalosporinok vonatkozásában lényegesen eltérő az egyes európai országok között. Hazánkban a penicillinek közül a béta-laktamáz-gátlóval kombinált készítmények (J01CR) magas és tovább növekvő dominanciája volt tapasztalható. A béta-laktamáz-gátlóval kombinált penicillinkészítmények relatív felhasználása több mint 10 európai országban nőtt, de a hazánkéhoz hasonló, 30% körüli relatív részesedés az összesített ambuláns antibiotikumfelhasználáson belül mindössze néhány környező (Románia, Ausztria, Szlovénia), illetve dél-európai (Ciprus, Málta, Olaszország, Spanyolország) országra volt jellemző 2019-ben [18]. A krónikus obstruktív tüdőbetegség akut exacerbációjának kezelésében szerepe van ugyan az amoxicillin-klavulánsavnak, ám mivel a leggyakoribb légúti kórokozónak, illetve a területen szerzett pneumonia leggyakoribb kórokozójának, a *Streptococcus pneumoniae*-nek az amoxicillinérzékenysége továbbra is megtartott (90% feletti) [20], a klavulánsavval kiegészített penicillinkészítmények ilyen kiterjedt alkalmazására nincs szakmai indok hazánkban. A szűk spektrumú penicillinek szerepének csökkenése európai viszonylatban jellemző volt ugyan, de Svédországban, Dániában továbbra is a szűk spektrumú penicillinek uralták a penicillin- és az összesített antibiotikumfelhasználást (25% feletti részesedés a teljes ambuláns felhasználásból), és Norvégiában is jelentős volt a szerepük (21,7% részesedés a teljes ambuláns felhasználáson belül) [18].

Az antibiotikumfelhasználás összetételére vonatkozó egyik legfontosabb, összegző indikátor – széles, illetve szűk spektrumú béta-laktámok, makrolidok – arányát tekintve hazánk 2014 óta a legkevésbé ideális kategóriába tartozik az európai országok közül. A széles spektrumú antibiotikumok magas hazai felhasználásáért nem csak a fent jelzett penicillincsoporton belüli felhasználásbeli megoszlás a felelős. Hazánkban az egyetlen, *per os* elérhető szűk spektrumú cefalosporinnak, a cefalexinnek az alkalmazása a korábbi évekhez hasonlóan [9] marginális maradt, s a *per os* eritromicinnek mint szűk spektrumú és rövid hatástartamú makrolidnak a felhasználása is nullára csökkent a jelen vizsgálati időszakban. A hosszabb hatástartamú makrolidok gyakoribb használata Európa-szerte jellemző, hisz ezen hatóanyagok mellékhatásprofilja jóval kedvezőbb; egyedül Norvégiában regisztráltak domináns eritromicinalkalmazást [18], a gyermekgyógyászatban alkalmazott makrolidok felhasználását több mint

50%-ban az eritromicin jelentette [21]. A jelenség mögött számos tényező áll. Huszonkét országban van nemzeti stratégia és akcióterv az antimikrobiális rezisztencia visszaszorítására, hazánk sajnos nem tartozik ezen országok közé [22]. A legegyszerűbb módon a rendelkezésre álló antibiotikum-hatóanyagok kontrollálásával lehet befolyásolni az antibiotikumfelhasználás mintázatát. A skandináv országokban az amoxicillin-klavulánsav sokáig nem volt elérhető a gyógyszerpiacon, Dániában például 2009-ben törzskönyvezték [17]. Hazánkban – szerencsétlen módon – a klavulánsavval kombinált amoxicillinkészítmények 1988-tól érhetőek el, míg az amoxicillint csak három évvel később, 1991-ben hozták forgalomba. Ezzel szemben a szűk spektrumú penicillinkészítmények hazai elérhetősége folyamatosan csökkent: még jóval a vizsgálati időszak előtt vezették ki a piacról az oxacillintartalmú Prostaphlint (TT: 2004), majd 2017-ben törzskönyvi törlésre került a Retardillin (prokain penicillin), illetve a Maripen (penamecillin) termékcsalád. Az utolsó eritromicintartalmú készítmény, az Erythrotrop hazai forgalmazását 2016-ban szüntették be. Mivel jelenleg egyetlen orálisan alkalmazható, szűk spektrumú készítménycsalád (Ospen) érhető el hazánkban, bármiféle gyártási probléma rendkívül érzékenyen érintheti az egészségügyi ellátórendszert. Ez a tény sajnálatos, mivel a fenoximetil-penicillin mind a felnőttekre, mind a gyermekekre vonatkozó – WHO által kiadott – esszenciális gyógyszerlistán szerepel [23, 24], ráadásul a szintén a WHO által publikált 'AWARE' klasszifikáció szerint az úgynevezett 'Access' kategóriában van, ami azt jelenti, hogy e hatóanyag széles körű elérhetőségét biztosítani kell(ene). A hazai, jelentős számú generikus antibiotikumkészítmény elérhetősége az árverseny ösztönzése érdekében előnyös ugyan (például jelenleg 12 gyártó 14, különböző fantázianevű készítménycsaládjára érhető el amoxicillin-klavulánsav vonatkozásában), az irodalomból ismert, hogy az elérhető készítmények száma megnövekedett felhasználást von maga után [25], részben az egyes termékek promóciójának köszönhetően. A fenti, hatósági szempontok mellett fontos lenne a szakmai iránymutatások szerepe mind az antibiotikumhasználat mértékének, mind mintázatának optimalizálásában. A vizsgálati periódus alatt sem a gyermekkori, sem a felnőttkori infekciók kezelésére vonatkozóan nem volt elérhető szakmai terápiai irányelv, amely támaszt jelenthetett volna a felíró orvosoknak, és a témában nem volt kötelező jellegű továbbképzési program sem előírva. A szakmai irányelvek hivatalos oldalán [26] a Lyme-borreliosis diagnózisára és kezelésére vonatkozó irányelv kivételével az ambuláns infekciók vonatkozásában több éve érvénytelen, részben elavult s részben korábbi publikációban részletezett hiányosságokkal bíró irányelvek voltak elérhetőek [27].

Hazánkban a fluorokinolonok abszolút felhasználása csökkent a 2018., 2019. évben, vélhetően az amerikai (FDA) és az európai (EMA) gyógyszerhatóság által publikált gyógyszerbiztonsági kockázatnak köszönhetően.

Európai viszonylatban Ciprus után azonban még mindig hazánkban volt a második legmagasabb a fluorokinolonok relatív felhasználása 2019-ben, illetve az azt megelőző években, s a fluorokinolonok szezonálisitása is kiugróan magas volt. A kiterjedt hazai fluorokinolonfelhasználás következményeként az ambuláns vizelet-mintavételekben az *Escherichia coli* törzsek fluorokinolonrezisztenciája 2010-től 20% feletti [20], tehát a fluorokinolonok nem alkalmazhatók biztonsággal a húgyúti fertőzések empirikus antibiotikumkezelésére hazánkban. A szakmai irányelvek és hatósági intézkedések fentebb részletezett hiányán, hiányosságán kívül a kényelmes, napi egyszeri adagolhatóság, a kezdetben kiváló hatékonyság, a rezisztenciaindukáló hatás alulbecslése és az erőteljes gyógyszerpromóció vezethetett e készítmények kiterjedt hazai alkalmazásához.

A széles spektrumú béta-laktámok és a fluorokinolonok magas relatív hazai felhasználása arra enged következtetni, hogy az ambuláns ellátásban gyakori, így az ambuláns antibiotikumfelhasználás szempontjából jelentős légúti és húgyúti fertőzések kezelése a korábbi hazai felmérésekhez hasonlóan [27–29] továbbra is szuboptimális hazánkban.

A szulfonamidok csökkenő felhasználása az ambuláns ellátásban, ahol a terápia döntően empirikus, a nemzetközi irányelveknek megfelelő, hiszen számos kórokozó rezisztenciája 20% feletti a szulfametoxazol-trimetoprimra [20].

Az elmúlt időszakban komoly erőfeszítések történtek a felelős antibiotikumalkalmazás előmozdítására: megjelent egy szakpolitikai bizonyíték-összefoglaló, amely a problémaforrásokat összegzi, és megoldási javaslatokat ad [30], valamint számos, gyakori fertőzés kezelésére irányelvfejlesztés történt; sajnálatos módon azonban a COVID-pandémia egyelőre „elmosta” ezek széles körű publikálását, azok egy pályázati weboldalon keresztül érhetők el [31].

Következtetés

A hazai ambuláns antibiotikumfelhasználás mennyiségi-leg stagnált az elmúlt évtizedben, s az indikátorok fényében a felhasználás mennyiségi csökkentésére további lehetőség van. Az összetétel tekintetében a széles spektrumú hatóanyagok térnyerése, illetve a szűk spektrumú hatóanyagok kiszorulása tovább folytatódott, az antibiotikumfelhasználás egyre homogénebb. A minőségi indikátorok felében az európai rangsorban legalul helyezkedünk el.

Az antibiotikumok közös kincsnek tekintendők, amelynek a következő generációk számára való megőrzése, illetve biztosítása a hozzáférésükhöz, morális kötelesség. Mindezek fényében a hazai antibiotikumstratégia és -akcióterv kialakítása kulcsfontosságú s egyben rendkívül sürgető.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kutatás ötlete: M. M., S. Gy., H. E., B. R. Az adatok feldolgozása: M. M., V. R., B. R. Az adatok értelmezése: M. M., H. E., P. E., V. Á., B. R. A kézirat megírása: M. M., V. R., S. Gy., H. E., P. E., V. Á., B. R. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Rogers Van Katwyk S, Giubilini A, Kirchhelle C, et al. Exploring models for an international legal agreement on the global antimicrobial commons: lessons from climate agreements. *Health Care Anal.* 2020; 1–22. Jan 21. Doi: 10.1007/s10728-019-00389-3. [Epub ahead of print]
- [2] Lesho EP, Laguio-Vila M. The slow-motion catastrophe of antimicrobial resistance and practical interventions for all prescribers. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 1040–1047.
- [3] Turner B. Tackling antimicrobial resistance and climate change. *Lancet* 2018; 392: 2435–2436.
- [4] Watkins RR, Bonomo RA. Overview: the ongoing threat of antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2020; 34: 649–658.
- [5] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: 56–66.
- [6] O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance. London, December 2014.
- [7] Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, et al. (eds.) Drug utilisation research: methods and applications. John Wiley & Sons, Chichester, 2016.
- [8] European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). ESAC-Net interactive database. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx> [accessed: July 28, 2021].
- [9] Matuz M, Benkő R, Hajdú E, et al. Evaluation of ambulatory antibiotic use in Hungary using drug-specific quality indicators (1996–2010). [A hazai ambuláns antibiotikum-alkalmazás minőségi indikátorok szerinti értékelése (1996–2010).] *Orv Hetil.* 2013; 154: 947–956. [Hungarian]
- [10] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index (version 2019). Available from: <http://www.whooc.no/> [accessed: July 28, 2021].
- [11] Hungarian Central Statistical Office. Information data base. Population. Population movement. [KSH. Tájékoztatási adatbázis. Népesség, népmozgalom (1900–) 1/3.] Available from: http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_hosszu/h_wdsd001a.html [accessed: July 28, 2021]. [Hungarian]
- [12] Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care* 2007; 16: 440–445.
- [13] Wettermark B, Pehrsson A, Jinnerot D, et al. Drug utilisation 90% profiles. A useful tool for quality assessment of prescribing in primary health care in Stockholm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003; 12: 499–510.

- [14] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). First joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food – producing animals. Stockholm/Parma/London: ECDC/EFSA/EMA, 2015. *EFSA J.* 2015; 13(1): 4006.
- [15] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ecdc/efsa/ema-second-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial-agents-occurrence_en.pdf [accessed: July 28, 2021]. *EFSA J.* 2017; 15(7): 4872.
- [16] The Public Health Agency of Sweden, National Veterinary Institute. Swedres-Svarm 2020. Sales of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden. Solna/Uppsala, 2020. ISSN 1650-6332.
- [17] Korsgaard HB, Ellis-Iversen J, Hendriksen RS, et al. DANMAP 2019 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Statens Serum Institut, National Food Institute, Technical University of Denmark. Kgs. Lyngby, 2020.
- [18] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm, ECDC, 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2019> [accessed: July 28, 2021].
- [19] Piper GL, Kaplan LJ. Antibiotic heterogeneity optimizes antimicrobial prescription and enables resistant pathogen control in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)* 2012; 13: 194–202.
- [20] National Center for Epidemiology, Budapest. National Bacteriological Surveillance Management Team. NBS Annual reports. National Center for Epidemiology, Budapest, Hungary. [Országos Epidemiológiai Központ. A hazai mikrobiológiai surveillance antibiotikum rezisztencia eredményei.] Available from: <http://www.oek.hu/oek.web?to=2479&nid=505&pid=1&lang=hun> [accessed: July 28, 2021]. [Hungarian]
- [21] Benkő R, Matuz M, Silva A, et al. Cross-national comparison of paediatric antibiotic use in Norway, Portugal and Hungary. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019; 124: 722–729.
- [22] European Centre for Disease Prevention and Control. Strategies and action plans on antimicrobial resistance. Stockholm, ECDC, 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/antimicrobial-resistance-strategies> [accessed: July 28, 2021].
- [23] World Health Organization model lists of essential medicines: 21th list 2019. WHO, Geneva, 2019. Available from: apps.who.int/iris/handle/10665/325771 [accessed: July 28, 2021].
- [24] World Health Organization model list of essential medicines for children: 7th list 2019. WHO, Geneva, 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325772> [accessed: July 28, 2021].
- [25] MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 657–660.
- [26] Professional protocols of Hungarian College. [Szakmai irányelvek. Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatai és Tanácsai.] Available from: <https://kollegium.aek.hu/Iranyelvek/Index> [accessed: July 28, 2021]. [Hungarian]
- [27] Juhász Z, Benkő R, Matuz M, et al. Treatment practice of acute cystitis on the basis of national prescription data. [Az akut cystitis kezelésének hazai gyakorlata országos vényforgalmi adatok alapján.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 590–596. [Hungarian]
- [28] Matuz M, Bognár J, Hajdú E, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in adults: analysis of the national dispensing database. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015; 117: 330–334.
- [29] Benkő R, Matuz M, Juhász Z, et al. Treatment of cystitis by Hungarian general practitioners: a prospective observational study. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 1498.
- [30] Hajdú Á, Szilágyi E, Kurcz A, et al. Evidence brief for policy. Promoting the appropriate use of antibiotics to contain antibiotic resistance in human medicine in Hungary. [Szakpolitikai bizonyíték-összefoglaló. Az antibiotikumok felelős alkalmazásának ösztönzése az antibiotikum-rezisztencia visszaszorítására a humán gyógyászatban Magyarországon.] World Health Organisation Regional Office for Europe, Copenhagen, 2018. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/373920/ebp-hun-hun.pdf [accessed: July 28, 2021]. [Hungarian]
- [31] Documents related to the chapter on the use of antibacterial agents. The professional and methodological expansion of the health care system. Professional concepts and results of the EFOP 1.8.0 – VEKOP 17 tender's patient safety subproject. [Az egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése című, EFOP 1.8.0 – VEKOP 17 jelű pályázati konstrukció betegbiztonsági alprojekt szakmai koncepciója és eredményei. Az antimikrobás szerek alkalmazása című fejezethez kapcsolódó anyagok.] Available from: <https://betegbiztonsag.info/>; Available from: <https://info.nevesforum.hu/wp-content/uploads/2021/03/3.-Antimikrobas.pdf> [accessed: July 28, 2021]. [Hungarian]

(Matuz Mária dr.,
Szeged, Szikra u. 8., 6725
e-mail: matuz.maria@med.u-szeged.hu,
matuz.maria@szte.hu)