



Barcs István dr¹, Farkas Szilvia^{1,2},
Aszalós Zoltán Albert^{1,2}, Krizsán Gergely dr^{1,3}

¹Magyar Egészségügyi Menedzsment Társaság, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Menedzserképző Központ, Budapest

³Our Lady's Hospital, Moathill, Navan, Írország

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításaért – AMR EDUCare

Összefoglaló

A HCWH Europe által vezetett, 9 EU-tagállam részvételével zajló AMR EDUCare projekt (Education on Antimicrobial Resistance for the Health Workforce) célja, hogy bővítse az egészségügyi dolgozók antimikrobás szerek felírásával és a fertőző hulladék kezelésével kapcsolatos ismereteit, valamint fejlessze az egészségügyi szakemberek kommunikációs készségeit. A projekt keretein belül fejlesztett oktatási anyagok a digitális ismeretek bővítésére és a viselkedés (az antibiotikum-használathoz való hozzáállás) megváltoztatására is összpontosítanak. A képzés orvosokat, ápolókat, gyógyszerészeket és egészségügyi menedzsereket céloz meg, az egyes munkaköri csoportok igényeinek megfelelő, testreszabott oktatással.

Kulcsszavak: antimikrobás rezisztencia, egészségügyi szakemberek, oktatás

AMR EDUCare – An international education collaboration for reduction of spread of antibiotic resistance

Summary

The AMR EDUCare (Education on Antimicrobial Resistance for the Health Workforce) project, led by HCWH Europe and involving 9 EU member states, aims to fill the knowledge and skills gaps among health workers on responsible prescribing of antimicrobials, the treatment of antimicrobial waste, and to improve health professionals' communica-

tion skills to support patients. The training is targeted at doctors, nurses, community pharmacists and health managers, with tailored training to meet the needs of each work group.

Keywords: antimicrobial resistance, health care professionals, education

Bevezetés

*Antibiotikum*nak a mindennapos szóhasználatban a mikroorganizmusok által termelt olyan baktériumellenes vegyületeket nevezzük, amelyek fertőzések gyógyításában vagy megelőzésében alkalmazhatók. Mára közbülső soroljuk a természetes vegyületek szintetikus és félszintetikus változatait, valamint a baktériumellenes *kemoterápiás szereket* is. Habár a mycobacteriumok is baktériumok, a fertőzéseik kezelésére szolgáló hatóanyagokat az eltérő klinikum okán hagyományosan *antituberkulotikumoknak* hívjuk. A gombákra ható vegyületeket viszont annak ellenére, hogy hatásmechanizmusai, farmakokinetikai és farmakodinamikai jellemzőik ugyanazok, *antimikotikumként* tartjuk számon. Teljesen más típusú és hatású vegyületek viszont a vírusok és endoparaziták ellen hatékony gyógyszerek.

Az első antibakteriális gyógyszervegyület, a Salvarsan felfedezése, 1910 óta eltelt idő alatt az orvostudomány egyik legsúlyosabb nehézségévé fejlődött az emberi (és állatgyógyászati) jelentőségű kórokozók antibiotikumokkal szembeni ellenállóképesség (*antimicrobial resistance*, AMR) kifejlődése és egyre rohamosabb terjedése. A penicillin felfedezésekor (1928) még minden – hatásspektruma által lefedett – species érzékeny volt rá, de az első rezisztens törzseket

Ez az írás a BM/25303-1/2023 számú támogatói okirat alapján a BM támogatásával jelent meg.

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

már 1942-ben kimutatták [1], egy évvel azután, hogy az új gyógyszerrel először kezeltek beteg katonákat a világháború észak-afrikai frontján. Ez természetesen *nem a kezelés következménye* volt. Mivel a penicillint termelő *Penicillium notatum* penészgomba már létezett a természetben, évmilliók álltak a velük azonos ökológiai terekben előforduló baktériumok rendelkezésére, hogy a rájuk toxikus hatású hatóanyaggal szemben ellenálló törzseket produkáljanak, majd azok az érzékeny, „vad típusú” eredeti sejtvonalakkal szemben szelekciós előnyt élvezve szaporodjanak olyan közegben, ahol nagy tömegű baktérium együtt fordul elő. Például szennyvízben, talajban, oszló szerves anyagban. Ez a szelekció természetesen felgyorsult, ahogy az antibiotikumokat egyre nagyobb mennyiségben kezdték használni a humán- és az állatorvószakban, valamint prevencióként az állattenyésztésben, és magával hozta, hogy rezisztens, multirezisztens kórokozó nemcsak beteg embertől, de élelmiszerből kiindulva is lehet fertőzés oka. Ezt megelőzendő az Európai Parlament és Tanács elrendelte, hogy antibiotikumot csakis beteg állat gyógyítására szabad használni, prevenció célból csak kivételesen, állatok egyedi kezelése esetén [2].

Klasszikus értelemben tehát gyógyszernek nem nevezhetjük az antibiotikumokat, hiszen – kevés kivételtől eltekintve – nem gyógyítanak meg semmit. Az általánosságban használt *bakteriosztatikus* szerek a baktérium életműködésének valamelyik lépését (pl. fehérje-, folsav-, RNS-szintézis, DNS-replikáció) gátolják reverzibilis módon, aminek hatásaképpen a szaporodása leáll, de az immunrendszer az antigénjeit azonosítva felkészül az idegen organizmus kiküszöbölésére. Ugyan, mivel semmi sem egyértelműen igen/nem a természetben, az ilyen antibiotikumoknak is van rendszerint olyan magas koncentrációjuk, amely elpusztítja a baktériu-

mot, azaz *baktericid* hatást fejt ki, de ezt a magas szintet általában már az emberi szervezet sem képes károsodás nélkül átvészelni.

Természetesen az antibiotikum adását követően az általa termelt, a tüneteket kiváltó virulenciafaktorok, például toxinok további termelése is szünetel, ez a tünetek enyhülését, megszűnését eredményezi. Az antibiotikum szedését azért nem szabad ekkor még abbahagyni, mert a sztatikus hatás megszűntével a még életképes baktérium (vagy gomba!) ismét szaporodni kezd, és a tünetek visszatérnek. De esetleg a kórokozó már rezisztenssé vált a kezeléssel szemben.

Amelyik antibiotikumnál a bakteriosztatikus és -cid koncentráció közel egybeesik, azokat inkább lokálisan, jól körülhatárolt területen, például kenőcs, fül- vagy szemcsepp formájában, illetve a bélből fel nem szívódó hatóanyagokat a tápcsatorna fertőzéseinek kezelésére használják. Van az antibiotikumoknak egy csoportja, amelyik egyáltalán nem sorolható ebbe a cid-sztatikus keretbe. A tankönyvek a bétalaktám szereket baktericidként ismertetik, mert a baktériumok a kezelés közben elpusztulnak. És nem sztatikusak, hiszen a szaporodás nem állítja meg. A sejtfal szintézisét befolyásolva olyan laza szerkezetű peptidoglikánt eredményeznek, ami tágul, ha a baktérium a környezetből vizet vesz fel, majd kipukkad, elpusztul. Ha viszont ezek a szferoplaszt (Gram-negatív) vagy protoplaszt (Gram-pozitív) formák számukra izotóniás közegben vannak, akkor életben maradnak, szaporodnak, működnek. A sejtfaluk regenerálódhat, és ismét visszaalakul az eredeti szabályos sejtfallal rendelkező pálca vagy coccus alak. Ez a ritka megjelenési forma kezelés közben is előfordulhat a mikrobiológiai diagnosztika számára fejtörést okozva [3].

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

Hatás

Az antibiotikumok és antimikotikumok a mikroorganizmus esszenciális komponensei valamelyikének működését befolyásolják, ami által a mikroba elpusztul vagy szaporodása, anyagcseréje leáll. Károsodik a sejtfal szintézise, a membrán működése, a fehérjék, nukleinsavak vagy létfontosságú vegyületek (pl. folsav) képződése. A hatás alapfeltétele, hogy a mikroorganizmusban jelen legyen a hatóanyag célpontja, támadáspontja, amihez kapcsolódva kiváltja az antimikrobás hatást. A riboszómának valamelyik alegységéhez legyen képes reverzibilisen vagy irreverzibilisen kapcsolódni, a sejtfalban vagy a sejtfalszintézis valamelyik lépésében akassza meg a természetes folyamatot, és így tovább (elektrontranszport, pumpa, transzláció, transzkripció...). Ezek megléte, illetőleg hiánya szabja meg az antibiotikum spektrumát, milyen mikrobák okozta fertőzésekkel szemben jöhet szóba felírása. A leggyakoribb antimikotikum-csoportok közül a citoplazmamembránra hatnak, ezáltal a permeabilitási viszonyokat befolyásolják a poliének, az azolok és az allilaminok, a nukleinsav-szintézist gátolják a flucitozin és a grizeofulvin. [4]

Ellenhatás

A mikroorganizmusok antimikrobás szerekkel szembeni rezisztenciája természetes és szerzett lehet. A *természetes rezisztencia* állandó örökletes tulajdonság, specierekre vagy nagyobb rendszertani egységekre jellemző. Esszenciális komponensek vagy biokémiai láncolatok meglétéén alapul a sejtben. A peptidoklikán különbségek okán a benzilpenicillin csakis a Gram-pozitív baktériumok és a Gram-negatív cocciok sejtfalát tudja megbontani, a Gram-negatív pálcák ellenállók vele szemben. A mikroszkópos gombák között a grizeofulvin például csak dermatophytonok ellen aktív, ezáltal olyan gyakori

patogén specierekre, mint a *Candida* vagy *Aspergillus* fajai, teljesen hatástalan. Makrolid poliénekkel (amphotericin B, nystatin, natamycin) szemben természetes rezisztenciával rendelkeznek az ergoszterol helyett más szterol komponensből építkező specierek, mint a *C. lusitanae*, *Trichophyton beigelii*.

Klinikai szempontból a mindenkori problémát a *szerzett antibiotikum-rezisztencia* jelenti. Ez a természetes érzékenységi spektrum örökletes megváltozása egy generáción belül. Jellemzője, hogy egyedi, vagyis ugyanazon a speciesen belül az adott szerrel szemben egyaránt előfordulhatnak rezisztens és érzékeny izolátumok. Ez az, ami *elengedhetetlenné teszi, hogy a célzott antibiotikum-terápiát antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok előzzék meg. Ex juvantibus* alkalmazás esetén fennáll a veszélye, hogy a terápia a gyógyszergyár által megadott indikáció ellenére is hatástalan marad.

Az antimikrobás szerekkel szembeni rezisztencia erősen leegyszerűsítve három fő irányban hat (1. ábra). Az *első mechanizmus* távol tartja az antibiotikumot a fogékony sejtől. A baktérium olyan enzimet termel, amely kémiai úton inaktíválja a hatóanyag molekuláját, lehetőleg még a sejten kívül, mint a penicillináz esetében,

- A hatóanyag elbontása
 - enzim inaktiválás (extra- vagy intra- celluláris)
- A hatásos koncentráció kialakulásának megakadályozása
 - a membrán átjárhatóságának változása
 - aktív kiáramoltatás (efflux)
- Az antibiotikumhatás támadáspontjának védelme
 - a támadáspont módosítása
 - a biokémiai folyamatláncok módosulása

1. ábra. Az antibiotikum-rezisztencia lehetőségei

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

vagy a sejtbe bejutás után. Enzimes inaktiváláson alapulhat az aminoglikozidokkal, a chloramphenicolal szembeni rezisztencia, de előfordul a makrolid antibiotikumokkal, linkozamidokkal szemben is. Az enzimtermelés lehet folyamatos, vagy indukálható módon a szubsztát jelenlétében jelentkező. Az inaktiváló enzimek jellemző szubsztátspektrumúak, a kémiai rokon molekulákat is inaktiválják, ezáltal jellegzetes *keresztrezisztenciát* alakítanak ki a mikroorganizmusban.

A rezisztencia elérésének második módja a baktériumsejten belüli hatásos antibiotikum-szint kialakulásának megelőzése: megakadályozza az antibiotikum-molekula áthatolását a sejtmembránon, vagy a bejutás után egy aktív transzportfolyamat által kiáramoltatja azt. A membránpermeabilitás csökkenése általában több, egymással össze nem függő antibiotikum-csoporttal szembeni társrezisztenciában, multi-rezisztenciában nyilvánul meg. Energiaigényes specifikus effluxfolyamat állhat többek között az erythromycin-, a tetracyclin- vagy a fluorokinolon-rezisztencia hátterében. *Cryptococcus neoformans* azol-polién keresztrezisztenciája a magas ergoszteroltartalomnak köszönhetően kialakuló impermeabilitás eredménye.

Azol típusú szerek az ergoszterol bioszintézisét gátolják, ezáltal fokozódik a membrán permeabilitása. Egyes azolrezisztens *Candida*-törzsekben a lanoszterol-14-alfa-demetiláz enzim aminosav szubsztituált variánsa fordul elő. Az azolrezisztencia a hatóanyag energiaigényes aktív kiáramoltatása, effluxa vagy felvételének gátlása következtében is kialakulhat.

A harmadik védekezési lehetőségre akkor kerül sor, ha az antibiotikum-molekula aktív formában bejutott a sejtbe, és megfelelő transzportfolyamat híján ott hatékony koncentrációt alakított ki. Ilyenkor a rezisztens sejt az antibio-

tikumot támadáspontjának megváltoztatásán keresztül teszi hatástalanná. Jellemző példái ennek a sejtalszintézist katalizáló transzpeptidáz és karboxipeptidáz enzimek, amelyekhez kötődve a penicillin és származékai a peptidoglikán szintézisének elakadását eredményezik. Ezeket az enzimeket ebből következően az angol nyelvű irodalom PBP (*penicillin binding protein*, penicillinkötő fehérje) néven említi. A pneumococcusokban, a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*ban (MRSA) vagy a penicillin-rezisztens gonococcusok jelentős részében a PBP megváltozott szerkezetű formája van jelen, amelyhez a hatóanyag molekulája nem képes kötődni: a baktérium valamennyi penicillin- és cefalosporin-származékkal szemben rezisztenssé válik.

Másik példa a fehérjeszintézist gátló antibiotikumok, például az erythromycin elleni rezisztencia során a támadáspontot jelentő riboszómális RNS kémiai módosítása. A megváltozott szerkezetű riboszóma nem képes megkötni a hatóanyag molekuláját, a bakteriosztatikus hatás elmarad. Ez a típus szintén jellemző keresztrezisztenciában nyilvánul meg a rokon antibiotikumok között [4, 5].

Növekvő alkalmazás – csökkenő hatékonyság

Az antibiotikum-korszak kezdete előtt nem volt célzott kezelési lehetőség a fertőzésekkel szemben. A megelőzésre álltak rendelkezésre – korlátozott – lehetőségek: távolságtartás, fertőtlenítés, korai védőoltás jellegű praktikák, füstölés (ami a cseppfertőzéssel szemben *valóban* hatékony volt), tapasztalati kezelések (penészes kenyérből gyúrt sebtapasz, gyógyfüvek stb.), és a tüneti kezelések formái, de a fertőzés legyűrése szinte teljes mértékben a beteg szervezetére hárult.

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

Ezért terjedtek el viharos gyorsasággal az újabbnál újabb (újabban felfedezett) antimikrobás készítmények a mindennapi kórházi és kórházon kívüli gyakorlatban. A bevezetésük pillanatában gyakorlatilag az összes, alkalmazási spektrumukba tartozó (azaz természetes rezisztenciával nem bíró) kórokozóra hatékony szerrel szemben azonban hamar és egyre gyakrabban ellenálló törzsek jelentek meg. Bizonyos szereknél (pl. a fehérjeszintézist gátló korai antibiotikumok, streptomycin, neomycin, rifampicin) ezt a sejtszótódáskor beálló mutáció, pontmutáció is okozhatta. A gyakorlatban nem ez a mechanizmus, hanem a valahol korábban (akár még azelőtt, hogy az ember felfedezte volna azt a szert, amellyel a természetes környezetben a mikroorganizmusok már réges-rég találkozhattak) kialakult rezisztenciagének, determinánsok ehelyütt nem részletezendő átadódása és terjedése áll. Azt érdemes szem előtt tartani, hogy egy baktérium rendkívül egyszerű szerkezetű képződmény. Olyan elemeket fenntartani, amelyekre nincs működéséhez szüksége, számára megterhelő. Így a megszerzett rezisztenciacsomagok akkor maradnak meg tartósan, ha nélkülük a baktérium hátrányba kerül. Azaz a természetes szelekció, az adott antibiotikum konkrét jelenléte szükséges hozzá [5].

A múlt század derekától kezdődően a gyógyszeripar egyre több új antibiotikum-családot, és azokon belül forradalmian új szereket mutatott be. Ilyenek voltak a félszintetikus penicillinek (pl. az azlocillin, mezlocillin), a cefalosporinok *per os* fajtái, majd 3. generációja, az aminoglikozidok kisebb toxicitású tagjai, vagy a béta-laktamáz-gátlókkal potencírozott kombinációk, a karbapenemek, a glikopeptidek stb. Abban az időben ezeket a szerencsés nyugati országok hatalmas mennyiségben használták, aminek nyomában a rezisztens izolátumok száma meredek emelkedésbe fogott. Ugyanakkor Magyar-

országon és a volt keleti blokk országaiban a gyógyszerpiac zárt volt, a KGST-országok termékein túl jobbra csak egyedi importból lehetett „korszerű” antibiotikumhoz jutni. A László Kórház mint fertőzőkórház egyes osztályai klinikai kipróbálás, „study” részvételével jutottak hozzá az 1980-as évek elején például netilmicinhez vagy ceftriaxonhoz. Abban az időben gyakori volt, hogy a kórház valamelyik intenzív részlegéről vagy belgyógyászati osztályáról az a kérés érkezett a Mikrobiológiai Laboratóriumhoz, hogy ezekre a szerekre is terjesszék ki a súlyos állapotú beteg mintáinak érzékenységi vizsgálatait, mert ha érzékeny lesz, Nyerges professzor úrtól kérnek néhány adaggal a „study” keretéből. Így előállt az a helyzet, hogy a nyugati rezisztenciastatisztikákkal (és az ezekre szabott gyógyszerkezelési javaslatokkal) szemben Magyarországon az egyes kórokozók rezisztenciája elmaradt a „papírformától”. Az 1990-es években a magyar MRSA-ra például még nem volt igaz, hogy csakis glikopeptiddel lehetne kezelni, a törzsek jelentős része továbbra is érzékeny volt más antibiotikumokra, akár clindamycinre vagy co-trimoxazolra is, így akár az olcsóbb és nem toxikus Septrin lehetett a glikopeptidek alternatívája.

Mára Magyarországon is magas számban fordulnak elő a rezisztens izolátumok. Főleg a leg súlyosabb kórházi fertőzéseket okozó speci esek: *S. aureus*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* törzsek körében, és sajnos a leg súlyosabb kórformák, szepszis, pneumónia kezelésénél nehezen nélkülözhető széles spektrumú vegyületekkel (penicillinek, cefalosporinok, karbapenemek, kinolonok, aminoglikozidok, glikopeptidek) szemben [6]. A gyógyszerári forgalomban is elérhető, a járóbeteg-ellátásban előszeretettel (és a mikrobiológiai laboratóriumi hálózat felszámolását követően főleg empirikusan) felírt an-

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

tibiotikumok (fluorokinolonok, tetraciklinek, régebbi makrolidok) rezisztenciája is magasabb a még elfogadható szintnél.

Szelekció

Minél több antibiotikumot használnak a gyógykezelés során, annál több baktérium kényszerül antibiotikumot tartalmazó közegben (pl. emberi, állati szövetekben és testfolyadékokban, valamint a kezelt betegek exkrétumait és szekrétaumait befogadó szennyvizekben) szaporodni. Ez a szelekció előrevetíti a rezisztens sejtvonalak arányának folyamatos növekedését.

Felelősség a jelenért és a jövőért

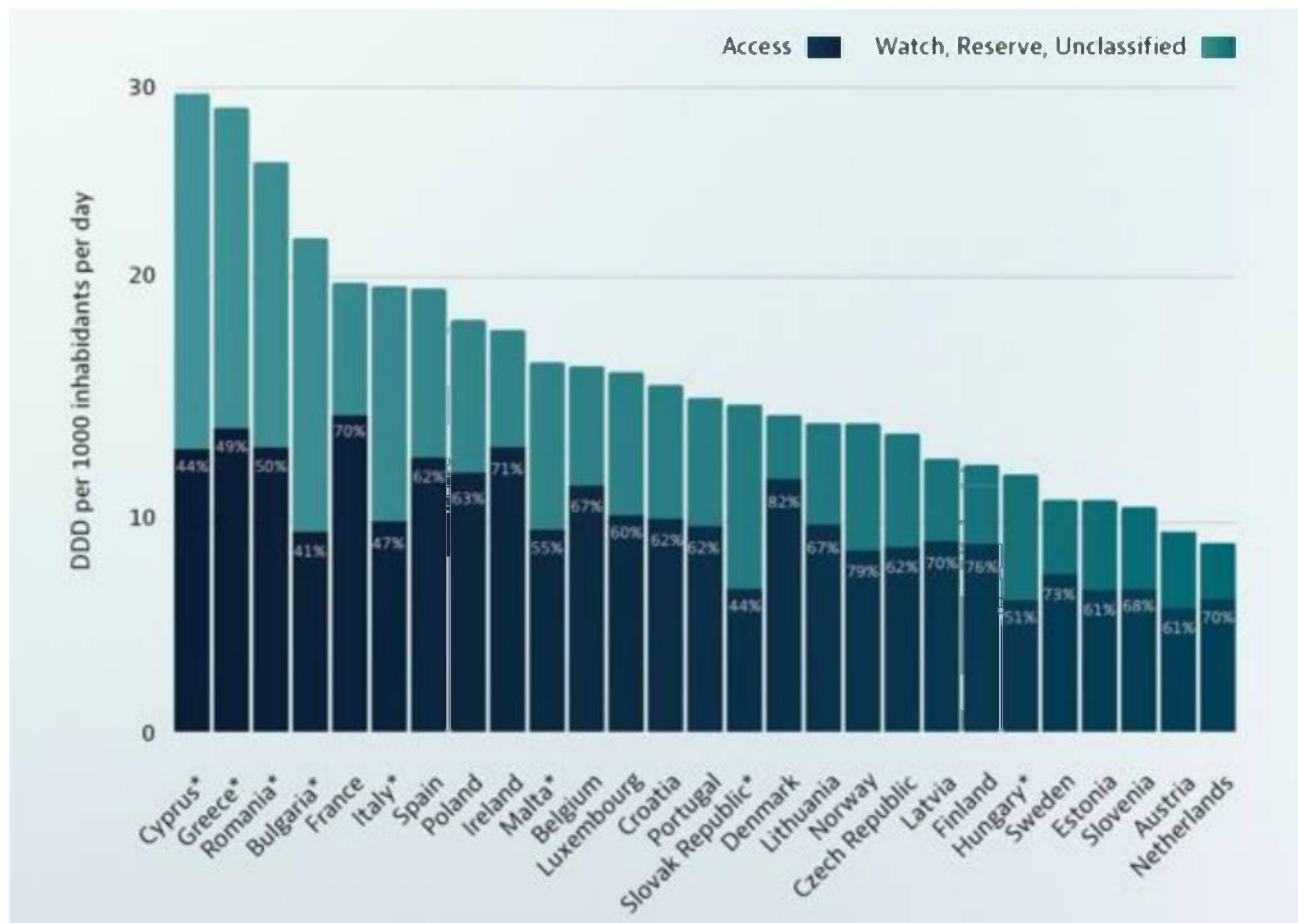
Ha lemondunk az antibiotikumokról (és nem mellékesen a védőoltásokról!), akkor a fertőzések/fertőződések kimenetelét rábízunk a természetre, ahogy az a Neander-völgytől a múlt század közepéig zajlott. Ha tudatos tervezés vagy az indokok számbavétele és megalapozottság nélkül nyúlunk hozzájuk, könnyen kiváltjuk a már rövid távon fellépő hatástalanná válásukat. A *gondoskodó antibiotikum-felhasználás* gyakorlata (*antibiotic stewardship*, amit az antibiotikum-politika helyett a rosszul értelmezhető *policy-politics* áthallás miatt vezettek be) azt célozza, hogy ha kezelni kell, akkor az az optimális módon történjék, és őrizzük meg a most akár életmentő választékot a jövő nemzedékek megmentésére is. Ennek alapja a felírási szokások és a lakossági felvilágosítás kettőssében rejlik. A korszerű felfogás a bizonyítékokon alapuló orvoslás. Minden téren. Ha fertőzésre van gyanú, akkor törekedni kell arra, hogy a kórokozó egyedi érzékenységi spektrumából a beteg minden paraméterét is figyelembe véve a legmegfelelőbbet válasszák. Ennek alapja a megelőző mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálat. Fekvő betegek, járó betegek, gyermek- és

idősotthonok, fegyintézetek lakói kezelésekor egyaránt [7].

Az európai összesítéseket nézve jól látható, hogy az egyes specioseken belül a különböző szerekek szembeni rezisztencia aránya évtizedekre visszamenően azon országokban a legmagasabb, ahol ez nem valósul meg. Ahol vagy azért nem gyakorlat a mikrobiológiára támaszkodni, mert nincs vagy nem könnyen elérhető a széles körű mikrobiológiai szolgáltatás, vagy mert antibiotikumot recept nélkül is kiadnak a beteg (vásárló) rendelésére, azt nem gyógyszernek, hanem árucikknek minősítve. Vagy pedig, mert hiányzik az a szemlélet, ami a helyes gyakorlat irányába terelné az orvosokat. Az antimikrobás rezisztencia a becslések szerint 2019-ben összesen 1,27 millió halálesetért volt közvetlenül felelős, és 4,95 millió halálesethez járult hozzá világszerte [8].

A 2. ábra az egyes európai országok antibiotikum-felhasználási adatait mutatja ezer lakosra vonatkoztatott DDD (*defined daily dose*, napi kezelési adag) bontásban. Ezek szerint a hagyományosan antibiotikum-túlfogyasztóként ismert mediterrán térségbeli országok közel háromszoros mértékben múlják felül az optimálisan elfogadott Hollandia és Ausztria mennyiségi értékeit. Magyarország az összefogyasztás tekintetében kedvező helyet foglal el, viszont az antibiotikum-csoportok tekintetében az arányok rosszak [9]. Továbbá elmaradunk a WHO által kitűzött céltól, hogy az antibiotikumok legalább 60%-a az „elérhető, hozzáférhető” kategóriába essen.

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely



2. ábra. Európai országok teljes antibiotikum-felhasználása, ECDC, 2020 [9]

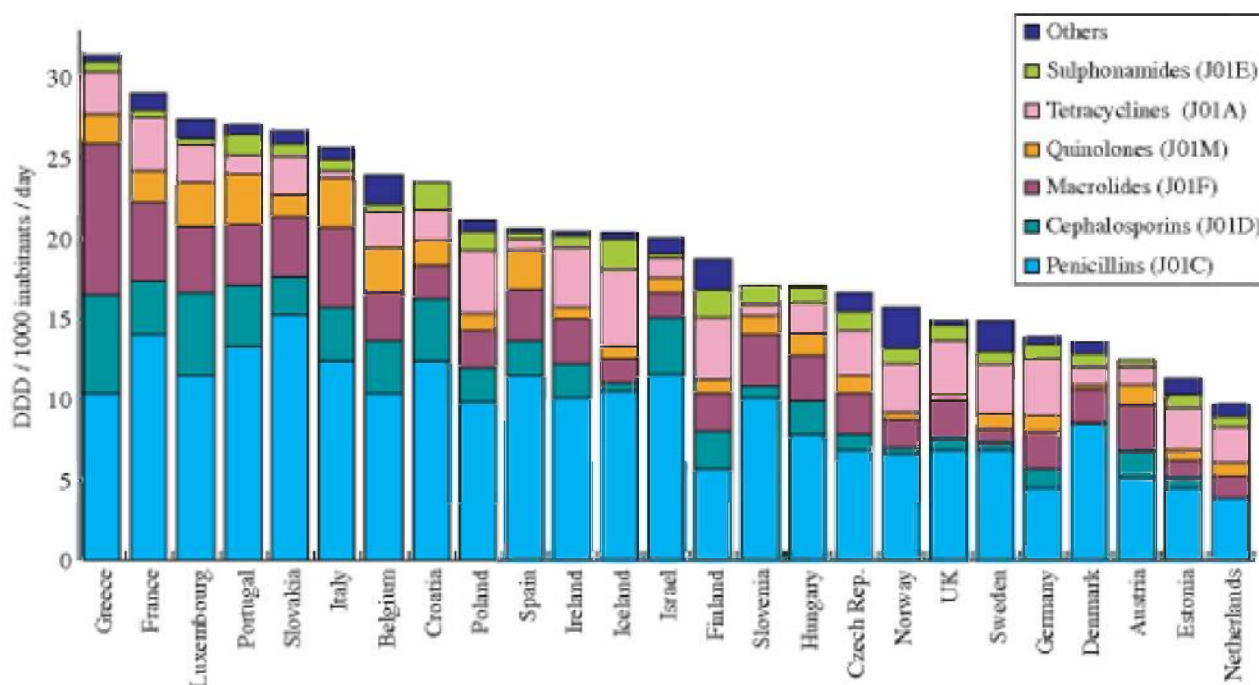
Némileg rosszabb helyen, de még a „középmezőnyben” van hazánk az alapellátásban felírt antibiotikumok mennyiségét tekintve (3. ábra) [10]. Itt az antibiotikum-típusok közötti arányok kedvezőtlenek. A gyakorlatban rögzült gyógyszerfelírási szokások, és jelentős mértékben a mikrobiológiai diagnosztika mellőzése (illetve elérhetetlensége) miatt túlságosan magas a penicillinek, tetraciklinek és a fluorokinolonok aránya. Jellemzően itt is vezet Hollandia, ahol antibiotikumot csakis mikrobiológiai eredményre támaszkodva írhatnak fel, ezzel biztosítva a célzott kezelést, a biztos hatást, szemben a számos mellékhatást és nemkívánt követke-

ményt magában hordozó empirikus kezeléssel [11].

Évtizedek óta, amióta az AMR nemzetközi *surveillance* folyik, látható, hogy a pazarló antibiotikum-felhasználási gyakorlatot folytató országokban magasabb a rezisztencia aránya is [11, 12]. Ez az összefüggés még szorosabb, ha az alapellátást, illetve az antibiotikumokat szabadforgalmi árucikként tekintő országok adatait nézzük.

Sokatmondó az MRSA gyakoriságbéli különbsége [12]. A két szomszédos németalföldi állam, Belgium és Hollandia különbözik abban, hogy

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely



3. ábra. Antibiotikum-felhasználás Európában az alapellátásban [10]

Belgiumban orvosi rendelvény nélkül lehet antibiotikumot vásárolni, valamint a mikrobiológiai diagnosztika központosítva van, ellenben Hollandiában minden kórház saját mikrobiológiai laboratóriuma folyamatos hozzáférést biztosít a diagnosztikához, és antibiotikumot csak is mikrobiológiai megalapozottsággal lehet rendelni (4. ábra). Az MRSA előfordulása Hollandiában 1% alatti, míg Belgiumban többszöröse, 10 és 25% közé esik, habár egy évtized alatt jelentősen csökkent a szabályozás változásának köszönhetően.

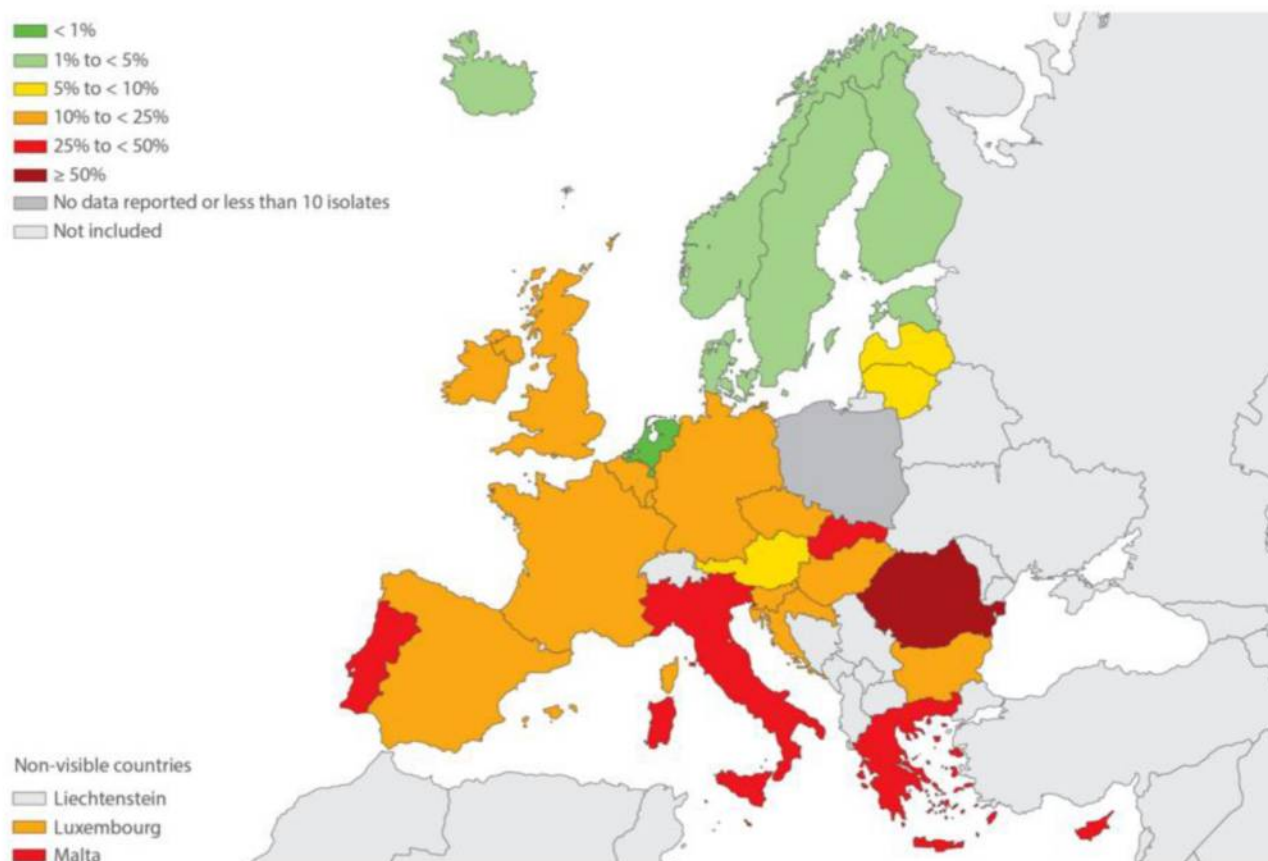
Képzés, továbbképzés, ismeretterjesztés

A szakemberek felkészítése és későbbi rendszeres továbbképzése a fertőző betegségek kimutatása, megelőzése és gyógyítása terén a felsőoktatási intézmények feladata. Emellett egyre sürgetőbb, hogy a lakosság körében jellemző tá-

jékoztatlanságot központilag szervezett felvilágosító kampányokkal oldják [13].

Felismerve a multirezisztens kórokozók fokozódó előfordulásában rejlő veszélyeket, a Health Care Without Harm (HCWH) Europe, az EU kórházainak, egészségügyi szakembereinek és vezetőinek ezreit összefogó hálózat nyolc EU-tagállam részvételével közös oktatási-továbbképzési programot indított. Az AMR EDUCare projekt célja, hogy bővítse az egészségügyi dolgozók antimikrobás szerek felelős felírásával és az antimikrobás hulladék kezelésével kapcsolatos ismereteit, valamint fejlessze az egészségügyi szakemberek kommunikációs készségeit. Az elérendő cél a rezisztens törzsek terjedésének megállítása, és ennek érdekében az egészségügyi dolgozók és a betegek közötti együttműködés kialakítása [14].

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely



4. ábra. Methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* gyakorisága invazív betegmintákból, EU/EAA, 2014 [12]

A képzés orvosok, ápolók, gyógyszerészek és egészségügyi menedzserek számára készít munkakörükre szabott oktatási csomagokat. A képzések kidolgozása európai és nemzeti egészségügyi szakmai szövetségekkel együttműködve történik. A kurzusok online oktatási platformon lesznek elérhetők hét nyelven: angolul, spanyolul, portugálul, olaszul, görögül, magyarul és litvánul. A projektben részt vevő országokban jelenléti tanfolyamok is várhatók képzett oktatók vezetésével.

Az antimikrobás szerek túlzott, inadekvát és helytelen használata felgyorsítja az AMR kialakulását és terjedését a szelekciós nyomás révén. Hozzájárulnak ehhez a környezetbe kerülő an-

tibiotikum-maradványok is [15], a gyógyszer-gyárakban az előállítás során keletkező melléktermékek, az egészségügyben keletkező hulladék nem megfelelő kezelése, valamint a kezelés közben a széklettel és vizelettel aktív formában ürülő gyógyszerek [16]. Az AMR EDUCare projekt ezekre a tényezőkre összpontosít.

Az egészségügyi dolgozók AMR ismeretei

Az ECDC 2019-ben felmérte az egészségügyi dolgozók antibiotikum-rezisztenciával kapcsolatos ismereteit [17]. A felmérés a COM-B viselkedésmódel alapján (capability, opportunity, motivation – behaviour; képességek, lehetőségek, motiváció – viselkedés), mely segít, hogy

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

egy viselkedésmódosító beavatkozás hatékony legyen [18]. A felmérésben 30 országból összesen 18506 fő vett részt. Magyarországból 378-an töltötték ki az online kérdőívet, a résztvevők 49%-a ápoló volt, 28%-a orvos, 3%-a gyógyszerész, és 12% egyéb felsőfokú végzettséggel rendelkezett. A kérdőívben szerepeltek antibiotikum-rezisztenciával, az „Egy Egészség” célkitűzéssel és infekciókontrollal kapcsolatos tudásszintet felmérő kérdések, valamint a kérdőív felmérte azokat a lehetőségeket is, amelyek elősegítik vagy akadályozzák az AMR megelőzése és ellenőrzése szempontjából fontos releváns magatartásokat (pl. hatásos kézmosási technikák, hozzáférés a fertőzésekkel kapcsolatos iránymutatásokhoz). Emellett az egészségügyi dolgozók motivációit is vizsgálták, többek között a betegek és a nyilvánosság bevonásával kapcsolatosan.

Bár az eredmények azt sugallták, hogy az egészségügyi dolgozók tudása Európa-szerte magas a vizsgált témákban, a felmérés során kulcsfontosságú szempontokat azonosítottak, amelyek segíthetnek jobban megérteni az AMR oktatása helyzetét Európában. Viszonylag alacsony volt a helyes választ adók aránya a következő kérdéseknél: „Egészséges személyek hordozhatnak antibiotikum-rezisztens baktériumokat” és „Az antibiotikum-rezisztens baktériumok emberről emberre terjedhetnek” 88%, illetve 87%. A többi kérdés, amelyekre a legnagyobb arányban adtak helyes választ (>95%), összhangban van az EU-ban több éve hirdetett kulcsfontosságú üzenetekkel, mint például hogy az antibiotikumok hatástalanok a vírusokkal szemben, vagy hogy hosszú távon az antibiotikumok elveszíthetik hatásosságukat, ha nem megfelelően/szükségtelenül használják őket. A fennmaradó kérdésekkel érintett témákat eddig nem népszerűsítették aktívan, és fontolóra lehet venni a jövőbeli kampányoknál.

Azon válaszadók 92%-a, akik közvetlenül érintettek a betegellátásban vagy gyógyszerfelírásban, egyetértett vagy határozottan egyetértett azzal, hogy kapcsolat van az antibiotikumok felírása/kiadása/beadása és az antibiotikum-rezisztens baktériumok megjelenése és terjedése között, viszont érdekes módon csak 63%-uk értett egyet azzal, hogy neki magának kulcsszerepe lehet az antibiotikum-rezisztencia kontrolljában.

Az összes válaszadó 55%-a több információt igényelne az antibiotikum-rezisztenciáról, 47% az emberek, állatok és a környezet egészségének kapcsolatáról, 42% az antibiotikumok használatáról.

A felmérésben részt vevő egészségügyi dolgozók közül az orvosok érték el a legmagasabb pontszámot, az oktatásban és képzésben levő különbségek, valamint a fertőzések kezelésében fennálló szakmai felelősség okán. A felmérés országonként is nagy eltéréseket mutatott, mely szintén összefügghet a különböző oktatási megközelítésekkel és az antibiotikum-stewardship helyi gyakorlatával. A jelenlegi bizonyítékok arra utalnak, hogy Görögországban, Magyarországon és Olaszországban a legalacsonyabb az AMR-rel kapcsolatos ismeretek aránya az egészségügyi dolgozók körében.

Felmérés az AMR oktatásának hatékonyságáról

Habár számos online oktatási anyag létezik, európai standardok nincsenek az AMR beépítésére az egészségügyi képzésekbe [6]. Alap lehet ehhez a WHO kompetencia-keretrendszere [7]. Fontos, hogy igazodjon az egészségügyi szakterületek eltérő oktatási igényeihez, és hogy minden egészségügyi dolgozó számára elérhető legyen, ne csak azoknak, akik a terápiát elrendelik.

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

A betegek tájékoztatásában az ápolók töltenek be kulcsszerepet, így a legnagyobb számban őket célozza az oktatási program. Az infekciókontroll ismerete az egészségügyi menedzserek körében riasztóan alacsony, tekintettel a vezetésben, a menedzsmentben betöltött szerepükre ők is a program célközönsége.

További gond, hogy a jelenlegi AMR-oktatás nem tartalmazza az „Egy Egészség” megközelítések integrálását az általános egészségügyi oktatásba az alapképzéstől a posztgraduális és a továbbképzésekig.

Magyarországon az utolsó éves orvostanhallgatók körében végzett reprezentatív, 29 országra kiterjedő európai felmérés eredményei arra utalnak, hogy a magyar orvostanhallgatók nem érzik úgy, hogy az orvosi egyetemen megszerzett tudásuk felkészítette őket az antibiotikumok megfelelő felírására [19].

Célok

Az AMR egy határokon átnyúló probléma, ezért logikus, hogy az országok együttműködjenek és részt vegyenek az információmegosztásban. A projekt célja, hogy pótolja az egészségügyi dolgozók körében az antimikrobás szerek felelős felírásával és az antimikrobás hulladék kezelésével kapcsolatos ismeretek és készségek hiányosságait mind a klinikai, mind a nem klinikai személyzetet célozva. Emellett célja, hogy fejlessze az egészségügyi szakemberek kommunikációs készségeit is, hogy támogatást tudjanak nyújtani a betegeknek, és jobban tudják kezelni az antimikrobás szerek felírásával kapcsolatos elvárásokat, összhangban a WHO AMR-re vonatkozó globális cselekvési tervének [20] első célkitűzésével: a tudatosság növelése az AMR-rel kapcsolatban és az AMR megértésének javítása hatékony kommunikáció, oktatás és képzés révén.

A projekt konkrét célközönsége: orvosok (főleg alapellátásban dolgozók), ápolók, gyógyszerészek és egészségügyi menedzserek. Cél lenne annak az optimális állapotnak a megközelítése, hogy antibiotikumot csak infektológus bevonásával, mikrobiológiai vizsgálattal alátámasztva lehessen rendelni, ezáltal elkerülhetővé válnak az inadekvát antibiotikum-fogyasztásból eredő szelekciós terhelések, főleg a területi ellátásban.

A projekt hat EU-tagállamot céloz meg (Spanyolország, Portugália, Olaszország, Görögország, Magyarország és Litvánia), ahol az AMR előfordulása különösen magas, és ahol hiányosak az AMR megelőzésére vonatkozó képzési programok.

A projekt további célja, hogy a kifejlesztett oktatási anyagok beépüljenek az egészségügyi dolgozók folyamatos továbbképzésébe is.



5. ábra. Az AMR EDUCare program céljai

A kidolgozott oktatási témák

Az AMR EDUCare projekt szakértői az alábbi témákban dolgoznak ki oktatási anyagokat:

- Az antimikrobás szerek felírásával kapcsolatos ismeretek és készségek fejlesztése.
- Az antimikrobás hulladék kezelésével kapcsolatos ismeretek és készségek fejlesztése.
- Kommunikációs készségek fejlesztése a betegek és hozzátartozóik támogatására az antimikrobás szerek felelős használatának elősegítése érdekében (5. ábra).

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

Az antimikrobás szerek felírásának optimalizálására irányuló kurzus mind az orvosok és gyógyszerészek, mind az ápolók és az egészségügyi vezetők számára külön-külön modulokat fog tartalmazni. Az orvosok és gyógyszerészek képzési programja részletesen foglalkozik az antimikrobás rezisztenciával és az antibiotikumokkal, valamint a különböző fertőzésekkel, mint például a légúti, húgyúti, bőr- és lágyrészfertőzések, valamint külön modult kapnak a gyermekkori fertőzések. Emellett hangsúlyt kap a mikrobiológiai eredmények értelmezése és az orvosok és gyógyszerészek szerepe az antimikrobás *stewardship*ben. Az ápolók képzési programjában az antimikrobás rezisztencia és az antibiotikumok témája mellett megjelenik az ápolók szerepe a fertőzések megelőzésében és kezelésében és az antimikrobás *stewardship*ben. A vezetők képzési programja az antimikrobás rezisztenciáról és antibiotikumokról való oktatás mellett az egészségügyi alapellátás vezetőinek szerepét hangsúlyozza az antimikrobás szerek helyes használatában.

Az „Antimikrobás hulladékok kezelése” kurzus moduljai által lefedett témák többek között az antimikrobás hulladékok minimalizálási lehetőségei, elérhető technológiák az egészségügyi hulladékok kezelésére, kritikus ellenőrzési pontok az antimikrobás hulladék életciklusa alatt, a zöldbeszerzés hangsúlyozása, környezetbarát gyakorlatok elsajátítása, valamint a digitális megoldások alkalmazása az antimikrobás hulladékok hatékony kezelésére.

A „Betegek együttműködésének javítása a hatékony kommunikáció révén” kurzus moduljai különböző életkorú betegek számára kínálnak támogatást. Az első modul a fiatal felnőttekkel való kommunikációról szól, akiknek sajátos igényei és kommunikációs preferenciái lehetnek. A nagyközönség modulja magában foglalja

a szülőket és az egészségügyi dolgozókat is a gyermekgyógyászati ellátásban, hangsúlyozva a családi kommunikáció fontosságát a gyógyulási folyamatban. Végül, az idősekre koncentrááló modul segít az egészségügyi szakembereknek hatékonyan kommunikálni az időskorú betegekkel, figyelembe véve az esetleges halláskárosodást vagy más, korral járó kommunikációs kihívásokat is.

Oktatásmódszertan

Az oktatásmódszertan kidolgozása a választott online oktatási platformmal együttműködésben történik.

A tananyag többféle módon kerül bemutatásra a különböző tanulási típusok és a tanulók tanulási preferenciáinak figyelembevételével: írott összefoglalók, stratégiaileg szegmentált videós előadások és infografikák formájában.

A kurzusfolyamaton tanulási útvonalak vezetnek végig a tanulókat a különböző tanulói igényeknek megfelelően, biztosítva a könnyű eligazodást abban az esetben is, ha nem lineárisan haladnak a tananyagban.

Az egyes videókat követő kvízkérdések aktívan bevonják a tanulókat, míg az időközönként ismétlődő algoritmus lehetővé teszi a tanulók számára, hogy a tudás a hosszú távú memóriába kerüljön. A szakaszos/időközönkénti ismétlés egy bizonyítékokon alapuló tanulási technika, amelyet a nyelvoktatásban már régóta alkalmaznak. Lényege, hogy egyre hosszabb időközönként idézzük fel a korábban megtanult anyagot [21].

A tananyagokhoz kérdésbank fog csatlakozni, mely lehetővé teszi az azonnali visszacsatolást és a helyes válaszok megerősítését.

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

A kurzusok az online oktatási platformon hét nyelven lesznek elérhetők: angolul, spanyolul, portugálul, olaszul, görögül, magyarul és litvánul. A projektben részt vevő országokban további, személyes és online oktatások is várhatóak képzett oktatók vezetésével.

A projekt résztvevői

A projekt az EU4H anyagi támogatásával valósul meg. A projekt vezetője Erik Ruiz, a Health Care Without Harm (HCWH) Europe munkatársa. A projektben közreműködő intézmények: Andalusian Health Service (SAS), Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI), ISGlobal, Hospital Clínic de Barcelona (HCB), Instituto Universitário de Lisboa (ISCTE), University of Florence (UNIFI), National Kapodistrian University of Athens (NKUA), Lithuanian University of Health Sciences (LSMU), European Quality and Safety in Family Practice (EQUIP), European Connected Health Alliance (ECHAAlliance), European Health Management Association (EHMA), European Health Management Association (EHMA), Magyarországról a Magyar Egészségügyi Menedzsment Társaság (MEMT), az Országos Kórházi Főigazgatóság (OKFŐ) és a Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara (MESZK).

A projekt keretében kifejlesztett oktatási anyagok a projekt weboldalán is elérhetők:

www.amreducare.eu



Források

[1] Rammelkamp CH, Maxon T: Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Exp Biol Med* (Maywood). 1942; 51: 386-389.

[2] Az Európai Parlament és a Tanács (EU) 2019/6 rendelete (2018. december 11.) az állatgyógyászati készítményekről és a 2001/82/ek irányelv hatályon kívül helyezéséről.

Chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HU/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006

[3] Horváth A, Barcs I, Molnár J et al: Rendhagyó morfológiájú *Escherichia coli* gyors azonosítása szep-tikus állapotú beteg hemokultúrájából fluoreszcens in situ hibridizációval. *Infektol Klin Mikrobiol*. 2007; 14: 117-120.

[4] Barcs I: *Az antibiotikum-érzékenység és -rezisztencia*. Mikrobiológiai Füzetek – 2. Budapest, Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, 2009. <https://fertozesekrol.hu/konyvespolcra/szabadonletoltheto/az-antibiotikum-rezisztencia/>

[5] Barcs I, Szalka A: *Mikrobiológia. Fertőző gondolatok*. Budapest, Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, 2013. 387-402. <https://fertozesekrol.hu/konyvespolcra/mikrobiologia-fertozo-gondolatok/>

[6] Országos Epidemiológiai Központ: *A hazai mikrobiológiai surveillance antibiotikum rezisztencia eredményei*. <http://oek.hu/oek.web?to=2479&nid=505&pid=1&ang=hun>

[7] Prinz Gy: Gondoskodó antibiotikum-alkalmazás. In Barcs I (szerk): *Egészségesen gyógyulni. A centripetális infekciókontroll kézikönyve*. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2019. 490-497.

[8] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399(10325): 629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

Nemzetközi együttműködéssel az antibiotikum-rezisztencia visszaszorításáért – AMR EDUCare – Barcs István, Farkas Szilvia Aszalós Zoltán Albert, Krizsán Gergely

[9] ECDC:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infographic-total-antibiotic-consumption-humans>

[10] Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S et al: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 58(2): 401-407. Doi: 10.1093/JAC/DKL188 Corpus ID: 14670025 <https://www.semanticscholar.org/paper/European-Surveillance-of-Antimicrobial-Consumption-Ferech-Coe-nen/41a640f761ec7fd1f20009b5b02d36e02bc7b3bc/figure/1>

[11] Barcs I: Van-e szükség klinikai mikrobiológusokra? *Lege Artis Medicinae.* 2013; 23(7-8): 344-349.

[12] European Centre for Disease Prevention and Control: *Percentage (%) of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA, 2014.* <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/percentage-invasive-isolates-resistant-meticillin-mrsa-country-eueea-2014>

Aszalós Albert Zoltán, projektmenedzser

Levelezési cím:

albert.aszalos@memt.hu

Szívesen adunk helyt véleményeknek, hozzászólásoknak, kiegészítéseknek. Ezeket a Szerzőnek és/vagy a Szerkesztőbizottság tagjainak válaszával szintén közrebocsátjuk.

Hitek és tévhitek nélküli oldal

fertozesekrol.hu

A fertőző betegségek okai, megelőzése, felismerése, gyógyítása.



A QR-kód segítségével honlapcímeket, közösségi portálok linkjeit, szövegeket, telefonszámokat, videókat, e-mail címeket vagy akár események információit is gyorsan megtekinthetjük. Egy QR-kód-olvasó programmal másodpercek alatt leolvashatjuk és menthetjük az adott információt. Ez a kódolvasó már sok telefonba előre telepítve van, de számtalan jobbnál jobb változatot le is tudunk tölteni ingyenesen.

Bővebben: https://www.hogyan kell.hu/A_QR-k%C3%B3d_t_leolvasni