

# **Antibiotikum terápia és sürgősségi ellátás**

*Ludwig Endre*

*ESZSZK, Semmelweis Egyetem,  
Budapest*

# **Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality**

Zahar JR et al: Crit Care Med 2011 39, 1886-95

**Retrospektív vizsgálat, 12 intenzív osztály 10 évi adatai, összesen 3588 eset**

	<b>letalitás</b>
<b>Otthon szerzett súlyos sepsis (n=1562)</b>	<b>24,6 %</b>
<b>Kórházban szerzett súlyos sepsis (n=1432)</b>	<b>33,9 %</b>
<b>ITO-n kialakult súlyos sepsis (n=1012)</b>	<b>39 %</b>

# Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality

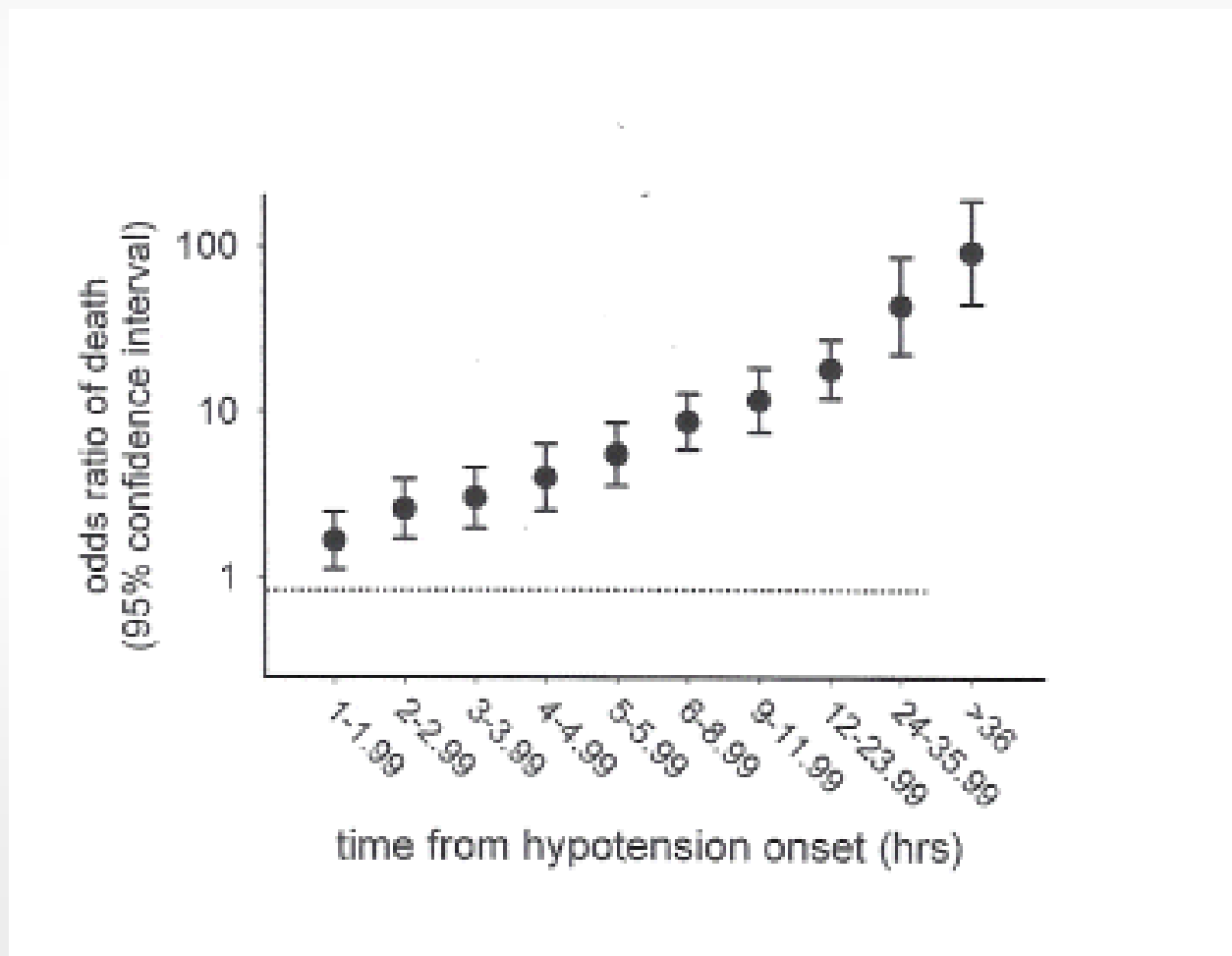
Zahar Jr et al: Crit Care Med 2011 39, 1886-95

- 1. Standardizálva a betegeket állapotuk súlyossága  
életkor, SAPS, SOFA score, szervi elégtelenség, septikus shock  
alapján  
a kimenetelt a kórokozó típusa és az infekció helye nem befolyásolta*
- 2. A korán (a diagnózis napján) bevezetett hatékony antibiotikum  
terápia mind a három vizsgált beteg csoportban alacsonyabb  
halálozással járt mint a később kezdett vagy inadekvát  
antibiotikum kezelés*
- 3. A halálos kimenetel rizikója szignifikánsan csökken hatékony  
antibiotikum kezelésnél*

otthon szerzett súlyos sepsis esetén	0,64
kórházban szerzett súlyos sepsis esetén	0,72
ITO-n szerzett súlyos sepsis esetén	0,79

**A halálozás valószínűségének emelkedése 7,6 % óránként az antibiotikum terápia bevezetésének késésével, a hypotensio kialakulása után**

**Kumar A et al Crit Care Med 2006, 34, 1589**



# Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour

Ferrer R et al *Crit Care Med* 2014; 42:1749–1755

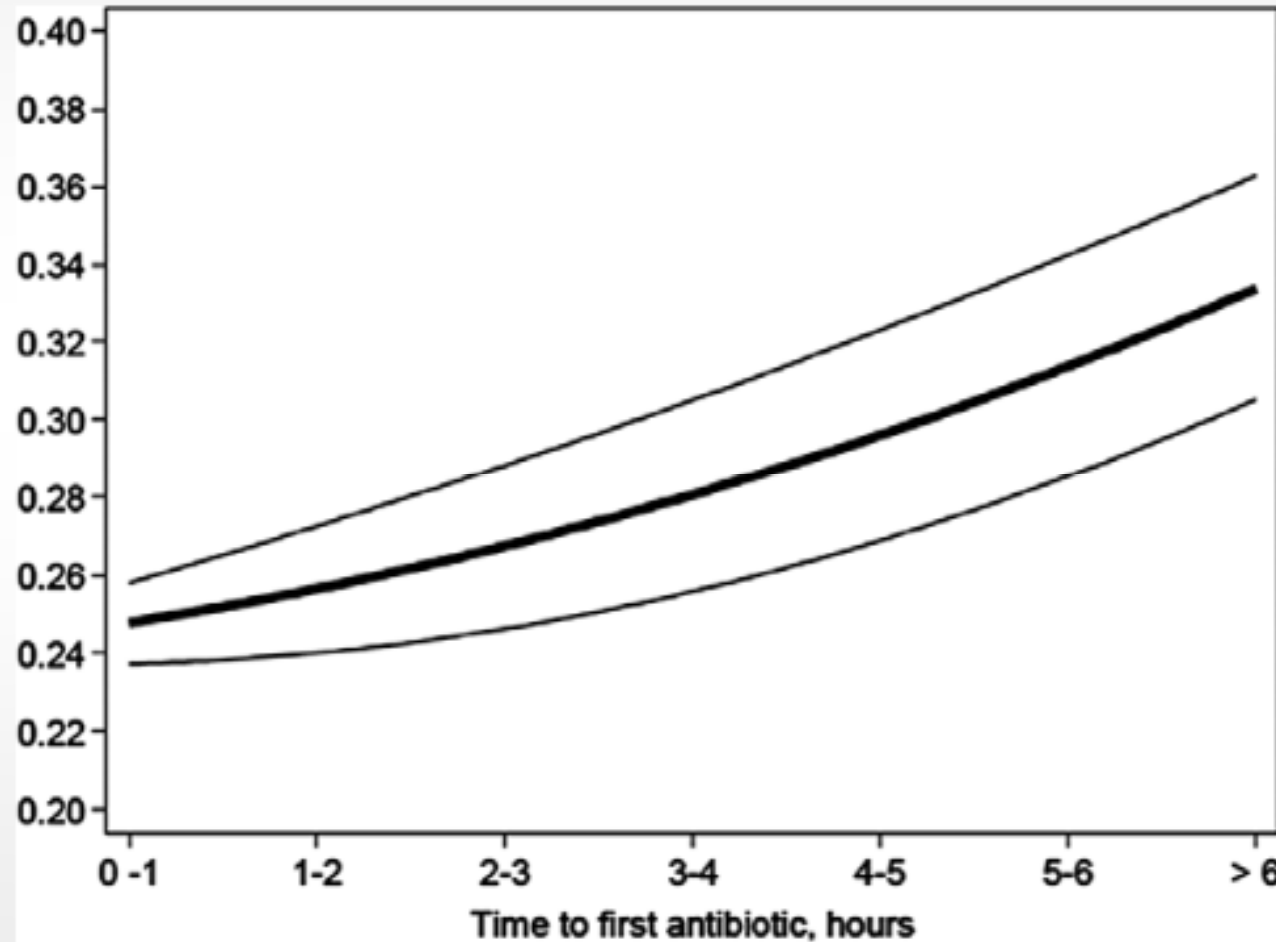
**17990 beteg súlyos sepsis, septikus shock**  
**Ab terápia kezdés ideje szerinti kórházi letalitás**

<b>0-1 h</b>	<b>32,0%</b>
1-2 h	28,1
2-3 h	28,6
3-4 h	29,8
4-5 h	32,5
5-6 h	36,6
>6 h	39,6

Megjegyzés: az adott antibiotikum terápia hatékonyságára nincs adat

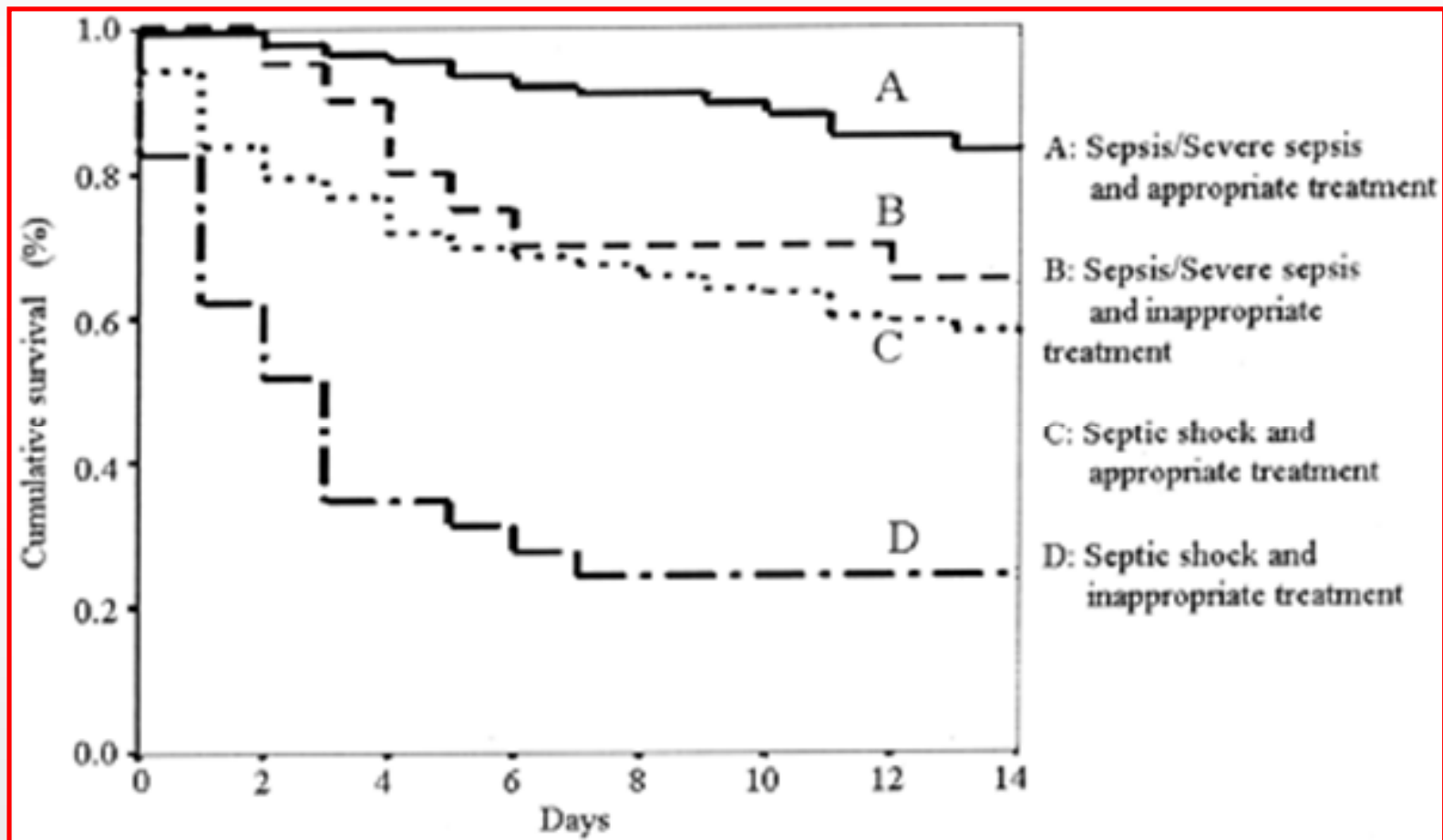
# Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour

Ferrer R et al, *Crit Care Med* 2014; 42:1749–1755



Várható letalitás az idő függvényében

# Inadequate antibiotic therapy: a risk factor for mortality



# **Időfaktor: azonnal, illetve késői ITO elhelyezés pneumonia miatt**

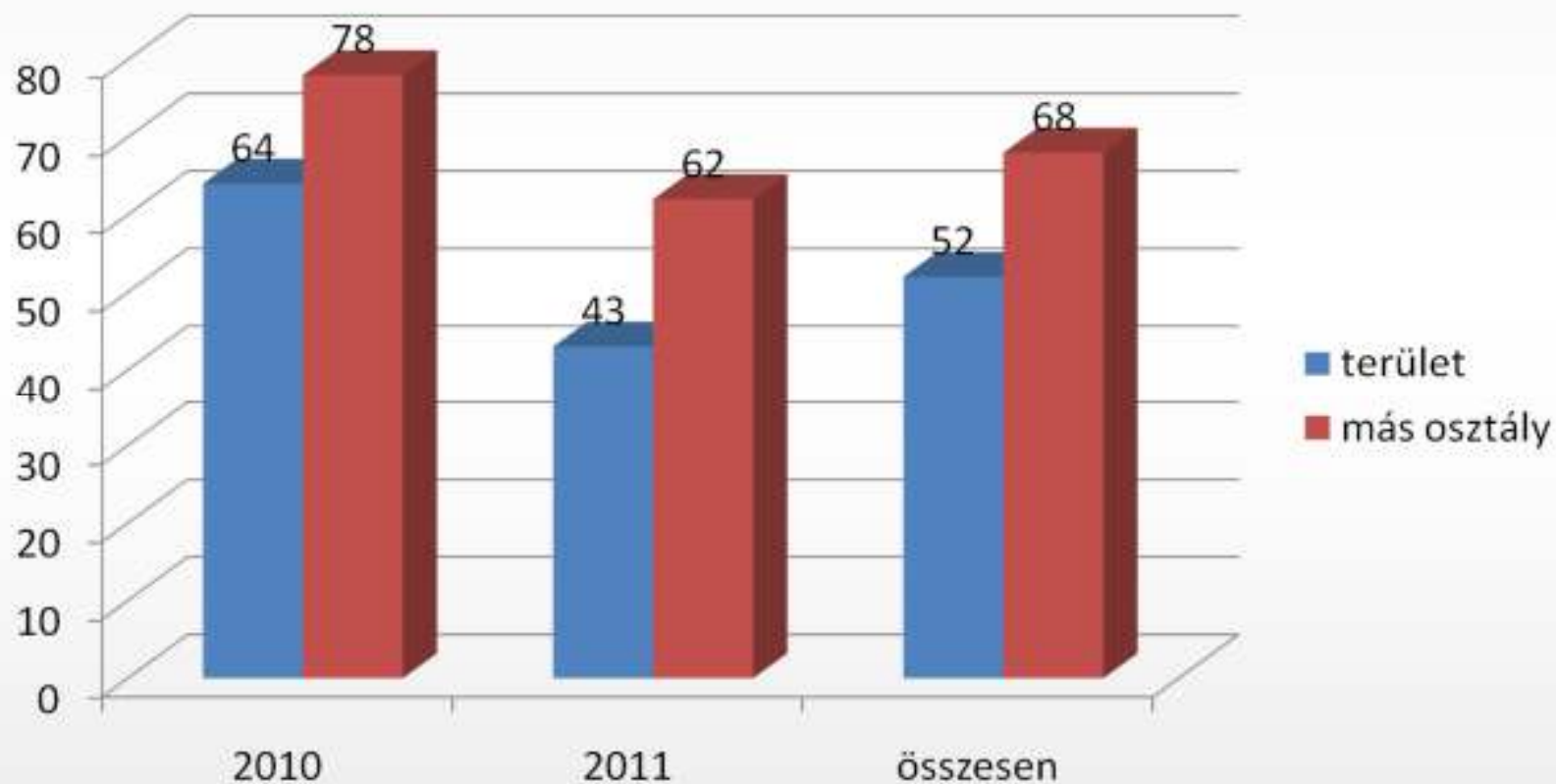
Renaud et al: Crit Care Med 2009 37, 2867

- **Sürgősségi osztályra pneumonia miatt felvett betegek, akiknél nem volt evidens az azonnali ITO elhelyezés szükségessége (ATS/IDSA major kritériumok: septikus shock vagy lélegeztetés igénye)**

	<b>azonnali</b>	<b>késői (3 napon belül) áthelyezés</b>
	<b>88 beteg</b>	<b>88</b>
<b>28 napos halálozás</b>	<b>5,7 %</b>	<b>22,7 %</b>
<b>Kezelés időtartama</b>	<b>9</b>	<b>14 nap</b>



## Septikus shock százalékos aránya a területről felvett ill. a más osztályról áthelyezett betegek körében



# Insufficient $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Taccone *et al. Critical Care* 2010, 14:R126

**80 beteg súlyos sepsis, septikus shock (72)**

átlagos APACHE II: 22, SOFA: 8

**Mikrobiológiai diagnózis 56 betegnél (70)**

36 esetben „difficult to treat” kórokozó

(*P. aeruginosa* (n = 18);

*Enterobacter* species (n = 11);

*Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei* and *Morganella morganii* (n = 2 for each);

*Serratia marcescens* (n = 1)).

**Alkalmazott antibiotikumok: meropenem (1g), cefepim (2g), ceftazidim (2g) , pip/tazo (4,5g)**

Vérvételek: 0, 1, 1.5, 4.5, 6 or 8 óra

# Insufficient $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Taccone *et al. Critical Care* 2010, 14:R126

A betegek száma, akik elérték a farmakodinámiás célértéket:

12/16 meropenem	(75%),
5/18 ceftazidime	(28%),
3/19 cefepime,	(16%)
12/27 for piperacillin-tazobactam	(44%).

# **Insufficient $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock**

*Taccone et al. Critical Care 2010, 14:R126*

## **„Conclusions:**

**Serum concentrations of the antibiotic after the first dose were acceptable only for meropenem.**

**Standard dosage regimens for piperacillin-tazobactam, ceftazidime and cefepime may, therefore, be insufficient to empirically cover less susceptible pathogens in the early phase of severe sepsis and septic shock.**

**Therapeutic drug monitoring is necessary to optimize  $\beta$ -lactam concentrations as no clinical or biological variable can predict  $\beta$ -lactam concentrations in this population.”**

## **Megnövekedett vese clearance (ARC)I.**

- kritikus állapotú betegekben az első 5 napban (kivéve azokat, akiknél a sepsis korai vese elégtelenséggel jár) a vese clearance emelkedésével a gyógyszer elimináció is nő**
- egyes vélemények szerint ennek kritériuma  $>160$  ml/min férfiak,  $>150$  ml/min-es clearance nők esetében**
- oka nem egyértelműen tisztázott, de a legfontosabb tényezőnek a megnövekedett perctérfogat tűnik**
- jellemzője, hogy igen jelentős egyéni különbségek észlelhetők**

## **Megnövekedett vese clearance (ARC) II.**

- az esetek többségében hatástalanul alacsony antibiotikum koncentrációt eredményez elsősorban kevésbé érzékeny patogének esetében**
- az egyetlen hatékony terápiás megoldás az antibiotikumok szérumszint monitorozás melletti egyéni dozírozás lenne**
- ennek hiányában béta-laktámok esetében a maximális dózis javasolt**

**Udy AA et al : Clin Pharmacokinetics 2010 49, 1-16**

## **D. Antimicrobialis kezelés**

**1. A hatékony intravénás antimikrobiális kezelést súlyos sepsis (1C) illetve septikus shock (1B) esetén a felismeréstől számított 1 órán belül el kell kezdeni.**

**2a. Széles spektrumú antibiotikumot kell választani: egy vagy több antibiotikumot, melyek valószínűleg hatékonyak a kórokozó baktériumok/gombák ellen, és adekvát koncentrációban jutnak el a feltehető fókuszba (1B)**

2b. Az antimikrobiális kezelést naponta újra kell értékelni különös tekintettel az esetleges deeszkalációra (1B).

3. Az alacsony procalcitonin vagy egyéb biomarker szint segíthet az empirikus antibiotikum terápia leállításában azoknál a betegeknél, akik kezdetben septikusnak tűntek, de végül infekciót nem sikerült igazolni. (2C).

## **D. Antimicrobialis kezelés**

**4a. Kombinált empirikus terápia javasolt neutropeniás betegek súlyos sepsisében ( 2B) és azonál a betegeknél, akiknél nehezen kezelhető multirezisztens kórokozók, mint *P.aeruginosa*, vagy *Acinetobacter spp* jönnek szóba . ( 2B).**

Amennyiben *P.aeruginosa* a kórokozó légzési elégtelenséggel járó súlyos sepsisben vagy septikus shockban, széles-spektrumú béta-laktam +aminoglikozid vagy fluorokinolon kombináció javasolt. (2B).

**Kombinált béta-laktám + makrolid kezelés javasolt septikus shockban bacteriaemiával járó *Streptococcus pneumoniae* infekció esetében ( 2B).**



## D. Antimicrobialis kezelés

### E. Kiindulási góc eradikálása

**1. Ha az infekció góca olyan anatómiai elhelyezkedésű és jellegű, hogy sebészi intervenció szóba jön, a diagnózist minél előbb meg kell erősíteni vagy kizárni és az intervenciónak lehetőleg 12 órán belül meg kell történnie. (1C).**

2. Ha peripancreaticus necrosis a góc, a definitív megoldással célszerű megvárni az életképes illetve elpusztult szövetek demarkálódását. ( 2B).

3. Ha a beavatkozást súlyos septikus betegen kell végrehajtani, a legkisebb megterheléssel járó módszert kell választani (pl percutan drainage, feltárás helyett abscessusban)

4. Ha intravascular eszköz a súlyos sepsis vagy septikus shock forrása, másik eszköz behelyezésével együtt az eszközt azonnal el kell távolítani.

# **Kritikus faktorok**

- **Korai kezdés**
- **In vitro hatékony antibiotikum**
- **Megfelelő dózisban és módon**
- **A súlyosság helyes megítélése és a kezelés helyének helyes megválasztása**
- **Eltávolítható góc felkutatása és eltávolítása 12 órán belül**

# **Mi befolyásolja az antibiotikum választást?**

- **A kórokozó gyors identifikálása (gyors tesztek, direkt festés, NAAT, stb), mely sokszor meghatározza a baktérium antibiotikum érzékenységét**
- **Anamnesztikus adatok, melyek módosítják a klasszikus kórokozó spektrumot illetve érzékenységet**
- **A beteg faktorok (életkor, alapbetegség, állapotának súlyossága)**

# **Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis**

**Johnson MT et al Crit Care Med 2011, 39, 1859**

**Cél: annak vizsgálata, hogy a 90 napon belüli antibiotikum alkalmazás hogyan befolyásolja a Gram-negatív okozta súlyos sepsis és septikus shock kimenetelét**

**Betegek: 754 beteg kórtörténetének analízise az orvosi dokumentáció alapján**

<b>előzetes antibiotikum kezelés</b>	<b>van</b>	<b>nincs</b>
<b>Inadekvát kezelés</b>	<b>45,4 %</b>	<b>21,2 %</b>
<b>kórházi halálozás</b>	<b>51,3 %</b>	<b>34,0 %</b>

## Betegek aránya az alábbi antibiotikumokra érzékeny Gram-negatív kórokozókkal

<b>antibiotikum</b>	<b>előzetes antibiotikum (n=310)</b>	<b>nem volt előzetes antibiotikum (n=444)</b>
<b>Cefepime</b>	<b>71,0 %</b>	<b>93,0 %</b>
<b>Piperacillin/taz.</b>	<b>68,1 %</b>	<b>88,5 %</b>
<b>Imipenem/meropenem</b>	<b>80,0 %</b>	<b>97,5 %</b>
<b>Ciprofloxacín</b>	<b>60,3 %</b>	<b>82,4 %</b>
<b>Gentamicin</b>	<b>73,9 %</b>	<b>92,1 %</b>
<b>Multidrug-rezisztens</b>	<b>37,4 %</b>	<b>11,3 %</b>

# Gram-negatív kórokozók megoszlása

	<b>előzetes antibiotikum (n=310)</b>	<b>nem volt előzetes antibiotikum (n=444)</b>
<i>Escherichia coli</i>	<b>42 (13,5)</b>	<b>190 (42,8)</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<b>73 (23,5)</b>	<b>102 (23,0)</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>72 (23,2)</b>	<b>61 (13,7)</b>
<i>Acinetobacter species</i>	<b>41 (13,2)</b>	<b>22 (5,0)</b>
<b>Polymicrobialis bacteraemia</b>	<b>20 (6,5)</b>	<b>36 (8,1)</b>

## Halálzásra vonatkoztatott független rizikó faktorok

<b>Variable</b>	<b>Esély hányados</b>	<b>95 % Confidence Interval</b>
<b>előzetes antibiotikum kezelés</b>	<b>1,70</b>	<b>1,41-2,06</b>
<b>Vasopressors alkalmazás</b>	<b>1,83</b>	<b>1,47-2,29</b>
<b><i>Pseudomonas</i> infekció</b>	<b>1,75</b>	<b>1,39-2,21</b>
<b>nem megfelelő antibiotikum kezelés</b>	<b>2,03</b>	<b>1,66-2,49</b>
<b>Szerv elégtelenség</b>	<b>1,93</b>	<b>1,73-2,14</b>

# Alapelv

**Súlyos, életveszélyes infekcióban olyan antibiotikum kezelés javasolt, mely legalább 95%-ban hatékony**



## *Streptococcus pneumoniae* izolátumok érzékenysége (OEK 2012)

	ampicillin	ceftriaxon	erythro	levofloxacin
<b>járóbeteg</b>	<b>95,0</b>	<b>97,6</b>	<b>70,5</b>	<b>97,8</b>
<b>fekvőbeteg</b>	<b>94,1</b>	<b>97,6</b>	<b>72,3</b>	<b>95,7</b>
<b>invazív törzs</b>	<b>98,0</b>	<b>100,0</b>	<b>81,3</b>	<b>93,2</b>

## Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough

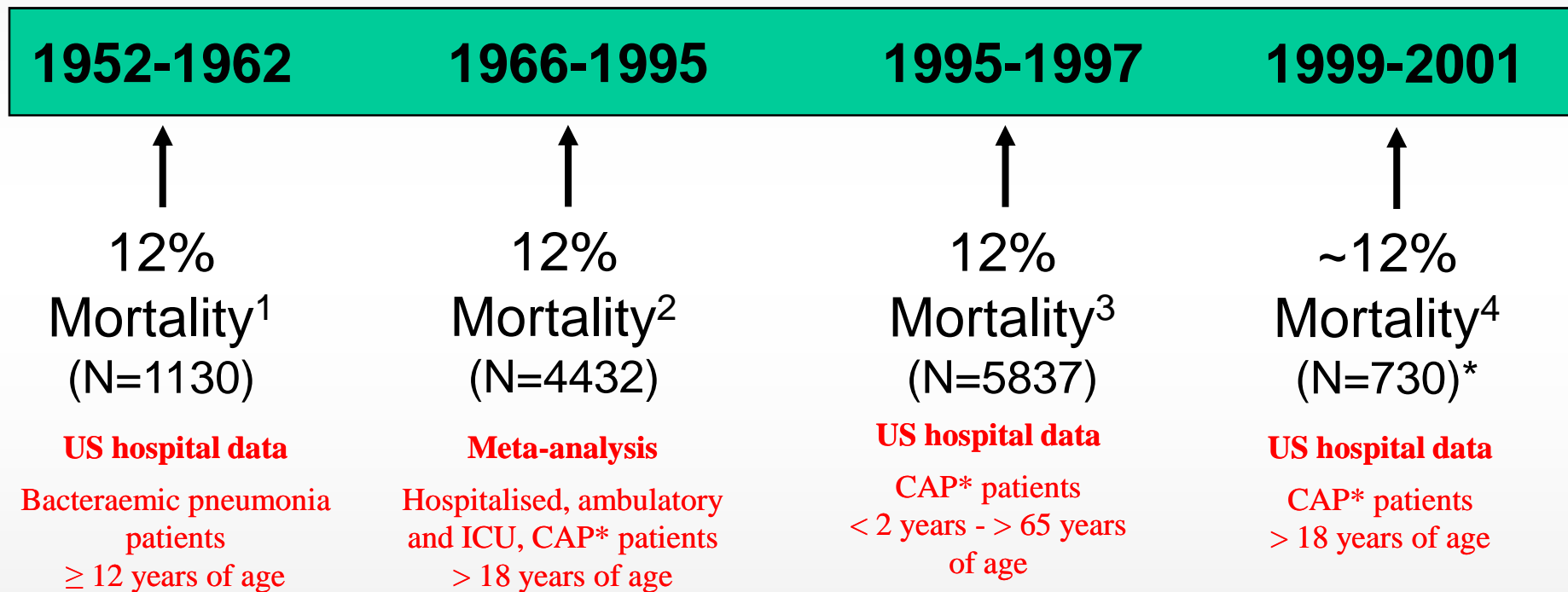
Rodriguez A et al Intensive Care Med 2009, 35, 430

Kórokozó	n	adekvát	inadekvát	halálozás
<i>S. pneumoniae</i>	122	116	6	27

21 beteg halt meg adekvát terápia ellenére

# Mortality From IPD (bacteraemic pneumonia) & CAP Has Remained Constant Over Time

Mixed patient populations in different settings



\*90-day mortality in ICU vs ward patients, with average of 2 rates ~12%

1. Austrian R, Gold J. *Ann Intern Med.* 1964;60:759-776.
2. Fine MJ et al. *JAMA.* 1996;275:134-141.
3. Feikin DR et al. *Am J Pub Health.* 2000;90:223-239.
4. Restrepo MI et al. *Chest.* 2008;133:610-617.

# **Akut myocardialis infarctus és súlyos pneumonia**

**Ramirez J et al: CID 2008, 47, 182-7**

- **AMI detektálható a súlyos (PSI IV –V) pneumoniával hospitalizált betegek 13-15%-ban**
- **A klinikai kudarc hátterében a két legfontosabb független változó a sepsis és az AMI**
- **Az esetek jelentős része nem kerül felismerésre (hasonló tünetek)**
- **Súlyos pneumoniával hospitalizált betegek esetében felvételnél és kezelés folyamán is gondolni kell az AMI lehetőségére, különösen terápia rezisztens esetekben**

# Clinical outcomes for patients with community-acquired pneumonia with and without acute myocardial infarction (AMI)

Ramirez J et al: CID 2008, 47, 182-7

<b>Variable</b>	<b>AMI (n = 29)</b>	<b>No AMI (n = 471)</b>	<b>P</b>
<b>Time to clinical stability mean days ± SD</b>	<b>4.59 ± 2.73</b>	<b>3.1 ± 2.25</b>	<b>.008</b>
<b>Length of hospital stay, mean days ± SD</b>	<b>9.9 ± 7.90</b>	<b>6.3 ± 7.68</b>	<b>.01</b>
<b>Clinical failure</b>	<b>15 (51.7)</b>	<b>52 (11.0)</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Mortality in hospital</b>	<b>8 (27.6)</b>	<b>32 (6.8)</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Mortality within 30 days after hospital admission</b>	<b>9 (31.0)</b>	<b>45 (9.6)</b>	<b>.001</b>

***Staphylococcus aureus* oxacillin érzékenysége  
%-ban (OEK 2012)**

	<b>járóbeteg</b>	<b>fekvőbeteg</b>	<b>Intenzív oszt</b>	<b>Invazív törzs</b>
<b>Oxa érzékeny</b>	<b>92,2</b>	<b>77</b>	<b>74,9</b>	<b>70,1</b>

Otthon szerzett *S.aureus* infekció esetén az MRSA kóroki szerepe valószínűtlen, nozokomiális környezetben 20 - 30%

# **MSSA okozta endocarditis kezelése béta-laktámmal illetve vancomycinnel**

**Lodise et al ACC 2007**

**Cél: MSSA okozta endocarditisben felmérni a béta-laktám vs. vancomycin hatékonyságát sikertelen kezelés**

<b>Vancomycin</b>	<b>39 %</b>
<b>Béta-laktám</b>	<b>11 %</b>

**Megjegyzés: a vancomycin átváltása béta-laktámra 48 órán túl nem javította a túlélés esélyeit (33,3 vs 41%)**

## *E.coli* érzékenysége %-ban (OEK 2012)

	amoxy klav	imipen em	ceftria xon	cipro	genta	pip/ tazo
<b>Összes 53.000</b>	<b>81,1</b>	<b>99,9</b>	<b>91,7</b>	<b>80,4</b>	<b>93,1</b>	<b>86,7</b>
<b>Nem vizelet</b>	<b>81,5</b>	<b>100,0</b>	<b>91,3</b>	<b>87,0</b>	<b>93,5</b>	<b>88,6</b>
<b>Intenzí v</b>	<b>73,4</b>	<b>100,0</b>	<b>84,8</b>	<b>77,3</b>	<b>89,8</b>	<b>83,9</b>
<b>invazí v</b>	<b>68,4</b>	<b>100,0</b>	<b>81,8</b>	<b>69,8</b>	<b>88,4</b>	<b>81,4</b>



# Feltételezett *E.coli* infekció kezelése

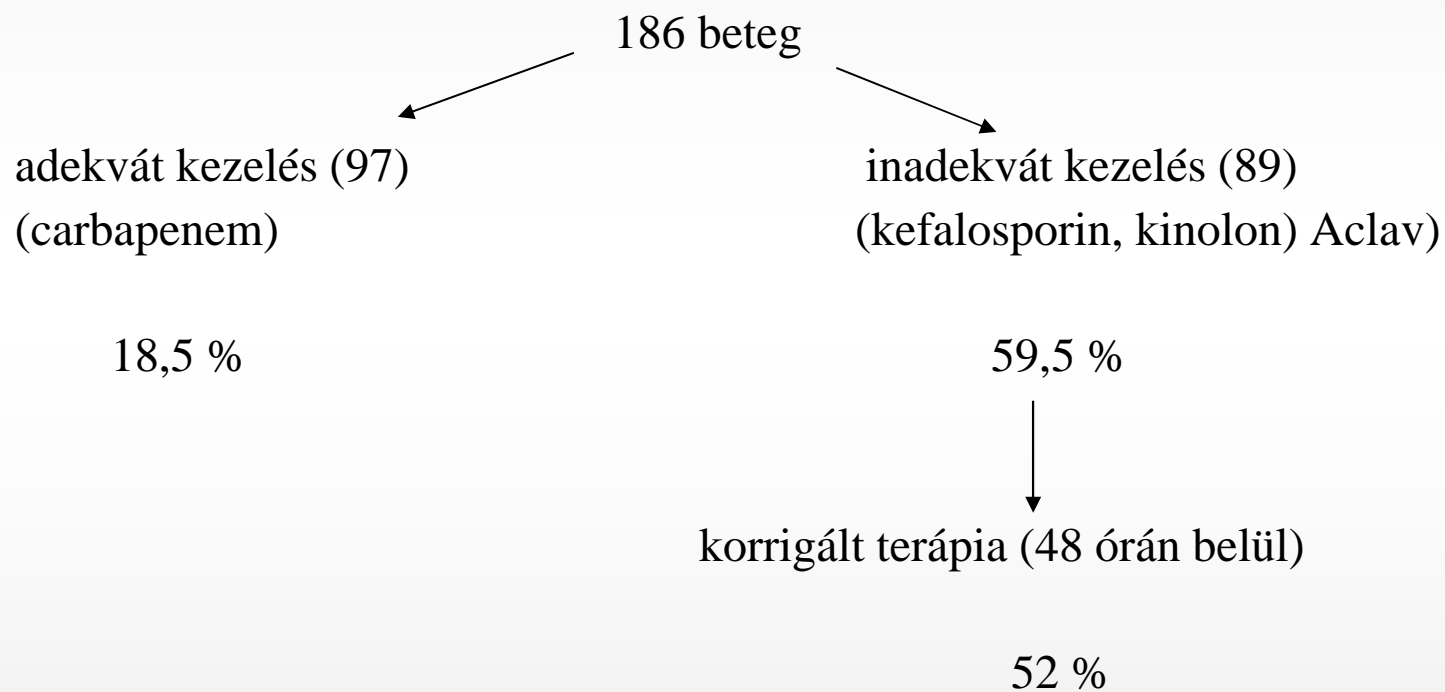
Otthon szerzett infekció (nem- komplikált húgyúti, epe,-máj, intraabdominalis), középsúlyos, negatív terhelő anamnézissel:	Ceftriaxon, gentamicin
Súlyos, életveszélyes	Imipenem, pip/tazo(?)

*Klebsiella pneumoniae* törzsek érzékenysége %-  
ban (OEK 2012)

	<b>pip/tazo</b>	<b>imipene m</b>	<b>ceftriax on</b>	<b>cipro</b>	<b>genta</b>
<b>összes</b>	<b>68,5</b>	<b>97,1</b>	<b>70,1</b>	<b>69,7</b>	<b>77,5</b>
<b>Nem- vizelet</b>	<b>72,8</b>	<b>98,2</b>	<b>74,9</b>	<b>76,0</b>	<b>79,7</b>
<b>intenzív</b>	<b>62,1</b>	<b>96,9</b>	<b>62,1</b>	<b>61,1</b>	<b>67,6</b>
<b>invazív</b>	<b>58,5</b>	<b>96,5</b>	<b>56,4</b>	<b>56,8</b>	<b>63,6</b>

# ESBL -BSI halálozás

## Tumbarello et al AAC 2007



# ESBL + *K.pneumoniae* bacteraemia

Paterson et al CID 2004

Multicentrikus, prospektív vizsgálat 85 beteg (igen súlyos állapot)

halálozás

carbapenem

14,1 %

egyéb in vitro aktív antibiotikum

63,6 %

## Javasolt kezelés lehetőségek

Bacteraemiák, sepsissel járó kórképek:

- carbapenemek, tigecyclin (?), pip/tazo (? in vitro teszt alapján)
- Uroinfekció:
  - nem-komplikált, negatív anamnézissel: ceftriaxon, pip/tazo
  - -komplikált, súlyos infekció:
  - -imipenem

*Pseudomonas aeruginosa* érzékenysége %-ban  
(OEK 2012)

	<b>piptazo</b>	<b>imipene m</b>	<b>ceftazid im</b>	<b>cipro</b>	<b>genta</b>	<b>ami</b>
<b>Nem vizelet</b>	<b>86,5</b>	<b>78,3</b>	<b>86,8</b>	<b>82,6</b>	<b>77,0</b>	<b>86,9</b>
<b>intenzív</b>	<b>79,6</b>	<b>60,5</b>	<b>80,5</b>	<b>79,1</b>	<b>71,6</b>	<b>83,3</b>
<b>invazív</b>	<b>80,4</b>	<b>69,9</b>	<b>81,8</b>	<b>78,5</b>	<b>74,0</b>	<b>85,3</b>

# Feltételezett P.aeruginosa infekció

## középsúlyos esetben:

ceftazidim, imipenem, meropenem, doripenem, pip/tazo (?)

## súlyos esetben mindig kombináció:

ceftazidim, imipenem, meropenem, doripenem

+

amikacin, ciprofloxacín

## carbapenem kezelés után:

Colistin + (?)

# Colistin

- Toxicitás illetve hatékonyabb és kevésbé toxikus antibiotikumok megjelenése következtében eltűnt a klinikai gyakorlatból az 1960-as években
- Újbóli használat a 2000 éves elejétől a multirezisztens kórokozók megjelenése miatt
- A jelenlegi gyógyszerforma: sulfometil derivatum, ami *in vivo* alakul át aktív colistinné

Első klinikai tapasztalatok:

- kisebb toxicitás a vártnál
- kisebb hatékonyság a vártnál



# Colistin

## Dózisfüggő hatékonyság

-3 ME	halálozás	38,6 %
-6 ME		27,8 %
-9 ME		21,7 %

A nephrotoxicitás és a colistin napi adagja vagy össz-dózisa között nem volt összefüggés

Falagas ME et al. Int J Antimicrob Agents 2010, 35, 194

## Optimalizálási törekvések:

- Telítő dózis alkalmazás + napi legalább 9 ME (2 x 4,5 ME)
- Szinergén kombinációk alkalmazása

# Dózis emelés

- 9 ME telítő dózis (2 órás infúzióban) majd 3 x 3 ME vagy 2 x 4,5 ME fenntartó dózis (off-label dózis)
- eliminációs felezési idő 7-14 óra
- egyensúlyi szérumszint koncentráció 2-3 mg/l

(A jelenlegi érzékenységi határérték 2 mg/l)

**Dalfino L et al: CID 2012, 54, 1720-6**

**Plachouras D et al. AAC 2009, 53, 3430**

# Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis

Kumar A et al Crit Care Med 2010, 38, 1773-85)

Vizsgálat : Retrospektív, párosított, multicentrikus 28 központban 1996 és 2007 között. Mikrobiológiailag igazolt bakteriális septikus shock (4662), azonos jellemzőik szerint 1223 pár

	Meghalt/Összes beteg		
	Monoterápia	Kombináció	
<b>Total</b>	<b>444/1223 (36.3%)</b>	<b>355/1223 (29.0%)</b>	<b>s</b>
<b>RTI</b>	<b>182/449 (40.5%)</b>	<b>136/439 (31.4)</b>	<b>s</b>
<b>S.pneumoniae</b>	<b>55/141 (39.0%)</b>	<b>35/141 (24.8%)</b>	<b>s</b>
<b>S.aureus</b>	<b>58/139 (41,7)</b>	<b>41/128 (32,0%)</b>	<b>s</b>
<b>P.aeruginosa</b>	<b>45/102 (44,1%)</b>	<b>35/98 (35,7)</b>	<b>ns</b>

# Összefoglalás I.

- **az inadekvát vagy későn bevezetett terápia magasabb halálozással jár**
- **Súlyos, életveszélyes infekcióban olyan antibiotikum kezelés javasolt, mely legalább 95%-ban hatékony**
- **Alapvetően fontos a beteg állapotának kiértékelése beleértve a terhelő anamnézist és a jelen statust**
- **Elmosódóban van a jellegzetes különbség azt otthon szerzett és nosokomiális infekciók kórokozó spektruma és a kórokozók érzékenysége között**
- **Felértékelődik a mielőbbi mikrobiológiai diagnózis, a dezeszkalációs terápia megvalósítása szempontjából is**
- **Az antibiotikum terápia nem helyettesíti az infekciós fókusz időben történő eltávolítását**

# Összefoglalás II.

- **a legtöbb rendelkezésre álló statisztika a kórokozók megoszlásáról és antibiotikum érzékenységéről jelentősen torzít –megfelelően tisztított és stratifikált statisztikákra lenne szükség**
- **miután a rezisztens baktériumok aránya magas, a kezdetben alkalmazott antibiotikum kombináció hatékonyabb, mint a monoterápia. A kombinációnak elsősorban a hatásspektrum szélesítésében van haszna**
- **az antibiotikum kezelés időtartama jól reagáló infekció esetében lerövidíthető 7-10 napra**
- **az infekció kontroll komplex alkalmazása szükséges a rezisztens kórokozók terjedésének megakadályozásához**

# Vezetési hibák

**„Placing blame on the workforces who are only responsible for 15 % of mistakes where the system designed by management is responsible for 85 % of mistakes of the unintended consequences”**

**Edward Meding**

**in : A Lesser Category of Obstacles**