

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A gyógyszerész szerepe a fekvőbeteg ellátás
antibiotikum-felhasználásának optimalizálásában**

dr. Fésüs Adina

Témavezető: Dr. Kardos Gábor



DEBRECENI EGYETEM

GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

A gyógyszerész szerepe a fekvőbeteg ellátás antibiotikum-felhasználásának optimalizálásában

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a gyógyszerészeti tudományok tudományágban

Írta: Dr. Fésüs Adina okleveles szakgyógyszerész

Készült a Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti Tudományok doktori iskolája
(Mikrobiológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Kardos Gábor, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Tószaki Árpád, MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Soós Gyöngyvér, MTA doktora
Dr. Gesztelyi Rudolf, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem GYTK előadóterme
(Egyetemi Gyógyszertár épülete 1. emelet)
2022. szeptember 05. 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Urbán Edit, MTA doktora
Dr. Gaál Krisztina, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Tószaki Árpád, MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Soós Gyöngyvér, MTA doktora
Dr. Gesztelyi Rudolf, PhD
Prof. Dr. Urbán Edit, MTA doktora
Dr. Gaál Krisztina, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem GYTK előadóterme
(Egyetemi Gyógyszertár épülete 1. emelet)
2022. szeptember 5. 13:00 óra

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	5
2. Célkitűzések	9
3. Kezelt betegek és vizsgálati módszerek	10
4. Eredmények	15
5. Megbeszélés	20
6. Összefoglalás	32

1. Bevezetés

Az antibiotikumok a modern orvoslás egyik alappilléret jelentik, hisz ezeknek a szerekek az alkalmazása nemcsak a bakteriális fertőzések oki kezelésének alappillérei, de a sebfertőzések megelőzése által jelentősen hozzájárulnak a műtéti beavatkozások sikeréhez is. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO-World Health Organization) becslése szerint az antibiotikumok használata hozzávetőleg 20 évvel növelte meg a várható élettartamot, jelentősen csökkentve az infekciók által okozott morbiditást és mortalitást.

Napjainkban, az antibiotikum-rezisztencia (ABR) jelentősen fenyegeti a hatékony betegellátást. Az antibiotikumok túlzott és felesleges használata következtében megjelentek komoly terápiás problémát okozó *multidrug*-rezisztens (MDR) törzsek, sőt előfordulnak minden antibiotikummal szemben rezisztenciát szerzett panrezisztens törzsek is, amelyek a jelenleg fogalomban levő antibiotikumokkal már nem kezelhetők. Ha nem sikerül megfordítani ezt a folyamatot, 2050-re évente 10 millió ember fog meghalni az antibiotikum rezisztens fertőzésekben, hisz azoknak a baktériumoknak, amelyek képesek ellenállni az antibiotikumok támadásának, túlélési előnyük van azokkal szemben, amelyeknek nincs. Az elmúlt időszakban az antibiotikum-rezisztens infekciók miatti mortalitás jelentősen nőtt az antibiotikum-érzékeny fertőzésekhez képest, csakúgy, mint a morbiditás és ennek következtében a kórházi tartózkodás időtartama is, súlyos pénzügyi költségekkel terhelve az egészségügyi rendszert.

A Globális Betegségteher (GBD-Global Burden of Diseases) által végzett főbb betegségekre, sérülésekre és kockázati tényezőkre irányuló világszintű felmérés becslése szerint, 2019-ben 1,27 millió (95% UI 0,911–1,71) ABR-el kapcsolatos haláleset történt, a legmagasabb mortalitást (1,5 millió) az alsó légúti fertőzések esetében jegyezték fel.

Ugyanakkor a felmérésben az alsó légúti és húgyúti fertőzések a kórházból való elbocsátási adatok alapján voltak kódolva, emiatt a közösségben szerzett és a kórházi fertőzések megkülönböztetésére nem volt lehetőség.

Az ABR súlyos, globális népegészségügyi probléma, mely mára világszerte az egészségügy legfontosabb kihívásává vált. A modern orvoslás megőrzését a jövő nemzedék részére a folyamat megállítása és megfordítása jelenti, melyhez egyértelműen összehangolt nemzetközi összefogásra van szükség. Ezt mutatja az is, hogy számos nemzetközi szakmai szervezet, köztük a WHO, a Betegségmegelőzési és Járványügyi

Központ (CDC-Centers for Disease Control and Prevention) és a brit Nemzeti Egészségügyi Szolgálat (NHS-National Health Service) különböző ajánlásokat fogalmaztak meg a folyamat lassítására. Ezen ajánlások kiemelik a megfelelően képzett gyógyszerészek szerepét is az ABR menedzsmentjében.

Az ajánlások szerint, a válság kezelésének lehetséges módjai a bakteriális rezisztencia fokozott felügyelete, a fertőzések megelőzése, és legfőként az antibiotikum-stewardship program (ASP). Az ASP olyan intézkedések összessége, mely az antibiotikum helyes és felelősségteljes alkalmazására, illetve annak túlzott használatának csökkentésére irányul. Ezen programok célja optimalizálni az antibakteriális szerek használatát, javítani a betegség kimenetelét, csökkenteni az ABR-t, az egészségügyi ellátással összefüggő infekciókat, valamint az egészségügyi költségeket. Az antibakteriális szerek optimalizálása, a lehetséges mellékhatások minimalizálása mellett, biztosítja a megfelelő módon felírt, megfizethető, minőségileg garantált antibiotikumokhoz való hozzáférést.

A WHO szerint az ASP, valamint a kórházi higiénia betartása 2050-re megmentheti akár 1,6 millió ember életét, és évi 4,8 milliárd USD megtakarítást eredményezhet a Gazdasági Együttműködés és Fejlesztés Szervezethez (OECD-Organization for Economic Co-operation and Development) tartozó országokban.

Az ASP célkitűzéseinek elérésében kulcsfontosságú szerepe van a multidiszciplináris antibiotikum-stewardship *team*-nek (AST), melyben az infektológus és mikrobiológus mellett, jelentős szerepe van a gyógyszerésznek is. A szakemberek közreműködésével érhető el az, hogy a különböző betegségek antibiotikum terápiája, illetve a műtéti profilaxis megfelelő legyen. Mindez nemcsak az antibiotikumok felírását (hatóanyag választás, dózis, adagolási forma, időtartam) javíthatja, hanem ezen szerek felhasználását is csökkentheti. Mára megnőtt a jelentősége annak, hogy a szakemberek jól ítélik meg az életmentő gyógyszerként használt antibiotikumok szükségességét, illetve, hogy biztosítsák azok megfelelő használatát.

A WHO Európai Regionális Igazgatója szerint *„A gyógyszerészek fontos szerepet játszhatnak az antibiotikum rezisztencia elleni küzdelemben, ezért lehetővé kell tenni, hogy a helyes antibiotikum használatról megfelelő információval láthassák el a betegeket”*. Az antibiotikumokkal kapcsolatos tennivalók a gyógyszerész vagy farmakológus (ha van) hatáskörébe tartozik. Néhány országban már sikerült kialakítani azt a kultúrát, hogy a

gyógyszertár, legyen az közforgalmú vagy intézeti, ne „boltként” vagy csak az egészségügyet kiszolgáló egységként, hanem mint gyógyszerészeti szolgáltatás működjön. A Nemzetközi Gyógyszerészeti Szövetség (FIP-International Pharmaceutical Federation) és a WHO által közösen készített iránymutatások a helyes gyógyszertári gyakorlatról kimondják, a gyógyszerésznek képesnek kell lennie arra, hogy pontos információkat és tanácsokat adjon az antibiotikumok megfelelő használatával kapcsolatban, illetve az antibiotikumok körültekintő használatára ösztönözze a vele együtt és körülötte dolgozó egészségügyi szakembereket is. A gyógyszerészi beavatkozás az egyéni antibiotikum terápiába bizonyítottan javítja a betegség kimenetelét, csökkenti a szuboptimális gyógyszerkoncentrációt és a mellékhatásokat (főleg a nefrotoxicitást). Továbbá, a betegszintű adatokhoz való hozzáférés révén, a gyógyszerész nagyon pontos és részletes elemzéseket tud végezni az antibiotikum felhasználásra vonatkozóan. Ezen elemzések eredményeit bemutatva a multidiszciplináris team-ben, javaslatokat tehet az antibiotikum felhasználás optimalizálására.

A gyógyszerész szerepe a sebészeti antibakteriális profilaxisban (SAP)

Az ízületi protézis beültetés (artroplasztika) gyakran az életminőség javítása céljából elvégzett műtét. Bár, az ízület pótlása a tiszta sebészeti eljárások közé tartozik, a műtéti terület elfertőződése egyáltalán nem ritka. Ráadásul, a sebfertőzések periprotetikus ízületi fertőzéshez (PJI-Periprosthetic Joint Infection) vezethetnek, mely az egyik legveszélyesebb szövődmény az ortopédiai artroplasztikában. A szisztémás antibakteriális profilaxis bevett gyakorlat a sebfertőzések megelőzésére, különösen ott, ahol implantátumokat használnak. A nem megfelelő sebészeti antibakteriális profilaxis (SAP-Surgical Antibacterial Prophylaxis) jelentősen növelheti a sebészeti osztályok antibiotikum felhasználását, utat engedve ezáltal az ABR terjedésének. A nem megfelelő profilaxis magába foglalja a nem megfelelő antibiotikum-választást, az alul dozírozást, a nem megfelelő időzítést, valamint az elnyújtott időtartamú (prolongált) adagolást. Az Amerikai Kórházi Gyógyszerészek Társasága (ASHP-American Society of Hospital Pharmacists) által javasolt klinikai irányelvhez (Klinikai Gyakorlati Irányelvek az Antimikrobiális Profilaxishoz a Sebészetben) való adherencia nagymértékben javítható a gyógyszer felíró orvos és a gyógyszerész közötti tanácsadason alapuló konzultáción

keresztül. A gyógyszerész kulcsszerepet játszhat a nem megfelelő profilaktikus antibiotikum visszaszorításában és a szuboptimális gyógyszeres kezelés korrekációjában.

Közösségben szerzett pneumóniával (CAP) hospitalizált betegek antibiotikum terápiaja

Az ECDC pontprevalencia-felmérés adatai szerint a közösségben szerzett fertőzések kezelésére használt antibiotikumok az európai akut ellátó kórházak antibiotikum használatának 69,9%-át teszik ki. Továbbá, a közösségben szerzett fertőzések több mint egyharmada (35%) légúti fertőzés. Európában a kardiovaszkuláris megbetegedések és a rosszindulatú daganatok után a harmadik leggyakoribb halálok a légúti megbetegedés volt 2016-ban, mely az összes halálozási arány 7,5%-át jelentette. Magyarországon ez az arány 2017-ben 6,2% volt. A közösségben szerzett pneumónia (CAP) az egyik leggyakoribb és potenciálisan súlyos fertőző betegség, amely még mindig a megbetegedés és a halálozás vezető oka világszerte, és súlyos gazdasági terhet ró az egészségügyi rendszerre még a fejlett országokban is. Az európai országokban 2015-ben a CAP a légúti megbetegedések kategóriájában a kórházi kezelést igénylő betegek aránya 30% és 60% között váltakozott és a halálozás mértéke közel 30%-os volt. A CDC legújabb adatai szerint az Egyesült Államokban a kórházi ellátást igénylő CAP-ban szenvedő betegek 79%-a nem az irányelveknek megfelelő kezelést kap. A nem megfelelő kezelés rosszabb klinikai kimenetelhez, hosszabb kórházi tartózkodáshoz és magasabb kezelési költségekhez vezetett. A Brit Tüdőgyógyász Társaság és az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete (BTS/NICE-British Thoracic Society/National Institute for Health and Care Excellence), valamint az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság és az Amerikai Infektológiai Társaság (ATS/IDSA-American Thoracic Society és az Infectious Diseases Society of America) hivatalos klinikai CAP-irányelveket tettek közzé, amelyek ajánlásokat fogalmaznak meg a CAP miatt kórházi kezelést igénylő betegek kezdeti empirikus antibiotikum terápijára nézve. Az Országos CAP-irányelv a Magyar Infektológiai és Pulmonológiai Szakmai Társaság kiadásában jelent meg.

A CAP fontos szerepe és előfordulásának gyakorisága ellenére a hazai kórházakban nem végeztek vizsgálatokat a megkezdett empirikus antibiotikum kezelések értékelésére

2. Célkitűzések

- Elemezni a gyógyszerész által vezetett ASP hatását az ízületi protézis műtéten átesett betegek körében, az SAP irányelvhez való adherencia, valamint az SAP antibiotikum-felhasználás és költségek tekintetében.
- Megvizsgálni a kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegek antibiotikum felhasználásának a jellemzőit és az antibiotikum kezelés kimenetelét.
- Kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegek körében felmérni és kiértékelni a hazai és nemzetközi antibiotikum irányelvek betartását.
- Feltárni a kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegek demográfiai/klinikai jellemzőinek, antibiotikum terápiájuk, illetve a betegek kezelésének kimenetele közötti lehetséges kapcsolatokat.

3. Kezelt betegek és vizsgálati módszerek

A gyógyszerész által vezetett beavatkozás hatása a sebészeti antibakteriális profilaxisra egy ortopédiai osztályon

Tanulmányunk két részből tevődik össze, egy megfigyelésen alapuló retrospektív (intervenció előtti időszak) és egy prospektív intervenció (intervenció időszak) vizsgálatból. A vizsgálatot egy magyarországi felsőoktatási központ ortopédiai osztályán végeztük. Az intervenció előtti időszak 12 hónap-ig, míg az intervenció időszak 7 hónapig tartott. Az intervenció előtti időszak csupán megfigyelési időszak volt, amikor a klinikai gyógyszerész az intervenció időszakhoz képest korlátozott óraszámban tartózkodott az osztályon, és visszamenőleg gyűjtött adatokat minden antibiotikumot kapó betegről. Az intervenció időszak prospektív volt, amikor a klinikai gyógyszerész napi hat órát töltött az osztályon.

Vizsgálati célcsoport

A vizsgálati célcsoportba minden olyan kórházban kezelt beteg beletartozott, akik a fent említett osztályon primer teljes csípőprotézis (THA-Total Hip Arthroplasty) és teljes térdprotézis (TKA-Total Knee Arthroplasty), valamint revíziós protézis (az elhasználódott protézis pótlása) műtét miatt SAP-ban részesült.

Kizárási kritériumok

Minden olyan beteget kizártunk a vizsgálatból, aki más osztályról/kórházból lett felvéve és antibiotikum kezelésben részesült a felvétel napján, valamint azokat a betegeket is, akik sebfertőzés gyanúja vagy bizonyított sebfertőzés miatt már a műtét előtt is empirikus vagy célzott antibakteriális terápiában részesültek. Továbbá, azok a betegek is kizárássra kerültek akik THA- és TKA-tól eltérő műtét miatt részesültek SAP-ban. Kizártuk a vizsgálatból azokat is, akik primer TKA, THA vagy revíziós protézis műtét után sebfertőzés vagy periprotetikus ízületi fertőzés miatt újravételre kerültek az osztályra.

Intervenció előtti- és intervenciós időszak

Az intervenció előtti időszakban gyűjtött adatokat a gyógyszerész elemezte, majd visszajelzést adott az antibiotikumokat felíró orvosoknak. Figyelembe véve a Magyar Ortopéd Társaság (MOT) hazai irányelvét és az ASHP által kiadott SAP-ra vonatkozó klinikai gyakorlati irányelveket, az SAP megfelelő használatával kapcsolatban felmerülő problémák (hatóanyag-választás, időzítés, adagolás és időtartam) részletes megbeszélésére került sor. Az intervenciós időszakban a klinikai gyógyszerész proaktív beavatkozásai a következőkből álltak: az antibiotikum terápia egyéni és napi szinten történő ellenőrzése az SAP irányelvek (hatóanyag-választás, adagolás és időtartam) betartása érdekében, hetente kétszer részvétel a délutáni osztályviziten, illetve az SAP-irányelv betartásában észlelt eltérések átbeszélése a sebész-team tagjaival (sebész, aneszteziológus). Ezen túlmenően, a gyógyszerész folyamatos tanácsadást nyújtott és részt vett az antibiotikumokkal kapcsolatos döntések meghozatalában. A gyógyszerész által vezetett beavatkozás eredményességét a vizsgálati időszakokban gyűjtött adatok összehasonlítása alapján határoztuk meg.

Adatgyűjtés

Kiválasztottuk az összes olyan bennfekvő beteget akik SAP miatt kaptak antibiotikumot, és összegyűjtöttük a műtetre és gyógyszerelésükre vonatkozó összes orvosi feljegyzést. Adatgyűjtő űrlapokon rögzítettük a demográfiai adatokat (életkor, nem), a klinikai jellemzőket (súly, kórházi felvétel és elbocsátás dátuma, műtéti diagnózis, műtét dátuma és típusa, kórházi tartózkodás időtartama, antibiotikum allergia, sebfertőzés klinikai megnyilvánulásai - bőrpír, láz, fájdalom, érzékenység, melegség, duzzanat, sebből származó genny jelenléte - melyek a sebészeti osztályon történő vizit alkalmával voltak tapasztalhatók), a tüneteket (láz $> 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$), a labor eredményeket (CRP - C-reaktív protein $> 5\text{ mg/L}$, mintavétel - vér, seb, csont, ill. ízületi folyadék - pozitív és negatív tenyésztési eredményei, izolált kórokozók), az antibiotikumok adagolására vonatkozó adatokat (indikáció, hatóanyag, adagolási forma, dózis, gyakoriság, antibiotikum terápia időtartama, generikus helyettesítés, kombinációk alkalmazása), valamint az antibiotikus szerek költségeit. A kórházi tartózkodás időtartama a beteg kórházban töltött napjainak a számát jelentette. Mind a felvételi, mind az elbocsátási nap egy napnak számított.

Adatelemzés

Vizsgálatunkban a két vizsgálati időszak profilaktikus antibiotikum felhasználást hasonlítottuk össze, nevezetesen a felírt antibiotikumok számát (mono- vagy kombinált terápia), a hatóanyag(ka)t, az adagolást és az antibiotikum profilaxis időtartamát, valamint az irányelvek betartásának mértékét, az antibiotikum expozíciót (DDD/beteg), az antibiotikum költségeket, és a klinikai kimenetelt (kórházi tartózkodás időtartama, sebfertőzések száma). Az összehasonlítást Chi-négyzet próba, Fisher-exakt és Mann-Whitney statisztikai tesztek alkalmazásával végeztük el. Az antibiotikum-felhasználás mérésére az Egészségügyi Világszervezet ATC/DDD indexét (2020-as verzió) alkalmaztuk. A napi terápiás dózis (DDD-Daily Defined Dose) az adott gyógyszer fő indikációjában, közepesen súlyos állapot esetén átlagosan előírt fenntartó adag felnőtt beteg esetén. Az antibiotikum költségeket az intézeti gyógyszerertártól kapott tényleges árak alapján számoltuk ki. A $p \leq 0,001$ értékeket (többszörös összehasonlítási módszer) statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

A CAP irányelvek betartásának hatása a közösségben szerzett pneumóniával kórházba került betegek kezelésének kimenetelére: retrospektív megfigyeléses vizsgálat

Kutatási terv

Egy éven át tartó retrospektív megfigyeléses vizsgálatot végeztünk a Debreceni Egyetem egyik belgyógyászati osztályán.

Adatgyűjtés

A gyógyszerész az osztályon rögzítette minden antibiotikum kezelésben részesülő fekvőbeteg adatát a teljes kórházi tartózkodás ideje alatt. A betegekkel és a terápiával kapcsolatos összes adatot manuálisan gyűjtötte össze a lázlapokról, valamint az e-MedSolution Kórházi Informatikai Rendszerből nyomtatott zárójelentésekből. Adatgyűjtő űrlapokon rögzítette a következő adatokat: beteg életkora, neme, testsúlya, a kórházi felvétel és az elbocsátás időpontja, társbetegségek, valamint az elbocsátás típusa. A

klinikai kimenetelt (30 napos mortalitás) valamint a felvétel napján a laboratóriumi vizsgálati eredményeket (fehérvérsejtszám, CRP-C-reaktív fehérje, eGFR-becsült glomeruláris filtrációs ráta) is rögzítette. Az antibiotikum terápiával kapcsolatban a következő adatok kerültek rögzítésre: kórházi felvételt megelőző antibiotikum terápia típusa, gyógyszerallergia, antibiotikum kezelés indikációja, empirikus antibiotikum-választás, adagolás, alkalmazási mód, valamint az antibiotikum kezelés időtartama a kórházi tartózkodás ideje alatt. Csak azokat a felnőtt (18 éves vagy annál idősebb) betegeket vontuk be a vizsgálatba, akik közösségben szerzett pneumóniával nyertek felvételt az osztályra, és a kórházi felvételt követően kezdték el az első empirikus antibiotikum kezelést. Az empirikus kezelést azon antibiotikum terápiaként határoztuk meg, amikor az antibiotikum kiválasztása a feltételezett kórokozó alapján történt, a kórokozó azonosítása és érzékenységi vizsgálata nélkül.

A betegek általános állapotát a Charlson-féle komorbiditási index (CCI) segítségével értékeltük. A vesén keresztül kiválasztódó antibiotikumok dózis-megfelelőségének értékelésére a felvételkor mért eGFR-t használtuk. A betegek antibiotikum expozíciójának kiszámolására az WHO ATC/DDD indexét (2021-es verzió) alkalmaztuk. A napi terápiás dózishoz (DDD) az adott gyógyszer fő indikációjában, közepesen súlyos állapotú felnőtt beteg esetén átlagosan előírt fenntartó adagot tekintettük. Elemzésünkben a szisztémás antibakteriális szerekre (ATC: J01) összpontosítottunk. A kórházi tartózkodás teljes időtartama, a betegek kórházban töltött napjainak számát jelentette. Mind a felvételi, mind az elbocsátási nap egy napnak számított.

Értékelt paraméterek

Az elsődleges paraméter a hazai (Infektológiai és Pulmonológiai Szakmai Kollégium által kiadott) és két nemzetközi (ATS/IDSA-Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society-Amerikai Infektológiai Társaság és az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság, BTS/NICE-British Thoracic Society/National Institute for Health-Brit Tüdőgyógyász Társaság/Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete) CAP-irányelvekhez való adherencia volt, az empirikus antibiotikum(ok) megválasztása és az adagolás tekintetében. Ennek értelmében, az empirikus kezelést az ajánlások betartása esetén tekintettük irányelv adherensnek. Másodlagos paraméterek közé tartozott az

antibiotikum expozíció (DDD/beteg) és a klinikai kimenetel (30 napos halálozás). Továbbá, a CAP-ban szenvedő betegek demográfiai (életkor, nem) és klinikai jellemzőit (CCI, CRP) is összehasonlítottuk a 30 napos halálozás és 30 napos túlélő csoportok között. A 0,05-nél kisebb p értékeket szignifikánsnak tekintettük.

4. Eredmények

Az ortopéd sebészeti antibakteriális profilaxisban kapott eredmények

Az intervenció előtti időszakban 525, míg az intervenció időszakban 210 beteg adatát gyűjtöttük össze. Az intervenció előtti időszakban 130, míg az intervenció időszakban 28 beteget zártunk ki a vizsgálatból különböző okok miatt.

A vizsgált betegcsoport jellemzői

Bár a betegek száma eltérő volt a két vizsgálati időszakban, nem találtunk szignifikáns különbséget az életkorukban, nemükben, átlagos testsúlyukban, és a primer protézis műtét diagnózisában. Mindkét időszakban a betegek közel kétharmada nő volt, és a THA-k száma is meghaladta a TKA-k számát.

Az Antibiotikum-Stewardship Program jellemzői és a gyógyszerészi intervenció

Hatóanyag-választás, Adagolás

A protézis műtétek túlnyomó többségében profilaxisként mindkét időszakban cefuroximet alkalmaztak (88,1% vs. 87,9%). A ciprofloxacin volt és maradt a leggyakrabban használt irányelv non-adherens hatóanyag (5,6% vs. 7,1%). Ez a hatóanyag volt előnyben részesítve béta-laktám allergia esetén is, amikor az irányelvek a vankomicint vagy a klindamicint javasolták. Az irányelv non-adherens metronidazol kombinációinak használatában sem volt megfigyelhető szignifikáns eltérés a két időszak között (5% vs. 2,2%, $p > 0,05$). Ugyanakkor a cefuroxim és amikacin irányelv-adherens kombinációjának alkalmazása kismértékű emelkedését (1,7% növekedés, 0,5% vs. 2,2%, $p > 0,05$) figyeltük meg az intervenció előtti időszakhoz képest. A két vizsgált időszakban nem találtunk különbséget az SAP-ban használt antibiotikumok dózisában és alkalmazási gyakoriságában.

A SAP időzítése és időtartama

A SAP első adagjának időpontjáról nem gyűjtöttünk adatokat. A protézis műtétek együttes értékelése során, a két időszak között szignifikáns különbséget találtunk a SAP átlagos időtartamában (42,9% csökkenés, intervenció előtti időszak: $4,08 \pm 2,08$ vs. intervenció időszak: $2,42 \pm 1,90$ nap, $p < 0,001$). Ugyanakkor az SAP időtartamát tekintve az irányelvek betartása jelentősen javult az első vizsgált időszakhoz képest (59,3% növekedés, 5% vs. 64,3%, $p < 0,001$). Ezek az arányok hangsúlyosabbak a primer protézis műtétek (mind a THA, mind a TKA) esetében, ahol az irányelv adherens egynapos SAP szignifikánsan emelkedett (59% növekedés, 2% vs. 61%, $p < 0,001$).

SAP antibiotikum-expozíció és annak költségei

Az SAP antibiotikum-expozíció szignifikánsan csökkent (41% csökkenés, $6,07 \pm 0,05$ vs. $3,58 \pm 4,33$ DDD/beteg, $p < 0,001$). A várakozásoknak megfelelően az SAP időtartamának csökkenése szignifikánsan csökkentette az intervenció időszak SAP költségeit (54,8% csökkenés, $9278,79 \pm 6094,29$ vs. $3598,16 \pm 3354,55$ Ft/beteg, $p < 0,001$) is. Az intervenció 2,2-szeres csökkenést eredményezett ($p < 0,001$) az SAP teljes költségeiben.

Klinikai kimenetel: kórházi tartózkodás időtartama, és sebfertőzések

Összehasonlítva az intervenció előtti és az intervenció időszakot, a kórházi tartózkodás időtartama összességében szignifikánsan csökkent minden típusú protézis műtét esetében (37,2% csökkenés, $11,22 \pm 6,96$ vs. $7,62 \pm 3,02$ nap, $p < 0,001$). A sebfertőzések miatti kórházi visszavételt mindkét időszakban az elbocsátás után 60 napig követtük. A sebfertőzések diagnózisáig eltelt idő átlagosan nyolc nap volt (1–23 nap, $p \geq 0,05$). Az intervenció időszakban, az igazolt sebfertőzések számában enyhe csökkenés (1,8% csökkenés, 3% vs. 1,2%, $p = 0,21$) volt megfigyelhető. A feltételezett sebfertőzések száma viszont magasabb volt (11,6% vs. 2,3%, $p < 0,001$), ami összhangban van azzal a ténnyel, hogy az intervenció előtti időszakban az esetek 19,5%-ában, míg az intervenció időszakban az esetek 2,7%-ában tartották szükségesnek az empirikus vagy célzott antibiotikum adagolását ($p < 0,001$).

A közösségben szerzett pneumónia empirikus antibiotikum terápiájában kapott eredmények

A vizsgált időszakban 1665 beteg adatait gyűjtöttük össze, és végül 147 beteg adata teljesítette a beválasztási kritériumokat és került be a vizsgálatba.

A vizsgált betegcsoport jellemzői. Főbb klinikai kimenetelek

Tanulmányunkban a CAP miatt hospitalizált betegek 43,54%-a (64) férfi volt. A betegek életkora a kórházi felvételkor 27 és 95 év közötti volt, ezek közül 118 (80,27%) beteg pedig 65 év feletti. Összességében a betegek 59,86%-ának volt 4 feletti a CCI-pontszáma. A leggyakoribb társbetegségek a szív- és érrendszeri betegségek (35,37%), valamint a diabetes mellitus (22,45%) voltak. A betegek többségét (80,95%) otthonukba bocsátották, kisebb arányban kerültek intenzív osztályra (7,48%). Az összesített 30 napos halálozási arány 16,33% (24) volt; a betegek 62,5%-a (15) még a kórházi tartózkodás ideje alatt, míg 37,5%-uk (9) az elbocsátás után halálozott el.

Irányelv adherencia

Az amoxicillin-klavulánsav volt a legszélesebb körben alkalmazott antibiotikum (monoterápia: 29,07%, kombináció: 54,09%), ezt követte a ceftriaxon (monoterápia: 29,07%, kombináció: 22,95%) és a moxifloxacin (monoterápia: 19,77%, kombináció: 16,39%). A CAP kezdeti empirikus terápiájában az irányelvek betartása viszonylag alacsony volt: a hazai 30,61%, a BTS/NICE 22,45% és az ATS/IDSA CAP irányelvek esetében pedig 15,65%.

CAP antibiotikum terápia

A kezelések többsége (58,50%) monoterápia volt; 93 beteg (63,27%) kapta intravénásan az első antibiotikum kezelést, és közülük 14 (15,05%) betegnél váltottak orális készítményre 5 (medián 3,5) napon belül.

A CAP antibiotikum-kezelésének átlagos időtartama $7,13 \pm 4,37$ (medián 6, minimum-maximum: 1-27) nap, míg az átlagos antibiotikum-fogyasztás $11,41 \pm 8,59$ (minimum-maximum: 1-44,5) DDD/beteg volt. A betegek többsége (81,63%) rövid távú (1-6 napos) antibiotikum kezelést kapott. Az esetek nagy részénél nem történt változás a kezdeti empirikus terápiában (85/147, 57,8%). A bekövetkezett változások a szekvenciális antibiotikum-terápia (9,52%), a de-eszkaláció (4,08%), illetve az eskaláció (28,57%) miatt történtek. Megvizsgálva ezen típusú terápiákat, szignifikáns ($p=0,046$) különbséget találtunk a 30 napos halálozásban (nem volt változás a kezdeti terápiában: 12,94%, szekvenciális antibiotikum terápia: 0%, de-eszkaláció: 0%, és eskaláció: 30,95%). Összhangban a hatóanyag-választás értékeléssel, a hatóanyag és dózis tekintetében is a legmagasabb irányelv adherencia a hazai irányelv esetén volt látható (40/45, 88,89%), amelyet az ATS/IDSA (18/23, 78,26%) és a BTS/NICE (24/33, 72,73%) követett.

Klinikai kimenetek: kórházi tartózkodás időtartama, 30 napos halálozás

Vizsgálatunkban az átlagos kórházi tartózkodás időtartama $8,26 \pm 5,64$ (minimum-maximum: 1-33) nap volt. A hazai irányelv adherencia valamivel alacsonyabb 30 napos halálozási rátához vezetett, mint az irányelv be nem tartása (15,56% vs. 16,67%, $p>0,05$). Ez a különbség hangsúlyosabb volt a nemzetközi irányelvek esetében (BTS/NICE: 21,21% vs. 14,91%, ATS/IDSA: 21,74 vs. 15,32%, $p>0,05$). Továbbá, azt találtuk, hogy a 30 napos halálozási arány a különböző típusú empirikus antibiotikum terápiák esetében a következő volt: 8% a béta-laktám és makrolid kombinációja, 19,61% a béta-laktám monoterápia és 21,77% a légúti fluorokinolon monoterápia esetében ($p>0,05$).

CAP-ban szenvedő betegek mortalitásának prediktív tényezők

Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a 30 napos halálozásban, amikor a CAP-ban szenvedő betegek korcsoportjait vizsgáltuk. A 30 napos halálozás az életkorral arányosan nőtt: 6,90% (2/29) volt a 20-64 és 11,11% (8/72) a 65-84 éves korosztályban, elérve a 30,43%-ot (14/46) a 85 év feletti korosztályban. A 30 napos nem-túlélő csoportban a betegek CCI pontszáma átlagosan egy ponttal volt magasabb, mint a túlélő csoportban ($5,71 \pm 1,85$ vs. $4,67 \pm 1,83$, $p=0,012$). A felvétel napján mért CRP-értékek tekintetében

jelentős különbséget találtunk a két betegcsoport között (30 napos nem-túlélők: $177,28 \pm 118,94$ vs. 30 napos túlélők: $112,88 \pm 93,47$ mg/L, $p=0,006$). A 30 napos halálozás nem járt szignifikánsan hosszabb kórházi tartózkodással ($9,54 \pm 8,45$ vs. $8,01 \pm 4,93$ nap, $p=0,668$), magasabb antibiotikum expozícióval (8,25 vs. 7,98 DDD/beteg, $p=0,21$), illetve hosszabb időtartamú antibiotikum-terápiával ($8,20 \pm 7,03$ vs. $6,92 \pm 3,64$ nap, $p=0,187$). Hasonlóan, átlagosan egy nap különbséget találtunk a 30 napos túlélők és nem-túlélők között az antibiotikum-terápiák időtartamában (6 vs. 7 nap), valamint a kórházi tartózkodás időtartamában (7 vs. 8 nap).

A logisztikus regressziós eredmények szerint, a magasabb mortalitással járó három tényező közül (megnövekedett életkor, magasabb CCI-pontszám és magasabb CRP-érték), csak a felvételi CRP-érték növeli a halálozás kockázatát. A felvételnél mért CRP-érték minden további 50 mg/L-es megemelkedése 1,3-szorosára növelte a 30 napos halálozás esélyét, ami azt jelzi, hogy a gyulladás mértéke befolyásolja a mortalitást.

5. Megbeszélés

Az antibiotikum-rezisztencia a világon mindenhol előfordul. Az ASP célja az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának, illetve terjedésének a lassítása. Jelenleg azonban nincs hivatalos nemzeti ASP stratégia Magyarországon. A különböző egészségügyi szolgáltatóknak saját stratégiájuk van, amelyben a klinikai gyógyszerészek lehetőségeit és felelősségét a WHO által megfogalmazott ajánlások alapján határozzák meg.

Annak ellenére, hogy az SAP kiemelt fontosságú a sebfertőzések megelőzésében, még mindig az antibiotikumok túlzott és helytelen használatának a melegágyát képezi. Hasonló a helyzet az egyik leggyakoribb akut fertőzés, a CAP, empirikus antibiotikum terápiája esetében is. Ugyanakkor, a gyógyszerészi beavatkozás jelentős hatással lehet mind az SAP-compliancra az ortopédiai sebészeti eljárások, mind a CAP empirikus terápiája során, különösen az irányelvek betartására, ami jelentősen csökkentheti az antibiotikum-expozíciót és költségeket, illetve javíthatja a klinikai kimenetelt is. Magyarországon, az általunk végzett tanulmány az első, amely az ortopédiai eljárások során alkalmazott SAP-t, valamint a CAP miatt hospitalizált betegek számára indított antibiotikum-felírási szokásokat értékeli, illetve az irányelvek betartása és a klinikai kimenetel közötti összefüggéseket tanulmányozza.

Irányelv adherencia

Számos olyan tanulmány jelent meg, amely az SAP, illetve CAP irányelvekhez való adherenciát értékelte.

Az SAP irányelvekhez való adherencia általában 20 és 50% közé tehető. A szakirodalomban az SAP irányelvek be nem tartásának legfontosabb típusai (i) a profilaxis megkezdése a műtét napja előtt, (ii) a profilaxis elnyújtott időtartama a posztoperatív időszakban, és (iii) a szükségtelen széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása.

Vizsgálatunkban, a műtét napját megelőző profilaxist preoperatív empirikus antibiotikum-terápiának tekintettük; ezért az ilyen terápiában részesülő betegeket kizártuk a vizsgálatból. Ami a profilaxis időzítését illeti, az optimális és ajánlott időzítés a bemetszés előtti 30 perctől egy óráig terjed, így ennek megfelelően az antibiotikumokat a műtőben kell beadni. Ugyanakkor, az első adag időzítését általában alacsony prioritásúnak találták az aneszteziológusok és a sebészek körében, hisz mindkét szakember a műtőben

már a sebészeti beavatkozásban betöltött közvetlen szerepére koncentrált. Ezen kívül a sebészek elnyújtott időtartamú SAP-t (7–10 nap) alkalmaznak abban a hitben, hogy az csökkentheti a posztoperatív fertőzések, köztük az SSI-k előfordulását. Az irányelvekhez való non-adherencia hátterében gyakran a fertőzéstől való félelem áll, vagyis a felírók a szélesebb spektrumú (nem ajánlott) antibiotikumoknak az elnyújtott időtartamú adagolását sokkal biztonságosabbnak tartják. Ezen kívül, a fokozott antibiotikum-használat gyakran a helyi irányelvek hiánya miatt következik be. Ami az antibiotikum adagolásának időzítését illeti, El Hassan és munkatársai az első adag beadásának időpontjára vonatkozóan 30,4%-os irányelv-adherenciáról számoltak be. Jelen vizsgálatunkban nem gyűjtöttünk adatokat az antibiotikumok első adagjának időzítésére vonatkozóan. Úgy gondoljuk, hogy a bevett gyakorlat szerint a betegek a műtőbe érkezéskor megkapták az első adag profilaktikus antibiotikumot.

Az általunk végzett vizsgálatban az irányelv adherencia a hatóanyag tekintetében viszonylag magas volt, az intervenció előtti időszakban 88,6%, míg az intervenció időszakban ez az arány 90,1%-ra emelkedett. A nem javasolt antibakteriális szerek alkalmazása szinte változatlan maradt, főként a revíziós protézis műtétekben alkalmazott gyógyszer kombinációk (fluorokinolonok és amikacin, metronidazol vagy rifampicin) profilaktikus alkalmazása miatt, ahol a PJI kockázat magasabb. Az intervenció időszakban a metronidazol kombinációban történő alkalmazása viszont csökkent (2,8% csökkenés, 5% vs. 2,2%, $p = 0,122$). Egy pakisztáni, különböző sebészeti eljárásokon, köztük ortopédiai műtéteken végzett vizsgálat kimutatta, hogy a gyógyszerészi beavatkozást követően a metronidazzal kombinált antibiotikum-terápiák alkalmazása jelentősen csökkent (26,2% vs. 16%, $p = 0,011$). Ugyanebben a vizsgálatban azonban a nem megfelelő antibiotikum-választás aránya nem változott szignifikánsan, ami összhangban van az általunk kapott eredményekkel. Egy olasz kutatócsoport sem tudott szignifikáns javulást mutatni az antibiotikum-választás tekintetében (78,4% vs. 78,4%, $p = 0,48$).

Vizsgálatunkban az intervenció előtti időszakban 2%-os irányelv adherenciát (hatóanyag-választás, adagolás, és időtartam tekintetében) találtunk. Az irányelvek betartása viszonylag magas volt a hatóanyag-választás (88,6%) és az adagolás (86,3%) tekintetében; ennek ellenére ezeknek a betegeknek csak a 2%-a kapta megfelelő ideig az SAP-t. Az SAP időtartamának lerövidülése miatt az intervenció időszakban az irányelv

adherencia aránya (hatóanyag-választás, adagolás és időtartam tekintetében) jelentősen javult (56,2% növekedés, $p < 0,001$), ami összhangban van a fent említett nemzetközi eredményekkel.

Az intervenciós időszakban enyhe javulást figyeltünk meg az irányelv adherens antibiotikumok adagolásában (2,7% növekedés, 86,3% vs. 89%, $p > 0,05$). A gyógyszerészi beavatkozás után az SAP adagolásának ez az aránya hasonló az irodalomban közölt irányelv szerinti adagolás arányához. Zhou és munkatársai arról számoltak be, hogy a gyógyszerészi beavatkozás után az SAP-ban megnövekedett a cefuroxim irányelv szerinti adagolása (7,4% növekedés, 77,0% vs. 84,4%, $p = 0,01$). Továbbá, olasz kutatók elektív sebészeti eljárásokon (beleértve az ortopédiai műtéteket is) végzett tanulmányukban, a gyógyszerészi beavatkozást követően jelentős javulásról számoltak be a helyes antibiotikum adagolás tekintetében (14,1% növekedés, 69,7% vs. 83,8%, $p < 0,001$).

Jelen tanulmányban az SAP időtartama szignifikánsan csökkent az intervenciós időszakban, amikor 42,9%-al több volt az irányelv adherens SAP időtartam, mint az intervenció előtti időszakban. Az egynapos profilaxis arányának óriási különbsége a két periódusban (59,8% növekedés, $p < 0,001$), valamint az öt napon túli profilaxis arányának csökkenése az eredeti arány egyharmadára (11,6% csökkenés, $p < 0,001$), különösen kedvező változások voltak.

Az irodalomban számos tanulmányt találunk, amelyek az SAP időtartamával foglalkoznak. Európában az ECDC által végzett pontprevalencia-felmérésből nyert adatok azt mutatták, hogy az SAP-ban felhasznált antibiotikum az EU akut ellátást biztosító kórházaiban a teljes antibakteriális felhasználás 18%-át tette ki. A sebészetben használt antibiotikumok 36%-át SAP-ra használják, és ezen antibiotikumok több mint felét (60%) egy napnál tovább adagolják, ami elnyújtott időtartamú profilaxisnak számít. Magyarországon ezek az arányok meghaladják az európai átlagot (45%, illetve 56%).

Egy klinikai gyógyszerészek által végzett tanulmány szerint az ortopédiai műtétek 60,5%-ban az SAP 24 óránál hosszabb ideig tartott. Egy másik tanulmány szerint, az SAP-ban (56,6% ortopédiai műtét) történő gyógyszerészi intervenció során jelentős csökkenés volt megfigyelhető az antibiotikum profilaxis átlagos időtartamában (17% csökkenés, $66,01 \pm 41,015$ vs. $55,20 \pm 36,214$ óra, $p = 0,003$). Ez azért is nagyon fontos, mert a

fertőzések miatti félelem motiválta több napos profilaxis nem jár előnnyel a betegek számára.

A CAP esetében szintén tapasztaltuk az irányelv adherencia hiányosságait. Az általunk végzett vizsgálatban, a CAP miatt hospitalizált betegek kezdeti empirikus antibiotikum terápiájának vizsgálata során a hazai irányelv betartásának aránya 30,61% volt (N=45) hatóanyag-választás tekintetében.

A nemzetközi (ATS/IDSA és BTS/NICE) CAP irányelvek a közepesen súlyos (nem intenzív osztályon kezelt) CAP betegek empirikus kezelésére, elsőként választandó szerként a béta-laktámok és makrolidok kombinációját, vagy a légúti fluorokinolonokat javasolják.

A kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegekre vonatkozóan, hatóanyag-választás tekintetében a magyar irányelv hasonló a nemzetközi irányelvekhez. Ez az irányelv a légúti fluorokinolonok (moxifloxacin vagy levofloxacin) monoterápiáját, illetve a béta-laktámok (amoxicillin-klavulánsav vagy ceftriaxon) klaritromicinnel való kombinációjának alkalmazását javasolja a CAP-ért felelős tipikus (pl. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*) és atípusos kórokozók (pl. *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) lefedésére.

A CAP leggyakoribb irányelv adherens empirikus kezelése az amoxicillin-klavulánsav és klaritromicin kombinációja, illetve a moxifloxacin vagy levofloxacin monoterápia volt (23; 47,92% mindkét esetben), ezt követte a ceftriaxon és klaritromicin kombinációja (2; 4,16%).

Az irányelvek betartása a CAP empirikus antibiotikum kezelésében meglehetősen változatos az irodalmi leírásokban. Három kórházi kezelést igénylő CAP-ban szenvedő betegeket értékelő tanulmány szerint az antibiotikum terápia az esetek 57%- , 57%- és 65%-ban volt irányelv adherens; ezek az arányok magasabbak voltak az általunk kapott eredményekhez képest. Ugyanakkor, egy olasz többközpontos tanulmány, mely az irányelv adherenciát két periódusban vizsgálta (az irányelvek betartása melletti döntés előtti és utáni időszakban), azt találta, hogy az irányelveket betartó antibiotikum-használat aránya szignifikánsan nőtt a kezdeti gyenge arányokhoz képest (33 vs. 44 %; $p < 0,001$). A tanulmányunkban tapasztalt hasonlóan alacsony irányelv adherencia magyarázata az lehet,

hogy bár létezett magyar irányelv, de annak elterjedése és elérhetősége nem volt megfelelő, így nem épült be a napi gyakorlatba sem.

Annak ellenére, hogy a hazai irányelv esetében a dózis tekintetében magas volt az irányelv adherencia (88,89%), a túladagolás és alul dozírozás továbbra is a betegek viszonylag magas arányát érintette (8,89% és 2,22%). A vesekárosodáshoz kapcsolódó túladagolás fordult elő a leggyakrabban, amikor az amoxicillin-klavulánsav, a klaritromicin és a moxifloxacin adagjának csökkentésére lett volna szükség. A másik gyakori hiba leginkább a levofloxacin és a klaritromicin rutin alul dozírozása, valamint a betegek extrém testsúlyának figyelmen kívül hagyása miatt következett be.

Az adagolás módját tekintve a CAP-ban szenvedő betegek többsége (63,27%) iv (intravénás) kezdeti antibiotikum kezelést kapott. Ezzel egyidejűleg, az esetek 9,52%-ában 1-5 (medián 3,5) napon belül megtörtént az intravénás kezelésről az orálisra való áttérés, de a nemzetközi eredményekhez hasonlóan ez az arány még mindig nagyon alacsony. Eredményeink összhangban vannak a hazai és nemzetközi irányelvekben leírtakkal, melyek szerint az empirikus antibiotikum kezelés a CAP miatt kórházba került betegeknél bármilyen úton elkezdhető, valamint az antibiotikum kizárólag intravénás alkalmazása csak az orális adagolás veszélye esetén javasolt. Az intravénás antibiotikumok felülvizsgálata 48 órás alkalmazás után ajánlott, amikor lehetőség szerint át kell térni szájon át történő adagolásra, és ugyanazt a hatóanyagot vagy azonos gyógyszercsoportot kell alkalmazni.

Ezen túlmenően, több kezdeti antibiotikum terápia igényelt további eszkalációt (28,57%), míg a deeszkaláció miatti változások (4,08%) viszonylag alacsony arányban következtek be. A CAP-irányelvek hangsúlyozzák az empirikus antibiotikum-terápia deeszkalációjának fontosságát, és a széles spektrumú antibiotikumok szigorúbb alkalmazását javasolják. Bár a megfelelő adagolás és az eszkaláció csökkentése fontos az antibiotikum-használat optimalizálása és az antibiotikum-rezisztencia csökkentése céljából, mégis az ezzel kapcsolatos tanulmányok a CAP-ban nagyon ritkák. Egy CAP miatt kórházba került ausztrál betegeken végzett keresztmetszeti vizsgálat megállapította, hogy a magas kockázatú (súlyos) CAP-ban a leggyakoribb hiba a nem megfelelő adagolási mód, dózis és időtartam volt, amely a betegek 69%-át (N=27) érintette. Ezen belül, a leggyakrabban előforduló hibák a ceftriaxon rutin alul adagolása (N=17, 44%), valamint

az antibiotikum felírásakor a CAP súlyosságának nem megfelelő adagolási mód (54%) volt. Egy hollandiai többközpontú tanulmány szerint, az orvosok hajlamosabbak a kezelés folytatására, ha az hatékonyak tűnik; ezt mutatja az is, hogy a CAP miatt kórházba kerülő betegek csak 16,7%-ánál következett be deeszkaláció.

Ami az antibiotikum terápia teljes időtartamát illeti, eredményeink összhangban vannak a nemzetközi irányelvek előírásaival: a betegek többsége (81,63%) rövid (1-6 napos) antibiotikum terápiában részesült, a CAP antibiotikum terápia teljes időtartama pedig medián 6 (1-27) nap volt.

A közösségben szerzett pneumónia antibiotikum terápiájának optimális időtartamáról nem született konszenzusos döntés. Bár a fekvőbetegekre vonatkozó hazai CAP-irányelv nem terjed ki az antibiotikum-kezelés időtartamára, az ATS/IDSA-irányelv szerint a CAP miatt kórházba került betegeket legalább 5 napig kell kezelni.

Klinikai kimenetel

A korábban közölt tanulmányok eredményeivel összhangban azt találtuk, hogy a kórházi tartózkodás időtartamát tekintve, sem az elnyújtott időtartamú profilaxis, sem az ajánlottnál szélesebb spektrumú szerek választása, sem az antibiotikum kombinációk használata nem jártak előnyökkel a klinikai kimenetelre nézve. Ugyanakkor, egy ortopédiai műtéteken végzett kísérleti pre-post prospektív tanulmány megállapította, hogy az irányelv adherens SAP (hatóanyag-választás, adagolás és időtartam tekintetében) a kórházi tartózkodás időtartamának egynapos csökkenését eredményezte.

Egyes tanulmányok közvetlen összefüggést találtak a gyógyszerészi beavatkozás és a kórházi tartózkodás időtartamának csökkenése között; egy különböző sebészeti eljárásokkal, köztük ortopédiai műtétekkel foglalkozó tanulmány kimutatta, hogy a gyógyszerészi beavatkozás kedvező klinikai kimenetelt eredményezett, szignifikánsan csökkentve (16,6% csökkenés, $5,4 \pm 4,814$ vs. $4,50 \pm 3,398$ nap, $p = 0,023$) a kórházi tartózkodás időtartamát. Xi és munkatársai azt találták, hogy a gyógyszerészi beavatkozás az SAP-ban jelentősen csökkentette (31,78%, $17,64 \pm 4,92$ vs. $13,34 \pm 2,05$ nap, $p < 0,001$) a kórházi tartózkodás átlagos időtartamát a csípőprotézis műtéten átesett betegeknél. Hasonlóképpen, Zhou és munkatársai megfigyelték, hogy a gyógyszerész beavatkozása az SAP-ban szignifikánsan csökkentette (7,45%, $23,3 \pm 8,9$ vs. $20,9 \pm 8,9$ nap, $p < 0,001$) a

kórházi tartózkodás átlagos időtartamát. Eredményeink alátámasztják ezeket a közzétett adatokat, hisz hasonló javulást mutatnak az intervenciós időszakban, amikor a kórházi tartózkodás időtartama szignifikánsan csökkent (37,2%, $11,22 \pm 6,96$ vs. $7,62 \pm 3,02$ nap, $p < 0,001$) mindegyik típusú protézis műtét esetében.

Habár a második vizsgálatunkban nem történt gyógyszerészi beavatkozás, a klinikai eredményeket tekintve, azt találtuk, hogy a hazai irányelvek betartása már önmagában is valamivel alacsonyabb 30 napos halálozással járt, mint az irányelvek be nem tartása (15,56% vs. 16,67%, $p > 0,05$). Ezenkívül, Európában és az Egyesült Államokban végzett tanulmányok is kimutatták, hogy a CAP miatt hospitalizált betegek esetén az irányelvek betartása alacsonyabb 30 napos halálozással járt.

Az SAP-hoz hasonlóan, a CAP empirikus terápiájában is számos tanulmány foglalkozik a mono- vagy kombinációs terápiák és a klinikai kimenetel közötti kapcsolattal. Egy nem intenzív osztályra felvett CAP-ban szenvedő betegek körében végzett többközpontú vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a klinikai kimenetelt, a gyógyulási arányt és a mortalitást nem befolyásolta az, hogy az antibiotikum terápia béta-laktám, béta-laktám és makrolid, vagy légúti fluorokinolon volt. Egy nem intenzív osztályra felvett CAP-ban szenvedő betegek antibiotikum terápiáját vizsgáló szisztematikus áttekintő szerint, a fluorokinolon monoterápia hasonló hatékonysággal és kedvezőbb biztonsággal rendelkezik, mint a béta-laktám monoterápia vagy a makroliddal való kombinációja.

Jelen vizsgálatunkban, a CAP miatt kórházba került betegeknél valamivel kedvezőbb halálozási rátát találtunk a béta-laktám és makrolid kombinációs terápia, mint a béta-laktám vagy légúti fluorokinolon monoterápia esetén (8% vs. 19,61% és 21,77%, $p > 0,05$), de ez nem volt statisztikailag szignifikáns.

A deeszkaláció (4,08%) és az intravénásról szájon át történő adagolásra való áttérés (9,52%) miatti változások viszonylag alacsony arányban következtek be, és mindkét esetben 0% volt a 30 napos halálozási ráta.

A CAP empirikus antibiotikum-terápia időtartamát tekintve, nem találtunk különbséget a halálozási rátában a rövid és hosszú távú terápiák alkalmazása során (16,67% vs. 14,81%, $p > 0,05$), ami arra utalhat, hogy a rövid antibiotikum-terápia ugyanolyan hatékony lehet, mint a hosszú. Korábbi öt randomizált vizsgálat átfogó

metaanalízise (melyben újszülöttek kivételével bármilyen súlyosságú és életkorú, kivéve CAP-ban szenvedő betegeket vizsgáltak) nem mutatott különbséget a klinikai kimenetelben és a halálozási rátában összehasonlítva a rövid (1-6 napos) és a hosszú (≥ 7 nap) antibiotikum terápiákat. Eredményeink alátámasztják ezeket a megállapításokat azáltal, hogy hasonló halálozási rátát találtunk mind a rövid, mind a hosszú antibiotikum-terápia esetén.

Az SAP vizsgálatban klinikai kimenetelt tekintve egy másik vizsgált paraméter a sebfertőzések arányának alakulása volt. A korábbi megállapítások alapján, a sebfertőzések a legnagyobb valószínűséggel az első 60 napban alakulnak ki; vizsgálatunkban így valószínűleg a betegek csak egy kis hányadáról nem tudtunk beszámolni. Az igazolt sebfertőzések aránya viszonylag alacsony volt mindkét időszakban (3% vs. 1,2%, $p = 0,21$). Emellett, ebben a vizsgálatban a sebfertőzések diagnózisának igazolásáig eltelt medián idő nyolc (1-23) nap volt. Ugyanakkor, véleményünk szerint a sebfertőzések csökkenő számát az is igazolhatja, hogy a műtéttel összefüggő fertőzések miatt posztoperatív antibiotikum kezelést igénylő esetek száma is jelentősen (16,8%-t) csökkent.

Egy szakirodalmi áttekintés szerint, az ortopédiai sebfertőzések előfordulási gyakoriságában (a perioperatív körülmények, a betegek egészségi állapota miatt) jelentős eltéréseket (1,9% és 22.7% közötti arányok) figyeltek meg a különböző vizsgálatok között. Azonban az irodalom szerint a gyógyszereszeknek az SAP-ba való beavatkozása szignifikánsan csökkentette a sebfertőzések arányát (2,3% csökkenés, 3,5% vs. 1,2%, $p = 0,02$). A Zhou és munkatársai által közzétett sebfertőzési arányok az intervenció előtti és az intervenciós időszakban szinte megegyeznek a mi vizsgálati eredményeinkkel.

CAP okozta mortalitás prediktív tényezői

Korábbi kutatások kimutatták, hogy a megnövekedett életkor, a férfi nem, a megnövekedett CRP érték és a társbetegségek (főleg rosszindulatú daganatok, pangásos szívelégtelenség, diabetes mellitus és vesebetegség) előrejelző tényezőként szolgálnak a CAP miatt kórházba került betegek mortalitásában.

Ami az életkort illeti, eredményeink azt mutatják, hogy a 85 év feletti betegek 30 napos halálozása 3-szorosa volt a 65-84 évesek halálozási rátájához képest (30,43% vs. 11,11%). Korábbi tanulmányok megállapították, hogy a 85 év feletti életkor független

előrejelző tényező a CAP mortalitásában, jelentősen növelve a halálozás kockázatát. Torner és munkatársai szerint pedig, a 85 év feletti életkor markánsan összefügg a CAP mortalitással, mivel a 30 napos halálozási ráta 2,6-szor magasabb volt ebben a korcsoportban, mint a 65 és 84 év közötti korcsoportban. Ráadásul, Luna és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a 80 évet, vagy az annál idősebb életkort már a CAP rossz kimenetelének kockázati tényezőjeként kell tekinteni.

Továbbá, az európai országokban a tüdőgyulladás (az influenzával összefüggő tüdőgyulladás, az aspirációs tüdőgyulladás és a veleszületett tüdőgyulladás kivételével) halálozási rátájának 2001 és 2014 közötti elemzése eltéréseket tárt fel a nemek szerinti megoszlásban: a halálozás magasabb volt a férfiaknál, mint a nőknél. Magyarországon a férfiak 7,46%-os, a nők 3,72%-os halálozási rátájáról számoltak be. Meglepő módon, a jelen tanulmányban a halálozási ráta magasabb volt a nőknél, mint a férfiaknál (18,07 vs. 14,06%). Ez a különbség azonban statisztikailag nem szignifikáns. Annak ellenére, hogy a vizsgált populációban több nő (56,46%) volt, mint férfi, nem tudunk egyértelmű magyarázatot adni a halálozási rátában látott különbségekre, mivel az átlagos CCI pontszám és a CRP érték nem különbözött a nemek között.

A CAP mortalitás másik gyakran vizsgált prediktív tényezője a CRP szint. A CRP teszt a legszélesebb körben alkalmazott szérum biomarker az alsó légúti fertőzések (vírusos vagy bakteriális etiológiájú) differenciál-diagnosztikájában. Bakteriális fertőzés következtében a CRP érték az első 6-8 órában számos gyulladásos inger hatására megemelkedik.

Számos tanulmány értékelte a kapcsolatot a CRP szérumszintje és a CAP kimenetele között, és arra a következtetésre jutottak, hogy a CRP-értékek a CAP súlyosságával arányosan növekednek, és emiatt ezen értékek a CAP súlyosságának független prediktív tényezőiként felhasználhatók a betegek állapotának nyomon követésére, az antibiotikum-kezelésre adott válasz és a CAP klinikai kimenetel megítélésére. Ezenkívül, a CRP-érték befolyásolhatja, akár irányíthatja is a döntéseket a CAP empirikus terápiában, és segíthet elkerülni a szükségtelen antibiotikum-használatot a fekvőbeteg-ellátásban. Egy skóciai kórházban nemrégiben végzett tanulmány kimutatta, hogy a felvételtkor 100 mg/L alatti CRP-érték szignifikánsan összefügg a 30 napos halálozás csökkenésével (OR 0,18, $p=0,03$). Egy dán oktatókórházban a legmagasabb

halálozási kockázatot azoknál a betegeknél találták, akiknél a felvételnél 75 mg/L felett volt a CRP-érték. Vizsgálatunk eredményei összhangban vannak ezekkel a korábbi megállapításokkal, mivel szignifikánsan magasabb átlagos CRP-értékeket regisztráltunk a felvételnél a 30 napon belül elhunyt betegek csoportjában, mint a 30 napos túlélőknél ($177,28 \pm 118,94$ vs. $112,88 \pm 93,47$ mg/L, $p=0,006$).

A társbetegségek tekintetében azt találtuk, hogy a CCI pontszám szignifikánsan különbözött a 30 napot nem-túlélő és a 30 napot túlélő beteg csoportok között ($5,71 \pm 1,85$ és $4,67 \pm 1,83$, $p=0,012$). A társbetegségek jelenléte miatti magasabb CCI pontszám magasabb halálozási rátához vezetett (CCI pontszám 0-4: 11,86%, CCI pontszám 5-10: 19,32%), hasonlóan más irodalmi adatokhoz. Luna és munkatársai által végzett másodlagos elemzés szerint, a társbetegségek jelenléte a CAP rosszabb kimenetelével társult.

Antibiotikum költségek

Amint azt eredményeink is mutatják, a gyógyszerészi beavatkozás jelentős hatással lehet az SAP megfelelő adagolására, ez által a költséghatékony antibiotikum felhasználásra is. Vizsgálatunkban a gyógyszerészi beavatkozás az SAP-ban felhasznált antibiotikumok mennyiségének szignifikáns csökkenését (41%, $6,07 \pm 0,05$ vs. $3,58 \pm 4,33$ DDD/beteg, $p < 0,001$) eredményezte. Mindez maga után vonta az antibiotikum profilaxis költségeinek szignifikáns csökkenését (54,8%, $p < 0,001$) is. A SAP költségeinek csökkenése mind a primer protézis műtéteknél (56,2%, $p < 0,001$), ahol nagyon sokat javult az irányelvek betartása is, mind a revíziós protézis műtéteknél (50,5%, $p > 0,05$) tapasztalható volt.

Tudomásunk szerint a szakirodalomban nem állnak rendelkezésre publikált adatok az ortopédiai osztályok SAP antibiotikum felhasználásának mértékéről. Egy sebészeti intenzív osztályon végzett SAP csökkentését célzó beavatkozással vizsgálat, a cefuroxim használatának jelentős csökkenéséről (14,4%, a becsült átlagos 1036 DDD/1000 vs. 887 DDD/1000 beteg/nap) számolt be. Egy másik tanulmány szerint a gyógyszerészi intervenciónak köszönhetően csökkent az antibiotikumok nem megfelelő használata az SAP során, amely az antibiotikum-felhasználás átlagos összköltségének csökkenését (71,06%-os csökkenés USD-ban) vonta maga után.

Gyógyszerési intervenció

Jelen tanulmányunk rámutat arra, hogy az irányelv adherencia mind az ortopédiai SAP-ban, mind a CAP empirikus terápiájában viszonylag alacsony volt, illetve arra, hogy ezen antibiotikum terápiák optimalizálása az ASP fontos részét képezheti a sebészeti és belgyógyászati osztályokon.

Az ortopédiai sebészeti osztályon a beavatkozás előtti időszakban az ésszerűtlen antibiotikum-használat meglehetősen gyakori volt. A béta-laktámok vagy kinolonok szükségtelen kombinációi metronidazollal, valamint az SAP elnyújtott időtartama hozzájárult a megnövekedett antibiotikum-felhasználáshoz, mely az SAP megnövekedett költségeit eredményezte. Az intervenciós időszakban napi szintű gyógyszerési beavatkozás történt, ami jelentős változást eredményezett az SAP számos paraméterében és a klinikai kimenetelben. Az irodalomban számos olyan tanulmány létezik, mely rámutat arra, hogy a gyógyszerész beavatkozása különösen hatékonyak bizonyult az SAP irányelv adherencia növelésében a hatóanyag kiválasztása, az adagolás, az időzítés és az időtartam tekintetében. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján megállapították, hogy a klinikai gyógyszerészek fontos szerepet játszanak az ésszerű, felelősségteljes antibiotikum-felhasználás minden vonatkozásában.

Vizsgálatunk során az intervenciós időszakban azt tapasztaltuk, hogy a klinikai gyógyszerész tevékenységét nemcsak szívesen fogadták, hanem aktívan is keresték. A tanulmányok azt is mutatják, hogy az irányelvek betartását elősegítheti a konzultáció, és még inkább a profilaxis gyakorlatainak rendszeres ellenőrzése.

A CAP empirikus terápiájánál nem történt gyógyszerési beavatkozás. Ugyanakkor, az alacsony irányelv adherencia mindennél jobban mutatja ennek szükségességét, hisz az irányelv adherens terápia mindkét vizsgálatunkban az antibiotikumok ésszerűbb használata mellett kedvezőbb klinikai kimenetelt eredményezett.

A vizsgálat korlátai és erősségei

A vizsgálatunk egyik fontos korlátja az, hogy mindkét esetben egyközpontú vizsgálatot végeztünk, egyetlen egyetemi kórházban; ezért az eredmények nem extrapolálhatók közvetlenül más helyzetekre. Ugyanakkor, az összegyűjtött adatok részletes, első kézből származó megfigyeléseket tartalmaznak az antibiotikumok egy ortopédiai és belgyógyászati osztályán történő mindennapi használatáról az SAP és a CAP empirikus kezelésére vonatkozóan. Az orvosi feljegyzésekből történő visszamenőleges adatgyűjtés azonban pontatlanságokhoz is vezethetett.

A belgyógyászaton végzett vizsgálatnak másik fontos korlátja az volt, hogy a CAP klinikai eset meghatározása, illetve standardizálása kórházi szinten nem történt meg. A pneumónia diagnózisát azonban a mellkas röntgenfelvétele minden esetben megerősítette. További korlát a pneumónia súlyossági pontszám (PSI-pontszám) ismeretének hiánya volt, mivel a pontszám nem minden eleme volt visszakereshető az orvosi feljegyzésekből. Ezen kívül, nem volt írásosan meghatározott kórházi irányelv a CAP empirikus antibiotikum-kezelésére. Ezért, az antibiotikumok használatának értékeléséhez a hazai és nemzetközi irányelveket alkalmaztuk. Végül, azt is valószínűnek tartjuk, hogy az elbocsátás után deeszkaláció (orális antibiotikum felírása) következett be, de a kórházi kezelés utáni deeszkalációról azonban nem tudtunk adatokat gyűjteni.

Összegzésképpen elmondható, hogy hazánkban kevés olyan tanulmány található, amely feltárja és leírja azokat a fontos egészségügyi gyakorlatokat, amelyek az antibiotikum rezisztencia kialakulásához vezethetnek. Bízunk abban, hogy a jövőben eredményeink hozzájárulhatnak mind az SAP, mind a CAP antibiotikum terápiájának optimalizálásához, rámutatva a gyógyszerésznek a fekvőbeteg-ellátásban betöltött szerepének a fontosságára.

6. Összefoglalás

Az antibiotikum rezisztencia kialakulása nem akadályozható meg, de a modern orvostudományra gyakorolt hatásának mértéke megváltoztatható a megfelelő módon használt, garantált minőségű, megfizethető antibiotikumokhoz való hozzáférés révén.

Minden gyógyszert felíró orvos feladata, hogy antibiotikum-felügyelővé váljon, biztosítva, hogy antibiotikumot csak olyan bakteriális fertőzés esetén írjon fel, amely kezelést igényel, ezáltal az antibiotikum alkalmazása már betegszinten optimalizálható. Az ASP-t egy nemzeti terv részeként kell kidolgozni, a fokozott felügyeleti, jelentéstételi és fertőzésmegelőzési kezdeményezésekkel együtt. Ha meg akarjuk változtatni a történelem menetét, és meg akarjuk akadályozni azt a helyzetet, hogy 2050-re évente 10 millió ember haljon meg antibiotikum-rezisztens fertőzések következtében, a gyógyszert felíró orvosok és gyógyszer kiadó gyógyszerészek egyaránt aktív résztvevői kell hogy legyenek az ASP-nek annak érdekében, hogy megőrizzék ezt az értékes erőforrást.

Jelen tanulmány célja volt rámutatni a klinikai gyógyszerész aktív részvételének a szükségességére az osztályon. A klinikai gyógyszerészetet igazán több éves klinikai tapasztalat után lehet elsajátítani, és nagyon fontos a folyamatos továbbképzéseken való részvétel. A bakteriális fertőzésben szenvedő betegek megfelelő kezelése rendkívül nehéz és összetett feladat, melyben kiemelkedően fontos szerepe van a gyógyszerésznek is. Mint a terápiás team aktív résztvevője, nagymértékben hozzájárulhat az antibiotikum felhasználás racionalizálásában és az egészségügyet sújtó költségek csökkentésében.

A klinikai gyógyszerész folyamatos jelenléte az ortopédiai sebészeti osztályon a sebészeti antibiotikum profilaxis (SAP) irányelvek betartásának jelentős javulását és a megfelelő antibiotikum használat növekedését eredményezte. Mindez a közvetlen antibiotikum-költség, a sebfertőzések számának, valamint a kórházi tartózkodás időtartamának csökkenéséhez vezetett. Az eredmények azt sugallják, hogy a klinikai gyógyszerészek, akik aktív tagként vannak jelen az antibiotikum-stewardship team-ben (antibiotikumokkal kapcsolatos tanácsadás biztosítása, a beadott antibiotikumok monitorozása, valamint a felíró orvosokkal való egyidejű konzultáció révén) fontos szerepet játszhatnak a profilaktikus antibiotikumok sebészetben történő ésszerű alkalmazásának elősegítésében, illetve a felesleges SAP-költségek elkerülésében.

A közösségben szerzett pneumónia (CAP) empirikus antibiotikum terápiáját vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a hazai és nemzetközi CAP-irányelvek betartása egyáltalán nem megfelelő a hatóanyag-választás és adagolás tekintetében. Ezen túlmenően, a kórházba való felvételkor mért CRP-érték markánsan összefüggött a CAP halálozási rátájával. Hisszük, hogy eredményeink a jövőre nézve segíthetnek elkerülni a szükségtelen antibiotikum-használatot a fekvőbeteg-ellátásban azáltal, hogy befolyásolja, akár irányítja is a döntéseket a CAP empirikus terápiában.

Az értekezés alapjául szolgáló két tanulmány rávilágít arra is, hogy a gyógyszerész osztályon történő folyamatos jelenlétével jelentős javulás érhető el az antibiotikum-felhasználásban.



Nyilvántartási szám: DEENK/144/2022.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Fésüs Adina

Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Fésüs, A.**, Benkő, R., Matuz, M., Engi, Z., Ruzsa, R., Hambalek, H., Illés, Á., Kardos, G.: Impact of Guideline Adherence on Outcomes in Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia (CAP) in Hungary: a Retrospective Observational Study.
Antibiotics-Basel. 11 (4), 1-17, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11040468>
IF: 4.639 (2020)
2. **Fésüs, A.**, Benkő, R., Matuz, M., Kungler-Gorács, O., Fésüs, M. Á., Bazsó, T., Csernátó, Z., Kardos, G.: The Effect of Pharmacist-Led Intervention on Surgical Antibacterial Prophylaxis (SAP) at an Orthopedic Unit.
Antibiotics-Basel. 10 (12), 1-12, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10121509>
IF: 4.639 (2020)

További közlemények

3. Tóth, H., Buchholcz, G., **Fésüs, A.**, Balázs, B., Nagy József, B., Majoros, L., Szarka, K., Kardos, G.: Evolution of the Gram-Negative Antibiotic Resistance Spiral over Time: a Time-Series Analysis.
Antibiotics-Basel. 10 (6), 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10060734>
IF: 4.639 (2020)
4. López-Lozano, J. M., Lawes, T., Nebot, C., Beyaert, A., Bertrand, X., Hocquet, D., Aldeyab, M., Scott, M., Conlon-Bingham, G., Farren, D., Kardos, G., **Fésüs, A.**, Rodríguez-Baño, J., Retamar, P., Gonzalo-Jiménez, N., Gould, I. M., THRESHOLDS study group: A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance.
Nature Microbiol. 4, 1160-1172, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-019-0410-0>
IF: 15.54





5. Tóth, H., **Fésüs, A.**, Kungler-Gorács, O., Balázs, B., Majoros, L., Szarka, K., Kardos, G.: Utilization of vector autoregressive and linear transfer models to follow up the antibiotic resistance spiral in Gram-negative bacteria from cephalosporin consumption to colistin resistance.
Clin. Infect. Dis. 69 (8), 1410-1421, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1086>
IF: 8.313
6. Ebrahimi, F., Mózes, J., Monostori, J., Kungler-Gorács, O., **Fésüs, A.**, Majoros, L., Szarka, K., Kardos, G.: Comparison of rates of fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria among patients in different wards, outpatients and medical students.
Microbiol. Immunol. 60 (5), 285-294, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1348-0421.12373>
IF: 1.706

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 39,476

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
9,278**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2022.04.04.



