

Gyógyszerfelhasználás elemzés

Készítette:

**Dr. Benkő Ria
Dr. Doró Péter
Dr. Matuz Mária
Dr. Viola Réka**

Lektorálta:

Prof. Dr. Soós Gyöngyvér

SZTE GYTK Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

2020.

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen készült az Európai Unió támogatásával. Projekt azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014.

Alprojekt azonosító: AP2 – Komplex képzés- és szolgáltatásfejlesztés

Altéma azonosító: AP2_GYTK2 Gyógyszerészeti készségfejlesztő központ
(szimulációs gyógyszertár) oktatás fejlesztése

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Vizsgálati típusok a gyógyszerfelhasználás elemzés területén.....	11
3. A gyógyszerfelhasználás elemzés adatforrásai.....	52
4. Gyógyszer és betegség klasszifikáció.....	58
5. A gyógyszerfelhasználás és gyógyszerköltség elemzés technikai egységei	68
6. Alapvető statisztikai fogalmak a gyógyszerutilizáció terén	86
7. A gyógyszerutilizációs adatok vizualizációjának alapjai	101
8. A gyógyszerfelhasználás elemzés lehetséges alkalmazási területei: Idősek	130
9. A gyógyszerfelhasználás elemzés lehetséges alkalmazási területei: Terápiás együttműködés	159
10. Tantárgyleírás – MAB űrlap alapján	174

1. fejezet

Bevezetés

A gyógyszerek kulcsszerepet játszanak az optimális egészségügyi ellátásban. A farmakoterápia lehetővé tette, hogy bizonyos betegségek gyógyíthatóvá váljanak (pl. AIDS), progresszív betegségek lelassíthatóvá váljanak (pl. rheumatoid arthritis, sclerosis multiplex), krónikus betegségeket, illetve azok szövődményeit (p. hipertónia, diabetes mellitus) meg tudjuk előzni illetve megjelenésüket késleltetni. A gyógyszerek jótékony hatásuk mellett magukban hordozzák az alkalmazásukkal kapcsolatos problémák megjelenésének rizikóját. Nem megfelelő gyógyszeralkalmazás alatt értjük bizonyos gyógyszerek túlzott használatát (pl. antibiotikumok), a klinikai irányelvektől eltérő alkalmazást (pl. limitált hatékonyságú vagy bizonytalan mellékhatás profilú készítmények előnyben részesítését), a beteg adherencia problémáit (pl. abbahagyja a vérnyomáscsökkentő szedését, vagy gyakran elfelejti).

A nem megfelelő gyógyszeralkalmazás következményei szerteágazóak és akár súlyosak is lehetnek: megnövekedett morbiditás, mortalitás, polifarmácia, gyógyszer mellékhatások, antimikrobiális rezisztencia megjelenése. A nem megfelelő gyógyszeralkalmazás gazdasági hatásai is figyelemre méltóak: az Egyesült Királyságban a gyógyszerrel kapcsolatos kórházi felvételek az összes egészségügyi kiadás több, mint 4%-át teszik ki. Egyes szerzők szerint minden egyes dollár mellé, amit gyógyszerre költünk, további egy dollár szükséges, hogy a nem megfelelő gyógyszeralkalmazásból eredő problémákat korigáljuk. A legtöbb országban az ambuláns ellátás leggyorsabban növekvő költség tényezője a gyógyszerköltség, így a fentiek mellett a racionális alkalmazásukat finansiális érdekek is indokolják.

A gyógyszerfelhasználás elemzés

Egyszerűen megfogalmazva a gyógyszerfelhasználás elemzés egy tudományágakon átívelő (ún. interdisciplináris), multi-professzionális tudományterület, amelynek célja a gyógyszeralkalmazás számszerűsítése, megértése.

A tudományterület kialakulását követően, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 1977-ben definiálta először a gyógyszerfelhasználás elemzés fogalmát: A gyógyszerek kereskedelmét, elosztását, felírását és használatát, valamint azok egészségügyi, szociális és ökonomiai következményeit vizsgáló tanulmányok tartoznak bele (lásd. 1 Táblázat).

Egészségügyi következmények:

- Gyógyszeres terápia jótékony hatásai: betegség megelőzésben, betegség enyhítésében, gyógyításában való hatékonyság
- Gyógyszeres terápia rizikói: rövid és hosszú távú mellékhatások, beteg demográfiával/állapottal vagy genetikával összefüggő rizikófaktorok
- Benefit/risk arány: A nem megfelelő alkalmazás milyen mértékben csökkenti a jótékony hatást, illetve emeli a rizikót

Szociális vonatkozások:

- Gyógyszerekhez való viszonyulás, a gyógyszeralkalmazási - kultúra irányai (vs. tradicionális szerek szerepe)
- Gyógyszerabúzus és gyógyszerfüggőség trendjei, okai
- Nem megfelelő gyógyszerhasználat (pl. adherencia probléma, indikáción túli alkalmazás)
- Diszkrimináció és esélyegyenlőtlenségek (fontos gyógyszerekhez való limitált hozzáférés)
- Információ, hatósági beavatkozások hatása

Közgazdasági vetület:

- A betegek és a társadalom gyógyszerköltség terhei
- Gyógyszerárak (originális vs. generikum, gyógyszeres vs. nem gyógyszeres kezelés, import vs. helyben gyártott gyógyszer ára, új vs. régi gyógyszer ára)
- Gyógyszer ár versus hatékonyság /rizikó
- Forrás allokációk (pénz, személyzet, intézmény, eszköz)a gyógyszer és egészség kasszára

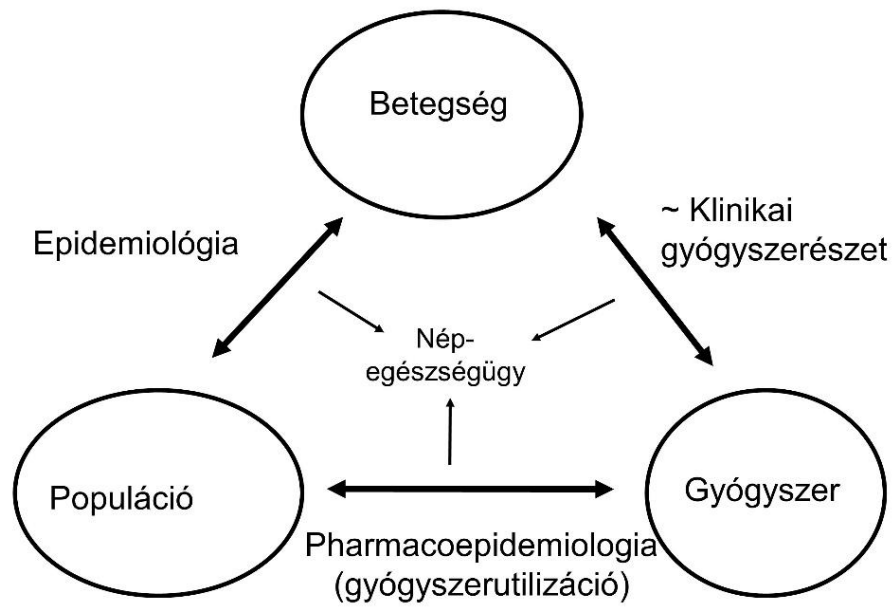
1. Táblázat. A gyógyszer felhasználás aspektusai és konzekvenciái

A WHO definíció számos tudományterülethez ‘kapcsolja’ a gyógyszerutilizációt. Legközelebbi a viszonya a farmakoepidemiológiához, amely nem más, mint a gyógyszerfelhasználás és a gyógyszerhatások vizsgálata nagy populáción. A fő különbség a gyógyszerutilizáció és a farmakoepidemiológia között az, hogy a gyógyszerutilizáció a gyógyszerhasználat mértékéről, minőségéről nyújt információt, s ezek befolyásoló faktorait vizsgálja, míg a farmakoepidemiológia bizonyos egészségügyi eseményeket (amely lehet előnyös vagy hátrányos) gyógyszer expozícióhoz kapcsolja. Idővel a két fogalom összemosódott, és a gyógyszerutilizációt, farmakoepidemiológiát néha szinonimaként használják, az európai gyógyszerutilizációs társaság (EuroDURG, lásd később) a nemzetközi farmakoepidemiológia társaság része (ISPE, lásd később) része.

Harminc évvel később, 2008-ban, a gyógyszerutilizáció definíciója a következőképpen szélesedett: “Leíró és analitikus módszerek eklektikus gyűjteménye, amellyel a gyógyszerfelírás, gyógyszerkiadás, gyógyszerfogyasztás kvantifikálását, megértését, értékelését, valamint az intervenciók hatékonyságát teszteljük, abból a célból, hogy ezen folyamatok minőségét javítsuk”.

Ez a gyógyszerutilizáció ma is érvényes definíciója illusztrálja a tudományterület szélességét, amelybe tehát beletartoznak mind a kvantitatív, mind a kvalitatív vizsgálatok, valamint az intervenciók tanulmányok is. Ez utóbbi köti a gyógyszerutilizációt az úgynevezett “health service research”-höz, ami nem más, mint “olyan multidiszciplináris alap és alkalmazott kutatási terület, amely az egészségügyi ellátások használatát, költségeit, minőségét, elérhetőségét, egészségügyi ellátások nyújtását, szervezését, finanszírozását, és kimenetelét vizsgálja, hogy azok struktúráját, folyamatait, egyénre és a populációra gyakorolt hatásait jobban megértsük”. Tulajdonképpen a gyógyszerutilizáció a farmakoepidemiológia és a “health service research” közti hidat képezi, de nagyon szoros kapcsolatban van a klinikai farmakológiával is, mivel a célja az, hogy segítse a gyógyszerek biztonságos és hatékony alkalmazását. Míg a klinikai farmakológia a gyógyszerfejlesztéssel kapcsolatos klinikai **kutatási** tevékenységét foglalja magába, a gyógyszerutilizáció és a farmakoepidemiológia a gyógyszerek **való életben** való hatékonyságát vizsgálja, célja a klinikai vizsgálatban nehezen

vagy nem azonosítható rizikók azonosítása, számszerűsítése, valamint a gyógyszerhasználat minőségének, költségeinek értékelése.



Forrás: Robert Vander Stichele et al.: Introduction to Drug Utilization Research /Health Services Research

1. Ábra. A farmakoepidemiológia/gyógyszerutilizáció, az epidemiológia és a klinikai gyógyszerészet kapcsolata

A gyógyszerfelhasználás elemzés története

A gyógyszeralkalmazás esetleges negatív következményei, s az egyre növekvő gyógyszerköltségek egyértelműen alátámasztják a gyógyszerutilizációs tanulmányok szükségességét. Legelőször a gyógyszeripar ismerte fel a gyógyszer felhasználási adatokban rejlő lehetőségeket: ezzel monitorozták a képviselőik teljesítményét, marketing célokra használhatták, és a lehetséges gyógyszerfejlesztési irányok kijelölésére. Ez az igény nagy, kereskedelmi adatbázisok (pl. Intercontinental Marketing Services, későbbi nevén Intercontinental Medical Statistics - IMS) kialakításához vezetett, amely lehetővé tette a gyógyszerfelírások, gyógyszereladások monitorozását. Ezzel párhuzamosan a növekvő társadalmi és individuális gyógyszerköltségek megteremtették a publikus gyógyszer statisztikák

iránti igényt, mely elsőként a Skandináv országokban állt rendelkezésre. Ezek a statisztikák segíthették, s jelenleg is segítik a hatóságok finansiális, adminisztratív és társadalombiztosítási döntéseit.

A gyógyszerfelhasználás elemzés, mint **kutatási terület** az 1960 években indult fejlődésnek. Az úttörő tanulmányok az egyes régiók, országok gyógyszerfelhasználásában lévő különbségekre, míg mások az orvosok gyógyszerfelírását befolyásoló faktorokra irányultak.

A thalidomid katasztófa után, a tragikus mellékhatást kiváltó gyógyszer alkalmazásának pontos értékelése céljából az Egészségügyi Világszervezet 1969-ben, Oslóban szervezte meg az első gyógyszerfelhasználással foglalkozó összejevetelt, ahol a résztvevők felvetették a közös gyógyszer klasszifikációs rendszer és a gyógyszerfelhasználást egységesen mérő technikai egység szükségességét (az összehasonlítás segítése céljából).

Ennek eredményeképpen egy e területtel foglalkozó kutató csoport megalkotta a gyógyszerutilizáció alaplértékegységét a DDD-t- defined-daily dose-t (átlagos napi dózis), majd bevezették a gyógyszerek klasszifikálására az anatómiai –terápiás és kémiai (ATC- Anatomical Therapeutic Chemical classification) rendszert, amely jelentősen segítette, előmozdította a tudományterület fejlődését, a módszer terjedését.

1976-ban a területen aktív kutatók megalakították az akkor még informális gyógyszer felhasználási csoportot Drug Utilisation Research Group (DURG) néven, amelyet - mivel a titkári funkciókat a WHO látta el, gyakran WHO-DURG-ként emlegettek. Húsz évvel később, 1996-ban hazánk adott otthont annak a konferenciának, ahol formálisan megalakult a független Európai Gyógyszerfelhasználás Elemzési Társaság (EuroDURG). A társaság missziója szerint a gyógyszerutilizációs kutatásoknak nem csupán a gyógyszer eladás elemzésre kell korlátozódnia, hanem további, a gyógyszerek hatékony és biztonságos alkalmazásához kapcsolódó egyéb kérdések megválaszolására is törekednie kell:

- Miért és mire alkalmazzák a gyógyszereket?
- Ki(k) és kiknek írják fel a gyógyszert?
- Mennyire követik a betegek a gyógyszeres terápiát?
- Melyek az alkalmazott gyógyszerek jótékony hatásai, rizikói?

A gyógyszerfelhasználás elemzéssel foglalkozó kutatások gyorsan elterjedtek és nemzetközi gyógyszerészi, klinikai farmakológiai és epidemiológiai konferenciák rendszeres témájává váltak. Később a gyógyszerfelhasználás kvantitatív elemzésén túl, a figyelem egyre inkább kiterjedt a gyógyszeralkalmazás minőségére is. A kétezres évek elején, 2004-ben Mechelenben (Belgium) szervezték meg az első ehhez kapcsolódó összejövetelt: “DURQUIM- Drug Utilization Research Quality Indicator Meeting” címen, ahol a gyógyszerfelírás minőségi indikátorainak taxonómiáját, keretrendszerét, az indikátorok validitását, felhasználási területeit tárgyalták.

2006-ban az Európai Gyógyszerfelhasználás Elemzési Társaság (EuroDURG) a nemzetközi farmakoepidemiológiai társasághoz (ISPE - International Society of Pharmacoepidemiology) csatlakozott, annak gyógyszerutilizációs/health service research munkacsoportját erősítve.

A megfelelő gyógyszeralkalmazás iránti növekvő igény, az új gyógyszerek megjelenésének üteme, egyre inkább előtérbe helyezi a gyógyszerutilizációt, mint tudományterületet. Az elmúlt évtizedek technológiai fejlődése nyomán létrejött adatbázisok (pl. betegregiszterek), pedig ehhez fontos alapot szolgáltatnak, s segítik a tudományterület további fejlődését, expanzióját.

Felhasznált irodalom

Strom B, Kimmel S, Hennessy S. Pharmacoepidemiology. Chichester: John Wiley & Sons.; 2011.

Wettermark B, Vlahovic-Palcevski V, Salvesen Blix H, Ronning M, Vander Stichele R. Drug utilization research. In: Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Harvey Whitney Books; 2008.

World Health Organization. The selection of essential drugs. Report of a WHO Expert Committee. 1977.

Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (Organisation for Economic Co-operation and Development). Health at Glance 2019: OECD indicators, 10. PHARMACEUTICAL SECTOR, pharmaceutical expenditures. 2019.

Wettermark B. Introduction to drug utilization research. In: Drug Utilisation Research: Methods and Applications. Wiley; 2016.

Elseviers M. Drug Utilisation Research: Methods and Applications. Wiley; 2016.

- Gray A. Adverse events and the National Health Service: an economic perspective. University of Oxford; 2003.
- Bergman U, Elmes P, Halse M, Halvorsen T, Hood H, Lunde PK, et al. The measurement of drug consumption. Drugs for diabetes in Northern Ireland, Norway and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975 Feb 28;8(2):83–9.
- Raft D, Davidson J, Toomey TC, Spencer RF, Lewis BF. Inpatient and outpatient patterns of psychotropic drug prescribing by nonpsychiatrist physicians. *Am J Psychiatry.* 1975 Dec;132(12):1309–12.
- Laporte JR, Porta M, Capella D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol.* 1983 Sep;16(3):301–4.
- Griffiths K, McDevitt DG, Andrew M, Baksaas I, Helgeland A, Jervell J, et al. Therapeutic traditions in Northern Ireland, Norway and Sweden: I. Diabetes. WHO Drug Utilization Research Group (DURG). *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30(5):513–9.
- Griffiths K, McDevitt DG, Andrew M, Baksaas I, Helgeland A, Jervell J, et al. Therapeutic traditions in Northern Ireland, Norway and Sweden: II. Hypertension. WHO Drug Utilization Research Group (DURG). *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30(5):521–5.
- Hekster YA, Vree TB. Drug utilization research in clinical practice. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986 Sep;20(9):679–82.
- Schubert I. The founding of the EURO-DURG, the European Drug Utilization Research Group. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996 Sep;34(9):410–3.
- Schubert I. Drug utilization in Europe--report of the EURO-DURG workshop and joint symposium with the EACPT Berlin 16.9-18.9 1997. European Drug Utilization Research Group. European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Mar;36(3):176–9.
- Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science.* 2000 Mar 17;287(5460):1960–4.
- Bergman U. The history of the Drug Utilization Research Group in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Feb;15(2):95–8.
- Lee TH, Emanuel EJ. Tier 4 drugs and the fraying of the social compact. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):333–5.
- Lublóy Á. Factors affecting the uptake of new medicines: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res.* 2014 Oct 20;14:469.
- Godman B, Bucsics A, Vella Bonanno P, Oortwijn W, Rothe CC, Ferrario A, et al. Barriers for Access to New Medicines: Searching for the Balance Between Rising Costs and Limited Budgets. *Front Public Health.* 2018;6:328.

Becker MH, Stolley PD, Lasagna L, McEvilla JD, Sloane LM. Characteristics and attitudes of physicians associated with the prescribing of chloramphenicol. HSMHA Health Rep. 1971 Nov;86(11):993–1003.

Bean CL. Definition of clinical pharmacy. Am J Hosp Pharm. 1979 Jun;36(6):744.

Wertheimer AI. The defined daily dose system (DDD) for drug utilization review. Hosp Pharm. 1986 Mar;21(3):233–4, 239–41, 258.

Lunde PK, Baksaas I. Epidemiology of drug utilization--basic concepts and methodology. Acta Med Scand Suppl. 1988;721:7–11.

Kubacka RT. A primer on drug utilization review. J Am Pharm Assoc (Wash). 1996 Apr;NS36(4):257–61, 279.

1st Meeting of EURO DURG, the European Drug Utilization Research Group. Hungary,. Eur J Clin Pharmacol. 1997;52(3):A19-28.

Sellers JA. Medicare drug benefit. Am J Health Syst Pharm. 1999 Aug 1;56(15):1503.

Hoven JL, Haaijer-Ruskamp FM, Vander Stichele RH. Indicators of prescribing quality in drug utilisation research: report of a European meeting (DURQUIM, 13-15 May 2004). Eur J Clin Pharmacol. 2005 Jan;60(11):831–4.

Thorpe KE. The rise in health care spending and what to do about it. Health Aff (Millwood). 2005 Dec;24(6):1436–45.

American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. Pharmacotherapy. 2008 Jun;28(6):816–7.

2. fejezet

A gyógyszerfelhasználás elemzés területén alkalmazott vizsgálati típusok

A kvantitatív és kvalitatív vizsgálati típusok célja

A gyógyszerutilizációs tanulmányok számos vizsgálati típust felhasználnak a gyógyszerfelhasználás kvantifikálásához, a determinánsok, mozgatórugók azonosításához, megértéséhez, a beavatkozások eredményeinek értékeléséhez. Mivel a választott vizsgálati típus befolyásolhatja a kapott eredmények validitását, így fontos megérteni az egyes vizsgálati típusokat, azok erősségeit, gyengeségeit. Az egyik legáltalánosabb besorolás a vizsgálatokat két fő típusra osztja: kvantitatív illetve kvalitatív módszerekre. A kvantitatív vizsgálati módszerek a mennyiségben mérhető, kifejezhető dolgokat elemezik, adataik numerikusak (pl. receptszám, DDD-k száma), melyek különböző technikai egységekben fejezhetők ki (pl. DDD/1000lakos/nap, receptszám/lakos/év), ezek később kategorizálhatók (pl. kvartilisekbe oszthatók), rangsorolhatók (pl. a három legnagyobb mennyiségben felírt ACE-gátló). A kvantitatív kutatások egyes változói közti különbségeket, esetleges összefüggéseket (pl. igaz-e, hogy az idősebb betegek több gyógyszert szednek, mint a fiatalok), különböző statisztikai módszerekkel vizsgálhatjuk (lásd statisztikai módszertani rész). A kvantitatív vizsgálati módszereket használhatjuk a gyógyszerfelhasználás

- **számszerűsítésére** (pl. mennyi a magyar lakosság éves ibuprofén felhasználása),
- **magyarázatára** (pl. mi a gyógyszerfelhasználás mennyiségét leginkább befolyásoló szociológiai tényező),
- **előrejelzésére** (pl. mi a várható növekedés vagy csökkenés mértéke a jelenlegi trendet figyelembe véve).

A kvalitatív módszerek célja egészen más: az adott megfigyelés(ek), adott gyógyszerfelhasználás (pl. fájdalomcsillapító alkalmazás mértéke, hatóanyag választás,

gyógyszeradherencia) háttérben álló befolyásoló tényezők (pl. hozzáállás, képesség, lehetőség) , s azok viszonyainak feltérképezése. Adatai nem numerikusak, hanem narratívak, szövegszerűek. A gyógyszerfelhasználás területén a felíró orvos, a gyógyszert kiadó gyógyszerész vagy a beteg aspektusából tudja vizsgálni az egyes gyógyszerek alkalmazásának miértjét, mikéntjét, a gyógyszerekhez való viszonyulást. Alkalmazásuk rendkívül fontos az egyes gyógyszerutilizációs jelenségek, trendek mélyebb megértésében.

A két vizsgálati módszer közötti alapvető különbséget foglalja össze a 1. Táblázat.

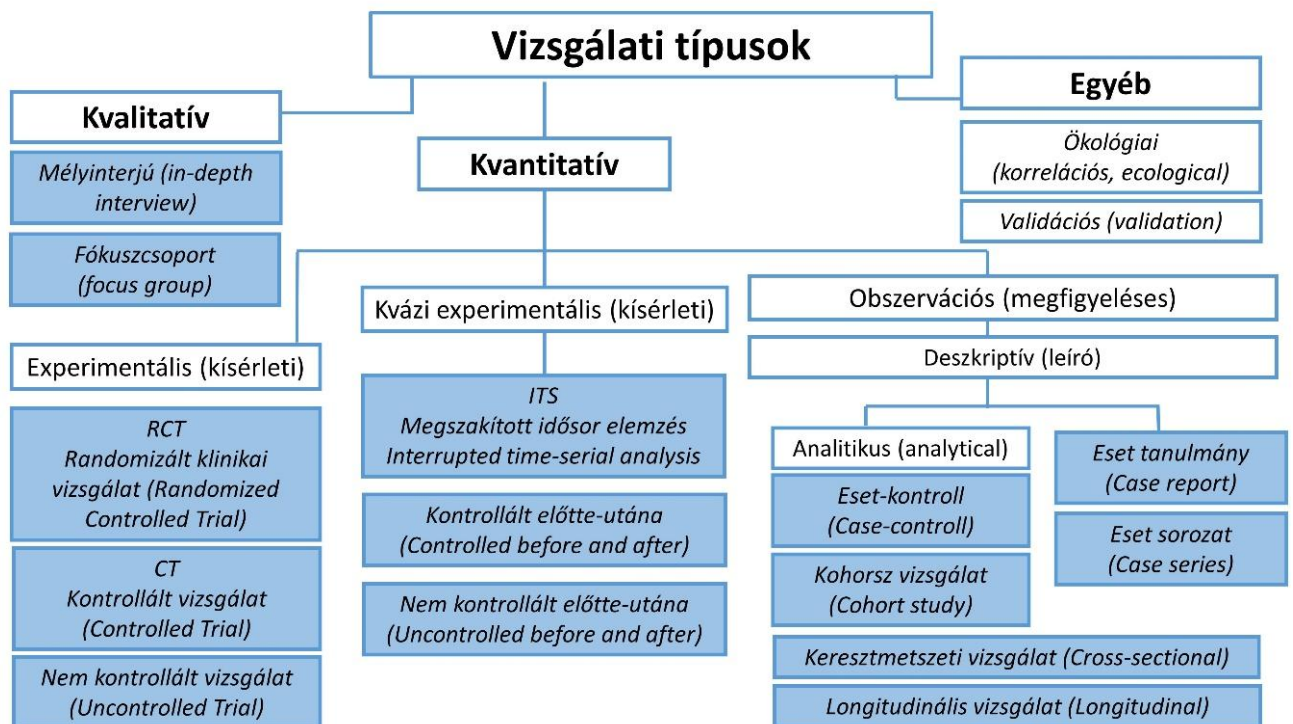
	Kvantitatív vizsgálat	Kvalitatív vizsgálat
Célja	A gyógyszer felírás, a gyógyszer kiadás, a gyógyszerbevitel mennyiségének mérése adott populációban	A gyógyszer felírás, a gyógyszer kiadás, a gyógyszerbevitel mélyebb megértése
Tipikus kutatási kérdés	Hány százalékban történik antibiotikum felírás tonsillopharyngitis esetén? Milyen antibiotikumokat használnak leggyakrabban tonsillopharyngitis esetén? Van-e összefüggés az orvos kora és a választott antibiotikum készítmény között?	Az antibiotikum felírás miértjeinek megismerése (orvosi képesség, lehetőség, motivációk) A betegek hiedelmeinek megismerése a tonsillopharyngitissel és annak antibiotikum kezelésével kapcsolatban
Eszközei	Primer és szekunder adatforrások használata	Fókusz csoport, mély interjú, s azok tartalmi elemzése
Résztvevők	A teljes betegpopuláció, vagy annak alkalmas módon kiválasztott mintájának vizsgálata	Információban gazdag személyek (orvosok, gyógyszerészek, ápolók, betegek) akiket célirányosan vagy hólabda technikával választanak ki
Eredmények	Általánosítható Az adott kutatási kérdésre számokkal, statisztikai eszközökkel válaszol	Felderítő Az adott kutatási kérdésre narratív módon válaszol. Témákat lehet vele azonosítani.
Erősségek	A hipotézist megtartja vagy elveti, statisztikai evidenciát generál.	Lehetővé teszi az adott jelenség, a statisztikai eredmények mélyebb

	Következtetni lehet a teljes populációra	megértését. Hipotézist generálhat, ami azután kvantitatív módszerekkel tovább vizsgálható.
Gyengeségek	A jelenséget magyarázó bizonyos mozgatórugók nem válnak ismertté. Korlátoltak a lehetőségek a jelenség mélyebb megismerésére	Az eredményeket nem lehet számszerűsíteni, s nem lehet következtetni a teljes beteg/orvos, stb. populációra

1. Táblázat. A kvantitatív és a kvalitatív vizsgálatok főbb jellemzői

Kvantitatív vizsgálati módszerek

A kvantitatív vizsgálati módszereket szokás további módon klasszifikálni (lásd 1. ábra). A kvantitatív **obszervációs vizsgálatok**nál nincs a vizsgálónak semmilyen befolyása a vizsgált faktorokra. Ennél a vizsgálati típusnál az egészségügyi ellátás során képződő gyógyszer alkalmazási adatok vizsgálata, interpretációja zajlik. Az obszervációs vizsgálatokat tovább szokás osztani *deszkriptív* (leíró jellegű) illetve *analitikus* vizsgálatokra. Mivel azonban az analitikus vizsgálatot mindig megelőzi az adatok leíró (deszkriptív) jellegű bemutatása, így az analitikus vizsgálat egyben deszkriptív is, ahogy azt érzékeltettük a vizsgálat klasszifikációt bemutató 1. ábrán.

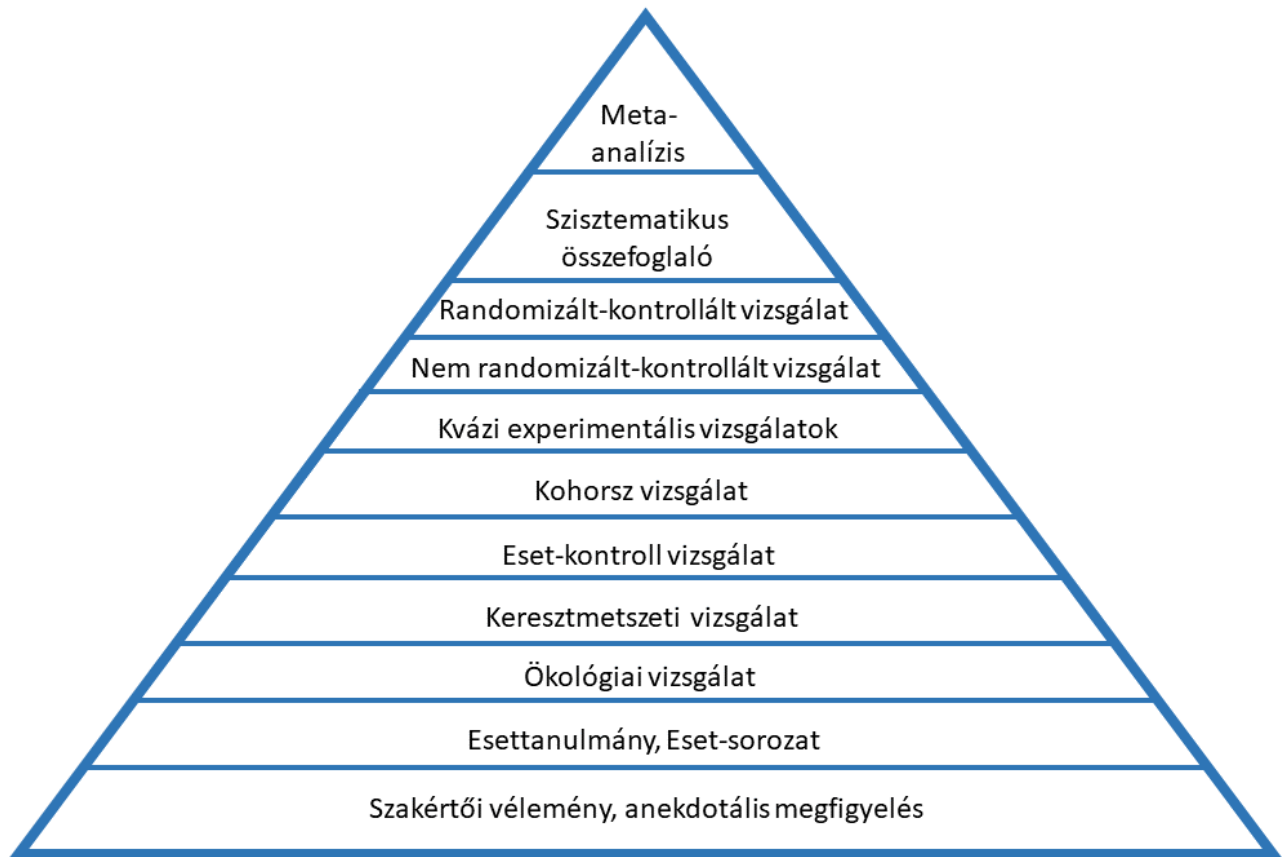


1. ábra Vizsgálati típusok klasszifikációja

A deszkriptív (leíró jellegű) gyógyszerutilizációs vizsgálatok a gyógyszerfelhasználás mennyiségét, mintázatát, trendjeit azonosítják egy adott helyen, adott idő(szak)ban, sokszor tovább bontva, mélyítve az elemzést például beteg demográfiai paraméterek alapján (kor, nem, stb.) vagy földrajzi egységenként. Az ilyen típusú leíró vizsgálatok az adott terápiás területen gyakran az első elvégzett elemzések. Alapvető eleme a deszkriptív adatközlésnek a vizsgálni kívánt változó (betegség, gyógyszeres terápia, stb.) világos, specifikus, mérhető és reprodukálható definiálása. A leíró jellegű gyógyszerutilizációs módszerek alkalmazhatók egy adott betegség prevalenciájának becslésére is. Például az antibiotikum receptszámából lehet következtetni az akut megbetegedések számára (pl. közösségben szerzett pneumonia esetén), míg krónikus megbetegedéseknél a DDD-ben felhasznált éves gyógyszer mennyiség becslést adhat a gyógyszer felhasználók számára, amennyiben az adott gyógyszer indikációja, dozírozása nem túl tág. Ezenkívül a deszkriptív gyógyszerutilizációs vizsgálatokat

alkalmazhatjuk a gyógyszerköltségek becslésére, gyógyszerbeszerzések, importok, gyártások, elosztások tervezésére, valamint a gyógyszerfelírás, kiadás, alkalmazás minőségének értékelésére. Ezek mellett a pharmacovigilancia surveillance-hoz, a gyógyszermellékhatások gyakoriságának felderítéséhez is fontos háttéradat a gyógyszer expozíció prevalenciája (ti. a gyógyszert alkalmazó betegek száma az adott időszakban, amire a gyógyszerfelhasználás mértékéből következtethetünk).

Ezzel szemben az analitikus vizsgálatok célja összefüggések elemzése, illetve bizonyos vizsgálati típusok esetén (eset-kontroll, kohorsz vizsgálat) a feltételezett összefüggések oki bizonyítása. Tehát abban segít, hogy azonosítja azokat a mérhető faktorokat (okokat, rizikótényezőket) amelyek befolyásolják a vizsgált változót (pl. gyógyszerfelhasználás mértékét). Az analitikai vizsgálatokat használhatjuk abból a célból is, hogy a gyógyszeres terápia pozitív vagy negatív hatásait elemezzük (pl. mellékhatás megjelenésre vonatkozó rizikótényezők azonosítása). A klasszikus analitikus vizsgálatokhoz (eset-kontroll, kohorsz vizsgálat) olyan vizsgálati elrendezés szükséges, amely lehetővé teszi az adott expozíció (amely lehet valamilyen intervenció is) és a kimenetel (pl. betegség vagy mellékhatás megjelenése, gyógyszereszedésben változás) közötti oki összefüggések vizsgálatát (lásd részletesen lejjebb). Az egyes vizsgálati típusok hierarchiáját érzékelteti a 2. ábra. Az egyes vizsgálati típusokra vonatkozó farmakoepidemiológiai példák láthatók a 7. Táblázatban.



2. ábra Az evidencia piramis

Az eset-kontroll vizsgálatokban a kimenetelre, a kohorsz vizsgálatoknál a rizikóra nézve van kontroll csoport. Míg a tradicionális farmakoepidemiológia, ami a gyógyszeres kezelések pozitív és negatív hatásainak vizsgálatára irányul (pl. betegség megjelenése, mellékhatás előfordulása), addig a gyógyszerutilizációs kutatásoknál a vizsgált esemény a gyógyszeres kezeléssel van kapcsolatban (pl. a gyógyszerhasználat mintázatának változása: terápia váltás (ún. terápiás switch), gyógyszeres kezelés abbahagyása) és ritkábban fókuszál gyógyszerhasználat következményére. De ahogy a bevezető fejezetben írtuk, a két tudományterület nehezen szétválasztható, teljesen összefonódott.

A legtöbb vizsgálati típus esetén az adatok aggregálása különböző szinteken valósulhat meg (egyedi betegadatokon át a teljes populációs lefedettségig).

A vizsgálatok módszertani átláthatósága érdekében a megfigyeléses vizsgálatok tudományos közlésére irányelvet hoztak létre (ún. STROBE kritériumok **ST**rengthening the **R**eporting of **OB**servational studies in **E**pidemiology statement). A STROBE kritériumok az eset-kontroll, kohorsz és a keresztmetszeti vizsgálatokra alkalmazhatók.

Deszkriptív vizsgálatok

A deszkriptív vizsgálatok a vizsgált változók megoszlásának bemutatására hivatottak. Ezen vizsgálatoknak nincs „bizonyítóerejük”, hipotézisgenerálásra használjuk őket. Ahogy fentebb említettük a megfelelő minőségű leíró vizsgálatnak alapvető eleme a mérni kívánt változó egyértelmű, szigorú, reprodukálható definiálása (pl. kit tekintünk betegnek, gyógyszerzedőnek), amelynek hiánya gyakori hibaforrás. A deszkriptív, tisztán leíró jellegű gyógyszerutilizációs vizsgálatoknak két fő csoportja van: egyedi (individuális) megfigyelésekre vagy az adott populációra vonatkozók lehetnek. Az egyedi megfigyelésekre vonatkozó vizsgálatokat esettanulmánynak (case-reports) vagy eset-sorozatnak (case-series) hívjuk, de vonatkozhat az „eset” egy adott betegre, adott orvosi praxisra vagy adott osztályra, kórházra. A keresztmetszeti vizsgálatok (cross-sectional study) szintén egyedi megfigyelésekre vonatkoznak.

A populációs vizsgálatok fő jellemzője, hogy nem lehet benne egyedileg azonosítani a vizsgált személyeket vagy intézményeket (pl. magyar betegek által felhasznált orális antikoaguláns gyógyszerek DDD-ben kifejezve, egy naptári évben). A populációs vizsgálat nem csak nemzeti szintű lehet, vonatkozhat pl. egy kórház vagy osztály betegeire vagy egy családorvosi praxis betegeire. A longitudinális jelző a vizsgálat időbeliségére utal, egyaránt lehet egyedi megfigyelésekre ill. aggregált populációs adatokra alapozott.

A keresztmetszeti vizsgálatok (cross-sectional study), amelyeket prevalencia vizsgálatoknak is hívunk, az adott populáció adott időben történő gyógyszer felhasználását írják le. A gyógyszer felhasználási adatokat például földrajzi régióként, korcsoportonként vagy nemeként mutatja meg. Viszonylag egyszerűen kivitelezhető és olcsó vizsgálati típus. Ide tartozik az ún. pont-prevalencia vizsgálat (point prevalence survey -pps), ami ugyanazon időben (például adott vizsgálati napon), különböző egészségügyi szolgáltatóknál (pl. különböző kórházak/kórházi

osztályokon, vagy különböző házi orvosi praxisoknál) nézi a betegek gyógyszer expozíciójának mértékét (pl. adott napon az osztályon fekvő betegek hány százaléka kapott fájdalomcsillapító kezelést) illetve annak jellemzőit. A pár évenként ismételt hazai Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF) is pont-prevalencia vizsgálat.

A longitudinális vizsgálatok az adott változóra vonatkozóan ismételt (pl. évenkénti) adatnyerést jelentenek és a gyógyszerfelhasználás trendjeinek vizsgálatára használhatók. Az ismételt adatfelvétel vonatkozhat ugyanarra a betegcsoportra (zárt kohort), vagy lehet ismételt keresztmetszeti vizsgálat, ahol egymástól független mintákat gyűjtünk az egyes időpontokban az adott populáció reprezentálására (nyitott/dinamikus kohort). Ez utóbbira tipikus példa a bizonyos időközönként (rendszerint pár évenként) ismételt pont prevalencia vizsgálatok összessége.

Analitikus vizsgálatok, azok típusai

Az analitikus vizsgálatok a deskriptív módszerekkel megismert adatokat befolyásoló tényezők megértését szolgálják. Céljuk, hogy azonosítsák azokat a mérhető faktorokat, amelyek befolyásolják az adott kimenetelt (gyógyszerutilizáció tekintetében a gyógyszerfelhasználás mennyiségét, összetételét, változását). A legmagasabb szintű evidenciát „hordozó”, ún. klasszikus analitikus vizsgálatok az eset-kontroll és a kohorsz vizsgálatok. Az az előnyük a keresztmetszeti és longitudinális vizsgálatokkal szemben (ahol szintén történhet kísérlet/statisztika a kimenetelt befolyásoló faktorok azonosítására), hogy egyértelmű időbeli összefüggést állítanak fel az expozíció/intervenció és a kimenetel között. Az eset kontroll és a kohorsz vizsgálatok lényegi különbsége a betegbeválogatás módszere: (lásd. 2 Táblázat).

Résztevők beválasztási módszere alapján	Eset-kontroll
	Kohorsz vizsgálat
	Experimentális vizsgálat (klinikai vizsgálat, intervenciós tanulmány: pl. megszakított idősor elemzés (Interrupted time-serial analysis - ITS))
Adatgyűjtés módszere szerint	Retrospektív vizsgálat
	Prospektív vizsgálat
	Keresztmetszeti vizsgálat

2. táblázat Az analitikus vizsgálatok besorolása

Az eset-kontroll vizsgálatban a kimenetel (végpont) különbözősége alapján (eset-jelen van, kontroll csoport - nincs jelen) képzünk csoportokat, és az előzetes expozíció /intervenció különbözőségeit vizsgáljuk a két csoportban. A kohorsz vizsgálatba a vizsgált egyéneket (pl. beteg, orvos) az expozíció jelenléte/hiánya alapján válogatjuk be, és aztán a kimenetelben (végpontban) lévő különbségeket vizsgáljuk a két csoport között.

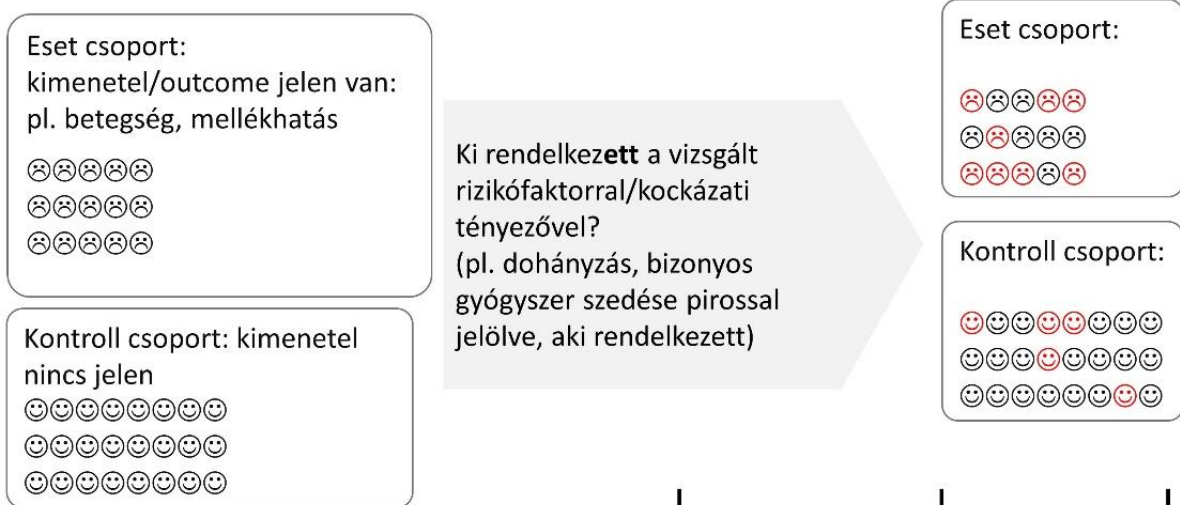
Eset kontroll vizsgálatok

Az eset-kontroll vizsgálatokat a betegségek etiológiájának felderítése iránti érdeklődés „hozta létre”. Az eset-kontroll vizsgálatoknál a betegeket a vizsgált kimenetel (végpont vagy angolul outcome: például betegség, gyógyszereszedés) jelenléte vagy hiánya alapján válogatjuk be, az expozícióra vonatkozó adatgyűjtés általában retrospektíve történik, „felidézve” a múlt történéseit. A klasszikus farmakoepidemiológiai eset-kontroll vizsgálat abból indul ki, hogy az egyik vizsgált csoportban jelen van egy adott állapot (pl. betegség vagy kialakult mellékhatás), míg a másikban nem, és ezzel összefüggésben vizsgálja a két csoport a múltbeli eltéréseit (pl. gyógyszerrel történő expozíció különbségei). Az eset-kontroll vizsgálatok alkalmasak a ritka kimenetelek/végpontok vizsgálatára.

Az eset kontroll vizsgálatok egyik hazai, kiemelkedően jeles példája az 1980-ban létrehozott Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitora (VREKM). Ez az eset kontroll monitor a már korábban (1970-ben) elindított Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásának kiegészítése volt. Az „eseteket” a VRONY-ba bejelentett, fejlődési rendellenességgel sújtott újszülöttek jelentik, míg a nem (sex), születési idő és hely alapján illesztett, fejlődési rendellenességben nem szenvedő kontrollok nevét és címét a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) Néesség Nyilvántartási Intézete bocsátja rendelkezésre. Minden esethez általában két vagy három kontrollt illesztnek. További ismert eset-kontroll vizsgálatot mutat be a 150 milligramm című francia film (La fille de Brest; 2016). A film valós eseményeken alapul; a benfluorex (Mediator; túlsúlyos diabeteses betegek étvágycsökkentője volt) egyik súlyos mellékhatásának (szívbillentyű károsodás) a következményét, és a gyógyszer visszavonását dolgozza fel. Azokat a betegeket, akiknek megmagyarázhatatlan/váratlanul fellépő mitralis regurgitációja volt („ritka esemény/betegség”) sorolták be az eset csoportba. Mindegyik esethez hozzáillő kontrollt (nem, kor, kórházi felvétel alapján) választottak az ismert etiológiájú mitralis regurgitációval rendelkező betegek köréből. Az így kialakított eset és kontroll csoporton végezték el az elemzést, az esélyhányados (odds ratio) 40-nek adódott, ami azt jelenti, hogy benfluorex a megmagyarázhatatlan mitralis regurgáció esélyét negyvenszeresére növeli a szert nem szedő kontroll csoporthoz képest.

Az eset-kontroll vizsgálatoknál a rizikó nem becsülhető közvetlenül (az expozíciót követő abszolút rizikó azért nem számolható, mivel a minta tényleges nagysága nem ismert), a vizsgálat eredményét esélyhányadosban (odds ratio-OR vagy esélyhányados: EH) adjuk meg. Az esélyhányados/odds-ratio megmutatja, hogy bizonyos rizikótényező(k) mellett az adott klinikai kimenetel (outcome) mekkora eséllyel jelenik meg a kontroll csoporthoz (ahol nincs rizikótényező) képest. Az esélyhányados (odds ratio – OR) számolást bemutató példát láthatunk a 3. ábrán. Ha az OR egyenlő 1, akkor az azt jelenti, hogy az eset és a kontroll csoportban azonos arányban van jelen a vizsgált (rizikó) tényező (tehát az adott betegség/mellékhatás kialakulási esélyét nem változtatja meg az adott (rizikó)tényező jelenléte (pl. gyógyszereszedés), tehát a rizikótényező nem is rizikótényező). Ha az OR nagyobb, mint 1 (s a konfidencia intervallum is 1-en kívül esik, lásd statisztikai fejezet), az azt jelenti, hogy az

esély a kimenetelre/outcome-ra (pl. betegség vagy mellékhatás megjelenés) növekszik, ha a rizikótényező jelen van. A példában bemutatott 4.35 esély-hányados azt jelenti, hogy a gyógyszerrel exponált csoportban az adott betegség/mellékhatás kialakulás esélye 4.35-szörösére nő a kontroll csoporthoz képest. Abban az esetben, ha az $OR < 1$, akkor az expozíció (gyógyszerszedés) esetén kisebb lenne a betegség/mellékhatás kialakulásának valószínűsége, tehát az expozíció védőfaktornak bizonyulna.



		Eset ☹️ csoport	Kontroll 😊 csoport
Kockázati tényező	igen	☹️ 8 a	b 5 😊
	nem	☹️ 7 c	d 19 😊
Összesen		a+c = 15	b+d = 24

EH: esély hányados, Odds ratio

$$EH = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} \qquad EH = \frac{\frac{8}{7}}{\frac{5}{19}} = \frac{8 \cdot 19}{5 \cdot 7} = 4.34$$

3. Ábra. Az esélyhányados (odds ratio-OR) számítása

Az eset-kontroll vizsgálatok adatgyűjtése legtöbbször retrospektív. A múltban történt, potenciális rizikó faktor expozícióra vonatkozó információgyűjtés általában létező adatbázisokból történik, de származhat elektronikus kórlapok kivonataiból, vagy akár kérdőívekből, beteginterjúkból is. Emiatt az eset-kontroll vizsgálatoknak általános limitációja az expozícióra vonatkozó retrospektív adatgyűjtés validitása (pl. emlékezet torzulás, vagy kórlapokban lévő adminisztrációs hiányosság). Mindezek mellett a kontrollok megfelelő kiválasztása komoly kihívást jelent, beválasztási torzulásokhoz, és ezáltal inkorrekt következtetésekhez vezethet. Mindenesetre, ha az eset-kontroll vizsgálatokat megfelelően végzik, az esetleges további (szintén megfelelően végzett) kohorsz vizsgálatok vagy randomizált klinikai vizsgálatok általában megerősítik az eredményeit.

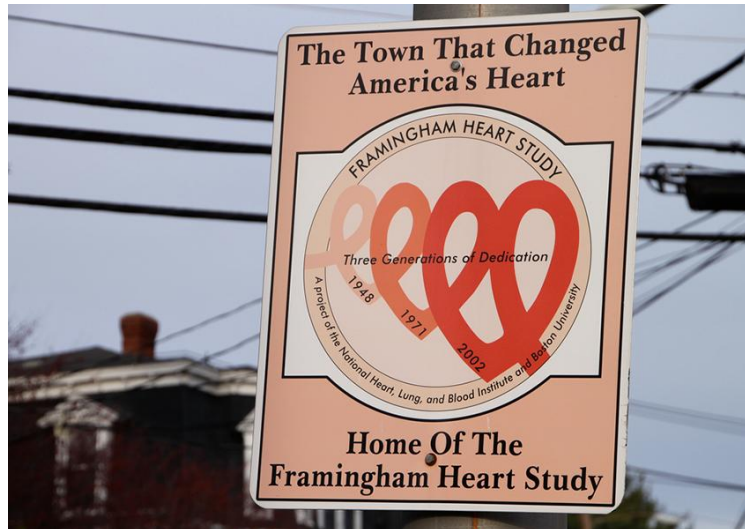
Napjainkban az eset-kontroll vizsgálatokat létező adatbázisok alapján végzik, gyakran jól definiált betegcsoportokban (úgynevezett „nested” eset-kontroll vizsgálat).

Kohorsz vizsgálatok

Kohorsz vizsgálatoknál az egyéneket az expozíció jelenléte illetve hiánya alapján válogatjuk be a két csoportba (kontroll csoport, ahol nincs expozíció), és ezen feltételezett befolyásoló/rizikó faktor hatását vizsgáljuk egy vagy több kimenetelre, „outcome”-ra (pl. betegség, ADR megjelenés, gyógyszer alkalmazás vagy annak változása). Az eset-kontroll vizsgálatoktól eltérően tehát a kohorsz vizsgálatok a feltételezett okból/rizikótényezőtől indulnak ki, s jellemzően a kohorsz prospektív követésével vizsgálják annak hatását. Az expozíció lehet környezeti ártalom (pl. szennyezett levegő), életmód (pl. dohányzás), vonatkozhat gyógyszeresedésre (pl. krónikus PPI alkalmazás), vagy valamilyen beavatkozásra, intervencióra (például egy oktatási kampány, új protokoll bevezetése vagy gyakori hospitalizáció), s ezek hatását vizsgálhatjuk a kimenetelre (outcome), s megállapíthatjuk, hogy a kettő között van-e összefüggés.

Az egyik leghíresebb prospektív kohorsz vizsgálat a Framingham Heart Study (FHS), ami több, mint 70 éve indult, s jelenleg is tart. A FHS a cardiovasculáris betegségekhez vezető

rizikófaktorok azonosításán dolgozik. Az eredeti kohorszt (5209, 30 és 62 év közötti felnőtt bevonása) Framingham város lakói közül toborozták 1948-ban, jelenleg a negyedik generáción folynak a kutatások. A Framingham vizsgálathoz köthető többek között a diéta, a testmozgás és a kis dóziszú Aspirin cardioprotektív szerepének tisztázása.



4. Ábra. Framingham (Massachusetts) város üdvözlő táblája

Napjainkban a kohorsz vizsgálatokat is létező adatbázisok alapján végezzük. A kohorsz vizsgálatok különösen alkalmasak ritka expozíciók, és azok többféle kimenetelének vizsgálatára. Például ez a fajta vizsgálati típus alkalmazható az adherencia kutatások területén; azonosítani az egyes befolyásoló faktorokat /rizikótényezőket, hogy azok mennyire befolyásolják a gyógyszeres terápia folytatását. A kohorsz vizsgálatok lehetővé teszik az abszolút rizikó mérését adott expozíció után, tehát a rizikó közvetlenül becsülhető.

A kohorsz vizsgálatokat, ugyan ritkábban, de szintén végezhetik retrospektív módon, amikor a vizsgálat tárgyát képező esemény már megtörtént, és az erre vonatkozó információt, az eset-kontroll vizsgálatokhoz hasonlóan elektronikus kórlapokból, kérdőívekből, beteginterjúkból lehet összegyűjteni. Erre az egyik legjellemzőbb példa a thalidomid katasztrófa bizonyítása. Az eset-sorozatok napvilágra kerülését követően, ami a gyógyszer kivonásához vezetett, egy

retrospektív kohorsz vizsgálatban igazolták a thalidomid phocomeliát okozó hatását. (T Kajii et al, 1973). A vizsgálatban összehasonlították a terhesség kritikus időszakában thalidomidot szedőket, a terhesség nem kritikus szakaszában thalidomidot szedőkkel (kontroll).

A kohorsz vizsgálatok egyik fő előnye, hogy a kontroll csoportválasztás nehézségétől mentes (a vizsgálati elrendezés miatt a kontroll csoport adott, nem kell kontrollokat külön keresni, illeszteni), valamint amennyiben prospektíven történik az adatgyűjtés, akkor mentes a retrospektív adatgyűjtés sokszor megkérdőjelezhető validitásától. Ezért azon összefüggések, amelyeket kohorsz vizsgálatokkal találnak, nagyobb valószínűséggel ok-okozati összefüggések (bizonyító ereje nagyobb), mint amit az eset-kontroll vizsgálatban nyernek. Emiatt rendkívül hasznosak a postmarketing surveillance – a gyógyszerek forgalomba kerülése utáni biztonságossági - vizsgálatokban, amely egy újonnan bevezetett gyógyszer lehetséges hatásait vizsgálja. Hátrány, hogy a kohorsz vizsgálatoknál a relatíve ritka kimenetek vizsgálatához extrém nagy minta kell, valamint a prospektív elrendezésű vizsgálatoknál a késleltetett (delayed) gyógyszerhatások vizsgálatához hosszú követési idő szükséges.

Kohorsz vizsgálatok esetén a Relatív Rizikó (RR)- az eredményekből direkt számítható, amire egy példaszámítást látunk a következő ábrán (5. ábra). A kohorsz és az eset-kontroll vizsgálatok előnyeit, hátrányait pedig a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Exponált csoport:
 expozíció jelen van:
 pl. dohányzás, műtét,
 gyógyszeresedés,
 oktatásban részt vett



Nem exponált
 csoport: nincs jelen
 az expozíció



Kinél jelentkezik a vizsgált
 kimenetel (pl. betegség,
 mellékhatás kialakulása,
 oltási kampány, kórházi
 felvétel): itt szomorú
 figurával jelölve, utalva a
 negatív következményre

Exponált csoport:
 expozíció jelen volt:
 pl. dohányzás, műtét,
 gyógyszeresedés,
 oktatásban részt vett



Nem exponált
 csoport:



	Kimenetel (pl. betegség kialakulása)		Összesen
	Igen ☹️	Nem 😊	
Exponált kohort	☹️ 10 a	b 8 😊	18
Nem exponált kohort	☹️ 6 c	d 12 😊	18

Relatív kockázat; RK (relative risk; RR)

$$I_{\text{exp}} = \frac{a}{a+b} \quad I_{\text{nemexp}} = \frac{c}{c+d}$$

$$RK = \frac{\frac{10}{6+12}}{\frac{10+8}{6}} = \frac{10}{6} = 1.67$$

$$RK = \frac{I_{\text{exp}}}{I_{\text{nemexp}}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Abszolút kockázat csökkenés (Absolute Risk Reduction; ARR):

A vizsgált kimenetelnek a kontroll és a kezelt csoportban megfigyelt gyakorisága közti különbség.

$$ARR = I_{\text{nemexp}} - I_{\text{exp}}$$

Relatív kockázat csökkenése: (Relative Risk Reduction; RRR):

$$RRR = \frac{I_{\text{nemexp}} - I_{\text{exp}}}{I_{\text{nemexp}}}$$

5. Ábra. A relatív kockázat (relative risk) és az abszolút kockázat (absolute risk) csökkenés számítása

Amennyiben a relatív kockázat (RK vagy RR)=1, akkor az exponáltak/nem exponáltak kockázata/rizikója azonos a betegség kialakulására (expozíció és a vizsgált kimenetel között nincs összefüggés). Ha nagyobb a RK mint 1, az azt jelenti, hogy az exponált egyéneknek nagyobb a rizikója a vizsgált kimenetel kialakulására (pl. betegség, mellékhatás kialakulás, gyógyszeradherencia probléma megjelenése), mint a nem exponáltaknak. A fenti példában az RK=1,67, ami azt jelenti, hogy a vizsgált kimenetel kialakulásának rizikója közel 1.7-szeres az exponált csoportban a nem exponáltakhoz viszonyítva. Amennyiben a relatív kockázat kisebb, mint 1, az azt jelenti, hogy az exponált egyéneknek kisebb a rizikója a kimenetelre (pl.

betegségre, stb) a nem exponáltakhoz képest, tehát mintha az expozíció „védené” az egyént a vizsgált kimenetel megjelenésétől, mivel az ritkábban alakul ki.

Végül egy másik, a kohorsz vizsgálatokból számolható mutató, a rizikó differencia (angolul risk difference-RD vagy excess risk, attributable risk). Míg az RK az az exponált és nem exponált csoport rizikó rátájának hányadosa, addig a rizikó differencia (RD) az incidencia ráták aritmetikus különbsége. Ha a kimenetel rizikóját növeli az expozíció, akkor az RD-t abszolút rizikó növekedésnek hívjuk (absolute risk increase-ARI), s az exponált csoport rizikó rátájából vonjuk ki a nem exponált csoport rizikó rátáját ($I_{\text{exp}} - I_{\text{unexp}}$), míg ha a kimenetel rizikóját csökkenti az expozíció, akkor abszolút rizikó csökkenésnek hívjuk, s a nem exponált csoport rizikó rátájából vonjuk ki az exponált csoport rizikó rátáját ($I_{\text{unexp}} - I_{\text{exp}}$, lásd fenti példa)

Míg az relatív kockázat az ok-okozati összefüggés bizonyításában lényeges, addig a rizikó differencia, azaz az abszolút rizikó növekedés (ARI) az összefüggés népegészségügyi jelentőségének megítélésében fontos, mivel az expozíció miatti megnövekedett kimeneteli esélyt (és ezzel a megnövekedett betegségszámot) fejezi ki.

Például az orális antikonciptív használata erősen összefügg az akut miokardiális infarktus (AMI) kialakulásával fiatal nőkben, de mivel az AMI rizikója a nemdohányzó, 20-as éveikben járó nőkben nagyon kicsi, akár egy ötszörös rizikó növekedésnek sincs komoly népegészségügyi jelentősége. Ezzel szemben, mivel a 40-es éveikben járó nők AMI rizikója magasabb, különösen ha dohányoznak, így náluk az orális antikonciptív használata kerülendő.

Az abszolút rizikó csökkenés reciproka a Number Needed to Treat (NNT), míg az abszolút rizikó növekedés reciproka a Number Needed to Harm (NNH). A number needed to treat (kezelendő betegszám) a kezelés jótékony hatásának jellemzésére szolgál, s azt mondja meg, hogy hány beteget kell ahhoz kezelni (hány betegnek kell az intervenciót megkapnia), hogy egy beteg meggyógyuljon, vagy hogy egy nemkívánatos kimenetelt (pl. stroke) megelőzzön a kezelés, ahhoz képest, ha a betegek nem kapják az adott kezelést. Minél nagyobb a kezelés hatása a kontroll csoporthoz képest, annál nagyobb a rizikó differencia és annál kisebb az NNT. Ha egy adott új fájdalomcsillapító gyógyszernek az NNT értéke 3, az azt jelenti, hogy átlagosan 3 betegnek kell kapnia az új fájdalomcsillapító kezelést ahhoz, hogy a kontrollhoz/kontroll kezeléshez viszonyítva 1 plusz fő fájdalom csökkenjen vagy fájdalommentes legyen. Az ideális

gyógyszer NNT az 1 lenne, amely azt jelentené, hogy minden egyes, az adott kezelésben részesülő betegnél sikerülne javulást elérni, vagy egy nem kívánatos eseményt megelőzni (míg a kontroll csoportból senki nem gyógyult volna meg, vagy senkinél nem sikerült volna megelőzni egy rossz kimenetelt). Ha nincs az adott kezelésnek hatása (nincs különbség a kezelt csoport és a kontroll csoport között a gyógyulási arányban, vagy egyéb kimenetelben), akkor az abszolút rizikó differencia nulla közeli, az NNT pedig végtelen nagy szám lenne. A klinikailag elfogadható NNT szám függ a kezelendő tünet, betegség jellegétől súlyosságától, stb. Az NNT a tényeken alapuló orvoslás (EBM), a terápiás döntések általánosan elfogadott mutatójává vált, mivel könnyebben értelmezhető, mint például a relatív rizikó vagy az esély-hányados.

	Előny	Hátrány
Kohort vizsgálat	alkalmas ritka expozíciók vizsgálatra	nagy elemszám szükséges, ha ritka a kimenetel (outcome) amit vizsgálunk
	egyszerre több kimenetel (outcome) vizsgálható	a prospektív vizsgálat drága lehet (de még mindig olcsóbb, mint egy RCT)
	rizikó közvetlenül számolható	prospektív esetben hosszú nyomonkövetési periódusra lehet szükség, amit nehéz fenntartani, lemorzsolódás
	homogenitás jobban biztosítható (kontroll csoport könnyen választható)	retrospektív esetben felidézési torzulásra, információs torzulásra érzékeny
	kevesebb etikai probléma, mint RCT-nél	szelekciós torzulások lehetségesek
	kockázati tényező valós időben vizsgálható	
Eset-kontroll vizsgálat	alkalmas ritka kimenetek vizsgálatára	egyféle végpont vizsgálható
	alkalmas hosszú latencia idejű kimenetek vizsgálatára	rizikó nem becsülhető közvetlenül (de OR számolható!)
	egyszerre több expozíció/rizikófaktor vizsgálható	korlátozottabb homogenitás, kontroll személyek kiválasztása nehéz
	kisebb költség igény	Felidézési és információs torzítás befolyásolja
	kisebb időigény	Szelekciós torzítás befolyásolhatja

3. táblázat A klasszikus analitikus vizsgálati típusok (eset-kontroll, kohorsz) előnyei, hátrányai

Experimentális és kvázi-experimentális vizsgálatok a gyógyszerutilizáció területén

A megfigyeléses vizsgálatoktól eltérően az experimentális (kísérleti) vizsgálati típusoknak fő jellemzője, hogy egy kísérleti faktor bevezetése történik abból a célból hogy ennek az „intervenciónak” a hatását vizsgáljuk. A gyógyszerutilizáció területén az intervenció sok minden lehet, pl. oktatás, média felhívás vagy a társadalombiztosítási hozzájárulás változtatása. Számos vizsgálati típus alkalmas arra, hogy az intervenciók hatását értékeljük: randomizált klinikai vizsgálatok (RCT) és a „kvázi experimentális” vizsgálati elrendezések (nem kontrollált és kontrollált előtte-utána vizsgálatok és a megszakított idősor elemzések (interrupted time-series analysis)).

Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok (RCT)

A randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok rendelkeznek a legmagasabb evidencia szinttel, mivel a torzító hatások itt a legkisebbek. Ez köszönhető egyrészt az exponált/nem exponált csoport random kiválasztásának, az experimentális faktor kontrollált expozíciójának valamint a két csoportban az expozíció hatás parallel vizsgálatának. A randomizáció vonatkozhat személyre vagy egy csoportra (pl. háziorvosi praxisok bizonyos csoportjára), ez utóbbi vizsgálati elrendezést cluster RCT-nek hívjuk.

A kvázi experimentális vizsgálati típusok időbeliségben különböznek az RCT-ktől. Míg az RCT-ben az exponált/nem exponált csoportot egyidőben vizsgálják, itt az adatfelvétel a beavatkozás előtt, majd után történik (akár ismételt keresztmetszeti vizsgálattal vagy kohorsz vizsgálatként vagy megszakított idősor elemzéssel a beavatkozás előtti és utáni mérési sorozattal.)

Nem kontrollált „előtte-utána” vizsgálatok

Ez a fajta vizsgálati módszer egy adott helyen hasonlítja össze a gyógyszerfelhasználás jellemzőit egy intervenciót megelőzően, majd azt követően, s a két vizsgálati időszak közötti különbséget az intervencióval magyarázza. Ez egy gyenge vizsgálati elrendezés, mivel nem veszi figyelembe az egyéb, gyógyszer használatot potenciálisan befolyásoló faktorok hatását, valamint a háttérben zajló egyenletes változásokat (ún. secularis trendek). Emiatt sok ilyen típusú vizsgálat túlértékeli az intervenció hatását. Emiatt ez a fajta vizsgálati típus alkalmazása nem ajánlott, mások által végzett ilyen típusú vizsgálat eredményeit pedig fenntartásokkal kezeljük.

Kontrollált „előtte-utána” vizsgálatok

Ennél a vizsgálati típusnál a gyógyszeralkalmazást befolyásoló egyéb faktorok (pl. szezonális, új gyógyszer bevezetése, gyógyszerár változás, marketing aktivitás) hatásainak „kizárására” kontroll csoport hozzáadása történik, amelyek nem részesülnek intervencióban. Megfelelő időperiódus kiválasztásával, s a két csoport (pl. egy oktatási intervencióban részesülő és egy nem részesülő orvosok csoportja) gyógyszeralkalmazásának összehasonlításával következtetünk az intervenció hatására. Ez a fajta vizsgálati elrendezés hasznos lehet, ha többfajta intervenciót vezetünk be egyszerre, s az intervenció pontos időpontját nehézkes kijelölni. Ez a fajta vizsgálati típus magasabb evidenciát szolgáltat, mint a kontroll nélküli változata. Azt azonban tudnunk kell, hogy a valóságban nehézkes a megfelelő kontroll csoport kiválasztása. Még a jól választott kontroll csoport esetén is, a kiindulási gyógyszerfelírási szokások jelentősen különbözhetnek. Az is bizonyos, hogy az intervencióban résztvevő orvos kollegák motiváltabbak, hajlanak a gyógyszerfelírási szokásaik megváltoztatására mint a kontroll csoportot választó társaik (mivel nem random osztják őket az egyes csoportokba). Emiatt az interpretáció ennél a vizsgálati típusnál is óvatosságot igényel. Hasznos eszköz lehet kontrollált előtte-utána vizsgálatok minél magasabb színvonalú tervezéséhez a Cochrane Effective Practise and Organisation of Care (EPOC) munkacsoport által összeállított kritériumlista (lásd 4. Táblázat).

Kategória	Magas minőség kritériuma
Kontrollált előtte-utána vizsgálat	
Alapszituáció felmérése	Az intervenció előtt mért orvos „teljesítmény” vagy betegkimenetel, ami nem különbözik lényegesen a vizsgált csoportok között
A vizsgálati (intervencióban részesülő) és a kontroll csoport jellemzői	A vizsgálati és a kontroll csoport jellemzői nyomon követhetők és hasonlóak
Az elsődleges kimenetek vak értékelése (a detekciós hibák kiküszöbölése)	Explicit leírása annak, hogy a outcome változót vakon értékelték VAGY ez nem szükséges, mert azok objektívek
Az intervenciót csak az intervenció csoport kapja meg (ún. kontamináció kerülése)	Az intervenciót semmiképp ne kapja meg a kontroll csoport. Térben elszeparált praxisok, intézmények, közösségek bevonása a vizsgálati és kontroll csoportba
Megbízható elsődleges kimeneteli változók (pl. mennyivel nőtt bizonyos gyógyszerek alkalmazásának aránya)	A kimeneteli változót minimum 2 vagy több fő értékeli, akik között min 90%-os az egyetértés VAGY $\kappa \geq 0.8$ VAGY objektív paraméter
A vizsgált csoportokba (pl. intervencióban részesülő ill. nem részesülő orvosok) bevont személyek nyomonkövetése (minél kisebb legyen a lemorzsolódás, s az ebből fakadó torzulás)	A vizsgálatba bevont személyek min 80%-a befejezi a vizsgálatot, s elérhető az eredmények értékelése a részükre
A vizsgált betegek követése	A bevont betegek min 80%-a befejezi a vizsgálatot, s elérhető a kimeneteli változó/ az eredmények értékelése (outcome measure) részükre
Megszakított idősor elemzés	
<i>A háttérben zajló egyenletes trendek figyelembe vétele (ún. secularis változások elleni védelem)</i>	
Az intervenció legyen független egyéb változásoktól	Az intervenció ne essen egybe egyéb változásokkal, hanem attól elkülönüljön időben
Legyen elegendő mérési pont, hogy lehetővé tegye a megbízható statisztikai következtetéshez	
Formális teszt a trendre	Megfelelő módszerrel végzett formális teszt (trend analízis) a trendváltozás kimutatására

Kategória	Magas minőség kritériuma
<i>Adatgyűjtésből/értékelésből fakadó (ún. detekciós) torzulások kivédése</i>	
Az intervenció nem befolyásolta az adatgyűjtést	Az adatgyűjtés forrása és módja ugyanaz volt a beavatkozás előtt és után, emiatt leírható, hogy a intervenció önmagában nem volt hatással az adatgyűjtés módjára
Az elsődleges kimenetek vak értékelése	Explicit leírása annak, hogy a kimenetel változóit vakon értékelték VAGY ez nem szükséges, mert azok objektívek
Az adatsor komplett	Az adatsor lefedi minimum 80%-át a az összes vizsgálat fókuszába tartozó eseménynek, résztvevőnek
Megbízható elsődleges kimeneteli változók	Kettő vagy több értékelő, akik között min 90%-os az egyetértés VAGY $\kappa \geq 0.8$ VAGY objektív paraméter

4. táblázat A kvázi experimentális vizsgálatok Cochrane EPOC minőségi kritériumai

Megszakított idősor elemzés (interrupted time-serial analysis- ITS)

A megszakított idősor elemzés a legerősebb kvázi experimentális vizsgálati elrendezés, amellyel egy intervenció hatása monitorozható. Célja, annak meghatározása, hogy az intervenciónak nagyobb-e a hatása, mint a háttérben zajló „eseményeknek”. Hogy a háttérben zajló történéseket beazonosíthassuk számos adatgyűjtési pont szükséges mind az intervenciót megelőzően, mind pedig utána. Ez a fajta vizsgálati típus különösen javasolt az intervenció hatásának értékelésére olyan esetekben, amikor megfelelő kontrollcsoport kiválasztása nehéz. Ilyenek lehetnek például a média kampányok eredményessége, irányelvek érvényesülése, biztonsági értesítések disszeminációja. Az idősoros adatok elemzése lehetővé teszi az intervenció hatásainak azonnali, késleltetett, átmeneti vagy hosszú távú statisztikai értékelését az intervenciót követően (lásd statisztikai kézikönyvek). Szintén lehetővé teszi annak az értékelését, hogy az intervenció kívül volt-e egyéb faktor, amely az észlelt változásokért felelős. Az idősor elemzéshez folyamatos adatgyűjtés szükséges, elegendő számú adatgyűjtési

ponttal, amelyek egymástól azonos időbeli távolságra vannak. A rutinszerűen gyűjtött gyógyszerfelírási, gyógyszerkiváltási, gyógyszer támogatási adatok mind megfelelőek az ITS analízisre, mivel egymástól függetlenül, hosszú időszakra vonatkozóan rendelkezésre állnak. A **Cochrane** munkacsoport számos kritériumot dolgozott ki az ITS vizsgálatok minőségének megítélésére (lásd 4. táblázat). Ennek részletezése azonban meghaladja a jegyzet terjedelmét.

Egyéb vizsgálati típusok

Az ún. ökológiai (ecological, korrelációs) vizsgálat olyan megfigyeléses vizsgálat, amely populációs szinten vizsgálja az expozíciót és annak hatását. A gyógyszerutilizáció területén arra használjuk ezeket, hogy összehasonlítsuk a felírt/kiváltott gyógyszer mennyiséget például a morbiditási vagy mortalitási adatokkal. Ez vonatkozhat azonos populáció különböző időbeli adataira, vagy különböző populációk azonos időben felvett adataira. Az ökológiai vizsgálatok végzése egyszerű, de értéke limitált, mivel az expozícióra és a kimenetelre vonatkozó adatok nem individuális „eset-párok”, így azok egymással nincsenek direkt kapcsolatban. Mindezek miatt az ilyen típusú vizsgálatban talált korrelációk nem extrapolálhatók az egyén szintjére, csupán hipotéziseket generálhatnak, amit analitikus típusú vizsgálatokkal vagy RCT-kel azután igazolhatunk.

Validációs vizsgálatok

A validációs vizsgálatok evidenciát adhatnak hogy a megfigyelt gyógyszerutilizációs értékek megfelelnek-e a valós gyógyszerfogyasztásnak. Az ilyen vizsgálatok vonatkozhatnak, validálhatják az adatbázisban dokumentált (recorded) gyógyszerexpozíciót, validálhatnak egy felmérést, vagy használhatják a gyógyszerutilizációs adatokat egyéb klinikai információk validálására. A validációs vizsgálatok hasznosak minőségi indikátorok kidolgozására. Validációs vizsgálat végezhető a különböző módszerekkel gyűjtött gyógyszerutilizációs adatok összekapcsolásával/összehasonlításával, például a betegre vonatkozó recept kiadás és a kérdőíves felmérésben beteg/szülő által közölt gyógyszeralkalmazás. Mivel az összes gyógyszerutilizációs adatforrásnak vannak limitációi, az ilyen típusú vizsgálatokra óriási szükség van.

A validitás méréséhez szükséges a döntés, hogy vajon melyik módszert tekintjük igazinak vagy az arany standardnak, ennek eldöntése sokszor problémás.

Az arany standard és az egyéb módszerek közötti egyezés kifejezhető szenzitivitással vagy specificitással. A szenzitivitás a módszernek azon képessége, amely egy gyógyszereszedő embert helyesen gyógyszereszedőként klasszifikál, míg a specificitás a módszernek azon képessége, amely egy gyógyszer nem alkalmazó embert helyesen gyógyszermentesnek, nem gyógyszereszedőnek klasszifikál. A módszer pozitív prediktív értéke (PPV) a betegeknek az a százaléka, aki gyógyszereszedőnek van minősítve, s valóban gyógyszereszedő. Az alacsony szenzitivitás azt jelenti, hogy a gyógyszereszedő beteget a módszer nem tudja beazonosítani (álnegatív). Ez fordulhat elő olyankor, ha a beteg az internetről szerzi be a gyógyszert vagy ismerőstől/családtagtól kéri kölcsön. Az alacsony specificitás arra utal, hogy a betegek a felírt/kiváltott gyógyszert nem szedik (álpozitív).

	Gyógyszereszedők	Nem gyógyszereszedők
Teszt pozitív	A (helyesen pozitív)	B (hamisan pozitív)
Teszt negatív	C (hamisan negatív)	D (helyesen negatív)

$$\text{Szenzitivitás} = \frac{A}{A+C}$$

$$\text{Specificitás} = \frac{D}{B+D}$$

6. Táblázat. Specificitás és szenzitivitás számolása

Az eset-populációs vizsgálatok

Az eset-populációs vizsgálatok, alkalmasak a ritka gyógyszer mellékhatások rizikójának korai becslésére. Amikor egy új gyógyszert bevezetnek a piacra, annak széleskörű biztonságossága (a ritka gyógyszer mellékhatás rizikója) gyakorlatilag nem ismert. Az eset-populációs vizsgálatoknál az eseteket különböző lehetséges módszerekkel gyűjtik: spontán reporting, kórházi felvétel, és az adott populációhoz viszonyítják (regionális vagy nemzeti szinten). A

különleges jellemzője ennek a vizsgálati típusnak, hogy kontrollcsoportként nem specifikusan a vizsgálatba beválasztott egyének szerepelnek, hanem maga a nem érintett populáció („aggregált comparator”).

Ez a fajta vizsgálati elrendezést használták például a toxikus epidermális nekrolízis (TEN) rizikójának vizsgálatához karbamazepin, sulfametoxazol/trimetoprim, fenobarbitál, piroxikám vagy allopurinol alkalmazás során. A szerzők az összes TEN-t azonosították. A gyógyszerutilizációs adatok (DDD-ben) lehetővé tették, hogy becsüljék a gyógyszereszedők számát, figyelembe véve a terápia időtartamát is (ún. person-time) az általános populációban.

Így képeztek két hányadost (esélyt): a gyógyszerhasználattal összefüggő TEN (a gyógyszerfelhasználás adatokból becsült esetszámmal), ill a gyógyszerekhez nem köthető TEN esetében a populációt véve alapul. E két arány segítségével (hányados) becsülték a gyógyszerhez köthető TEN esélyhányadosát.

Összefoglalás

Az egyes vizsgálati típusoknak (s azon belül az egyes módszereknek is!) megvannak a sajátos előnyei, hátrányai. Ezen előnyök, hátrányok ismeretében a kutatást végzőnek kell kiválasztani azt a módszert, amelyik legalkalmasabb az adott kutatási kérdés megválaszolására. A kiválasztott vizsgálati típust, annak módszertanát, implementációs módját azonban nem csupán maga a kutatási kérdés határozza meg, de befolyásolja az adatok elérhetősége, a kutatásra szánt összeg, etikai elvek, illetve a kutató felkészültsége, képességei. Néha az a megfelelő stratégia, ha különböző módszereket kombinálunk. A kvantitatív és a kvalitatív vizsgálatok együttes használata, jól kiegészítheti egymást, de hasznos lehet a kvantitatív módszereken belül is az egyes vizsgálati típusok kombinációja.

7- Táblázat. Farmakoepidemiológiai példák az egyes vizsgálati típusba tartozó tanulmányokra

CÍM	VIZSGÁLAT TÍPUSA	MÓDSZER, KONKLÚZIÓ	ORSZÁG
KVALITATÍV VIZSGÁLATOK			
The Use of Non-Prescription Medicines During Lactation: A Qualitative Study of Community Pharmacists' Attitudes and Perspectives	kvalitatív interjú	<p>A vény nélkül kiadható gyógyszerek használata szoptatás alatt: a közforgalmú gyógyszerészek hozzáállása</p> <p>Módszer: Félig strukturált interjúk: 30 közforgalmú gyógyszerész bevonása</p> <p>Konklúzió: A pozitív hozzáállás és kedvező tudásszint ellenére, gyakran kerülnek a gyógyszerészek dilemmába, mikor a gyógyszerre egyértelműen szükség van, de információ/laktációban való biztonságosságról adat hiányzik.</p>	Ausztrália
Barriers and Facilitators to Medication Adherence: A Qualitative Study With General Practitioners	kvalitatív fókusz csoport	<p>Háziorvosok hozzáállása a betegek adherencia problémájához, lehetséges megoldásaihoz</p> <p>Módszer: 4 fókuszcsoport megbeszélés 16 háziorvos bevonásával.</p> <p>Konklúzió: A betegadherencia növelésében a gyógyszerészek bevonását ajánlják, különösen a halmozott gyógyszereszedő, krónikus betegeknél</p>	Finnország
Qualitative Study Using Interviews and Focus Groups to Explore the Current and Potential for Antimicrobial Stewardship in Community Pharmacy Informed by the Theoretical Domains Framework	kvalitatív fókusz csoport ÉS interjú	<p>A gyógyszeres AMS jelenlegi helyzete és jövőbeni lehetőségeinek feltérképezése</p> <p>Módszer: Félig strukturált interjúk és fókuszcsoport megbeszélések: közforgalmi gyógyszerészek, és egyéb gyógyszeres dolgozók, háziorvosok, gyógyszeres szervezetek képviselőinek részvételével (N=58 fő)</p> <p>Konklúzió: A képzett személyzet hiánya, kevés idő és személyes tér hátráltatói a patikai antimicrobial stewardshipnek.</p>	Anglia, Wales

KVANTITATÍV VIZSGÁLATOK			
Trends in the Long-Term Use of Benzodiazepine Anxiolytics and Hypnotics: A National Register Study for 2006 to 2014	kvantitatív obszervációs retrospektív deskriptív longitudinális	Hosszútávú benzodiazepin és altató használat felmérése nemzeti szinten (2006 és 2014 között). Módszer: Finn recept regiszter alapján az éves gyógyszerkiváltások. Hosszútávú használat: min 180 DDD és kétszeri gyógyszerkiváltás az adott évben Konklúzió: A hosszútávú BZD használat csökken, clonazepam és zolpidem hosszútávú használat nő.	Finnország
Consumption of Methylphenidate and Atomoxetine in the Private Healthcare Sector in South Africa: A Longitudinal Study	kvantitatív obszervációs retrospektív deskriptív longitudinális	Methylphenidat és atomoxetin használat az Afrikai privát egészségügyi szektorban (2013 és 2016 között). Módszer: Nagykereskedői eladások alapján becsült gyógyszerfogyasztás DDD/1000 fő/nap-ban Konklúzió: Methylphenidat használat nőtt Afrikában	Dél-Afrikai Köztársaság
Drug use differs by care level. A cross-sectional comparison between older people living at home or in a nursing home in Oslo, Norway.	kvantitatív obszervációs deskriptív keresztmetszeti	Az időotthonban lakó idősök és a nem idős otthonban lakó idősök gyógyszeralkalmazásának összehasonlítása Módszer: Keresztmetszeti vizsgálat Osloban (41 időotthon). Módszer: Norvég receptregiszter és egy időotthon projekt adatai Konklúzió: A gyógyszerhasználat különbözött a 2 csoportban. Az időotthonokban opioid és antipszichotikum túlhazsnálatot, míg az otthon élőkénél NSAID túlhazsnálatot és kolinészteráz gátló, anti-osteoporosis alulhasználatot detektáltak.	Norvégia

Drug Utilisation Among Dutch Adolescents: A Pharmacy Prescription Records Study	kvantitatív obszervációs retrospektív deskriptív keresztmetszeti	A kamaszok gyógyszerfelhasználási szokásainak vizsgálata Módszer: gyógyszerértékesítési gyógyszerkiadási adatok 62 gyógyszerértékesítőtől, 5 évre vonatkozóan. Konklúzió: Gyakori volt a bőrgyógyászati készítmények, légzőrendszerre ható készítmények és az antiinfektív szerek használata. A leggyakrabban alkalmazott hatóanyag a methylphenidate volt.	Hollandia
Use of Topical Ocular Antibiotics in Young Children: A Scandinavian Drug Utilization Study	kvantitatív obszervációs deskriptív longitudinális nemzetközi összehasonlítás (cross national comparison)	Szemészeti (lokális) antibiotikum használat gyermekekben, Skandináv országokban Módszer: Dán betegszintű recept regiszter (2000-2015), aggregált svéd, norvég, adatok. Konklúzió: A skandináv országokban jelentősen eltért a szemészeti antibiotikumok használata, Dániában volt a legmagasabb	Svédország Norvégia, Dánia
Evaluation of FDA Boxed Warning on Prescribing Patterns of Fluoroquinolones for Uncomplicated Urinary Tract Infections	kvantitatív obszervációs deskriptív és analitikus retrospektív eset-sorozat	AZ FDA figyelmeztetés hatásának vizsgálata a fluorokinolonok nem komplikált húgyúti fertőzésben való használatára Módszer: Hat háziorvosi praxis és 476 beteg bevonása. Vizsgált változók: 18 és 65 év közötti nőknek felső húgyúti fertőzésre milyen antibiotikumot írnak Konklúzió: Az FDA által kiadott figyelmeztetés nem csökkentette szignifikánsan a fluorokinolon felírást	USA

KVÁZI EXPERIMENTÁLIS VIZSGÁLATOK			
Impact of a Checklist Used by Pharmacists on Hospital Antimicrobial Use: A Patient-Level Interrupted Time Series Study	kvantitatív kvázi-experimentális megszakított idősor elemzés (ITS)	<p>Beavatkozás hatása az antibiotikum felírásra</p> <p>Módszer: Minőségi indikátorokat tartalmazó checklista bevezetése, ami alapján az osztályos gyógyszerész standard módon értékeli az AB terápiát. Vizsgált változók: az intervenció előtt és után betegszintű adatok gyűjtése</p> <p>Konklúzió: A gyógyszerészi intervenció csökkentette az antibiotikum terápiaak hosszát, s a széles spektrumú antibiotikummal végzett kezeléseket</p>	Kanada
Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study	kvantitatív kvázi-experimentális nem kontrollált előtte/utána	<p>Deprescribing protokoll bevezetésének hatása a gyógyszerutilizációra</p> <p>Módszer: 23 idősothonból 139 lakó bevonása, akik min 3 hónapja rendszeresen szedtek antipszichotikumot, de nem volt pszichotikus betegségük (skrizofénia, bipoláris betegség, vagy súlyos demenciához társuló magatartási vagy pszichés tünet- BPSD). Vizsgált változók: a 12 hónapos utánkövetési periódusban az antipszichotikum használat, ADE, BPSD megjelenés</p> <p>Konklúzió: A vizsgált csoportban csökkent az antipszichotikum használat, s nem nőtt a BPSD</p>	Ausztrália

ESET-KONTROLL VIZSGÁLATOK			
Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study.	kvantitatív obszervációs analitikus eset-kontroll retrospektív	<p>A benfluorex szedés és egy ritka cardiovascularis mellékhatás rizikója</p> <p>Módszer: 2003 és 2009 között mitrális elégtelenség diagnózist kapott betegek (ICD kód: 10 I340 and I051). Kontroll: primer (veleszületett, endocarditis, stb miatt kialakult) vagy szekunder (funkcionális) mitrális elégtelenség. Eset:</p>	Francia

		<p>Mitrális regurgitáció, amit primer, szekunder okok nem magyaráznak. Minden esethez 2 kontrollt illesztettek (kor, nem) a kontroll csoportból. A gyógyszerexpozíciót vakon vizsgálták, a beteg/rokon és/vagy orvos felkeresésével.</p> <p>Konklúzió: A benfluorex szedés a nem magyarázható mitrális elégtelenség rizikókat 40-szeresére növeli.</p>	
Use of Tricyclic Antidepressants and Risk of Glioma: A Nationwide Case-Control Study	kvantitatív obszervációs analitikus eset-kontroll (nested) retrospektív	<p>Triciklusos antidepresszánsok (TCA) használata és a glioma rizikója Módszer: A szövettanilag igazolt gliomás betegek (eset) összehasonlítása az (1:20 arányban) illesztett kontroll csoporthoz Konklúzió: A hosszútávú TCA használat fordított arányban volt a glióma kialakulás rizikójával (Odds Ratio<1), de statisztikailag ez nem volt igazolható</p>	Dánia
Use of Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Alzheimer's Disease in Finland: Nationwide Case-Control Study	kvantitatív obszervációs analitikus eset-kontroll retrospektív	<p>A hormonterápia fokozza-e az Alzheimer kór rizikóját Módszer: Adott időszakban (1999-2013) Alzheimer diagnózis kapó nők. Kontroll: kor és kórház megye szerint illesztett nők. Vizsgálták az előzetes gyógyszerexpozíciót 1994-től. Konklúzió: A szisztémás hormonterápia növelte az Alzheimer rizikóját (OR>1), de a lokális készítmények nem</p>	Finnország
Hospitalized Burn Injury Risk Associated With Benzodiazepines and Z-drugs in Elders: A Population-Based Case-Control Study	kvantitatív obszervációs analitikus eset-kontroll (nested) retrospektív	<p>A benzodiazepin és altató szedés hatása a hospitalizációt igénylő égésre. 65 év feletti, 2003 és 2012 között, első ízben égési sérülést szenvedett idős emberek (eset) bevonása (N=813), s hozzájuk illesztett 4879 kontroll bevonása (nem, kor, index év alapján). Az index dátumot megelőző 365 napban BZD vagy altató fogyasztás. Konklúzió: Az anxiolitikus+altató hatású benzodiazepin és altató szedés növeli a rizikóját a kórházi kezelést igénylő égéseknek (Odds Ratio>1)</p>	Taiwan

<p>Unemployment and Initiation of Psychotropic Medication: A Case-Crossover Study of 2 348 552 Norwegian Employees</p>	<p>kvantitatív obszervációs analitikus eset-kontroll (az esetnek saját maga a kontrollja: case- crossover design) retrospektív</p>	<p>A munkanélküliség és az antipszichotikum szedés elkezdés vizsgálata a vulnerábilis periódus azonosításához Módszer: Az antipszichotikum használat adott egyénen belüli relatív rizikója (a munkanélküliség kezdetéhez viszonyítva). Kontroll periódus: 12, 24, és 36 hónappal az antipszichotikum kiváltás előtt. Konklúzió: A munka elvesztése előtt már 1-3 hónappal emelkedik az antipszichotikum használat.</p>	<p>Norvégia</p>
--	--	--	-----------------

<p>KOHORSZ VIZSGÁLATOK</p>			
<p>Use of Biologics During Pregnancy and Risk of Serious Infections in the Mother and Baby: A Canadian Population-Based Cohort Study</p>	<p>kvantitatív obszervációs analitikus prospektív kohorsz</p>	<p>Terhesség alatti biológia terápia hatása az anya/gyermek súlyos fertőzéseire Exponált: autoimmun betegséggel rendelkező nők (és gyermekeik), akik legalább egyszer kaptak biológiai terápiát terhesség alatt. Nem exponált: autoimmun betegséggel rendelkező nők (és gyermekeik), akik nem kaptak biológiai terápiát terhesség alatt Vizsgált változó: súlyos kórházi kezelést igénylő fertőzés a postpartum periódusban (anyák) vagy az első életévben (gyermekek) Konklúzió: A terhesség alatti biológiai terápia sem az anya, sem a gyermek részére nem járt gyakoribb súlyos infekciók előfordulásával</p>	<p>Canada</p>
<p>Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases</p>	<p>kvantitatív obszervációs analitikus prospektív kohorsz</p>	<p>Az IBD-s jelenléte fokozza-e az AMI és a szívelégtelenség rizikóját Módszer: Az IBD diagnózist 1980-2010 kapott betegek, valamint mindegyikhez 2 kontroll illesztése. Őket követték az első AMI/szívelégtelenség diagnózisig Konklúzió: a tradicionális rizikó faktorok ritkább jelenléte ellenére, az IBD-s betegek rizikója cardiovascularis rizikója fokozott volt (AMI és szívelégtelenség) rizikója</p>	<p>USA</p>

<p>Patterns and predictors of analgesic use in pregnancy: a longitudinal drug utilization study with special focus on women with migraine</p>	<p>kvantitatív obszervációs deszkriptív és analitikus prospektív longitudinális kohorsz</p>	<p>Várandósság alatti analgetikum használat rizikó tényezőinek felmérése Norvég várandós minta alapján. Analgetikum használat migrén státusz szerint Módszer: Önkitöltős kérdőív Konklúzió: Az analgetikum használat összefüggött a migrén jellemzőivel és szociodemográfiai faktorokkal. A migrénes nők abbahagyják vagy lecserélik a gyógyszerüket a terhesség alatt (triptánról vagy NSAIDről paracetamolra)</p>	<p>Norvégia</p>
<p>Association Between Gifts From Pharmaceutical Companies to French General Practitioners and Their Drug Prescribing Patterns in 2016: Retrospective Study Using the French Transparency in Healthcare and National Health Data System Databases</p>	<p>kvantitatív obszervációs prospektív deszkriptív és analitikus kohorsz</p>	<p>Háziorvosok gyógyszerfelírásainak vizsgálata a cégképviselőtől kapott ajándékok függvényében Módszer: A háziorvosokat (N=41257 orvos) hat csoportba osztották az alapján, hogy milyen értékben kaptak ajándékot a cégképviselőktől. Vizsgálták vizitenként kifizetett TB támogatást és a gyógyszerfelírási indikátorokat Konklúzió: azok a háziorvosok, akik nem kaptak ajándékot a cégektől, kevésbé drága gyógyszereket írtak, s jobbák voltak a gyógyszerfelírási indikátoraik</p>	<p>Francia</p>

Felhasznált irodalom

Brian L. Strom, Stephen E. Kimmel and Sean Hennessy. *Pharmacoepidemiology*. Sixth Edition John Wiley & Sons Ltd, 2020.

Monique Elseviers, Björn Wettermark, Anna Birna Almarsdóttir, Morten Andersen, Ria Benko, Marion Bennie, Irene Eriksson, Brian Godman, Janet Krska, Elisabetta Poluzzi, Katja Taxis, Vera Vlahovic-Palcevski, Robert Vander Stichele *Drug Utilization Research: Methods and Applications*. First edition. John Wiley & Sons Ltd, 2016

Song JW, Chung KC. *Observational studies: cohort and case-control studies*. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Dec;126(6):2234–42.

Sedgwick P. What are the odds? *BMJ*. 2015 May 1;350:h2327.

Sedgwick P. What is a crossover trial? *BMJ*. 2014 May 9;348:g3191.

Sedgwick P. Measuring the benefit of treatment: number needed to treat. *BMJ*. 2015 Apr 27;350:h2206.

Sedgwick P. Measuring the detriment of treatment: number needed to harm. *BMJ*. 2015 May 22;350:h2763.

Sedgwick P, Joeekes K. What are the risks? *BMJ*. 2015 Jun 2;350:h2931.

Sedgwick P. Bias in observational study designs: cross sectional studies. *BMJ*. 2015 Mar 6;350:h1286.

Sedgwick P. Bias in observational study designs: case-control studies. *BMJ*. 2015 Jan 30;350:h560.

Sedgwick P. Nested case-control studies. *BMJ*. 2010 May 19;340:c2582.

Snyder GM, Young H, Varman M, Milstone AM, Harris AD, Munoz-Price S. *Research Methods in Healthcare Epidemiology and Antimicrobial Stewardship-Observational Studies*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Oct;37(10):1141–6.

Noordzij M, van Diepen M, Caskey FC, Jager KJ. Relative risk versus absolute risk: one cannot be interpreted without the other. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Apr 1;32(suppl_2):ii13–8.

Powell N, West R, Sandoe J. Impact of penicillin allergy records on carbapenem prescribing: an observational retrospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2019 Apr;101(4):467–70.

Dicks KV, Anderson DJ, Baker AW, Sexton DJ, Lewis SS. Clinical Outcomes and Healthcare Utilization Related to Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Community Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017 Jan;38(1):31–8.

DeHart AN, Potter J, Anderson J, Russo-Menna I, Lee JH, Chapman DA, et al. Perioperative interdisciplinary approach for reduction of opioid use in pediatric tonsillectomy: Protocol using dexmedetomidine and bupivacaine as adjunct agents. *Am J Otolaryngol.* 2019 Jun;40(3):382–8.

Brusselaers N, Lagergren J, Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol.* 2019 Oct;62:101585.

Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, Loftus EVJ. Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Oct;16(10):1607-1615.e1.

Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, Sadatsafavi M, Hanley G, De Vera MA. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ Open.* 2019 Feb 20;9(2):e023714.

Chen P-J, Yu N-W, Tsai H-J, Hwang C-W, Chiu Y-W, Tsay W-I, et al. Hospitalized burn injury risk associated with benzodiazepines and Z-drugs in elders: A population-based case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019 Oct;34(10):1465–72.

Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ.* 2019 Mar 6;364:1665.

Fortier M, Pistre P, Ferreira V, Pinsonneault M, Charbonneau JM, Proulx C, et al. Impact of a checklist used by pharmacists on hospital antimicrobial use: a patient-level interrupted time series study. *J Hosp Infect.* 2019 Nov;103(3):251–8.

Watson HJ, Jangmo A, Smith T, Thornton LM, von Hauswolff-Juhlin Y, Madhoo M, et al. A register-based case-control study of health care utilization and costs in binge-eating disorder. *J Psychosom Res.* 2018 May;108:47–53.

Kaspersen SL, Pape K, Ose SO, Gunnell D, Bjørngaard JH. Unemployment and initiation of psychotropic medication: a case-crossover study of 2 348 552 Norwegian employees. *Occup Environ Med.* 2016 Nov;73(11):719–26.

Pottegård A, García Rodríguez LA, Rasmussen L, Damkier P, Friis S, Gaist D. Use of tricyclic antidepressants and risk of glioma: a nationwide case-control study. *Br J Cancer.* 2016 May 24;114(11):1265–8.

Ehlken B, Toussi M, Samad A, Kaplan S, Domahidy M, de Voogd H, et al. A drug utilization study to evaluate effectiveness of risk minimization measures for trimetazidine in France, Hungary, Romania and Spain. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Jun;44(3):400–8.

Brodsky H, Aerts L, Harrison F, Jessop T, Cations M, Chenoweth L, et al. Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 Jul;19(7):592-600.e7.

Zhang X, Zhou S, Li X, Zhou W, Zhou Y, Cui Y, et al. Anticholinergic and sedative medications exposure in older patients: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm.* 2019 Oct;41(5):1152–8.

Harris G-ME, Wood M, Eberhard-Gran M, Lundqvist C, Nordeng H. Patterns and predictors of analgesic use in pregnancy: a longitudinal drug utilization study with special focus on women with migraine. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Jul 14;17(1):224.

Andersson J, Hofslí M, Gade UL, Heegaard S, Pottegård A. Use of topical ocular antibiotics in young children: a Scandinavian drug utilization study. *Acta Ophthalmol.* 2018 Dec;96(8):789–94.

Kosse RC, Koster ES, de Vries TW, Bouvy ML. Drug utilisation among Dutch adolescents: a pharmacy prescription records study. *Arch Dis Child.* 2019 Aug;104(8):745–8.

Fog AF, Straand J, Engedal K, Blix HS. Drug use differs by care level. A cross-sectional comparison between older people living at home or in a nursing home in Oslo, Norway. *BMC Geriatr.* 2019 Feb 19;19(1):49.

Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen M, et al. Trends in the long-term use of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics: A national register study for 2006 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Jun;27(6):674–82.

Jones LF, Owens R, Sallis A, Ashiru-Oredope D, Thornley T, Francis NA, et al. Qualitative study using interviews and focus groups to explore the current and potential for antimicrobial stewardship in community pharmacy informed by the Theoretical Domains Framework. *BMJ Open.* 2018 Dec 28;8(12):e025101.

Cowart K, Worley M, Rouby NE, Sando K. Evaluation of FDA Boxed Warning on Prescribing Patterns of Fluoroquinolones for Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Ann Pharmacother.* 2019 Dec;53(12):1192–9.

Association between gifts from pharmaceutical companies to French general practitioners and their drug prescribing patterns in 2016: retrospective study using the French Transparency in Healthcare and National Health Data System databases. *BMJ.* 2019 Nov 21;367:l6613.

Munasur-Naidoo AP, Truter I. Consumption of methylphenidate and atomoxetine in the private healthcare sector in South Africa: a longitudinal study. *Int J Clin Pharm.* 2019 Aug;41(4):859–63.

Kvarnström K, Airaksinen M, Liira H. Barriers and facilitators to medication adherence: a qualitative study with general practitioners. *BMJ Open.* 2018 Jan 23;8(1):e015332.

Le Ven F, Tribouilloy C, Habib G, Gueffet J-P, Maréchaux S, Eicher J-C, et al. Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French multicentre registry. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Apr;12(4):265–71.

Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology.* 2007 Nov;18(6):805–35.

Sim TF, Hattingh HL, Sherriff J, Tee LBG. The use of non-prescription medicines during lactation: A qualitative study of community pharmacists' attitudes and perspectives. *Res Social Adm Pharm.* 2018 May;14(5):464–70.

Kajii T, Kida M, Takahashi K. The effect of thalidomide intake during 113 human pregnancies. *Teratology.* 1973 Oct;8(2):163–6.

Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One.* 2010 Apr 12;5(4):e10128.

Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Jan;25(1):2–10.

Langan SM, Benchimol EI, Guttman A, Moher D, Petersen I, Smeeth L, et al. Setting the RECORD straight: developing a guideline for the REporting of studies Conducted using Observational Routinely collected Data. *Clin Epidemiol.* 2013;5:29–31.

Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care.* 2007 Dec;19(6):349–57.

Vandenbroucke JP. The making of STROBE. *Epidemiology.* 2007 Nov;18(6):797–9.

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007 Oct 20;370(9596):1453–7.

Théophile H, Laporte J-R, Moore N, Martin K-L, Bégaud B. The case-population study design: an analysis of its application in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2011 Oct 1;34(10):861–8.

Capellà D, Pedrós C, Vidal X, Laporte J-R. Case-population studies in pharmacoepidemiology. *Drug Saf.* 2002;25(1):7–19.

Pope C, Mays N. Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. *BMJ.* 1995 Jul 1;311(6996):42–5.

Tenny S, Sharts-Hopko NC. Qualitative Study. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Sharp MK, Tokalić R, Gómez G, Wager E, Altman DG, Hren D. A cross-sectional bibliometric study showed suboptimal journal endorsement rates of STROBE and its extensions. *J Clin Epidemiol.* 2019 Mar;107:42–50.

Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Fléchet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France. *Arch Dermatol.* 1990 Jan;126(1):37–42.

Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet.* 2002 Jan 12;359(9301):145–9.

Jones R. Why do qualitative research? *BMJ.* 1995 Jul 1;311(6996):2.

Strom BL, Stolley PD. Vascular and cardiac risks of steroidal contraception. In: Sciarra JW ed., *Gynecology and Obstetrics*, vol. 6. Hagerstown, MD: Harper and Row, 1989, pp. 1–17.

Ellenőrző kérdések

- 1) Hazánk éves új típusú orális antikoaguláns (un. NOAC) felhasználását elemzi 2015 és 2019 közötti 5 évre nézve, a biztosítói publikusan elérhető összesített adatok segítségével. Eredményeit DDD/1000 lakos / 1nap egységben fejezi ki évente országosan. Jelölje be milyen típusú vizsgálat ez?
 - a) obszervációs, deskriptív, longitudinális
 - b) idősor analízis
 - c) eset tanulmány
 - d) obszervációs, deskriptív
 - e) egyik sem, csak előzetes vizsgálódás

- 2) Az idősotthon lakói között az új típusú orális antikoagulánst (NOAC) szedőket figyeli 2 éven át, és feljegyezi a vérzéssel összefüggő eseményeket. Ehhez a vizsgálathoz milyen kontrollcsoportot választana, ha az érdeklő hogy a NOAC használata jelent-e „védelmet” a korábbi acenokumarol terápiahoz képest a vérzéssel kapcsolatos mellékhatásokra nézve?
- nem kell kontroll csoport, van irodalmi adat
 - az idősotthonban acenokumarolt szedő betegeket tekintem kontrollnak
 - mindenki más lehet a kontroll csoportban aki nem szed NOAC-ot
- 3) A mellkas sebészeti osztályon az antibiotikum felhasználás az utóbbi 4 évben (havi adatok is megmutatva), emelkedő volt. A vezetőség új antibiotikum felírási szabályt hoz: kötelező konzultálni infektológussal és/vagy gyógyszerésszel bizonyos terápiaik elrendelése előtt, illetve az osztályon tartanak egy továbbképzést is. ezt követően további 4 éven át figyelik az antibiotikum felhasználást (havi szinten is mérve), és a korábbi emelkedő tendencia megszűnt, helyette egy konstans állandó fogyaszt tapasztalnak. Milyen típusú vizsgálati ez?
- trendanalízis
 - megszakított idősor elemzés
 - kontrollált előtte utána típusú vizsgálat
 - nem kontrollált előtte utána típusú vizsgálat
- 4) Az irodalomban a következő vizsgálatról olvas:
- 5 éves vizsgálat 2000 fő bevonása; célkitűzés: Statinok meg tudják-e előzni az AMI-t
Statin csoport: 1000 fő; Placebo csoport: 1000 fő
Kimenetel: 5 év alatt 2%-os a nem fatális akut miokardiális infarktus (non fatal AMI) előfordulása (placebo csoport), a statinnal kezelt csoportnál pedig: 1%

		AMI	Nincs AMI	Σ
Hatás	Statin	A =10	B=990	1000
	Placebo	C =20	D= 980	1000
Összesen		30	1970	2000

4.1 Milyen típusú vizsgálat ez?

- a) eset kontroll
- b) kohort/kohorsz vizsgálat
- c) keresztmetszeti vizsgálat
- d) egyik sem

4.2 Kiszámolva a relatív kockázat csökkenést: 50%-os értéket kap. Hogyan magyarázná ezt az értéket?

- a) A statin terápiával 50%-kal csökken az AMI kockázata a statint nem szedőkhöz képest 5 éves időtartam alatt
- b) A statin terápia nélkül 100%-kal nagyobb az infarktus kockázata, egy 5 éves időtartamra vetítve
- c) A statin terápia nélkül kétszer nagyobb az infarktus kockázata; 1 % vs. 2 % - öt éves időtartamra nézve.
- d) mindhárom állítás tulajdonképp igaz

Melyik állítással tudná betegét meggyőzni a statin terápia hasznáról? ☺

- 5) A sebészeti osztályon észreveszik, hogy az utóbbi fél évben megnövekedett a Clostridium difficile fertőzések száma, és ez havonta egy növekvő eset számot jelent. Azt is észreveszik, hogy a fluorokinolon használat is megemelkedett az utóbbi fél évben köszönhetően a kedvező árának. Milyen vizsgálati elrendezés ez?
- a) longitudinális
 - b) trendanalízis
 - c) megszakított idősor elemzés
 - d) ökológiai vizsgálat



Megoldások: 1:a; 2:b ; 3:b 4.1: b; 4.2:d; 5:a



3. fejezet

A gyógyszerfelhasználás elemzés adatforrásai

A gyógyszerfelhasználási kutatások célja az, hogy leírja a gyógyszerhasználat jellemzőit az egészségügyi ellátási rendszer különféle szintjein, csoportjaiban akár nemzeti, regionális, helyi, akár intézményi szinten, esetenként összekapcsolva a gyógyszerhasználat adatait a morbiditással, a kezelés eredményével és az ellátás minőségével. A gyógyszerfelhasználás elemzés végső célja: a gyógyszeres kezelés racionalizálása, a fejlesztendő területek azonosítása.

A gyógyszer-felhasználás kutatásához annak széles felhasználási területe és változatos vizsgálati típusai (2. fejezet) miatt számos adatforrás használható fel.

Ezeket szokás elsődleges adatforrásoknak (*primary data sources*) vagy másodlagos adatforrásokként (*secondary data sources*) osztályozni.

Az elsődleges adatforrások azok az eredeti adatok, amelyeket a kutatást végző személy közvetlenül egy meghatározott kutatási célra gyűjt össze.

A másodlagos adatforrások magukban foglalják a már összegyűjtött adatokat, amelyeket (általában) nem egy meghatározott kutatásra képződnek, de alkalmazhatók egy új kutatási kérdés elemzéséhez. Másodlagos adatforrásoknak tekinthető az is, ha már egy korábbi kutatás primer adatforrását, adatait újabb célból ismét felhasználják.

A kutatás céljából összegyűjtött elsődleges adatok jelentősen különböznek a nem egy meghatározott kutatási célra gyűjtött másodlagos adatoktól, mivel az előbbieket a tudományos módszerhez, az adott vizsgálati típushoz illeszkediknek, az adott vizsgálatra fejlesztették, ezért elemzésükkel mélyebben megvizsgálható az az adott kérdés.

A gyógyszerfelhasználás elemzés során használt gyakori adatforrás példákat az 3.1. táblázat foglalja össze.

Az egyes adatforrások hiányait, erősségeit fontos ismerni, a leggyakoribb adatforrásokra vonatkozóan ezeket a 3.2 táblázat foglalja össze. Ezek az egyes országok szerint (esetenként

még országon belül is) különbözhetnek, fontos hogy a nemzetközi összehasonlításkor ezeket a tulajdonságokat ismertesse a kutató.

Az elsődleges adatforrást a vizsgálat típusa és célkitűzése határozza meg, sokszor jelent beteg szintű individuális adatot, így az adatgyűjtés gyakran etikai engedélyhez kötött, hasonlóan a betegszintű követéssel járó biztosítói adatbázisok használatához. Az aggregált adatokat tartalmazó adatbázisok használatához nem szükséges etikai engedély kérése.

Elsődleges adatforrás	Interjú során gyűjtött adatok Kérdőíven gyűjtött adatok (papír alapú, online) Orvosi vénykiváltások kézi adatgyűjtése (pl. gyógyszerárban) Egy adott kórházban, osztályon gyűjtött adatok (pl. kórlapok átnézése)
Másodlagos adatforrás	Biztosítói gyógyszerkiváltási (<i>reimbursement data</i>) adatbázis; pl.: <ul style="list-style-type: none">Hazánkban a NEAK havonta publikálja a közfinanszírozott gyógyszerek készítmény szintű járó beteg ellátásban felhasznált mennyiségét. Elérhetősége: NEAK weboldala URL: http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok Gyógyszernagykereskedelmi eladások (<i>sales data</i>) adatait összegző adatbázis (pl. IQVIA) Gyógyszermellékhatásokat tartalmazó adatbázis (publikus, és engedélyhez kötött tartalmak egyaránt elérhetőek) pl.: <ul style="list-style-type: none">Európai Unió: Feltételezett mellékhatásokról szóló jelentések európai adatbázisa (hazánk adatai is elérhetőek) URL: http://www.adrreports.eu/hu/index.htmlUSA: FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard URL: https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers

- Kanada: Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database
URL: <https://cvp-pcv.hc-sc.gc.ca/arq-rei/index-eng.jsp>
- Ausztrália: Database of Adverse Event Notifications (DAEN)
URL: <https://apps.tga.gov.au/PROD/DAEN/daen-entry.aspx>

Kórházi gyógyszer expediáló program összesítései

Háziorvosi praxis receptíró programjából nyert információk

3.1. táblázat Gyógyszerfelhasználás elemzéskor gyakran használt elsődleges és másodlagos adatforrások

Adatforrás	Erősség	Gyengeség
Gyógyszer-nagykereskedelmi eladások adatait összegző adatbázis	<p>Teljes lefedettség</p> <p>Vény köteles és vény nélküli gyógyszereket is tartalmazza, a társadalombiztosítási támogatástól függetlenül.</p> <p>Járóbeteg, fekvőbeteg ellátásra is kérhető</p> <p>Éves, negyedéves, havi bontás kérhető</p> <p>Országos és megyei területi bontás elérhető</p> <p>Az egyes gyógyszerkészítmény szintig elérhetőek a fogyási adatok</p> <p>WHO ATC besorolást alkalmazza</p> <p>Elérhető egységek: dobozszám (DDD-vé alakítható)</p>	<p>Összesített adat, nincs információ az egyes egységek (kórház, osztály, vagy gyógyszerár) felhasználásáról</p> <p>Drága</p> <p>A gyógyszertárak (közforgalmú és kórházi) által megrendelt és megvásárolt gyógyszereket tartalmazza, lehetséges hogy nem adták ki/nem adták el a betegeknek</p>

Adatforrás	Erősség	Gyengeség
<p>Biztosítói adatforrás NEAK publikus gyógyszerfogyás</p>	<p>A járóbeteg ellátás vénykiváltásait tartalmazza Publikus, ingyenes Éves, havi bontás elérhető Országos és megyei területi bontás elérhető Az egyes gyógyszerkészítmény szintig elérhetőek a fogyási adatok WHO ATC besorolást alkalmazza Elérhető egységek: dobozsám, receptszám, betegszám is kinyerhető</p>	<p>A közfinanszírozott gyógyszereket tartalmazza, a szabadáras gyógyszerek hiányoznak</p>

Adatforrás	Erősség	Gyengeség
Biztosítói adatforrás (NEAK adatok) betegszintű adatbázis	<p>Betegszintű, betegkövetést is lehetővé tesz (adherencia vizsgálatok)</p> <p>Éves, havi bontás elérhető</p> <p>Országos és megyei területi összesítés is kérhető</p> <p>Az egyes gyógyszerkészítmény szintig elérhetőek a fogyási adatok, a recepten megjelölt indikációs csoport is lekérdezhető, a kiváltott gyógyszereket a beteg demográfiai adataival is tudják kapcsolni</p> <p>WHO ATC besorolást alkalmazza</p> <p>Elérhető egységek: dobozszám, receptszám, betegszám is kinyerhető</p>	<p>Nem publikus, hozzáférés nehezebb</p> <p>A közfinanszírozott gyógyszereket tartalmazza, a szabadáras gyógyszerek hiányoznak</p> <p>Fekvőbeteg ellátásban használt gyógyszereket nem tartalmazza</p>

3.2 táblázat Gyógyszerfelhasználás elemzéskor gyakran használt másodlagos adatforrások jellemzése hazánkban

Felhasznált irodalom

Brian L. Strom, Stephen E. Kimmel, Sean Hennessy: *Pharmacoepidemiology* 2020 Wiley Part III Choosing a Data Source chapter 17 Choosing among the Available Data Sources for Pharmacoepidemiology Research

Elseviers M, Wettermark B et al *Drug Utilization Research: Methods and Applications* ISBN: 978-1-118-94978-8 USA: John Wiley & Sons, (2016) Chapter 3 Primary data collection for drug utilization research (*Tatiana Chama Borges Luz, Evalill Nilsson*)

Elseviers M, Wettermark B et all Drug Utilization Research: Methods and Applications ISBN: 978-1-118-94978-8 USA: John Wiley & Sons, (2016) Chapter 4 Secondary data sources for drug utilization research (*Irene Eriksson, Luisa Ibanez*)

Kothari C, Garg G. Research Methodology: Methods and Techniques, 3rd edn. New Delhi, New Age Publications, 2014.

Persaud N. Primary data source. In: Salkind NJ, ed. Encyclopedia of Research Design. SAGE Publications, 2010: 1095–8.

Rothman K, Greenland S, Lash T. Modern Epidemiology, 3rd edn. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Ellenőrző kérdések

Igaz vagy hamis a következő állítás?

1. A szabadáras gyógyszerek forgalmát a biztosítói adatbázisból kinyerhetjük
2. A támogatott gyógyszerek felhasználását nemzeti szinten hazánkban a biztosítói adatbázisból kinyerhetjük
3. A támogatott gyógyszereknek a nagykereskedelmi eladási adatai pontosan egyenlőnek a gyógyszerertári kiváltási adatokkal egy adott időszakra nézve.
4. Primer adatforrás például online kérdőíves felmérés a várandósság alatti szedett gyógyszerekről
5. A NEAK publikus gyógyszerfogyási adatai beteg szinten elérhetőek

Megoldás: 1: hamis; 2: igaz; 3:hamis; 4: igaz; 5: hamis

4. fejezet

Gyógyszer és betegség klasszifikáció

Gyógyszer klasszifikáció – ATC/DDD rendszer

A gyógyszerfelhasználás elemzések készítéséhez elengedhetetlen, hogy rendelkezésre álljon a gyógyszerek egységes, nemzetközi szinten elfogadott és alkalmazott osztályozási rendszere. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a gyógyszerutilizációs vizsgálatokban 1981 óta az ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose - Anatómiai Terápiás Kémiai/Átlagos Napi Dózis) rendszer használatát javasolja, melyet norvég kutatók a Gyógyszerutilizációs Kutató Csoporttal (Drug Utilization Research Group) együttműködve alkottak meg az 1970-es években. Az ATC/DDD rendszer fejlesztésének és használatának koordinálására 1982-ben a WHO létrehozta a WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology-t, amelyet 1996-tól globális központnak ismernek el. A Központ feladata a gyógyszerek besorolása az ATC rendszerbe, DDD megállapítása az osztályozott gyógyszerekre, az ATC besorolások és a DDD-k folyamatos áttekintése és szükség esetén módosítása, továbbá segíteni az ATC/DDD rendszer széleskörű alkalmazásának elterjesztését.

Az ATC/DDD rendszer a gyógyszerfelhasználás monitorozásához és kutatásához használható eszköz, amely lehetővé teszi nemzetközi, nemzeti, regionális és egyéb szinteken a gyógyszerfelhasználás elemzések és összehasonlítások készítését. A gyógyszerutilizáció vizsgálatának fontos célja a racionális és irracionális gyógyszerhasználat monitorozása, amely fontos lépés a gyógyszeralkalmazás minőségének javítása céljából.

Az ATC rendszerben a hatóanyagok egy ötszintű, hierarchikus rendben kerülnek besorolásra, ahol az ATC kód 7 karakterből áll. Az első szinten 14 anatómiai/farmakológiai főcsoport található, ezt egy-egy karakterrel jelölik, amely általában az érintett anatómiai régió angol elnevezésének kezdőbetűje (4.1. táblázat). A második szinten minden főcsoport farmakológiai vagy terápiás alcsoportokra osztott, ezek jelölésére szolgál egy kétjegyű szám 01-10-ig. A harmadik és negyedik szint kémiai, farmakológiai vagy terápiás alcsoport,

mindkét szintet egy-egy betű jelöli. Az ötödik szint pedig maga a hatóanyag, melyet 2 szám jelez (01-99). A 4.2. táblázat a gliklazid példáján szemlélteti az ATC kód felépítését. Az ATC rendszer a nevtől eltérően nem minden esetben szigorúan anatómiai terápiai kémiai besorolású, a rendszer első, második, harmadik és negyedik szintjein is található farmakológiai csoport. A rendszerben a hatóanyagok döntő többségben nemzetközi szabadnéven (International Non-proprietary Name – INN) szerepelnek. Amennyiben a hatóanyagnak nincs nemzetközi szabadneve, akkor általában az amerikai (United States Adopted Name – USAN) vagy brit (British Approved Name – BAN) elnevezést használják.

Kód	Megnevezés
A	Tápcsatorna és anyagcsere
B	Vér és vértképzőszer
C	Cardiovascularis rendszer
D	Bőrgyógyászati készítmények
G	Urogenitális rendszer és nemi hormonok
H	Szisztémás hormonok, a nemi hormonok és insulin kivételével
J	Szisztémás fertőzésellenes szerek
L	Danagantellenes és immunmoduláns szerek
M	Váz- és izomrendszer
N	Idegrendszer
P	Parazitaellenes készítmények, rovarirtók és repellensek
R	Légzőrendszer
S	Érzékszervek
V	Egyéb

4.1. táblázat. ATC főcsoportok

A	Tápcsatorna és anyagcsere (1. szint, anatómiai főcsoport)
A10	Antidiabetikus terápia (2. szint, terápiás alcsoport)
A10B	Vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok (3. szint, farmakológiai alcsoport)
A10BB	Szulfonilureák (4. szint, kémiai alcsoport)
A10BB09	gliklazid (5. szint, hatóanyag)

4.2. táblázat. Gliklazid besorolása az ATC rendszerben

Az ATC rendszerben azon hatóanyagok szerepelnek, amelyek egy vagy több országban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkeznek. Egy új hatóanyag általában akkor kap besorolást, ha legalább egy országban az engedélyezési eljárás elindítására kész. Gyógynövény alapú gyógyszer akkor kerül bele, ha azt az engedélyező hatóság a szokásos gyógyszer engedélyeztetési folyamat során hagyja jóvá. Az ATC rendszerbe nem kerülnek besorolásra az alternatív terápiák, a homeopátiás gyógyszerek továbbá a hagyományos növényi gyógyszerek.

A hatóanyagok besorolása a fő terápiás alkalmazásuk vagy a farmakológiai csoportjuk alapján történik, azon alapvető szabály figyelembe vételével, hogy az egyes hatóanyagok minden egyes alkalmazási módjának csak egyetlen ATC kódja lehet. Az ATC rendszerben számos szinten megtalálható farmakológiai csoportok alkalmazása lehetővé teszi, hogy azon hatóanyagok, amelyeknek többféle terápiás alkalmazásuk is létezik, csak egyszer szerepeljenek a rendszerben. Ilyenek például a béta-blokkolók, amelyek a béta-blokkolók farmakológiai csoportban (C07) szerepelnek, függetlenül attól, hogy éppen hipertónia, szívelégtelenség vagy angina pectoris kezelésére alkalmazzák.

Egy hatóanyagnak több ATC kódja is lehet, ha különböző hatásereőségeinek illetve különböző alkalmazási módjainak egyértelműen eltérő terápiás alkalmazásai vannak. Eltérő hatásereőség esetén alkalmazott eltérő ATC kódra példa a finasteride tableta, amely alacsony dózisban az alopecia kezelésére alkalmazva a D11AX *egyéb bőrgyógyászati készítmények* csoportban szerepel, míg magasabb dóziszú készítmények a *benignus prostata hyperplasia* kezelésére a G04C *benignus prostata hyperplasia gyógyszerei* csoportban szerepelnek. Egy hatóanyag eltérő alkalmazási területeiből adódó eltérő ATC kódjaira példa a prednisolone, aminek 7 különböző ATC kódja van, az alkalmazás módja szerint. Ezeket a 4.3. táblázat szemlélteti.

ATC kód	terápiás terület
A07EA01	Intestinális gyulladáscsökkentő
C05AA04	Helyi antihemorroid készítmény
D07AA03	Bőrgyógyászati készítmény
H02AB06	Szisztémás kortikoszteroid
R01AD02	Nasalis decongestans
S01BA04	Szemészeti készítmény
S02BA03	Fülészeti készítmény

4.3. táblázat Prednisolon különböző ATC kódjai az eltérő alkalmazási területeknek megfelelően

A kombinációs készítmények – a kettő vagy több hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek – az ATC besorolásuk során a monokomponensű készítményektől eltérő ATC kódot kapnak. A monokomponensű készítményekhez hasonlóan a kombinációs készítmények is elsősorban a fő terápiás alkalmazásuknak vagy farmakológiai csoportjuknak megfelelően kerülnek besorolásra. A leggyakrabban alkalmazott elv, hogy a fő hatóanyagot kiválasztva a

készítmény a fő hatóanyaggal megegyező 4. szinten elhelyezkedve egy önálló 5. szintű kódot kap.

Például az ibuprofen kódja M01AE01, az ibuprofen tartalmú kombinációs készítményeké pedig M01AE51. Ezen besorolási elvben az ugyanazon fő hatóanyagot tartalmazó összes kombinációs készítménynek ugyanaz az ATC kódja. Az ibuprofen példáján bemutatva:

- ibuprofen+pseudoefedrin,
- ibuprofen+koffein,
- ibuprofen+paracetamol

kombinációjú készítményeknek egyaránt M01AE51 az ATC kódja.

Az utóbbi időkben megjelenő egyre több fix kombinációjú gyógyszerkészítmény besorolására alkalmazott másik elv, hogy a kombinációs készítmények az ATC 3. vagy 4. szintjén külön csoportot alkotnak. Ilyen esetben a különböző hatóanyag kombinációk eltérő ATC kódot kaphatnak. Ilyen típusú kombinációs besorolás fordul elő a per os antidiabetikumok esetében is. A metformin a *Biguanidok* kémiai alcsoportba tartozik (A10BA), ATC kódja A10BA02. Míg a kombinációs készítményei egy másik, 4. szintű alcsoportban találhatóak, ez a *Vércukorcsökkentő szerek (per os) kombinációi* (A10BD), ahol minden metformint is tartalmazó kombináció külön ATC kódot kapott, például a *metformin és sitagliptin* A10BD07 vagy *metformin és empagliflozin* A10BD20. Emellett ilyen kombinációs csoport például a C10B *Lipidszintet módosító anyagok, kombinációk* is.

Az ATC rendszer rendszeres felülvizsgálata és esetleges módosítása elengedhetetlen, mivel a gyógyszerek választéka illetve a használatuk folyamatosan változik és bővül. Az új hatóanyagok a hierarchikus rendszerbe könnyen beépíthetők, de emellett időnként szükséges lehet a régebbi hatóanyagok átsorolására, amikor új ATC kódot kapnak. Ilyen átsorolásokra csak a lehető legritkábban kerül sor, mivel törekednek a rendszer állandóságára, hogy a gyógyszer felhasználási trendek időbeli elemzését a legkevésbé zavarja, bonyolítsa. A WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology honlapján megtalálható a 2005 óta

eszközölt ATC kód módosítások listája. Az esetleges változások miatt alapvető követelmény minden gyógyszerfelhasználás elemzés publikálásakor feltüntetni, hogy az ATC rendszer melyik verziója alapján készült.

Állatgyógyászati gyógyszerek osztályozása – ATCvet

A humán gyógyszerek mellett az állatgyógyászati gyógyszerek osztályozási rendszerét (ATCvet) is megalkották a skandináv országokban, melynek első verzióját 1992-ben publikálták. 2001 óta a humán ATC rendszerhez hasonlóan az ATCvet rendszer gondozását, karbantartását is a WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology végzi, és 2002 óta évente megjelennek a frissített ATCvet irányelvek. Az ATCvet ugyanazon elveken alapul, mint a humán ATC rendszer, és amennyire csak lehet, próbálják a humán ATC rendszerrel összhangban tartani. A legtöbb esetben a humán ATC rendszerben létező besorolások az ATCvet-ben egy plusz Q betűt kapnak kezdésként, így az ATCvet kódok 8 karakterből állnak, melyek mindegyike Q betűvel kezdődik, míg a humán ATC kódok hét karakteresek (4.4. táblázat). Például az amoxicillin ATC kódja J01CA04, míg ATCvet kódja QJ01CA04. Az állatgyógyászati besorolások első szintjén (anatómiai/farmakológiai főcsoport) a humán rendszer 14 főcsoportjával szemben 15 főcsoport található. A plusz főcsoport az immunologikumok (ATCvet kódja: QI), melyekbe például a vakcinák és immunglobulinok tartoznak. Az ATCvet rendszerben emellett speciális, állatgyógyászati terápiás alcsoportokat is megalkottak bizonyos készítmények besorolására, például *antibacterialis szerek intramammális használatra* (QJ51) vagy *antimycobacterialis szerek intramammális használatra* (QJ54). Az ATCvet a humán ATC rendszerhez hasonlóan segíti a gyógyszerfelhasználási statisztikák készítését, segítségével különböző területek, országok állatgyógyászati gyógyszerfelhasználása összehasonlíthatóvá válik. Ilyen összehasonlító kimutatás például az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency – EMA) által évenként közzétett állatgyógyászati célú antibiotikum felhasználás elemzés az európai országokra vonatkozóan. A 2019-ben megjelent jelentésben 31 ország felhasználási adatait mutatja be, hasonlítja össze.

ATCvet főcsoport	Megnevezés	ATC főcsoport
QA	Tápcsatorna és anyagcsere	A
QB	Vér és vérképzőszer	B
QC	Cardiovascularis rendszer	C
QD	Bőrgyógyászati készítmények	D
QG	Urogenitális rendszer és nemi hormonok	G
QH	Szisztémás hormonok, a nemi hormonok és insulin kivételével	H
QI	Immunologikumok	-
QJ	Szisztémás fertőzésellenes szerek	J
QL	Danagantellenes és immunmoduláns szerek	L
QM	Váz- és izomrendszer	M
QN	Idegrendszer	N
QP	Parazitaellenes készítmények, rovarirtók és repellensek	P
QR	Légzőrendszer	R
QS	Érzékszervek	S
QV	Egyéb	V

4.4. táblázat ATCvet főcsoportok

Betegség klasszifikáció – BNO kódok

A Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO; International Classification of Diseases - ICD) a betegségek és egyéb egészségügyi problémák diagnosztikai kódolásának rendszere. A betegségekben túl szerepelnek benne azon tünetek illetve állapotok, amelyekkel a betegek az egészségügyi ellátó rendszerhez fordulhatnak, továbbá tartalmazza a daganatok szövettani leírásának fogalmait és azon fizikai és kémiai tényezőket, amelyek sérülést vagy mérgezést okozhatnak. Így például megjelennek benne bizonyos gyógyszerek okozta adverz reakciók illetve gyógyszerek okozta mérgezések is. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának célja, hogy lehetővé tegye a különböző országok vagy területek, illetve különböző időszakok mortalitási és morbiditási adatainak szisztematikus rögzítését, elemzését, értelmezését és összehasonlítását. A BNO kódok a betegségek és egyéb egészségügyi problémák diagnózisát egy alfanumerikus kód formájában jeleníti meg (4.5.

táblázat), ami az adatok könnyű tárolását és elemzését teszi lehetővé. A BNO az Egészségügyi Világszervezet gondozásában jelenik meg. A BNO-t folyamatosan frissítik, lépést tartva az orvostudomány folyamatos fejlődésével. Jelenleg a BNO-10 2019-es verziója van használatban. Már kidolgozásra került a legújabb osztályozás, a BNO-11, amely 2022-től kezdve fogja váltani a BNO-10-et.

BNO főcsoportok	BNO kód
Fertőző és parazitas betegségek	A00–B99
Daganatok	C00–D48
A vér és a vérképző szervek betegségei és az immunrendszert érintő bizonyos rendellenességek	D50–D89
Endokrin, táplálkozási és anyagcsere betegségek	E00–E90
Mentális és viselkedészavarok	F00–F99
Az idegrendszer betegségei	G00–G99
A szem és függelékének betegségei	H00–H59
A fül és a csecsnyúlvány megbetegedései	H60–H95
A keringési rendszer betegségei	I00–I99
A légzőrendszer betegségei	J00–J99
Az emésztőrendszer betegségei	K00–K93
A bőr és bőralatti szövet betegségei	L00–L99
A csont-izomrendszer és kötőszövet betegségei	M00–M99
Az urogenitális rendszer megbetegedései	N00–N99
Terhesség, szülés és a gyermekágy	O00–O99
A perinatális szakban keletkező bizonyos állapotok	P00–P96
Veleszületett rendellenességek, deformitások és kromoszómaabnormitások	Q00–Q99
Máshova nem osztályozott panaszok, tünetek és kóros klinikai és laboratóriumi leletek	R00–R99
Sérülés, mérgezés és külső okok bizonyos egyéb következményei	S00–T98
A morbiditás és mortalitás külső okai	V01–Y98
Az egészségi állapotot és egészségügyi szolgálatokkal való kapcsolatot befolyásoló tényezők	Z00–Z99
Speciális kódok	U00–U99

4.5. táblázat. BNO főcsoportok

A BNO-t világszerte elsősorban a morbiditási és mortalitási statisztikák készítéséhez használják, de emellett egészségügyi döntéshozatali folyamatokban vagy az egészségügyi ellátások finanszírozási rendszereiben is szerepet kap. Például hazánkban az indikációhoz kötött emelt vagy kiemelt gyógyszer támogatások esetében az indikációs területek illetve betegségcsoportok kijelölése esetén is megjelenik a BNO kód alkalmazása.

Bizonyos országokban, így Magyarországon is, a gyógyszerek rendelésekor a vényen az orvos feltünteti az indikációs területet, BNO kód formájában. A gyógyszer használata és az indikáció összekapcsolása az utilizációs vizsgálatok során hasznos plusz információkat illetve elemzési lehetőséget nyújthatnak. Vizsgálható egy adott betegség vagy betegség csoport kezelésére alkalmazott gyógyszerek használata. Továbbá lehetőséget ad annak vizsgálatára is, hogy egy adott gyógyszert milyen betegségek kezelésére rendeltek az orvosok. Ez főleg olyan esetekben lehet hasznos, amikor a gyógyszer többféle indikációban is alkalmazható. A gyógyszerfelhasználási adatok klinikai adatokkal történő összekapcsolásakor is megkönnyíti az elemzést a BNO kódok alkalmazása.

Felhasznált irodalom

European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017. Trends from 2010 to 2017. Ninth ESVAC report. European Medicines Agency, 2019

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet. Gyógyszer adatbázis. www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis

Rønning M, Blix HS, Harbø BT, Strøm H. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose – are drug utilization data comparable? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;56:723–7

Rønning M, Blix HS, Strøm H, Skovlund E, Anderson M, Vander Stichele R. Problems in collecting comparable national drug use data in Europe: the example of antibacterials. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;58:843–9

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology for the ATC/DDD Methodology www.whocc.no

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology for the ATCvet Classification
www.whooc.no/atcvet

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATCvet classification 2020. Oslo, 2020.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019.

World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision, edition 2010.

World Health Organization. Introduction to drug utilization research. Geneva: World Health Organization, 2003.

Ellenőrző kérdések

- 1, Milyen feladatai vannak a WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology-nak?
- 2, Milyen főcsoportjai vannak az ATC osztályozási rendszernek?
- 3, Milyen szintjei vannak az ATC kódoknak?
- 4, Milyen esetekben lehet egy hatóanyagnak több ATC kódja is?
- 5, Hogyan kerül kialakításra a kombinációs gyógyszerkészítmények ATC kódja?
- 6, Hogyan viszonyul egymáshoz a humán ATC rendszer és az állatgyógyászati ATCvet?
- 7, Mi a BNO kód?
- 8, Milyen módon alkalmazható a BNO kód a gyógyszerutilizációs vizsgálatok során?

5. fejezet

A gyógyszerfelhasználás és gyógyszerköltség elemzés technikai egységei

A gyógyszerfelhasználás technikai egységei

Az összesített gyógyszerfelhasználási elemzések készítése során széles körben alkalmazott és nemzetközileg elfogadott egység az ATC/DDD metodika részeként alkalmazott DDD (Defined Daily Dose – napi terápiás dózis). *A DDD az adott hatóanyag átlagos, napi fenntartó dózisa a fő indikációjában alkalmazva felnőtt beteg esetében.* A DDD egy technikai mértékegység, ami nem feltétlenül tükrözi az ajánlott, vagy ténylegesen alkalmazott napi dózist. A valós életben az egyes betegek vagy betegcsoportok esetében a ténylegesen alkalmazott dózisok gyakran individualizáltak, és számos tényezőtől függhetnek, ilyenek például az adott ország terápiás irányelvei vagy terápiás szokásai, a beteg életkora, súlya, betegségének súlyossága, társbetegségei.

A DDD egy fix mértékegységként működik, ami független a gyógyszerek árától, árfolyamoktól, doboz mérettől és hatáserőségektől. A gyógyszerutlizációs elemzésekben a DDD-ben kifejezett felhasználási adatok lehetővé teszik különböző populációk gyógyszer alkalmazási trendjeinek összehasonlítását. Ugyanakkor ezen értékek nem feltétlenül adnak pontos, részletes képet a tényleges alkalmazásról. Fontos, hogy tisztában legyünk ezen módszertan előnyeivel és hátrányaival, amiket figyelembe kell venni az eredmények gyakorlati jelentőségének értelmezésekor.

A külsőleges készítmények, a szérumok, a vakcinák, a daganatellenes szerek, az allergén kivonatok, az anesztetikumok és a kontrasztanyagok esetében nem határoznak meg DDD-t. Ennek különböző okai vannak, de legfőképpen az, hogy az alkalmazott dózisok nagyon széles tartományban változnak. Értelemszerűen, ezen gyógyszerek felhasználásának elemzésekor a DDD nem alkalmazható, helyette más egységeket szükséges használni.

A DDD megállapítása a WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology feladatai közé tartozik. Egy új hatóanyag DDD-jének megállapításánál az alábbiakban részletezett alapelveket követve döntenek.

- A DDD az ATC besorolásnak megfelelő fő indikációban alkalmazott átlagos felnőtt dózis. Fontos kiemelni, hogy a legtöbbször gyermekeknek szánt gyógyszerformák esetében is a felnőttekre vonatkozó DDD kerül megadásra. Ez alól csak azon kevés esetben tesznek kivételt, ahol a készítménynek kizárólag pediátriai indikációja van (pl, növekedési hormon).
- A DDD az adott hatóanyag fenntartó dózisára vonatkozik. Amennyiben a kezdő dózis eltér a fenntartó dózistól, ez nem tükröződik a DDD-ben. Az esetek döntő többségében a DDD a terápiás dózist jelöli, kivéve ha a profilaxis a fő indikációja a hatóanyagnak (pl fogszuvasodás megelőzésére szánt fluorid tablettá).
- Minden ATC kódhoz alkalmazási módonként egyetlen DDD tartozik, ami a legtöbbször megegyezik a különböző alkalmazási módok esetében, de vannak olyan hatóanyagok is, amelyeknél ezek eltérhetnek. Például a desmopressin esetén a DDD per os bevitelnél 0,4mg, nasális bevitelnél 25µg, parenterális bevitelnél 4µg, sublingualis alkalmazásnál pedig 0,24mg.
- Előfordulhat, hogy a DDD olyan érték, amit a valós klinikai gyakorlatban csak ritkán vagy éppenséggel sosem alkalmaznak, mivel lehet, hogy a valós életben alkalmazott kettő vagy több dózis átlagából kerül kiszámításra. Például az empagliflozin esetében a forgalomban lévő gyógyszerkészítmények 10mg és 25mg hatáserősségűek, ugyanakkor a DDD-je 17,5mg.

Kombinációs készítmények DDD meghatározásánál alapelv, hogy a kombinációt 1 napi dózissal tekintik, függetlenül attól, hogy hány hatóanyagot tartalmaz. Ez azt jelenti, hogy ha egy beteg két külön monokomponensű készítményt szed, akkor a két készítmény DDD-jét külön számítjuk és összeadódnak. Ugyanakkor, ha az előbbi két hatóanyagot

egyetlen kombinációs készítményben használja, akkor az így számított DDD felhasználás alacsonyabb lesz, az előbbi esetnél. Az alábbi példa szemlélteti az előbb leírtakat:

A beteg az alábbi gyógyszereket szedi:

- metformin napi 2x 1000mg (DDD = 2000mg)
- sitagliptin napi 1x 100mg (DDD = 100mg)

Ebben az esetben a számítási szabályok szerint a beteg napi 2 DDD antidiabetikumot szed.

Másik esetben a beteg kombinációs készítményként szedi:

- metformin+sitagliptin 1000mg/50mg napi 2x (DDD = 2 tablettá)

Ebben az esetben a számítási szabályok szerint a beteg napi 1 DDD antidiabetikumot szed.

A kombinációs készítmények esetében, ha az ATC kód a fő hatóanyagra vonatkozik, akkor a kombinációs készítmény DDD-je erre a fő hatóanyagra vonatkoztatva kerül megadásra, és megegyezik a fő hatóanyag DDD-jével. Például az *M01AB51 indometacin, kombinációk* esetében a DDD 100mg, ami a készítmény indometacin hatóanyagtartalmára vonatkozik. Más kombinációs készítmények (pl bizonyos antihipertenzív szerek vagy antidiabetikumok) esetében DDD-t a szokásos adagolási intervallum alapján határozzák meg. Ha napi egyszeri adagolású a kombinációs készítmény, akkor a DDD-je 1 tablettá, ha napi kétszeri adagolású, akkor a DDD-je 2 tablettá, ha napi háromszori adagolású, akkor a DDD-je 3 tablettá. Ebben az esetben a DDD eltérhet a monokomponensű készítmények DDD-jétől. Továbbá előfordulhat, hogy egy adott hatóanyag kombináció esetében az eltérő hatásereőségű készítmények DDD-je ugyanannyi. Például az empagliflozin+metformin 5mg/1000mg DDD-je 2 tablettá, míg az empagliflozin+metformin 12,5mg/1000mg kombinációs készítmény DDD-je is 2 tablettá.

A DDD amikor csak lehetséges, a hatóanyag mennyiségének megadásával kerül kifejezésre, a következő egységeket használva: gramm (g), milligramm (mg), mikrogramm (μg , vagy az angol rövidítése mcg), milliliter (ml), egység (U). Azon esetekben, ahol a hatóanyagot nem lehet a fenti egységekben kifejezni (pl. kombinációs készítmények), ott az egységnyi dózis (unit dose – UD) használatos. Például tabletták esetében 1 UD = 1 tablettá,

per os folyadékok esetében 1 UD = 5 ml, parenterális folyadékok (injekciók) esetében 1 UD = 1ml.

Idővel egyes hatóanyagok esetén a terápiában használt dózisok változhatnak, ami szükségessé teheti a DDD változtatását is. Ugyanakkor az ATC/DDD rendszer fenntartásakor cél, hogy a lehető legritkábban és a legkevesebb módosításokat végezzenek rajta, mivel a gyakori változtatások megnehezítenék a hosszú távú utilizációs vizsgálatokat. Minden újonnan a rendszerbe bekerült DDD esetében 3 év elteltével felülvizsgálják, hogy a bekerüléstől eltelt időben keletkezett adatok, információk függvényében szükséges-e módosítani az eredetileg megadott értéken. A rendszert használók által tett módosítási javaslatokat a WHO munkacsoport értékeli, és ha szükséges, akkor a módosításokat megteszi. Az esetleges változások miatt alapvető követelmény minden gyógyszerfelhasználás elemzés publikálásakor feltüntetni, hogy az ATC/DDD rendszer melyik verziója alapján készült. Ha változik egy hatóanyag DDD-je, akkor az elemzésekben a korábbi évek felhasználási adatait is az új DDD-nek megfelelően kell számolni, illetve ha szükséges, akkor az adatsorokat újra kell számolni. Az 5.1. táblázat bemutat néhány példát a DDD változtatásokra. A 2005 óta végrehajtott változtatások teljes jegyzéke a WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology honlapján megtalálható (www.whocc.no).

hatóanyag	ATC kód	Alkalmazás módja	Korábbi DDD	Új DDD	Változtatás éve
amoxicillin és enziminhibitor	J01CR02	per os	1 g	1.5 g	2019
amoxicillin és enziminhibitor	J01CR02	parenterális	1 g	3 g	2005
amoxicillin	J01CA04	per os	1 g	1,5 g	2019
amoxicillin	J01CA04	parenterális	1 g	3 g	2019
apixaban	B01AF02	per os	5 mg	10 mg	2016
atorvastatin	C10AA05	per os	10 mg	20 mg	2009
ciprofloxacín	J01MA02	parenterális	0,5 g	0,8 g	2019
liraglutide	A10BJ02	parenterális	1,2 mg	1,5 mg	2020
rivaroxaban	B01AF01	per os	10 mg	20 mg	2016
simvastatin	C10AA01	per os	15 mg	30 mg	2009

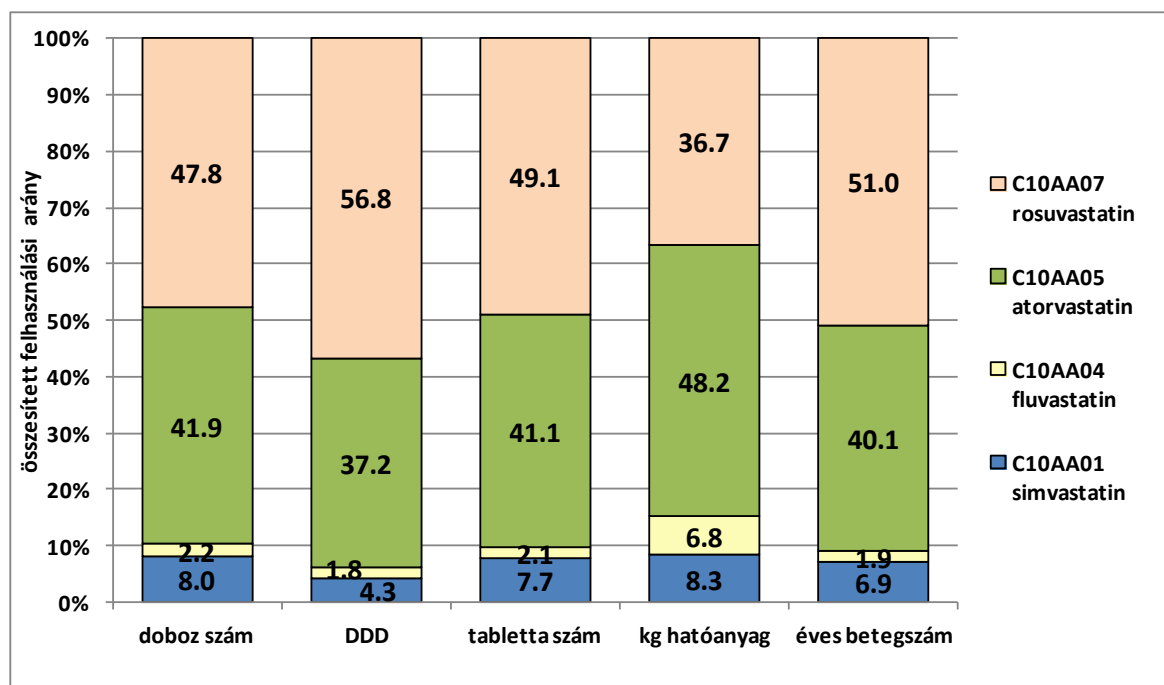
5.1. táblázat Példák DDD változásokra

A gyógyszerfelhasználás elemzések további egysége lehet a PDD (Prescribed Daily Dose – átlagos rendelt napi dózis). A PDD a tényleges klinikai adatok alapján határozható meg, és azt mutatja meg, hogy a valós életben az orvosok az adott gyógyszerből átlagosan mekkora napi adagot rendelnek. A PDD a gyógyszerrendelések (vények) reprezentatív mintájának elemzéséből számítható. Ezen adatok meghatározása történhet a felírt vények vizsgálatával, gyógyszerértári vagy orvosi adatbázisok elemzésével, vagy beteginterjúk készítésével. A PDD eltérő lehet az adott gyógyszer különböző indikációiban, változhat a kezelt betegség súlyosságának függvényében, különböző betegpopulációkban és különböző egészségügyi ellátó rendszerekben. A PDD bizonyos esetekben akár jelentősen is eltérhet a DDD-től. A PDD alkalmazásakor és értelmezésekor a befolyásoló tényezőket figyelembe kell venni. Az 5.2. táblázat szemlélteti a PDD alakulását orális antidiabetikumot szedő hazai betegek körében. A vizsgálat 2005-ben készült és négy háziorvosi körzet diabeteses betegeinek terápiáját mérte fel. Az adatokból látható, hogy egyes hatóanyagok esetében a ténylegesen rendelt átlagos dózisok alacsonyabbak a DDD-nél, míg más hatóanyagok esetében a PDD meghaladja a DDD-t.

hatóanyag	betegszám	DDD (mg)	PDD (mg)	PDD/DDD
metformin	108	2000	1315	0,65
buformin	16	200	147	0,73
glibenclamid	22	10	17	1,72
glibenclamid micro	21	7	8	1,19
glipizid	1	10	5	0,50
gliquidon	4	60	75	1,25
gliclazid	113	160	180	1,13

gliclazid MR	64	60	58	0,96
glimepirid	44	2	3	1,54
acarbóz	40	300	139	0,46
összesítés	444			1,00

5.2. táblázat PDD alakulása orális antidiabetikumok esetében magyarországi betegek körében

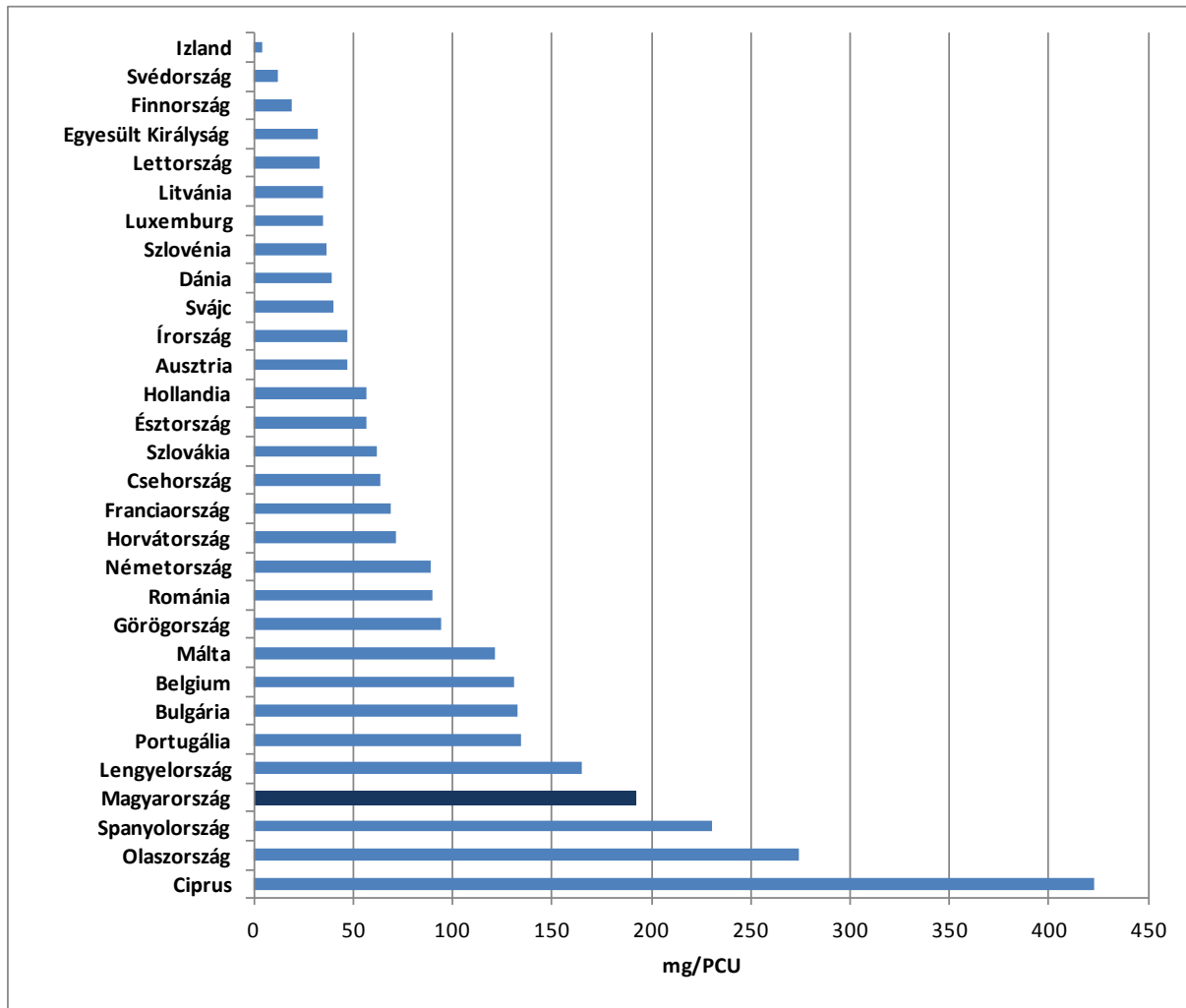


5.1. ábra Sztatinok különböző egységeiben számolt felhasználási arányai Magyarországon 2018-ban

A DDD és a PDD mellett további egységeket is lehet alkalmazni az összesített gyógyszerfelhasználási adatok kifejezésére. Ilyenek lehetnek az általános súly és térfogat mértékegységek (pl. gramm, kilogramm, liter), dobozok száma, tabletták száma vagy vénék száma. Ezen egységek többnyire csak egyes gyógyszerek vagy jól körülhatárolt

gyógyszercsoportok elemzésénél nyújtanak megfelelő képet a gyógyszeralkalmazás mértékéről, és nehezen alkalmazhatóak különböző országok gyógyszerfelhasználásának összehasonlítására. Az eredményeket befolyásolhatják az eltérő kiszerezési egységek (pl nem mindegy, hogy 20 vagy 50 tabletta van egy dobozban), vagy a különböző hatáserőségek. Ha a vények számát nézzük, a rendelési szokások és szabályok jelentősen eltérhetnek egyes országokban, ami szintén nehezíti az adatok összehasonlíthatóságát. Nem mindegy, hogy egy vényen esetleg többféle gyógyszer is rendelhető, és a felírható gyógyszerek mennyisége is eltérő lehet (pl. 1 hónapi adag, esetleg 3 vagy 6 hónapi adag). Az 5.1. ábrán a 2018. évi sztatinok magyarországi felhasználási aránya látható, különböző egységekben számolva a gyógyszer használatot. Látható, hogy az öt különböző egység (doboz szám, DDD, tabletta szám, hatóanyag mennyiség kg-ban, éves betegszám) használata esetén az egyes hatóanyagok egymáshoz viszonyított arányai bizonyos mértékben eltérnek.

Az állatgyógyászati gyógyszerek felhasználásának mérése külön kihívást jelent. Az állatok sokfélesége és különbözősége miatt nem lehetséges a DDD-hez hasonló technikai egység megadása. Ugyanakkor fontos az állatgyógyászati gyógyszerfelhasználás vizsgálata, elsősorban az antibiotikumok tekintetében, mivel az antibiotikum rezisztencia elleni küzdelemben fontos lépés az állatgyógyászati célú antibiotikum felhasználás racionalizálása, visszaszorítása. Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency – EMA) által évenként közzétett, az európai országokban az élelmezési célú haszonállatok esetében alkalmazott antibiotikum felhasználás elemzési jelentésben a felhasznált gyógyszer mennyiséget a hatóanyagra vonatkoztatva tonnában adják meg. Annak érdekében, hogy az egyes országok adatai összehasonlíthatóak legyenek, az adatokat az állatállományok méretére standardizálva is megadják, bevezetve a mg/PCU egységet. 1 PCU (population correction unit – populációs korrekciós egység) 1 kg állati biomasszát jelent (5.2. ábra)



5.2. ábra Európai országok állatgyógyászati célú antibiotikum felhasználásának összehasonlítása 2017. évre vonatkozóan. Az adatok mg/PCU (Population Correction Unit) egységben kerültek feltüntetésre. (European Medicines Agency adatai alapján)

Gyógyszerfelhasználási adatok populációs szintű bemutatása

Annak érdekében, hogy a különböző időszakokra illetve eltérő populációkra vonatkozó gyógyszerfelhasználási adatok egymással összehasonlíthatóak legyenek, célszerű olyan egységben kifejezni az adatokat, amely a populációra illetve időszakra tekintve standardizált forma. Ezen kritériumoknak megfelelő, a járóbeteg ellátás keretében felhasznált

gyógyszerek összesített vizsgálatai során gyakran alkalmazott egység, a DDD/1000 lakos/nap. Ha például egy gyógyszer felhasználása 30 DDD/1000 lakos/nap, az azt jelenti, hogy az év minden egyes napján 1000 lakosonként 30 DDD-t használnak. Ez durva megközelítéssel értelmezhető úgy is, hogy 1000 lakos közül 30 lakos szedi a gyógyszert minden egyes nap, tehát a lakosság 3%-a szedi a gyógyszert. Ez a megközelítés leginkább a krónikusan szedett gyógyszerek esetén lehet igaz, és akkor, ha a DDD és a ténylegesen felírt átlagos adag (PDD) gyakorlatilag megegyezik. A DDD/1000 lakos/nap egységben kifejezett adatok alkalmasak egy adott ország gyógyszerfelhasználásának időbeli változásának szemléltetésére (5.3. ábra) vagy különböző országok felhasználásának összehasonlítására (5.4. ábra).

A DDD/1000 lakos/nap érték az alábbi képlettel számolható ki:

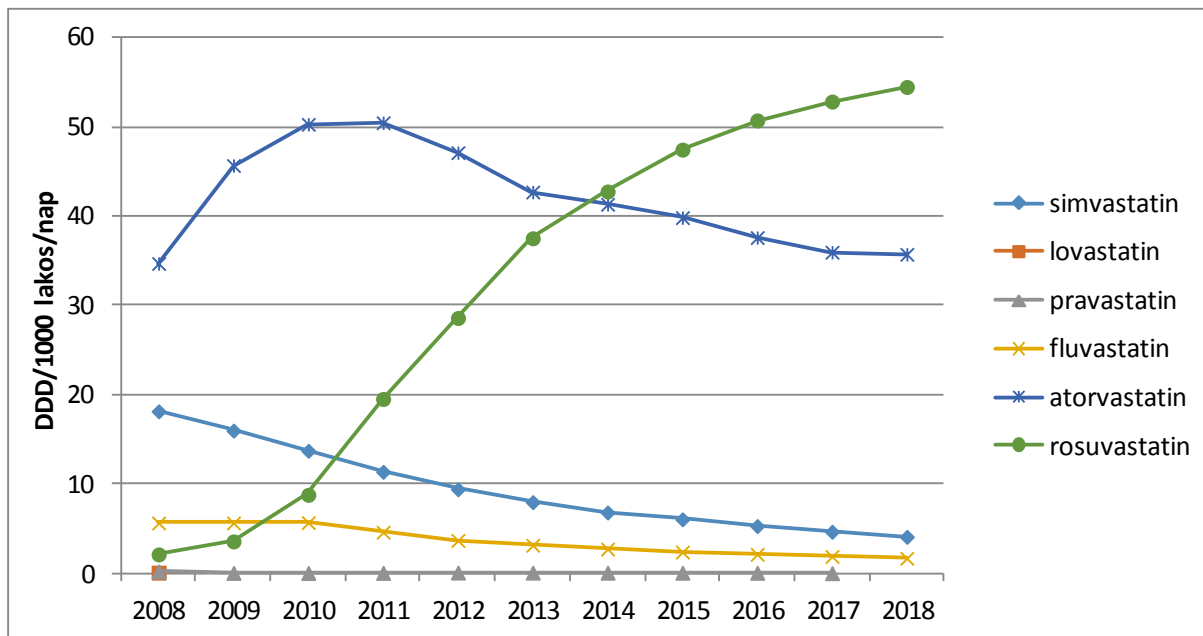
$$\text{DDD/1000 lakos/nap} = \frac{\Sigma \text{ mg} \times 1000}{365 \times (\text{lakosság szám}) \times \text{WHO DDD}}$$

A számítás bemutatására szolgál a következő példa: számítsuk ki az empagliflozin felhasználását Magyarországon a 2017-es évre vonatkozóan. Ehhez szükséges az összes empagliflozin tartalmú gyógyszer fogyási adata, szükséges az empagliflozin DDD-je, továbbá szükséges az ország lakosságának száma. A hatáserősség, a kiszerelés mérete és a felhasznált dobozok számának ismeretében kiszámítható a teljes hatóanyag mennyisége. Ezen adatokat a fenti képletbe behelyettesítve megkapjuk a végeredményt: az empagliflozin éves felhasználását DDD/1000 lakos/nap egységben kifejezve.

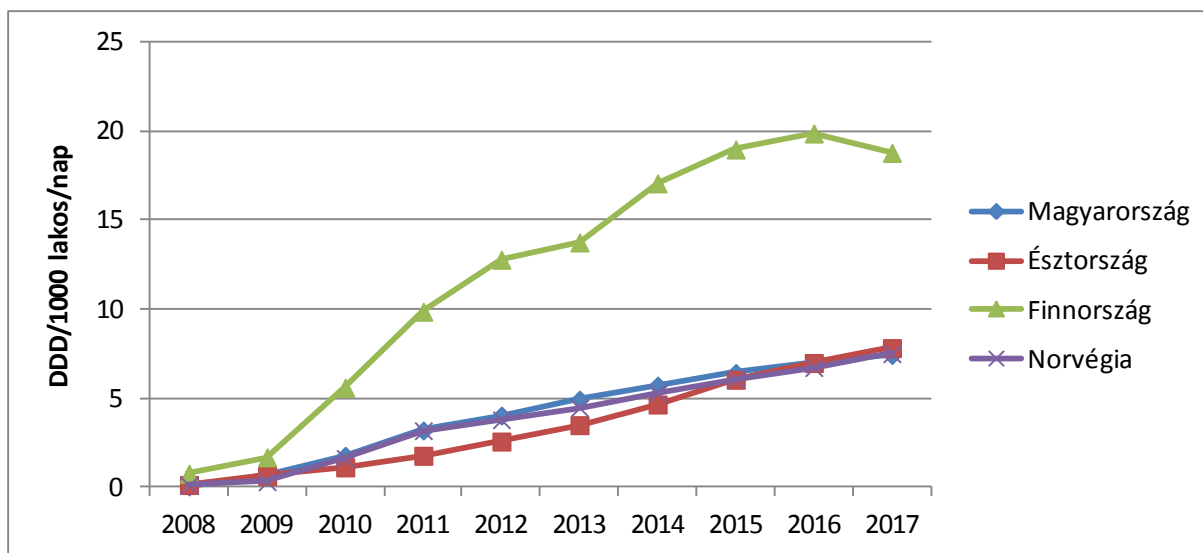
$$\begin{array}{l} \text{Jardiance 10 mg 30x} \quad -- \quad 62.324 \text{ doboz} \rightarrow 18.697.200 \text{ mg} \\ \text{Jardiance 25 mg 30x} \quad -- \quad 57.568 \text{ doboz} \rightarrow 43.176.000 \text{ mg} \\ \hline 61.873.200 \text{ mg} \end{array}$$

WHO DDD : 17,5mg
lakosság száma: 9.787.966

$$\text{DDD/1000 lakos/nap} = \frac{61.873.200 \text{ mg} \times 1000}{365 \times 9.787.966 \times 17,5\text{mg}} = \mathbf{0,990}$$



5.3. ábra Sztatinok magyarországi felhasználása 2008 és 2018 közötti időszakban.



5.4. ábra Dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) gátlók felhasználásának összehasonlítása 4 országban 2008 és 2017 közötti időszakban.

Abban az esetben, ha az adott gyógyszer DDD-je nem mg-ban, hanem más egységre van megadva, akkor értelemszerűen a fenti képletben az összesített gyógyszer mennyiséget is ebben az egységben kell számolni. Például ha kombinációs készítmények esetében a DDD tabletta számra van megadva, akkor az összes felhasznált gyógyszer mennyiséget is tabletta számban kell megadni. Példaként az alábbiakban az empagliflozin+metformin kombináció DDD/1000 lakos/nap értékének kiszámítása látható a 2017-es évre vonatkozóan Magyarországon:

Synjardy 5mg/ 1000 mg 60x – 45.729 doboz → 2.743.740 tabletta
Synjardy 12,5mg/ 1000 mg 60x – 50.031 doboz → 3.001.860 tabletta
5.745.600 tabletta

WHO DDD : 2 tabletta
lakosság száma: 9.787.966

$$\text{DDD/1000 lakos/nap} = \frac{5.745.600 \text{ tabletta} \times 1000}{365 \times 9.787.966 \times 2 \text{ tabletta}} = \mathbf{0,804}$$

A járóbeteg gyógyszerfelhasználás elemzések során további egységek is használhatók. Ilyen például a DDD/1 lakos/év, amit elsősorban olyan gyógyszerek esetében használnak, amelyeket általában csak rövid ideig kell szedni, mint például az antibiotikumok. Az így kapott eredmény arra nyújt becslést, hogy az év folyamán minden egyes lakos hány napig szedte az adott gyógyszert. Például a 7 DDD/1 lakos/év értelmezhető úgy, hogy az adott gyógyszerből minden lakos az év során egy 7 napos kúrát alkalmazott. Ezen esetben is igaz, hogy ez a megközelítés csak akkor értelmezhető így, ha a DDD és a PDD között nincs jelentős eltérés.

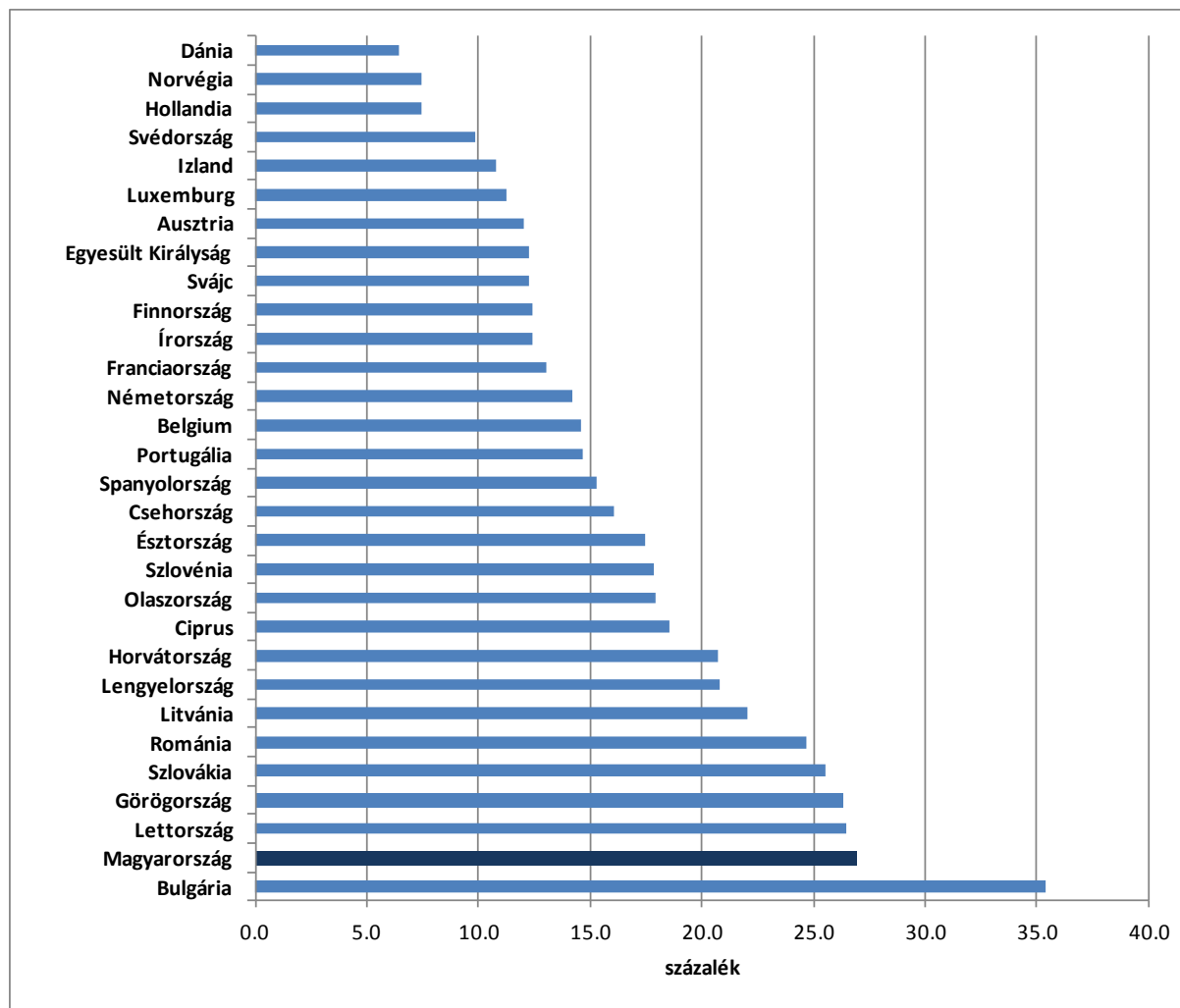
A kórházi gyógyszerfelhasználás jellemzésére gyakran használt egység a DDD/100 ápolási nap. Ebből az egységből következtetni lehet, hogy a kórházban kezelt betegek hány százaléka részesül az adott terápiában. Például a 40 DDD/100 ápolási nap érték úgy értelmezhető, hogy minden nap a kórházi betegek 40%-a kapta az adott gyógyszert. A

DDD/100 ápolási nap egységet alkalmazva követni lehet egy adott intézmény gyógyszerfelhasználásának változását, illetve össze lehet hasonlítani különböző intézmények gyógyszerfelhasználását is. Különböző országok kórházi gyógyszerfelhasználásnak összehasonlításakor használatos a DDD/1000 lakos/nap egység is, bár ilyenkor a kórházi betegforgalomra nincs standardizálva a mutató.

A gyógyszerköltségek mérése

A gyógyszerköltség elemzések egészség-gazdaságtani szempontokból fontos információkat nyújtanak, melyek nem csak pusztán statisztikai adatok lehetnek, hanem az egészségügyi döntéshozatalokhoz szolgáltathatnak alapot, vagy éppen a korábbi döntések hatásait vizsgálhatják. A gyógyszerköltségek racionalitásának, társadalmi hasznosulásának részletes, tudományos igényű vizsgálata a farmakoökonomia tárgya.

A gyógyszerekre fordított kiadások az összes egészségügyi kiadáshoz viszonyítva jelentős eltéréseket mutatnak az egyes országokban, míg Dániában csak 6,4%, addig Bulgáriában 35,4%, hazánkban pedig 26,9% volt 2018-ban (5.5. ábra).



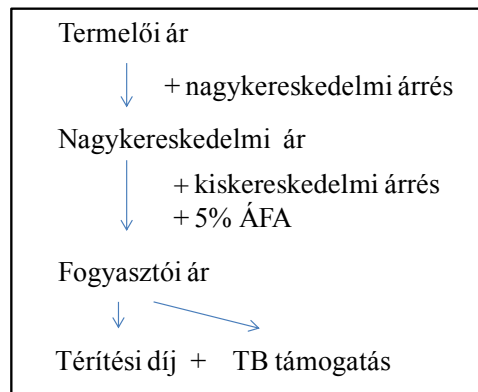
5.5. ábra Európai országok gyógyszerekre fordított kiadásai az összes egészségügyi kiadáshoz viszonyítva a 2018. évre vonatkozóan. (OECD adatai alapján)

A gyógyszerköltségek elemzésekor fontos kérdés, hogy az elemzés során milyen árat illetve költségelemet vizsgálunk. Az 5.6. ábra szemlélteti a gyógyszer árának felépítését Magyarországon. Ez egyes országokban eltérő lehet, pl. a gyógyszerek ÁFA tartalma jelentős eltéréseket mutat különböző országokban. Az elemzések során vizsgálni lehet a teljes gyógyszerkiadásokat, ilyenkor a fogyasztói áron számolt kiadásokat kell figyelembe venni.

Lehet az egészségbiztosító kiadásait számolni, ebben az esetben a társadalombiztosítási támogatást kell összesíteni. Vagy lehet a beteg kiadásait nézni, ekkor a térítési díjjal kell számolni. (Ha a gyógyszeren nincs társadalombiztosítási támogatás, akkor a térítési díj megegyezik a fogyasztói árral).

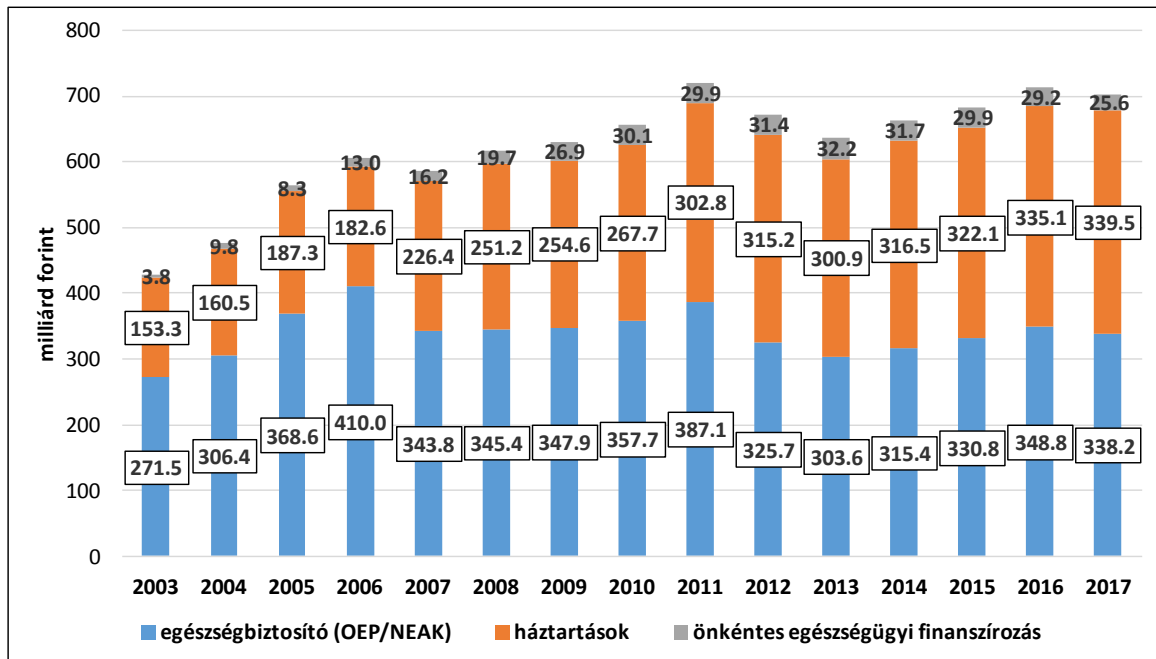
A járóbeteg gyógyszerfelhasználás teljes költségének számításánál a gyógyszerek fogyasztói árával kell számolni, ugyanakkor a kórházi gyógyszerfelhasználás teljes költségének számításakor ez nem alkalmazható. A kórházi gyógyszerbeszerzések esetében a tényleges árak sokszor nem nyilvánosak. Az árak lehetnek a termelői árak, vagy a nagykereskedelmi árak, de gyakran a közbeszerzési eljárás során kialakult tender árak. A kórházi gyógyszerfelhasználás költségeinek számítását tovább bonyolíthatja a rabatt, illetve a gyógyszer adomány és minta kérdése is.

Az elemzések készítésekor lényeges ismerni, hogy a forrásadatok mire vonatkoznak, milyen adatokat tartalmaznak. Fontos tisztázni, hogy az adatok csak vényköteles gyógyszerekre vonatkoznak, vagy OTC készítményekre is, továbbá számos adatforrás esetében a vényköteles gyógyszerek közül is csak a társadalombiztosítási támogatásban részesülő gyógyszereket foglalja magába. További lényeges szempont, hogy az adatok csak a közforgalmú gyógyszertárakban forgalmazott gyógyszereket tartalmazzák, vagy a kórházi gyógyszerfelhasználás is megjelenik benne, esetleg a gyógyszertáron kívül forgalmazott gyógyszerekről is szolgáltat információt. Különböző országok adatainak összevetésekor is fontos tisztázni az előbb említett kérdéseket, annak eldöntése érdekében, hogy az adatok valóban összehasonlíthatóak-e egymással.

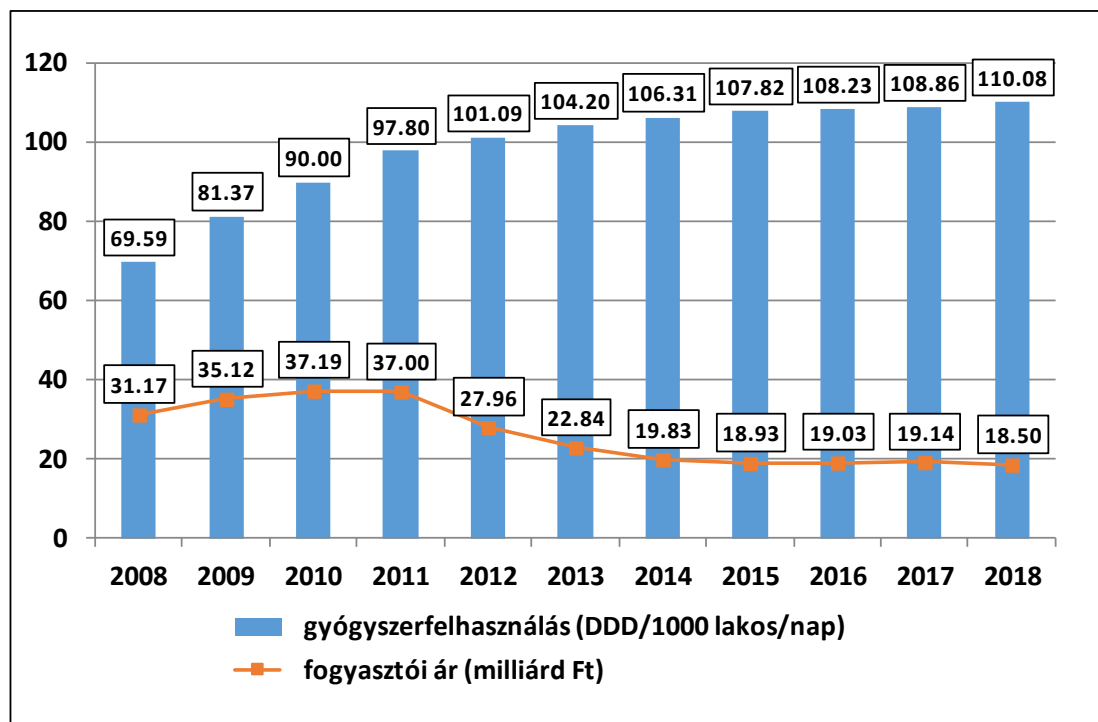


5.6. ábra A gyógyszer árának felépítése Magyarországon. (ÁFA – általános forgalmi adó, TB – társadalombiztosítás)

Az összesített gyógyszerkiadások önmagukban limitált információt szolgáltatnak a tényleges gyógyszerfelhasználásról, ezeket mindig az egészségügyi ellátó rendszer kontextusában kell értelmezni. Az 5.7. ábra a magyarországi összesített gyógyszerkiadásokat mutatja, de ezen adatokból nem lehet a ténylegesen felhasznált gyógyszer mennyiségek esetleges változásáról következtetéseket levonni. Az időbeli vizsgálatoknál az eredményeket befolyásolhatja a gyógyszerek árának változása, drágább újabb gyógyszerek megjelenése vagy éppen olcsóbb generikumok elérhetősége. Az 5.8. ábra a magyarországi, társadalombiztosítási támogatásban részesülő lipidcsökkentő gyógyszerek felhasználását mutatja be a 2008 és 2018 közötti időszakra vonatkozóan. A költségeket nézve (fogyasztói áron számolva a kiadásokat, ami magába foglalja a beteg által fizetett térítési díjat és a biztosító által fizetett társadalombiztosítási támogatást) a vizsgált időszak elején egy emelkedés figyelhető meg, majd jelentős csökkentés látható, a 2011 és 2018 közötti időszakban felére csökkent a kiadás. Ugyanakkor a tényleges gyógyszerfelhasználás egy folyamatosan emelkedő tendenciát követ. A költségcsökkenés oka tehát nem a csökkenő felhasználás, hanem a gyógyszerek árának csökkenése volt.



5.7. ábra A magyarországi gyógyszerkiadások változása 2003 és 2017 között



5.8. ábra A lipidsökkentő gyógyszerek felhasználásának és költségének változása 2008 és 2018 között Magyarországon

A különböző országok költség adatainak összehasonlítását tovább nehezítheti az egyes országok eltérő gyógyszerárai, az eltérő pénznemek és a folyamatosan változó valuta árfolyamok.

Felhasznált irodalom

Csatornai M, Benkő R, Matuz M, Bor A, Lengyel C, Doró P. Use of glucose-lowering drugs in Hungary between 2008 and 2017: the increasing use of novel glucose-lowering drug groups. *Diabetic Medicine*. 2019 Dec;36(12):1612-1620.

Csatornai M, Schváb K, Matuz M, Benkő R, Doró P. Lipid modifying drug use in Hungary between 2008 and 2018. *EuroDURG 2020 Abstract book* (2020) p. 94

Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, Andersen, Benkő R, Marion Bennie M (eds), et al. *Drug Utilization Research: Methods and Applications*. John Wiley & Sons, Ltd, 2016

European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017. Trends from 2010 to 2017. Ninth ESVAC report. European Medicines Agency, 2019

Danzon PM, Kim JD. International price comparisons for pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics*. 1998;14:115–28

Grimmsmann T, Himmel W. Discrepancies between prescribed and defined daily doses: a matter of patients or drug classes? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;67(8):847–54

Központi Statisztikai Hivatal. Összefoglaló táblák. Egészségügyi Kiadások Alakulása (2003-2017) https://www.ksh.hu/stadat_eves_2_4

OECD. *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris, 2019

OECD Data. Health resources – Pharmaceutical Spending <https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm>

Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S (eds). *Pharmacoepidemiology*. 6th ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2020

Török K, Doró P, Soós Gy. Assessment of health condition and treatment of diabetic patients In: 35th European Symposium on Clinical Pharmacy. 2006;70

Walley T, Roberts D. Average daily quantities: a tool for measuring prescribing volume in England. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2000;9(1):55–8

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019.

WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. Glossary of pharmaceutical terms. Update 2016. Vienna 2016

World Health Organization. Introduction to drug utilization research. Geneva: World Health Organization, 2003.

Ellenőrző kérdések

- 1, Mit jelent a DDD?
- 2, Egy ATC kódnál milyen esetben lehetséges több, különböző DDD?
- 3, Kombinációs készítmények esetében milyen alapelvek mentén állapítják meg a DDD-t?
- 4, Mit jelent a PDD?
- 5, Milyen egységben lehet kifejezni az állatgyógyászati célú antibiotikum felhasználást?
- 6, Milyen standardizált egységeket lehet használni az összesített gyógyszerfelhasználás bemutatására járóbetegek körében?
- 7, Milyen adatokra van szükség ahhoz, hogy egy hatóanyag egy adott évi fogyasztását DDD/1000 lakos/nap egységben lehessen kifejezni?
- 8, Milyen egységet lehet használni a kórházi gyógyszerfelhasználás elemzésekor?
- 9, Milyen különböző árai lehetnek egy gyógyszernek?

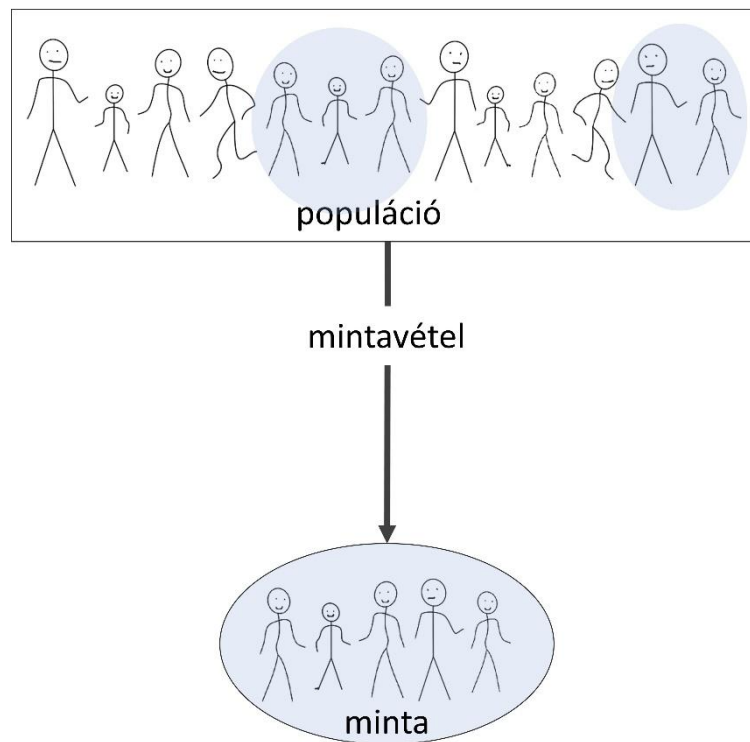
6. fejezet

Alapvető statisztikai fogalmak a gyógyszerutilizáció terén

E fejezet célja a statisztikai alapfogalmak áttekintése, amelyek szükségesek a gyógyszer felhasználás kutatásában. Ezen alapfogalmak ismerete nélkülözhetetlen nem csak a kutatásban, de a szakirodalom megértéséhez is. Jelen jegyzet nem részletezi a különféle statisztikai tesztek mélységében; az olvasó ezeket az információkat statisztikai kézikönyvekben megtalálhatja. Magyar nyelven is elérhető több ilyen, jól használható tankönyv, különösen ajánlható a Biostatisztika nem statisztikusoknak (Reiczigel Jenő, Harnos Andrea, Solymosi Norbert; Nagykovácsi 2014) című könyv.

Minta és a populáció fogalma

Populációnak (populatio) vagy sokaságnak hívjuk azt a halmazt, amelyre a vizsgálandó kérdésünk vonatkozik. Ilyen populáció lehet a gyógyszer felhasználás témakörében a magyar lakosság halmaza, ahol a vizsgálat tárgya a lakosság évente alkalmazott gyógyszereinek mennyisége (hatóanyagoknak a száma), amely a biztosítói adatbázisból (un. szekunder adatforrás) átfogóan az egész lakosságra nézve kiszámolható.



6.1 ábra: A populáció és a minta

Abban az esetben, ha nincs olyan elérhető adatbázis, ami tartalmazza a közel 10 millió lakos éves gyógyszerkiváltásait, akkor a felvetett kérdés *mintavétel*en keresztül is megvizsgálható. Ilyenkor a magyar lakosság egy részhalmazát, *mintáját* (*sample*) mérjük fel, és abból következtetünk a populációs értékre. (6.1 ábra)

Azt a szempontot, amely szerint a populáció vagy a minta elemeit vizsgáljuk *ismérvnek*, vagy *változónak* (*variable*) nevezzük. A fenti példában ez a változó a gyógyszerek (hatóanyagok) száma lakosonként, egy naptári év alatt. Gyakran előfordulhat az az eset, hogy a populáció vagy a változó olyan, hogy nem lehetséges az összes egyedet megvizsgálni, ill. nincs olyan átfogó adatbázis ami tartalmazná a kívánt adatokat.

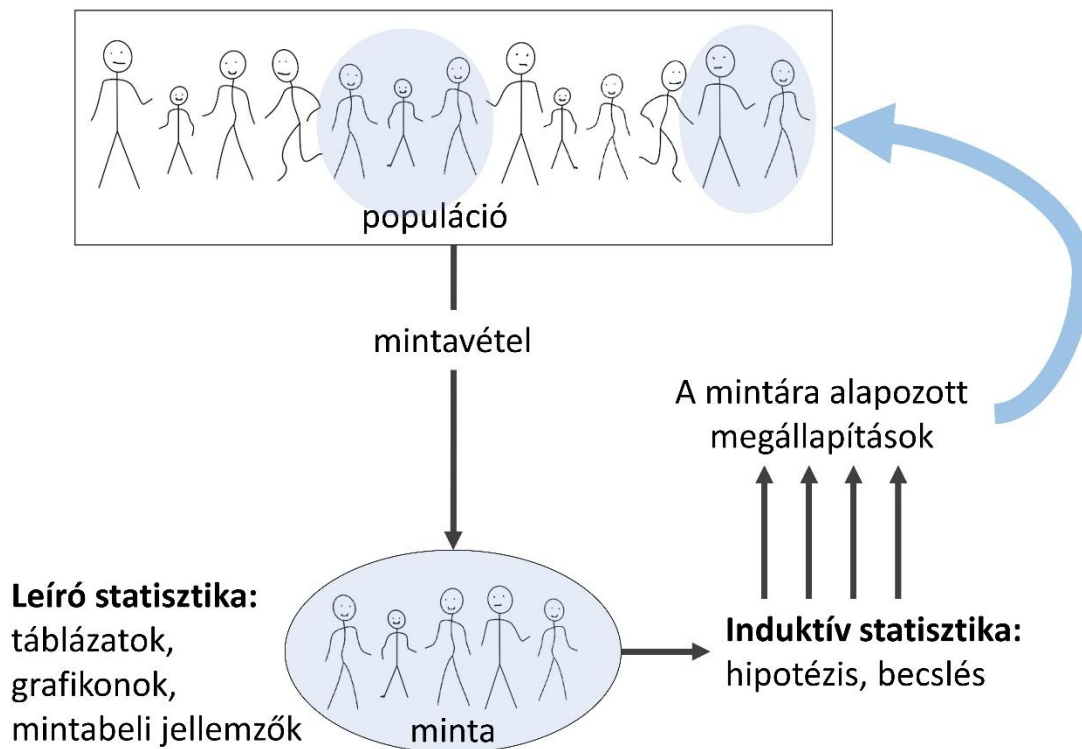
Gyógyszerfelhasználásnál erre az esetre példa: „Milyen arányú hazánkban a kórházi antibiotikum felhasználásból a műtéti profilaxisban használt antibiotikumok mennyisége?”

Erre a kérdésre keresve a választ, elméletileg felmérhetjük az összes kórház összes osztályán a profilaxisra és nem profilaxisra használt antibiotikum mennyiséget, azonban ez nagyon nagy erőforrást igényel. Ha erre vállalkozna is valaki, akkor is kérdéses: mennyi ideig tartson a felmérés? Elég lehet 1 nap, vagy 1 hét, vagy hosszabb idő szükséges? Ha minden kórházi osztályt fel is tudná mérni valaki, az időbeliség miatt még így sem lehet teljes a válasza. Biztos, hogy a májusban készült felmérés eredményei érvényesek lesznek december hónapban is? Vagy a következő év májusában is? Lehet hogy új irányelv lesz több területen, vagy bizonyos hatóanyagokból jelentkezhet gyógyszerhiány is, ami már biztosan eltérő eredményt adna. A populáció fogalma emiatt, általános, és csak nagyon ritka kivételes esetben van arra lehetőség, hogy a teljes egész populációt vizsgáljuk.

Leíró és induktív statisztika

A leíró statisztika (*descriptive statistics*) a statisztika azon része, amely az adatokban lévő információt érthető és áttekinthető formában mutatja be. Ez jelentheti az adatok táblázatokba rendezését, leggyakoribb 10 elem kiemelését („toplista”), az adatok csoportosítását, bizonyos mérőszámok megadását (pl. minimum, maximum, átlag, stb). A táblázatok mellett a leíró statisztika fontos eleme az adatok grafikus megjelenítése (lásd A gyógyszerutilizációs adatok vizualizációja fejezet). Összefoglalva a leíró statisztika eszközei: táblázatok, melyek bizonyos részhalmazait tartalmazzák az eredeti adatoknak (pl. 5 leggyakoribb elem; bizonyos értéknél kisebb vagy nagyobb elemek száma), diagramok és statisztikai mérőszámok.

A kutatónak legtöbbször nincs lehetősége a populáció teljes egészét vizsgálni, így annak egy választott részéből, a minta jellemzőiből kell következtetnie a populáció tulajdonságaira.



6.2 ábra: Az induktív statisztika szerepe

A statisztikának azt a részét, ami a minta vizsgálatából von le a populációra érvényes következtetést induktív statisztikának (*statistical inference*) hívjuk. Az induktív szó az indukció szóra utal, aminek a jelentése ‘következtetés egyes esetekből az általánosra’, kifejezve azt, hogy a mintából következtetni szeretnénk a populációra. (6.2 ábra)

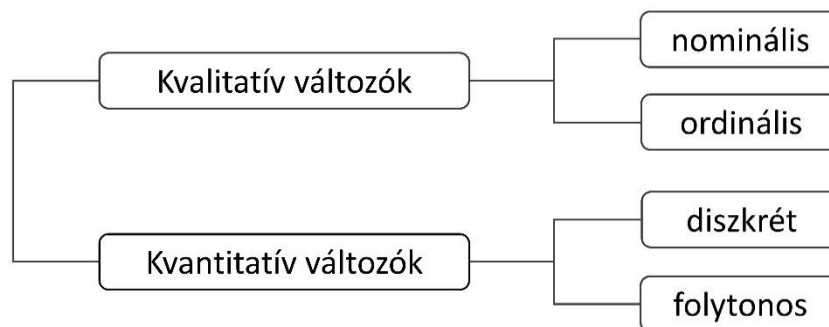
Az induktív statisztika alkalmas **becslés** (*estimation*) és **hipotézisvizsgálat** (*hypothesis testing*) végzésére. A becslés során a „Mekkora?“, „Hány százalék?“ kérdésekre keresünk választ, és a válaszokat általában számokban fejezzük ki. A hipotézis vizsgálat során „Van-e kapcsolat két ...?“, „Különbözik-e a két vizsgált csoport átlaga?“ típusú kérdésekre várunk választ, amely „igen” vagy „nem” lehet.

Az induktív és a leíró statisztika gyakran összefonódik, és két ágat sokszor nem lehet elválasztani. A minták jellemzéséhez szükségünk van leíró statisztikára, bár a fő célunk

mintával mindig valamifajta következtetés a populációra – ami viszont az induktív statisztika területe. Az induktív statisztikai vizsgálatokhoz nélkülözhetetlen a leíró statisztika, mert a grafikonok, mintabeli jellemzők segítségével tudjuk az adatokat átlátni, megvizsgálni, és felfedezhetjük azokat a tulajdonságokat, amelyeket érdemes lehet elemezni.

Adatok

A gyógyszerfelhasználás elemzendő adatait papíron vagy valamilyen táblázatkezelő program segítségével elektronikus formában tároljuk. Az adatok - az egyes változók értékei - lehetnek számok, szöveges adatok, esetleg kódok. A kódok segítségével azonosítani lehet az adott változó értékeit (pl. az egyes gyógyszertárakat, amelyeknek a gyógyszerfelhasználását elemztük rendre kódoljuk: 1., 2. és 3 –mal)



6.3 ábra: A változók csoportosítása

A változókat csoportosíthatjuk a **mérési skála** (*measurement scale*) szerint. (6.3 ábra). A **nominális** (*nominal*) típusú változók, megnevez, csoportba sorolja az adatok egy bizonyos változó szerinti értékét. Ilyenkor ezen értékek között nincs rangsor, nagyságrend, nem lehet aritmetikai műveletet végezni ezen változók értékeivel. Ezen a csoporton belül megkülönböztetik még az ún. dichotóm vagy bináris (*dichotomus, binary*) változókat, melyeknek csak két értékük lehet, tipikusan egy bizonyos tényező, tulajdonság jelenléte vagy

hiánya (igen/nem; vagy van/nincs; 0 vagy 1) szerint. Statisztikai elemzéskor az ilyen változók használhatóak ordinális változóként, és alkalmasak pl. korrelációs vizsgálatra.

Az ordinális (*ordinal*) változók olyan kvalitatív változók, ahol a lehetséges értékek között határozott sorrend állapítható meg.

A kvantitatív változók – azaz a számértékű változóknak egyik nagy csoportja az ún. diszkrét (*discrete*) változók. Ezen változó értékkészlete felsorolható, megszámlálható. A másik jelentős csoportja a számértékű változóknak a folytonos (*continuous*) változók, az ilyen változók értékei a számegyenesen egy folytonos tartományt (akár végtelen hosszúságút) alkotnak. A folytonos és a diszkrét változók nem mindig különülnek élesen, pl a fekvőbeteg intézményben eltöltött időt, kerekítve napokban (diszkrét értékek) is megadhatjuk, míg sok helyen a betegdokumentáló rendszer óra és perc szinten tudja ezt az időt számolni, és így folytonos változó is lehet. A statisztikai elemzések során előfordulhat, hogy hasonlóan kezeljük ezt a két féle kvantitatív változót. Az kvantitatív változókból, a szakmai szabályok szerint ordinális vagy bináris változót is lehet formálni (pl. a szérum K^+ szint esetében lehetséges, hogy nem a pontos számszerű érték érdekes, hanem csak az, hogy normál tartományban van-e vagy nincs). Az 6.1 táblázat néhány tipikusan, a gyógyszerfelhasználás elemzés során használt változók besorolását mutatja.

változó típusa	példa (értékek)
nominális	nem (férfi, nő) betegség kimenetel (túlélt, meghalt) gyógyszerszedés (fennál, nincs) lakhely – melyik megye mellékhatás előfordulása (volt, nem volt) családi állapot (társkapcsolat, egyedül) diagnózisok (pl. hipertonia, diabetes stb) TAJ szám hatóanyagok ATC besorolása, fő- és al- csoportja
ordinális	iskolai végzettség (alapfokú, középfokú, felsőfokú)

	lakóhely (főváros, megyeszékhely, város, község)
diszkrét változó	egyidejűleg szedett gyógyszerek száma személyenként gyermekek száma
folytonos változók („majdnem” folytonos változók)	gyógyszerfelhasználás DDD/1000 lakos /1 nap egységben kifejezve gyógyszerfelhasználás recept /1000 lakos /1 nap egységben kifejezve ápolási napok száma életkor (év) betegség fennállásának ideje (nap, hét, hónap, év) terápia időtartama (nap, hét, hónap, év) vérnyomás (Hgmm) laboratóriumban mért értékek pl. szérum Na^+ , K^+ koncentráció, CRP, húgysav szint, stb... betegség állapotot követő pontrendszerek

6.1 táblázat: Gyógyszerfelhasználás elemzés során gyakran használt változók

Mintabeli jellemzők

Centrális tendencia mérőszámai, mutatói

A centrális tendencia mérőszámai a leggyakrabban az alábbi három:

Átlag (*Mean*) számtani közép, számítása egy szám halmaz elemeinek összeadásával, majd az összegnek elemeszámaival történő osztásával végezhető.

Medián (*Median; Q2; Q50*) a számhalmaz elemeit emelkedő sorrendben rendezve, annak középső értéke (vagy a középső kettő számtani közepe, amennyiben a halmaz elemei páros számúak), a számok fele ennél a medián értéknél kisebb, másik fele pedig nagyobb.

Tekintsük a következő példát: egy osztályon fekvő betegek életkora rendre: (növekvő sorrendbe rendezve): 25, 32, 38, 41, 45, 53, 65, 71, 73, 73,78, és 85 év. Itt a medián a két középső szám (aláhúzva) számtani közepe: $(53+65)/2=59$

Módusz (*Mode*): egy számhalmazon belül a leggyakrabban előforduló szám. Az előző példa esetében a módusz 73.

A centrális tendencia mérőszámai közül a gyakorlatban a mediánt és az átlagot használják a legtöbbet. Fontos különbség a két mérőszám között, hogy az átlag érzékeny az kiugró értékre. A fenti példában az átlag 56 év, ha azonban a két legidősebb beteg (78 és 85 évesek) helyett két 100 éves beteg van a felsorolásban az átlag emelkedik: 60 évre, míg a medián változatlanul 59 marad. Azt a tulajdonságot, hogy a medián „ellenálló” egy adott torzításra (pl. kiugró érték megjelenése) nézve, robusztusságnak (*robust*) mondjuk.

Ha az átlag és a medián egyenlőnek vagy „közel” esnek egymáshoz, az az eloszlás szimmetrikusságára utal.

A szóródás mérőszámai, mutatói:

A maximum és a minimum különbségét **terjedelemnek** (*range*) hívjuk, ez a fenti példában: $85-25=60$. Minél nagyobb a terjedelem, annál szélesebb tartományban helyezkednek el az adatok, ha a terjedelem zéro, az azt jelenti, hogy a mintában csupa azonos elem van, a minta homogén.

További fontos szóródási mérőszám a **felső** (*upper quartile*; Q_75 ; Q_3) és **alsó kvartilis** (*lower quartile*; Q_{25} ; Q_1). Az alsó kvartilis esetében ez a mérőszám a mintát nagyság szerint rendezve az az érték, amelynél a minta 25%-a kisebb, és 75%-a nagyobb, hasonlóan a felső kvartilishoz, ott azt az értéket jelenti, aminél a minta 25%-a nagyobb és 75%-a kisebb. Számításához többféle módszer használható; ajánlható a kézi számítás helyett valamely software (*excelben pl a felső kvartilist a PERCENTILIS.KIZÁR({számsor};0.75) függvénnyel kapjuk meg*). Estenként az egyes softwarek különböző számítási módszerek miatt kicsit eltérő értékeket adhatnak a kvartilisekre. Az excel által adott alsó és felső kvartilisek a fenti példában: 38.8 és 73.

A kvartilisek a percentilis (*percentile*) fogalmának egy speciális esetei. Általánosan véve az eloszlás percentilise az a szám, amely alá az értékek adott százaléka esik.

Az alsó kvartilis (Q_1 vagy más jelöléssel Q_{25}), medián (Q_2 vagy Q_{50}) és a felső kvartilis (Q_3 vagy Q_{75}) négy közel azonos számú részre osztja a mintát (ezért nevezik kvartilisnek). Ezt a felosztást, t.i., hogy melyik kvartilisbe esik egy eset vagy egyén (pl. egy kórház, egy megye,

beteg stb) használható az egyén jellemzésére. Gyógyszerfelhasználás terén erre példa, pl hazánk járóbeteg szisztémás antibiotikum felhasználást tekintve az európai országok között az alsó kvartilis tartományba tartozott, ami azt jelenti, hogy az alacsonyabb felhasználású országok közé tartoztunk. Ez a fajta kategorizálás - folytonos változó felosztása kvartilisekre - nem érzékeny a kiugró adatokra, ellentétben azzal, amikor az adott változó maximuma és a minimuma különbségét (terjedelem) osztják fel 4 azonos hosszú tartományra (intervallumra). Az felső és az alsó kvartilis különbsége az ún. interkvartilis terjedelem (*interquartile range*, *IQR*), a példában ez: $73-38,8= 34,2$. Szemléletes tulajdonsága, hogy az interkvartilis intervallumban az adatok fele van benne. Ez a mutató a terjedelemből hasonló, azonban nem csupán a két legszélső érték határozza meg.

A leggyakoribb szóródási mérőszám a szórás (*standard deviation*, *SD*, *s*). A szórás az átlagtól való átlagos eltérés („ingadozás”). A szórás számítására a lenti formula használható (ill. javasolt softwarek segítségével számolni), a gyakorlatban az ún. korrigált forma (un. korrigált tapasztalati szórás) terjedt el (nevezőben: $(n-1)$ szerepel).

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \text{átlag})^2}{n - 1}}$$

6.4 . ábra A szórás (s) számítás (n =elemek száma, x_i az egyes elemek)

A szórás négyzetét szokás szórásnégyzetnek vagy **varianciának** (*variance*) nevezni.

Ha a szórás vagy a variancia értéke kicsi, az azt jelenti, hogy adatok az átlag körül „szóródnak”, csoportosulnak. A szórás és a variancia is érzékeny az adatok között jelen lévő esetlegesen kiugró, kilógó értékekre.

Nem csak a statisztikai elemzéshez, hanem a szakirodalom olvasásához, megértéséhez is szükséges hogy a következő gyakran használt fogalmak világosak legyenek, így a fejezet hátralévő részén erre térünk ki.

A mintából a populációra vonatkozó valamely jellemző (pl. átlag) meghatározását becslésnek (*estimation*) hívjuk (6.2 ábra).

A szakirodalomban megkülönböztetnek pontbecslést (*point estimation*) és intervallum becslést (*interval estimation, confidence interval*).

Pontbecslés esetében a minta egyetlen számértéke a becslés, amelyet a populáció kérdéses paraméterének közelítésére használunk. Például a minta átlaga vagy varianciája a pontbecslése a populációs átlagnak vagy varianciának, vagy a mintában valamely jelenségnek a relatív gyakorisága (%-a) a pontbecslése a populációban ugyanezen jelenség gyakoriságának. Vannak a mintának olyan mérőszámai, ami általában nem alkalmas a populáció értékének a pontbecslésére, például a minta maximuma általában alábecsüli a populáció maximumát.

A becslés pontosságának a jellemzésére szolgál a becslés szóródása, amit standard hibának neveznek. Azaz több mintavétel esetében vizsgálják meg a minta adott mérőszámának a szóródását. Legtöbbször a mintaátlag standard hibáját (*standard error of mean, SEM*) szokták számolni, aminek a jelentése: a mintaátlagok szóródása a populációátlag körül.

A mintaátlag standard hibáját (SEM) úgy számítjuk, hogy a minta szórását (s) osztjuk a minta elemszámának (n) a négyzetgyökével. (6.5 ábra)

$$SEM = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

6.5 Ábra A mintaátlag standard hibájának számítása (n=elemek száma, s= a minta szórása)

A formulából is látható, hogy a nagyobb elemszámú minta átlaga kisebb standard hibával jár, ami azt jelenti, hogy nagyobb elemszámú mintából lehet pontosabban becsülni a populációs átlagot. A minta átlagának közlésekor legtöbbször „±” jel után megjelenik egy szóródási mutató, legtöbbször a szórás vagy a standard hiba. Fontos megjelölni, hogy melyik mutató szerepel ott, ugyanis különböző jelentéssel bírnak. A szórás a mintaelemek szóródására utal a mintaátlag körül, a mintaátlag standard hibája pedig a mintaátlag szóródására a populáció átlaga körül. A számítási módból is látszik, hogy a standard hiba kisebb mint a szórás.

Az intervallumbecslés során (*interval estimation*) két olyan számot adnak meg, amely által meghatározott intervallum egy előre rögzített valószínűséggel (orvostudományban ez

majdnem mindig 95%) lefedi a populáció ismeretlen paraméterét. Az így létrejött intervallumot konfidencia intervallumnak (*confidence interval*) hívják.

A konfidencia intervallum értelmezéséhez, vegyünk egy populációból egy tetszőleges mintát, és vegyük ennek a mintának valamely numerikus tulajdonságából az átlagát, ill. az átlag 95%-os konfidencia intervallumát. Egy másik magyarázat, értelmezés szerint, ha sok mintát veszünk, például 100-at. és minden alkalommal kiszámítjuk a minta átlagát és a konfidencia intervallumot (95%-os), akkor az így kiszámolt 100 konfidencia intervallum közül várhatóan 95 lefedi az ismeretlen populációs átlagot. A szakirodalomban egyes szerzők kiemelik, hogy nem helyes a konfidencia intervallumnak az a megfogalmazása: mely szerint a populációs mutató (pl. átlag) 95%-os valószínűséggel benne van a minta mutatójának (pl. átlagának) a 95%-os konfidencia intervallumában, azzal indokolva, hogy a populációs mutató egy létező konkrét szám, ami ismeretlen, de nem egy véletlen változó.

Eszközök statisztikai elemzéshez

A mai kutatásban szinte elképzelhetetlen papíron, ceruzával kézzel elemzéseket végezni. A legáltalánosabb táblázatkezelők (pl. Excel) rendelkeznek statisztikai modulokkal, ill. egyénileg is lehet képletek begépelésével egyszerűbb számításokat végezni. Azonban ilyen esetben (kézi képletszerkesztés) növekszik a hibalehetőség. Mindenképpen javasolt elismert statisztikai cél- softwareket használni. Hosszú a lista az előfizetéses, ill. ingyenes statisztikai programokról egyaránt, a gyakorlatban a gyógyszerutilizáció terén gyakran használt fizetős programok pl.: SAS, SPSS, STATA és a SigmaPlot, az ingyenes lehetőségek közül az R az egyik legelterjedtebb.

Felhasznált irodalom

Altman, D.G.; Bland, J.M. (1994): Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles. *BMJ*, vol. 309, p. 996.

Altman, D.G.; Bland, J.M. (2005): Standard deviations and standard errors. *BMJ*, vol. 331, p. 903.

Bland M *An Introduction to Medical Statistics* Oxford; 4 edition 2015

Elseviers M, Wettermark B et al Drug Utilization Research: Methods and Applications ISBN: 978-1-118-94978-8 USA: John Wiley & Sons, (2016) Chapter 9 Basic statistical methods in drug utilization research (Douglas T Steinke, Monique M Elseviers)

Gardner, M.J.; Altman, D.G. (1986): Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. BMJ, vol. 292, pp. 746-750.

Hajtman Béla Bevezetés a biostatistikába - Nem csak orvosoknak EDGE 2000 KFT; 2012

Klinikai Biostatistikai Társaság: Statisztikai fogalmak magyar elnevezése I. BMJ Magyar Kiadás 1997. 2. szám 126-127

Klinikai Biostatistikai Társaság: Statisztikai fogalmak magyar elnevezése VII. rész BMJ Magyar Kiadás 1998. 6. szám 399

Klinikai Biostatistikai Társaság: Statisztikai fogalmak magyar elnevezése VIII. rész BMJ Magyar Kiadás 1999. 3. szám 189

Reiczigel Jenő, Harnos Andrea, Solymosi Norbert Biostatistika nem statisztikusoknak Pars Kft Nagykovácsi 2018

Sedgwick P Confidence intervals, P values, and statistical significance BMJ 2015;350:h1113 doi: 10.1136/bmj.h1113

Sowey E, Petocz P, A Panorama of Statistics Perspectives, puzzles and paradoxes in statistics 2017 by John Wiley & Sons, Ltd

Sze Huey Tan, Say Beng Tan The Correct Interpretation of Confidence Intervals Proceedings of Singapore Healthcare Volume 19 Number 3 2010 p 276-278

Upton G, Cook, Ian editors. A Dictionary of Statistics. New York: Oxford University Press; 2011

Whitley E, Jonathan Ball Statistics review 1: Presenting and summarising data Crit Care 2002 Feb;6(1):66-71.doi: 10.1186/cc1455.

Whitley E, Jonathan Ball Statistics review 2: Samples and populations Crit Care 2002 Apr;6(2):143-8. doi: 10.1186/cc1473.

William H. Holmes, William C. Rinaman Statistical Literacy for Clinical Practitioners Springer Switzerland 2014 Chapter 4 Describing the Distribution of a Quantitative Variable

Ellenőrző kérdések

- 1) Az egyik sebészeti osztályon felméri a benn fekvő 150 beteg krónikusan szedett gyógyszereinek a számát.
 - 1.1. Milyen centrális tendencia jellemzőket mutatna meg, mivel jellemezné a betegek gyógyszereinek a számát?
 - a) átlag
 - b) medián
 - c) mindkettő
 - 1.2. Milyen szóródási jellemzőket mutatna meg, mivel jellemezné a betegek gyógyszereinek a számát?
 - a) szórás
 - b) kvartilisek, és interkvartilis tartomány
 - c) minimum, maximum, terjedelem
 - d) összes fentit: a), b) és c) -ben felsoroltokat
- 2) Egy idősotthonban felméri a potenciálisan elesést kockázatát növelő gyógyszereket a lakók között. A lakók 30%-a szed minimum egy ilyen kockázatos gyógyszert. Ehhez a gyakorisághoz számított 95%-os konfidencia intervallum: 23 - 38%
Ezt az idősotthont egy mintának véve milyen populációra lehet leginkább releváns módon ebből következtetni?
 - a) teljes magyar lakosságra
 - b) a 65 év feletti magyar lakosságra
 - c) magyar idősotthonokban élőkre
- 3) Tegyük fel hogy a 2) feladatban leírt felmérést a régió 100 idősotthonában elvégzi (ez nem az összes idősotthont jelenti a régióból, csupán egy mintát), és így lesz mind a 100 felmért idős otthonra egy százalékos érték és ehhez egy konfidencia intervallum amely kifejezi azt hogy az ott lakók milyen arányban szednek ilyen elesést növelő kockázatos gyógyszert. A

100 idősotthon esetében az ilyen típusú gyógyszerek szedésének a maximuma 40% volt, a minimuma pedig 20%

Jelölje be melyik állítás igaz a populációs értékre (minimum egy potenciálisan elesést növelő kockázatú gyógyszerek szedésének százalékos gyakorisága)!

- a) a populációs érték 95%-os valószínűséggel a 2) feladatban megadott 23-38% intervallumban van
- b) a populációs érték biztosan a 100 felmért idősotthon legnagyobb és legalacsonyabb %-os értéke között van, azaz 20% és 40% között
- c) a populációs érték 95%-os valószínűséggel a 100 felmért idősotthon legnagyobb és legalacsonyabb %-os értéke között van, azaz 20% és 40% között van
- d) a populációs értéket az így kapott 100 konfidencia intervallum közül várhatóan 95 lefedi

4) Tegyük fel hogy, egy idősotthonban felméri a lakók által folyamatosan (krónikusan) szedett gyógyszereket. Minden egyes lakóhoz hozzárendelhető így egy szám, ami az állandó gyógyszereinek a száma. Az otthonra kiszámolja ennek az átlagát: 8.2 gyógyszer

4.1 A populációs átlagra vonatkoztatva ezt a becslést (pontbecslés) melyik mutatóval tudja jellemezni a becslés pontosságát?

- a) szórás
- b) variancia
- c) terjedelem
- d) az átlag standard hibája (*standard error of mean-SEM*)

4.2 Melyik mutatóval tudja jellemezni a bentlakók gyógyszerszámának szóródását az átlag körül?

- a) szórás
- b) variancia
- c) terjedelem
- d) az átlag standard hibája (*standard error of mean*)

- 5) Az egyik sebészeti osztályon betegszintű gyógyszerfelhasználás elemzést végez, mely során betegenként összesíti a betegek által a benn fekvés alatt szedett gyógyszerek mennyiségét DDD-ben. Összesítve kiszámolja a következő mutatókat:
- átlag: egy betegre jutó átlagos DDD mennyisége: 30 DDD/beteg
medián: 32 DDD/beteg
alsó és felső kvartilis: 10 DDD - 50 DDD
- Igazak vagy hamisak a lenti következtetések
- az osztályon az egy betegre jutó DDD mennyiségének az eloszlása közel szimmetrikus lehet
 - a betegek felének a bent fekvés alatti gyógyszerfelhasználása 10 és 50 DDD között volt
 - a terjedelem = $50 - 10 = 40$ DDD

Megoldás

- 1.1) c és 1.2) d
- 2.) c
- 3.) d
- 4.) 4.1 d); 4.2 a), b) és c)
- 5.) igaz:a) és b); hamis: c

7. fejezet

A gyógyszerutilizációs adatok vizualizációjának alapjai

Az adatok grafikus megjelenítésének (vizualizációjának) kettős célja van: egyrészt az elemzés során megkönnyíti az adatok megismerését, kutatási irányokat mutathat, másrészt a kapott eredmények bemutatásában, megértésében, hatékony kommunikálásban lehet eszköz.

A legtöbb esetben az adatok vizualizációja egyszerű statikus grafikonokkal megvalósítható.

Az adatok megjelenítése nem egzakt tudomány. Ritkán van egyetlen helyes válasz, vagy egy kizárólagos legjobb megoldás. Mindazonáltal, vannak alapelvek és ajánlások, amelyeket tiszteletben kell tartani a kívánt üzenet hatékony és szakmailag korrekt továbbítása érdekében. Ez a fejezet elsősorban a vizualizáció ezen alapelveire összpontosít. A cél az, hogy tanácsot adjon nemcsak arról, hogyan válasszuk ki a megfelelő grafikonot, hanem azt is, hogyan kell azt megtervezni, hogy ez a lehető legkönnyebben megérthető legyen.

A grafikus megjelenítés alapelvei

A grafikonok olyan „kódolt” eszközök, amelyeket az olvasó dekódol. A vizuális változók (attributumok / jelek) kulcsszerepet játszanak a grafikonok megértésében. A vizuális megjelenítés a eszköz arra, hogy az adatokat új és informatívabb módon tudjuk bemutatni.

A tudatos figyelem előtt mind az észlelés, mind a kognitív feldolgozás megtörténik. Ezt „tudatalatti/nem tudatos feldolgozásnak (preattemptive processing)” nevezzük, amely 200–250 milliszekundum időtartamú, amelynek során az információ észlelésre kerül. Az emberi látórendszer különféle vizuális jelekre való reagálási képességének ismerete lehetővé teszi, hogy egy konkrét információt kiemeljünk egy ábrán, akár statikus (pl. hagyományos grafikonok) akár interaktív formában.

Cleveland és McGill elsők között voltak, akik lemérték az elemi észlelési feladatok időtartamát kvantitatív információ dekódolásakor. Arra kérték a vizsgálatban résztvevőket,

hogy ítélik meg a különböző vizuális változókkal (például hossz, szög, méret és 2D helyzet) kódolt két érték relatív nagyságát, és megállapították, hogy egyes változók hatékonyan és pontosan képesek becsülni a két érték közötti különbséget, míg mások nem. Például a mennyiségi változók vizuális kódolásában kifejezetten hatékony módja egyedül a hosszúság és a 2D-helyzet. Ezért vonaldiagramokat (2D helyzet) vagy oszlopdigramokat (2D helyzet és hossz) praktikus használni, ha a tényleges értékek fontosak. Más tulajdonságok, például a terület és a színárnyalat, kevésbé hatékonyan képviselik a tényleges mennyiségi értékeket, mivel csak azt képesek megmutatni, hogy az egyik érték magasabb vagy alacsonyabb; a pontos különbséget nehéz megítélni. Később Mackinlay finomította és kiterjesztette az észlelési feladatok rangsorolását kategorikus adatokra.

Mivel az agy könnyebben érzékeli / érti a statikus grafikákat, mint a szavakat vagy számokat, a jó grafikon fontos része a tudományos publikációknak, ideértve a gyógyszerfelhasználás elemzési adatok bemutatását is. A grafikonok fontossága és relevanciája ellenére a tudományos közleményekben gyakori az adatok szuboptimális vizualizációja és a helyesen ábrázolt adatok téves értelmezése sem ritka. Mindkét jelenség megakadályozhatja az eredmények megértését és hatékony kommunikációját.

Ebben a fejezetben megkíséreljük bemutatni a grafikus megjelenítés alapjait az elérhető irodalom alapján, középpontba helyezve a gyógyszerfelhasználási adatokat. E terület fontos úttörői feltétlenül meg kell említeni, Edward Rolf Tufte-t és John Wilder Tukey-t, akik mérföldkönek számító könyveket publikáltak az adatok grafikus megjelenítésére vonatkozóan.

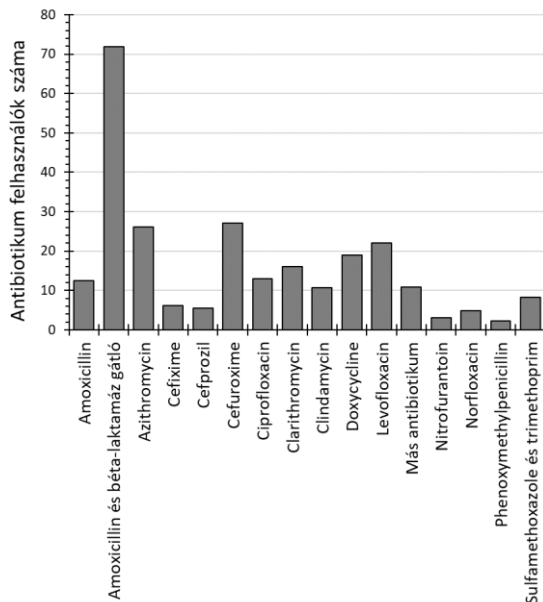
Grafikonok kategorikus változókhoz

A kategorikus (ordinális, nominális) változókat általában oszlopdigrammal (*bar chart*) vagy kördiagrammal (*pie chart*) jeleníthetjük meg.

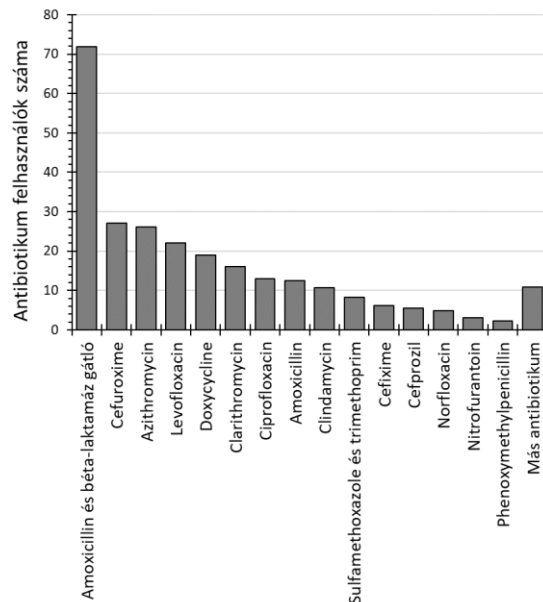
Oszlopdigram (sávdigram – horizontális elrendezésben)

Az oszlopdigramok a kategorikus adatok megjelenítésének legegyszerűbb módjai, és alkalmazásuk széles körben elterjedt a tudományos irodalomban. Az egyes oszlopok hossza

arányos az általa ábrázolt változó abszolút vagy relatív gyakoriságával (pl %). Fontos követelmény, hogy a sávok/oszlopok szélessége megegyezzen. Az oszlopdiagramok a kördiagramok alternatívájaként használhatók, azaz megmutatják egy változó értékkészletének gyakorisági eloszlását. Az oszlopdiagrammal jól bemutatható egy változó értékein belül a rangsor (pl. területi: országok, megyék, kórházi osztályok), ill. kiemelhető a leggyakoribb 5 vagy 10 érték is. Gyógyszerfelhasználás területén ilyen tipikus szituáció az un. top-lista –azaz pl. a leggyakoribb 5 vagy 10 hatóanyag - bemutatása. Ilyen esetekben fontos a rendezés az egyes kategóriák között. (7.1 ábra)



ABC rendben



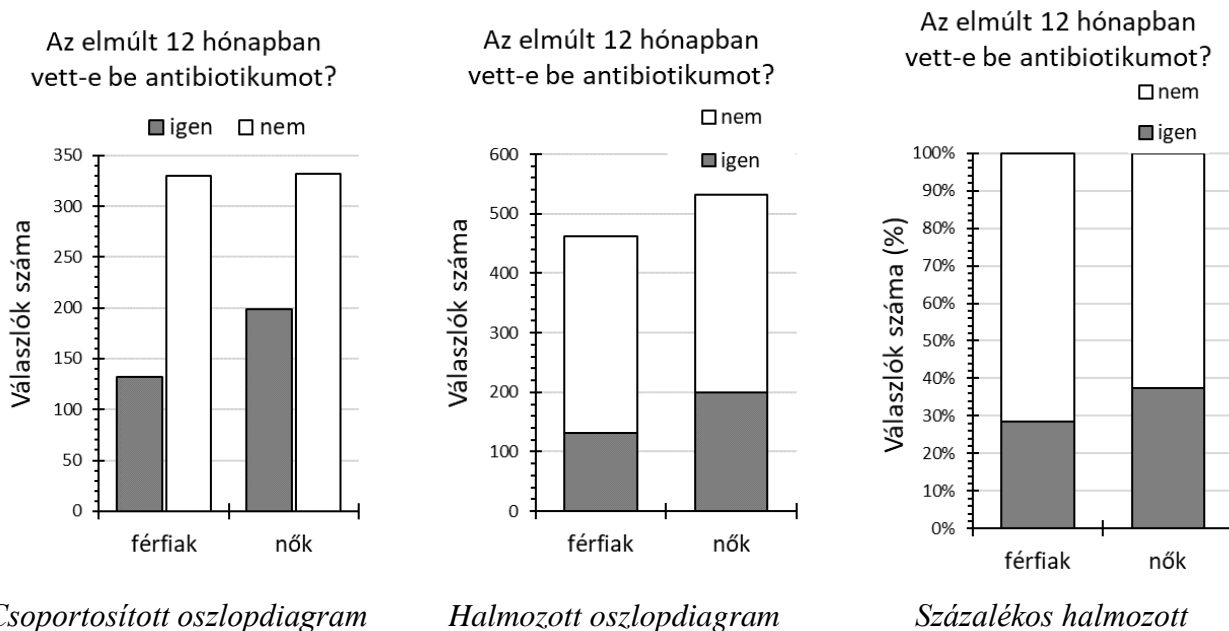
Érték (gyakoriság) szerinti sorrend

7.1 ábra: Oszlopdiagramok egy változóból (nem valós adatok)

Az oszlopdiagramok ideálisak a különböző csoportok gyakoriságainak összehasonlításához (azaz a kereszt táblák / kontingencia táblázatok eredményeinek megjelenítéséhez). Az

oszlopdiagramoknak több csoportja (csoportosított- *grouped*, halmozott-*stacked*, százalékos halmozott- *stacked percentage*) van, melyeket a 7.2. ábra mutat be.

Az oszlopdiagramokat sajnálatosan széles körben használják a numerikus adatok átlagának bemutatására, ami egy helytelen gyakorlat. Módszertani szakértők javasolják, hogy kerüljék az oszlopdiagramok alkalmazását ilyen esetekben.



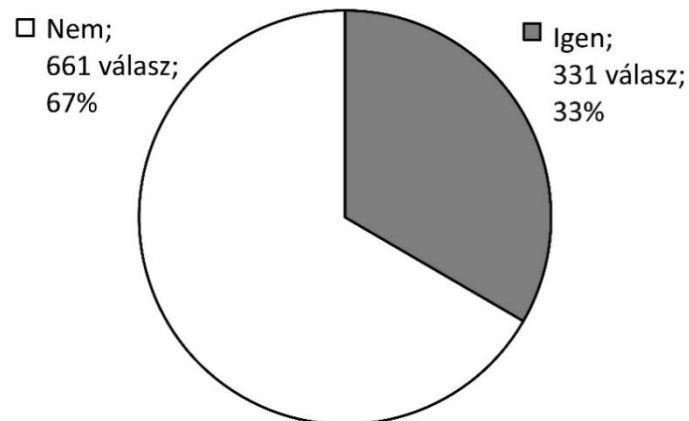
7.2 ábra: Oszlopdiagramok 2 változóból: A magyar lakosságból megkérdezett közel ezer fő válasza 2018-ban (az adatok forrása: Special Eurobarometer 478: Antimicrobial Resistance)

Az oszlopdiagramok esetében az oszlop hossza (vertikális elrendezésnél magassága) arányos a megjelenített gyakorisággal vagy relatív gyakorisággal (pl. %), éppen ezért kerülendő, vagy csak kivételesen indokolt esetben lehet az értéktengelyt „elvágni” (nem a nullából kezdeni), ill. megszakítani.

Kördiagram

A kördiagramban a kategóriákat az egyes körcikkek ábrázolják (7.3. Ábra). Az egyes szeletek területe arányos az adott kategória százalékaival (a kategória relatív gyakorisága).

Az elmúlt 12 hónapban vett-e be antibiotikumot? (tabletta, szirup formában)



7.3 ábra: Kördiagram: A magyar lakosságból megkérdezett közel ezer fő válasza 2018-ban (az adatok forrása: Special Eurobarometer 478: Antimicrobial Resistance)

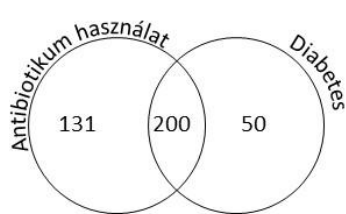
A kördiagram egyetlen kategorikus változó értékkészletének gyakorisági eloszlását képes megjeleníteni. Nagyon fontos limitáció és a szakirodalom nem javasolja a 2-4 szeletnél többet tartalmazó kördiagramokat, mivel az emberi szem összehasonlítási képessége szögek tekintetében korlátozott, a kördiagramok használatát ez jelentősen korlátozza.

Venn és Euler diagrammok

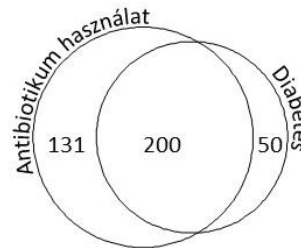
A Venn és Euler diagramok vagy más elnevezés szerint halmazábrák az egyes halmazok egymáshoz való viszonyát (részhalmazokat) ábrázolják. Az egyszerű értelmezés és a grafikus egyszerűség miatt széles körben alkalmazzák az orvosbiológiai tudományokban is. A gyógyszerhasználati kutatások során a Venn és az Euler diagramok felhasználhatók a társbetegségek vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszeres kezelések leírására (bár az áttekinthetőség miatt csak kettő-négy kategóriára alkalmazhatók). Meghatározás szerint a

Venn diagramon valamennyi részhalmaz (beleértve az üresket is) látható, míg az Euler diagramok csak a nullától eltérő metszeteket mutatják (azaz az Euler és Venn diagramok ekvivalensek, ha minden részhalmaznak van eleme). Következésképpen sok esetben az Euler-diagramok kevésbé bonyolultak, mint a megfelelő Venn-diagramok, ami javítja azok általános olvashatóságát.

Elérhetőek programcsomagok és online webes lehetőségek a Venn vagy Euler diagramok létrehozására. Néhány, az irodalmi hivatkozásban felsorolt program képes a kör vagy ellipszis méretét a halmaz nagysága szerint beállítani, azaz vizuálisan a halmaz/részhalmaz területe mutatja a benne lévő sokaság nagyságát (7.4 ábra és 7.5 ábra).

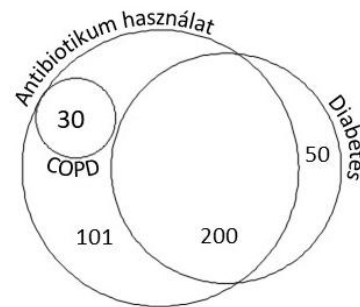
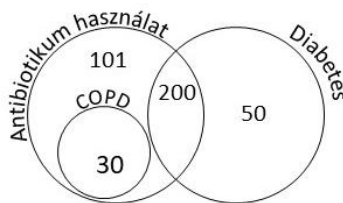
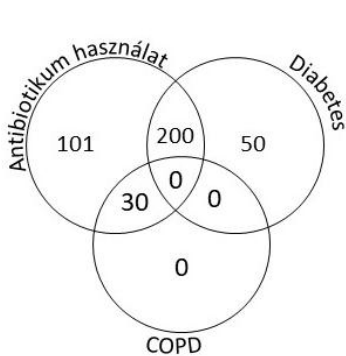


Nem arányos Venn diagram



Terület arányos Venn diagram

7.4 ábra: Venn és Euler diagramok 2 változóra (nem valós adatok)



Nem arányos Venn diagram Nem arányos Euler diagram Terület arányos Euler diagram

7.5 ábra: Venn és Euler diagramok 3 változóra (nem valós adatok)

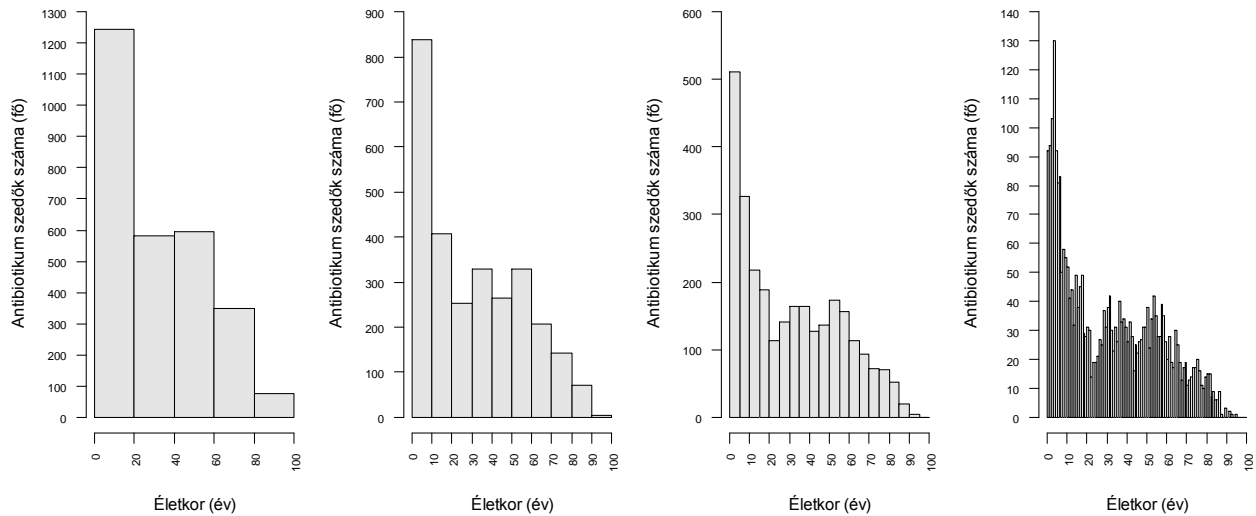
Grafikonok folytonos változókhoz

A folytonos (vagy diszkrét) adatok ábrázolásának két fontos szempontja: a centrális tendencia (átlag, medián) és a terjedelem (minimum, maximum, szórás, kvartilisek) valamely mérőszámainak megjelenítése. A centrális tendencia mérőszámai arra vonatkoznak, ahol a legtöbb érték összegyűlik, míg a szóródás a lehetséges értékek szétszóródására utal a centrális tendencia körül. A folytonos változók eloszlását hisztogramok (*histogram*) vagy box-diagramok (*box-plot*) szemléltetik.

Hisztogram

A hisztogram egy folytonos változó (például életkor) gyakorisági eloszlását mutatja. Ebből a célból a folytonos változó értékészletét több intervallumra felosztjuk (diszkrétizáljuk), és az adott intervallumban lévő gyakorisági értékkel arányosan magas oszlopot készítünk az adott intervallumra (téglalap). A téglalapokat úgy képezzük, hogy a területük arányos legyen az adott intervallumba eső értékek gyakoriságával (mivel az intervallumok (oszlopok, „ládák” (bin)) szélessége általában azonos, így tulajdonképpen a téglalapok magassága arányos az adott érték gyakoriságával). Mivel a változó folytonos, így a képzett intervallumok is lefedik az értéktengelyt, azaz az téglalapok/oszlopok között nincsen „szünet”. Ez az oszlopdiaagramtól fontos különbség.

Az eloszlás alakjának (például szimmetrikus, aszimmetrikus, unimodális vagy bimodális) megjelenítéséhez meg kell találni az intervallumok optimális nagyságát. Számos szabály (például a Sturges-szabály) segíthet ebben, de a legtöbb esetben elegendő néhány konvencionális intervallumot kipróbálni az optimális megtalálásához (pl. életkor esetében: jellemzően: 5; 10 vagy 20 éves intervallumot használnak) (7.ábra).



A: *intervalum: 20 év* B: *intervalum: 10 év* C: *intervalum: 5 év* D: *intervalum: 1 év*

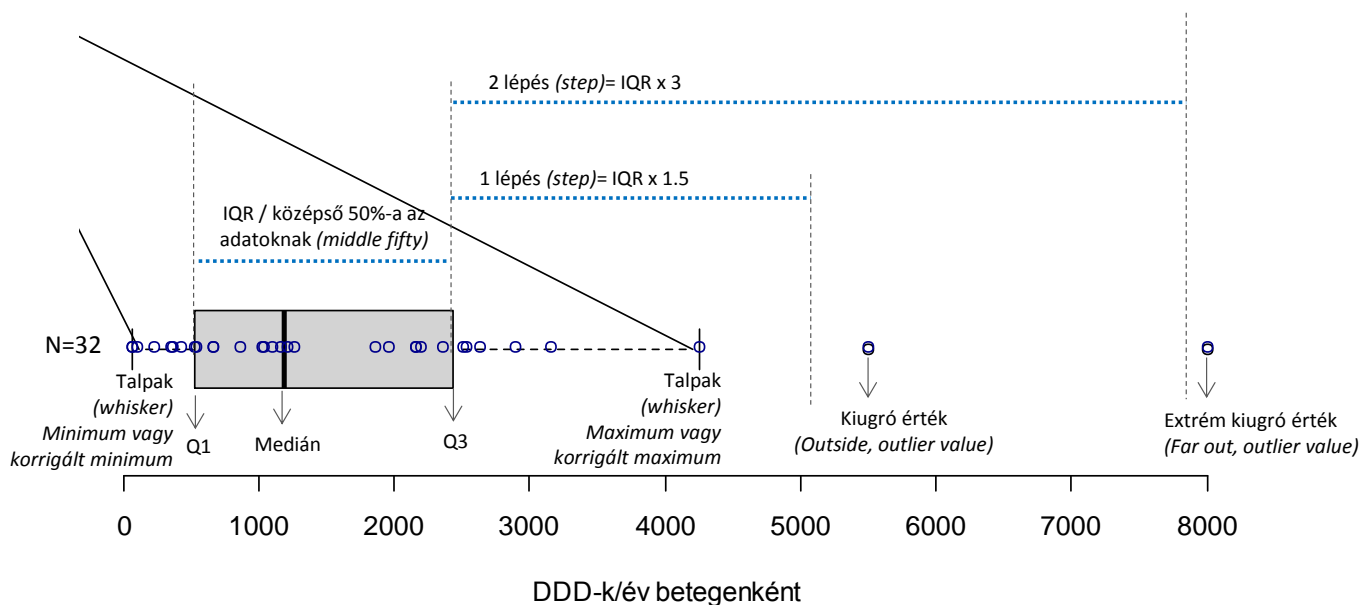
7.6 Ábra: Járóbeteg antibiotikum szedők életkor megoszlása egy gyógyszerügyi vénykiváltás alapján

A 7.6. ábra A részén látható, hogy a túl nagy intervallum elfedi az életkoreloszlás alakját, a kicsi osztásköz (D rész) pedig zavaróan hat, túl részletes az ábra, optimális megoldás a B vagy esetleg a C ábrázolás.

A hisztogram egyetlen változó eloszlásáról teljes képet tud adni, viszont ha csoportokat is szeretnénk összehasonlítani - pl. az életkor eloszlása az antibiotikumot szedő ill. nem szedő betegeknek (egy adott helyen és időben) - akkor a hisztogram már kevésbé alkalmas. Ezekre a kérdésekre a box diagram (box plot) az alkalmas grafikus eszköz.

Box diagram

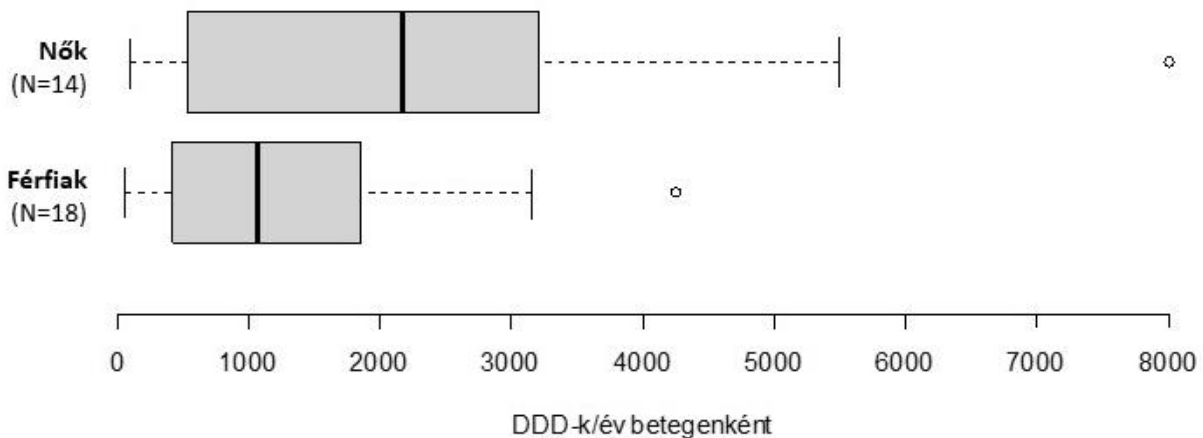
A box diagram a folytonos (vagy diszkrét) változó megjelenítésének kompakt módszere. A box diagramok (lásd a 10.7. ábrát) képesek megjeleníteni a minimumot, a maximumot (vagy korrigált minimum és maximumot), a mediánt, az alsó (Q1, Q25 vagy alsó kvartilis) és a felső (Q3, Q75 vagy felső kvartilis) kvartilist, így ezáltal az interkvartilis tartományt (IQR-interquartile range), amely az adatok központi 50% -át fedi le. 7.7. ábrán láthatók a box diagram részei, egy példán, ahol 32 betegnek (pl. egy idősothonban) az éves összesített gyógyszerfelhasználását mutatjuk be DDDk-ben kifejezve.



7.7 Ábra: Box diagram részei, kiegészítve az egyes betegeket reprezentáló pontokkal (32 beteg éves összesített gyógyszerfelhasználása látható DDDk ben kifejezve, minden egyes kék kör egy beteget jelöl, nem valós adatok). IQR: Interkvartilis terjedelem; Q1=Q25: alsó kvartilis, ezen értéknél kisebb a minta egynegyed része (25%-a); Q3=Q75: felső kvartilis ezen értéknél kisebb a minta háromnegyed része (75%-a)

A boxdiagram talpai („antennái”; *whiskers*) a vonatkozó irodalom alapján többféle képpen is lehet definiált, például Altman, Spear, Tukey, amelyek közül a Tukey féle a legelterjedtebb. Tukey stílusú doboz alapon (Q1; ill. Q3) a doboz nagysága az interkvartilis terjedelmet (IQR) ábrázolja, és a talpakat („antennákat”, *whiskers*) olyan adatpontokra kell kiterjeszteni, amelyek kevesebb mint $1,5 \times$ az interkvartilis terjedelem ($IQR \times 1,5 = 1$ lépés) távolságra vannak az első vagy harmadik kvartilistól (azaz a doboz „széleitől”). A doboz széleitől távolabb elhelyezkedő adatpontokat, az úgynevezett kilógó értékeket (outlier), egymástól függetlenül megjelenítik. Egyes szoftverek (például SPSS) különbséget tesznek a kilógó értékek között: kiugró, „kilógó” értékek (outlierek) és nagyon kilógó értékek (extrém értékek) szerint. Mivel az egyes adatpontokat nem tünteti fel az ábra, praktikus megjeleníteni az ábra felirataiban a minta nagyságát. A box diagram előnye, hogy legalább öt eloszlásbeli jellemzőt mutat meg, az adatok centrális tendenciájáról és terjedelméből, valamint az eloszlás

formájára is enged következtetni. Ferde eloszlás esetén a medián nem a doboz közepén van, ill. a doboz magassága (ill. hossza a vertikális diagram elrendezésnél, pl 7.8 ábra) mutatja, hogy mennyire „csúcsos” vagy „lapos” az eloszlás, azaz a szóródás nagyságát is összehasonlíthatjuk. A nagyobb szóródású („laposabb”) eloszlásnál a box diagram hosszabb (pl. 7.8 ábra Nők), míg a kisebb doboz „csúcsosabb” eloszlásra utal.



7.8 Ábra: Box diagramok: nemek szerinti gyógyszerfelhasználás összehasonlítására (*nem valós adatok*)

A box diagramok hasznosak az eloszlások összehasonlításához, vagy két vagy több csoport összehasonlításához (pl. nemek szerinti megoszlása az idősotthonban használt gyógyszerek mennyiségének 7.8 ábra). A box diagramok nyilvánvaló előnyeik ellenére használatát korlátozza az előállításukhoz szükséges egyszerű eszközök hiánya (a legelterjedtebb táblázatkezelő szoftver, például az Excel nem kínálja fel a box diagramot). A professzionális eszközök (SPSS, SAS, STATA, R) mellett néhány ingyenes webalapú eszköz is rendelkezésre áll box diagram készítéséhez. Az irodalomban olvashatunk a box diagramok alternatíváiról, például a bab- (*beans plot*) és a hegedű (*violin plot*) - diagramokról, amelyek az adatok eloszlásának további részleteit is megmutatják, azonban ezek részletes bemutatása jelen jegyzet célkitűzését túlhaladja.

Általános tippek/ötletek/javaslatok a könnyen áttekinthető grafikonok készítéséhez

Színek használata

A színek választásánál figyelembe kell venni, hogy az olvasóközönségben lehetnek színtévesztők, ill. ha fekete fehér nyomtatásban a szürke valamely árnyalatát fogja kapni a szín. Ezeknek a kérdéseknek eldöntésében segít pl. az ingyenes ColorBrewer.org weboldal, ahol olyan szín sorozatokat lehet generálni, ami fekete-fehér nyomtatásban is elkülönül, illetve a színtévesztők számára is megfelelő. Javasolt egy adott munkán belül következetesen azonos színekkel azonos csoportot jelölni. Esetenként színekkel a tartalomra is lehet utalni, pl irányelv szerinti gyógyszerválasztás: zöld szín, vagy hiányzó adatok: szürke.

Amennyiben egyetlen szín árnyalatait használjuk, vegyük figyelembe hogy a legtöbben legfeljebb 4-6 árnyalatot képesek azonos színből elkülöníteni.

Összefoglalás

A tudományos közleménybe a lehető legegyszerűbb grafikont válasszuk.

Kerülendő a három dimenziós ábra (pl. torta diagram, 3D oszlop diagram).

Oszlop diagram esetében törekedjünk arra, hogy az értéktengely nullával kezdődjön, kerülendő a tengely „elvághása”, „szaggatása” ezzel felnagyítva az esetleges különbségeket.

A grafikonok feliratait legyenek olvasható nagyságúak (beleértve a tengelycímeteket, tengely beosztásokat, jelmagyarázatokat)

A jelmagyarázatok lehetőleg olyan irányban és sorrendben tartalmazzák az egyes pl. színekhez tartozó értéket, ahogy a grafikonon sorban látható.

További hasznos ötletek találhatóak a Chen et al. Kelleher & Wagener és Krzywinski írásaiban.

Rövid technikai segédlet – online egyszerű eszközök

Box plot rajzoláshoz: <http://shiny.chemgrid.org/boxplot/>

Venn diagram rajzoláshoz: <http://eulerr.co/>

Színek kiválasztásához: <https://colorbrewer2.org>

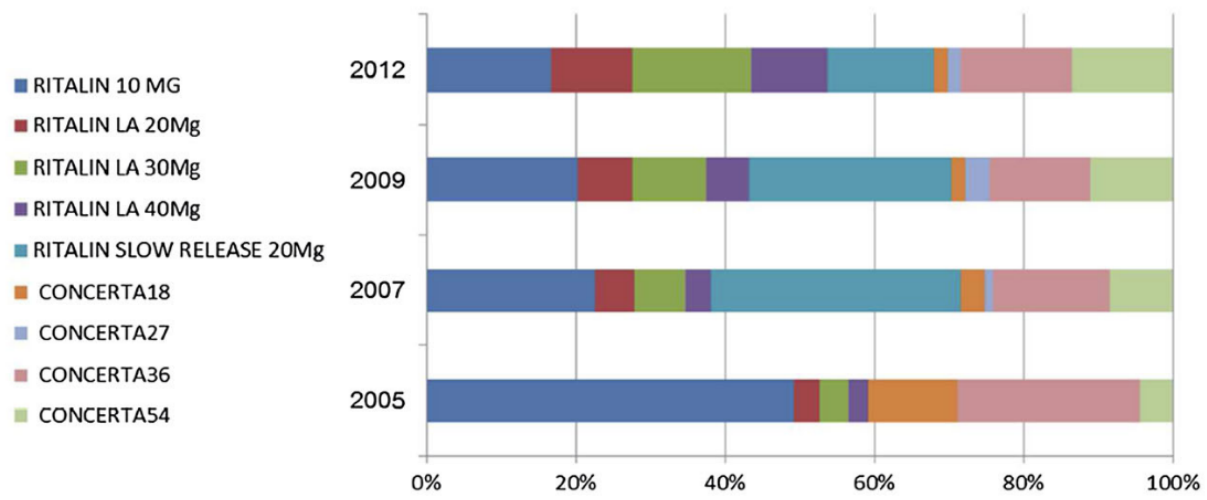
Néhány példa a szakirodalomból

Az itt bemutatott néhány példa segítségével szeretném az optimális ábrázolásra felhívni a figyelmet. A grafikus ábrázolásnál nem csak egyetlen megoldás létezhet, az itt bemutatott példák új grafikonjaik semmiképp sem helyesebbek vagy szebbek, mint az eredetiek, csupán a közlemény üzenetét szem előtt tartva egyfajta alternatív megoldást mutatnak.

Mindegyik példa megjelent közleményből származik, azonban a szerzők anonimitásának a megőrzése végett a hivatkozásnál csupán folyóirat és év kerül megjelenésre, ill a munka származási ország neve is törölve van.

1. példa: Metilfenidát dózisának a vizsgálata (*Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2014*)

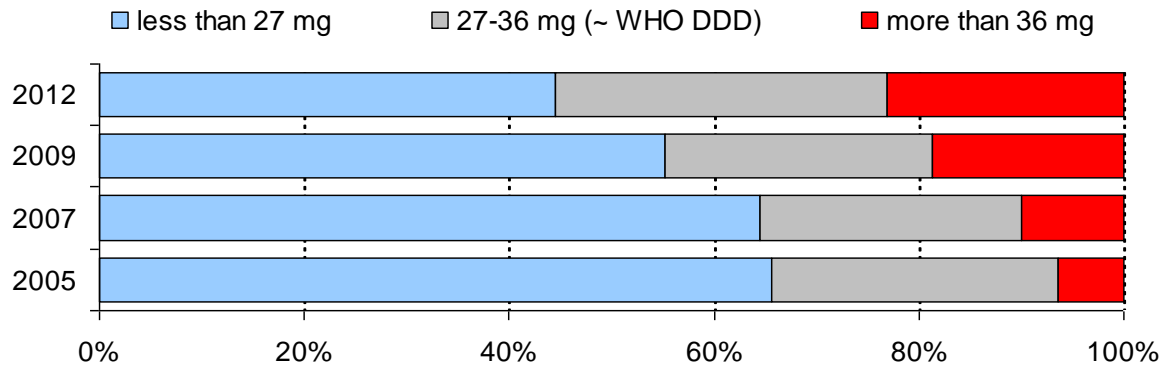
A közlemény eredeti ábrája (7.9 Ábra), a megállapítás szerint jelentős emelkedő tendencia figyelhető meg a nagyobb dózisú metilfenidát készítmények felhasználásában, míg az alacsonyabb dózisúak felhasználása csökkent. Az ábrát nézve ezt megállapítást nehezen olvashatjuk le.



7.9 Ábra: A közlemény eredeti ábrája a különböző dózisú metilfenidát készítmények felhasználásbeli részesedése az egyes években.

Észrevételek az ábrával kapcsolatban: a védjegyzett nevek és az egyes részek a sávdigramban abc sorrendben vannak, ez jelentősen megnehezíti a nagyobb dózisú metilfenidát készítmények növekedésének érzékelését. Összesen 9 féle szín van az ábrán, amit

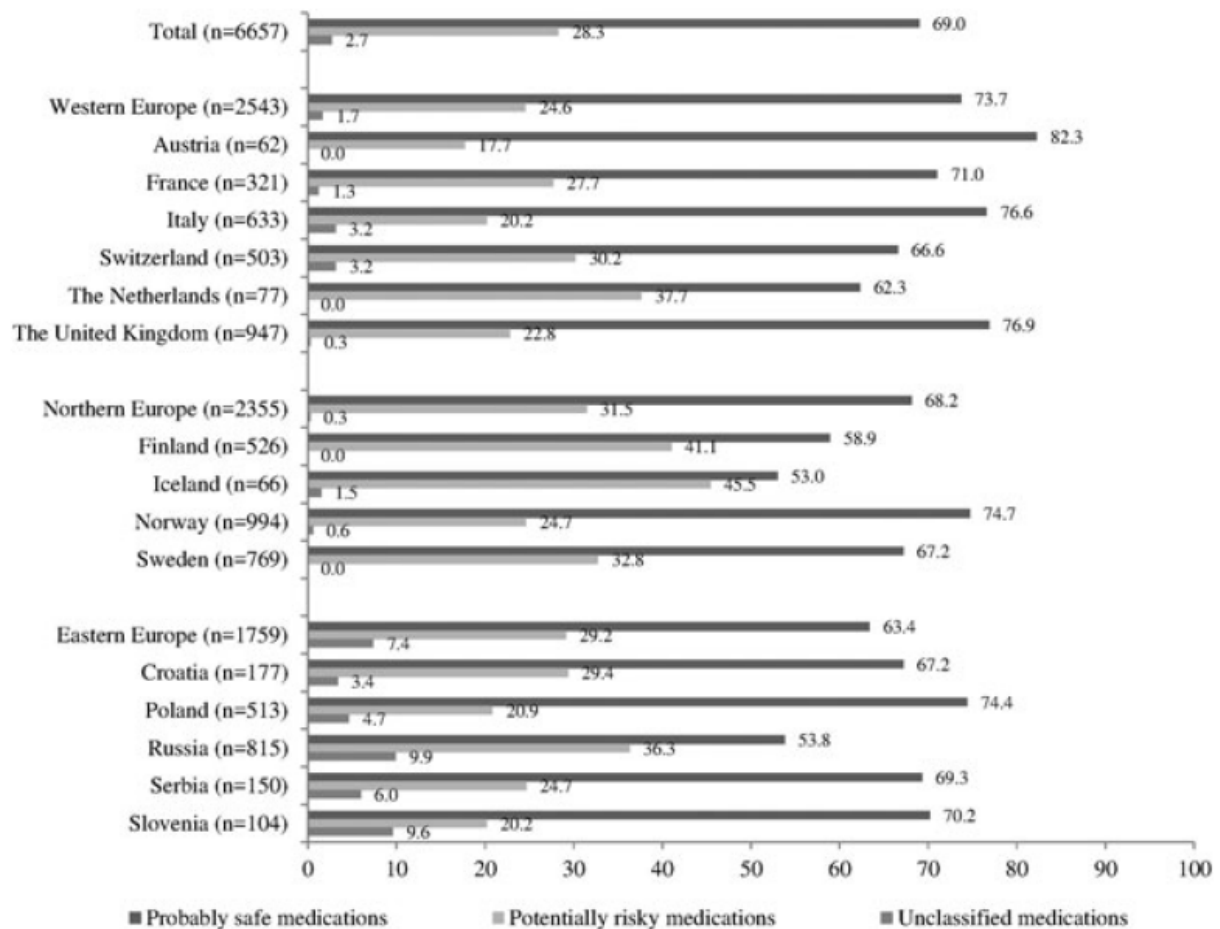
nehéz elkülöníteni. Összevonva a kategóriákat, illetve rendezve nagyság szerint a 7.10 ábrát kapjuk, amit könnyebben és gyorsabban tud az olvasó értelmezni.



7.10 ábra: Az eredeti 7.9 ábra egyszerűsítése a közlemény konklúziója szerint, csoportosítva a metilfenidát készítményeket és a hasonló dózisokat.

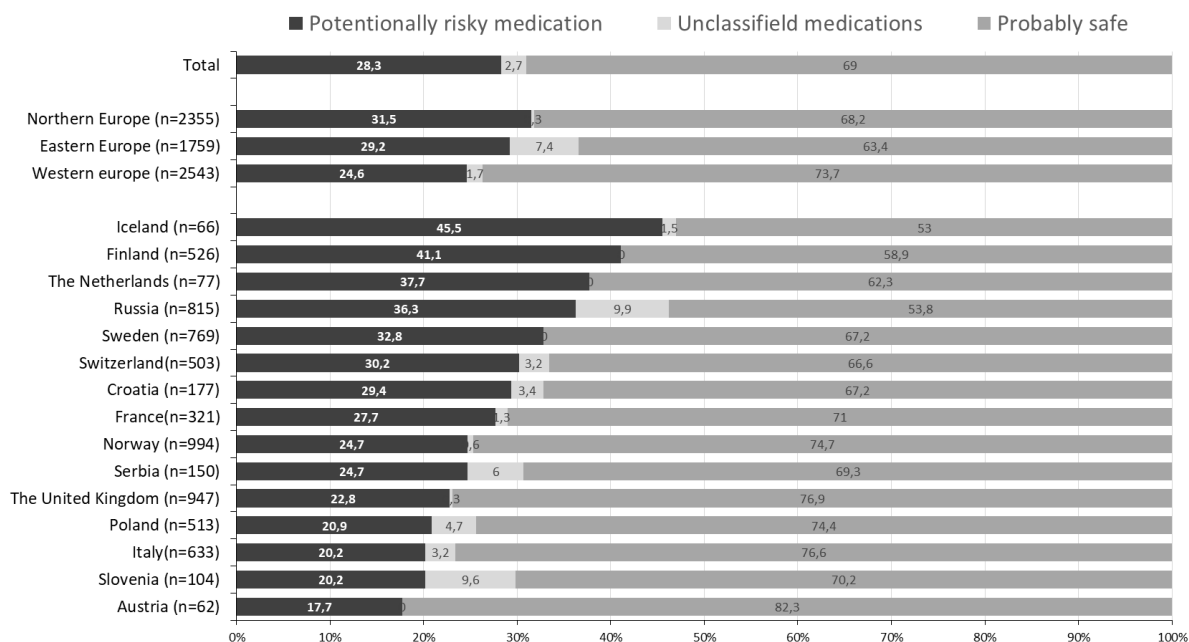
2. példa: Vándorok által alkalmazott gyógyszerek vizsgálata, kérdőíves felmérés
(Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2017)

A közlemény több országból gyűjtött online kérdőíves adatokat a vándorosság alatti gyógyszerelésről. Ezeket a gyógyszereket osztályozta kockázat szerint három kategóriába, és az egyes országok, ill. földrajzi régiók szerint összegezte. (7.11 ábra)



7.11 Ábra: A vándorosság alatt használt gyógyszerek kockázat szerinti besorolása – csoportosított sávdiaagram.

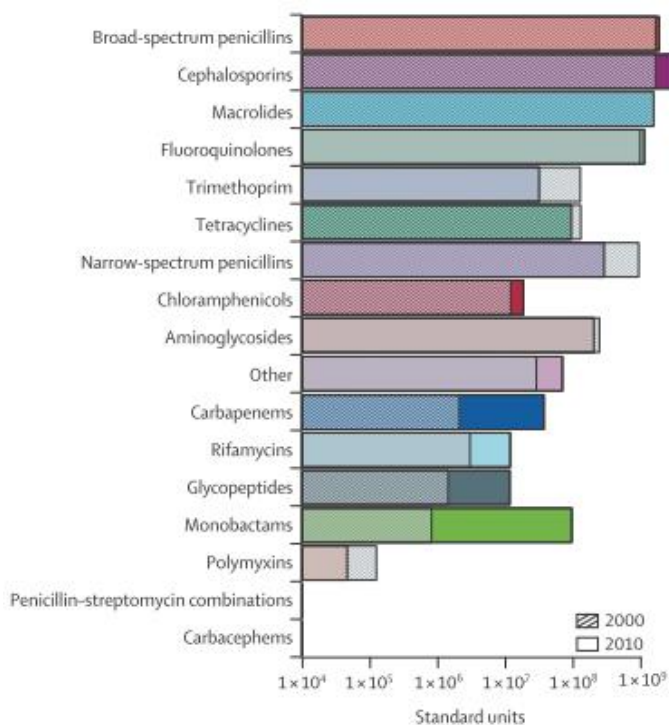
A 7.12. ábrán az eredeti ábra egy kis módosítása történt: halmozott százalékos oszlopdiagrammal jól ki lehet fejezni, hol a legnagyobb arányú a potenciálisan kockázatos gyógyszerek alkalmazása a vándorosság alatt. Mivel ez egy fő vizsgálati szempont volt, javasolt erre rendezni az egyes országokat ill. a három régiót külön csoportosítani.



7.12 Ábra: A vándorosság alatt használt gyógyszerek kockázat szerinti besorolása – halmozott százalékos sávdiaagram, rendezve a kockázatos hatóanyagok részesedésére, az egyes területi egységeket külön bontva (Összesen; földrajzi régiók; országok)

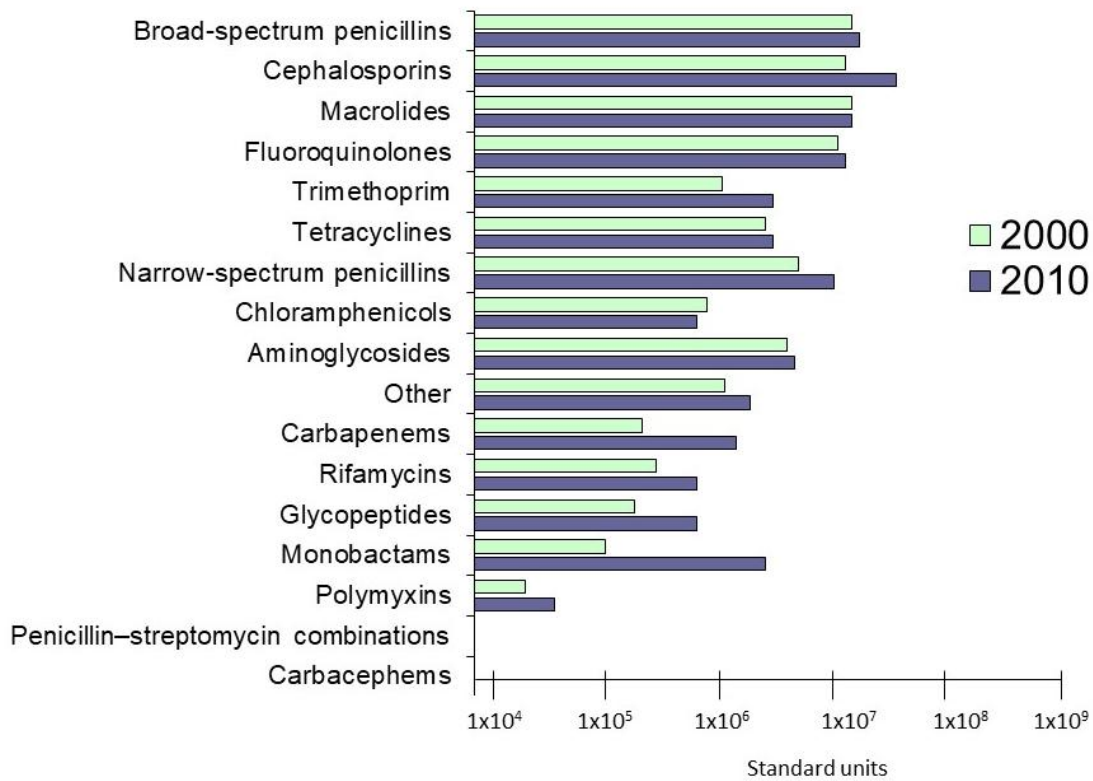
3. példa: Antibiotikum felhasználás vizsgálata (*Lancet Infect. Dis.* 2014)

Az eredeti ábrán a két vizsgált év felhasználását egymásra tett oszlopok mutatják, ami megnehezíti az értelmezést.



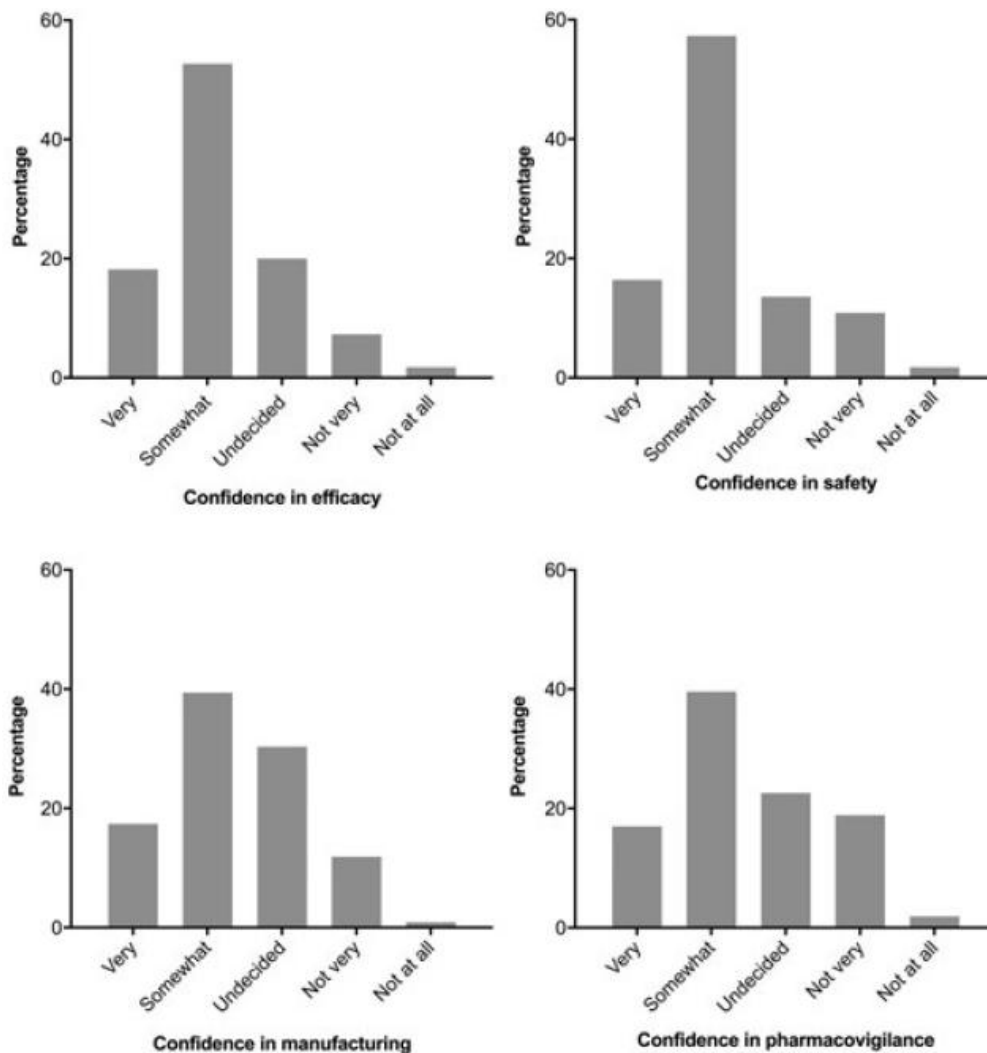
7.13 Ábra: Az egyes antibiotikumok felhasználása a két vizsgált évben

Az eredeti ábrán (7.13 Ábra) a színeknek nincs jelentősége, hiszen a függőleges tengelynél egyértelmű hogy melyik sáv melyik hatóanyagra vonatkozik, így a különböző színeket használhatjuk a két vizsgált év elkülönítésére (7.14 Ábra)



7.14 Ábra: Az egyes antibiotikumok felhasználása a két vizsgált évben – csoportosított sáv diagram

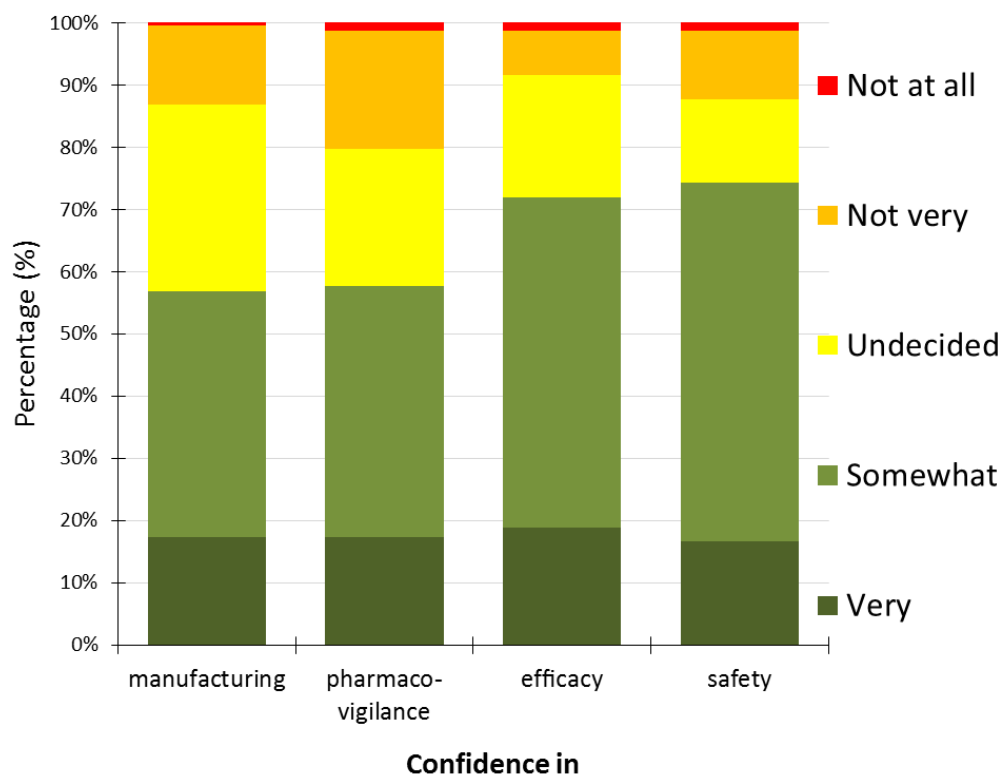
4. példa: Biosimilar gyógyszerek elfogadása bizalom a hatékonyságban, biztonságosságában, gyártóban és a pharmacovigilanciában (*Pharmacoepidemiology and drug safety 2017*)



7.15 Ábra: A biosimilarek megítélésnek megoszlása, a közlemény eredeti ábrája

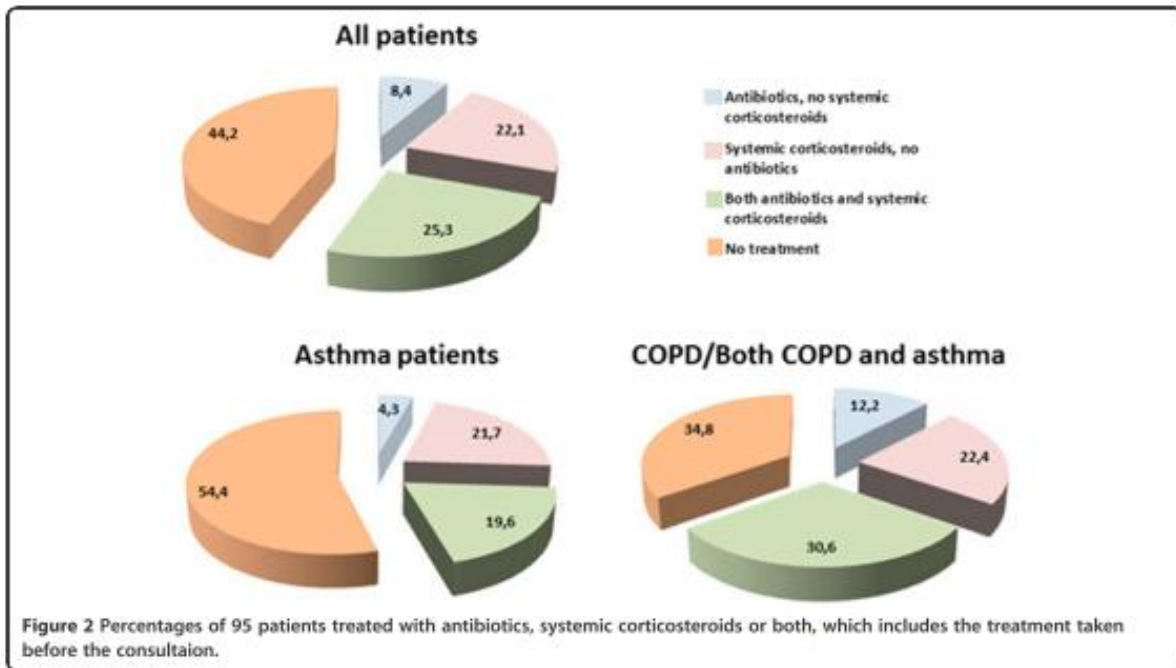
Ebben a tanulmányban felmérték az egészségügyi dolgozók biosimilar gyógyszerekkel kapcsolatos bizalmát azok hatékonyságban, biztonságosságában, gyártójukban és a biosimilar alkalmazást követő pharmacovigilanciában. Az eredményeket az oszlopdigramban (7.15

ábra) mutatták be és a négy szempontot hasonlították össze. Mivel itt az egyes ábrákon az öt kategória (Very, Somewhat, Undecided, Not very, Not at all) lefedi a 100 %-ot így egyetlen ábrán 4 oszloppal: halmozott százalékos oszlopdiagrammal kifejezhető ugyanez, azzal a különbséggel, hogy az 5 kategóriának 5 szín szükséges (7.16 ábra).



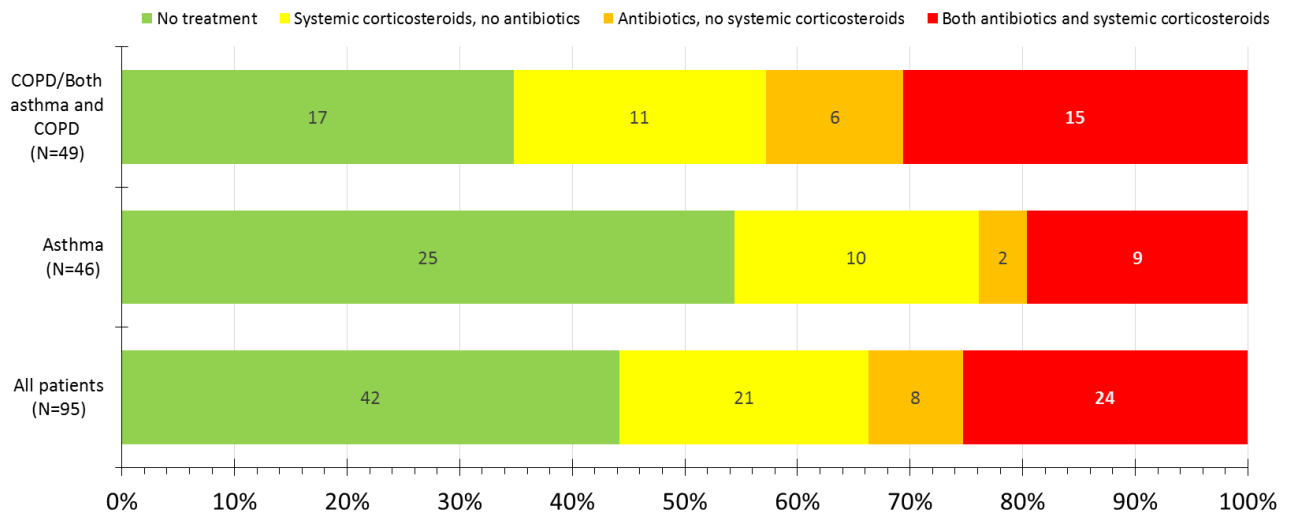
7.16 Ábra: A biosimilarek megítélésnek megoszlása, halmozott százalékos oszlopdiagram

**5. példa: Szisztémás kortikoszteroidok és antibiotikumok használatának vizsgálata
Asthmás és COPD –és betegek között (BMC Family Practice, 2015)**



7.17. Ábra: A szisztémás kortikoszteroidok és antibiotikumok használatának megoszlása az egyes betegcsoportokban és összesítve – a közlemény eredeti ábrája

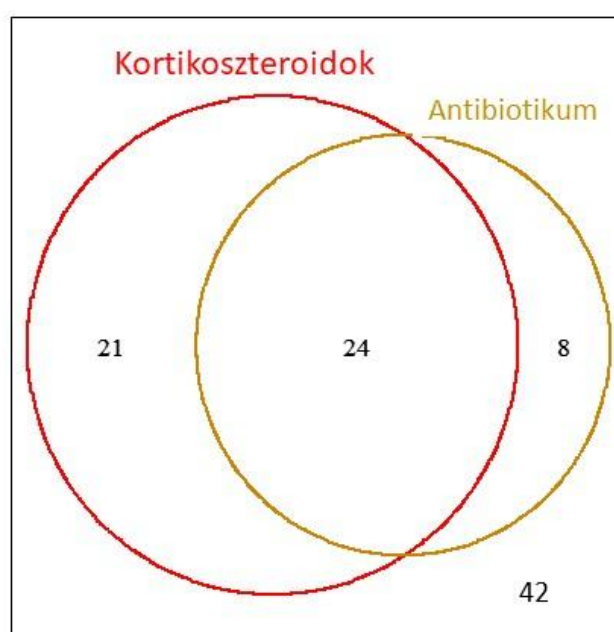
A közlemény eredeti ábrája a 7.17 ábra. Tortadiagramon látjuk az egyes kezelési típusokat, a közleményben az asthmás és COPDs betegeket hasonlították össze ilyen szempont szerint. Ugyanezt síkban is meg tudjuk jeleníteni (7.18 Ábra)



7.18. Ábra: A szisztémás kortikoszteroidok és antibiotikumok használatának megoszlása az egyes betegcsoportokban és összesítve – halmozott százalékos sávdiaagram

A négy kategóriát, ha gondosan megfigyeljük, észrevehető, hogy ez tulajdonképpen két változó 2x2-es táblázata (7.19 Ábra). Ilyen esetben használható egyetlen csoportnál a Venn diagram is, ami jól mutatja - ha terület arányos verziót használjuk – azt, hogy a két hatóanyag csoport együttes használata jelentős.

Minden beteg (N=95)		Antibiotikum		
		Van	Nincs	
Szisztémás kortikoszteroidok	Van	24	21	45
	Nincs	8	42	50
		32	63	95



7.19 Ábra: A szisztémás kortikoszteroidok és antibiotikumok használatának megoszlása, 2x2-es táblázatban és terület arányos Venn diagramban

Felhasznált irodalom

Chen C, Härdle W, Unwin A editors. Handbook of Data Visualization. Berlin, Germany: Springer; 2008.

Chen H, Boutros PC. VennDiagram: a package for the generation of highly-customizable Venn and Euler diagrams in R. BMC Bioinformatics 2011 Jan 26;12:35-2105-12-35.

Christa Kelleher, Thorsten Wagener: Ten guidelines for effective data visualization in scientific publications, Environmental Modelling & Software 26 (2011) 822-827

- Cleveland W, McGill R. Graphical Perception - the Visual Decoding of Quantitative Information on Graphical Displays of Data. *Journal of the Royal Statistical Society Series A-Statistics in Society* 1987;150:192-229.
- Cleveland W, McGill R. Graphical Perception: Theory, Experimentation, and Application to the Development of Graphical Methods. *Journal of the American Statistical Association* 1984;79:531-554.
- Cukier K.. A special report on managing information. *The economist* 2010;394(8671):3-18.
- Editorial. Kick the bar chart habit. *Nature Methods* 2014;11(2):113.
- Edward T. *The Visual Display of Quantitative Information* 2nd ed.: Graphics Pr; 2001.
- Edward T. *Visual Explanations: Images and Quantities, Evidence and Narrative..* : Graphics Press; 1997.
- John W. Tukey. *Exploratory Data Analysis*. First ed.: Pearson; 1977.
- Kelleher C, Wagener T. Ten guidelines for effective data visualization in scientific publications *Environmental Modelling & Software* 2011;26(6):822 - 827.
- Kirk A. *Data Visualisation: a successful design process*. first ed. UK: Packt publishing; 2012.
- Krzywinski M, Altman N. Points of Significance: Visualizing samples with box plots. *Nature Methods* 2014;11(2):119-120.
- Krzywinski M. Points of view: Axes, ticks and grids. *Nature Methods* 2013;10(3):183.
- Mackinlay J. Automating the design of graphical presentations of relational information. 1986;5:110-141.
- Online analytics and data visualization tool. Available at: <https://plot.ly/>. Accessed 25/02, 2015.
- Spence R. *Information for visualization. Design for interaction*. London, UK: Pearson Education Limited; 2007.
- Spitzer M, Wildenhain J, Rappsilber J, Tyers M. BoxPlotR: a web tool for generation of box plots *Nat Methods* 2014 Feb;11(2):121-122.
- Streit M, Gehlenborg N. Points of View: Bar charts and box plots *Nature Methods* 2014;11(2):117.
- Treisman A. Preattentive processing in vision. 1985;31:156-177.
- Tyers and Rappsilber labs. BoxPlotR: a web-tool for generation of box plots 2014; Available at: <http://boxplot.tyerslab.com/>. Accessed 25/02, 2015.
- Upton G, Cook, Ian editors. *A Dictionary of Statistics*. New York: Oxford University Press; 2011.
- Ware C. *Information visualization. Perception for design*. Waltham, MA, USA: Morgan Kaufmann; 2013.

Ellenőrző kérdések

1.) Az egyik sebészeti osztályon a múlt hónapban a következő antibiotikumokat használták a leggyakrabban:

- metronidazol 15 beteg;
- cefuroxim 14 beteg
- ceftriaxon 14 beteg
- amoxicillin és klavulánsav 10 beteg
- klartromycin 9 beteg
- vankomycin 8 beteg
- imipenem 7 beteg

A táblázatos megjelenítés mellett melyik grafikon típusal lehet még ezt az adatsort ábrázolni?

- a. kördiagram b. Venn diagram c. oszlopdiagram

2.) Az 1.) feladat pedálja esetében, milyen rendezési szabályt alkalmazna a grafikus megjelenítés során?

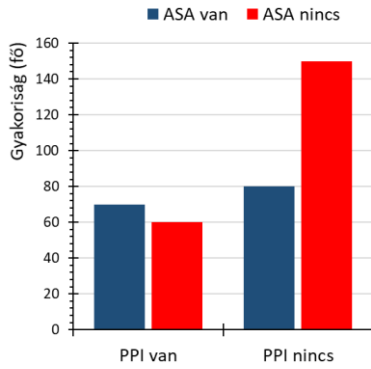
- a. abc szabály a hatóanyagok neve szerint
- b. gyakorisági szerint csökkenő rendben

3.) Az egyik fekvőbeteg osztályon felmérést végez protonpumpa gátló szedésével kapcsolatosan. A felmérés során a következő eredmény adódik: A protonpumpa szedők között nagyobb arányú a kis dózisú ASA szedés.

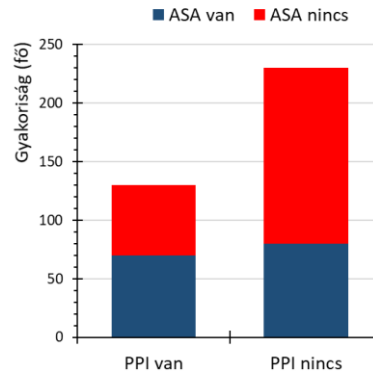
		Protonpumpa gátló (PPI)		Σ
		Van	Nincs	
Kis dózisú ASA	Van	70	80	150
	Nincs	60	150	210
Σ		130	230	360

Melyik grafikont használná ehhez az eredményhez?

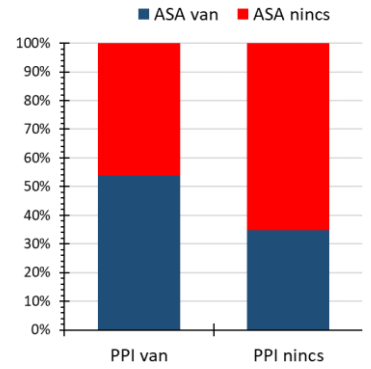
A



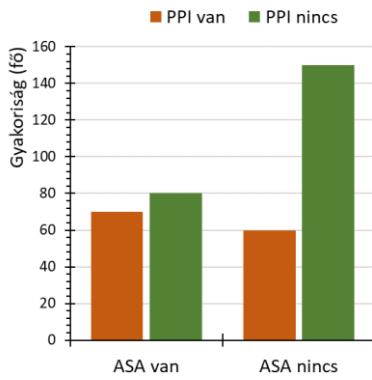
B



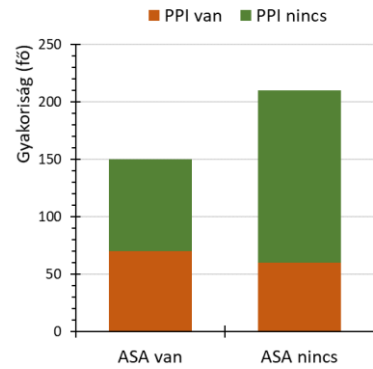
C



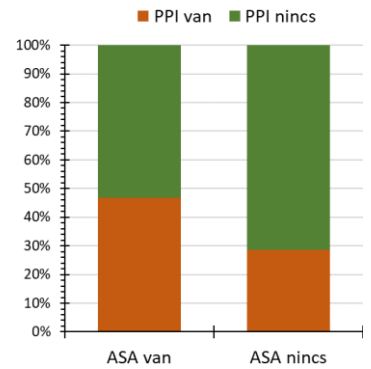
D



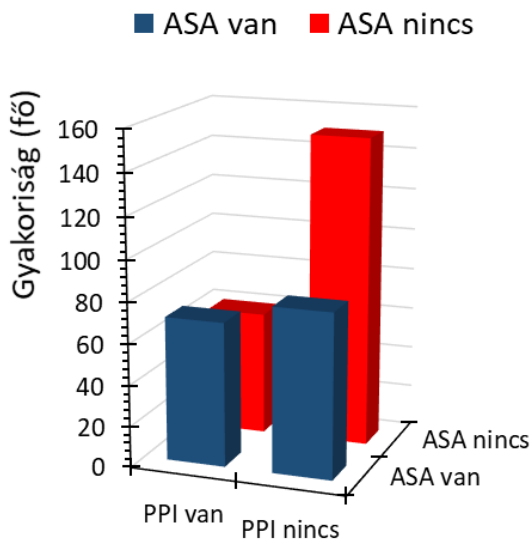
E



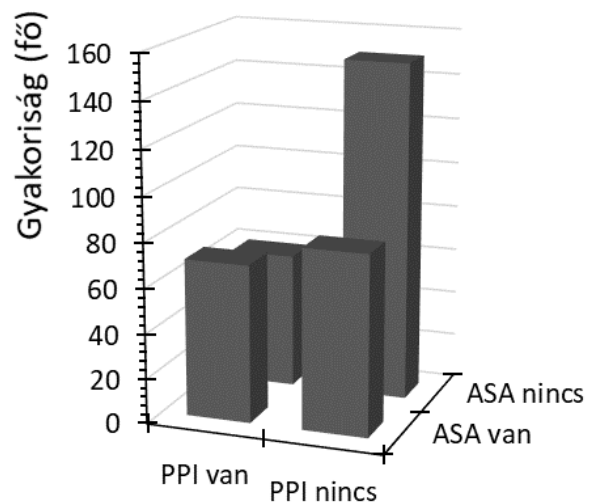
F



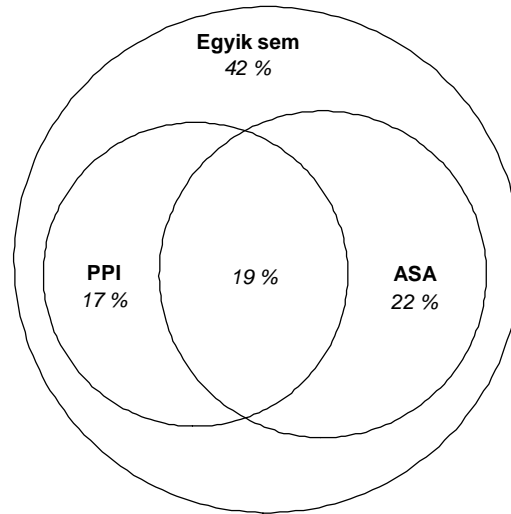
G



H



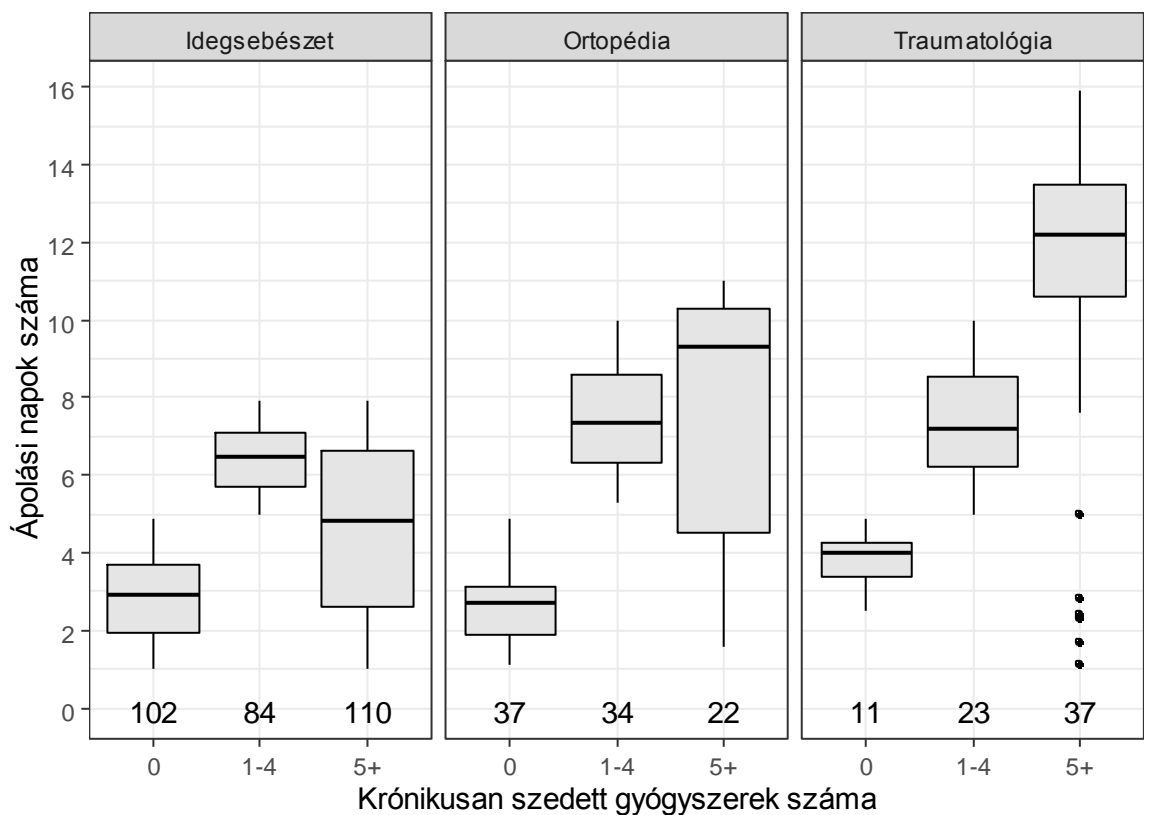
I



4.) Három kórházi osztályon felmérést készít a betegek által szedett krónikus gyógyszerek száma és a benn fekvés ideje között.

A lenti box diagram alapján, jelölje be az igaz állításokat!

- a) Az ortopédiai osztályon a minimum 5 gyógyszert szedők csoportjának aszimmetrikus az eloszlása az ápolási napoknak
- b) Az idegsebészetben azoknak akik nem szednek gyógyszert normál eloszlású az ápolási napok száma
- c) A legnagyobb interkvartilis eloszlása az ápolási napok számának az ortopédián van, a minimum 5 gyógyszert szedők csoportjának.
- d) Az ápolási napoknak a legkisebb szóródású eloszlása a traumatológián van az a csoport akik nem szednek gyógyszert krónikusan.



5.) Három kórházi osztályon felmérést végez az antibiotikum terápia ill. műtéti profilaktikus felhasználási arányáról, és a következő eredményt kapja.

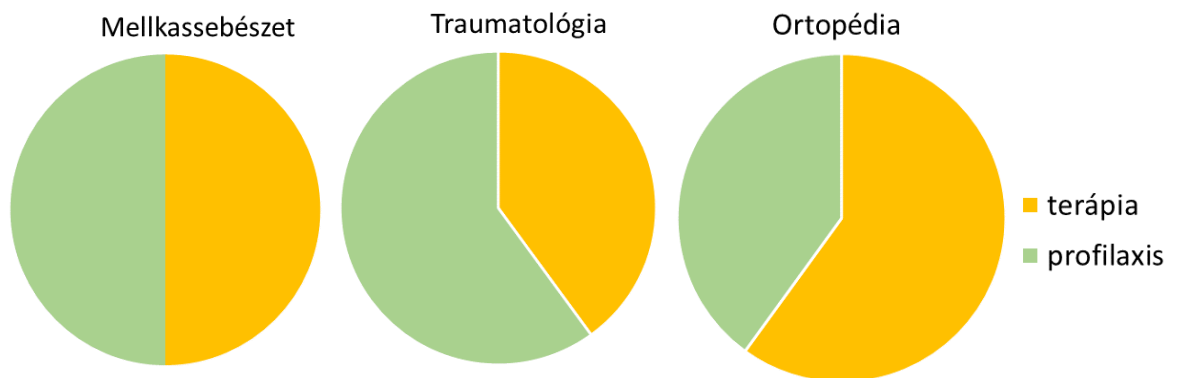
A mellkassebészetben 50%-50%; a traumatológián 40%-60% és az ortopédián 60-40%-ban oszlik meg az összes antibiotikum felhasználás a terápia és a profilaxis között.

Melyik ábrázolási módot választaná ennek bemutatására?

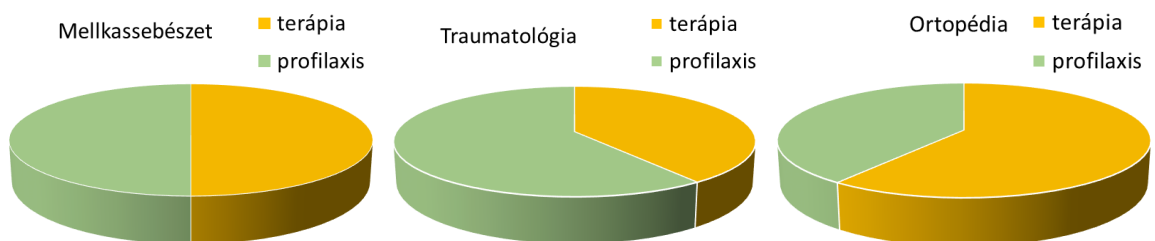
	terápia (%)	profilaxis (%)	összes
Mellkassebészet	50	50	100%
Traumatológia	40	60	100%
Ortopédia	60	40	100%

Potenciális grafikonok

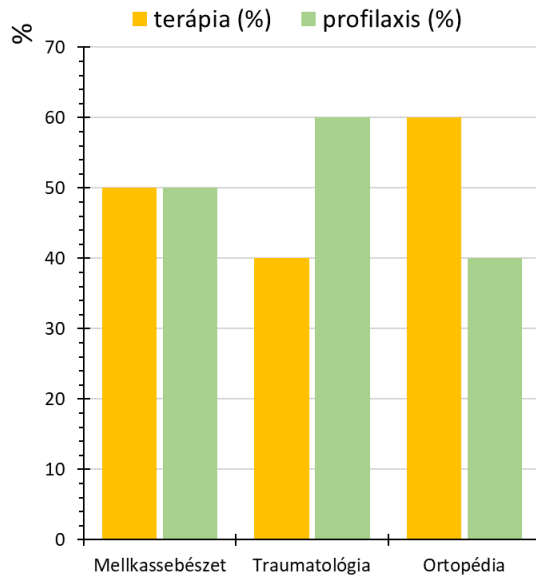
A



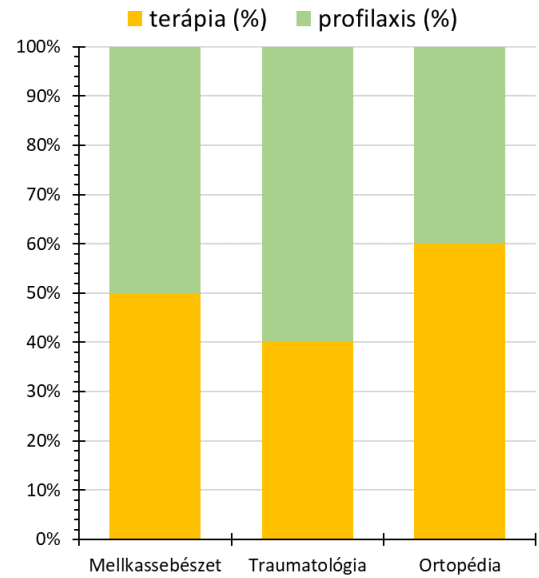
B



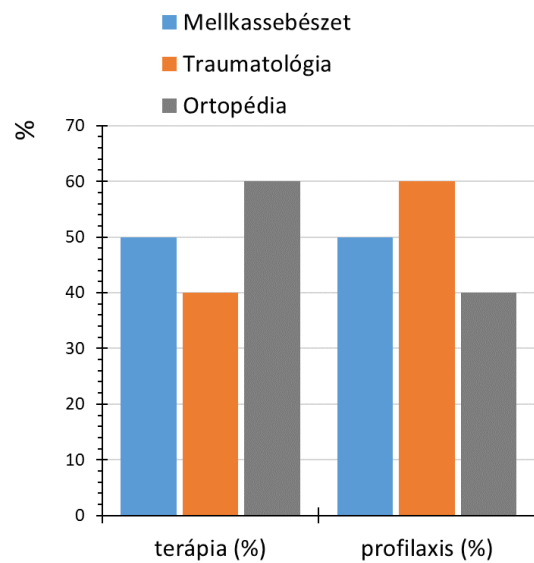
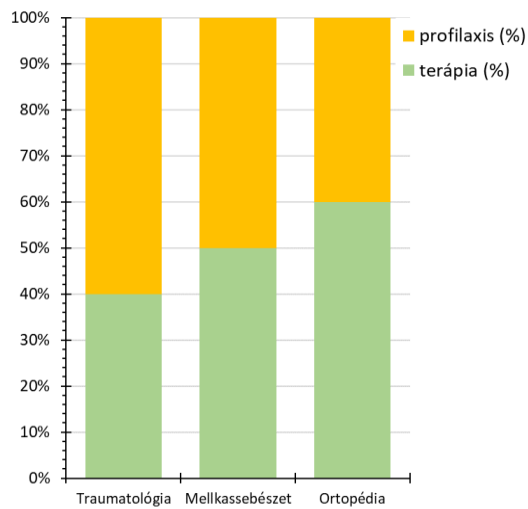
C



D



E



Megoldások:

- 1.) c
- 2.) a
- 3.) c
- 4.) igaz: a, c, d,
- 5.) e vagy d

8. fejezet

A gyógyszerfelhasználás elemzés lehetséges alkalmazási területei: időskor

BEVEZETÉS

Demográfiai háttér: népesség öregedése

Az időskor fogalomköre különböző dimenziókban értelmezhető. A kor kifejezhető az évek számával (kronológiai életkor), egészségügyi állapot függvényében (biológiai életkor), a társadalom által meghatározottan (szociológiai életkor) illetve szubjektív percepció alapján (pszichológiai életkor). Alapvetően az idős kor meghatározása társadalmi konszenzuson alapul. Az Egészségügyi Világszervezet életkor szerinti felosztása szerint a 60-74 év közöttiek az idősödők, a 75-89 évesek az idősek és a 90 év fölötti személyek a nagyon idősök („aggok”). Hazai és nemzetközi irodalmi adatok újabban az idős kor alsó határát egyre inkább 65 évben határozzák meg a korábbi 60 helyett.

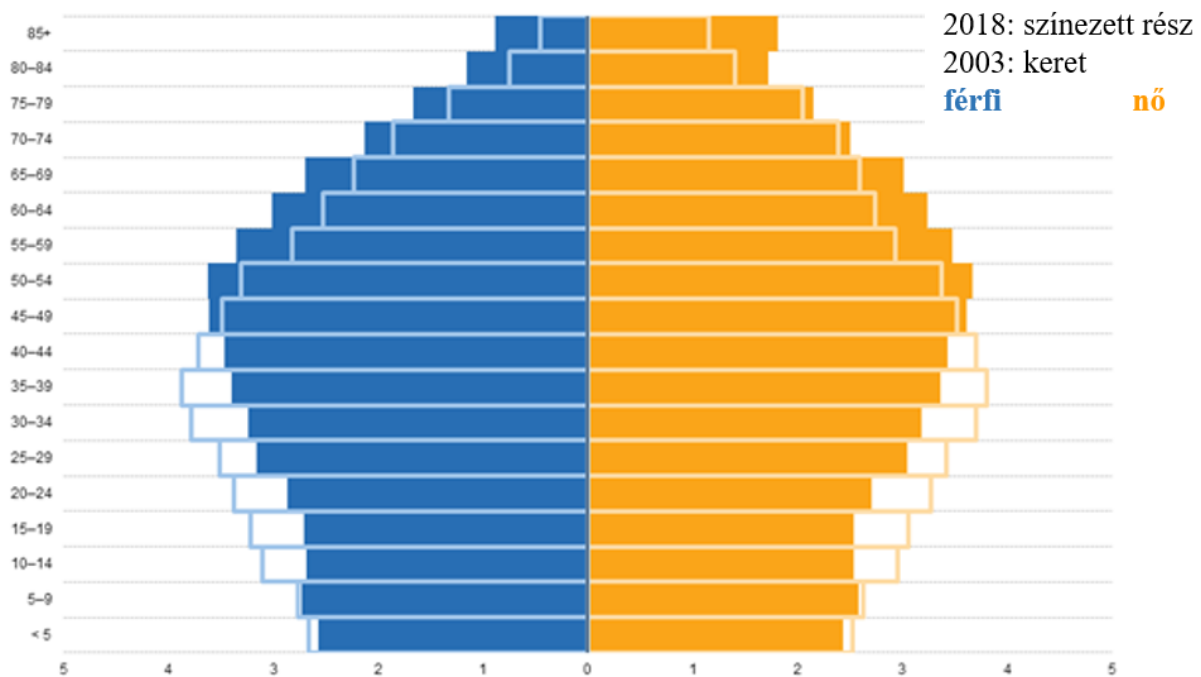
A népesség idősödése világszerte tartós folyamat és az előrejelzések szerint a következő évtizedek meghatározó problémájává, kihívásává válhat. A demográfiai adatok vészjóslóan jelzik, hogy a 60 év felettek aránya rohamosan nő, átrajzolva a világ demográfiai térképét.

A népesség öregedése Európában több évtizeddel ezelőtt kezdődött, és hosszú-távú tendenciának tekinthető. Megfigyelhető a népesség korszerkezetének átalakulása: az időskorúak folyamatosan növekvő részaránya, amihez a munkaképes korúak teljes népességhez viszonyított arányának csökkenése társul. Becslések szerint 2018. január 1-jén az EU-28 népessége 512,4 millió volt. Az EU-28 népességének 15,6%-a gyermek (0–14 éves), míg a munkaképes korúnak tekinthető személyek (15–64 éves) a népesség 64,7%-át tették ki. Az időskorúak (65 éves vagy idősebb) részaránya 19,7% volt (ez a 10 évvel korábbi adathoz képest 2,6 százalékpontos növekedés jelent). 2018-ban az összes uniós tagállam közül a 65

éves vagy idősebb korcsoport teljes népességhez viszonyított aránya Olaszországban (22,6%) és Görögországban (21,8%) volt a legnagyobb, és Írországban (13,8%) volt a legkisebb. Magyarországon ez az érték szintén 20% körül mozog.

Az időskorúak relatív arányának növekedése magyarázható a megnövekedett élettartammal, valamint a tartósan alacsony születésszámmal. Ezt a folyamatot nevezik a korfa „felülről” történő öregedésének, mely markáns átmenetet jelez az idősödő népességszerkezet irányába.

Az EU-28 korfája 2018. január 1-jén alul keskeny és inkább romboid alakú az 1960-as évek közepén több európai országban tapasztalt magas termékenységi ráta (közismerten „baby boom”) következtében kialakult „babyboom” generáció miatt. A „baby boom” generáció első tagjai mostanra lépnek nyugdíjaskorba, ahogy azt a 2003. évi korfával történő összehasonlítás is mutatja. A korfán a „baby boom” demográfiai hullám felfelé halad, ami a munkaképes korú népesség alsó részét és a fa tövét keskenyebbé teszi.



Eurostat: EU-28 korfái; 2003-2018
(teljes népesség %-a)

1. ábra: Népegy szerkezet, népesség öregedése

Betegség-terhek időskorban

A nem-fertőző betegségek jelentik az idős populáció egészségügyi problémáinak túlnyomó részét. Nemzeti regiszterek adatai alapján a leggyakoribb kórképek: koszorúér-betegség, magasvérnyomás, stroke, mozgásszervi betegségek, demencia, tumoros megbetegedések.

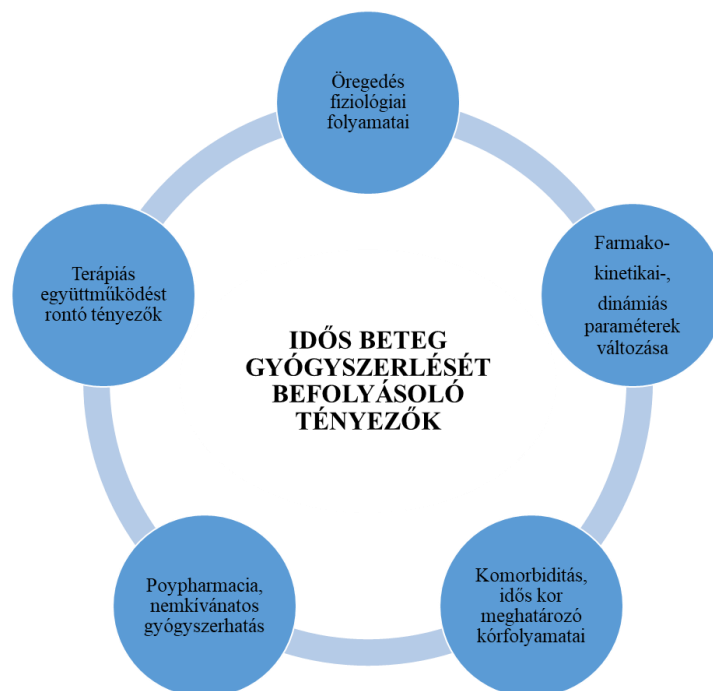
Az életkor előrehaladtával egyre több betegség egyidejű előfordulására számíthatunk:

- 65-69. életévekben 5-6
- 80-84. életévekben 8-9 párhuzamos kórállapot összegződik átlagosan.

A fentiek mellett az idős populáció betegség-terheit súlyosbítják a geriatricai szindrómaként leírt tünetek (5 I: immobilitás, instabilitás, inkontinencia, intellektuális hanyatlás, iatrogénia).

Gyógyszeralkalmazást befolyásoló tényezők idős korban

Az életkorral járó élettani változások érdemileg módosíthatják a gyógyszerek szervezetben belüli sorsát, mind farmakokinetikai, mind farmakodinamikai viselkedését. Időseknél jelentősen emelkedik a nemkívánatos gyógyszerhatások előfordulásának valószínűsége, mely adódhat az élettani változásokból, gyógyszerkölsönhatásokból vagy gyógyszer mellékhatásokból. Míg a teljes populációban a nemkívánatos mellékhatások előfordulása 10% körül mozog, a 70 év feletti korosztályban ez a szám tanulmányok szerint közel 20%-ra emelkedik. A gyógyszeres kezeléssel szemben tanúsított megfelelő együttműködési készség előrehaladott korban alacsonyabb lehet. Az optimális gyógyszeres kezelés kialakításánál a „nyers” terápiás haszonnal legalább azonos súllyal, sőt esetleg még kiemeltebben kell figyelembe venni az idős beteg életminőségére kifejtett hatást. Az orvosi gyakorlat az időskorúak viszonylatában nemegyszer empirikus, mivel a Bizonyítékokon Alapuló Orvostudomány alapvetését jelentő randomizált-kontrollált klinikai vizsgálatokban az időskorúak reprezentációja meglehetősen alacsony, így nemegyszer fiatalabb populáció adatainak kivetítéséből származnak a gerontoterápiás elvek.



2. ábra: Idős betegek gyógyszerelését befolyásoló tényezők

GYÓGYSZERALKALMAZÁS JELLEMZŐI IDŐS KORBAN

Idős betegek gyógyszeralkalmazásának vizsgálata a gyógyszerutilizációs tanulmányok egyik kiemelt kutatási területe lett az utóbbi évtizedekben. Számos módszertan, eszköz került kidolgozásra, melyek felhasználásával végzett tanulmányok fontos információkat nyújtanak idős betegek gyógyszerelését javító stratégiák kifejlesztéséhez.

Gyógyszeralkalmazás jellemzői otthon-élő idős betegeknél

A leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a kardiovaszkuláris szerek, a központi idegrendszerre ható szerek, és a fájdalomcsillapítók. A kardiovaszkuláris csoportban a diuretikumok, beta-blokkolók felhasználása a leggyakoribb. A csoporton belül megfigyelhető jelenség az angiotensin rendszerre ható szerek előtérbe kerülésével párhuzamosan a szívglikozidok folyamatos háttérbe szorulása. A központi idegrendszerre ható készítmények között az altatók és nyugtatók használata a leggyakoribb. Egyes tanulmányok szerint a ≥ 75 éves korosztály harmada használ rendszeresen altatót vagy nyugtatót, illetve tizede valamilyen antidepresszánt. Fájdalomcsillapítók vonatkozásában paracetamol és nem-szteroidok a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek. Eltérő felhasználási arányokat figyelhetünk azonban meg a különböző egészségügyi kultúrákban (pl.: angolszász országokban jellemzően a paracetamol élvez prioritás). Figyelemre méltó, hogy az elmúlt évtizedekben jelentős emelkedés mutatkozott a vérképző rendszerre ható gyógyszerek felhasználásában, ez elsősorban a thrombocyta-aggregáció gátlókra vonatkozik. Egy svéd tanulmány szerint az 5, vagy annál több gyógyszert szedők több mint 50%-a szed thrombocyta-aggregáció gátlót.

A nők jellemzően több gyógyszert szednek és magasabb a kardiovaszkuláris valamint pszichotróp gyógyszerek alkalmazása náluk.

Összefüggést találtak továbbá az idős kor és a központi idegrendszerre ható szerek alkalmazásának gyakorisága között.

Gyógyszeralkalmazás jellemzői hospitalizált időseknél

A hospitalizáció alapvetően az idős betegek által szedett gyógyszerek számának növekedését vonja maga után. Publikáltak azonban ezzel ellentétes eredményt mutató tanulmányokat is, melyekben a hospitalizáció a terápia racionalizálásának következtében a szedett gyógyszerek számának szignifikáns csökkenését eredményezte. A vizsgált kórházi populációk eltérő jellegéből adódóan a tanulmányok által kimutatott leggyakrabban alkalmazott gyógyszercsoportok is eltérőek: antibiotikumok vagy antikoagulánsok vagy gyomor-bél rendszerre ható gyógyszerek.

Gyógyszeralkalmazás jellemzői idős otthonokban élőknel

Idős otthonokban élők átlagéletkora jellemzően magasabb az otthonukban élőknel. A tanulmányok demográfiai adatai alapján az átlagéletkor 80-85 év között változik egyértelmű női dominanciával (ffi.:nő=25%:75%).

A felmérések szerint a halmozott gyógyszereszedés prevalenciája magas értéket mutat az otthonok lakói között: kb. 50%-uk 5-10 gyógyszert szed, negyedük pedig 10-nél is több gyógyszert. Az otthonok gyógyszerfelhasználás elemzése szerint a laxatívumok a leggyakrabban alkalmazott szerek, ezt követik a peptikus fekély gyógyszerei, az aszpirin és egyéb thrombocyt-aggregáció gátlók. A kardiovaszkuláris rendszerre ható szerek alkalmazása szintén magas értéket mutat, a lakók harmada szed diuretikumot, negyede gyógyszerlistáján szerepel az ACE-inhibitor vagy a béta-blokkoló. A lakók közel ötöde szed

kalcium-csatorna blokkolót és sztatint. A lakók harmada szorul rendszeres analgetikus kezelésre (paracetamol, NSAID, opioid).

Kiemelkedően magasnak tekinthető a pszichotróp szerek felhasználása, az otthonok lakóinak több mint 75%-a szed legalább egy ilyen hatású szert. Leggyakrabban benzodiazepint és antidepresszánt szednek a betegek.

Idős otthonok gyógyszerfelhasználásában jelentős arányt képviselnek az antibiotikumok. Európai tanulmányok szerint 6-136 DDD/1000 fő között mozog a felhasználásuk mértéke. Egyértelműen a penicillinek vezetnek a toplistákra, de a nitrofurantoin is figyelemre méltó fogyást mutat az otthonokban.

Időskori gyógyszeralkalmazás elemzésének adatforrásai

Számos metodikát alkalmaznak az idős populáció gyógyszerfelhasználási jellemzőinek elemzésére. Ilyen például a telefoninterjú, személyes interjú otthon/járóbeteg-, felvőbeteg ellátásban, klinikai vizsgálatok, medikai adatbázisok vagy nemzeti regiszterek adatainak elemzése. A felhasznált adatforrások megbízhatósága kulcskérdés az eredmények interpretálása szempontjából. Alapvetően a különböző adatbázisokból, regiszterekből nyert adatok esetén az elemző nem kap arról visszajelzést, hogy valóban szedi-e a beteg az ott felsorolt/elrendelt gyógyszereket. További kritikus pont a vény nélküli szerek, vagy az egyéb gyógyhatású termékek alkalmazására vonatkozó információk esetleges hiánya.

A témában publikált tanulmányok többsége elsősorban a potenciálisan nem javasolt gyógyszerek szűrésére fókuszál. Kevés az a komplex tanulmány, amely elemzi az idős populáció gyógyszerelésének általános mintázatát.

A halmozott gyógyszeresedés (polypharmacia) egységes definíciójának hiánya, az idős kor életkori határának eltérő megjelölése tovább nehezíti a publikációk eredményeinek összehasonlíthatóságát.

GYÓGYSZERALKALMAZÁS INDIKÁTORAI IDŐS KORBAN

Gyógyszeralkalmazás minőségi-, mennyiségi elemzése

Idős betegek megfelelő gyógyszerelését számos tényező határozza meg: bizonyítékokon alapuló gyógyszerelrendelés, idős korban jól tolerálható gyógyszer elrendelése, amely figyelembe veszi a beteg preferenciáit is, valamint a költség-hatékonyság. A nem megfelelő gyógyszerelrendelés („inappropriate prescribing”) idős betegek gyógyszerelésének egyik leggyakrabban vizsgált területe. A nem megfelelő gyógyszerelrendelés aspektusai:

- **Túlgyszerelés (overprescribing):** az alkalmazott gyógyszer dózisa, alkalmazás időtartama ill. gyakorisága nagyobb, mint ami klinikailag indokolt vagy szükséges lenne, illetve ide sorolható a halmozott gyógyszeresedés (polypharmacia) jelensége is.
- **Nem megfelelő gyógyszerelés (misprescribing vagy inappropriate prescribing):** olyan gyógyszer elrendelése, mely esetében az alkalmazásának kockázata meghaladja a várható klinikai előnyt. Ezek a potenciálisan nem megfelelő gyógyszerek (Potentially Inappropriate Medications – PIM), melyek alapján alkották meg a PIM listákat.
- **Alulgyógyszerelés (underprescribing vagy potential prescribing omissions –PPOs-):** olyan gyógyszer elrendelésének a hiánya, mely a beteg klinikai státusa alapján indokolt lenne (és nincs kontraindikációja). Például orális antikoaguláns rendelése pitvarfibrillációban

Tanulmányok igazolják, hogy a **halmozott gyógyszeresedés (polypharmacia)** előfordulása az idős populáció körében magasabb értéket mutat az átlag lakossághoz képest. Hazai adatok szerint (Országos Lakossági Egészségfelmérés) a 60-69 éves korosztály 72%-a, a 80 év felettiek 86%-a krónikus gyógyszerfogyasztó. Megfigyelhető továbbá, hogy az utóbbi évtizedekben jelentős emelkedést mutat az idősök által szedett gyógyszerek számának átlaga. A polypharmacia idős korban történő előfordulására vonatkozó tanulmányok 16-54% közé

teszik a halmozott gyógyszeresedés gyakoriságát e populációban. A vizsgálatok eltérő módszertanával magyarázható a kapott értékek jelentős különbözősége. (1. táblázat)

Tanulmány	Referencia	Polypharmacia aránya	Megjegyzés
Berlin Aging Study I. (2001)	Németország; <i>Steinhagen</i>	≥5 gyógyszer 53,7% magas arányú OTC készítmény alkalmazás	> 70 év; n=516
Berlin Aging Study II. (2009-2014)	Németország; <i>Toepfer S</i>	≥5 gyógyszer 21,4%	>60 év; n=2171; legalább egy PIM gyógyszer alkalmazása: Priscus lista szerint:5,9% EU(7) PIM szerint: 22,6%
National Health and Nutrition Survey (1996)	USA <i>Hales CM</i>	16%	>75 év
National Health and Nutrition Survey (2016)	USA/ Kanada, <i>Hales CM</i>	USA: 34,5% Kanada: 30,9% nő/ffi különbség: USA nő/ffi: 23,5% / 21,5 % Kanada nő/ffi: 19,5% / 18,1%	>60 év; antidiabetikumok, fájdalom csillapítók, lipid-szint csökkentők, proton-pumpa gátlók, ACE gátlók a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek
Swedish Prescribed	Svédország;	szedett gyógyszerek számának átlaga: 4,6 (SD=4,0)	≥65 év; n= 1 742 336;

Tanulmány	Referencia	Polypharmacia aránya	Megjegyzés
Drug Register (2010-2013)	<i>Morin L</i>	≥5 gyógyszer: 44,0% ≥10 gyógyszer: 11,7%	krónikus betegségek számának átlaga: 2,4; gyógyszertoplistát nem vizsgáltak
Health and Aging Project Iran (2018)	Irán; <i>Hosseini SR</i>	≥5 gyógyszer: 23,1% nőknél: 32,7% férfiaknál: 15,2%	≥65 év; n=1616; leggyakrabban alkalmazott. gyógyszerek: kardiovaszkuláris, fájdalomcsillapítók, antirheumatikumok
Kuopio 75+Study (1998, 2003)	Finnország; <i>Jykka</i>	>5 gyógyszer 67% ≥10 gyógyszer 28%	n=289 >75 év 86% kardiovaszk.; 70% vérképzésre ható; 65% központi idegrendszer
REPOSI (2008, 2010, 2012)	Olaszország; <i>Nobili</i>	≥5 gyógyszer 2008: 66,7% 2010: 72,3% 2012: 72,3%	> 65 év n ₂₀₀₈ =1332 n ₂₀₁₀ =1380 n ₂₀₁₂ =1323 leggyakrabban alk. gyógyszer-csoportok: kardiovaszk-, tápcsatorna és anyagcsere hatók; antiinfektív szerek



EFOP-3.4.3-16-2016-00014



1.táblázat: Halmozott gyógyszeresedés gyakorisága idős korban

Az idős lakosság körében előforduló halmozott gyógyszereszedés elsősorban a komorbiditás magasabb arányával magyarázható, de a hospitalizáció, a nem, szocioökonómiai faktorok, kezelőorvosok száma mind igazolt predisponáló tényezők. Gyakori jelenség a gyógyszerfelírási kaszkád is, azaz egy adott gyógyszer mellékhatásának kezelésére egy újabb szer bevezetése a terápiába növelve ezzel a párhuzamosan szedett gyógyszerek számát. A halmozott gyógyszereszedés kiemelt rizikót jelent az interakciók (gyógyszer-gyógyszer, gyógyszer-betegség), nemkívánatos gyógyszerhatások megjelenése szempontjából. 6-10 gyógyszer párhuzamos szedése 10%-ra, 11-15 gyógyszer párhuzamos alkalmazása esetén pedig 28%-ra emelkedik a nemkívánatos gyógyszerhatások előfordulásának rizikója.

A halmozott gyógyszereszedésnél leggyakrabban kizárólag a vényre felírt készítményeket veszik figyelembe, fontos azonban az OTC szerek és egyéb (pl.: gyógynövény készítmények) termékek számbavétele is.

A fentiekből következik, hogy fontos a halmozott gyógyszereszedés esetében különbséget tenni a „megfelelő” és a „nem megfelelő polypharmacia” között, azaz a mennyiségi elemzésen felül a gyógyszeres terápia minőségi elemzését is figyelembe kell venni.

A **potenciálisan nem megfelelő gyógyszerek** szűrésére alapvetően két megközelítési mód létezik: explicit és implicit értékelési mód. (1. táblázat) **Implicit kritériumok** alkalmazása során a klinikus terápiás döntéshozatala az elérhető klinikai evidenciákon alapul. Az egyik leggyakoribb implicit mérési mód a **Medication Appropriateness Index (MAI)** számítása. Tíz, a beteg komplex terápiájával kapcsolatos kérdést három pontos Likert-skálán méri, majd a súlyozott pontok (score-ok) összesítése alapján történik a terápia megfelelőségének megítélése. Az **Assesment of Underutilisation in ex (AOU)** pedig a leggyakrabban alkalmazott módszer a klinikailag indokolt gyógyszerelrendelés elmulasztására. Az implicit módszerek általános jellemzői, hogy szenzitívek, betegközpontúak, a beteg teljes gyógyszerelését figyelembe veszik. Hátrányuk azonban, hogy alkalmazásuk bonyolult, rendkívül időigényes, a felhasználásuk az alkalmazó szaktudástól és a klinikai gyakorlatától nagymértékben függő. További hátrálynak tekinthető, hogy az adatbázisokban, nemzeti regiszterekben felhasználásuk ebből a célból nehézkes.

Az **explicit kritériumokra** épülő eszközök lényegében a napi klinikai gyakorlatban standardként alkalmazható „gyógyszerlisták”. Alapvetően gyógyszer és betegségközpontúak. A gyógyszerkincs folyamatos exponenciális növekedésével párhuzamosan azonban állandó frissítést igényelnek.

Az explicit eszközök között „gold standnak” tekinthető a „Beers lista”. Legelső verzióját 1991-ben publikálta az Amerikai Geriátriai Társaság. Elsődlegesen az USA-beli idősotthonokban lakók ellátásának javítása céljából fejlesztették ki, de ezt később általánosan a teljes idős populációra is kiterjesztették. Az első Beers lista nyomán több ország is megalkotta saját, nemzeti listáját, melyek az adott ország gyógyszerkincséhez igazodnak valamint a szerkezet és tartalom folyamatos fejlesztésével a rutin klinikai alkalmazhatóság növelését célozzák.

A francia nemzeti lista (**LaRoche lista**) 2007-ben került publikálásra. Harmincnégy explicit kritériumot tartalmaz a 75 év feletti populáció részére a potenciálisan nem javasolt gyógyszerek vonatkozásában. A listában szereplő hatóanyagok/hatóanyagcsoportok időskorban történő alkalmazásának „nem megfelelőségét” indoklással alátámasztja, továbbá terápiás alternatívákra is ajánlást tesz.

2010-ben jelent meg a német nemzeti lista (**Priscus**) a Német Egészségügyi Minisztérium ösztönzésére. A 18 hatástani csoportba tartozó 83 hatóanyag vonatkozásában a lista nem csak indoklást és terápiás alternatívát tartalmaz, hanem ajánlásokat tesz dózis módosításokra ill. a terápia időtartamának módosítására, ha a gyógyszer alkalmazását mégis szükségesnek ítéli a kezelőorvos. Figyelmeztet továbbá arra, hogy mely társbetegség megléte esetén nem javasolt az adott szer alkalmazása idős betegeknél.

Az osztrákok 2012-ben publikálták először nemzeti listájukat (**Mann lista**). A 73 hatóanyagot tartalmazó lista terápiás alternatívákra ajánlást tesz, azonban dózis és terápiás időtartam módosításokra nem tér ki.

2015-ben közöltek egy nemzetközi együttműködés keretében kifejlesztett listát, az **EU(7)-PIM-et**. Hét európai ország szakértői vettek részt a fejlesztésben. Az előbbieken említettekhez viszonyítva ez a lényesen terjedelmesebb lista, 283 hatóanyagot sorol PIM kategóriába. A PIM kategóriába sorolás indoklása mellett ajánlást ad egyes hatóanyagok

időskori alkalmazásának speciális körülményeiről, mint pl. dózismódosítás, a terápiás alternatívákról valamint hivatkozást tartalmaz arra vonatkozóan, hogy mely nemzeti listák tartalmazzák az adott szereket.

Az angol nemzeti lista (**STOPP/START**) első verziója 2008-ban jelent meg. Azóta ennek is publikálták a frissített második verzióját. A lista szerkezetében némileg eltér a fent említettektől. 84 ún. STOP kritériumot és 34 START kritériumot fogalmaz meg. A kritériumrendszer szerkezetét az jellemzi, hogy az ajánlások szervrendszerenként és hatástani csoportonként adják meg a nem javasolt és javasolt szereket. A STOP kritériumok az idős számára nem javasolt gyógyszereket/csoportokat tartalmazzák. A STRART kritériumok felhívják a figyelmet olyan gyógyszerekre, amelyek adása (kontraindikáció hiányában) idős korban javasolt bizonyos fennálló betegségek esetén ill. prevenció céljából (pl.: pneumococcus vakcináció).

A fentiek alapján látható, hogy az egyes nemzeti listák terjedelmében jelentősebb különbségek vannak, azonban a kidolgozás módszertana (Delphi módszer) és a szakmai alapelvek azonosak. A kritériumok összeállítása az alábbi szempontok szerint történik:

- 1) a gyógyszer / gyógyszercsoport alkalmazása általában kerülendő, mert a szer hatástalan, vagy indokolatlanul magas kockázatot jelent időseknél;
- 2) a dózis, az adagolási mód, a kezelési időtartam döntően befolyásolja szer idősekre való hatását;
- 3) az adott gyógyszer alkalmazása nem javallott bizonyos betegségek fennállásakor (pl. veseelégtelenség, májelégtelenség) annak ellenére, hogy használata egyébként idős egyéneknél elfogadható.

A leggyakoribb PIM kritériumok között az antikolinerg hatással (constipatio, vizeletretenció, szájszárazság, látászavarok) rendelkező gyógyszerek szerepelnek. További jellemző kritérium a központi idegrendszeri mellékhatással (szedáció, zavartság, szédülés), extrapiramidális hatásokkal (Parkinson szerű tünetek, dystonia, akathisia és tardiv dyskinesia), orthostaticus hypotóniát okozó hatással, valamint gastrointestinális mellékhatásokkal rendelkező gyógyszerek.

A fent említett START kritérium rendszerhez hasonlóan az idős betegek EBM alapú gyógyszeres terápiáját támogatja az Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE) lista. Az explicit kritériumra épülő eszköz az idős populáció alulgyógyszerelésének elkerülésére született. Alkalmazása segíti idős betegek racionális gyógyszeres terápiájának felépítését.

Lista; publikálás éve	Ország	Célpopuláció	Kritériumok száma	Jellemző
Medication Appropriateness Index (MAI); 1992	USA	≥ 65 év	10	Irodalmi áttekintés alapján (1982-1990)
McLeod kritériumok; 1997	Kanada	≥ 65 év	38	Dephi módszer
Assesment of Underutilization (AOU);1999	USA	≥ 65 év	26	Fejlesztők klinikai gyakorlata alapján fejlesztve
Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE); 2007	USA	≥ 65 év	11	Fejlesztők klinikai gyakorlata alapján fejlesztve, Delphi módszer
Zhan kritériumok; 2001	USA	≥ 70 év	33	Beers lista alapján Delphi módszerrel fejlesztve
Beers lista; 1991	USA	≥ 65 év	94 (első verzió)	Dephi módszer, rendszeres frissítés
Swedish Prescribing Indicators; 2004	Svédország	≥ 65 év	33	Beers kritériumok alapján
Norwegian General Practice (NORGEPI); 2009	Norvégia	≥ 70 év (alapellátásban)	36	a svéd és a Beers kritériumok alapján Delphi módszer
La Roche lista	Franciaország	≥ 75 év	34	Beers és McLeod kritériumok alapján, nemzeti adaptáció, Delphi módszer
STOPP-START kritérium rdsz.; 2008	Írország	≥ 65 év	65/22	klinikai gyakorlat, irodalom szisztematikus

Lista; publikálás éve	Ország	Célpopuláció	Kritériumok száma	Jellemző
				áttekintése alapján, Delphi módszer
Priscus lista; 2010	Németország	≥ 65 év	83	Beers lista alapján nemzeti adaptáció, Delphi módszer
Mann lista; 2012	Ausztria	≥ 65 év	73	Delphi módszer
EU(7)-PIM; 2015	7 európai ország szakértői	≥ 65 év	283	Nemzeti listák alapján, Delphi módszer
Australian Prescribing Indicators; 2008	Ausztrália	≥ 65 év	48	Australian Pharmaceutical Benefits Scheme (2006) alapján

2. táblázat: PIM listák összefoglalása

Az idős betegek kezelését racionalizáló stratégiák legfontosabb szempontja, hogy a gyógyszeres terápia pozitív és negatív aspektusait egyaránt figyelembe vegyék, azaz nem csak a potenciálisan nem javasolt szerekre, hanem az ajánlott gyógyszerekre is kitérjenek. A 2008-ban publikált *FORTA (Drugs Fit for the Aged) klasszifikációs rendszer* az egyes gyógyszerek idős korban történő alkalmazásának hatékonyságát és tolerabilitását elemzi. (3. táblázat) A klasszifikáció a gyógyszereket négy kategóriába sorolja A-tól D-ig jelezve (az FDA terhességi gyógyszerelés kategóriáinak analógiájára).

Kategória	Kategória kritériumai	Példa
A	Idős populációban végzett klinikai vizsgálatok alapján egyértelműen pozitív előny-kockázat hányados	ACE inhibitor, ARB, egyes beta-blokkoló hipertonia, szívelégtelenség kezelésében
B	Idős populációban történő alkalmazására vonatkozóan vannak evidenciák, de a klinikai hatékonyság mértéke és a mellékhatások vonatkozásában lehetnek hátrányok	diuretikumok, egyes beta-blokkolók hipertonia kezelésben
C	Idős populációban történő alkalmazás alapvetően negatív vagy semleges előny-kockázat hányadost mutat. Alkalmazásuk szoros hatékonyság- és mellékhatás monitorozást igényel.	spironolacton hipertóniában; digoxin szívelégtelenségben; amiodaron pitvarfibrillációban
D	Idős korban történő alkalmazás alapvetően nem javasolt (negatív lista)	hosszú hatású benzodiazepinek

3.táblázat: FORTA klasszifikáció

A FORTA klasszifikáció evidenciákon alapul, azonban alkalmazásnál nem mellőzhető a betegre szabott terápiás döntéshozatal, mely figyelembe veszi az indikációt, fennálló betegségeket, kontraindikációt, várható beteg compliance-t.

Idős betegek gyógyszerelésének értékelésénél egy specifikus megközelítési módja a beteg **antikolinerg terhelésének** felmérése. Ismert tény, hogy nem kizárólag a központi idegrendszer gyógyszerei rendelkeznek antikolinerg hatással (pl.: theophyllin, digoxin).

Számos skálát dolgoztak ki ennek mérésére:

- Anticholinerg Risk Scale (ARS)
- Anticholinerg Drug Scale (ADS)
- Anticholinerg Cognitive Burden (ACB)
- Drug Burden Index (DBI)
- Anticholinergic Loading Scale

A listák az idős populáció által leggyakrabban alkalmazott gyógyszereket osztályozzák és sorolják csoportokba antikolinerg hatásuk alapján. Jellemzően 4-5 pontos skálát alkalmaznak, ahol 0 pontot az antikolinerg hatással egyáltalán nem rendelkező gyógyszerek, 4-5 pontot a kifejezett hatással rendelkező gyógyszerek kapnak. (4. táblázat)

További szempont lehet az idős betegek gyógyszerelésének minőségi értékelésénél az **elesési kockázatot növelő gyógyszerek** alkalmazásának felmérése. (5. táblázat)

Antikolinerg skála, referencia	Vizsgálat	Adatok forrása	Betegek	Antikolinerg szert kapó betegek aránya	Leggyakoribb antikolinerg szerek
ARS (Kumpula és mtsai)	Finnország; keresztmetszeti vizsgálat; krónikus ápolásban részesülők;	beteg dokumentáció	n=1004 átlagéletkor: 81,3 év 75% nő	31% alacsony 19% magas antikolinerg terhelés	risperidon, mirtazapin, olanzapin, hydroxyzine, haloperidol
ADS (Agar és mtsai)	Ausztrália; RCT; palliatív ellátás otthonápolásban és idős otthonokban	beteg dokumentáció és klinikai vizsgálat	n=461 átlagéletkor 71 év 50% nő	korreláció a csökk. funkcionális státusszal, életminőség csökkenéssel, halálózással	oxycodon, morfin, dexamethason, temazepam, fentanyl, clonazepam
ACB (Fox és mtsai)	Egyesült Királyság; 2 éves követés; közösségben élő ≥ 65 év	beteg interjú	n =12423 átlagéletkor 75,2 év 60% nő	48% lehetséges antikolinerg hatás 4% kifejezett antikolinerg hatás	ACB score=1 furosemid, atenolol, nifedipin ACP score=2 carbamazepin

					ACB score=3 amitriptilin
DBI <i>(Hilmer és mtsai)</i>	USA; retrospektív (6 év) közösségben élő 70-79 év	beteg interjú	n=3075 átlagéletkor 73,6 év 52% nő	25% antikolinerg hatás 14% szedatív hatás 34% DBI>0	nem közölt
Anticholinergic Loading Scale <i>(Sittironnarit és mtsai)</i>	Ausztrália; keresztmetszeti; >60 év	beteg dokumentáció és klinikai vizsgálat	n=1112		

4.táblázat: Antikolinerg skálák

Pont érték (rizikó nagysága)	Gyógyszercsoport	Megjegyzés
3 (magas)	analgetikumok antipsychoticumok, anticonvulsansok, benzodiazepinek	szedatív hatás, szédülés, testtartás-, egyensúly, kognitív zavarok
2 (közepes)	anthipertenzívumok, antiaritmiás szere, anidepressánsok	orthostasis, csökkent cerebral véráramlás,
1 (alacsony)	diuretikumok	orthostasis
Score \geq 6		Magas elesési rizikó, javasolt a terápia újraértékelése

5. táblázat: Gyógyszereléssel összefüggő elesési rizikó felmérése (Beasley B.: Medication Fall Risk Score)

Gyógyszer „elhagyás” (deprescribing)

Az utóbbi években bevezetett, és egyre gyakrabban alkalmazott metodika a „deprescribing”, mely egy adott gyógyszeres terápia klinikus által indikált teljes elhagyását, vagy csak egyes gyógyszerek elhagyást jelenti.

A terápia elhagyás célja alapvetően az idős beteg gyógyszeres kezelésének racionalizálása, a halmozott gyógyszereszedés csökkentése a klinikai kimenet javítása érdekében. Az alkalmazott szer hatékonyságának hiánya, aktuális vagy potenciális nem várt gyógyszerhatás, nem megfelelő terápiás együttműködés, kontraindikáció kialakulása, interakció a leggyakoribb okok a terápia elhagyásra.

Különböző eszközök kerültek kidolgozásra a terápiaelhagyás támogatására. (6. táblázat)

Típus	Példa
Általános „deprescribing” irányelv	<ul style="list-style-type: none"> • A practical guide to stopping medicines in older people. Best Practice Journal 2010; 27: 10–23. • Scottish Government Effective Prescribing and Therapeutics Division and the Digital Health and Care Division. Polypharmacy Guidance - Medicines Review: NHS Scotland; 2019. • Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. NICE: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. • Therapeutics Initiative. Reducing polypharmacy: A logical approach. Therapeutics Letter 2014; Sept 2. • Starkey V, Omorinoye e, Railton D, Aslam S, Jones N, Goodwin T, et al. Deprescribing: A Practical Guide: NHS North Derbyshire CCG, NHS Erewash CCG, NHS Hardwick CCG, NHS South Derbyshire CCG; 2017. • Scottish Government Effective Prescribing and Therapeutics Division and the Digital Health and Care Division. Polypharmacy Guidance - Medicines Review: NHS Scotland; 2019.
Nem gyógyszer specifikus irányelvek	<ul style="list-style-type: none"> • 5-Step deprescribing framework • Patient-centred deprescribing process • The Deprescribing Rainbow • Decision Making for Older Adults With Multiple Chronic Conditions
Gyógyszer specifikus irányelvek	<ul style="list-style-type: none"> • Bruyere Deprescribing Guidelines in the Elderly Project: Benzodiazepines, proton pump inhibitors (PPIs), antihyperglycemic, antipsychotics, cholinesterase inhibitors and memantine • NSW Therapeutic Advisory Committee (TAG) Deprescribing guides: Benzodiazepines and Z-drugs, antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, anticholinergic drugs for Parkinsonism, anticholinergic drugs for urinary incontinence (antimuscarinics), sedating antihistamines, opioids, PPIs.

Típus	Példa
Elektronikus klinikai döntéstámogató rendszerek	<ul style="list-style-type: none">• MedStopper• Goal-directed Medication review Electronic Decision Support System (G-MEDSS)• TaperMD• MedSafer
Potenciálisan nem megfelelő gyógyszerek listája (PIM)	<ul style="list-style-type: none">• explicit eszközök• implicit eszközök (Részletesen lásd 2. táblázat)
Beteg támogató eszközök	<ul style="list-style-type: none">• EMPOWER brochures (antipsychotics, first generation antihistamines, NSAIDs, Opioids for chronic non-cancer pain, PPIs, sedative hypnotic medications, sulfonyleurea diabetes medication).• 5 Questions to Ask About Your Medications.• Patients' Attitudes Towards Deprescribing (PATD) questionnaire• Patient Perceptions of Deprescribing (PPoD) survey

6. táblázat: Terápia elhagyást támogató eszközök

ÖSSZEGZÉS

Az idős populációra jellemző a rendszeres gyógyszerhasználat. A halmozott gyógyszereszedés és a potenciálisan nem javasolt szerek alkalmazása gyakori jelenség ennél a korosztálynál. Az alacsony terápiás együttműködési készségük tovább nehezíti az optimális gyógyszeres kezelés felépítést és fenntartását. Számos módszer, eszköz került kidolgozásra a potenciálisan nem megfelelő gyógyszeralkalmazás felmérésre és a racionális terápia támogatására. Az eszközök továbbfejlesztése érdekében nélkülözhetetlen a folyamatos adatgyűjtés és elemzés a továbbiakban is.

Felhasznált irodalom

American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):674-694.

Beasley B, Patatianian E. Development and implementation of a pharmacy fall prevention program. *Hosp Pharm* 2009;44(12):1095-1102

Beers MH: Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997 157:1531-1536.

Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M, Eriksson I, Godman B, Krska J, Poluzzi E, Taxis E, Vlahović-Palčevski V, Vander Stichele R: *Drug Utilization Research: Methods and Applications* 2016; John Wiley & Sons, Ltd

Gallagher P, O'Mahony DSTOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008 Nov;37(6):673-9.

Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR; Health ABC Study. Drug Burden Index Score and Functional Decline in Older People *Am J Med* 2009 Dec;122(12):1142-1149.e1-2.

Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Aug;107(31-32):543-51.

Hosseini SR, Ali Zabihi, Seyedeh Roghayeh Jafarian Amiri: Polypharmacy among the Elderly. *Midlife Health.* 2018 Apr-Jun; 9(2): 97–103.

Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S: Patterns of Drug Use and Factors Associated With Polypharmacy and Excessive Polypharmacy in Elderly Persons: Results of the Kuopio 75+ Study: A Cross-Sectional Analysis *Drugs Aging* 2009;26(6):493-503.

Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KU, Lampert ML: Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Jan;70(1):1-11.

Laroche ML, Charmes JP, Merle L: Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Aug;63(8):725-31.

Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, és mtsai: Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 Mar;124(5-6):160-9.

Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, et al: Polypharmacy, Length of Hospital Stay, and In-Hospital Mortality Among Elderly Patients in Internal Medicine Wards. The REPOSI Study *Eur J Clin Pharmacol* 2011 May;67(5):507-19.

O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, és mtsai: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213-8.

Reeve E: Deprescribing tools: a review of the types of tools available to aid deprescribing in clinical practice. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2020 50,98–107.

Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Jul;71(7):861-75.

Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spingset O, Wyller TB, Staand J: the Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009 27:153-159.

Shirin Jetha: Polypharmacy, the Elderly, and Deprescribing *Consult Pharm* 2015 Sep;30(9):527-32.

Steinhagen Thiessen E, Borchelt M: Morbidity, medication and functional limitation in very old age. The Berlin aging study, aging from 70 to 100. Cambridge University Press, Cambridge, UK; 2001.

Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE: Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006 54:1516-1523

Thillainadesan J, Gnjjidic D, Green S, Hilmer SN: Impact of Deprescribing Interventions in Older Hospitalised Patients on Prescribing and Clinical Outcomes: A Systematic Review of Randomised Trials. *Drugs Aging.* 2018 Apr;35(4):303-319.

Thompson W, Reeve E, Moriarty F, Maclure M, Turner J, Steinman MA, Conklin J, Dolovich L, McCarthy L, Farrell B. Deprescribing: Future Directions for Research. Res Social Adm Pharm 2019 Jun;15(6):801-805.

Wehling M.: Guideline-driven polypharmacy in elderly, multimorbid patients is basically flawed: there are almost no guidelines for the patients. J Am Geriatr 2011 59:376-377.

Williams S, Miller G, Khoury R, Grossberg GT: Rational Deprescribing in the Elderly Ann Clin Psychiatry 2019 May;31(2):144-152.

Ellenőrző kérdések

Melyek az idős betegek gyógyszerelését befolyásoló tényezők?

Milyen eszközöket ismer a terápia elhagyás támogatására?

Mely gyógyszerek alkalmazása esetén lehet kifejezetten magas antikolinerg terhelésre számítani idős betegeknél? (példák)

Milyen kritériumai vannak a FORTA klasszifikációs rendszernek?

Melyek a leggyakrabban alkalmazott gyógyszercsoportok idős betegeknél?

9. fejezet

A gyógyszerfelhasználás elemzés lehetséges alkalmazási területei: Terápiás együttműködés

A nem megfelelő terápiás együttműködésnek jelentős egészségügyi és gazdasági következményei vannak, mind az egyén, mind az egészségügyi ellátórendszer tekintetében. A legtöbb betegség, illetve gyógyszer esetében, a megfelelő terápiás eredmény elérése érdekében elengedhetetlen, hogy a betegek az elrendelt gyógyszert az előírásoknak megfelelően használják. Az alkalmazott terápiák eredménytelenségének oka gyakran nem a nem megfelelő gyógyszer választása, hanem az, hogy a betegek a gyógyszert nem megfelelően alkalmazzák. Kutatások szerint a krónikus betegségben szenvedők körülbelül fele szedi csak az előírásoknak megfelelően a gyógyszereit. Ugyanakkor az erre vonatkozó eredmények jelentős különbségeket mutatnak egyrészt a betegségtől függően másrészt a kutatásban használt módszertantól is.

A terápiás együttműködés jellemzésére különböző fogalmak léteznek. Klasszikusan a *compliance* kifejezést alkalmazták, amely *azt mutatja meg, hogy a beteg mennyire követi az orvos által kidolgozott terápiás tervet*. A terápiás terv nem kizárólag a gyógyszerek szedésére vonatkozhat, hanem magába foglalhatja a diétára illetve életmód változtatásra vonatkozó javaslatokat is. Ebben a definícióban a beteg a folyamat passzív szereplőjeként jelenik meg, ahol követi az orvos utasításait, de a döntéshozatali folyamatba nem kerül bevonásra. A *compliance* kifejezést egyre inkább felváltotta az *adherencia* kifejezést használata. A WHO által elfogadott definíció szerint *az adherencia azt mutatja meg, hogy a beteg mennyire követi az orvos által – de a beteggel közös megegyezéssel – kidolgozott terápiás tervet*. Ez a definíció a betegre partnerként tekint és aktívan bevonja az ellátás döntéshozatali folyamatába. Bár egyértelműen látszik a *compliance* és az *adherencia* definíciói közötti különbség, azonban a napi gyakorlatban illetve a publikációkban is a két kifejezést gyakran egymás szinonimájaként használják.

A témával kapcsolatos kutatásokban, publikációkban a terápiás együttműködést leíró különféle fogalmakat gyakran eltérő módon, eltérő értelmezésben alkalmazzák, ami megnehezíti az eredmények összehasonlíthatóságát. Ezen probléma megoldási javaslatként 2018-ban jelent meg az ESPACOMP (European Society for Patient Adherence, COMPLIance, and Persistence – Beteg Adherencia, Compliance és Perzisztencia Európai Társasága) Gyógyszer Adherencia Jelentési Irányelve (Medication Adherence Reporting Guideline - EMERGE). Ezen irányelvben a *gyógyszer adherencia* elfogadott definíciója: *az a folyamat, amelyben a betegek a gyógyszert az előírások szerint szedik*. A gyógyszer adherencia folyamatát három egymástól jól elkülöníthető, ugyanakkor szorosan összefüggő fázisra osztja: **elkezdés, alkalmazás, perzisztencia**. A terápia elkezdésén azt kell érteni, hogy a beteg az orvos által felírt gyógyszer kiváltotta és a gyógyszer első dózisát ténylegesen beveszi. Az alkalmazás esetében azt vizsgálják, hogy az első és az utolsó dózis közötti időszakban a beteg tényleges gyógyszer szedése mennyire van összhangban az előírt adagolási renddel, milyen az adagolási pontosság. A terápia abbahagyása akkor történik meg, ha a beteg nem folytatja a gyógyszer szedését. *A perzisztencia a terápia kezdete és vége között eltelt időszakot jelenti*. Nonadherencia előfordulhat a folyamat bármely fázisában. Például a terápia el sem kezdése („eredendő non-adherencia”) vagy megkésett elkezdése, vagy az alkalmazás során kihagyott vagy csökkentett dózisok, vagy a terápia idő előtti abbahagyása. Mindhárom fázis megfelelő vizsgálata, elemzése és mérése külön módszertani kihívásokat jelent.

Az adherencia összetett folyamatának jellegéből adódóan a mérése, számszerűsítése nem egyszerű, legtöbbször nem is lehet pontosan mérni, sokkal inkább csak becsülni lehet a mértékét. A különböző módszereknek megvannak az előnyei és hátrányai, ugyanakkor többféle módszer párhuzamos alkalmazásával pontosabb képet lehet kapni. Az adherencia mértékét sok esetben úgy fejezik ki, hogy a beteg az előírt gyógyszer mennyiség hány százalékát használta egy adott időszak alatt. Mivel a beteg gyógyszereszedési fegyelme illetve szokásai időben változhatnak, az eredmények szempontjából nem mindegy, hogy milyen időintervallumban végezzük a vizsgálatot. Ha túlságosan rövid az idő (pl. 1 hetes időszak), az nem feltétlenül reprezentálja a beteg szokványos gyógyszereszedési magatartását, ha viszont túl hosszú időszakot vizsgálunk, akkor csak egy átlagos értéket kapunk, amiben rejtve maradnak az esetleges időszakonkénti változások. Például, ha egy egyéves időszakot vizsgálva 50%-os adherenciát mérünk, az jelentheti azt, hogy a beteg az időszak alatt minden

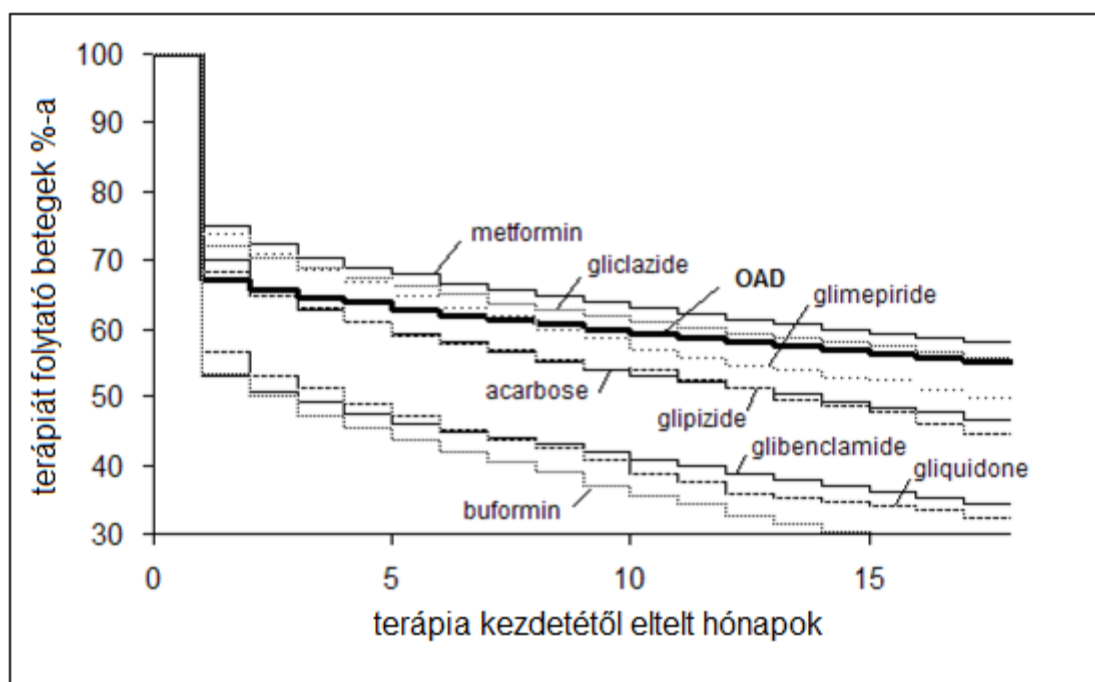
nap csak az előírt dózis felét vette be, de lehet, hogy csak minden másnap vette be az előírt adagot, de az is lehet, hogy fél évig előírás szerint szedte, majd egy fél évig egyáltalán nem szedte a gyógyszert.

Bár a terápia alkalmazása egy folytonos változó (az előírt mennyiség mekkora részét szedte be), de a gyakorlatban sokszor kategorikus változóként kezelik, és adherens vagy nonadherens kategóriába sorolják a beteget. Az irodalomban leggyakrabban 80%-nál húzzák meg a határt, vagyis ha az előírt adagok legalább 80%-át bevette a beteg, akkor adherens, ha ennél kevesebbet vett be, akkor nonadherens. Ezen megközelítés klinikai szempontból erősen aggályos, mivel betegségenként illetve gyógyszercsoportonként jelentősen eltérhet, hogy az előírt gyógyszerek 80%-ának bevitelével el lehet-e érni a megfelelő klinikai eredményeket. Például míg egyes kardiovaszkuláris betegségek esetében elfogadható lehet a 80%-os határ, addig HIV kezelésére szolgáló antiretrovirális gyógyszerek esetén ennél magasabb érték indokolt a klinikai eredmények ismeretében. Amikor nonadherenciáról beszélünk, akkor szinte mindig arra gondolunk, hogy a beteg az előírt gyógyszer mennyiségnél kevesebbet vesz be. Ez az esetek többségében igaz is, ugyanakkor nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy egyes betegek az előírt mennyiségnél többet is bevesznek, ami szintén eltérés az előírt adagolási rendtől. Az előírtnál nagyobb mennyiség használata is vezethet kedvezőtlen klinikai eredményekhez (pl. mellékhatások fokozódása, toxicitás). Éppen ezért egyes vizsgálatok esetében nemcsak alsó határt, hanem felső határt is megszabnak, hogy még mikor tekintik adherensnek a beteget. A felső határt leginkább 110% vagy 120%-nál húzzák meg, tehát ha ennél nagyobb mennyiségben szedi a gyógyszert, akkor is nonadherensnek tekintendő.

A terápia elkezdése kategorikus változóval írható le (igen/nem), a beteg vagy elkezd a terápiát vagy nem. Elsődleges nonadherenciának is szokták nevezni azt, ha a beteg ki sem váltja a felírt vényt. Egy magyarországi tanulmány szerint a háziorvosok által a felnőtt lakosoknak felírt vények 35,9%-át nem váltották ki. Az elsődleges nonadherencia vizsgálatához szükséges a gyógyszer felírási adatbázis és a gyógyszer kiváltási adatbázisok összekapcsolása, együttes elemzése.

A perzisztencia összesített vizsgálatára betegpopulációkban gyakran alkalmazott módszer a Kaplan-Meier féle túlélés analízis végzése, amellyel vizsgálható, hogy a kezdéstől eltelt bizonyos idő múltán a betegek hány százaléka folytatja még a kezelést. A 9.1. ábra

magyarországi diabéteszes betegek perzisztenciáját mutatja be orális antidiabetikumok szedése esetében, jelezve az egyes hatóanyagok esetében a terápiát folytató betegek százalékos arányát, illetve azt, hogy az orális antidiabetikumoknál összesítve milyen volt a perzisztencia. A perzisztencia vizsgálatánál fontos metodológiai kérdés, hogy mely betegeket tekintjük új betegnek (pl. a megelőző 12 hónapban nem szedte a gyógyszert), illetve mikor mondható egy betegről, hogy a terápiát már nem folytatja, mivel az is elképzelhető, hogy csak átmeneti szünetet tart a terápiában. Továbbá a terápia befejezésének nem az utolsó gyógyszerkiváltás időpontját kell tekinteni, hanem az utolsó gyógyszerkiváltáshoz még hozzá kell adni azt az időintervallumot, amit az utoljára kiváltott gyógyszer mennyiségével terápiásan le lehet fedni.



9.1. ábra Kaplan-Meier túlélési görbe a perzisztencia bemutatására, orális antidiabetikumot szedő magyarországi betegek esetében, 1998 és 2004 közötti időszakban. (OAD – orális antidiabetikum)

Az együttműködést befolyásoló tényezők

A nem megfelelő terápiás együttműködésért gyakran a betegek okolják, és egyszerűen azt feltételezik, hogy a beteg elfelejtette bevenni a gyógyszerét. Ugyanakkor a nem megfelelő

terápiás együttműködés okai rendkívül sokrétűek és komplexek lehetnek. A beteggel kapcsolatos tényezők mellett a nem megfelelő terápiás együttműködésben szerepe lehet a terápiával kapcsolatos tényezőknek, a szociális és gazdasági tényezőknek, a betegséggel kapcsolatos tényezőknek illetve az egészségügyi ellátó rendszerrel kapcsolatos tényezőknek is.

A *beteg részéről* a nem megfelelő terápiás együttműködés lehet szándékos vagy nem szándékos. A beteg oldaláról a terápiás együttműködést befolyásoló faktorok lehetnek például a feledékenység, betegségével és terápiájával kapcsolatos ismeretei, betegségének el nem fogadása, szociális és gazdasági helyzete, motiváció hiánya, depresszió, mellékhatásoktól való félelme, bizalmatlansága az egészségügyi személyzettel szemben.

A *terápia* esetében fontos tényező lehet a kezelés komplexitása, a mellékhatások gyakorisága és súlyossága, a kezelés időtartama, korábbi kezelések eredményessége vagy eredménytelensége.

A *betegséggel* kapcsolatos tényezők lehetnek például a betegség súlyossága, progressziója. Az *egészségügyi ellátó rendszer* tekintetében befolyásoló tényezők lehetnek például az ellátó rendszer elérhetősége, leterheltsége, ellátások egészségbiztosítási támogatása, az egészségügyi személyzet és a beteg közötti kapcsolat illetve kommunikáció minősége.

A terápiás együttműködés vizsgálata során cél lehet nemcsak a terápiás együttműködés mértékének meghatározása, hanem a nem megfelelő terápiás együttműködés háttérben álló okok, tényezők felderítése is. A terápiás együttműködés sikeres javítását célzó stratégiák kidolgozásához illetve alkalmazásához elengedhetetlen megismerni a probléma háttérben álló faktorokat.

Terápiás együttműködés mérése / értékelése

A terápiás együttműködés mérésére számos módszer alkalmazható: beteg önértékelése, maradék adagok megszámlálása, kiváltott gyógyszer mennyiségének követése, gyógyszer kiváltás gyakoriságának követése, biokémiai mérések, elektronikus monitorozási módszerek. A módszer megválasztásánál, illetve a kapott eredmények értékelésénél nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy azon mérési módszerek alkalmazása során, amelyek esetében a beteg tisztában van azzal, hogy a terápiás együttműködésének értékelése a cél, a

beteg viselkedését befolyásolhatja, és a szokásosnál pontosabban szedheti a gyógyszerét, így nem feltétlenül a reális gyógyszereszedési szokásáról fog képet nyújtani.

A terápiás együttműködés értékelésére leggyakrabban a **betegek önértékelésén alapuló módszereket** alkalmazzák. Előnye, hogy viszonylag egyszerűen és olcsón kivitelezhetőek, akár személyes interjú formájában vagy telefonon keresztül, vagy papír alapú kérdőív formájában, vagy a technikai lehetőségeket egyre inkább kihasználva, akár elektronikus kérdőív formájában is. A napi betegellátás során az egyes betegek értékelésére széles körben alkalmazható, ugyanakkor kutatási céllal nagy betegpopuláció személyes bevonása jelentős időt és humán erőforrást igényelhet. Az önértékeléshez különféle kérdőívek széles választéka áll rendelkezésre. A kérdőívek lehetnek általánosan alkalmazhatóak bármely gyógyszer vagy betegség esetében, de vannak speciális, betegség specifikus kérdőívek is. A feltett kérdések számában jelentős különbségek láthatóak az egyes kérdőívek között. Vannak, amelyek egyetlen kérdésből állnak, ugyanakkor vannak, amelyek akár 30 kérdést is tartalmaznak. A kérdőívek többsége nemcsak a kimaradt dózisokra kérdez rá, hanem a nem megfelelő terápiás együttműködés egyes lehetséges okait is próbálja feltárni. Míg a rövidebb kérdőívek gyorsan, akár néhány percen belül is kitölthetőek, addig a komplexebb kérdőívek kitöltésére akár 20-25 percre is szükség lehet. Az alkalmazandó kérdőív kiválasztásakor ezen jellemzőket is érdemes szem előtt tartani. A kérdőívekben feltett kérdések lehetnek eldöntendő kérdések (igen/nem), lehetnek likert-skálán vagy vizuál analóg skálán értékelhetőek. A kérdőívek döntő többsége az adherencia folyamatának három fázisa közül az alkalmazást vizsgálja. Talán az egyik legismertebb önértékelő kérdőív a nyolc kérdést tartalmazó Morisky Medication Adherence Scale (MMAS – Morisky Gyógyszer Adherencia Skála). Fontos azonban megjegyezni, hogy a kérdőív nem használható fel szabadon, használatáért jogdíjat kell fizetni.

Az önértékelésnek számos limitációja lehet. Az önértékelések során a betegek hajlamosak felülértékelni magukat, mivel próbálnak magukról a valóságosnál pozitívabb képet festeni illetve az orvos felé próbálnak megfelelni. A kérdés megfogalmazása illetve feltételének módja is nagyban befolyásolhatja a beteg választát. Például, ha a kérdés feltevésekor biztosítják a beteget arról, hogy nem elvárás a tökéletes adherencia, akkor talán őszintébb válaszokat ad. A felülértékelésből adódóan az önértékelő kérdőíveknek általában magas a specificitásuk (aki nonadherensnek vallja magát az nagy valószínűséggel az is), de alacsony a

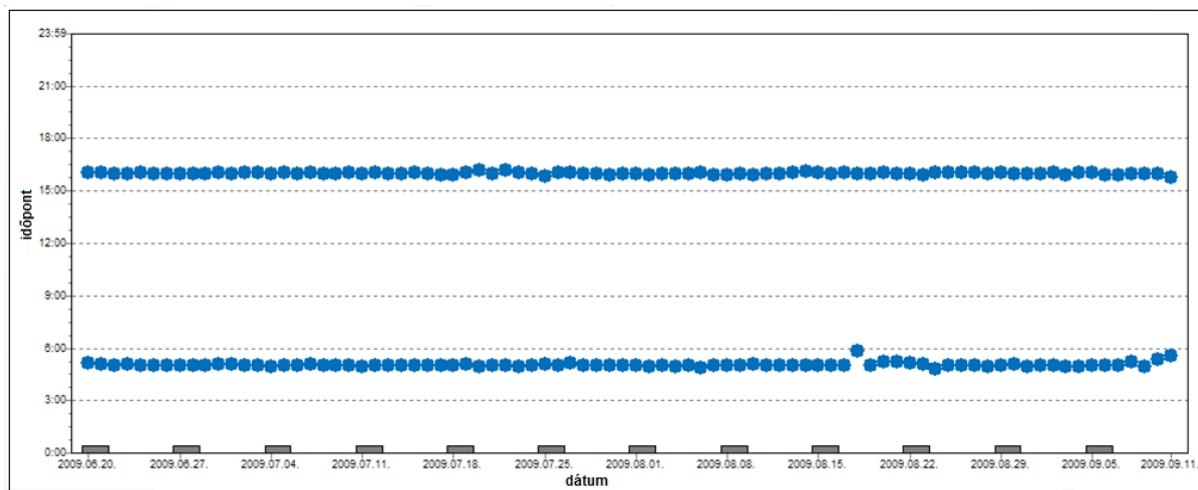
szenzitivitásuk (aki adherensnek vallja magát, nem biztos, hogy az is). A módszer további limitációja lehet, hogy a beteg nem emlékszik pontosan, hogy hogyan is szedte a gyógyszereit.

Az önértékelés egy speciális formája a gyógyszereszedési napló vezetése. Ebbe a beteg minden egyes gyógyszerbevitel megtörténtének dátumát, idejét és akár a körülményeit is rögzítheti. A napló segítségével nem csak a bevett illetve kihagyott gyógyszer összesített mennyisége látszik, hanem az esetlegesen kimaradt adagok pontos időbeli eloszlásáról is informálhat. A naplózás limitációja, hogy a beteg olyan adagokat is rögzíthet benne, amit be sem vett, de az is előfordulhat, hogy bár a gyógyszert beveszi, de elfelejti naplózni az eseményt. A naplózás történhet papír alapon, de manapság már az okostelefonok segítségével gyorsan és egyszerűen lehet elektronikus formában is dokumentálni a bevételeket. Az ilyen elektronikus napló a gyógyszereszedési szokások kiértékelését is jelentősen megkönnyítheti, leegyszerűsítheti. Továbbá ezeket a naplózás mellett az együttműködés javítására is lehet használni, mivel akár emlékeztetni is tudja a beteget az elmaradt gyógyszer bevitelére.

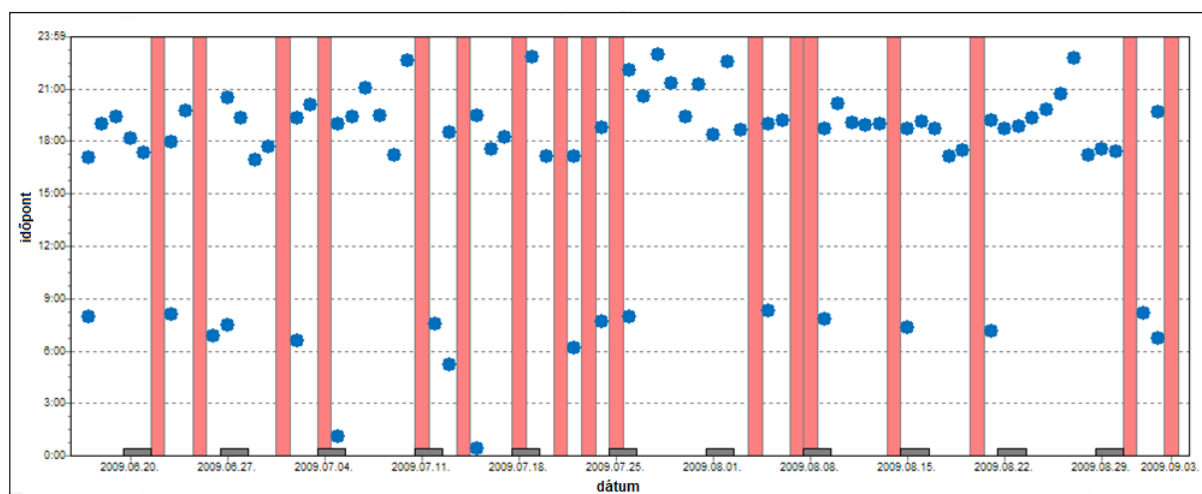
A terápiás együttműködés mérése történhet a **maradék gyógyszeradagok megszámlálásával** is. Ha ismerjük, hogy eredetileg mennyi gyógyszere volt a betegnek, milyen adagolási rend szerint kellett volna szednie, és mennyi idő telt el az adott gyógyszerkészlet megkezdése és befejezése között, és tudjuk, hogy mennyi gyógyszert hozott vissza, akkor kiszámítható, hogy az adott időszakban mennyi gyógyszert szedett be, illetve azt is, hogy ideális esetben mennyit kellett volna beszednie. Ennek a kettőnek a hányadosából megkapjuk az adherencia mértékét. A módszer limitációja, hogy a beteg a maradék adagokat eltávolíthatja a dobozból, és az üres dobozt visszahozva úgy tűnik, hogy mindet bevette, így az adherencia mértéke felülbecsült lehet.

A gyógyszer bevitelének igazolása történhet a **gyógyszer vagy metabolitjának mérésével biológiai mintából** (pl. vér, vizelet, nyál), vagy esetleg a gyógyszerhez adott marker anyag kimutatásával. Ez a módszer költséges, a vérvétel a beteg számára kellemetlen lehet és általában visszamenőlegesen csak rövid időintervallumra lehet bizonyítani a gyógyszer használatát. A rutin betegellátásban reálisan nem megvalósítható módszer, többnyire klinikai vizsgálatok során alkalmazzák.

A betegek gyógyszereszedési szokásainak követésére alkalmas technológia az **elektronikus gyógyszerkövetési eszközök**, amelyek esetében a gyógyszer csomagolásába egy mikrochip kerül beépítésre, ami minden egyes doboznyitási alkalom időpontját pontosan rögzíti. A mikrochip által rögzített adatok számítógépre vagy okostelefonra letöltve részletes képet adhatnak a beteg gyógyszereszedési történetéről, segítségével felderíthető, hogy pontosan mikor szedte be a gyógyszereit, illetve mely időszakokban maradt ki a gyógyszer bevétele. A rendszer arra is alkalmas lehet, hogy a letöltött adatokat a kezelőorvos számára továbbítsa, illetve a betegeket figyelmeztesse a kimaradt dózis bevitelére, ezzel javítva a terápiás együttműködését. Az elektronikus gyógyszerkövetési eszközök közül a legismertebb a MEMS (Medication Event Monitoring System – Gyógyszer Eseményt Követő Rendszer), amely esetében a gyógyszeres doboz speciálisan kialakított kupakjába építették be a mikrochipet. Ez az eszköz szilárd gyógyszerformák alkalmazásának követésére alkalmas. A rendszer limitációja, hogy bár pontosan rögzíti a gyógyszeres doboz kinyitásának idejét, azt nem tudja bizonyítani, hogy a gyógyszert a beteg valóban be is vette, illetve ha bevette, akkor az a doboz kinyitását követően haladéktalanul történt-e meg. A mikrochippel ellátott gyógyszeres dobozon kívül léteznek mikrochippel ellátott bliszter csomagolások, továbbá mikrochippel ellátott különböző inhalációs eszközök, ahol a készülék aktiválásának idejét dokumentálják. Amennyiben a beteg tudja, hogy elektronikusan követik a gyógyszereszedését, a szokásosnál jobban odafigyelhet a gyógyszereszedésére, ami a szokásoshoz képest jobb adherencia értéket eredményezhet. Ugyanakkor, ha hosszabb távon követik a betegeket (pl. több hónapon keresztül), akkor a kezdeti fokozott figyelme csökken, és legtöbbször visszaáll a szokásos gyógyszereszedési gyakorlata. A 9.2.-9.4. ábrák három hipertóniás beteg MEMS használatával rögzített gyógyszereszedési adatait mutatja közel 3 hónapos időszakon keresztül. A 9.2. ábrán a beteg napi kétszeri adagolású gyógyszert szedve 100%-os adherenciát ért el, mind a bevett gyógyszer mennyiségét, mind az előírt időpontok betartása tekintetében is. Ideális esetben minden betegnek így kellene szednie a gyógyszerét, ugyanakkor ritka az ilyen tökéletes beteg.

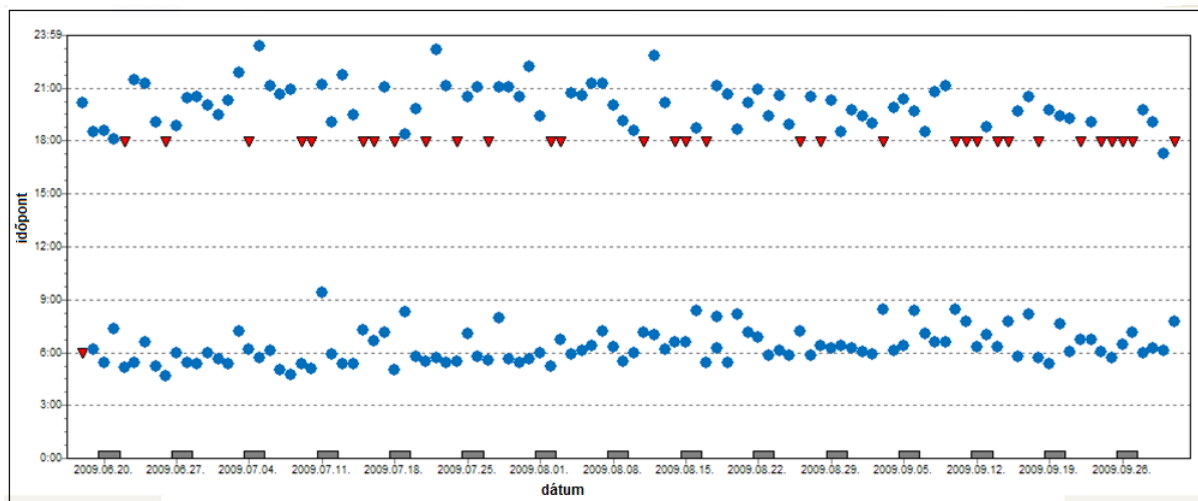


9.2 ábra MEMS rendszer használatával elektronikusan rögzített gyógyszerelési történet, 100%-os adherencia 84 napos követési időszak alatt, napi kétszeri gyógyszeradagolás mellett. (Az ábrán minden egyes kék pont egy-egy gyógyszerbevételi eseményt jelöl)



9.3. ábra MEMS rendszer használatával elektronikusan rögzített gyógyszerelési történet, 79 napos követési időszak alatt, napi egyszeri gyógyszeradagolás mellett. (Az ábrán minden egyes kék pont egy-egy gyógyszerbevételi eseményt jelöl, a piros vonalak pedig a gyógyszermentes napokat)

A 9.3. ábrán a betegnek napi egyszer, az esti órákban kellett volna a gyógyszerét bevennie. Ha az összes bevett gyógyszer mennyiségét tekintjük, akkor a vizsgált 79 nap alatt 77 alkalommal vette be a gyógyszerét, vagyis az adherenciája 97,5% volt. Ugyanakkor a bevételek pontos időpontjait elemezve látható, hogy 17 olyan nap volt, amikor nem vette be a gyógyszerét, ugyanakkor a kimaradt napokat követően a legtöbb esetben reggel pótolta a gyógyszer bevitelét. A 9.4. ábrán a beteg naponta kétszer kellett, hogy szedje a gyógyszerét. Ő az előírt adagok 84,9%-át vette be a vizsgált időszak alatt. A szedési időpontok áttekintésekor látszik, hogy a reggeli adagjait rendszeresen vette, ugyanakkor az esti bevételekkel maradtak ki adagok. Ez a beteg pl. ha napi egyszer reggel adagolandó gyógyszert kapna, akkor azt valószínűleg hibátlanul szedné.



9.4. ábra MEMS rendszer használatával elektronikusan rögzített gyógyszerelési történet, 106 napos követési időszak alatt, napi kétszeri gyógyszeradagolás mellett. (Az ábrán minden egyes kék pont egy-egy gyógyszerbeviteli eseményt jelöl, a piros háromszögek pedig a kimaradt dózisokat)

Az elektronikus gyógyszereszedési monitorozás legújabb fejlesztése a mikrochippel ellátott tabletták. Itt a tablettákba kerül egy nagyon kicsi méretű lenyelhető microchip, ami a gyomorba kerülve aktiválódik és jelet ad le, amit a hasra tapaszt formájában ragasztott speciális érzékelő detektál, és küldi tovább az információt okostelefonra. Ezzel a megoldással a gyógyszer tényleges bevitelét lehet nyomon követni. Magát a technológiát már 2012-ben jóváhagyta az amerikai gyógyszerügyi hatóság az FDA, majd 2017-ben engedélyezte és forgalomba került az első gyógyszer, amibe ezt a technológiát beépítették. Ez a gyógyszer az Abilify Mycite (aripiprazol) nevű készítmény. A rendszer használata a beteg részéről eleve megkövetel bizonyos mértékű kooperációt, mert az érzékelő tapaszt felragasztása nélkül a rendszer nem fogja tudni detektálni és dokumentálni a gyógyszer bevitelét.

A terápiás együttműködés vizsgálható a **gyógyszerkiváltásokat rögzítő adatbázisokból** is. Ezek jellemzően egészségbiztosítói adatbázisok, amelyek a biztosított betegek által kiváltott gyógyszerekről tárol adatokat. A gyógyszerkiváltási adatbázisok lehetővé teszik, hogy nagy betegszámot, akár teljes populációt lefedő vizsgálatokat viszonylag gyorsan el lehessen végezni. Előnyük, hogy az adatbázisok pontosan rögzítik a kiváltást, limitációjuk viszont, hogy nem lehet tudni, mi történik a kiváltott gyógyszerrel, a beteg bevette-e vagy sem, így a vizsgálatok azon feltevésen alapulnak, hogy a betegek be is vették a gyógyszereket. Ezáltal a módszer felülbecsli az adherenciát. Fontos kérdés, hogy az adatbázis a betegek összes vényköteles gyógyszerét tartalmazza-e, vagy csak a biztosító által támogatott gyógyszerek szerepelnek benne. Magyarországon a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisa a társadalombiztosítási támogatásban részesülő gyógyszerekre vonatkozóan tartalmaz kiváltási adatokat. A terápiás együttműködés elemzése szempontjából hasznos, ha az adatbázisban szerepel a gyógyszer adagolására vonatkozó információ, vagy az időszak hossza, amelyre az adott alkalommal kiváltott gyógyszer elegendő. Ha erre vonatkozó információt nem tartalmaz az adatbázis, akkor a kiváltás gyakoriságából lehet következtetéseket levonni, illetve a gyógyszerrendelési szabályokat figyelembe véve lehet feltételezni, hogy mennyi időre látják el a beteget egy felírás alkalmával (pl. 1 hónapos időszakra). Az gyógyszerkiváltási adatbázisok lehetőséget adhatnak az adherencia alkalmazási és perzisztencia fázisainak vizsgálatára. A terápia elkezdésének (primer nonadherencia) vizsgálatára akkor van lehetőség, ha a gyógyszerkiváltási adatbázis összekapcsolható gyógyszerfelírási adatbázissal is. A gyógyszerkiváltási adatbázisokban

leginkább a krónikus gyógyszereszedést igénylő esetekben vizsgálható az adherencia, viszont nem alkalmas rövidtávú, akut problémák (pl. antibiotikum terápia) kezelése esetében az adherencia vizsgálatára. Akut problémák esetében legfeljebb a primer nonadherencia vizsgálatára nyílhat lehetőség.

Az adatbázisok elemzése során egy adott időszakot vizsgálva az adherencia úgy számítható ki, hogy az adott időszak alatt ténylegesen kiváltott gyógyszer mennyiségének és az adott időszak alatt ideálisan alkalmazandó gyógyszer mennyiség hányadosát vesszük. Az adatbázis elemzéseknél általában az adherenciát egy hosszabb (pl. 1 éves) időszakra vetítve érdemes vizsgálni. Mivel a betegek általában legalább egy hónapra, de akár 3 hónapra is egyszerre kiválthatják gyógyszereiket, így túlságosan rövid időszakra vizsgálódva nem biztos, hogy reális képet kapunk.

A gyógyszerkiváltási adatbázisok lehetőséget adnak a perzisztencia vizsgálatára is, melyről a fejezet korábbi részében lehet olvasni. Az adatbázisból történő perzisztencia vizsgálatok limitációja, hogy nem lehet belőle eldönteni, hogy mi az oka a terápia abbahagyásának, vajon a beteg döntött úgy, hogy nem folytatja, vagy a kezelőorvos döntése volt.

Mind az adherencia mind a perzisztencia vizsgálata során megfontolásra érdemes, hogy a vizsgálatot hatóanyag szinten végezzük, vagyis egyes hatóanyagok esetében nézzük az adherenciát vagy a perzisztenciát, vagy az azonos terápiás csoportba tartozó gyógyszereket összevonva követjük. Például előfordulhat, hogy a kezelés során gyógyszer váltás történik, így a beteg nem a korábbi, hanem az új gyógyszert fogja szedni. A 10.1. ábra is jól szemlélteti ezt a kérdést, ahol látható a betegek perzisztenciája az egyes antidiabetikum hatóanyagokat tekintve, illetve a perzisztencia úgy is, hogy csoport szinten összesítve kerülnek követésre az orális antidiabetikumok.

A terápiás együttműködést javító lehetőségek

A nem megfelelő terápiás együttműködés hátterében számos tényező állhat, sokszor több tényező együttesen is jelen lehet. Ebből adódóan a terápiás együttműködés javítását megelőzően fel kell mérni az együttműködés mértékét, továbbá fel kell tárnunk a csökkent együttműködés lehetséges okait. Ezek ismeretében lehet az adott egyénre szabott beavatkozási lépéseket megtenni.

A terápiás együttműködés javításának egyik lehetősége a személyre szabott *betegedukáció*. Ha a beteg megfelelő ismeretekkel rendelkezik a betegségről és a terápiájáról, akkor nagyobb eséllyel lesz együttműködő. Az edukáció során érintendő területek a betegség és annak esetleges szövődményei, a gyógyszeres terápia alkalmazásának részletei, a terápia esetleges mellékhatásai, a kezelés elmaradásának esetleges következményei, életmódbeli változtatásokra vonatkozó tanácsok.

A gyógyszeres *terápia egyszerűsítése* is pozitív hatással lehet a betegek terápiás együttműködésére. A beteg által szedett gyógyszerek számát célszerű csökkenteni. Egyrészt a beteg gyógyszerelésének áttekintésével kiszűrhetőek az esetlegesen nem szükséges gyógyszerek, amelyek elhagyhatóak, másrészt számos kombinációs gyógyszerkészítmény elérhető, amelyekkel 2 vagy akár 3 különböző gyógyszer kiváltható egy gyógyszerrel.

Amennyiben a nem megfelelő terápiás együttműködés hátterében a beteg feledékenysége áll, akkor különböző *emlékeztetők* alkalmazásával érhető el javulás. Ez lehet gyógyszerlista készítése, amin szerepelnek a nap különböző időszakában bevételre szánt gyógyszerek nevei és adagolásai, vagy lehet akár naptáron is rögzíteni a tevezett bevételi időpontokat. A feledékeny beteg számára segítség lehet, ha gyógyszereit előre kikészíti több adagos gyógyszerosztó dobozba. Idős vagy magáról gondoskodni nem tudó beteg esetében jelentős szerepe lehet a családtagok vagy gondozók bevonásának a gyógyszerekkel kapcsolatos feladatokba.

Az elmúlt időszak telekommunikációs technikáinak fejlődésével új lehetőségek nyíltak a feledékeny betegek emlékeztetésére. Lehetőség van a betegeket telefonhívásokkal, sms üzenetekkel, e-mailekkel emlékeztetni a gyógyszereik bevételére vagy a gyógyszereik kiváltására, de manapság már számos okostelefon applikáció is létezik a betegek gyógyszereszedésének emlékeztetésére, a terápiás együttműködésük növelésére.

Összegzés

Összegzésként elmondható, hogy a terápiás együttműködés egy összetett, komplex folyamat, aminek mérésére számos módszer létezik. Mindegyik módszernek megvannak a maga előnyei és hátrányai, egyik sem tekinthető tökéletes megoldásnak. Különböző

módszerek együttes alkalmazásával az egyes módszerek kiegészítik egymást, és így realisabb képet nyújthatnak. A terápiás együttműködés mértékének meghatározása mellett fontos, hogy a nem megfelelő terápiás együttműködés okait is feltárjuk, ezzel is segítve a terápiás együttműködés javítását célzó stratégiák kidolgozását.

Felhasznált irodalom

De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, Vrijens B. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(1):30-35

Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*. 2013;73(6):545–62

Doró P. Utilization of oral antidiabetic drugs in Csongrád County between 1998 and 2004: adherence and persistence with therapy. PhD thesis. University of Szeged, 2007

Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, Andersen, Benkő R, Marion Bennie M (eds), et al. *Drug Utilization Research: Methods and Applications*. John Wiley & Sons, Ltd, 2016

Gamble JM, McAlister FA, Johnson JA, Eurich DT. Restrictive drug coverage policies can induce substantial drug exposure misclassification in pharmacoepidemiologic studies. *Clinical Therapy*. 2012;34(6):1379–86

Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology*. 2011;11:149

Harsha N, Kőrösi L, Pálkás A, Bíró K, Boruzs K, Ádány R, et al. Determinants of Primary Nonadherence to Medications Prescribed by General Practitioners Among Adults in Hungary: Cross-Sectional Evaluation of Health Insurance Data. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10: 1280.

King MA, Pryce RL. Evidence for compliance with long-term medication: a systematic review of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2014;36(1):128–35

Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA*. 2018;320(23):2461–2473

Nguyen TMU, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;77(3):427–45.

Osterberg L, Blaschke T. Drug therapy – adherence to medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(5):487–97

Pareja-Martínez E, Esquivel-Prados E, Martínez-Martínez F, García-Corpas JP. Questionnaires on adherence to antihypertensive treatment: a systematic review of published questionnaires and their psychometric properties. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2020;42(2):355-365

Plowman RS, Peters-Strickland T, Savage GM. Digital medicines: clinical review on the safety of tablets with sensors. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018;17(9):849-852

Rasmussen L, Pratt N, Hansen MR, Hallas J, Pottgård A. Using the "proportion of patients covered" and the Kaplan-Meier survival analysis to describe treatment persistence. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(8):867-871

Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S (eds). *Pharmacoepidemiology*. 6th ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2020

Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73(5):691–705

Vrijens B, Urquhart J, White D. Electronically monitored dosing histories can be used to develop a medication-taking habit and manage patient adherence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2014;7(5):633–44

World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. World Health Organization, 2003.

Ellenőrző kérdések

- 1, Milyen fogalmak használhatóak a terápiás együttműködés leírására?
- 2, Mi a különbség a compliance és az adherencia között?
- 3, Milyen okok állhatnak a nem megfelelő terápiás együttműködés hátterében?
- 4, Milyen módszerek alkalmazhatóak a terápiás együttműködés mérésére?
- 5, Milyen limitációi lehetnek az önértékelés alkalmazásának a terápiás együttműködés mérésében?
- 6, Milyen előnyei lehetnek az elektronikus gyógyszerkövetési eszközök alkalmazásának?
- 7, A gyógyszerkiváltási adatbázisok segítségével az adherencia mely fázisai vizsgálhatóak?

TANTÁRGYLEÍRÁS – MAB ŰRLAP ALAPJÁN – MESTERSZAK

(1.) Tantárgy neve: Gyógyszerfelhasználás elemzés	Kreditértéke:2
A tantárgy besorolása: szabadon választható	
A tantárgy elméleti vagy gyakorlati jellegének mértéke, „képzési karaktere” ¹³ : (kredit%)	
A tanóra ¹ típusa: ea. / szem. / gyak. / konz. és óraszám: heti 2 az adott félévben, (ha nem (csak) magyarul oktatják a tárgyat, akkor a nyelve:) Az adott ismeret átadásában alkalmazandó további (sajátos) módok, jellemzők² (ha vannak):	
A számonkérés módja (koll. / gyj. / egyéb ³): beszámoló Az ismeretellenőrzésben alkalmazandó további (sajátos) módok⁴ (ha vannak):	
A tantárgy tantervi helye (hányadik félév): 8. félév	
Előtanulmányi feltételek (ha vannak): <i>Megelőző orvostan és népegészségtan (ea)</i>	
Tantárgy-leírás: az elsajátítandó ismeretanyag tömör, ugyanakkor informáló leírása	
<p>A tantárgy célja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a hallgató képes legyen a gyógyszerfelhasználás elemzések adatforrásainak, metodikáinak elkülönítésére, az adott felméréshez való megfelelő kiválasztására - a hallgató képes legyen gyógyszerfelhasználás elemzések adatainak értelmezésére, alapvető statisztikáinak megértésére - a hallgató képes legyen önállóan alapvető gyógyszerfelhasználási elemzéseket készíteni - a hallgató képes legyen a gyógyszerfelhasználási adatok szakirodalmi publikációkban, előadásokban való megfelelő megjelenítésére - a hallgató képes legyen a gyógyszerfelhasználás alkalmazási területeinek felsorolására <p>A tantárgy témakörei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vizsgálati típusok a gyógyszerfelhasználás elemzés területén • A gyógyszerfelhasználás elemzés adatforrásai • Gyógyszer és betegség klasszifikáció • A gyógyszerfelhasználás és gyógyszerköltség elemzés technikai egységei • Alapvető statisztikai módszerek a gyógyszerutilizáció terén • A gyógyszerutilizációs adatok vizualizációja • A gyógyszerfelhasználás elemzés lehetséges alkalmazási területei <p>A 2-5 legfontosabb <i>kötelező</i>, illetve <i>ajánlott irodalom</i> (jegyzet, tankönyv) felsorolása bibliográfiai adatokkal (szerző, cím, kiadás adatai, (esetleg oldalak), ISBN)</p> <p>Kötelező: előadások diásorai</p>	

¹ Nftv. 108. § 37. *tanóra*: a tantervben meghatározott tanulmányi követelmények teljesítéséhez az oktató személyes közreműködését igénylő foglalkozás (előadás, szeminárium, gyakorlat, konzultáció), amelynek időtartama legalább negyvenöt, legfeljebb hatvan perc.

² pl. esetismertetések, szerepjáték, tematikus prezentációk stb.

³ pl. folyamatos számonkérés, évközi beszámoló

⁴ pl. esettanulmányok, témakidolgozások, dolgozatok, esszék, üzleti, szervezési tervek stb. bekérése

Ajánlott:

Brian L. Dtrom, Stephen E. Kimmel, Sean Hennessy (eds): *Pharmacoepidemiology*, John Wiley & Sons, 2012, ISBN: 978-0-470-65475-0

Monique, Elseviers; Björn, Wettermark; Anna, Birna Almarsdóttir; Ria, Benkő; Marion, Bennie; Irene, Eriksson; Brian, Godman; Janet, Krska; Elisabetta, Poluzzi; Katja, Taxis; Vera, Vlahovic-Placevski; Robert, Vander Stichele (eds): *Drug utilization research : Methods and applications*, John Wiley & Sons, 2016, ISBN 978-1-118-94978-8

Azoknak az **előírt szakmai kompetenciáknak, kompetencia-elemeknek (tudás, képesség stb., KKK 8. pont)** a felsorolása, amelyek kialakításához a **tantárgy jellemzően, érdemben hozzájárul**

a) tudása

- Ismeri a gyógyszergazdálkodás alapelveit, rendelkezik az alapvető vezetési, szervezési, közgazdasági és gyógyszer-nagykereskedelmi ismeretekkel.
- Ismeri a gyógyszer- és betegbiztonság, valamint a farmakovigilancia alapjait.
- Ismeri a hagyományos és komplementer medicina körébe sorolt módszerek és eszközök főbb tulajdonságait, ezek tudományos értékelését.

b) képességei

- Képes az egészségügyi és gyógyszerhatóságok országos és nemzetközi szerveiben végzendő tevékenységre.
- Képes a racionális gyógyszergazdálkodás szervezésére.
- Képes a gyógyszerkutatásba, a gyógyszer-fejlesztésbe, illetve innovációba való bekapcsolódásra, felsőoktatási intézményekben kutatói és oktatói állások betöltésére.
- Képes a járó- és fekvőbeteg-ellátás során a gyógyítás folyamatában való közreműködésre, a gyógyszeres terápia eredményességének elősegítésére, a gyógyszerelési problémák megelőzésére, megoldására.

c) attitűdje

- Az életen át tartó tanulás jegyében folyamatosan képezi magát, és időről időre a kor szakmai-tudományos színvonalának megfelelő új ismeretanyagot sajátít el.
- Egészségügyi hatósági munkakörben a gyógyszerek megfelelő minőségének és biztonságos alkalmazásának érdekében munkálkodik, betartva a gyógyszerek engedélyezésére és ellenőrzésére vonatkozó jogszabályokat és szakmai útmutatókat.
- Kutatói munkakörben a mindenkori tudományetikai kódex és az emberi egészség szempontjainak figyelembevételével végzi a munkáját.
- Valamennyi tevékenységében gyakorolja a hagyományos gyógyszerészi pontosságot.

d) autonómiája és felelőssége

- Szakmai ismeretei alapján a gyógyszerágazat különböző területein és szintjein képes döntést hozni a gyógyszerbiztonság, az ellátásbiztonság, a megfelelő minőségű szolgáltatás és a költség-hatékonyság kérdéseiben.

A tantárggyal kialakítandó konkrét tanulási eredmények:

Tudás	Képesség	Attitűd	Autonómia-felelősség
Ismeri a gyógyszerfelhasználás	Megtervezi a gyógyszerfelhasználási	Kellő körültekintéssel és alaposan végzi az	Önállóan képes a kapott eredmények értelmezésére,

<p>elemzés területén alkalmazott vizsgálati típusokat.</p> <p>Ismeri a gyógyszerfelhasználás elemzésekhez használható adatforrásokat.</p> <p>Ismeri a gyógyszerek és betegségek klasszifikációjára alkalmas rendszereket.</p> <p>Ismeri a gyógyszerfelhasználás és gyógyszerköltség elemzés technikai egységeit.</p> <p>Ismeri a gyógyszerfelhasználás területén alkalmazható alapvető statisztikai módszereket.</p> <p>Ismeri a gyógyszerfelhasználási adatok vizualizációjára szolgáló alapvető módszereket.</p>	<p>vizsgálatot.</p> <p>Kiválasztja az elemzések készítéséhez a megfelelő adatforrást.</p> <p>Alkalmazza az alapvető vizsgálati típusokat a gyógyszerfelhasználási elemzések elkészítése során.</p> <p>Grafikusan ábrázolja a gyógyszerfelhasználási elemzések eredményeit.</p> <p>Értelmezi az elemzések eredményeit.</p>	<p>elemzéseket.</p> <p>Kritikusan értékeli a kapott eredményeket.</p> <p>Az elemzések során felismeri saját kompetencia határait, képes szakmai útmutatást kérni a társtudományok képviselőitől.</p> <p>Együttműködik a társtudományok képviselőivel (pl. biostatisztika).</p>	<p>a szakmai kompetencia határait betartva.</p> <p>Képes az öellenőrzésre és a hibák önálló javítására.</p> <p>Önállóan képes az eredmények bemutatására.</p>
--	---	--	---

Tantárgy felelőse (név, beosztás, tud. fokozat): Dr. Benkő Ria, PhD egyetemi adjunktus

Tantárgy oktatásába bevont oktató(k), ha van(nak) (név, beosztás, tud. fokozat):

Dr. Benkő Ria, PhD egyetemi adjunktus
Dr. Doró Péter, PhD egyetemi docens
Dr. Matuz Mária, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Viola Réka, PhD, tudományos munkatárs