

JERMENDY GYÖRGY DR.¹, WITTMANN ISTVÁN DR.², NAGY LÁSZLÓ DR.³, KISS ZOLTÁN DR.³,
ROKSZIN GYÖRGY DR.⁴, ABONYI-TÓTH ZSOLT⁴, KATONA LAJOS⁵, PARAGH GYÖRGY DR.⁶,
KARÁDI ISTVÁN DR.⁷, MERKELY BÉLA DR.⁸

¹Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest; ²Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs; ³MSD Magyarország Kft., Budapest; ⁴RxTarget Kft., Szolnok; ⁵Klinikai Biostatistikai Társaság, Budapest; ⁶Debreceni Egyetem, OEC, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen; ⁷Semmelweis Egyetem, ÁOK, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ⁸Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kardiológiai Központ, Budapest

AZ ORÁLIS ANTIDIABETIKUM- TERÁPIA PERZISZTENCIÁJA HAZAI CUKORBETEGEK KÖRÉBEN, 2007–2009 KÖZÖTT

A 2-es típusú cukorbetegség orális antidiabetikus kezelésének megfelelő perzisztenciája alapvető fontosságú körülmény a jó glikémiás kontroll elérése érdekében. Vizsgálatunk során az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisának felhasználásával a leggyakoribb kezdő orális antidiabetikus terápia, a metformin, a szulfonilurea, illetve a metformin+szulfonilurea kombinációs kezelés perzisztenciáját elemeztük 2007–2009 között, s a jelentős nagyságú cukorbeteg-populáció (n=256.384) körében nyert adatainkat összevetettük a kardiovaszkuláris prevencióban gyakran használt egyéb terápiák (statinok, clopidogrel) perzisztenciájával. A vizsgált orális antidiabetikumokkal történt kezelés egyéves perzisztenciája 45,4–55,8% között volt, ami számottevően meghaladta a statinterápia perzisztenciáját (26,3%), de elmaradt a koronária intervencióban részesült betegek clopidogrel-terápiájának perzisztenciája (73,2%) mögött. A cukorbetegség edukációja terén kifejtett erőfeszítések (a rendszeres kontroll, a tartós kezelés várható eredményének ismerete, a kezelés bonyolultságának csökkentése, a kevés mellékhatással rendelkező készítmények használatának előtérbe helyezése, a megfelelő ártámogatás alkalmazása) növelhetik az orális antidiabetikum-terápia perzisztenciáját.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabétesz, orális antidiabetikumok, perzisztencia, cukorbeteg-gondozás, páciens-edukáció

PERSISTENCE OF ORAL ANTIDIABETIC TREATMENT AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN HUNGARY, 2007–2009. ADEQUATE PERSISTENCE OF ORAL ANTIDIABETIC TREATMENT IS OF GREAT IMPORTANCE IN ORDER TO ACHIEVE PROPER GLYCAEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. USING THE DATABASE OF THE HUNGARIAN NATIONAL HEALTH INSURANCE FUND ADMINISTRATION, THE PERSISTENCE OF INITIAL TREATMENT WITH METFORMIN AND/OR SULFONYLUREAS WAS EVALUATED BETWEEN 2007–2009 IN A LARGE POPULATION (n=256.384) AND THE RESULTS WERE COMPARED TO DRUGS WIDELY USED IN CARDIOVASCULAR PREVENTION (STATINS, CLOPIDOGREL). THE PERSISTENCE OF METFORMIN AND/OR SULFONYLUREAS WAS 45.4–55.8% AT 12-MONTH FOLLOW-UP WHICH WAS HIGHER THAN THAT OF STATINS (26.3%) BUT LOWER THAN THAT OF CLOPIDOGREL IN PATIENTS WITH PCI (73.2%). BETTER DIABETIC CARE AND CONTINUOUS PATIENTS' EDUCATION (REGULAR CONTROL, PERCEPTION OF TREATMENT BENEFITS, DECREASE IN TREATMENT COMPLEXITY, HIGHER USE OF DRUGS WITH MINIMAL SIDE EFFECTS, APPROPRIATE REIMBURSEMENT) MAY ULTIMATELY RESULT IN A HIGHER PERSISTENCE OF ORAL ANTIDIABETIC TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.

Keywords: type 2 diabetes, oral antidiabetic drugs, treatment persistence, diabetic care, patients' education

idült betegségek esetén a terápia sikerére számos összefüggés nyugszik. Nem vitatható, hogy nemcsak az orvosoknak és az egészségügyi személyzetnek, hanem a betegeknek is kellő erőfeszítéseket kell tenni a megfelelő eredmény elérése érdekében. A beteg-együttműködés (compliance) fogalmának hagyományos megközelítése a kezelőorvos ténykedését helyezi a középpontba. Ez a felfogás ma már egy kicsit túlhaladottá vált, miután az orvosok túlterheltsége nyilvánvaló korlátozó tényezőként jelentkezik, illetve a betegek ma már számos egyéb helyről is információval rendelkezhetnek betegségükkel kapcsolatban. Nyilvánvaló az is, hogy a külső motiválás (orvosi tanács) mellett alapvető jelentőségű a beteg belső motivációjának felkeltése. A beteg-együttműködés korszerűbb, inkább betegközpontú felfogását a terápiahűség (adherencia) fogalma tükrözi, amelyet gyakran egy konkrét terápia vonatkozásában használunk. A terápiahűség egyik legkönnyebben mérhető indikátora a perzisztencia, amely azt az időtartamot jelenti, ameddig a beteg egy adott terápiát ténylegesen folytat (1).

A diabetes mellitus – az orvostudomány mai állása szerint – egész életre szóló megbetegedést jelent, ami megfelelő életmód-terápia mellett folytatott gyógyszeres kezelést igényel a jó anyagcsere-egyensúly elérése, az idült szövődmények megelőzése érdekében. A cukorbetegség körében döntő többséget képviselnek a 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek. Ez a diabétesztípus általában felnőtt- és időskorban kezdődik, napjainkban azonban a manifesztáció eltolódik a fiatalabb életkor felé. Ha heveny anyagcsere-kisiklás jelei nem észlelhetők, akkor a betegek kezelése – életmódbeli és étrendi előírások betartása mellett – orális antidiabetikummal történik. Az orális antidiabetikumok közül nemzetközi és hazai ajánlások szerint a metformin, illetve hazai gyakorlat szerint metformin-intolerancia vagy -kontraindikáció esetén a szulfonilurea az elsőként választandó orális antidiabetikum (2, 3). A 2-es típusú diabétesz progresszív tulajdonsága folytán a betegek később kombinációs kezelésben részesülnek (4, 5). A hazai MULTI GAP-felmérés tanúsága szerint

a kombinációs kezelések között a metformin+szulfonilurea alkalmazása a leggyakoribb, s a betegek kisebb hányada részesül csak más, korszerűbb kombinációs kezelési formában (6).

A 2-es típusú cukorbetegség orális antidiabetikus kezelésének megfelelő perzisztenciája alapvető fontosságú körülmény a jó glikémiás kontroll elérése érdekében. Az orális antidiabetikus kezelés perzisztenciájáról hazai adatokkal nem rendelkezünk. Vizsgálatunk során az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisának felhasználásával a leggyakoribb kezdő orális antidiabetikus terápia, a metformin, a szulfonilurea, illetve a metformin+szulfonilurea kombinációs kezelés perzisztenciáját elemeztük 2007–2009 között. Adatainkat összevetettük a kardiovaszkuláris prevencióban gyakran használt egyéb terápiák (statinok, clopidogrel) perzisztenciájával.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

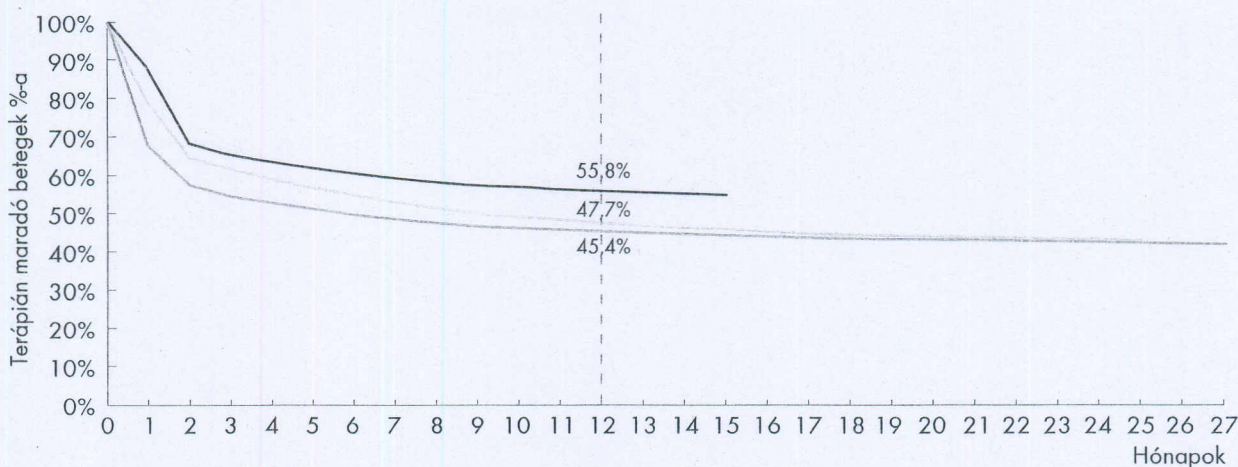
A vizsgálatba 2007. január 1. és 2009. március 31. között (27 hónap) újonnan orális antidiabetikus terápiát (metformin vagy szulfonilurea, illetve metformin+szulfonilurea) kezdő betegeket vontuk be, az OEP Intézményi Adattárházában található adatok felhasználásával (OEP-engedély száma: 44-p-82/2010). A vizsgálatba bevont betegek (n=256.384) 2006. január 1-je óta nem váltottak ki orális antidiabetikumot, illetve inzulint, tehát elsőként antidiabetikus terápiát kezdő populációként értelmezhetők. A szulfonilureák csoportján belül vizsgáltuk a „modified release” készítmények és a hagyományos szulfonilureák perzisztenciáját. A metformin készítmények között néhány egyedi kiserelés perzisztenciáját külön meghatároztuk. A vizsgálatba nem vontunk be olyan betegeket, akik a metformin vagy a szulfonilurea, illetve a kettő kombinációja kivételével más orális antidiabetikummal kezdték a diabétesz elleni gyógyszeres terápiájukat. A vénykiváltásokat minden beteg esetén 2010. március 31-ig követtük. A perzisztencia-görbékét a 27 hónap során kezdett kezelések zéró pontba „tolásával” alakítottuk ki. A perzisztencia számértékét minden esetben a kiin-

dulási populáció százalékában határoztuk meg (7). Perzisztensnek tekintettük a betegeket akkor, ha az adott gyógyszert a vizsgált időtartam alatt végig szedték (kiváltották), de akkor is, ha a kiindulási terápia mellett más orális antidiabetikum szedését vagy inzulin adását kezdték (add-on), s abban az esetben is, ha a kiindulási terápia cseréjére került sor (switch). Összességében ez azt jelenti, hogy perzisztensnek tekintettük azokat a betegeket, akik kezelésüket metforminnal, szulfonilureával vagy a kettő kombinációjával kezdték, s a vizsgálat időtartama alatt később bármilyen antidiabetikumot – akár inzulint – használtak (váltottak ki). Következésképpen nem-perzisztensnek minősítettük azokat a betegeket, akik a vizsgálati időtartam alatt az antidiabetikus terápiát megkezdték, majd később – figyelemmel a grace periódusra* is – semmilyen gyógyszeres antidiabetikus kezelésben nem részesültek.

A vizsgálatban szereplő gyógyszerek minden kiserelésére előzetesen külön-külön meghatároztuk, hogy az tipikusan hány napra elegendő egy betegnek. Ez alapján határoztuk meg, hogy az egyes kiváltott mennyiségek milyen hosszú ideig elegendőek a betegeknek. Grace* periódusként a nemzetközi irodalomban gyakran használt ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) kritériumok szerinti 180 napot alkalmaztuk (8). Folyamatosnak tekintettük a terápiát, ha a betegnek a vizsgált időszak vége előtt 180 nappal még volt gyógyszere (akár orális antidiabetikum, akár inzulin). Akkor tekintettünk egy beteget terápia-elhagyónak, amennyiben az utoljára kiváltott gyógyszer mennyiség elfogyott a korábbi dozírozást alapul véve, s még további 180 napig nem történt ismételt gyógyszerkiváltás. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiknek „negatív” vénykiváltásuk volt (technikai jellegű művelet, a recept sztornózáása vagy korrekciós okok miatt), esetükben ugyanis nem lehetett a gyógyszerfelhasználást megfelelően becsülni. Tekintettel arra, hogy inzulinterápia esetén az adagolás nem becsülhető az orális antidiabetikumok esetében leírt módon, az inzulinterápia végét a következőképpen határoztuk meg: egyetlen

*GRACE PERIÓDUS (GRACE PERIOD): TÜRELMI IDŐSZAK (LEGFELEBB ENNYI „HALADÉKOT” KAP A BETEG AHHOZ, HOGY ÚJRA KEZDJE SZEDNI A GYÓGYSZERT – S AKKOR MÉG PERZISZTENS SZEDŐNEK MINŐSÜL).

1. ÁBRA: A METFORMIN- ÉS/VAGY SZULFONILUREA-TERÁPIA PERZISZTENCIÁJA (BETEGEK SZÁMA: METFORMIN 115.426, SZULFONILUREA 125.362, METFORMIN+SZULFONILUREA 15.596)



		— metformin+szulfonilurea		— metformin		— szulfonilurea					
HÓNAP		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
METFORMIN	BETEGSZÁM	15.596	10.606	9620	9062	7754	6752				
+ SZULFONILUREA	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	412	206	106	56	56				
METFORMIN	BETEGSZÁM	115.426	74.828	65.670	59.506	47.826	38.154	31.362	24.564	17.964	
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	78	3374	2168	1352	832	382	234	162	82	
SZULFONILUREA	BETEGSZÁM	125.362	71.990	64.092	59.706	51.700	44.136	37.402	30.306	22.598	17.128
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	3552	1630	916	562	352	192	80	84	46

kiváltás esetén itt is az általunk előzetesen meghatározott, tipikusnak tekinthető értéket használtuk. Több kiváltás esetén mindig megbecsültük, hogy a beteg naponta átlagosan mennyi gyógyszert használt fel, és ennek alapján határoztuk meg, hogy az aktuális kiváltása mennyi időre lehetett elegendő.

Az antidiabetikum-terápiák tartamát statin és clopidogrel terápiák perzisztenciájával hasonlítottuk össze, mindkét esetben 180 napos grace periódust alkalmaztunk. A statinok esetén csak azok a betegek kerültek be az elemzésbe, akiknek a számított napi adagja 1 (±0,25) tablettát volt. Az első kiváltásnál minden betegnél napi 1 tablettát feltételeztünk, a továbbiakban a napi adagot a kiváltott mennyiségek és a két kiváltás között eltelt idő alapján becsültük. Amennyiben ezzel a módszerrel számított napi adag alatta maradt, illetve felülmúlta a napi 1 tablettát (±0,25) adagot, a beteget kizártuk a vizsgálatból (elégtelen kezelés, illetve kettős statinkezelés lehetőségére utaló adat miatt). Ugyancsak kizárásra kerültek azok a betegek, akik közgyógyellátás terhére váltottak ki statinkészítményt. A clopidogrel esetén külön analizáltuk azokat a betegeket, akiknél a clopidogrel terápiát megelőzően (vagy legfeljebb 30 nappal azt követően) perkután koronária intervenció (PCI) történt, illet-

ve azokat, akiknél ilyen beavatkozás a terápia időtartama alatt nem történt. A vizsgálatban szereplő gyógyszerek minden kiszerezésére előzetesen külön-külön meghatároztuk, hogy az tipikusan hány napra elegendő egy betegnek. Ennek alapján határoztuk meg, hogy az egyes kiváltott mennyiségek milyen hosszú ideig elegendőek a betegeknél. A statinok és a clopidogrel esetén is figyelembe vettük a hazánkban forgalmazott valamennyi készítmény valamennyi kiszerezését. Nem-perzisztensnek csak azokat a betegeket tekintettük, akik a vizsgálat tartama alatt – figyelemmel a 180 napos Grace periódusra is – bármely statin, vagy bármely clopidogrel szedését (kiváltását) abba hagyták. A statinok és a clopidogrel perzisztencia-görbéinek alakulását – az orális antidiabetikumok vizsgálatával megegyezően – 27 hónapos megfigyelési periódusban analizáltuk.

A perzisztenciát az RxTarget Kft. által kifejlesztett matematikai algoritmus segítségével határoztuk meg. A terápiahossz-adatokat Kaplan–Meier-görbék segítségével ábrázoltuk. Egyes esetekben a Kaplan–Meier-görbék a vizsgálat teljes tartamát nem ölelik fel, azok csak résztartam alatti perzisztencia alakulást szemléltetnek. Ennek az a magyarázata, hogy az OEP adatvédelmi okokból eredően csak összesítve, s egyedileg

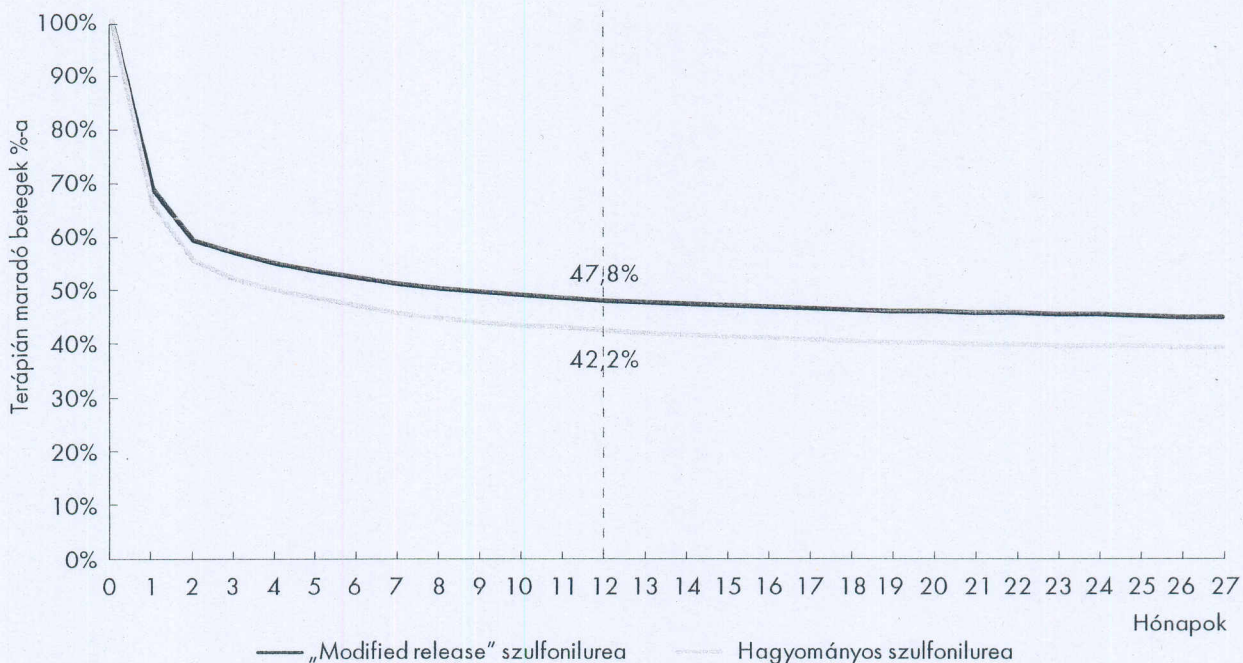
azonosíthatatlan módon bocsátotta az adatokat rendelkezésünkre. Abban az esetben, ha az adott hónapban 10-nél kevesebb beteg szerepelt az adatbázisban, akkor az „nincs adat”-ként jelent meg, miután 10-nél kevesebb beteg esetében már nem teljesült volna az azonosíthatatlanság adatvédelmi feltétele. Az adott gyógyszerrel folytatott terápia perzisztenciájának számszerű értékét (a perzisztens gyógyszerzedők arányát az adott kohorszban) a gyógyszerzedés megkezdését követő 12. hónapnál állapítottuk meg.

EREDMÉNYEK

A vizsgált periódusban (2007. január 1. és 2009. március 31. között) metformin monoterápiát kezdett 115.426 beteg, szulfonilurea monoterápiával indult 125.362 beteg, míg metformin-szulfonilurea kombinációs kezelést kezdett 15.596 beteg. A gyógyszeres kezelés perzisztenciája 2 hónap alatt 57-68%-ra esett vissza, majd az utánkövetés 12. hónapjában a perzisztencia az alábbiak szerint alakult: metformin terápia 47,7%, szulfonilurea terápia 45,4%, metformin+szulfonilurea terápia 55,8% (1. ábra).

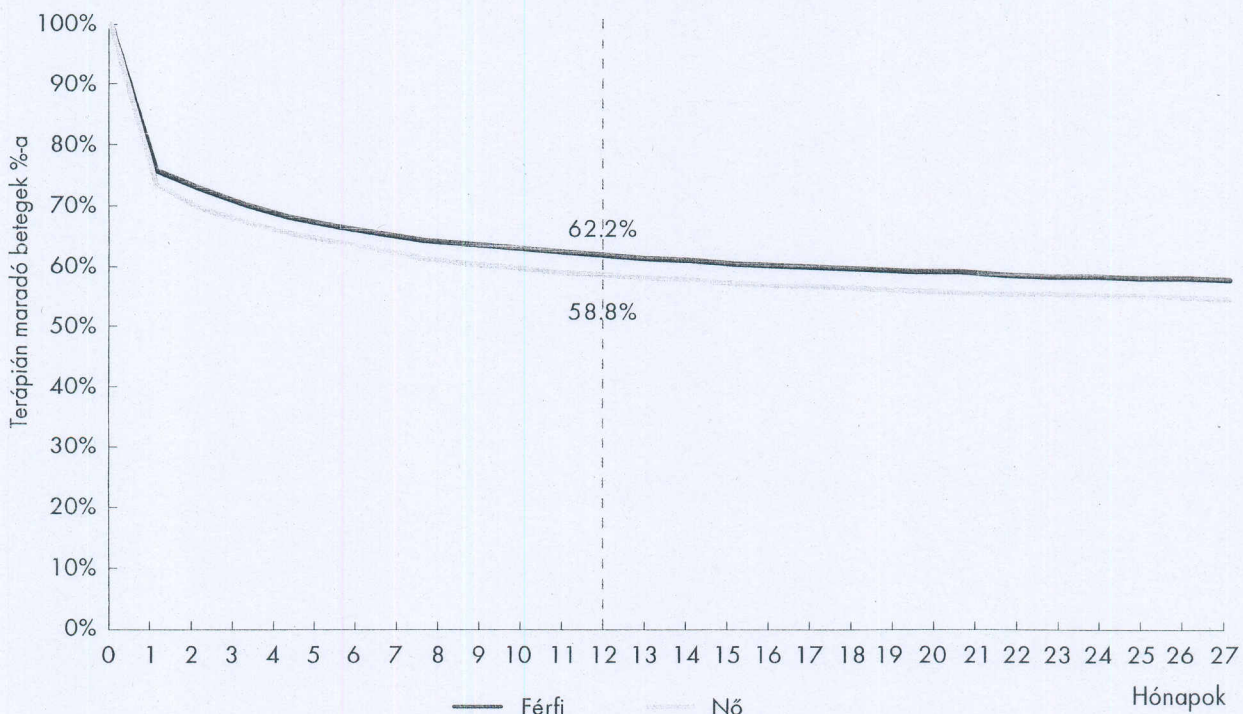
A szulfonilureák csoportján belül a „modified release” tablettákkal folytatott kezelés perzisztenciája a 12.

2. ÁBRA: A HAGYOMÁNYOS ÉS A „MODIFIED RELEASE” SZULFONILUREÁVAL FOLYTATOTT KEZELÉS PERZISZTENCIÁJA



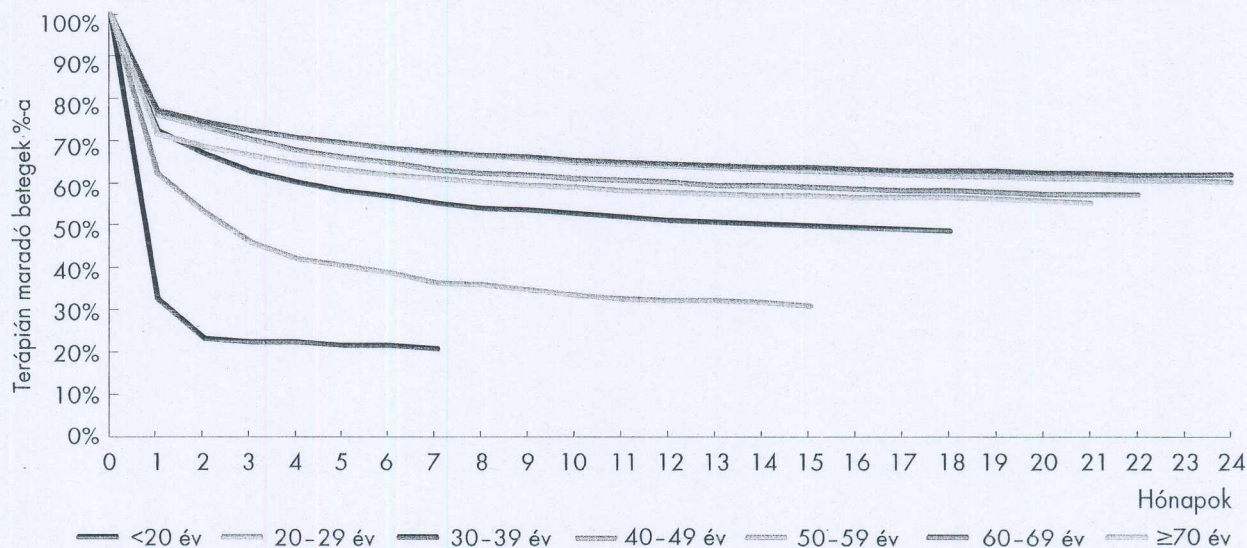
HÓNAP		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
„MODIFIED RELEASE” SZULFONILUREA	BETEGSZÁM	71.100	42.008	37.926	35.600	30.770	26.252	22.060	17.720	13.226	9784
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	1762	836	494	324	194	114	50	52	24
HAGYOMÁNYOS SZULFONILUREA	BETEGSZÁM	53.872	29.722	25.956	23.914	20.770	17.744	15.216	12.476	9296	7286
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	1762	792	418	242	160	78	32	32	22

3. ÁBRA: A MEFORAL 1000 MG 60 DB-OS KISZERELÉSEL FOLYTATOTT TERÁPIA PERZISZTENCIÁJA FÉRFIAK ÉS NŐK KÖRÉBEN



HÓNAP		0	3	6	9	12	15	18	21	24
FÉRFI	BETEGSZÁM	19.964	14.626	13.434	12.856	9966	7556	5876	4246	2602
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	506	214	108	88	34	16	18	<10
NŐ	BETEGSZÁM	22.388	15.744	14.464	13.708	10.820	8456	6632	4644	2770
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	532	270	144	104	36	24	16	<10

4. ÁBRA: A MEFORAL 1000 MG 60 DB-OS KISZERELÉssel FOLYTATOTT TERÁPIA PERZISZTENCIÁJA KÜLÖNBÖZŐ ÉLETKORI TARTOMÁNYOKBAN



		HÓNAP	0	3	6	9	12	15	18	21	24
<20 év	BETEGSZÁM		218	50	46						
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA		<10	<10	<10						
20-29 év	BETEGSZÁM		898	472	360	318	220	178			
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA		<10	64	16	12	<10	<10			
30-39 év	BETEGSZÁM		2614	1742	1508	1398	1086	816	614		
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA		<10	106	36	14	16	<10	<10		
40-49 év	BETEGSZÁM		6344	4612	4170	3938	3090	2378	1852	1320	
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA		<10	186	84	28	20	10	<10	<10	
50-59 év	BETEGSZÁM		13.882	10.284	9576	9170	7158	5534	4372	3156	1930
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA		<10	300	154	100	68	24	16	10	<10
60-69 év	BETEGSZÁM		11.396	8438	7854	7524	5966	4600	3580	2484	1516
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA		<10	236	122	52	48	16	10	<10	<10
≥70 év	BETEGSZÁM		7000	4772	4384	4180	3242	2488	1938	1398	
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA		<10	144	72	46	38	10	<10	<10	

hónapnál valamelyest jobb volt, mint a hagyományos szulfonilureákkal végzett terápiáé (47,8 vs. 42,2%) (2. ábra).

A Meforal 1000 mg 60 db-os kiszere- léssel folytatott terápia perzisztenciája a 12. hónapnál jelentősen jobb volt (60,4%), mint az összehasonított méfordin terápiaé (47,7%). A Meforal 1000 mg 60 db-os kiszere- lés- sel végzett kezelés perzisztenciájában érdemi nemek közötti különbség nem mutatkozott (férfiak: 62,2%, nők: 58,8%) (3. ábra). A Meforal 1000 mg 60 db-os kiszere- lés- sel folytatott terápia perzisztenciája a 40-70 éves korú betegek körében volt a legjobb, mind 70 év felett, mind 40 év alatt a perzisz- tencia csökkent (4. ábra).

A vizsgált időszakban PCI+clopidogrel terápiaiban részesült 20.697 beteg, míg PCI nélkül clopidogrelt kapott 50.422 beteg. Statinterápiát kezdett 607.422 beteg, az elemzésből kizár- tunk 158.849 (26,1%) beteget, felté- lezett elégtelen vagy kettős kezelés miatt, egyéb okok (közgyógyellátás,

ezetimib monoterápiával indított keze- lés) következtében 41.250 (6,8%) bete- get, így az értékelés során végül 407.323 beteg adatát vettük figyelem- be. Az antidiabetikum terápia 12 hóna- pos perzisztenciája jobb volt (45,4- 55,8%), mint a statinterápiáé (26,3%), míg a PCI-ben nem részesült betegek clopidogrel terápiajának perzisztenciá- ja hasonló értéket mutatott (48,8%). Egyedül a PCI-ben részesült betegek clopidogrel terápiajának perzisztenciá- ja haladta meg (73,2%) a vizsgált orális antidiabetikumokét (5. ábra).

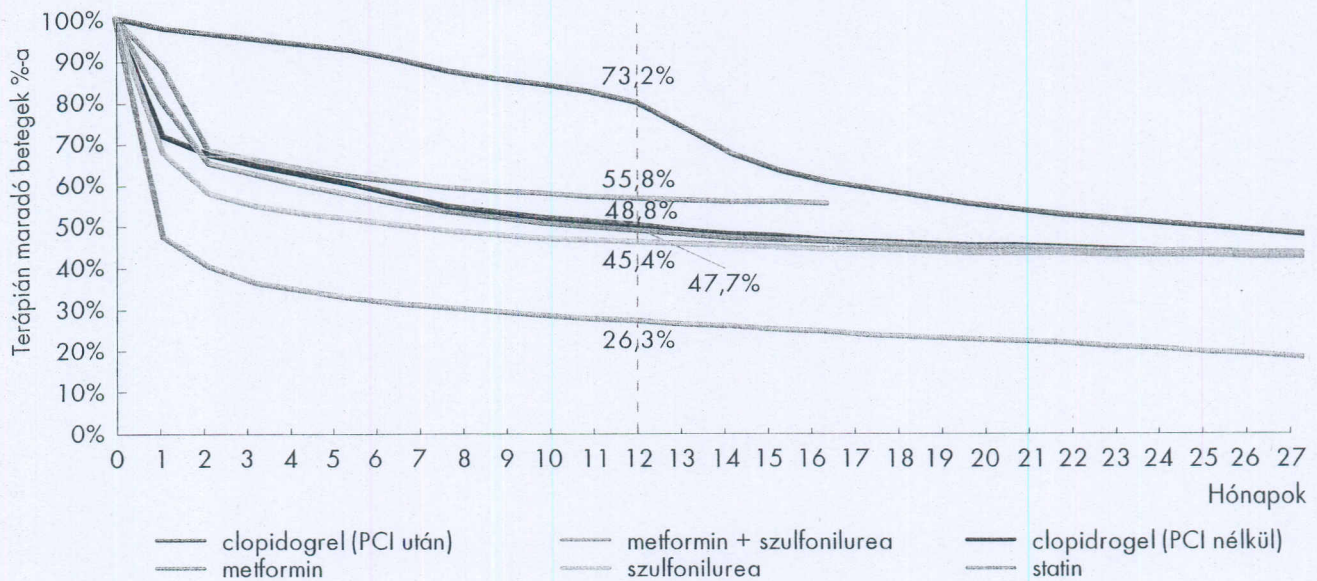
MEGBESZÉLÉS

Adataink arra utalnak, hogy a vizsgált orális antidiabetikumokkal történt ke- zelés egyéves perzisztenciája 45,4- 55,8% között volt, ami számottevően meghaladta a statinterápia perzisz- tenciáját, de elmaradt a koronária- intervencióban részesült betegek clo- pidogrel-terápiajának perzisztenciája mögött.

Vizsgálatunk jellege nem szolgáltattha- tott adatokat arra nézve, hogy milyen tényezők állhatnak a perzisztencia gör- bék alakulásának hátterében, e téren csak feltételezésekre szorítkozhatunk. Különösen fontos diabetológiai vonat- kozás, hogy perzisztencia adatot minősí- teni a glikémiás kontroll ismerete nél- kül nem helyes. Ugyanakkor hangsú- lyozni kell, hogy tanulmányunkban az orális antidiabetikumok ún. teljes per- zisztenciáját vizsgáltuk megadott kez- dőterápiák esetén. Ez azt jelenti, hogy nem-perzisztensnek csak azokat a betegek minősítettük, akik a követés ideje alatt bármely antidiabetikum sze- dését abbahagyták (miután a kezdő antidiabetikum terápia bővítése, inzu- linra átállás, illetve a kezdő terápia fel- cserélése nem számított kizáró okként – azaz ilyen esetben a betegek perzisz- tensnek minősültek).

Az orális antidiabetikum-terápia (met- formin és/vagy szulfonilurea) egyéves perzisztenciája (45,4-55,8%) megdöb- bentően alacsonynak bizonyult. Ez

5. ÁBRA: AZ ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK (METFORMIN ÉS/VAGY SZULFONILUREA), A CLOPIDOGREL ÉS A STATINOK PERZISZTENCIA-GÖRBÉJE (BETEGEK SZÁMA: METFORMIN 115.426, SZULFONILUREA 125.362, METFORMIN+SZULFONILUREA 15.596, STATIN 407.323, CLOPIDOGREL PCI-VEL 20.697, CLOPIDOGREL PCI NÉLKÜL 50.422). A 12. HÓNAPNÁL TALÁLT PERZISZTENCIA-ADATOK: CLOPIDOGREL PCI UTÁN 73,2%, METFORMIN+SZULFONILUREA 55,8%, CLOPIDOGREL PCI NÉLKÜL 48,8%, METFORMIN 47,7%, SZULFONILUREA 45,4%, STATIN 26,3%



HÓNAP		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
CLOPIDOGREL PCI UTÁN	BETEGSZÁM	20.697	19.825	18.980	17.669	16.289	12.100	9007	6835	5338	3988
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	277	385	300	1240	509	252	145	82	38
METFORMIN + SZULFONILUREA	BETEGSZÁM	15.596	10.606	9620	9062	7754	6752				
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	412	206	106	56	56				
CLOPIDOGREL PCI NÉLKÜL	BETEGSZÁM	50.422	33.805	30.166	26.644	24.935	22.756	18.910	15.137	12.062	9053
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	1482	1270	623	472	280	180	119	69	51
METFORMIN	BETEGSZÁM	115.426	74.828	65.670	59.506	47.826	38.154	31.362	24.564	17.964	
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	78	3374	2168	1352	832	382	234	162	82	
SZULFONILUREA	BETEGSZÁM	125.362	71.990	64.092	59.706	51.700	44.136	37.402	30.306	22.598	17.128
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	3552	1630	916	562	352	192	80	84	46
STATIN	BETEGSZÁM	407.323	139.576	99.754	79.605	60.871	43.598	30.590	21.699	13.008	3151
	NEM PERZISZTENS BETEGEK SZÁMA	<10	14063	3730	2238	1577	959	773	528	517	43

különösen igaz akkor, ha számba vesszük, hogy milyen szakmai indoka lehetett a gyógyszerzedés korai abbahagyásának. Elvileg lehetséges, hogy 2-es típusú diabéteszben az induló orális antidiabetikum elhagyhatóvá válik akkor, ha jelentős testsúlyvesztés kapcsán drámaian javul az anyagcsere-helyzet (9). A metformint ma használják „off-label” indikációban a policisztás ovárium szindróma kezelésében, ilyenkor nem ritkaság, hogy sikeres terhesség kapcsán vagy utána a metformin szedése elhagyhatóvá, illetve indokolatlanná válik (10). Végül előfordulhat 2-es típusú diabéteszben, hogy a renális funkciók gyors ütemű romlása miatt a korábbi antidiabetikumot el kell hagyni, s csak életmód-terápia elégséges lehet a megfelelő anyagcsere-egyensúly elérése érdekében (11). Ezek a körülmények azonban inkább elvi jelentőségűek, s valószínű, hogy a gyakorlatban csak rit-

kán fordulnak elő. Joggal feltételezhetjük tehát, hogy a megfigyelt nagyarányú perzisztencia-csökkenést ezek az orvosi körülmények nem magyarázzák, s a háttérben a beteg oldalán jelentkező körülményeknek nagyobb jelentősége van. Anyagi okok nem valószínűek, hiszen sem a metformin, sem a szulfonilurea nem tartozik az új, innovatív gyógyszerek közé. A tolerálhatóságot mindenképpen figyelembe kell venni, de nehéz elképzelni olyan körülményt, hogy egy adott gyógyszer nem kívánatos mellékhatása miatt a beteg a későbbiekben semmilyen antidiabetikus kezelésben ne részesüljön. A 2-es típusú diabétesz jelentőségének, a folyamatos és rendszeres gyógyszerzedés szükségességének figyelmen kívül hagyása (orvosi oldalról a kellő tájékoztatás elmaradása, illetve betegoldalról a negligencia lehetősége) a magyarázatok között mindenképpen felmerül.

A metformin egyik kiválasztott kiserelését (Meforal 1000 mg, 60 db-os) külön vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy ennek a terápiának az egyéves perzisztenciája jelentősen jobb volt, mint a metforminoké általában. E ténynek háttérben finanszírozási változások nem zárhatók ki, miután ez a kiserelés az adott periódusban végig támogatott maradt, míg más készítményeknél a támogatás változott, illetve megszűnt. Az életkori bontás szerint vizsgált perzisztencia görbék azt mutatták, hogy 40 év alatti és 70 év feletti betegek körében rosszabbak voltak az adatok, mint a 40-70 év közötti betegeké. Fiatalabb életkorban a terápiahűség mindig komoly gondot jelent, idős korban inkább a kontraindikációk megjelenése (veseműködés romlása, hipoxiás állapotok kialakulása) állhat a gyógyszerzedés elhagyása mögött. Egyébként a metformin elhúzódó kioldódású (extended release) formájával

történő kezelése adherenciája egy populációs vizsgálat eredményei szerint jobb volt, mint a hagyományos kioldódású formával történt kezelése (12). Feltűnő, hogy a vizsgálati periódus kezdetén a szulfonilureával kezelt betegek száma meghaladta a metforminnal kezeltét. Kétségtelen, hogy hazánkban szulfonilureával nagyobb tapasztalatot szerezhettek a gyakorló orvosok, mint metforminnal, ami hazánkban csak 1996 óta áll a betegek rendelkezésére. Ugyanakkor feltételezhető, hogy több mint tíz év után ennek a körülménynek már nincs jelentősége. Hazánkban jelenleg öt szulfonilurea készítmény érhető el, korszerűnek a gliclazid és a glimepirid tartható, a glibenclamid és a glipizid alkalmazása háttérbe szorul, a gliquidon adása egyedül csak társuló veseelégtelenség esetén jön szóba, miután eliminációja döntően hepatikus úton valósul meg (13). A szulfonilureák okozta hypoglykaemia, illetve testsúlygyarapodás szerepet kaphatott a pezisztencia görbék alakulásában (szulfonilurea terápia esetén találtuk a legrosszabb egyéves pezisztencia adatot [45,4%]). Metformin+szulfonilurea kezdeti terápiaiban viszonylag kevés beteg (n=15.596) részesült, pedig ezt a kombinációt hazánkban a háziorvosok is választhatják, miután mindkét készítmény szabadon, szakorvosi javaslat nélkül rendelhető. Nem vitás, hogy bizonyos betegcsoportban e kezelési formának helye van, de nem szabad szem elől téveszteni, hogy metformin mellé kettős kombinációban nemcsak

bázisinzulin, hanem tiazolidindion (ma csak pioglitazon), vagy inkretintengelyen ható készítmények (inkretinmimetikumok, DPP-4-gátlók) is választhatók. Nem biztos, hogy jó adatként értékelhető a metformin+szulfonilurea terápia vizsgálatunkban talált legjobb egyéves pezisztenciája (55,8%), mert a szulfonilureák merítik ki leghamarabb a bétasejtek funkcióját (14), s elég gyakori tapasztalat az, hogy a szakrendelésen megjelenő, metformin+szulfonilurea terápiaiban lévő betegeknek a rendelkezésre álló adatok már korábbi terápiaaváltás szükségességére utalnak. Adataink értékelése során két további körülményre érdemes figyelemmel lenni. Egyrészt az adatgyűjtés jellegéből adódóan csak a receptkiváltásokat tudtuk követni, ami értelemszerűen nem jelenti teljes biztonsággal azt, hogy a beteg a kiváltott gyógyszert ténylegesen be is vette vagy használta. Másrészt említésre méltó, hogy a 180 napos Grace periódus igen hosszú időszak ahhoz, hogy elég nagy biztonsággal megállapítható legyen egy beteg terápia-megszakítása. Az a beteg, aki az utoljára kiváltott gyógyszer mennyiség elfogyását követően fél évig nem váltott ki semmilyen orális antidiabetikumot, vagy inzulint, az nagyon nagy valószínűséggel teljes terápiaelhagyónak tekinthető. Az orális antidiabetikum-terápia pezisztenciáját tükröző adataink összességében véve megfelelnek a nemzetközi irodalomban közzétett eredményeknek, bár a közvetlen összehasonlítás nehézkes az eltérő populáció és a nem teljesen azonos módszertan miatt.

Rubin 2005-ben publikált, 25 tanulmányt összegző tanulmánya (15) szerint az orális antidiabetikum-terápia adherenciája 65-85% között mozog, egyes készítmények, illetve kezelési formák esetén ez a ráta mindössze 36-54%-nak adódott.

Felmérésünkben az orális antidiabetikum-terápia pezisztenciája – mások (16) adataihoz hasonlóan – számottevően jobb volt, mint a statinterápiáé. Ebben szerepe lehet annak a körülménynek, hogy a cukorbetegséget általában komolyabban veendő állapotnak tartják a betegek mint a lipideltéréseket. Az adatok háttérében azonban a cukorbeteg-gondozás terén elért fejlődés is állhat, amelynek egyik elemeként a cukorbeteg körében hosszú évek óta folytatott páciens-educáció komoly szerepet kaphatott. Ugyanakkor a pezisztencia-adatok számértékei arra is utalnak, hogy a cukorbeteg-educáció terén még sok teendő áll előttünk. Irodalmi adatok hívják fel a figyelmet arra, hogy a rendszeres kontroll, a tartós kezelés várható eredményének ismerete, a kezelés bonyolultságának csökkentése, a kevés mellékhatással rendelkező készítmények használatának előtérbe helyezése, a megfelelő ártámogatás alkalmazása nagyban növelheti az orális antidiabetikum-terápia pezisztenciáját. Kézenfekvő ezért, hogy ezekre a körülményekre komoly hangsúlyt kell fektetni a cukorbeteg-gondozás során (17, 18). Ugyanakkor az is igaz, hogy az adherenciát javító erőfeszítéseknek az eredményességéről egyelőre megbízható adatokkal nem rendelkezünk (19).

IRODALOM

- Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44–47.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
- A diabetes mellitus kóriszázása, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2009. (szerk: Jermendy Gy, írta: Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, et al.) *Diabetologia Hungarica* 2009; 17 (Suppl 1): 5–67.
- Jermendy Gy. Miért metformin? Mit metformin után? *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2010; 15: 233–236.
- Jermendy Gy. A 2-es típusú diabetesben szenvedők kezelése metformin-monoterápia után – a diabetológus/belgyógyász lehetőségei. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2009; 14: N7–12.
- Jermendy Gy, Ádány R, Balogh S, et al. Glycaemic control in 2-es típusú diabetesben. A magyar MULTI GAP vizsgálat cukorbeteg-alsocsoportjának analízise. *Metabolizmus* 2010; 8: 226–231.
- Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, et al. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007; 10: 3–12.
- Barron TI, Bennett K, Feely J. A competing risks prescription refill model of compliance and persistence. *Value Health* 2010; 13: 796–804.
- Buchwald H, Estok R, Fährbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248–256.
- Diamanti-Kandarakis E, Economou F, Palimeri S, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 192–198.
- Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 338–341.
- Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 338–342.
- Winkler G, Pogátsa G, Speer G, et al. A szulfonilurea-receptorstruktúrák és szerepük a differenciált szulfonilurea-kezelésben. *Diabetologia Hungarica* 2000; 8: 157–166.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. for the ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
- Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 5A): 27S–34S.
- Lamberts EJP, Bouvy ML, Souverein PC, et al. Long-term patterns of statin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus compared to long-term oral anti-diabetic medication patterns (abstract). *Diabetologia* 2010; 53 (Suppl 1): S365.
- Wens J, Vermeire E, Royen PV, et al. GPs' perspectives of type 2 diabetes patients' adherence to treatment: A qualitative analysis of barriers and solutions. *BMC Fam Pract* 2005; 6 (1): 20.
- Vermeire E, Hearnshaw H, Rätsep A, et al. Obstacles to adherence in living with type-2 diabetes: an international qualitative study using meta-ethnography (EUROBSTANCE). *Prim Care Diabetes* 2007; 1: 25–33.
- Vermeire E, Wens J, Van Royen P, et al. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003638, 2005.