Acta Pharmaceutica Hungarica 83. 13-27 2013

Beteg-együttműködés, módszertani kérdések és hazai vizsgálatok

DÓCZY VERONIKA, MÉSZÁROS ÁGNES*

Semmelweis Egyetem, GYTK Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet
H-1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7-9

Levelezési cím: meszaros.agnes@pharma.semmelweis-univ.hu

Summary

Dóczy, V., Mészáros, Á.: ***Adherence, methodology and studies in Hungary***

Adherence to therapies is a primary determinant of treatment success. Poor adherence has a negative impact on clinical benefits and therefore reduces the overall effectiveness of health care systems.

Numerous methods have been used in attempts to adequately assess patient adherence. The choice of a method for measuring adherence should be based on the usefulness and reliability of the method in light of the researcher's or clinician's goals, taking into account the advantages and disadvantages of the method.

The current paper aims to summarize the available measurement methods with their strengths and weaknesses and to present the published studies on adherence within the Hungarian population.

The evaluated survey results suggest the importance to improve patient adherence in Hungary.

Health care professionals, especially pharmacists have potential influence on adherence and patient's behaviour. It is hoped that this review will lead to help policy development and action to enhance adherence.

Keywords: *adherence, compliance, methodology*

Összefoglalás

A terápiák sikerességének egyik elsődleges meghatározó tényezője a beteg-együttműködés. A nem megfelelő adherencia csökkentheti a terápiák eredményességét, rontva ezáltal a egészségügyi rendszerek hatékonyságát.

A beteg-együttműködés több fajta módszerrel is mérhető. A megfelelő mérési technika kiválasztására – a vizsgálat céljának megfelelően – kívánatos figyelembe venni, hogy melyik a leghasznosabb és legmegbízhatóbb; az alkalmazhatóságot támogató és korlátozó jellemzők alapján.

Jelen áttekintő közlemény célja a különböző módszerek összefoglaló ismertetése, továbbá a hazai lakosság körében végzett beteg-együttműködést vizsgáló publikációk bemutatása.

A vizsgálatok eredményeit értékelve megállapítható, hogy Magyarországon szükséges a beteg-együttműködés javítása.

Az egészségügyi dolgozók, különösen a gyógyszerészek jelentős szerepet játszhatnak az adherencia, a betegek magatartásának befolyásolásában. Az összefoglaló egyben szeretne hozzájárulni a beteg-együttműködést érintő módszertani és gyakorlati kérdések területén a hazai egészségügyi rendszer hatékonyságának növeléséhez.

Kulcsszavak: *beteg-együttműködés, compliance, módszertan*

Bevezetés

A krónikus betegségek elleni küzdelemben egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak a beteg-együttműködés (adherencia) mértékének. A World Health Organization (WHO) éppen tíz éve, 2003-ban adott közre egy tanulmányt [1], melyben felhívja a figyelmet a helyes terápia alkalmazásának fontosságára.

Hazánkban azóta is növekvő számban jelennek meg publikációk, melyek a beteg-együttműködés definiálásával, egészség-gazdaságtani kapcsolatával foglalkoznak. Egyre több olyan vizsgálat lát napvilágot, ahol a beteg-együttműködés különböző mérőszámai kerülnek meghatározásra egy-egy terápia kapcsán.

A beteg-együttműködés fogalmának múltjára, fokozódó jelentőségére visszatekintve időszerűnek tűnik az eddigi tapasztalatok összegzése. Jelen összefoglaló közlemény célja tehát a beteg-együttműködés mérésének nemzetközileg is elismert módszereinek bemutatása magyarországi vizsgálatokon keresztül.

Fogalmak

A beteg-együttműködés, vagy adherencia kifejezéssel rokonságot mutatnak a compliance, a perzisztencia, vagy a konkordancia kifejezések. Az egyes kutatócsoportok, iskolák definíciói ezen területen nem egységesek, a közleményben a WHO meghatározását követjük az adherencia tekintetében. Ezek alapján az *adherencia* (beteg-együttműködés, angolul adherence) az „egyén egészségügyi szakemberrel egyeztetett ajánlásoknak megfelelő viselkedése a gyógyszerszedés, diéta és az életmódváltozás területén" [2, 3]. A beteg az egészségügyi dolgozókkal együtt, a gyógyítás folyamatá-

nak aktív részesévé kell, hogy váljon. A hatékony klinikai gyakorlat feltétele a szakemberek és a páciensek közötti megfelelő kommunikáció.

A compliance és a perzisztencia esetében az ISPOR (The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) megfogalmazását követjük. Korábban az adherencia helyett hazánkban is gyakrabban a *compliance* fogalmát használták, melynek jelentése engedelmesség, megfelelés. A WHO kiemeli a két fogalom közti különbséget: a betegek együttműködéséhez szükséges, hogy a beteg egyetértsen azokkal az ajánlásokkal, javaslatokkal, melyeket a kezelés során szükséges követnie. Az ISPOR szerinti meghatározásokban [4] a compliance (és a szinonimájaként használt adherencia) azt fejezi ki, mennyire tartja be a beteg a gyógyszerszedési előírásokat az adagolás ideje és gyakorisága, illetve a dozírozás tekintetében. A terápiahűség (compliance) egy adott időszakban vizsgálható, mértékét százalékban adják meg. Leggyakrabban használt mérőszáma az MPR (Medication Possession Ratio), mely a napokban kifejezett, vényre felírt gyógyszeradagok, és a két egymást követő vénykiváltás között eltelt

I. táblázat

A beteg-együttműködés módszertani lehetőségei (Forrás: Osterberg tanulmánya alapján [7] saját készítésű táblázat)

	módszer	az alkalmazhatóságot támogató jellemzők	az alkalmazhatóságot korlátozó jellemzők
1.	direkt		
1.1	közvetlen megfigyelés	pontos	a beteg viselkedésével megtéveszheti a vizsgálót, nem mindig kivitelezhető a napi gyakorlatban
1.2	gyógyszer- vagy metabolitszint mérése	abszolút objektív	az egyéni metabolizmust jellemző variációk
1.3.	biológiai markerek vérszint mérése	abszolút objektív, klinikai vizsgálatokban a placebo is mérhető	mintagyűjtés, költséges vizsgálatok
2.	indirekt		
2.1.	betegek megkérdezése, önkitöltős kérdőíves felmérés	egyszerű, nem költséges, klinikai gyakorlatban az egyik leghasznosabb	hibás adatok veszélye nő a megkérdezések közti idő növekedésével, a betegek erősen torzíthatják az eredményeket
2.2.	orvos megkérdezésen alapuló felmérés	egyszerűen kivitelezhető	az orvos becslése torzíthatja az eredményeket
2.3	tablettaszámlálás	relatív objektív, mérhető, könnyű kivitelezhetőség	a beteg könnyen módosíthatja az adatokat
2.4	kiváltot receptek alapján történő elemzés	relatív objektív, egyszerre sok beteg adatai vizsgálhatók	a recept kiváltása nem feltétlenül jelenti a gyógyszer bevételét is
2.5.	a klinikai válasz értékelése	egyszerű, könnyen kivitelezhető	egyéb, adherencián kívüli zavaró tényezők hatásai (a farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságok egyéni eltérései)
2.6.	elektronikus monitorozó eszközök	pontos adatok, könnyen mérhető eredmények, információ a gyógyszerszedés mintázatáról	költséges eszközök, legalább egy prospektív vizit, az adatrögzítés nem feltétlenül jelenti a gyógyszer megfelelő alklamazását
2.7	élettani jellemzők vizsgálata	egyszerűen kivitelezhető	egyéb, adherencián kívüli zavaró tényezők hatásai (a farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságok egyéni eltérései)
2.8	önkitöltős betegnapló	segítségével optimalizálható a vizitek között eltelt időszak	a beteg könnyen módosíthatja az adatokat
2.9.	ápolási dokumentáció retrospektív áttekintése	könnyen kivitelezhető adatgyűjtés	csak a dokumentált adatok vizsgálhatóak

II táblázat

A hazai, beteg-együttműködést vizsgáló tanulmányok összefoglalása

	terápiás terület / gyógyszercsoport	a vizsgálat ideje / a vizsgált időszak	betegszám (fő)	módszer	adherencia határértékek	eredmények	egyéb jellemzők
[8]	cukorbetegség	1998-2004	38 855	retrospektív adatbázis elemzés	MPR > 80%	47,9%-49,2%	az adherenciát befolyásolót demográfiai jellemzők vizsgálata
[9]	cukorbetegség	2004	142	kérdőív, beteg megkérdezés	-	47,9% gyógyszer bevétel, 79,6% kiváltás	adhereciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[10]	cukorbetegség	2007-2009	256 384	retrospektív adatbázis elemzés, perzisztencia	grace periódus = 180 nap	12. hónap: 45,5% - 55,8%	együtt adott gyógyszerek, különbözőhatóanyagok hatásának vizsgálata
[11]	gyulladásos bélbetegség	2009	655	kérdőív, beteg megkérdezés	80%	21%	alternatív gyógymódok alklamazása, adherenciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[12]	magasvérnyomás	2011*	30	elektronikus monitorozó eszköz, kérdőív (beteg)	80%, MMAS-4 = 4 pont	95,10%	kérdőív validálása elektronikus eszköz segítségével
[13]	lipidszint módosítók	2005-2010	650	kérdőív, beteg megkérdezés	-	47%	attitűd vizsgálat, betegtájékoztatás hatása
[14]	lipidszint módosítók	2007-2009	459 034	retrospektív adatbázis elemzés, perzisztencia	60 ill 120 napos terápiás rés	23% (12 hónap, 60 nap) 27% (12 hónap, 120 nap)	demográfiai jellemzők, dózisok és az adherencia kapcsolatának vizsgálata
[15]	lipidszint módosítók	2010	2 332	klinikai válasz értékelése	LDL célérték	40%	gondozás alap-/szakellátásban, edukációs program
[16]	jóindulatú prosztata megnagyobbodás	2007-2009	87 670	retrospektív adatbázis elemzés, perzisztencia	grace periódus = 60 nap	22,3% (1 éves perzisztenica)	készítménycsoport / hatóanyag elemzés
[17]	hepatitis	2006-2008	39	ápolási dokumentáció elemzés	-	72%	demográfiai jellemzők és az adherencia kapcsolatának vizsgálata
[18]	antibiotikumok	2007	106	kérdőív, beteg megkérdezés	-	-	több ország összehasonlítása, kognitív jellemzők vizsgálata
[19]	csontritkulás	2002	1 067	kérdőív, beteg megkérdezés	-	a betegek 66%-a mindig beszedi a gyógyszert	demográfiai jellemzők, dózisok és az adherencia kapcsolatának vizsgálata
[20]	csontritkulás	2004-2010	223 068	retrospektív adatbázis elemzés, perzisztencia	MPR > 80%	54%	törési kockázat, beviteli forma
[21]	skizofrénia	2004-2005	909	kérdőív, beteg, orvos, hozzátartozó megkérdezése	-	53%	adhereciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[22]	skizofrénia	2008-2009	3 224	retrospektív adatbázis elemzés	1 évig perzisztens	23,4% és 27,2%	adagolási gyakoriság hatásának vizsgálata
[23]	COPD	2009-2010	170	kérdőív, beteg megkérdezés	MMAS pontérték ≥ 3	a betegek 58,2%-a	az adherenciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[24]	glaukóma	2001-2002	99	kérdőív, beteg megkérdezés	-	58%	adhereciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[25]	glaukóma	2009*	58	elektronikus monitorozó eszköz	adagolás időpontja ± 2 óra	77%	adhereciát befolyásoló tényezők vizsgálata

*a közlemény megjelenésének ideje
MPR: Medication Possession Ratio
MMAS: Morisky Medication Adherence Scale
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

napok számának hányadosa. A *perzisztencia* (persistence) arra a szakaszra vonatkozik, amely a folyamatos gyógyszerszedés időtartamát jellemzi, annak kezdetétől befejezéséig. A perzisztencia vizsgálatok során szükséges definiálni egy napokban meghatározott, ún. terápiás rést (permissible gap, grace-period), amíg megengedett a terápia átmeneti szüneteltetése.

További, a témában használatos fogalom még a *konkordancia* (concordance), mely egy viszonylag új keletű kifejezés, és leginkább az Egyesült Királyságban használatos. Definíciója az idők során átalakuláson ment keresztül. A konkordancia fogalma korábban főleg a konzultációs folyamatra fókuszált, amikor is a terápiás döntések során az orvos és a beteg között egyetértés alakul ki, egymás véleményének tisztelete és figyelembe vétele által. Manapság inkább tágabb értelemben használatos: a gyógyszerfelírástól és annak megbeszélésétől egészen a gyógyszerek beszedéséig tartó segítő, támogató magatartás is beletartozik [5].

A beteg-együttműködés mérésének módszertana

A beteg-együttműködés mértéke többfajta módszer segítségével is meghatározható, melyek közül az adott vizsgálat céljának legmegfelelőbbet szükséges kiválasztani. Nincs ugyanis egy olyan kiválasztott módszer, mely általánosan alkalmazható lenne bármilyen betegség vagy terápia adherencia vizsgálatára.

Az egyes módszerek csoportosítása többféle szempont szerint is történhet, az egyik legrégebb óta használt besorolás [6] szerint alapvetően a direkt és az indirekt mérések különíthetők el.

A *direkt módszerek* közé tartozik a terápia megfigyelése, a gyógyszerszint vagy metabolit koncentráció meghatározása vérben vagy vizeletben, vagy a gyógyszerekhez adott biológiai markerek detektálása a vérben. Az *indirekt módszerek* közé tartoznak a kérdőíves vagy önbevalláson alapuló betegmegkérdezések, a tablettaszámlálás, a kiváltott receptek arányának vizsgálata, a klinikai válaszok alapján történő értékelések, a gyógyszerelést elektronikusan monitorozó rendszerek, a fiziológiás markerek mérése és a betegnapló [7].

A legmegfelelőbb típus kiválasztásához figyelembe kell venni a vizsgálat célját, az alkalmazott terápia szükséges pontosságát, az elérhető forrásokat, a betegek terhelhetőségét, illetve az eredmények további felhasználását. Fontos az is, hogy az alkalmazott mérési technika megfeleljen az elfogadható megbízhatóság és validitás pszichometriai standardjainak. Általában több módszer együttes alkalmazásával juthatunk a legkiválóbb eredményre a beteg-együttműködés mértékének és jellemzőinek vizsgálatakor [1].

A módszerek jellemzői és a hazai vizsgálatok

A következőkben az egyes módszerek jellemzői, illetve az egyes vizsgálati lehetőségek alkalmazásának előnyei és hátrányai kerülnek részletes tárgyalásra *Osterberg* munkája [7] alapján. A tulajdonságok összefoglalását mutatja az *I. táblázat*. Az egyes módszereket hazai vizsgálatok példáival illusztrálva mutatjuk be, amennyiben készült ilyen típusú vizsgálat.

Jelen közlemény egyben összefoglalja a szisztematikus irodalomkeresés során fellelt hazai adherencia vizsgálatokat. A keresés során használt kulcsszavak a következők voltak: adherencia / adherence, compliance, perzisztencia / persistence, beteg-együttműködés, terápiahűség, magyar / hungarian / Hungary. A hazai adatbázisok közül a MATARKA és a MOB, a nemzetközi adatbázisok közül pedig a PubMed adatbázis 2001 – 2012 között publikált találatai kerültek feldolgozásra. A találatok között számos irodalmi áttekintő közlemény foglalkozott a beteg-együttműködés általános és speciális kérdéseivel. A magyar lakosságra vonatkozó vizsgálatokat teljességében feldolgozó tanulmány még nem született. Azok a publikációk kerültek beválogatásra, melyek kifejezetten a hazai populáció adherencia-készségével foglalkoznak. A vizsgálatok nem túl nagy számára való tekintettel egyéb szűkítési feltételt nem alkalmaztunk. A beteg-együttműködést elemző magyarországi vizsgálatokról összefoglalóan a *II. táblázat* ad képet, terápiás területek szerinti bontásban.

Direkt módszerek

A *direkt módszerek* segítségével mérhető legpontosabban az adherencia, használatuk azonban jellemzően igen költséges, kivitelezésük sokszor nehézségekben ütközhet.

1. A *közvetlen megfigyelés* a legpontosabb módszer, ugyanakkor a páciens viselkedésével (pl. a tabletta szájban történő elrejtésével, majd kidobásával) megtévesztheti a vizsgálatot végző személyt, továbbá ezen módszer alkalmazása nem praktikus a mindennapi gyakorlatban.

2. A *gyógyszer- vagy metabolitszint* mérése objektív eredményeket szolgáltat, bár a metabolizmus

egyéni eltérései miatt téves eredményt hozhat és igen költséges eljárás.

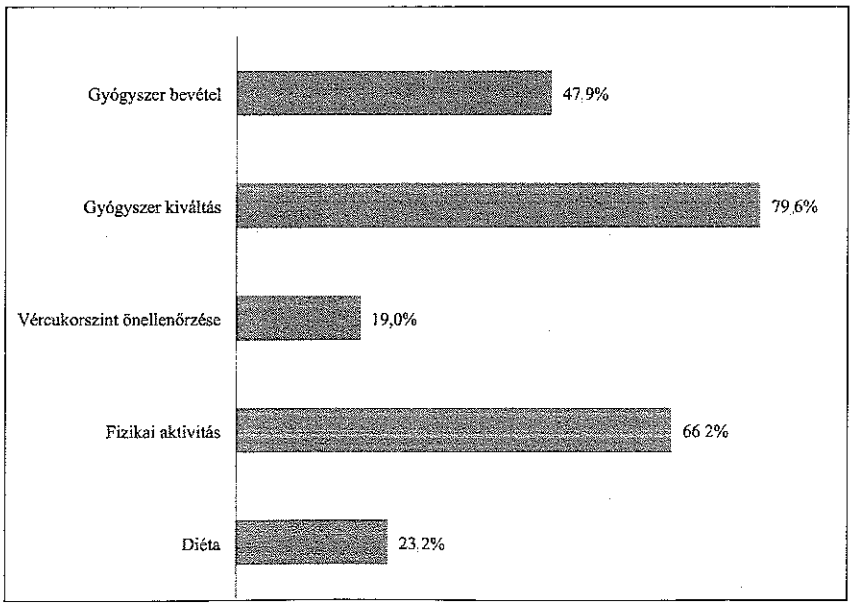
3. A *biológiai markerek vér- vagy egyéb testfolyadék szintjének mérése* szintén objektív módszer, klinikai vizsgálatokban a placebo mérésére is alkalmas. Hátránya, hogy kivitelezése a különböző testfolyadékok gyűjtésével, azok költséges vizsgálatával történik.

Indirekt módszerek

Az *indirekt módszerek* kivitelezése egyszerűbb és kevésbé költséges, ugyanakkor ezen módszerek használatakor számolni kell az eredmények torzítottságának lehetőségével, az esetek zömében a beteg-együttműködés túlbecslésével.

1. A *betegek megkérdezése, vagy az önkitöltős kérdőívekkel* történő adatgyűjtés egyszerű, alacsony költségigényű módszer, és az egyik leggyakoribb a klinikai gyakorlatban. Hátránya, hogy az eredmények torzítottsága erősen függ a betegektől, prospektív vizsgálatok esetében pedig a megkérdezések között eltelt idő növekedésével hibás adatokra tehetünk szert. Hazánkban is jellemző széleskörű elterjedtsége, az egyik legrégebb óta használt módszer. A terápiás területeket illetően vizsgáltak így cukorbetegeket, krónikus obstruktív tüdőbetegeket (COPD), csontritkulásban szenvedő, glaukómás betegeket, továbbá antibiotikumot vagy koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket szedő pácienseket és gyulladásos bélbetegségben szenvedőket.

Egy 2004-es adatgyűjtésű vizsgálatban [9] kérdőíves felmérés segítségével keresték a gyógyszerelési és egyéb életmódbeli együttműködés és az ezeket befolyásoló tényezők közti összefüggést a *2-es típusú cukorbetegek* körében. A 142 kérdőív válaszainak elemzéséből kiderül, hogy a kellőnél alacsonyabb az adherencia a diéta, a fizikai aktivitás, a vércukorszint önellenőrzése, a gyógyszer kiváltása és a gyógyszer beszedése esetében. Az együttműködő betegek arányát az egyes terápiás módok esetében az *1. ábra* foglalja össze. A gyógyszer kiváltás elmaradásának okaként több lehetséges választ is megjelölhettek a válaszadók. 55,2%-uknak még volt otthon a felírt gyógyszerből; 41,1%-a túl drágának ítélte a készítményeket; 34,5%-uk elfelejtette kiváltani; a betegek 17,2%-a túl sok gyógyszert szedett; 10,3%-uk nem tartotta hatásosnak; 6,9%-uk panaszkodott a mellékhatásokra; 3,4%-a nem érezte magát betegnek; 10,9%-ban egyéb okokat jelöltek meg. A gyógyszer megfelelő időben és mennyiségben történő bevétele a páciensek 47,9%-ra volt jellemző. A nem előírás szerinti bevétel okaként a következőket jelezték: 44,5%-ban elfelejtették; 16,2%-uknak a napi többszöri bevétel okozott problémát; 16,2%-ban nem érezték, hogy használna a gyógyszer; 12,2%-ban a mellékhatásokkal indokolták; 9,4%-ban a több gyógyszer alkalmazása miatt; 6,8%-uk jelölte meg a túl magas árakat; 5,4%-uk nem érezte magát betegnek; 4,1%-ban hallottak, olvastak rosszat a gyógyszerről; 4,1%-ban pedig egyéb okok miatt nem szedték megfelelően. A vizsgálat érdekessége, hogy a betegek megkérdezésén túl vizsgálták a háziorvosi viziteket és a gyógyszerkiváltásokat. Az eredmények alapján a rendszeres háziorvosi vizitek rendszeresebb recept beváltásokkal társultak ($p = 0,008$ és $\phi = 0,225$). Az életminőség értékei szignifikánsan befolyásolták a gyógyszer kiváltását ($p=0,027$) és bevételét ($p=0,035$).



1. ábra: Az adherencia mértéke a különböző terápiás javaslatok esetében 2-es típusú cukorbetegek körében (Forrás: a 2004-es felmérés alapján [9] saját készítésű ábra)

Egy 2010-ben megjelent tanulmány [11] a terápiás nonadherenciát, illetve a komplementer és alternatív gyógymódok alkalmazásának gyakoriságát vizsgálta hazai *gyulladásos bélbetegségben* szenvedők között. A multicentrikus vizsgálat keretében 655 beteg (Crohn beteg – CD; colitis

III. táblázat

A gyógyszeres nonadherencia betegek által megjelölt indokai gyulladásos bélbetegségben (Forrás: Lakatos és mtsai tanulmánya [11] alapján saját készítésű táblázat)

Ok	Gyakoriság
feledékenység	47,8%
túl sok / feleslegesnek tartott gyógyszer	39,7%
mellékhatásoktól való félelem	27,9%
túl gyakori adagolás	13,9%
túl bonyolult alkalmazási előírás	4,4%

ulcerosa – CU) vett részt a kérdőívek kitöltésében, a klinikai adatokat a kezelőorvos egészítette ki a betegdokumentáció alapján. Adherensnek tekintették azokat a pácienseket, akik saját bevallásuk alapján az előírt gyógyszerek több mint 80%-át vették be. A nonadherencia mértéke nem különbözött jelentősen a CD- és CU-betegekben: 20,9%-nak illetve 20,6%-nak adódott. A betegek terápiás együttműködés hiányának leggyakoribb okait a *III. táblázat* foglalja össze. A Crohn-betegekben a nonadherencia összefüggött a betegség fennállásának tartamával, valamint egy év után az utolsó szakorvosi vizit idejével (p = 0,019, OR: 2,13, 95% CI: 1,12–4,05). Az iskolázottsági szint, a megelőző reszekciós műtét, valamint az immunszupresszív szerek szedése ugyancsak befolyásolta a nonadherencia gyakoriságát, míg a betegség lokalizációja, viselkedése, a beteg dohányzási szokása, az 5-ASA-, illetve a szteroidhasználata nem. A terápiás előírások betartását szintén nem befolyásolta a gyógyszerek beviteli formája (per os/rectalis). Az egyidejűleg szedett gyógyszerek száma sem volt hatással az adherenciára. Logisztikus regressziós analízis alapján a magasabb iskolázottsági fok és a korábbi műtétek voltak azok a független tényezők, amelyek nonadherenciára hajlamosítottak, míg az utolsó szakorvosi vizit ideje és az immunszuppresszív gyógyszerek szedése erős, tendenciaszerű összefüggést mutatott. Colitis ulcerosában ezzel szemben a vizsgált tényezők egyike sem mutatott összefüggést az adherenciával. Az adott vizsgálati módszer hátránya természetesen, hogy mind alul-, mind túlértékelés lehetséges az önkitöltős kérdőíves felmérések esetében: a válaszok pontossága függ a beteg felfogóképességétől, a válaszok őszinteségétől, a kapott válaszok korrekt interpretálásától. A tanulmány másik limitációja, hogy nem alkalmaztak direkt módszert az adherencia megítélésére. Ugyanakkor jelen esetben a gyógyszerek csak kis hányadát lehetne monitorozni ilyen módon és a biológiai hasznosulás, a különböző szerek felszívódásának eltérő volta, a változó mértékű metabolizmus és kiválasztás miatt nehéz biztos kapcsolatot igazolni a vérben vagy a vizeletben mért gyógyszer-, illetve metabolitkoncentrációk és az adherencia között.

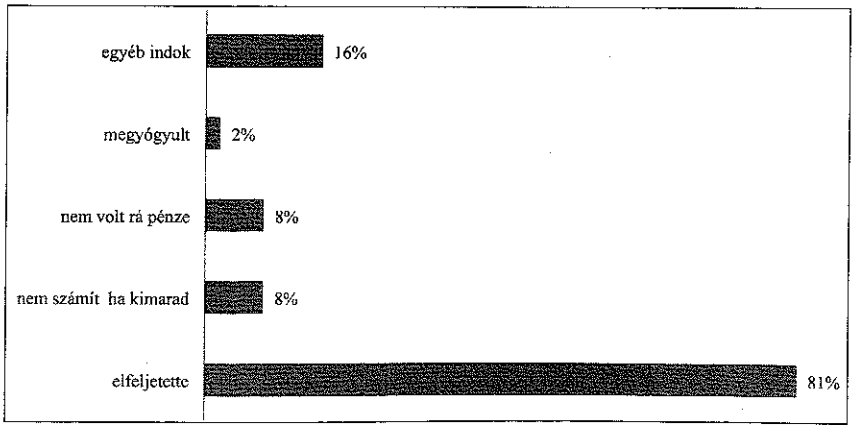
Egy 2012-ben megjelent tanulmányban [13] a sztatinterápia kapcsán azt vizsgálták, hogy milyen tényezők befolyásolják Magyarországon a betegek *lipidcsökkentő kezelésre* vonatkozó attitűdjét. Az attitűdvizsgálatot 2010-ben végezték. A telefonos megkérdezés során 650 fő, hazai reprezentatív minta adataiból születtek az eredmények. Elemezték a beteg-együttműködés tényezőit, a betegtájékoztatás valamint a háziorvosba vetett bizalom és a vele való elégedettség hatását, illetve az eltérő kezelési javaslatok hatását az adherenciára. Megvizsgálták a beteg tudatos, rendszeres gyógyszerszedésének és az orvos általi gyógyszerfelírás komolyan vételének hatását az adherenciára, a rendszeres koleszterinszint mérés hatását, továbbá a beteg saját meggyőződésének szerepét, az alternatív gyógymódokba vetett bizalom hatását és a gyógyszerváltás hatását a beteg adherenciájára. A kérdések közül kiemelve a betegtájékoztatásra vonatkozó eredményeket, a következő értékeket kapták: a mintában szereplő páciensek eltérő információkhoz jutottak orvosaiktól az első sztatinkészítmény rendelés során. A betegek 27%-a – saját bevallása szerint – azt a téves információt kapta háziorvosától, hogy csak egy darabig kell szedni a sztatin hatóanyag-tartalmú gyógyszert, amíg a lipidszintje „rendbe nem jön". Szakorvosi első felírás esetén a betegek 22%-a kapta ugyanezt a szakmailag helytelen utasítást. A betegek többsége ezzel együtt nem kapott olyan információt orvosától, hogy csak egy darabig kellene szednie a sztatinkészítményt: 71% szakorvosi illetve 61% háziorvosi felírás esetében. Ezek mellett megvizsgálták a helyes információ adásának gyakoriságát is. A betegnek felírt első sztatinkészítmény rendelése során a háziorvosok esetében a betegek 37%-a,

míg a szakorvosok által ellátott betegek esetében a betegek 38%-a mondta, hogy az orvostól olyan instrukciót kapott, ha elkezdi szedni a sztatinkészítményt, akkor azt ettől fogva „örökké" szednie kell. Az eredmények szerint összességében a betegeknek alig több mint harmada kapta meg azt a fontos információt, hogy a sztatin hatóanyag-tartalmú gyógyszert egész élete során szednie kell. A kutatás eredményei alapján javaslatok tehetők az egészségügyi szakszemélyzet kommunikációjára vonatkozóan a beteg-együttműködés javítása céljából.

Hat európai ország, köztük Magyarország lakosainak *antibiotikumokkal* kapcsolatos ismeretét, attitűdjét elemezte egy 2007-es pilot kísérlet [18]. A kérdőívet a patikában vagy háziorvosnál megjelenő betegnek egyénileg töltötte ki a gyógyszerész vagy az orvos. A kognitív rész az antibiotikumok alapvető ismeretéről szólt, az affektív az antibiotikumokhoz való viszonyról, a harmadik rész pedig a páciensek magatartásáról tartalmazott kérdéseket az antibiotikummal történő öngyógyszereléssel kapcsolatban. A hat ország közül a magyarokra kiemelkedően jellemző volt az antibiotikumokkal történő öngyógyítás. Az affektív részre vonatkozó kérdésekre szintén kimagaslóan pozitív válaszokat adtak a magyarok a többiekhez viszonyítva, vagyis, úgy gondolják, hogy az antibiotikumok erős szerek, jobban elvárják, hogy antibiotikumot írjanak föl számukra. Összességében az iskolai végzettség befolyásolta a magatartásra vonatkozó kérdések kognitív részeit. Az antibiotikumokkal történő öngyógyszerelés hajlandóságát elemezve a magyarok a második helyen szerepeltek, bár az otthon tartott antibiotikumok száma nem volt jelentős más országok lakosaihoz képest. Ennek magyarázata lehet, hogy Magyarországon ezen szereknek csak kis része kapható vény nélkül. A vizsgálat legfőbb limitációi, hogy eltérő volt az egyes országok vizsgálati populációjának összetétele és elemszáma, továbbá a vizsgált csoportok nem feltétlenül jelentették az egyes országok lakosságának reprezentatív mintáját.

A MOOT-COMP-1 tanulmány [19] *osteoporosisban* szenvedő 1067 beteg compliance-ét vizsgálta, a csontritkulás kezelését jelentő gyógyszeres és egyéb terápiák tekintetében. A reprezentatív minta kérdőíves adatgyűjtése 2002-ben történt. A betegek 95%-a állította, hogy orvosa gyógyszert javasolt betegségére, és 92%-a mondta azt, hogy szed gyógyszert csontritkulása miatt. Közülük 66%-a mindig beveszi, 31%-a ritkán és 1%-a gyakran nem veszi be saját bevallása szerint a csontritkulás kezelésére szolgáló készítményeket. Annak okaként, hogy miért nem vették be a gyógyszert - egyszerre több indok megjelölésének lehetőségével - a betegek 81%-a a feledékenységet, 8%-a a pénz hiányát említette okként, 8%-a gondolta, hogy nem számít, ha nem veszi be a gyógyszert, 2%-a pedig gyógyultnak érezte magát. A válaszok megoszlását a 2 *ábra* mutatja. A különféle indokok és a demográfiai változók között nem találtak szignifikáns összefüggést. Azok körében, akik feledékenységükre hivatkoztak, jellemzően nagyobb arányban találtak olyanokat, akik egyszer már elszenvedtek csonttörést. Azon betegek között, akik szerint van olyan zavaró tényező, ami miatt saját megítélésük alapján sem foglalkoznak betegségükkel a szükséges mértékben, legtöbbször (49%) a gyógyszer magas árát említették okként.

Egy 2009-es adatgyűjtésű vizsgálat [23] a *krónikus obstruktív* légúti megbetegedésben (COPD) szenvedők gyógyszerelési adherenciája és az azt befolyásoló tényezők közti összefüggést kereste. Az együttműködés mértékét a validált Morisky-féle adherencia skála (MMAS) alapján mérték. Keresztmetszeti vizsgálatban 170 fő adatait dolgozták fel, 58,2%-uk bizonyult terápiahűnek. A gyógyszeralkalmazás elmaradásának a feledékenységet és a „kezelés hatására rosszabb állapotot" jelölték meg okként a leggyakrabban. Az egyváltozós elemzés során a kor ($p \leq 0{,}001$), a EQ-5D kérdőív alapján meghatározott életminőség ($p = 0{,}001$), az aktuális dohányzási



2 ábra: A gyógyszerbevétel elmaradásának okai osteoporosisos betegek esetében (Forrás: A MOOT-COMP-1 vizsgálat [19] alapján saját készítésű ábra)

szokások (p = 0,004), a naponta COPD-re szedett gyógyszerek száma (p ≤ 0,001), azok adagolása (p ≤ 0,001) és a terápia költsége (p ≤ 0,001) mutatott kapcsolatot az adherenciával. A nem, a betegség súlyossága és a tüdő funkciók hatása nem volt szignifikáns. A többváltozós logisztikus regresszió analízis során független változóként szerepeltek a kor, az életminőség, az aktuális dohányzási szokások, a naponta COPD-re szedett gyógyszerek száma, azok adagolása és a terápia költsége. A COPD gyógyszerek költségein kívül mindegyik tényező szignifikáns kapcsolatban állt az adherenciával. Ezen változók együttesen 71,2%-ban magyarázták az adherencia varianciáját. Az idősebb kor magasabb fokú adherenciával járt együtt, míg a dohányzás negatívan befolyásolta a terápiahűséget. Fordítottan arányosan befolyásolta a naponta szedett gyógyszerek száma és adagolása az adherenciát. Annak ellenére, hogy a terápia költsége szignifikáns kapcsolatot mutatott az adherenciával, a költségek nagysága mégsem bizonyult az adherencia prediktorának a többváltozós elemzés során, ami magyarázható a társadalombiztosítás által nyújtott magas – átlagosan 90%-os – támogatási kategóriával. Az EQ-5D értékek negatívan befolyásolták az adherenciát, aminek indoklása a beteg nézőpontjából érthető meg: a gyógyszerek szedése alapvetően javíthatja a páciensek életminőségét és csökkentheti az exacerbációkat, a tüneteket azonban nem szünteti meg teljesen. Mindeközben a terápia rendszeressége megkövetel bizonyos életmódbeli változásokat és együtt jár a mellékhatások megjelenésével. Így azok körében, akiknek ezen változások és a mellékhatások megjelenése nagyobb negatívumot jelent, a gyógyszeres terápia felfüggesztése időlegesen javíthatja az életminőséget. A vizsgálat korlátai közé tartozik, hogy az önkitöltős kérdőívek eredményei gyakran felülbecsülik az adherencia mértékét.

Egy 2001-es vizsgálat [24] hosszú távon gondozott *glaukómás betegek* körében végzett felmérést a compliance-re vonatkozóan. A kutatócsoport által összeállított kérdőívet a véletlenszerűen kiválasztott 99 beteg szóbeli nyilatkozatai alapján az ambulancián szolgálatot teljesítő, felkészített ápolók töltötték ki. A cseppentési fegyelmet a betegek 42%-a nem tartotta be, minden esetben a kezelés elfelejtését jelölték meg az adagolás kihagyásának. Az életkor és a cseppentési fegyelem között szignifikáns összefüggést találtak: a 80-90 év közötti korcsoport majd háromnegyede nem az előírásnak megfelelően cseppentett. A gyógyszerek mellékhatása és a terápiahűség között is szignifikáns összefüggés volt kimutatható (p = 0,02): azok körében, akik észleltek valamiféle mellékhatást jellemzőbb volt a terápia elmaradása. A havi gyógyszerköltségek és a compliance között nem volt észlelhető kapcsolat. Az orvosi tájékoztatást a betegek 79%-a tartotta megfelelőnek, mégis az informáltság nem befolyásolta számottevően a cseppentési fegyelmet. Ezzel szemben a betegtájékoztatás hatékonysága és a cseppentési fegyelem között negatív szignifikáns összefüggést találtak (p < 0,001). A betegek iskolázottsága nem befolyásolta statisztikailag a cseppentési fegyelmet, a fizikai dolgozók között gyakoribb volt a jól kooperáló páciens. A publikáció nem tartalmaz információt a vizsgálat korlátairól.

2. A *megkérdezésen alapuló* adherencia vizsgálatok alanya lehet az orvos is. Ennek előnye, hogy egyszerűen kivitelezhető. A módszer egyik hátránya az eredmények torzítottsága, ugyanis az orvosok zömében túlbecsülik betegeik terápiahűségét.

A terápiás együttműködést 909 fő, *skizofréniával* kezelt beteg esetében vizsgálták, a kezelőorvost is célzó kérdőíves felmérés [21] segítségével 2004-2005-ben. A páciensek bevonása a reprezentatív eloszlást minél inkább megközelítő módon történt. Az önkitöltős kérdőívek két fő témában vizsgálták az együttműködési szokásokat: a gyógyszerszedés rendszeressége és a terápiás együttműködést befolyásoló tényezők kapcsán. Az elemzés különlegessége, hogy a betegek mellett megkérdezték a kezelőorvosokat és a hozzátartozókat is. A betegek 89%-a azt mondta, hogy gyógyszereit rendszeresen szedi, ugyanakkor a részletesebb kérdésekre már eltérő válaszokat adtak. 42 százalékuk ismerte le, hogy időnként nem tartja be az előírt javaslatot illetve saját elhatározásból abbahagyja a gyógyszer szedését. Az orvosok pácienseik 57%-áról tartották úgy, hogy saját elhatározásból abbahagyták a gyógyszer szedését. A hozzátartozók ugyanezt 54%-ban gondolták a betegekről. A pszichiáterek 70%-a szerint szükséges a beteget emlékeztetni a gyógyszerek beszedésére. Az orvosok szerint a betegek 58%-a feleslegesnek tartotta vagy abbahagyta a gyógyszer szedését, amikor jobban érezte magát. Ezzel szemben a páciensek 22% válaszolta azt, hogy csak olyankor veszi be a gyógyszert, amikor szükségét érzik. Az életmód és a függőséget okozó szerek befolyásoló hatását a kezeltek 20-30%-ában az együttműködés gátló tényezőjeként jelezték az orvosok. A felmérés korlátai közé tartozik, hogy csak olyan betegek kerültek beválogatásra, akik megjelentek a konzultációkon, így az eredmények felülbecslést mu-

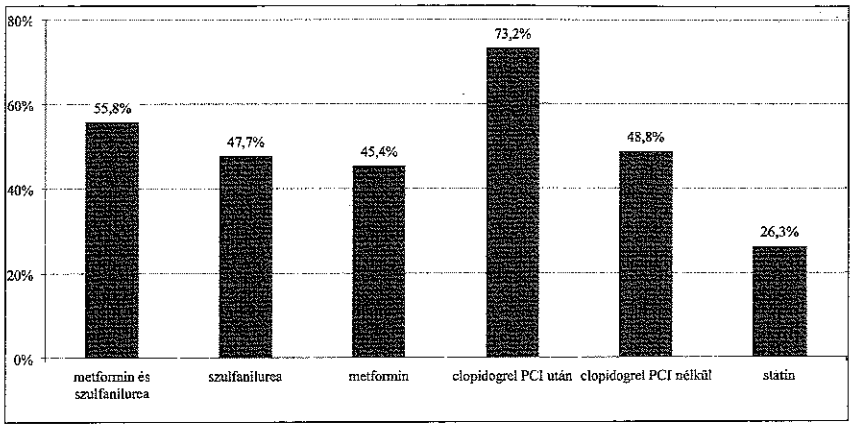
tathatnak, ugyanis a terápiát egészében elutasító páciensekről nincsenek adatok.

3. A *tablettaszámlálás* módszerét gyakran alkalmazzák fejlesztés alatt álló gyógyszerek klinikai vizsgálataiban. Előnye, hogy viszonylag objektív, mérhető és könnyen kivitelezhető. Hátránya ugyanakkor, hogy a betegek könnyen tudják módosítani az adatokat, például a tabletták kidobásával.

4. A *kiváltott receptek elemzése* azért előnyös módszer a perzisztencia vizsgálatára, mert relatíve objektíven és egyszerűen lehet egyszerre sok beteg adatait vizsgálni. Hátrányai közé tartozik, hogy a recept kiváltása nem feltétlenül egyezik meg a gyógyszer alkalmazásával, továbbá zárt gyógyszertári rendszer szükséges hozzá. Ezen módszer alkalmazásával hazánkban vizsgálták a cukorbetegek, skizofrén betegek, koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szedők, jóindulatú prosztata megnagyobbodásban szenvedők és osteoporoticus betegek gyógyszerkiváltási szokását.

Doró és munkatársai 1998 és 2004 közötti időszakra vonatkozóan vizsgálták az orális *antihiperglikémiás szerek* utilizációjában bekövetkező mennyiségi és minőségi változásokat, illetve elemezték a betegek terápiás adherenciáját [8]. Ez idő alatt 38 855 beteg részesült orális vércukorszintcsökkentő kezelésben a 430 ezer lakosú Csongrád megyében, és közel egy millió recept beváltás történt. 80%-nál kisebb MPR esetén tekintettek egy beteget non-adherensnek. Az adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisából nyerték és retrospektíven elemezték. Eredményeik alapján a vizsgált hét éves periódus alatt 76%-kal nőtt a felhasznált ezer főre jutó napi terápiás dózis. Az adherencia átlagosan 47,9% és 49,2% között mozgott, nők körében szignifikánsan ($p<0,001$) magasabb volt az értéke, mint a férfiaknál, 51,3% vs. 45,5%. A korcsoportok szerint elemezve a 60-79 éves korosztálynál volt megfigyelhető a legnagyobb fokú adherencia, míg a 30-39 évesek között a legkisebb. Az orális antidiabetikumot szedők száma a vizsgált időszakban növekedett, az éves prevalencia 2,88%-ról 4,32%-ra változott, így a kiváltott gyógyszerek mennyisége inkább ennek köszönhette gyarapodását, mintsem az adherencia fokozódásának. Összehasonlítva a monoterápiában és a kombinációs terápiában részesülők terápiahűségét, megállapítható, hogy a több készítményt szedők között jobb adherencia volt jellemző. Míg a csupán egy gyógyszerrel kezeltek esetében ez 40%, addig a többkomponensű terápiában részesülők esetében ugyanez 67%-ot tett ki. Feltételezhető, hogy ebben az utóbbi csoportban rosszabb a betegek egészségi állapota, így nagyobb a komplikációk eshetősége is, ami a pácienseket betegségük komolyabban vételére sarkallhatja, így jobb lehet a terápiás adherenciájuk is. A nők körében megfigyelhető magasabb együttműködési hajlandóság egybecseng a 2000-ben készült Országos Lakossági Egészségfelmérés [26] eredményeivel, ami szerint a háziorvosi látogatások valószínűsége a nők körében 30%-kal magasabb, mint a férfiak esetében.

Az orális *antidiabetikum-terápia* 2007-2009 közötti perzisztenciáját elemezte egy kutatócsoport és vetette össze a kardiovaszkuláris prevencióban használt egyéb szerek perzisztenciájával [10]. Az OEP adatbázisából nyert értékeket a leggyakoribb kezdő orális antidiabetikus terápia, a metformin, a szulfonilurea, illetve a metformin és szulfonilurea kombinációs kezelésekre nézve, 256 384 fős mintán elemezték. A két receptkiváltás között eltelt időt (grace-periódust) legfeljebb 180 napban határozták meg. A vizsgált periódusban 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 és szulfonilurea terápia 55,8%. A szulfonilureák csoportján belül a módosított hatóanyag-felszívódású tablettákkal folytatott kezelés perzisztenciája a 12. hónapnál valamelyest jobb volt, mint a hagyományos szulfonilureákkal végzett terápiáé (47,8 vs. 42,2%). A Meforal 1000 mg 60 db-os kiszereléssel folytatott terápia perzisztenciája a 12. hónapnál jelentősen jobb volt (60,4%), mint az összevontan értékelt metformin terápiáé (47,7%). A Meforal 1000 mg 60 db-os kiszereléssel folytatott terápia perzisztenciája a 40-70 éves korú betegek körében volt a legjobb, mind 70 év felett, mind 40 év alatt a perzisztencia csökkent. A vizsgált időszakban percutan koronária intervenció (PCI) utáni klopidogrél terápiában részesült 20 697 beteg, míg PCI nélkül klopidogrélt kapott 50 422 beteg. Sztatinterápiát kezdett 607 422 betegből a kizárási kritériumok alkalmazásával végül 407 323 beteg adatát vették figyelembe. Az antidiabetikum terápia 12 hónapos perzisztenciája jobb volt (45,4-55,8%), mint a sztatinterápiáé (26,3%), míg a PCI-ben nem részesült betegek klopidogrél terápiájának perzisztenciája hasonló értéket mutatott (48,8%).

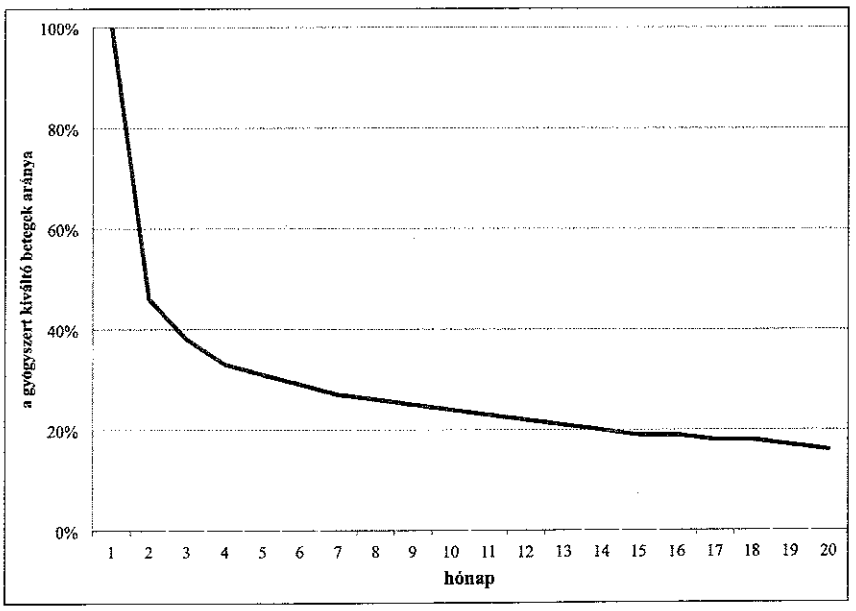


3 ábra: Az antidiabetikumok és kardiovaszkuláris prevencióban alkalmazott szerek perzisztenciája a 12 hónapban (Jermendy és mtsai munkája [10] alapján saját készítésű ábra)

Egyedül a PCI-ben részesült betegek klopidogrél terápiájának perzisztenciája haladta meg (73,2%) a vizsgált orális antidiabetikumokét. Összefoglalóan mutatja az egyes gyógyszercsoportok 12 hónapos perzisztencia értékeit a 3. *ábra*.

Egy 459 034 fős minta perzisztencia adatait feldolgozó vizsgálat [14] szerint megdöbbentő adatok láttak napvilágot. Az OEP adatbázisa alapján betegszintű adatok alapján követték a gyógyszerkiváltásokat 2007 és 2009 márciusa között *lipidszint csökkentő terápiát* kezdőknél. Az eredmények azt mutatják, hogy 60 napos grace periódussal számolva a betegek több mint fele (54%) a második hónapban már ki sem váltja a rendelt gyógyszert, egy év után pedig már csak a 23%-uk szedi, az adatokat a 4. *ábra* foglalja össze. Nem sokkal jobb a helyzet 120 napos grace periódussal elemezve sem: az egy éves perzisztencia 27%. A másodlagos prevencióban részesülők egy éves perzisztenciája lényegesen jobb a primer prevencióban részesülőkhöz képest (61% vs. 19%). Az egyes hatóanyagokat vizsgálva nincs nagy különbség a perzisztencia görbék alakulása között, míg az egyes dózisokra vonatkozó adatok között enyhe eltérés mutatkozott: a 20 mg-os tablettáké volt a legjobb, majd a 10 mg, 40 mg hatóanyag-tartalmúaké mind a szimvasztatin, mind az atorvasztatin esetében, illetve a 80 mg-os atorvasztatinhoz tartozó perzisztencia értékek az összes többinél rosszabbak voltak. Korcsoportonként nézve az idősebbek körében jellemzőbb a terápiahűség.

Egy 2011-ben megjelent tanulmány [16] *benignus prostata hyperplasiaban* szenvedők támogatással kiváltott G04C ATC csoportba tartozó gyógyszereit elemezte. Az OEP adattárházában található vényforgalmi adatok felhasználásával elemezték a 2007-2009 között újonnan terápiára állított páciensek egy éves perzisztenciáját. A 87 670 fős populáció több fajta terápiahűségét vizsgálták, ezek közül a ún. „kórkép-perzisztencia" alapján lehet következtetéseket levonni a teljes terápiás terület adherenciaviszonyaira. Ez egy készítménycsoport-szintű elemzés, a hatóanyagok differenciálása nélkül. Tehát nem számított terápia félbehagyásnak, ha a beteg a G04C ATC csoporton belül másik hatóanyagra tért át. A grace periódust 60 napban határozták meg. A gyógyszerkiváltási adatok alapján mindösszesen a páciensek 22,3%-a maradt a kezelésben a terápiakezdést követő első év végére, a többiek a 365 napos időszak során félbehagyták a kezelést. A betegek lemorzsolódása leginkább a kezelés első és második hónapjában jellemző. A bete-



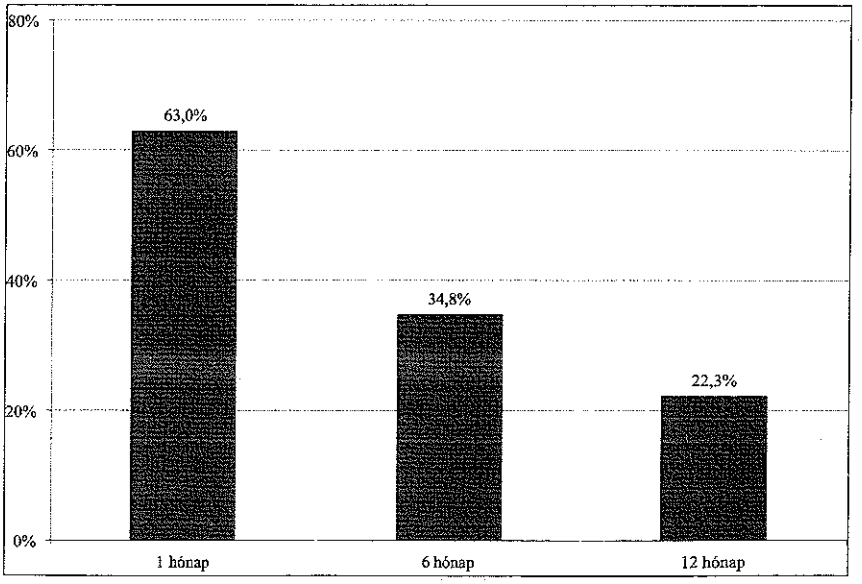
4 ábra: A lipidszintet csökkentő gyógyszerekre jellemző perzisztencia görbe 2007-2009 között (a perzisztencia vizsgálat [14] alapján saját készítésű ábra)

gek 37%-a egy hónap után hagyott fel a terápiával, hat hónap elteltével pedig már csak a páciensek szinte egy harmada váltotta ki gyógyszerét. Az egy éves perzisztenciaérték 22,3%, vagyis aki fél éven keresztül terápiahű maradt, nagyobb valószínűséggel volt kitartóbb, amint az az 5. *ábrán* látszik. Az elemzés statisztikai jellegéből kifolyólag az alacsony perzisztencia mögött meghúzódó tényezőket nem vizsgálták.

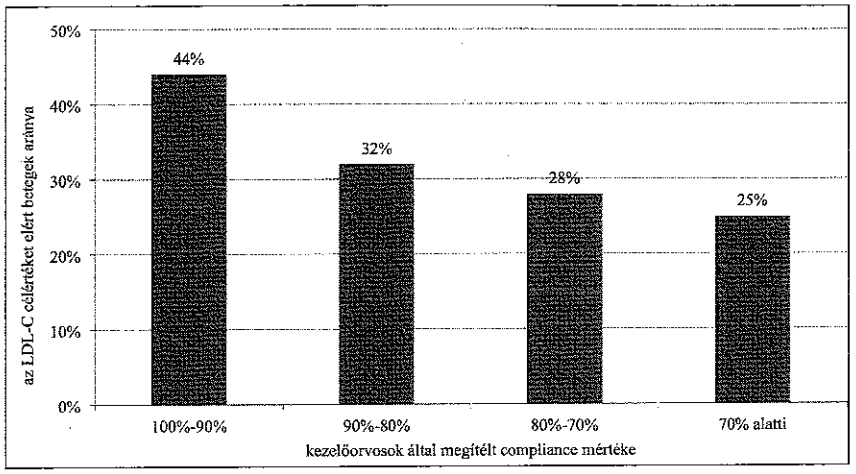
Egy 2012-ben megjelent közlemény [20] posztmenopauzális *osteoporoticus* női betegek körében vizsgálja az adherenciát. Az elemzésben a betegek terápiahűségét vizsgálták, illetve annak hatását a csonttörések kockázatára az OEP 2004-2010 között rögzített ellátási adatai alapján. A közlemény részletesen bemutatja a vizsgálat módszertanát: a betegkör meghatározására szolgáló beválasztási és kizárási kritériumokat, a elemzés időszak kezdetét és hosszát, a perzisztencia és törési kockázat vizsgálatok időtávját, továbbá az alcsoportokat. Meghatározásra kerültek a terápiát jellemző MPR-mutatók és az adott időszakban folyamatos kezelés alatt álló betegek aránya. A különböző betegcsoportokra jellemző terápiahosszokat a Kaplan–Meier-féle túléléselemzés során vizsgálták. A törési rizikót befolyásoló paraméterek azonosítására Cox arányos kockázati modellt alkalmaztak. A kezelés első évében az átlagos MPR: 57,9%; ($CI_{95\%}$: 57,7–58,0%). Ugyanebben az időszakban a perzisztenciaarány 32,4%; ($CI_{95\%}$: 32,2–32,6%). Mindezt jelentősen befolyásolja az alkalmazott terápia beviteli módja és a kezelés gyakorisága. A kezelés első évében az átlagos MPR: 41,5%–100% között szórt, míg a perzisztencia 18,8%-100% között alakult a fentiek szerinti csoportosításban, a különbségek a csoportok között szignifikánsak ($p < 0,05$). Mind a compliance-, mind a perzisztenciavizsgálatok a parenteralis beviteli mód kedvezőbb hatásait mutatták. A törések kockázatát szignifikánsan csökkentette a beteg-együttműködés javulása. Terápiahű betegeknek tekintették az MPR > 80% értékkel jellemezhető pácienseket. Esetükben a törési kockázat 43%-kal kevesebbnek adódott a nem terápiahű csoporthoz képest ($p < 0,05$).

Egy 2010-ben megjelent közlemény [22] a beteg-együttműködést befolyásoló egyik tényezőt, az adagolás – napi egyszer vs. napi kétszer – hatását elemzi terápia elhagyás kockázatára *skizofréniában* szenvedő betegek körében. A naturalisztikus vizsgálat 2008-2009 közötti finanszírozói adatbázisból származó aggregált gyógyszerkiváltási adatokon alapszik, a napi egyszeri szedésű Seroquel XR és a legalább napi kétszeri szedésű kvetiapin hatóanyagot tartalmazó készítmények skizofrénia BNO kóddal jelzett forgalmát hasonlította össze. Terápia elhagyóként voltak definiálva azok a betegek, akik a 2008. január és márciusa között terápiában részesültek, ugyanakkor 2009. május és július között nem kaptak N05A ATC csoportba tartozó gyógyszeres terápiát. Összesen 3224 beteg adatai alapján a napi egyszer szedők csoportjában a betegek 23,4%-a hagyta el a terápiát, míg a napi kétszer szedők 27,2%-a. A napi egyszeri terápia 13,9%-kal csökkentette a terápia elhagyás relatív kockázatát (χ^2 próba: $p = 0,017$), mely összességében 3,8% abszolút kockázatcsökkenést jelent (NNT = 26,5). A szerzők az elemzés korlátai között említik a rövid vizsgálati időszakot, a rendelkezésre álló adatok korlátozottságát, a szelekciós torzítás és egyéb zavaró tényezők hatását. Mindazonáltal a vizsgálat megerősíti azt a hipotézist, hogy a napi egyszeri gyógyszerszedés csökkenti a terápia elhagyás kockázatát a kvetiapint szedő skizofrén betegek körében.

5. A beteg kezelésre mutatott *klinikai válaszának értékelése* egyszerű és általában könnyen kivitelez-



5. *ábra: A benignus prostata hyperplasiaban szenvedő betegek perzisztenciaértékei különböző időpontokban (Forrás: Dankó és munkatársai vizsgálata [16] alapján saját készítésű ábra)*



6 ábra: Az LDL-C-célérték elérése és a kezelőorvosok által megítélt compliance mértékének kapcsolata (Forrás: MULTI GAP vizsgálat eredményei alapján [15] saját készítésű ábra)

hető adherencia vizsgáló módszer. Ugyanakkor számos egyéb faktor is befolyásolhatja a klinikai választ, mely zavaró tényezőként léphet föl.

A 2010. évi MULTI GAP (MULTI Goal Attainment Problem) vizsgálat során standardizált kérdőív segítségével 2 332 kardiovaszkuláris eseményen átesett beteg adatait dolgozták fel [15]. Közülük 1967 fő részesült valamilyen *lipidcsökkentő terápiában*. Egy új elem volt a korábbi, hasonló felmérésekhez képest, hogy a háziorvosoknak meg kellett becsülniük az adott betegük gyógyszerszedési hűségét. Eredményeikből látszik, hogy ahol a beteg a megítélés szerint legalább 90%-ban beszedte a gyógyszerét, ott az LDL-C értéke szignifikánsan ($p < 0,000$) alacsonyabb volt ahhoz képest, aki 70% alatt szedte a szükséges tablettát (2,74 ± 0,97 vs. 3,22 ± 1,1 mmol/l). A HDL-C- és a trigliceridszintekben nem tükröződött a gyógyszerszedés esetleges lazasága. A *6. ábrán* láthatóak szerint, a 2,5 mmol/l alatti LDL-C-célérték eléréséné összefüggés adódott, a 90% feletti hűség 43%-os elérhetőséget hozott a 70% beszedés mellett elért 27%-hoz képest. Jelen értékelés alapján a háziorvosok által kezelt betegek átlagosan 34%-a érte el az LDL-C-célértéket. A felmérésben 427 olyan beteg adatai is szerepeltek, akik orvosukkal együtt részt vettek egy edukációs programban. Az intenzívebb képzésben részt vevők 48%-a érte el a LDL-C-célérték alatti szintet, a többi beteg 37%-ához képest. A programban részt vevő, 313 szakorvos által kontrollált betegnél a célérték elérésének aránya 51,8% volt.

6. A gyógyszerelést *elektronikusan monitorozó eszközök* pontos, megbízható adatokat, könnyen mérhető eredményeket szolgáltatnak és segítségükkel megismerhető a beteg gyógyszerbevételi mintázata. Hátrányaik között említendő igen magas áruk és az, hogy a betegeknek szükséges részt vennie egy következő viziten, valamint az adatokat szükséges letölteni. Továbbá torzíthatja az eredményeket, ha a gyógyszer tényleges alkalmazása, illetve bevétele nem történik meg.

Egy pilot vizsgálatban önkitöltős kérdőíves és egy gyógyszerelést elektronikusan monitorozó készülék segítségével nyert adatokat elemezték *magasvérnyomás* elleni gyógyszert szedők körében [12]. 29 pácienst átlagosan 89 napig követtek és adherensnek tekintettek egy beteget, ha az előírt mennyiség legalább 80%-át beszedte. A gyógyszerek bevétele 95,1%-ban az előírásnak megfelelően történt, és 75,2%-ban a kellő időpontban. Összefüggés figyelhető meg a krónikusan szedett gyógyszerek száma és betegek együttműködése között: jobb adherenciát mutattak azok, akiknek több, mint 5 gyógyszert kell naponta bevenniük, mint akiknek kevesebbet. A gyakoribb adagolási frekvencia az adherencia csökkenésével járt együtt, míg a vérnyomás önellenőrzése jótékony hatással bírt a pontos gyógyszerszedésre. Az eredményeket összefoglalóan mutatja a *IV. táblázat*. A vizsgálat korlátai közül meg kell említeni a kis betegszámot, a beteg beválasztásból eredő torzításokat és elektronikus monitorozó készülék hátrányait.

Egy 2009-ben megjelent tanulmány *glaukómás betegek* körében a személyiségjegyek, a depresszió és napi egyszeri adagolású prosztaglandin analóg kezelés adherencia vizsgálatáról ír [25]. Az adatgyűjtés során 58 hosszútávon gondozott galukómás beteget vizsgáltak, akik már korábban travoprost kezelésben részesültek. Az adherenciát a Travalert adagolást segítő eszközzel mérték. A három hónapos adatgyűjtési időszak előtt minden páciens oktatásban részesült az eszköz használatát illetően. Adherens napnak tekintették, ha este 9±2 órakor történt a cseppentés. Az eredmények alapján a vizsgált időszakra nézve 77% volt a betegek terápiakövetése. A galukóma súlyossága, a szemészeti és egyéb szisztémásan alkalmazott gyógyszerek, a készülékkel való elégedettség, és a társadalmi-gazdasági tényezők nem voltak hatással a terápia pontos betartására.

IV. táblázat

Az átlagos adherencia mértéke a gyógyszerek száma, az adagolási frekvencia és a vérnyomás önellenőrzésének gyakorisága szerint [12]

	Betegek száma	Adherencia, a bevett gyógyszerek százalékában	Adherencia, a gyógyszerek megfelelő időben történő bevételének százalékában
Krónikusan szedett gyógyszerek száma			
kevesebb, mint 5	17	93,3	65,7
5 vagy annál több	12	97,6	88,6
Az adagolás gyakorisága			
naponta egyszer	15	98,4	91,1
naponta kétszer	9	92,9	60,4
naponta háromszor	5	88,4	54,3
A vérnyomás önellenőrzésének gyakorisága			
naponta	5	99,3	94,6
hetente néhányszor	9	94,3	73,1
hetente egyszer	8	95,8	71,1
<1x hetente	7	92,2	68

7. Az *élettani jellemzők,* mint például a szívritmus *vizsgálata* β-blokkolót szedők körében, egyszerűen kivitelezhető mérési módszer lehetne. Hasonlóan a klinikai válasz értékelésénél, itt is számos egyéb faktor befolyásolhatja még az adherencián kívül a terápia hatásosságát, mint az eltérő metabolizmus, rossz felszívódás, a kezelésre mutatott válasz hiánya.

8. A *betegnapló* vezetése segítségével optimalizálni lehet a vizitek között eltelt idő hosszát. Hasonlóan a beteg által kitöltött kérdőívekhez, az adatokat könnyen módosíthatja beteg. A páciensek általában túlbecsülik a rájuk jellemző együttműködési készséget.

9. További lehetőség még a betegek együttműködésének vizsgálata az ápolási *dokumentációk retrospektív áttekintése.* Előnyei között említhető a könnyen kivitelezhető adatgyűjtés. Hátránya azonban, hogy csak a dokumentációban feltüntetett adatok elemezhetők, továbbá nem biztos a feltüntetett gyógyszerek tényleges alkalmazása.

Erre példa a *hepatitis* fertőzötteket vizsgáló, 2010-ben megjelent tanulmány [17], mely a betegek interferon kezelésének jellemzőit veti össze intravénás kábítószer használók és egy korban, nemben egyező kontroll csoport között. Az adatgyűjtés retrospektív módon történt a 2006-2008 közötti betegdokumentációk áttekintésével egy hazai centrumban. A vizsgálat megállapítja, hogy a 36 kábítószer használó köréből 10 esetben szakadt meg a kezelés idő előtt különböző indokok miatt, ez szignifikánsan (p = 0,016) magasabb arányt jelent a kontrollcsoporthoz viszonyítva. A tanulmány szerint bár az eredmények korlátozottan általánosíthatóak a kis betegszám és a nem egységes betegdokumentációk utólagos feldolgozásából eredő pontatlanságok miatt, a kezelés adherenciáját rontó tényezőkre, mint például az absztinencia hiányának hatására, mindenképp nagyobb figyelmet szükséges fordítani.

Következtetések

Általánosan érvényes összefoglaló megállapításokat tenni a vizsgálatok alapján, eltérő módszertanuk, a különböző betegségek egyedi volta, a kezelési módok speciális jellegzetességei, az érintett betegcsoport változó létszáma miatt nem lehet, ugyanakkor néhány fontosabb következtetés levonható.

Az egyes vizsgálatok kivitelezésének ideje viszonylag nagy periódust ölel fel (2001-2010). A 2000-es évek elején készült elemzésekből [19, 24] levonható következtetések csak óvatosan értékelhetők, mivel számos terápiás területen változások történtek azóta a gyógymódok területén: a csontritkulás kezelésére a biszfoszfonát tartalmú gyógyszerek használata mára sokkal szélesebb körben terjedt el, a generikus készítmények megjelenése pedig alacsonyabb árszintjüknek köszönhetően megváltozott terhelést jelent a páciensek számára. Hasonló változások történtek a glaukóma kezelése terén is, a terápiában többfajta új készítmény is a mindennapi terápia részévé vált azóta.

A főbb népbetegségek mindegyik területét érintően – eltérő módszerek segítségével – készültek

felmérések. Egy jelentősebb terület viszont teljesen hiányzik a palettáról, ez pedig a daganatos betegségek. Ez a terület mind halálozás, mind betegségteher, mind pedig a gyógyszerkiadás szempontjából jelentős. Érdemes lenne megvizsgálni ezen szerekhez kapcsolódó beteg-együttműködési tulajdonságokat is.

Eltérő adatgyűjtési metódusok jellemzik az egyes felméréseket. Az orvos vagy beteg megkérdezésen alapuló módszerek, a jellegükből kifolyólag kisebb mintaszám analizálást teszik lehetővé: a néhány tíz főtől néhány száz főig terjedő betegpopulációt vizsgálnak. Ez alól kivétel a lipidszintcsökkentő gyógyszereket elemző publikáció [15], ahol a kezelőorvosok megkérdezésével egy 3000 főnél nagyobb csoport adatainak elemzésére nyílt lehetőség. A finanszírozói adatbázisból nyert adatok segítségével nagyobb populáció elemzése lehetséges, így akár több százezer beteg gyógyszerszedési szokásai is megfigyelhetőek. Ez krónikus, népbetegségnek tekinthető esetekben különösen hasznos, mint például a cukorbetegség [8, 10] vagy a kardiovaszkuláris megbetegedések [14].

A statisztikai kiértékelések leírása néhány közleményben [19, 24] nem eléggé pontos, ami az eredmények alapján levont következtetések érvényességét kérdőjelezheti meg.

Az adherencia mértéke tekintetében az eredmények diverz képet mutatnak. Ezen értékek a mérések különböző volta miatt nehezen vethetők össze egymással: míg a legalacsonyabb szélsőérték (22%) az OEP adataiból került meghatározásra retrospektív módon, nagy betegszámot vizsgálva [14], addig a felső szélsőérték (98%) egy gyógyszerelést elektronikusan monitorozó eszköz segítségével nyert adatokon alapszik [12]. Egészen másképp viselkednek a betegek egy klinikai vizsgálatban, mint a mindennapi élet adta körülmények között. Így például már csak annak a tudata is, hogy egy eszköz (pl. az MEMS – Medication Event Monitoring System / gyógyszerelési eseményt rögzítő rendszer) rögzíti a gyógyszer bevételét, általában nagyobb tudatossággal jár együtt a páciensek részéről, kevésbé felejtik el gyógyszereiket alkalmazni. Közismert, hogy az orvosok gyakran más együttműködési készséget feltételeznek pácienseikről, mint amit a betegek egy önkitöltős kérdőív esetén mondanak, ez a hazai vizsgálatokban is látszik [15, 21].

A terápiahűséget befolyásoló tényezőkről a kérdőíves felmérések eredményei adnak információt. Az adherenciát nehezítő okok sokfélék lehetnek, a különböző terápiás területek eltérő jellemzői miatt betegségenként más-más típusú problémák dominálnak. A páciensek feledékenysége, nem megfelelő betegségtudata, tájékozatlansága és anyagi okok szerepelnek a legtöbbször.

A vizsgálatok korlátairól, eredményeik, következtetések általánosíthatóságának limitáltságáról szintén eléggé különféle módon írnak a szerzők: az egészen precíz megfogalmazásoktól [22] az említés nélkülözéséig [24] terjed a kép.

Mindegyik elemzés tartalmaz összehasonlítást a nemzetközi eredményekkel, ezek részletes értékelésére a terjedelmi korlátok miatt nem kerül sor. Általában jellemző, hogy a krónikus megbetegedések esetében a hazai, nagy betegszámú vizsgálatok a nemzetközi vizsgálatokhoz képest roszszabb eredményeket, vagyis a betegek kisebb fokú együttműködését mutatják.

A legtöbb esetben a gyógyszerek elégtelen, hiányos adagolásáról szóltak a vizsgálatok, az antibiotikumokat elemző tanulmány ennek ellenkezőjére hívja fel a figyelmet a valódi szükség nélküli esetekben történő antibiotikummal való öngyógyítására [18]. Ez a gyógyszerek túlzott használatához vezethet, továbbá számos klinikai következménnyel járhat. A fertőzés ellenes szerek nem megfelelő használatakor fennáll a rezisztencia kialakulásának veszélye, így ezen szerek javaslat nélküli, nem-adherens alkalmazása kerülendő.

A lipidszintcsökkentő kezelés kapcsán végzett vizsgálatban [15] nem csak aktuális helyzetfelmérés történt meg, hanem egy intervenció, egy edukációs program hatásosságának elemzése is.

Legtöbbször a betegek megkérdezésén alapuló módszert [9, 11, 13, 18, 19, 23, 24], vagy a kiváltott receptek elemzését [8, 10, 14, 16, 20, 22] alkalmazták a hazai beteg-együttműködést feltérképező vizsgálatokban.

Összefoglalásként elmondható, hogy az egyes módszerek előnyeit és hátrányait áttekintve jól kirajzolódik, hogy azokat mikor, melyik betegség esetében, milyen céllal érdemes használni. Hangsúlyozandó, hogy az eredmények további hasznosíthatósága szempontjából fontos a megfelelő módszer kiválasztása. A helyes módszertani háttérrel rendelkező vizsgálatok segítségével jól feltérképezhető a beteg-együttműködés aktuális helyzete, az egyes betegségek, terápiás területek jellemző problémái. A helyesen kivitelezett felmérések eredményei rávilágíthatnak a beavatkozást igénylő pontokra.

Az adherenciával kapcsolatos ismeretek bővülése segítheti egészségügyi rendszerek hatékonyabb működését. A gyógyító munka eredmé-

nyességét nagyban befolyásolhatják az egészségügyi szakemberek, akik közül betegközpontú munkájuk révén kiemelendő szerepük lehet a gyógyszerek szakértőinek, a *gyógyszerészeknek*. Szaktudásuk birtokában a gyógyszerészek aktív részesei lehetnek a nagyszámú beteg-gyógyszerész találkozásnak, visszatérő páciensek esetében lehetőségük van a betegek nyomon követésére, személyes kapcsolatokon keresztül megismerhetik a beteg természetét. A gyógyszerészek előtt nagy lehetőség áll: a *gyógyszerészi gondozás* keretein belül jelentős mértékben hozzájárulhatnak a betegek együttműködésének javításához.

IRODALOM

1. http://www.who.int/entity/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf [2013. 02. 28] World Health Organization: Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003
2. *Haynes, RB*: Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Johns Hopkins University Press, Baltimore MD, 1979
3. *Rand, C. S.*: Am. J. Cardiol. *72(10)*, 68D-74D (*1993*).
4. *Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., Wong, P. K.* Value Health. *11(1)*, 44-47 (*2008*).
5. *Horne, R.*: Chest *130(1 Suppl)*, 65S-72S (*2006*)
6. *Gordis, L.*: Conceptual and methodological problems in measuring patient compliance. In: Haynes, R.B., Taylor, D.W., Sachett, D.L. (eds): Compliance in health care. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1979. pp. 23-43.
7. *Osterberg, L., Blaschke, T.*: N. Engl. J. Med. *353(5)*, 487-97 (*2005*).
8. *Doró, P., Benko, R., Kosik, E., Matuz, M., Tóth, K., Soós, G.*: Eur. J. Clin. Pharmacol. *61(12)*, 893-897 (*2005*).
9. *Hankó, B., Kázmér, M., Kumli, P., Hrágyel, Z., Samu, A., Vincze, Z., Zelkó, R.*: Pharm. World Sci. *29(2)*, 58-66 (*2007*)
10. *Jermendy, G., Wittmann, I., Nagy, I., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Katona, L., Paragh, G., Karádi, I., Merkely, B.*: Metabolizmus *8(4)*, 226-231 (*2011*).
11. *Lakatos, P. L., Czegledi, Z., David, G., Kispal, Z., Kiss, L. S., Palatka, K., Kristof, T., Nagy, F., Salamon, A., Demeter, P., Miheller, P., Szamosi, T., Banai, J., Papp, M., Bene, L., Kovacs, A., Racz, I., Lakatos, L.*: J. Crohn's Colitis. *4(3)*, 283-290 (*2010*)
12. *Doró, P., Benko, R., Czakó, A., Matuz, M., Thurzó, F., Soós, G.*: Int. J. Clin. Pharm. *33(4)*, 690-695 (*2011*).
13. *Csóka, I., Dankó, D., Soós, G., Molnár, M. P.*: Gyógyszerészet, *56(5)* 273-280 (*2012*).
14. *Merkely, B.*: Statin-adherencia primer és secunder prevencióban. Közös nevezőn - compliance, adherence a gyógyításban 2. http://www.medicalonline.hu/download.php?id=5450 [2011. 10.19.]
15. *Reiber, I., Paragh, G., Márk, L., Pados, G.*: Orvosi hetilap *152(21)*, 822-827 (*2011*).
16. *Dankó, D., Molnár, M. P., Piróth, C.*: Magyar Urológia *23(1)*, 7-12 (*2011*).
17. *Gazdag, G., Horváth, G., Szabó, O., Ungvari, G. S.*: Braz. J. Infect. Dis. *15(2)*, 163-166 (*2011*).
18. *Radosević, N., Vlahović-Palcevski, V., Benko, R., Peklar, J., Miskulin, I., Matuz, M., Papaioannidou, P., Sabo, A., Palcevska-Koceska, S.*: Pharmacoepidemiol. Drug Saf. *18(8)*, 691-696 (*2009*).
19. *Bors, K., Boros, E.*: Ca és Csont. *10(4)*, 124-131 (*2007*).
20. *Lakatos, P., Tóth, E., Lang, Z., Nagy, B., Szekeres, L., Takács, I.*: Lege Artis Medicinae KID. *2(4)*, 5-15 (*2012*).
21. *Bitter, I., Mészáros, Á.*: Psychiatria Hungarica. *21(6)*, 430-436 (*2006*).
22. *Kaló, Z., Józwiak-Hagymásy, J., Németh, A.*: IME. *9(5)*, 37-42 (*2010*).
23. Ágh, *T., Inotai, A., Mészáros, Á.*: Respiration. *82(4)*, 328-334 (*2011*)
24. *Volner, V., Incze, A., Milibák, T.*: Szemészet. *142(1)*, 51-55 (*2005*).
25. *Holló, G., Kóthy, P., Géczy, A., Vargha, P.*: J. Glaucoma. *18(4)*, 288-292 (*2009*)
26. http://www.egeszsegmonitor.hu/dok/kutatasi_jelentes_OLEF2000.pdf [2013. 02. 27.] Országos Epidemiológia Központ: Országos Lakosssági Felmérés, OLEF 2000

Érkezett: 2013. március 11.