

dr. Molnár Márk Péter

**A terápiamenedzsment-programok
létfogosultsága, eredményessége és
gazdaságossága**

Budapesti Corvinus Egyetem, Vezetéstudományi Intézet

Témavezető: dr. Bodnár Viktória, PhD

© dr. Molnár Márk Péter 2015.

Budapesti Corvinus Egyetem
Gazdálkodástani Doktori Iskola

**A terápiamenedzsment-programok
létfogosultsága, eredményessége és
gazdaságossága**

doktori értekezés

dr. Molnár Márk Péter

Budapest, 2015.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	11
1.1. A dolgozat célja	11
1.2. A témaválasztás indoklása.....	11
1.3. Kutatási előzmények	16
1.4. Téma a tudományterületek határán	18
Orvostudományi vetületek	20
Gyógyszerésztudományi vetületek.....	20
Közgazdaságtudományi vetületek	21
1.5. A dolgozat elméleti háttere és szerkezete	22
2. A beteg-együttműködéssel kapcsolatos elméleti háttér áttekintése	25
2.1. A beteg-együttműködés problémaköre a modern gyógyításban	25
2.2. Közvetlen és közvetett klinikai hatások.....	27
2.3. Közvetlen és közvetett gazdasági hatások a páciensek, finanszírozók és gyógyszergyártók szintjén	29
2.4. A beteg-együttműködés alapfogalmai	35
Compliance	37
Adherencia	38
Konkordancia	39
Perzisztencia	39
2.5. A beteg-együttműködést befolyásoló tényezők	40
Társadalmi és gazdasági tényezők	40
Terápiától függő tényezők	42
Betegtől függő tényezők	42
Az egészségügyi ellátástól, ellátórendszertől, ellátó személyzettől függő tényezők	43
A beteg egészségügyi állapotától függő tényezők.....	44
2.6. A beteg-együttműködést meghatározó tényezők hazai betegpercepció kutatásai alapján	45
Betegattitűdők sztatinterápiában Csóka et al. 2012-ben publikált kutatása alapján	46

Betegattitúdók a benignus prosztatabetegségek kezelésében Dankó és Molnár

2011-es kutatása alapján	48
2.7. A beteg-együtműködés mérésének lehetőségei	49
Prospektív mérési lehetőségek.....	50
Retrospektív mérési technikák	51
3. A beteg-együtműködés mértéke a nagy krónikus betegségek esetében külföldön és hazánkban.....	54
3.1. Magas vérnyomás	54
Háttér, epidemiológia.....	54
Nemzetközi kitekintés.....	55
Hazai adatok	59
3.2. Lipideltérések	62
Háttér, epidemiológia.....	62
Nemzetközi kitekintés.....	63
Hazai adatok	65
3.3. Cukorbetegség.....	69
Háttér, epidemiológia.....	69
Nemzetközi kitekintés.....	69
Hazai adatok	71
3.4. Benignus prosztata hipertrófia (BPH).....	73
Háttér, epidemiológia.....	73
Nemzetközi kitekintés.....	73
Hazai adatok	75
3.5. Pitvarfibrilláció	76
Háttér, epidemiológia.....	76
Nemzetközi kitekintés.....	77
Hazai adatok	78
3.6. Csontritkulás.....	78
Háttér, epidemiológia.....	78
Nemzetközi kitekintés.....	79
Hazai adatok	82
4. A beteg-együtműködés javításának lehetőségei	84

4.1.	Lehetséges beavatkozási pontok.....	84
	Társadalmi és gazdasági tényezők befolyásolása	84
	Terápiától függő tényezők befolyásolása	87
	Betegtől függő tényezők befolyásolása	88
	Az egészségügyi ellátástól, ellátórendszertől, ellátó személyzettől függő tényezők befolyásolása	89
	A beteg egészségügyi állapotától függő tényezők befolyásolása.....	90
4.2.	Terápiamenedzsment-programok és betegedukáció	91
4.3.	A terápiamenedzsment-programok hatásosságának mérése	93
4.4.	Nemzetközi eredmények beteg-együttműködést javító programok hatásosságára nézve.....	94
5.	Az empirikus kutatás.....	101
5.1.	Hiányosságok a nemzetközi és hazai irodalomban	101
5.2.	Kutatási cél, hipotézisek	102
5.3.	Vizsgálati módszertan és terápiás terület	103
	A kiválasztott terápiás terület.....	103
	A terápiamenedzsment-program felépítése	104
	A terápiamenedzsment-program hatásosságának mérése.....	108
	Gazdaságosság meghatározása a gyógyszergyártó szemszögéből.....	109
	Gazdaságosság a társadalombiztosító szemszögéből	109
	Adatkezelési aspektusok.....	110
	Ütemezés	112
5.4.	Vizsgálati eredmények bemutatása és értelmezése	112
	A terápiamenedzsment-program hatásosságára vonatkozó eredmények	112
	Gazdaságosság a gyógyszergyártó szemszögéből	116
	Gazdaságosság a társadalombiztosító szemszögéből	117
5.5.	Az eredmények validitása, megbízhatósága és általánosíthatósága	119
5.6.	Konklúziók, továbblépési irányok.....	121
6.	Irodalomjegyzék.....	123

Ábrajegyzék

1. ábra A kutatások célrendszere (Saját ábra a Magyar Egészségkommunikációs Egyesület 2011. január 26-án tartott összejöveteléről)	17
2. ábra A kardioprotektív gyógyszerek szedése iránti adherencia és a mortalitás összefüggése (Ho [2006] p. 7.).....	29
3. ábra A beteg-együttműködés hiányának kárvallottjai (saját ábra)	30
4. ábra A beteg-együttműködés hiányának következtében előálló egészségügyi költségek – USA, 2008 (Capgemini Consulting [2011] p. 9.).....	32
5. ábra A három kulcsszereplő érdekeltési viszonyrendszere abban az esetben, ha a beteg-együttműködés hiánya a készítmények bevételeit érintik kiváltását nem (saját ábra)	33
6. ábra A gyógyszerkiváltás elmaradásával kapcsolatos gazdasági érdekeltségek ellentmondásai (saját ábra)	34
7. ábra A beteg-együttműködés szempontjából releváns szakszavak előfordulása (ABC Project Team [2012] p. 19.)	36
8. ábra A beteg-együttműködést befolyásoló öt tényezőcsoport a WHO szerint (WHO [2003] p. 27.).....	40
9. ábra Sztatinok szedésének gyakorisága / rendszeressége (Csóka et al [2012] p. 1.) .	46
10. ábra: Kapcsolat az adherencia és a beteg lipidszintjének saját maga általi észlelése között (Csóka et al. [2012] p. 3.)	47
11. ábra A társbetegségeknek tulajdonított jelentőség és a sztatinterápiában mutatott beteg-együttműködés kapcsolata (Csóka et al. [2012] p. 3.)	48
12. ábra Antihipertenzív terápiák perzisztenciája (Wogen [2003] p. 427.).....	57
13. ábra Antihipertenzív terápiák perzisztenciája I. (Lachaine et al [2006] alapján saját árba)	58
14. ábra Antihipertenzív terápiák perzisztenciája II. (Gogovor et al [2007] alapján saját ábra)	59
15. ábra Magyar betegek egyéves fosinopril perzisztenciája (Molnár-Dankó [2011])..	60
16. ábra Magyar betegek négyéves fosinopril perzisztenciája (Molnár-Dankó [2011]).	61

17. ábra A hipertóniában szenvedő non-adherens betegek aránya az egyes európai országokban (ABC Project Team [2012] p. 91.)	62
18. ábra Sztatin perzisztenciára vonatkozó mérési eredmények (Saját ábra Simonyi [2013b]) p. 8. alapján)	64
19. ábra A 12 hónapos fibrát perzisztencia (Simonyi-Molnár-Pálosi [2014] p. 95.)	66
20. ábra Lipidszint-csökkentők 6 és 12 havi perzisztenciája (Molnár-Dankó [2010] p. 16.)	67
21. ábra Sztatin perzisztencia primer és szekunder prevencióban. (Márk et al [2013] p. 172.)	68
22. ábra Cukorbetegség monoterápia: adherencia értékek hatóanyagoként (Colombo et al [2012] p. 658.)	70
23. ábra Cukorbetegség fix kombinációs terápia: adherencia értékek hatóanyagoként (Colombo et al [2012] p. 658.)	71
24. ábra: Metformin, sulfonilurea monoterápia és metformin + sulfonilurea 1 és 2 éves perzisztencia értékei (Dailey et al [2001] p. 1317.)	71
25. ábra 1999 és 2003 közötti cukorbetegség – adherencia% (Doró [2005] p. 895.)	72
26. ábra 12 hónapos OAD perzisztencia (Jermendy et al [2012] p. CR75.)	73
27. ábra Egyéves perzisztencia a BPH gyógyszeres kezelésében. (Dankó-Molnár-Piróth [2011])	75
28. ábra VKA terápia perzisztenciagörbéje (Simonyi-Molnár [2014])	78
29. ábra Az osteoporosis készítmények adherencia és perzisztencia értékei (Hilgsmann et al [2012] p. 608.)	80
30. ábra Az osteoporosis készítmények adherencia értékei I. (Curtis et al [2013] p. 4.)	81
31. ábra Az osteoporosis készítmények adherencia értékei II. (Curtis et al [2013] p. 4.)	81
32. ábra Az osteoporosis készítmények perzisztencia értékei. (Cheng et al [2013] p. 1010.)	82
33. ábra Csontritkulás kezelésére alkalmazott készítmények teljes terápiás perzisztenciája (60 napos grace periódus) - 2007 - 2009 április 1. (Saját ábra a Magyar Egészségkommunikációs Egyesület 2011. január 26-án tartott összejöveteléről)	83
34. ábra A finanszírozók beavatkozási lehetőségei a beteg-együttműködés javítására (saját ábra)	86

35. ábra Egy ideális terápiamenedzsment-program magas vérnyomás kezelésében, ami minden tényezőcsoportra hatással van (saját ábra).....	92
36. ábra A teljes dutaszterid és tamsulosin fix kombinációs kezelésben részesülő betegek perzisztenciája (saját ábra)	113
37. ábra Az edukációban részt nem vett és dutaszterid és tamsulosin fix kombinációs kezelésben részesülő betegek perzisztenciája (saját ábra)	114
38. ábra Az edukációban részt vett és dutaszterid és tamsulosin fix kombinációs kezelésben részesülő betegek perzisztenciája (saját ábra)	114
39. ábra A kontrollcsoport és az edukált csoport perzisztenciájának összevetése (saját ábra)	115
40. ábra Egy urológiai invazív beavatkozás költségbecslése	118

1. Bevezetés

1.1. A dolgozat célja

Dolgozatom témája azon tevékenységek létjogosultságának, eredményességének és gazdaságosságának tudományos igényességű vizsgálata, melyek a páciensek támogatását célozzák, hogy azok akarják és képesek is legyenek a saját gyógyulásukhoz vezető lépéseket minél aktívabban, illetve szakszerűbben végrehajtani. A munka részletesen bemutatja, hogy miért van – vagy legalábbis miért lehet – szükség ilyen tevékenységekre a modern egészségügyi rendszerekben, részletezi e tevékenységek lehetséges típusait, résztvevőit és formáit, illetve megpróbál választ adni arra a kérdésre, hogy ezek a tevékenységek gazdaságilag mely érintettek számára járhatnak pozitív hozadékkal. Elvi síkon kijelenthető, hogy az egészségügy – szűkebb értelemben véve a gyógyszerellátás – minden szereplője profitálhat abból, ha a betegek együttműködése javul, dolgozatom arra keresi a választ, hogy erre alapozva kijelenthető-e az is, hogy maguk a terápiamenedzsment-programok a gyógyszerellátás minden szereplője számára hasznot eredményeznek.

1.2. A témaválasztás indoklása

A témaválasztás mellett számtalan objektív és személyes, szubjektív érv szól. Objektív érvként emelhető ki, hogy a modern, maximális hatékonyságot megcélzó, evidenciákon és tudományos bizonyítékokon alapuló egészségügyi rendszerek fokozatosan egyre kevésbé képesek a *gyógyítás emberi arcát megőrizni*, aminek folyamányaként az ún. konvencionális egészségügy gépiessé, embertelenné válik. Ebben az egyre sterilebb keretben a beteg személye, személyisége elsikkad, és egyre gyakrabban vagyunk kénytelenek belátni azt, hogy mindhiába teszünk elérhetővé költséges, innovatív egészségügyi technológiákat, gyógyszereket, azok valós életbeli hasznosulása végül elhanyagolható lesz azért, mert a beteg nem működik együtt az őt kezelő szakemberekkel, nem kerül bevonásra a gyógyulás folyamatába. Nem működik együtt, vagyis nem tartja be az utasításokat vagy nem pontosan követi azokat szándékosan vagy esetleg akaratától függetlenül (WHO [2003] p. 3; ABC Project Team [2012] p. 5.). Ennek a jelenségnek a hátterében számos magyarázó tényező húzódhat

meg – ahogy a későbbiekben látni fogjuk –, a teljesség igénye nélkül például a tudás hiánya, az egyszerű feledékenység vagy a tudatos és akaratlagos együtt nem működés. A fejlett országok jelentős pénzügyi erőforrásokat felemésztő gyógyszerellátási rendszereiben hétköznapivá vált jelenség, hogy egy havi egymillió forint költséggel járó gyógyszeres kezelés azért nem hozza a várt eredményt, mert senki nem tanította meg a páciensnek, hogy ha azt nem étkezés közben veszi be, akkor a gyomor kémhatása miatt a hatóanyag inaktíválódik. De éppígy abszurdnak tekinthető az is, amikor a legmodernebb készítmény a szemetesládában végzi azért, mert színe az adott kultúrában másodlagos jelentést hordoz, és ez végül ahhoz vezet, hogy a páciens hiedelmei miatt nem veszi be azt.

Ahogy az egészségügyi rendszerek az elmúlt évtizedekben egyre jelentősebb forrástömeget emésztettek fel, és a modern egészségtechnológiák egyre költségesebbé váltak, úgy a gazdaságosság egyre inkább fókuszba került. Ennek hozadéaként a betegek együttműködése – vagy együtt nem működése – is egyre nagyobb hangsúlyt kapott mind a gyakorlati, mint az elméleti szakemberek részéről. Az elmúlt években az orvostudományi szakirodalomban egyre nagyobb jelentőségű kérdéssé vált a betegek együttműködése, és az utóbbi időszakban már ennek a témának a gazdasági vetületeiről is egyre több kutatás lát napvilágot (ABC Project Team [2012] p. 5.). A téma tehát igen jól illeszkedik az utóbbi évek kutatási trendjeibe.

Túl azon a téma feldolgozása mellett szóló objektív érven, hogy mind az orvosszakmai, mind a farmakológiai, mind pedig a közgazdasági tudományos élet látóterének fókuszába került a beteg-együttműködés kérdése, számos személyes motivációt is meg kell említenem. Elsősorban ezek miatt a személyes motivációk miatt alakult ki bennem késztetés, hogy kutatóként minél jobban megértsem azt a komplex és nehezen megfeythető folyamatot, ami a páciens az egészségügyi szakemberekkel történő együttműködésre, vagy épp ellenkezőleg; együtt nem működésre vezet. Személyes motivációim gyökerei elsősorban abban a tényben rejlenek, hogy az elmúlt 10 évben gyakorló szakemberként négy olyan szerepben is dolgoztam, amelyek révén a beteg-együttműködés hiányának káros hatásai kézzel foghatóak lettek számomra. Egyrészt a

kezeléseket elrendelő gyakorló orvosként, másrészt a kezelések finanszírozásáért felelős biztosítóként, harmadrészt a kezelésekből árbevételt realizáló gyógyszeripari vállalatok tanácsadójaként, negyedrészt pedig egy telekommunikációs eszközökre épülő terápiaátmozgatással foglalkozó vállalat ötletgazdájaként és vezetőjeként. Az alábbiakban ezeket a szerepeket mutatom be röviden.

Ugyan jó ideje nem gyakorló orvosként ténykedve, azonban orvosként gondolkodva erősen foglalkoztat az az ellentmondás, amely szerint a legmegbízhatóbb evidenciák szerint, tökéletes alapossággal választjuk ki az adott betegnek a leginkább megfelelő kezelést, miközben legalább egy teljes nagyságrenddel nagyobb torzítást okoz a valóságban a beteg együttműködésének hiánya a végeredmény szempontjából, mint a megfelelő gyógyszerválasztás. Olyan ez, mintha órákig méregetnénk a szél irányát és erejét célba lövés során, miközben egyáltalán nem foglalkoznánk azzal, hogy milyen messziről próbáljuk eltalálni a céltáblát. Hiszen a hétköznapi életben az orvosok megpróbálják megtalálni azt a gyógyszert a beteg számára, amely az evidenciák, a szakirodalmi adatok, valamint a hazai és nemzetközi irányelvek alapján feltételezhetően a leginkább jótékony hatást gyakorolja a beteg állapotára. Az így kiválasztott „legjobb” termék felírása azt a hamis érzetet kelti, hogy betegünk megfelelő úton halad a gyógyulás irányába. Ismerve a betegek együttműködésére vonatkozó elemzések eredményeit a helyzet ennél jóval kedvezőtlenebb és jóval bonyolultabb. Az orvosilag optimális kezelés beállítása ugyanis korántsem jelenti azt, hogy a steril irodalmi adatok alapján várt kedvező hatások a hétköznapi életben, egy hétköznapi beteg esetén is meg fognak jelenni (Balikó [2007]). Hiába írjuk fel a magas lipidszinttel küzdő páciensünknek a leghatásosabb sztatin készítményt a megfelelő dózisban, önmagában ettől még nem lehetünk nyugodtak. Ha a megfelelő orvosszakmai döntést követően elmarad egy szervezési, edukációs, pszichológiai folyamat, vagyis a terápia megfelelő támogatása, úgy közelebb járunk az igazsághoz, ha azt feltételezzük, hogy a betegünk nem fogja betartani instrukcióinkat, nem fogja az előírások szerint beszedni a gyógyszereit. Meggyőződésem, hogy minden tudományos és edukációs munka – így ez a dolgozat is –, ami a gyakorló orvosok számára segít abban, hogy a jelenleginél hatásosabban tudják támogatni betegeik megfelelő terápiához jutását, esszenciális a jövő hatékony betegellátása szempontjából.

Szintén jelentős benyomást gyakorolt rám az az időszak, amit az Országos Egészségbiztosítási Pénztárnál (a továbbiakban OEP) töltöttem gyógyszerek és gyógyászati segédeszközök támogatásával foglalkozva. Itt módom nyílt betekintést nyerni azokba a finanszírozói adatbázisokba, amelyek világosan és egyértelműen megmutatták, hogy nem csupán arról van szó, hogy a beteg együttműködésének hiánya Magyarországon is egy valós és hatalmas probléma, de egyenesen azt lehet mondani, hogy hazánk nemzetközi összevetésben is igen rossz eredményeket tud felmutatni. A magyar egészségbiztosítónál tevékenykedve igen markánsan határozta meg érdeklődésemet az a felismerés, hogy a járulékokból és adókból befolyt közpénzek milyen jelentős hányada folyik el feleslegesen amiatt, hogy a támogatott gyógyszerek jelentős része nem a megfelelő eredményt hozza, vagy semmilyen jótékony hatást nem fejt ki végül a valós életben. A pazarlás rövidtávon nyilvánvalóan abban testesül meg, hogy a betegek nem megfelelő ideig szednek egy terméket, ezért amit támogatással megvásároltak, az egyáltalán nem, vagy nem megfelelően hasznosul, de a hosszú távú hatások még jelentősebbek lehetnek. A hatástalan kezelések következménye ugyanis általában még költségesebb, magasabb progressziós szinten, leggyakrabban intézményi keretek között zajló egészségügyi ellátás. Ez leegyszerűsítve azt jelenti, hogy egy gyógyszer elhagyása például kórházi kezelést eredményez ennek minden költségvonzatával együtt. A munkám során ezeken a finanszírozói adatbázisokon számos olyan elemzést végeztem, amelyből világossá vált számomra, hogy a modern gyógyszerellátás rendszerének legfontosabb problémája, hogy a betegek nem a megfelelő ideig és nem a megfelelő módon szedik a számukra felírt gyógyszereket. A finanszírozói adatbázisok segítségével végzett kutatások, mérések kutatói munkámat is meghatározták, ahogy a későbbi hazai állapotokat bemutató fejezet is mutatja, számos terápiás területen olyan kutatások és publikációk segítettek tisztázni az aktuális viszonyokat, amelyben magam is részt vettem kutatóként vagy kutatásvezetőként. Meggyőződésem, hogy a jövő hatékony egészségügyi rendszerében a finanszírozók szerepe nélkülözhetetlen a megfelelő terápia-támogatás megvalósításában. A finanszírozónak nemcsak arra van szüksége, hogy megfelelő adatok formájában nyújtson visszacsatolást a gyógyító orvosoknak, de

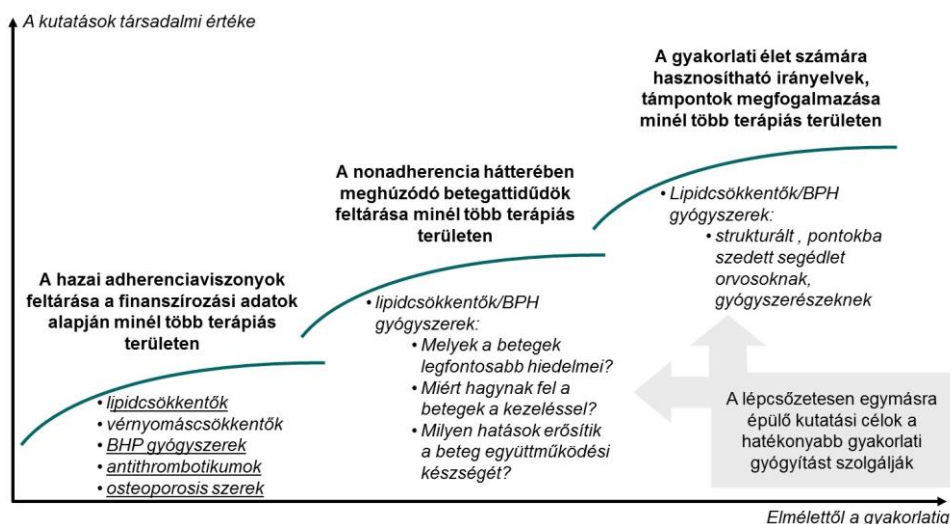
a finanszírozók akár saját forrásból, akár együttműködésekén keresztül közvetlen is részt fognak venni terápiatámogató programok szponzorálásában.

Gyógyszeripari vállalatok tanácsadójaként egy újabb aspektusát ismertem meg a beteg-együttműködés kérdésének. Egyfelől ezek a vállalatok hosszú évtizedeken keresztül a hagyományos üzleti modellt követve a termékeiket a felíró orvosok irányába ismertették igen intenzíven annak érdekében, hogy megfelelő volumenben tudják értékesíteni gyógyszereiket. Másfelől a szabályozó hatóságok az elmúlt években szinte minden fejlett országban elkezdtek akadályokat görgetni a mértéktelen gyógyszerpromóció útjába, mivel ez a típusú tevékenység főként új betegek folyamatos generálását segítette elő, és nem abban tette érdekeltté a gyógyszergyártókat, hogy a termékeiket a valós életbeli hatásosság maximálása mellett elsősorban azoknak a betegeknek tegyék elérhetővé, akik valóban arra a hatóanyagra szorúlnak. Az orvosok felé történő promóció korlátozása és különböző technikákkal egyre költségesebbé válása azt eredményezte, hogy a gyógyszercégek is egyre komolyabban kezdték el górcső alá venni a betegek együtt nem működéséből származó forgalomkiesés üzleti hatásait. Ez a hatás kettős, hiszen nem csupán arról beszélünk, hogy rövidtávon a terápiaelhagyás magas aránya közvetlenül bevételcsökkentést hoz a piaci szereplőknek, de a cégeknek azzal a kedvezőtlen másodlagos hatással is szembe kell nézniük, hogy az idejekorán elhagyott kezelés nem hozza a várt eredményt, aminek következtében mind az orvosok, mind a finanszírozó preferenciája megváltozhat a készítménnyel kapcsolatban. Már ma is jól látszik, hogy az elmúlt évek hangsúlyeltolódásának eredményeként a gyógyszercégek egyre több energiát fektetnek abba, hogy termékeik mellé terápiamenedzsment-szolgáltatásokat, informatikai eszközöket kapcsoljanak a megfelelő beteg-együttműködés elérése érdekében. Meggyőződésem, hogy a jövőben a gyógyszergyártó vállalatoknak egy-egy kémiai vagy biológiai molekulánál lényegesen többet kell „letenniük az asztalra” ahhoz, hogy üzletileg eredményesek tudjanak maradni. Már most is nyilvánvaló, hogy egy kezelés szerves részét képezik az intelligens adagolóeszközök, az informatikai alkalmazások, az okos bliszterek, az pedig teljesen biztos, hogy a jövő egyre inkább ezen az úton vezet majd tovább.

Végezetül egy terápia menedzsment-programok megvalósításával foglalkozó startup vezetőjeként és ötletgazdjaként a mindennapi gyakorlatban kaptam megerősítést arra nézve, hogy a modern telekommunikációs és informatikai technológiák alkalmazásával nagy betegpopulációkat is lehet úgy edukálni és motiválni, hogy a beteg-együttműködés mértéke jelentősen és látványosan javuljon. Mindezt olyan módon sikerült a gyakorlatban megvalósítani, hogy a tevékenység gazdaságossága és üzleti sikeressége is bizonyítást nyert, ha nem is tudományos igényességgel, de az üzleti hétköznapi szintjén mindenképpen.

1.3. Kutatási előzmények

Az előző fejezetben leírtak jól mutatják, hogy számos aspektusból sikerült rálátnom a beteg-együttműködés problémakörére, ami konkrét kutatásokban is testet öltött. Az elmúlt évek kutatói munkájának volt stabil logikai kerete és íve. A kutatások alapvetően a nemzetközi és a hazai helyzet szakszerű értékelését tűzték ki célul első lépésben, majd ezt követően a magyarázó tényezők felderítését és végül a gyakorló orvosok számára konkrét iránymutatások megfogalmazását. Az alábbi ábra is jól szemlélteti, hogy a tudományos munka tervezett módon azt a célt szolgálta, hogy a Magyarországon gyógyítással foglalkozó szakemberek – elsősorban orvosok és gyógyszerészek – minél többet tudjanak meg a beteg-együttműködés jelentőségéről, és minél hatékonyabban tudják a betegeiket maguk mellé állítani, minél jobb eredményeket érjenek el a hétköznapi életben. Ennek a célnak az elérése érdekében kutatócsoportunk folyamatosan együttműködött a különböző társtudományok képviselőivel, társegyetemekkel, orvosszakmai társaságokkal, illetve az adott szakterületek orvosszakmai véleményformáló szakembereivel.



1. ábra A kutatások célrendszere (Saját ábra a Magyar Egészségkommunikációs Egyesület 2011. január 26-án tartott összejuveteléről)

Az ábra első pillére alatt példaként felsorolt terápiás területek az elmúlt években dinamikusn bővültek, jelentősen nőtt azon betegségek köre, amire nézve a finanszírozói adatok alapján sikerült elemzéseket végezni a közreműködésemmel. Ezeknek az elemzéseknek a jelentős része hazai, kisebb része nemzetközi publikációkban látott napvilágot, illetve számos olyan kutatási jelentés és előadás is készült, amelyek nem publikáció formájában szélesítették a hazai orvosi és tudományos közösség tudását. Az alábbi területeken folyt finanszírozói adatok elemzése részvételemmel:

- sztatínok, koleszterinszint-csökkentők
- fibrátok, lipidcsökkentők
- biszfoszfónátok, csontritkulás-gyógyszerek
- prosztatabetegségek (BPH – benignus prostata hipertrófia) gyógyszerei
- antithrombotikumok
- antikoagulánsok
- antidiabetikumok
- antihipertenzívumok

Ezeket a részben saját kutatási eredményeket a dolgozatom 3. fejezetében fogom részletesen bemutatni a főbb betegségcsoportok esetében.

Az 1. ábra második pillére tudatosan továbblép a deskriptív jellegen, és túlmutatva azon a diagnózison, hogy az egyes betegségek esetében komoly problémák vannak a betegek együttműködésével, arra igyekszik tudományos válaszokat találni, hogy mi lehet a mért kiábrándító adatok háttérében. Két igen eltérő terápiás területen folytattunk vizsgálatokat, ahol reprezentatív mintán kerestük a betegek együttműködési attitűdjeinek háttérében meghúzódó vélekedéseket, motivációkat, gondolatok. Ez a két terápiás terület a magas koleszterinszint és a benignus prosztata hipertrófia (BPH) volt. Az attitűdvizsgálatok eredményeit a dolgozat 2.4 fejezetében ismertetem.

Az 1. ábra harmadik pillére elsősorban nem írott segédletek vagy irányelvek formájában manifesztálódott, hanem főként edukációs előadások tartásában gyakorló orvosoknak szóló kisebb-nagyobb rendezvényeken, illetve edukációs tárgyú cikkek írásában nem-tudományos folyóiratokban. Ezzel egyidejűleg a kutatási stratégia kiegészült egy új pillérrel a gyakorlati igényekhez alkalmazkodva, mely a terápiamenedzsment-programok eredményességének tudományos igényességű mérése lett. Dolgozatom gyakorlati részében két ilyen saját kutatás eredményeit fogom bemutatni.

1.4. Téma a tudományterületek határán

Joggal merülhet fel a kérdés, hogy mit keres a beteg-együttműködés javításának kérdése egy gazdasági fókuszú doktori iskola programjában, egy menedzsmenttel foglalkozó egyetemi intézet keretei között. A kérdésre adható válasz messze túlmutat azon a szavak szintjén jól látható egybeesésen, hogy a beteg-együttműködés javítását célzó aktivitásokat nem véletlenül nevezzük terápiamenedzsment-programoknak. A valóság az, hogy a betegek terápiáját támogató tevékenységek számos nagy tudományterület határán helyezkednek el, így tulajdonképp hosszú ideig épp ezért voltak mostohagyerekként kezelve, és kaptak kevés figyelmet. Azt lehet mondani, hogy legfőképp az orvostudomány és a közgazdaságtan határterületén járunk, komplikálva a képet azzal, hogy mindkettőn belül is több szakterület érintett, illetve e két nagy

tudományág mellett egyéb aspektusok is előtérbe helyeződnek alkalomszerűen. (ABC Project Team [2012] pp. 166-168.)

A betegek együttműködésével foglalkozó tudományos érdeklődés persze nem új keletű. Olyan régmúltú nagy tudósokra vezethető vissza a kérdés feszegetése, mint Hippokratész, aki az alábbi mondatával vetítette előre a beteg-együttműködés fogalmának megteremtése iránti tudományos igényt: *„keep watch also on the faults of the patients which often make them lie about the taking of things prescribed”* (szabad fordításban: *„legyél figyelemmel a betegek hibáira, amely oly gyakran készteti őket arra, hogy hazudjanak az előírt orvosi utasítások betartásáról”).* (Fulda et al [2007] p. 568.)

Maga a *compliance* (a részletes fogalommagyarázatokat lásd a további fejezetekben) problémakör újkori fókuszba kerülése Robert Koch-hoz köthető, aki 1882-ben a tuberkulózisban szenvedő betegek hanyagságáról, felelőttségéről beszélt a gyógyszeresedés szabályainak be nem tartása kapcsán. (ABC Project Team [2012] p. 20.) Az 1970-es évek végére már azt is felismerték, hogy a beteg-együttműködés egy széles spektrumú, komplex problémakör, és elkezdtek megjelenni a terápiaszpecifikus elemzések, tanulmányok (Vermeire et al [2001]). A téma komplexitását az is jól mutatja, hogy a WHO szerint az elmúlt évtizedekben az egészségügyi szakembereken kívül magatartástudományi szakemberek és társadalomtudósok is vizsgálták ezt a területet (WHO [2003] p. 19.). A 2000-es évektől kezdődően a költséghatékonysági elemzések előtérbe kerülésével több egészségközgazdász is megpróbálta az adherencia, compliance és perzisztencia javítását célzó programok hatását inkrementális költséghatékonysági arányszám (ICER) és minőséggel súlyozott életév (QALY) formájában mérhetővé tenni. Ilyen például a Hiligsmann és munkatársai által csontritkulás témában folytatott beteg-együttműködés tárgyú egészség-gazdaságtani elemzés (Hiligsmann et al [2012]). Ezek is azt bizonyítják, hogy a beteg-együttműködés nem pusztán orvosi vagy egészségügyi kérdés, hanem határterületet jelent a közgazdaságtan, orvostudomány, magatartástudomány és egyéb vezetéstudományi elméletek között. Ha például a Dotar és munkatársai által megalkotott fogalmi keretrendszerből indulunk ki, akkor láthatjuk, hogy az adherenciát – mint modellt –

szocio-kognitív elméletként, változásvezetésként, de mindenekelőtt egy integrált modellként is lehet definiálni (Dotar et al [2009] pp. 8-12.). A terület integráltsága önmagában azt okozza, hogy nem egy tudományterület kiemelt problémájáról van szó, hanem több tudományterület határterületeként értelmezhető.

Orvostudományi vetületek

A beteg-együttműködés kérdése leginkább az orvostudomány berkein belül kapott sokáig teret, mivel elsőként a gyakorló orvosok ismerték fel azt a problémát, hogy milyen nehéz út vezet odáig, amíg a beteg elfogadja és követi az orvos utasításait akár a gyógyszerelés, akár a terápia egyéb komponensei kapcsán. Az orvostudományon belül is több szakterület kezdett foglalkozni a beteg-együttműködés kérdéseivel.

A magatartástudományok – a pszichológia és a kommunikáció – évtizedekkel ezelőtt elkezdte azt vizsgálni, hogy milyen összetett pszichés folyamat zajlik le a kezeltekben a betegségtudat és az orvossal való együttműködés kialakulásáig, illetve hogy ezt a folyamatot miként lehet befolyásolni megfelelő verbális és non-verbális kommunikációval, technikákkal. Az ezek felől a tudományágak felől érkező kutatók elsősorban a motivációkat, mögöttes pszichés mintázatokat, karakterisztikákat kerestek a beteg-együttműködés hátterében, és főként holisztikusan közelítették a témát, vagyis általánosságban vizsgálták az orvos és a beteg közötti kapcsolatot.

Gyógyszerésztudományi vetületek

A gyógyszerészeti tudomány képviselői egy szűkebb részterületét kezdték el vizsgálni a beteg-együttműködés kérdésének, ilyen értelemben egy sokkal strukturáltabb problémával szembesültek, és – ha szabad így fogalmazni – sokkal előrébb is jutottak a helyzet feltérképezéséhez. A gyógyszerészet konkrét értelemben a gyógyszeres kezelések terápiahűségét, a gyógyszerelési problémákat kezdte el vizsgálni. Nem a pszichés mintázatok foglalkoztatták elsősorban ezeket a kutatókat, hanem az első időkben egyszerűen az, hogy mi történik, ha a beteg nem pontosan reggel 7 órakor veszi be a gyógyszerét, vagy nem pontosan napi két adagot fogyaszt el, esetleg nem evés előtt, közben vagy utána alkalmazza a pirulát, vagy két olyan terméket fogyaszt egy

időben, amiknek együttes alkalmazása kontraindikált lehet. Nyilvánvalóan a gyógyszerész kutatókhoz kapcsolódik a beteg-együtműködés mérésének számos technikája, így az egyes hatóanyag vérszintjének monitorozása, vagy a különböző intelligens gyógyszeradagoló eszközök kifejlesztése és alkalmazása is. A gyógyszertárban történő terápiamenedzsment-megoldások gyógyszerészi gondozás néven szintén a gyógyszerészekhez kapcsolják a beteg-együtműködés fejlesztésének, a gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiák támogatásának egyes aspektusait. Épp ezt támasztja alá az az Európai Unió Gyógyszerészeti Csoportja (PGEU) által kidolgozott tanulmány, amelyben egyrészt a gyógyszerészi gondozási programok keretei között vizsgálták a betegek együtműködési szintjét, másrészt megpróbálták számszerűsíteni, hogy a gyógyszerészi gondozás milyen mértékben javítja az adherenciát (PGEU [2008]).

Közgazdaságtudományi vetületek

Míg az orvostudományi háttérű kutatók az orvos-beteg kapcsolat feltárásából indultak ki, a gyógyszerészek pedig az egyes gyógyszeres terápiákat próbálták minél szorosabban megfigyelni és monitorozni, addig a közgazdaságtudomány oldaláról közelítő kutatók azt a tudatos szervezési folyamatot próbálták megérteni, tervezni, mérni és optimalizálni, amely az egyes egészségügyi ellátóintézmények (kórházak, járóbeteg-szakellátók) vagy még gyakrabban az egészségügyi ellátóhálózatok keretein belül annak érdekében működnek jól vagy rosszul, hogy a beteg egészsége helyreálljon, javuljon. A beteg orvos- és gyógyszerészszakmailag optimális kezelési stratégiájának kiválasztását követően a terápia támogatása annak érdekében, hogy az eredményesség elérje, vagy legalább megközelítse az elvi optimumot egy egyértelműen menedzsment jellegű kérdés. A terápiamenedzsment tehát sokkal inkább folyamatmenedzsment- vagy hálózatmenedzsment-probléma, ennek eredményeként sokkal jobban is vizsgálható az üzleti és közszolgálati szervezeteknek a menedzsmentjéből ismert eszközökkel. A terápiamenedzsment tárgykörében tehát minden olyan aktivitást be tudunk sorolni, ami azt a célt szolgálja, hogy egy szakmai alapon kiválasztott kezelés a valóságban minél pontosabban, szakszerűbben és eredményesebben valósuljon meg. A teljesség igénye nélkül ilyen aktivitásnak tekinthetjük az alábbiakat:

- az intézményen belüli és intézményen kívüli betegutak professzionális szervezése és ennek informatikai támogatása,
- a beteg kezelésével és magával a beteggel kapcsolatos információk intézményen belüli és intézményen kívüli professzionális terjesztése és ennek informatikai támogatása,
- az ellátásban résztvevő egészségügyi szakemberek edukációja,
- a páciensek edukációja személyesen, nyomtatott eszközök segítségével és virtuálisan,
- a terápia minél szorosabb monitorozása és ennek informatikai támogatása,
- a páciens pszichés vezetése.

A terápia menedzsment folyamatok szervezési aspektusa mellett arról sem lehet elfeledkezni, hogy az egészségkommunikáció nem csupán az orvostudomány-magatartástudomány-kommunikáció vonalon épül, de a közgazdaságtudományon belül a marketing-kommunikáció kutatói is jelentős eredményeket tettek le az asztalra (hazánkban különösen).

Jól látszik a fenti tudományelméleti gyökereken túlmenően, hogy mára a beteg-együttműködés és a terápia menedzsment kérdésköre igazi határterületté nőtte ki magát, és ugyan történeti léptékkal jól azonosítható az egyes szakterületek képviselőinek gondolkodásmódja és kutatási fókusza, ma már sokkal inkább azt lehet látni, hogy multidiszciplináris kutatócsoportok foglalkoznak a terápia menedzsment elméleti és gyakorlati kérdéseivel is, és helyes tudományos válaszok igen nehezen képzelhetők el silószerű gondolkodásmód keretein belül. Az világossá vált az elmúlt években, hogy a betegek világszerte drámai mértékű együtt nem működésére sem az orvostudomány, sem a gyógyszerésztudomány sem a közgazdaságtudomány nem fog tudni megfelelő válaszokat találni önállóan.

1.5. A dolgozat elméleti háttere és szerkezete

Az írásom logikai íve az általános irányából közelít a konkrét felé. Azt követően, hogy vázolom a téma iránti személyes kötődésemet és elköteleződésemet, igyekszem feltárni magát a problémát, annak elméleti alapjait, jelentőségét. Ennek a részét képezi nem csupán a beteg-együtműködéssel kapcsolatos elméletek ismertetése, de a nemzetközi és hazai mérési eredmények bemutatása is. Céлом a nyers elméleteken túlmutatni, és egyrészt a betegek együtt nem működésének konkrét, kézzel fogható orvosi és gazdasági hatásait érzékeltetni, illetve ezekre alapozva először elvi alapon, majd konkrét mérések segítségével is megindokolni a beteg-együtműködést javító, támogató, terápiamenedzsment-programok szükségességét és hasznosságát a modern egészségügyi rendszerekben.

A beteg-együtműködés elméleti háttere a korábban ismertetettek szerint több tudományágat érint, azonban mára már önálló szakterületként azonosítható, saját és igen kiterjedt nemzetközi és hazai irodalma lelhető fel.

Dolgozatomban rétegről rétegre haladva fogom bemutatni a beteg-együtműködés alapvető definícióit, elméleteit, annak befolyásoló tényezőit a szakirodalom alapján. A betegek együtműködésével kapcsolatosan több olyan alapvető fogalmat szükséges ismerni, amelyek nélkül nem lehetséges a jelenség körüljárása. Egy olyan speciális helyzettel állunk szemben, ahol a definíciók evolúciója önmagában is érdekes betekintést enged abba a filozófiai, attitűdbeli fejlődési útba, ahogy az elmúlt évtizedekben a betegekkel kapcsolatos megítélés, illetve az orvosok és a betegek közötti viszonyrendszer átalakult. A definíciók rögzítését követően egyrészt feldolgozom és bemutatom a beteg-együtműködéssel kapcsolatos alapvető szakirodalmat, ismertetem, hogy a tudomány mai állása szerint mi befolyásolja leginkább azt, hogy egy páciens együtműködik-e a kezelőorvosával a terápia során, majd vázolom azokat a beavatkozási pontokat, amelyekre hatva javítható lehet a helyzet. Ezek az elméleti gondolatok alapozzák meg a terápiamenedzsment-programok létjogosultságát, amelyek eredményességét kívánom mérni a dolgozat gyakorlati részében.

Szintén az elméleti háttér részét képezi a probléma jelentőségének illusztrálása, így részletesen mutatom be a néhány nagyobb krónikus betegség esetében mért beteg-együttműködési szintet nemzetközi kutatások alapján, illetve ahol erre van mód, ott hazai, főként saját kutatási eredményekre építve.

Az anyag utolsó részében ismertetem gyakorlati kutatásom célkitűzéseit, alapvetéseit és eredményeit. A kutatás során alapvető hipotézisem az volt, hogy a terápiamenedzsment-programok szignifikáns mértékben javítják a beteg-együttműködést. Ennek a hipotézisnek az alátámasztása mellett több alhipotézist is vizsgálni kívánok, melyek a terápiamenedzsment-programok gazdaságosságára vonatkoznak. Gazdaságos-e társadalmi nézőpontból egy terápiamenedzsment-program? Gazdaságos-e egy gyógyszerpiaci szereplő számára egy terápiamenedzsment-program?

2. A beteg-együttműködéssel kapcsolatos elméleti háttér áttekintése

2.1. A beteg-együttműködés problémaköre a modern gyógyításban

A 20. század második felében a társadalom fejlődésével, a modern egészségügyi rendszerek kialakulásával és a jólét általánossá válásával egyidejűleg a megbetegedések eltolódtak a krónikus kórképek irányába. Míg a megelőző időszakban főként a fertőző betegségek képezték a halálloki statisztikákat, addig ez mára teljesen átalakult. Ezzel összhangban az egészségügyi rendszereknek is egyre inkább a krónikus – legtöbbször élethosszig tartó, nem fertőző – betegségek kezelésével kell foglalkozni, ide összpontosul a legtöbb erőforrás. Ezek a betegségek hosszantartó gyógyszeres (és nem-gyógyszeres) kezelést kívánnak meg, szemben a gyors lefolyású fertőző betegségek kezelésével, ahol maga a kúra is gyors, ha egyáltalán létezik. A hosszantartó kezelés sokkal inkább megkívánja a beteg aktív közreműködését, egyetértését, figyelmét, így sokkal átütőbb ezek hiányának a hatása a gyógyítás végcélját illetően. A krónikus betegségeknel a terápia pontos és tartós követése esszenciális szerepet játszik. Hatásvadász módon azt is lehetne mondani, hogy míg a 19. század járványait baktériumok és vírusok okozták, addig a 21. század járványát a beteg-együttműködés hiányára lehet visszavezetni. Ugyan a legtöbb betegségre ma már hatásos és elérhető kezeléssel rendelkezünk, nem vagyunk annak a képességnek a birtokában, hogy a pácienseket rávegyük ezek megfelelő alkalmazására, aminek eredményeként végül elveszítjük ezeket a pácienseket (McMullen et al [2015]). A 21. század egészségügyi rendszerének a különböző tudományterületek összefogása és a gyakorlati megoldásokat szállító vállalatok összefogása révén a nem együttműködő beteget kell „meggyógyítani” és együttműködővé változtatni.

A szakirodalom a különböző országokban mért, beteg-együttműködés mértékét leíró adatok tekintetében igen vegyes képet mutat. Nagy általánosságban – vagyis anélkül, hogy konkrét betegségről, konkrét terápiáról, konkrét országról illetve betegcsoportról beszélnénk – azt lehet mondani, hogy nagyságrendileg a betegek fele tartja be a javasolt gyógyszeres kezelést. Fontos kiemelni, hogy a felsorolt specifikus tényezők nélkül csak általános megállapításokat tehetünk, hiszen számos publikáció jut arra a

megállapításra, hogy a betegek együttműködése egyéb tényezők mellett erősen összefügg az országok fejlettségével, a konkrét terápiás területtel, a konkrét kezeléssel, és számos egyéb paraméterrel, ahogy erre a későbbiekben részletesen rá fogok világítani. Az 50% körüli érték a fejlett világban érvényes, a fejlődő országban ennél jelentősen rosszabb lehet a beteg-együttműködés mértéke, bár lényegesen kevesebb információval rendelkezünk a fejlődő országokból. (WHO [2003] p. 7.)

Az igen kedvezőtlen adatok láttán felmerül a kérdés, hogy mely tényezők akadályozzák a betegek megfelelő együttműködését. A legtöbb feltárható tényező közvetlenül azzal van kapcsolatban, hogy a beteg miként működik együtt kezelőorvosával, azaz független a felhasznált gyógyszerkészítmény farmakológiai sajátosságaitól (Hankó [2006]). Az együttműködés hiányaként definiálhatjuk az alábbi eseteket, illetve ezek kombinációit (Molnár [2010] p. 4-5.):

- *„A beteg a kezelőorvosa által rendelt gyógyszert nem feltétlenül váltja ki a gyógyszertárban, aminek oka lehet feledékenység, a betegségérzet hiánya, vagy az orvosi utasítás egyéb okból történő „felülírása”.*
- *A kiváltott gyógyszert a beteg nem veszi be, az előbbiekhöz hasonló okokból.*
- *A gyógyszert a beteg beveszi ugyan, de nem a megfelelő gyakorisággal, időpontban, adagban, vagy nem az alkalmazási előiratban szereplő módon.*
- *A gyógyszeres terápiát a beteg idő előtt abbahagyja vagy félbeszakítja, amit eredményezhet az, hogy javulást érez egészségi állapotában, visszanyeri pszichológiai biztonságát, gyengül betegségtudata, zavarják esetleges mellékhatások, vagy egyszerűen valamiért „nem ér rá” a következő terápiás adag felíratására vagy kiváltására (pl. nyaral, balesetet szenved és ágyba kényszerül, magánéleti válságot él át stb.).*
- *A gyógyszeres terápia nem követ világos kezelési stratégiát, így a beteg indokolatlanul vált hatóanyagot, kezd el párhuzamos kísérő terápiát más hatóanyaggal, változtat dózist stb.”*

A korábbiakban megfogalmazottaknak megfelelően a betegek együttműködésének mértékét nem lehet áltanosságban jellemezni, mindig konkrét betegségeket, konkrét

betegpopulációkat lehet pontos adatokkal leírni. A WHO (World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet) által jegyzett indikatív érték, az 50% igen durva közelítéssel igaz, leginkább arra alkalmas, hogy a probléma mértékét érzékeltesse. A valóság sokszínűségét jól alátámasztja DiMatteo 2004-es elemzése, amely 569 korábbi vizsgálat adatait összesítve vonta le következtetéseit (DiMatteo [2004]). DiMatteo elemzésében az átlagos adherencia 75,2%-nak adódott, ami a vizsgált terápiás területeken 65,5% és 88,3% között szóródott. Ez a publikáció tehát a korábban általános irányzámként közölt 50%-nál kedvezőbb átlagos beteg-együttműködésről számolt be, aminek egyik oka az lehetett, hogy az alapadatok 1998 előtti vizsgálatokból származtak. A 3. fejezetben ugyan részletesen bemutatásra kerül, hogy a páciensek az egyes betegségek esetén mennyire hajlamosak elhagyni a gyógyszereiket, itt csupán a helyzet vázolója érdekében mutatok néhány példát a nemzetközi vizsgálatok eredményeiből.

Asztma esetén, a szakirodalom alapján feltételezhető, hogy csupán a betegek kevesebb, mint fele tartja be a rendelt terápiát (Bender [2002]). Nem tűnik jobbnak a helyzet a diabetes területén sem Lerman publikációja alapján, itt sem éri el az együttműködő páciensek aránya az 50%-ot (Lerman [2005]). Wogen és munkatársai vizsgálatai szerint a beállított valsartant a betegek 63%-a szedte egy év után, míg ugyanez az arány az amlodipin esetében 53%, lisinoprilnél pedig 50% volt (Wogen et al [2003]). Egy másik vizsgálat szerint 1 évvel a terápia megkezdése után a betegek 62%-a szedte a beállított ACE-gátlókat, 54%-a a kalciumcsatorna-blokkolókat, és 42%-a a diuretikumokat (Colin et al [2001]). Az Egyesült Államokból származó adatok támasztják alá, hogy mind primer, mind szekunder prevencióban a betegek 60%-a hagyja el az életfontosságú koleszterinszint-csökkentő hatóanyagok szedését (Joanne et al [2008]).

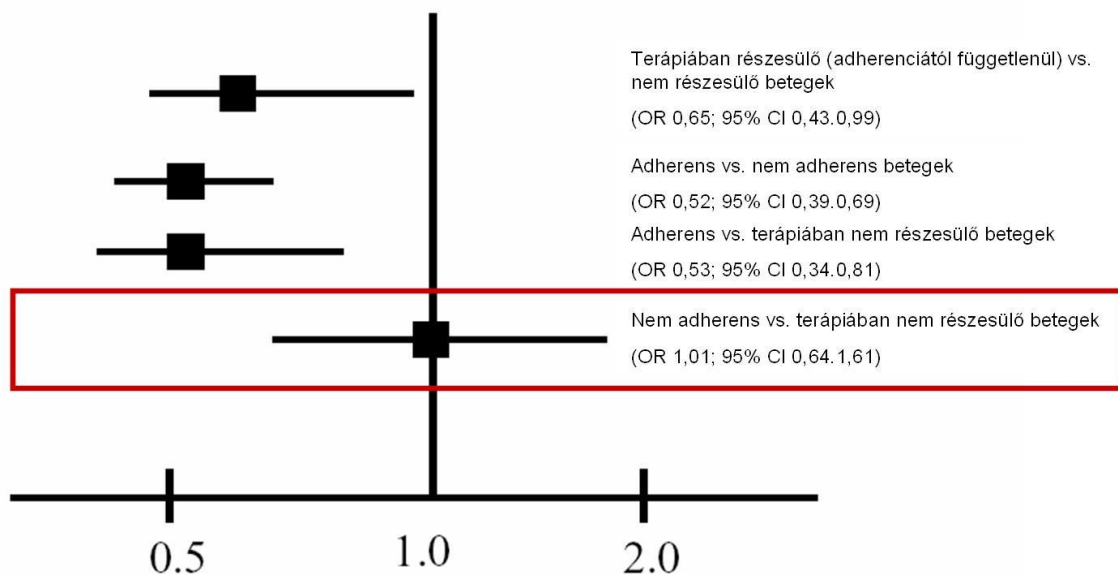
2.2. Közvetlen és közvetett klinikai hatások

A vázolt viszonyok azt mutatják, hogy kíváncsan élethosszig tartó terápiák mégsem tartanak élethosszig a valóságban, mert valami „hiba csúszik a gépezetbe”, a gyógyítás folyamata megszakad. Az is látható, hogy hozzávetőlegesen az esetek és páciensek fele

ebbe a problémás csoportba tartozik, vagyis a betegek felénél nincs meg a kívánt együttműködés. Nagy kérdés, hogy mit is jelent ez a megfigyelés a gyakorlatban, mennyire nagy ennek a ténynek a jelentősége. Ehhez azt kell megértenünk, hogy mi az ok-okozati összefüggés a terápiás végeredmény és a megfelelő beteg-együttműködés között.

Arra egyértelmű tudományos bizonyítékaink vannak, hogy a rosszul beállított vérnyomás mögött legtöbbször a rossz beteg-együttműködés húzódik meg (Borghi et al [1999]). Egyes orvosok szerint nincs is olyan, hogy rosszul beállított vérnyomás, csak olyan páciens, aki nem tartja be pontosan az előírt kezelést. Olyan vizsgálati eredmények is rendelkezésünkre állnak, amelyek szerint a nem együttműködő páciensek körében csupán 18%-ban sikerült elérni a célvérnyomást, míg az adherens betegek között ugyanez az arány 96% volt (Waeber et al [2000]). Azt is tudjuk több szerző munkája nyomán, hogy a megfelelő beteg-együttműködés javítja a terápia eredményességét, például csökkenti a magas vérnyomás szövődményeinek előfordulási gyakoriságát, így a stroke valószínűségét (Marmot et al [2002]) és a szívbetegek esélyét (Heller et al [1978]). Mindezekből úgy tűnik, hogy a kardiovaszkuláris betegségek esetében – ahol a gyógyszeres kezelés hatásai már rövidtávon is jól tetten érhetőek – elég jól kimutatható az összefüggés a beteg-együttműködés és a végső hatásosság között. Statisztikailag megközelítve épp ezt vizsgálta, és épp erre az eredményre jutott egy 2006-os publikáció is, melyben azt vizsgálták meg a szerzők, hogy hogyan függ össze az iszkémiás szívbetegek és cukorbeteg mortalitása az adherenciájukkal. (Ho [2006]) Az alábbi ábrán jól látszik, hogy a kezelésben nem részesülő páciensek életkilátásai lényegében megfeleltek a kezelésben részesült, azonban nem adherens páciensek életkilátásainak. Fontos figyelni arra a tényre, hogy a szerzők kemény végpontként a mortalitást, azaz a halálozást figyelték meg, vagyis itt lényegében arról van szó, hogy a nem együttműködő betegek olyan valószínűséggel haltak meg, mint akik nem jutottak hozzá a kezeléshez. Ez jól érzékelteti a beteg-együttműködés javításának, illetve elérésének a valódi tétjét a modern egészségügyi rendszerek számára. Az alábbi ábrából világos, hogy a modern orvostudomány eszköztárát kis túlzással hiába bővítjük egy-egy újabb fegyverrel, ha a páciensek felét sem tudjuk rávenni arra, hogy

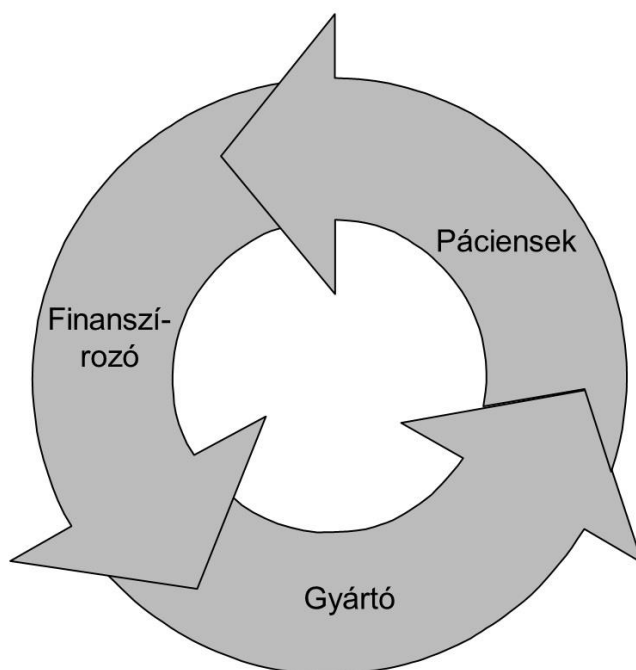
megfelelően használják azt. A modern egészségügy erőforrásainak egy egysége talán ma már jobban hasznosulna a beteg-együttműködés javításának oltárán, mint egy új hatóanyag kifejlesztésének érdekében.



2. ábra A kardioprotektív gyógyszerek szedése iránti adherencia és a mortalitás összefüggése
(Ho [2006] p. 7.)

2.3. Közvetlen és közvetett gazdasági hatások a páciensek, finanszírozók és gyógyszergyártók szintjén

A rossz adherencia közvetlenül, és az elmaradó terápiás eredményen keresztül közvetetten vezet jelentős többletköltségekhez a páciensek, az egészségügyi rendszerek – sokszor ez ekvivalens a finanszírozókkal, biztosítókkal, állammal – és a gyógyszergyártók számára. Az esetek zömében ez a három érintett osztozik a beteg-együttműködés által okozott gazdasági károkon valamilyen megoszlásban, így ez a három ún. *stakeholder* élvezi a megfelelő beteg-együttműködés előnyeit is.



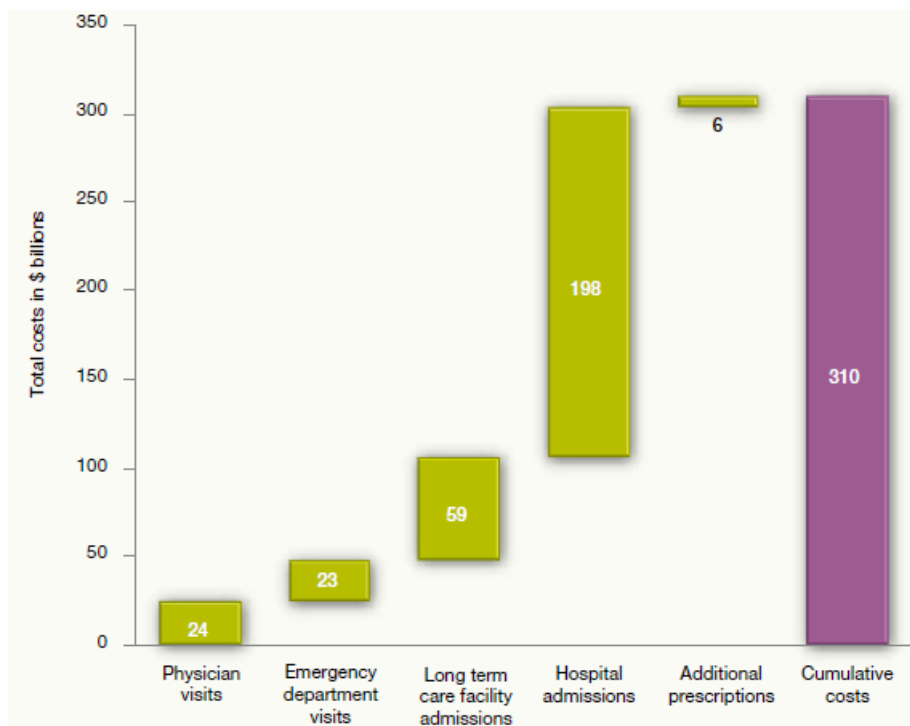
3. ábra A beteg-együttműködés hiányának kárvallottjai (saját ábra)

A rossz adherencia közvetlenül vezet gazdasági hatékonyság-vesztéshez, ha az adott készítményt a páciens részben saját forrásból, részben egy valamilyen finanszírozó pénzéből megvette, majd nem használja azt fel, nem veszi azt be, vagy olyan módon használja azt, hogy annak a hatásai lényegesen elmaradnak a szándékolt hatástól. Feltételezve azt az egyszerű és szélsőséges esetet, hogy egy gyógyszer 100 egység pénzbe kerül, amiből 50 egységet a páciens fizet saját zsebből – *co-payment*, térítési díj formájában – 50 egységet pedig a finanszírozó ártámogatás formájában, úgy ha a páciens úgy dönt, hogy végül nem veszi be a tablettákat, mivel a betegtájékoztatót elolvasva megretten a potenciális mellékhatásoktól, úgy a páciens gazdasági vesztesége közvetlenül 50 egység, míg a finanszírozóé ugyanennyi. Ha az adott gyógyszert kifejezetten evés közben kell bevenni, mert a gyomor sósavtartalma minden más esetben megakadályozza a megfelelő felszívódást, úgy azonos eredményre jutunk akkor is, ha a beteg beveszi a terméket, csak mondjuk evés előtt teszi ezt meg. Belátható, hogy a vázolt két eset a gyógyszergyártók számára nem okoz gazdasági hatást, hiszen a termék vásárlása mindenképpen megtörtént. Úgy is fogalmazhatunk, hogy a már megvásárolt gyógyszerek esetében főként maga a beteg és a finanszírozó lehet érdekelt a megfelelő alkalmazásban, a gyógyszer gyártója ezen a ponton közvetlen gazdasági érdekeltséggel már kevésbé bír. Árnyalja a helyzetet, hogy

a finanszírozó törekvéseinek nyomán a gyógyszer gyártója érdekeltté válik abban, hogy a terméke valódi hatásokat érjen el. Ebben az esetben máris árnyalódik a kép, és a gyógyszergyártó is érdekeltté válik abban, hogy a beteg megfelelően alkalmazza az adott terápiát.

Nyilvánvaló, hogy a fenti eset gazdasági hatásai vizsgálhatóak rövidtávon és hosszabb távon is. Míg a fenti okfejtés elsősorban rövidtávon és a közvetlen hatásokat vizsgálja, úgy nem feledkezhetünk meg arról a következményről sem, hogy a kiváltott, ám be nem vett gyógyszer nem fogja kifejteni a kívánt hatását, aminek indirekt költségkövetkezményei lesznek majd. Ha a fenti példában egy olyan vérnyomáscsökkentő bevétele maradt el – vagy volt szabályszerűtlen – aminek következtében a szóban forgó páciens agyvérzést kap a bevétel elmaradását követő napon a hajnali órákban, amikor a vérnyomás a normál napi ingadozásnak megfelelően kiugrást szokott mutatni, úgy ez az esemény, és ennek az eseménynek a költsége közvetetten a rossz beteg-együttműködésre vezethető vissza. Ilyen formán számszerűsíthetjük, hogy mennyibe került az agyvérzés teljes ellátása a páciens és az egészségügyi rendszer, vagyis a finanszírozó számára. A páciens „költségei” természetesen tágan értelmezhetőek, hiszen egy agyvérzéses esemény költségei közé tartozik minden olyan tényleges költség, ami felmerül a kezelés és rehabilitáció során, de épp így költségnek tekinthető az összes elmaradt jövedelem a beteg és a család keresőképtelensége miatt. Épp ezeket a hosszú távú költségeket próbálja példán keresztül illusztrálni Dankó 2011-es cikkében, amelyben arra a következtetésre jut, hogy egy vérnyomáscsökkentő esetében egy adherenciaprogram által okozott többlet-gyógyszerköltség 10,8 millió forint ugyan, azonban három így elkerült agyi katasztrófa kórházi kezelésének ellenértéke elérhetné a 21 millió forintot is. (Dankó [2011])

Az amerikai egészségügyi rendszer esetében az alábbi ábra jól szemlélteti és számszakilag is bemutatja a másodlagos hatások költségvonzatát, illetve ezeknek a költségeknek az összetételét.



4. ábra A beteg-együttműködés hiányának következtében előálló egészségügyi költségek –
USA, 2008 (Capgemini Consulting [2011] p. 9.)

Természetesen nem csak kardiovaszkuláris betegségek esetén lehet elvégezni ezt az elemzést az indirekt költségeket illetően. A tüdőbetegségeknel is végre lehet hajtani ugyanezt az okfejtést, ahogyan ezt meg is tette Balkrishnan és kutatócsoportja, akik 1.595 65 évnél idősebb krónikus tüdőbeteget követtek két éven keresztül retrospektív módon. Arra jutottak, hogy a rossz beteg-együttműködés 5%-kal növeli az egy évben regisztrált szakorvos-beteg találkozások számát, illetve a jobb beteg-együttműködés 20%-kal tudta csökkenteni a hospitalizációs események volumenét. (Balkrishnan et al [2000])

Összefoglalásként megállapítható, hogy amennyiben a páciens kiváltja a számára szükséges terméket, de nem veszi azt be, vagy helytelenül használja azt, az elsősorban maga a páciens és a finanszírozó számára okoz közvetlen gazdasági kárt, a gyógyszergyártók számára ez a típusú együttműködési hiány indifferens. Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy a finanszírozó és a gyógyszergyártók között kötött újabb keletű megállapodások, vagy a feltételekhez kötött gyógyszerbefogadási rendszer

elterjedése okán egyre inkább a gyártók is elszenvedik a károk egy részét. Ezt az érdekeltségi viszonyrendszert mutatja az alábbi árba:

Stakeholder/ időtáv	Páciens	Finanszírozó	Gyógyszergyártó
Rövid táv	A kiváltott és kifizetett termék bevételeinek elhagyása vagy szabálytalan bevétele pazarlás.	A kiváltott és megfinanszírozott termék bevételeinek elhagyása vagy szabálytalan bevétele pazarlás.	Indifferens
Hosszú táv	A szabálytalan bevétel a kívánt hatások egyidejű elmaradása miatt közvetett költségekhez vezet.	A szabálytalan bevétel a kívánt hatások egyidejű elmaradása miatt közvetett költségekhez vezet.	Indifferens

5. ábra A három kulcsszereplő érdekeltségi viszonyrendszere abban az esetben, ha a beteg-együttműködés hiánya a készítmények bevételeit érintik kiváltását nem (saját ábra)

A fentiekben azt a helyzetet vettük górcső alá, amikor a páciens kiváltja az adott gyógyszert, azonban nem veszi azt be, vagy nem szabályosan teszi ezt meg. Nézzük most azt az esetet, amikor a beteg ki sem váltja a számára felírt gyógyszert, vagy egy tartósan szedendő terméket egy pár hónapon keresztül kivált, majd felhagy ezzel a gyakorlattal. Ebben az esetben a hosszú távú hatások meglehetősen hasonlóak ahhoz, amit fentebb láttunk, viszont rövidtávon árnyalódik a kép. A fenti példából kiindulva itt arról beszélünk, hogy a páciens ki sem váltja a szükséges gyógyszert, vagyis rövidtávon a gyógyszergyártó szenved el gazdasági veszteséget árbevétel-csökkenés formájában, míg a jelenség a finanszírozó számára megtakarításként mutatkozik, a páciensnél pedig szintén. Egyes számítások szerint a globális gyógyszeripar minden egyes forgalmazott gyógyszer esetében elveszti a potenciálisan realizálható bevételeinek 36%-át a kiváltások elmaradása, vagyis a non-adherencia miatt, holott egy új beteg akquirálása átlagosan 62%-kal kerül többi a régi betegek megtartásánál. (Capgemini Consulting [2011] p. 6.) A másodlagos hatások ugyanakkor egyértelműek ebben az esetben is; mind a páciens, mind a finanszírozó jelentős költségekkel néz majd szembe a beteg-együttműködés hiánya miatt. Belátható tehát, hogy az egyes érintettek érdekeltsége és motivációja igen eltérő lehet a vizsgált időszak függvényében abban az esetben, ha a beteg-együttműködés hiányának azt az esetét vizsgáljuk, amikor a beteg az

együttműködés hiánya miatt ki sem váltja a számára szükséges gyógyszereket. Ez az ambivalens viszonyrendszer képezi elsősorban dolgozatom témáját is, hiszen a betegek és a finanszírozók szempontjából a rövid távú és a hosszú távú hatások eredőjét szükséges meghatározni ahhoz, hogy megalapozottan el lehessen dönteni a több gyógyszer kiváltása irányába mutató adherencianövelés gazdasági létjogosultságát. Az alábbi ábrán megjelenik a törés az érdekeltségben, amely szerint rövidtávon a készítmények gyártói és a finanszírozó és a beteg között látszólag ellenérdekeltség lép fel, ami épp abban a tényben oldódik, hogy a páciensek gazdasági érdekei hosszú távon a saját rövid távú érdekeikkel is ütköznek, ezek a hosszú távú érdekek viszont már egybeesnek a gyógyszergyártók rövid távú gazdasági érdekeivel.

Stakeholder/ időtáv	Páciens	Finanszírozó	Gyógyszergyártó
Rövid táv	A rendelt készítmény kiváltása önmagában költséggel jár, míg a kiváltás elhagyása megtakarítást hoz.	A rendelt készítmény kiváltása önmagában költséggel jár, míg a kiváltás elhagyása megtakarítást hoz.	A rendelt készítmény kiváltásának elhagyása árbevétel-csökkenést hoz.
Hosszú táv	A kiváltás elmaradása a kívánt hatások egyidejű elmaradása miatt közvetett költségekhez vezet.	A kiváltás elmaradása a kívánt hatások egyidejű elmaradása miatt közvetett költségekhez vezet.	Indifferens

6. ábra A gyógyszerkiváltás elmaradásával kapcsolatos gazdasági érdekeltségek ellentmondásai (saját ábra)

A fenti elvi problémák mellett annyi bizonyos, hogy a társadalom szintjén realizálódó gazdasági költségeket több országban számszerűsítették már, és igen sokkoló eredményeket kaptak elsősorban az együtt nem működésre visszavezethető szövődmények és költséges kórházi kezelések gazdasági vetületei formájában. Az Egyesült Államokban az adherencia hiányára és a hibás gyógyszerelésre visszavezethető költségeket 1995-ben és 2000-ben is megbecsülték, így betekintést kaphattunk e költségek változásának tendenciáira és a változás dinamikájára is. Ernst és Grizzle 2001-es tanulmánya alapján 1995-ben az Amerikai Egyesült Államokban 76,6 milliárd dollárba kerültek a leírt gyógyszerelési problémák, míg 2000-ben azonos modellszámítások már 177,4 milliárd dollárt mutattak ki. A 177,4 milliárd dollár 70%-át

olyan kórházi költségek tették ki, amelyek szükségtelenek lettek volna szakszerű gyógyszerelés és megfelelő beteg-együttműködés esetében. (Ernst-Grizzle [2001]) 2011-ben egy még frissebb becslés már 310 milliárd dollárra becsüli a non-adherencia által okozott gazdasági kárt (Capgemini Consulting [2011] p. 9.).

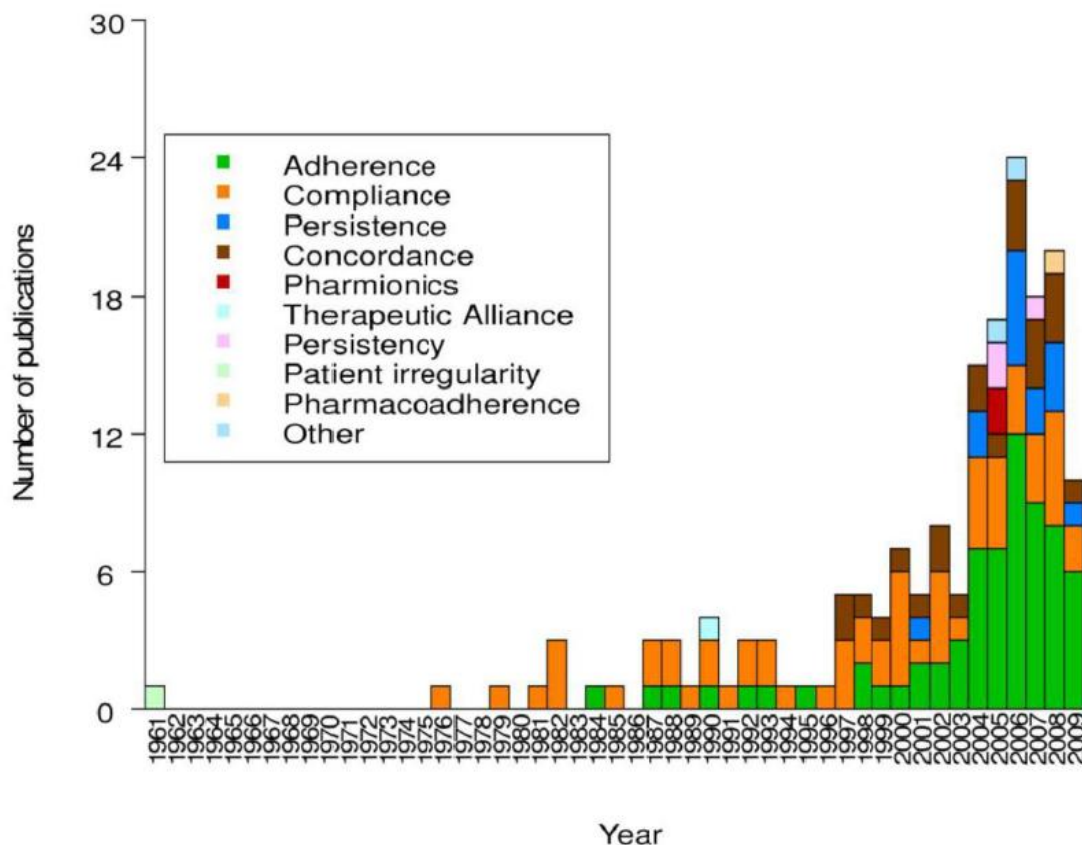
A szakirodalom arra a kérdést is választ ad, hogy a finanszírozó számára a jobb adherencia által okozott nagyobb gyógyszerkiadás milyen relációban áll a hosszú távú megtakarításokkal. Több tanulmány jut arra a következtetésre, hogy az adherencia javítását célzó programok már rövidtávon is megtérülnek a finanszírozó számára. Egyes szerzők arról adnak számot az ilyen típusú programok követése kapcsán, hogy a költségek és a megtakarítások 1:10 arányban állnak egymással, vagyis tízszer annyi pénz takarítható meg rendszeres gyógyszeresedéssel, mint amennyibe az adherencia javítása kerül. A korábban leírtaknak megfelelően Holman és munkatársai egy komplex edukációs program hatásait vizsgálták, és az igen kedvező eredményeik elsősorban arra épültek, hogy az elkerült kórházi eseményekkel igen jelentős kiadások voltak megtakaríthatók. Azt állapították meg, hogy a kontrollcsoport páciensei, akik nem vettek részt a programban 820 dollárral voltak költségesebbek az amerikai egészségügy számára, mint azok, akik részt vettek a mindösszesen 70 dolláros programban, melyben 26 dollár volt az oktatók betegenkénti költsége (Holman et al [1997];[1999]).

2.4. A beteg-együttműködés alapfogalmai

A beteg-együttműködés jellemzésére használt fogalmak speciális evolúción mentek át az elmúlt évtizedekben. A fogalmak alakulása jól tükrözi az orvos és a beteg közötti kapcsolat megítélésének alakulását, változását ezek alatt az évek alatt. Ez az evolúciós folyamat az egyre inkább beteg-központú egészségügyi ellátás és gyógyítás irányába egyrészt üdvözlendő, másrészt meg kell jegyezni, hogy a definíciók konnotációinak előtérbe kerülése öncélú definíciógyártáshoz vezetett, így a fogalmak kissé kaotikussá váltak mára a területen, egyes definíciók között a világos különbségek nehezen ragadhatók meg. Jól tetten érhető, hogy a definíciók gyártói nem csupán leírni akartak folyamatokat, de alapvető céljuk a befolyásolás volt, ahogy a beteg-együttműködéssel

való foglalkozás önmagában is a betegek befolyásolásának vágyát tükrözi a minél gyorsabb gyógyulás irányába.

Az alábbi ábrán az látszik, hogy az egyes években megjelent releváns publikációkban hogyan tolódik el a definíciók alkalmazása a szakirodalomban:



7. ábra A beteg-együttműködés szempontjából releváns szakszavak előfordulása (ABC Project Team [2012] p. 19.)

A 2009. szeptemberében megrendezett 13. éves ESPACOMP találkozón a wales-i Bangor Egyetemen egy igen érdekes elektronikus szavazásra került sor, mely jól mutatja a definíciók kapcsán fennálló bizonytalanságokat. A szavazáson részt vettek a találkozón jelen lévő, beteg-együttműködéssel foglalkozó elméleti és gyakorlati szakemberek. Az eredmények azt mutatták, hogy az ezzel foglalkozók 60%-a a „Medication Adherence” fogalmat preferálta a páciensek gyógyszereszedési szokásainak leírására a „Patient Compliance” fogalommal szemben. A definíciók kaotikus voltára hívta fel a figyelmet, hogy annak a mondatnak az értelmezése, hogy „a compliance egy vizsgálatban 90% volt”, igen heterogén módon sikerült a szakértőknek. Ugyanakkor

abban szinte teljes konszenzus alakult ki, hogy a terápia hossza és a kezelési előírások betartásának mértéke két eltérő dimenziója az adherenciának. A szavazók 61%-a preferálta az időbeli terápiamegszakításra a „discontinuation” kifejezést alkalmazni a non-persistence”-szel szemben, melyet csak 37% javasolt. (ABC Project Team [2012] p. 23.)

A definíciókat a WHO 2003-as tanulmánya (WHO [2003]), az ABC Project Team 2012-es tanulmánya (ABC Project Team [2012]) Hankó 2006-os és 2007-es összefoglaló cikke (Hankó [2006]; [2007]) és Horne és munkatársai tanulmánya (Horne et al [2005] p.12.) alapján mutatom be az alábbiakban.

Compliance

A betegek együttműködésének jellemzésére legkorábban a szakirodalomban a *compliance* szó jelent meg, amely angolul gyakorlatilag annyit tesz, hogy megfelelés, engedelmesség. A megfelelő compliance tehát azt jelenti, hogy a beteg engedelmességet mutat a kezelőorvosával szemben, megfelel az orvos által előírt utasításoknak, a gyógyszer alkalmazási előiratában olvasható szabályoknak. A compliance fogalom önmagában egy alá-fölérendelt viszonyrendszert tükröz az orvos és a beteg között, ahol az orvos az egyetemleges tudás birtokosa, az ellentmondást nem tűrő gyógyító, a beteg pedig a gyógyítási folyamat „elszenvedője”, akinek ahhoz van joga, hogy betartsa az orvosa utasításait. Ez a szereposztás leginkább az apa-fiú, felettes-beosztott viszonyhoz hasonlítható, amely keretében a páciens leginkább beteg, nincs joga beleszólni a gyógyulásába, kérdéseket is csak óvatosan tehet fel az orvosának. A compliance szóban megtestesülő attitűd határozott abban a tekintetben, hogy a terápiás siker kulcsa a kezelőorvos, a beteg szerepe pedig inkább csak az utasítások passzív elfogadására, követésére korlátozódik. Ebben a logikában a beteg-együttműködés végső soron a „szülő” szerepét játszó orvostól függ, akinek utasítását a rá „gyermekként” támaszkodó beteg vagy elfogadja, vagy ellenkezőleg: csendben vagy passzívan lázad ellene. A compliance definíciójának filozófiája épp ezért abból indul ki, hogy a beteg mindenkor úgy viselkedik, ahogy azt az orvostudomány „elvárja”.

Amikor a fenti filozófiai töltettől mentesen nem-megfelelő *compliance*-ről beszélünk, akkor leginkább a sematikus gyógyszeresedési előírások be nem tartásáról ejtünk szót, vagyis rendszertelen gyógyszeresedést (pl. gyógyszeradagok kihagyása), rosszul megválasztott időpontokban történő szedést (pl. reggel helyett este, vagy étkezés előtt helyett étkezés után), a rossz dóziskövetést (pl. „tablettafelezés”), a gyógyszer-interakciókkal kapcsolatos tudnivalók figyelmen kívül hagyását jelenti (párhuzamos szedés, ételfogyasztás).

Adherencia

A *compliance* fogalomköre mögötti paternalisztikus orvos-beteg kapcsolat mára elavulttá vált, aminek számos oka tárható fel. A modern fogyasztói-információs társadalomban a páciensek egyre kevésbé hajlandóak elfogadni a szülő-gyermek típusú helyzetekben az alárendelt fél szerepét, fogyasztóként lépnek fel az egészségügy szolgáltatásai irányába, és jogokat követelnek meg maguknak. Ezt erősíti, hogy az internetnek köszönhetően az orvos és a beteg közötti információs aszimmetria jelentős mértékben átalakult, lecsökkent. Ma már kevésbé igaz az a tézis, hogy az orvos az elefántcsonttoronyában ücsörgő mindentudó, míg a beteg az orvosnak kiszolgáltatott gyógyulni vágyó, aki az orvos tudása nélkül halálra van ítélve. Egyre gyakrabban fordul elő, hogy a páciens egy-egy speciális kérdésben előtanulmányokat folytatva, többletismerettel rendelkezve keresi fel orvosát, mint amit a saját orvosa tud a kérdésről. A kezelőorvos egyre inkább mentorrá alakul át, aki támogatást nyújt a gyógyulás folyamatában, és sematikus instrukciókon túlmenően megpróbálja életre hívni a beteg belső motivációját, hogy az képes legyen, és akarjon is együttműködni.

A leírt tendenciák eredményeként egy kezelőorvost középpontba helyező beteg-együttműködési modell nem lehet életképes. Ennek a felismerésnek az eredményeként alakult ki a szakirodalomban a WHO kezdeményezésére az *adherencia* fogalma, mely ma már túlmutat a *compliance* definícióján ellenére annak ténynek, hogy korábban a szinonimájaként alkalmazták. Ez a kifejezés is a beteg-együttműködést, a terápiahűséget írja le, ugyanakkor egy orvos-beteg közötti egyenrangú viszonyt feltételez, és a beteg együttműködését nem a sematikus

instrukciók betartására szorítja, hanem ennél sokkal komplexebb módon a teljes terápia hosszú távú követésére utal. A WHO az adherencia definícióját az alábbiak szerint határozza meg: „Az *adherencia az egyén egészségügyi szakemberrel egyeztetett ajánlásoknak megfelelő viselkedése a gyógyszerszedés, diéta és életmódváltás területén.*” (WHO [2003] p. 3.) Ha egészen pontosan meg akarjuk ragadni a két fogalom között a különbséget, akkor talán az orvos és a beteg közötti megállapodásra érdemes felhívni a figyelmet. Míg a compliance esetében az orvos utasít, a beteg pedig elfogadja az utasítást, addig itt egy egyeztetési folyamat zajlik, melynek eredményeként az orvos és a beteg megállapodásra, konszenzusra jutnak abban, hogy mi volna a helyes út a gyógyulás irányába.

Konkordancia

A konkordancia továbbmegy azon az úton, melyet a compliance és az adherencia fogalmak közötti tendencia kijelöl, leginkább a beteg-együttműködés jövőbeli modelljeként tekinthetjük. A fogalmat először az Egyesült Királyságban kezdték el használni, az elmélet eredetileg az orvos és a beteg közötti konzultációs folyamatra helyezte a hangsúlyt, azt vizsgálta, ahogy az orvos és a beteg egymás véleményének és álláspontjának kölcsönös tiszteletben tartása mellett miként jut teljes konszenzusra. Később szélesebb értelmet nyert a konkordancia fogalma és a mögötte meghúzódó filozófia. Ma leginkább azt az idealisztikus folyamatot értjük alatta, mely a gyógyszer felírásától egészen a kezelés végéig tartó folyamatos támogatást jelenti. (Horne et al [2005] p.12.)

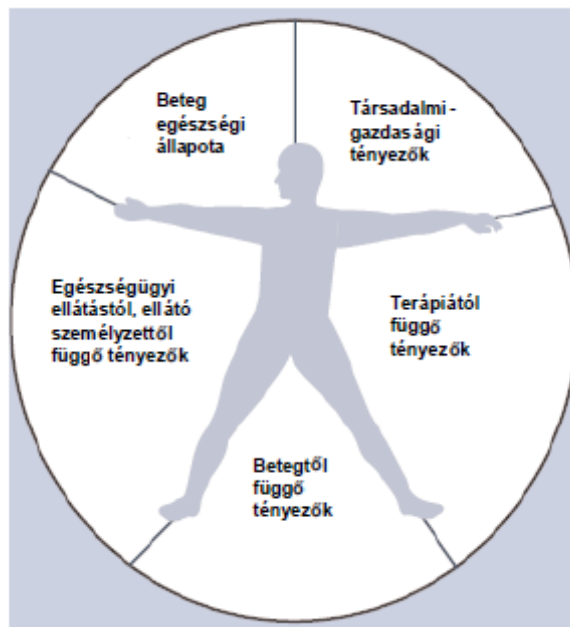
Perzisztencia

A perzisztencia (jelentése „kitartás”) a beteg-együttműködésnek az idődimenzióját írja le, vagyis azt az időtartamot mutatja meg, amelyen keresztül a beteg az előírt terápiaiban ténylegesen részesül. A perzisztencia fogalmának több szempontból kiemelkedő a jelentősége. Egyrészt a fenti fogalmakkal ellentétben a perzisztencia egy teljesen objektív fogalom, ilyen módon egyszerűen és egzakt módon mérhető. Egyszerűen meg kell vizsgálnunk, hogy egy adott beteg a terápia első napjától számítva mennyi ideig tartja be azt. A perzisztencia jelentősége elsősorban tehát a

mérhetőségében áll, ilyen módon ez lehet a legjobb paraméter arra, hogy a különböző betegségek, országok vagy betegcsoportok között megpróbáljuk összehasonlíthatóvá tenni az együttműködés mértékét. A perzisztencia mérésére, leírására ún. perzisztenciagörbéket alkalmazunk, amelyek részletes leírására a méréssel foglalkozó részben kerül majd sor.

2.5. A beteg-együttműködést befolyásoló tényezők

Ahogy a korábbi fejezetekben kifejtettem, a nem-megfelelő beteg-együttműködés mögött igen sokféle tényező húzódik meg. E tényezők csoportosítása számos módon lehetséges leginkább attól függően, hogy a csoportosítást végzők milyen tudományterület oldaláról közelítik meg a kérdést. Jelen fejezetben az adherenciára ható tényezőket a WHO 2003-as tanulmányának V. fejezete (WHO [2003] pp. 27-38.) és az ABC Project Team 2012-es jelentésének 3. fejezete (ABC Project Team [2012] pp. 40-145.) alapján végzem el, mivel ezt a besorolást tekinthetjük a legtöbb későbbi tudományos munka alapjának. Az alábbi ábra szemléletesen mutatja be a WHO által kialakított tényezőcsoportokat:



8. ábra A beteg-együttműködést befolyásoló öt tényezőcsoport a WHO szerint (WHO [2003] p.

27.)

Társadalmi és gazdasági tényezők

Korábban említésre került, hogy a fejlődő országokban lényegesen rosszabb beteg-együttműködési viszonyokat találunk, mint a fejlett nemzetek esetében. Önmagában ez a tény is utal arra, hogy a gazdasági fejlettség negatív korrelációt mutat az adherenciával. Természetesen vannak közvetlen és közvetett összefüggések, és értelemszerűen a gazdasági tényezőket lehet értelmezni a beteg és egy ország szintjén is. Ha a közvetlen hatásokat nézzük és a páciens szintjén vizsgáljuk a gazdasági hatásokat, akkor nyilvánvaló, hogy a terápiahűséget döntően befolyásolja, hogy a beteg meg tudja-e venni folytatólagosan az adott készítményt, amit orvosa rendelt számára. Ha ez az alapvető feltétel nem teljesül, nyilván rossz adherenciát fogunk találni. Közvetlen gazdasági hatás egy társadalom szintjén például a gyógyszerfinanszírozási rendszer minősége, működése, létezése. Értelemszerű, hogy gyógyszerfinanszírozási rendszer hiányában sokkal nehezebben elvárható a betegek részéről a megfelelő együttműködés. Közvetett gazdasági hatásokról beszélhetünk abban az esetben, ha gazdasági okokra visszavezethetően hiányos egy egészségügyi rendszer működése, ami áttételesen rossz terápiahűséghez vezet egy-egy országban.

A társadalmi tényezők igen sokrétűek és színesek lehetnek. Egy társadalom szociális és humán fejlettségének, általános szociokulturális vonásainak kiemelt szerepe van abban, hogy az emberek miként gondolkodnak az egészségükről és a betegségekről, milyen életvitelt folytatnak, mennyire vállalnak felelősséget saját egészségi állapotukért, és mit tesznek egészségük megóvása érdekében. A társadalmi aspektusok közé tartozik például a bizalom a konvencionális orvoslásban, illetve ennek ellenkezője, az alternatív medicinába vetett hit erőssége. Értelemszerűen egy olyan társadalom, ahol a konvencionális orvoslásban erősen kételkednek a páciensek, kevésbé lesz képes hatékonyan együttműködni a konvencionális orvosokkal. Épp így társadalmi tényezőnek tekinthető például az is, hogy egy adott országban mennyire szokás a generációk együttélése, illetve mennyire jellemző minta, hogy az idősebb – így a főbb krónikus betegségek által leginkább sújtott – generációk nem egyedül élnek, hanem a lakóközösségen belül is segítséget kapnak a fiatalabb generációktól a gyógyszerek kiváltásában, pontos beszedésében. A társadalmi tényezők egy igen speciális és izgalmas válfaja a tabletták színéhez, alakjához és méretéhez való viszonyulás, amiről hazai kutatók munkája alapján tudjuk, a gyógyszerek ezen

attribútumai igen fontosak a megfelelő hatás elérése érdekében (Köteles-Komsa-Bárdos [2010]). Ezeket a hatásokat erősen árnyalja, hogy egy-egy kultúra milyen percepciókat társít az egyes színekhez, alakokhoz. Nyilvánvalóan mást jelent egy sárga tabletta egy európai ember számára és egy egyiptomi számára. Míg Európában a sárga színhez általában a reményt, a boldogságot, a melegséget társítjuk, addig Egyiptomban a sárga a gyász színe. Épp ezért egy sárga tabletta Egyiptomban hasonló áthallásokkal bírhat, mint egy európai számára egy fekete gyógyszer.

Terápiától függő tényezők

A kezelés maga kiemelten fontos tényezője a megfelelő beteg-együttműködés kialakításának, illetve a másik oldalról közelítve az együttműködés hiánya sokszor a kezelés sajátosságaira vezethető vissza. Sok terápiát azért nem követnek a betegek, mert ezeket a kezeléseket egyszerűen nagyon nehéz betartani azok bonyolultsága, komplexitása, fájdalmassága, mellékhatásai vagy épp adagolása miatt. Belátható, hogy egy páciens sokkal nehezebben fog precízen követni egy olyan gyógyszeradagolási sémát, amiben naponta ötször kell bevennie két darab nagyméretű, nehezen lenyelhető tablettát. Még rosszabb a helyzet, ha a tabletta helyett ugyanezt a sémát fájdalmas injekció formájában kell a páciensnek saját maga beadnia.

A krónikus betegségek közül többet is néma gyilkosként említenek, mivel nem okoznak látványos tüneteket miközben az életet veszélyeztetik. Tipikusan ilyen a magas vérnyomás vagy a magas lipidszint. Ezeknél a betegségeknek a gyógyszeres terápiára jellemző tulajdonság, hogy a kezelésnek nincs konkrét, érezhető, egyértelmű előnyös hatása, ami miatt a beteg ragaszkodik a gyógyszerei beviteléhez. Egyszerűen a terápia sajátossága, hogy nem jár a beteg számára látható, azonnal kézzelfogható előnyökkel.

Betegtől függő tényezők

A megfelelő együttműködési szint kialakulása szempontjából alapvető jelentőségű jó pár olyan attribútum, ami konkrétan a betegre jellemző. Ilyen tényező a páciens általános egészségi állapota, mentális és fizikai aktivitási szintje, családi kötelékei, motivációi, általános hozzáállása a gyógyuláshoz, a betegséghez és a gyógyítókhoz.

Éppígy ide sorolható azonban a páciens edukációs szintje, mennyire ismeri a saját betegségét, a kezelésével kapcsolatos alapvető ismérveket. Ha a betegre jellemző tényezőkről szólunk, fontos megemlíteni azt a tényt, hogy az együttműködés hiánya sokszor egy teljesen tudatos folyamat eredménye, vagyis a beteg maga dönt úgy, hogy nem fog együttműködni akár a következmények pontos ismerete ellenére is. Ezt a jelenséget tudatos együtt-nem-működésnek nevezzük, amely mögött motivációs probléma, személyes magyarázat, negatív életszemlélet, ambíciók hiánya rejtőzik a legtöbbször.

Berger és Felkey jól összefoglalta, hogy melyek a megfelelő együttműködés páciens-szintű előfeltételei. Ezeket a tényezőket az alábbi felsorolás mutatja be (Berger-Felkey [2001]):

- Mutasson érdeklődést a saját egészsége iránt, megértse a diagnózist, illetve az abból fakadó következményeket.
- Higgyen abban, hogy a felírt gyógyszernek kedvező hatásai lesznek a betegségére.
- Pontosan legyen tisztában azzal, hogy hogyan és meddig szedje a gyógyszert.
- Az életvitelét ki tudja úgy alakítani, vagy át tudja úgy alakítani, hogy az összeegyeztethető legyen a terápiával.
- Egyértelműen többre értékeli a kezelés előnyeit, mint a rajta lecsapódó költségeket.
- Higgyen abban, hogy képes betartani az orvos utasításait, és be tudja tartani a terápiával összefüggő instrukciókat.
- Érezze azt, hogy a gyógyításában közreműködő szakemberek valóban érte dolgoznak, és meg akarják őt gyógyítani.

Az egészségügyi ellátástól, ellátórendszertől, ellátó személyzettől függő tényezők

A hétköznapi gondolkodás elsősorban ezt a tényezőcsoportot emeli ki, amikor a betegek együttműködésének hiányát kívánja hétköznapi válaszokkal magyarázni. Igen

gyakran találkozunk a laikus magyarázatok között olyan érvekkel, hogy nem megfelelő az egészségügyi rendszer, nem lehet időben beutalót kapni, az orvos nem magyarázza el a szükséges tudnivalókat, nincsenek megfelelő nővérek. Ezek a sztereotip megállapítások részben természetesen mind-mind helytállóak lehetnek a gyakorlatban is, vagyis ezek a negatív percepciók ténylegesen kedvezőtlenül hatnak az adherencia mértékére. Igaz ez annak ellenére, hogy kevés tanulmány vizsgálta az egyes konkrét paraméterek és a beteg-együttműködés összefüggését. Általánosságban azt lehet mondani, hogy az alábbi csoportokba rendezhetők az egészségügyi ellátástól függő tényezők:

- a páciens általános bizalmát kialakító tényezők (pl. az infrastruktúra minősége, az orvos stílusa, kommunikációjának minősége, az egészségügyi szakemberek javaslatai közötti ellentmondások hiánya, bizalmat építő rituálék jelenléte, tévesnek bizonyuló információk hiánya)
- a páciens objektív tudását kialakító tényezők (pl. mennyire jól szervezett a betegoktatás, rendelkezésre állnak-e ehhez a megfelelő szakemberek, fontos-e ez a dimenzió az egészségügyben dolgozó szakemberek számára, létezik-e finanszírozás a gyógyszerértéki gondozáshoz a betegoktatáshoz)
- a betegutak megfelelő szervezettsége (eljut-e a beteg időben ahhoz a szakemberhez, aki indikálja számára a megfelelő kezelést, aki felírja számára az adott gyógyszert, aki rendelkezik a kezelés folytatásáról, aki biztosítja az ehhez szükséges vényeket, aki folyamatosan kiadja neki a konkrét terméket)

A beteg egészségügyi állapotától függő tényezők

Nagy általánosságban hasonló pszichés folyamat eredményeként alakul ki a páciensek együttműködése, mégis mindig egy-egy konkrét betegség esetén érdemes mérni az adherenciát, és kutatni a háttérben rejlő tényezőket, mivel az egyes betegségek merőben eltérhetnek egymástól. Ennek fő oka, hogy maga a betegség, a terápiás terület is több olyan sajátosságot hordoz, ami meghatározza az adherencia mértékét. Amellett, hogy a páciensre jellemző fődiagnózis meghatározó az adott betegség kezelése irányába mutatott adherenciára nézve, fontos figyelembe venni, hogy igen

sokszor egy-egy társbetegség, vagy nem a fődiagnózisból következő egészségi állapot is döntően befolyásolja a terápiahűség mértékét.

A fentieknek megfelelően nyilvánvaló, hogy egy pszichiátriai betegség esetében, amivel együtt jár a motiváció hiánya, a feledékenység, sokkal kedvezőtlenebb adherenciát várhatunk, mint egy bakteriális fertőzés esetén. Helyesebben szólva a bakteriális fertőzés esetében elsősorban nem a beteg egészségügyi állapotától függő tényezők rontják le a terápiahűség mértékét. Ugyanígy elmondható, hogy egy neurológiai kórkép esetében, ahol a vezető tünet a memóriazavar, nem várhatjuk el, hogy a páciens emlékezzen egy bonyolult gyógyszeresedési rezsimre, és pontosan kövesse azt. Ahogy fentebb leírásra került, az is igen gyakran előfordul, hogy egy társbetegség határozza meg a fődiagnózis kezelésére szolgáló kúra adherenciáját. Ilyen lehet egy halálos betegség, onkológiai kórkép kezeléséhez fűződő rossz adherenciát magyarázó, a terminális állapottal együtt járó depresszió, motivációvesztés.

Érdemes külön szólni arról az állapotról, amikor a betegségtől függő tényező adherenciát érintő vezérmotívuma a betegségtudat hiánya. Tipikusan az olyan esetekben, ahol a páciens számára nem jár a betegség látványos és egyértelmű tünetekkel, ott nem alakul ki megfelelő betegségtudat, ezért a páciens jóval kevésbé érzi fontosnak a kúra pontos betartását, ami végül az együttműködés hiányához vezet. Sok krónikus betegségnél épp ez a helyzet, hiszen valamilyen panaszt nem okozó laborérték tartós eltérése vezet hosszú évekkel később hirtelen előálló katasztrofális eseményekhez, ahogy ezt látjuk a magas lipidszint és a kardiovaszkuláris események esetében (Hankó [2007]).

2.6. A beteg-együttműködést meghatározó tényezők hazai betegpercepciók kutatások alapján

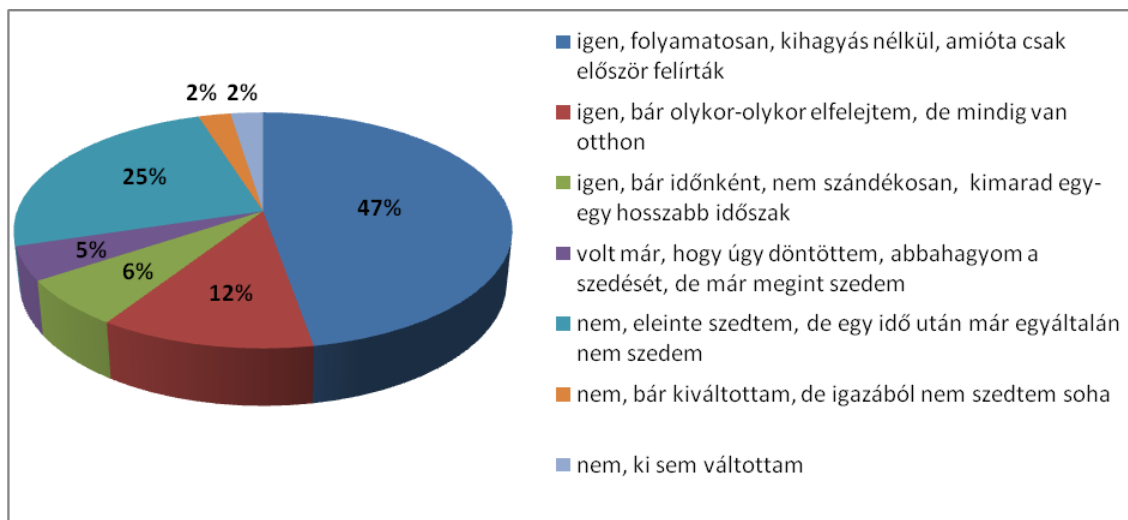
Az előző fejezetben a nemzetközi szakirodalom alapján került bemutatásra, hogy milyen tényezőkön múlhat a betegek együttműködésének mértéke. Ez a fejezet azt mutatja be, hogy kutatócsoportunk saját attitűdvizsgálatai alapján milyen tényezőket emeltek ki az általunk megkeresett páciensek a terápiahűségük kapcsán. E vizsgálatok

előkészítése 2010-ben indult, 2011-ben folytatódott, majd 2012-ben jelent meg ezek nyomán egy publikáció (Csóka et al [2012]) és egy átfogó kutatási jelentés (Dankó-Molnár [2011]). E két forrás alapján mutatom be röviden, hogy a társegyetemekkel közös kutatásunk milyen tényezők jelentőségét emelte ki a hazai minta alapján.

Betegtitűdők sztatinterápiában Csóka et al. 2012-ben publikált kutatása alapján

Vizsgálatunk során 3.000 olyan embert kerestünk fel telefonkönyves, random mintavétel alapján, akiket arról kérdeztünk, hogy az elmúlt 5 évben rendelt-e számukra sztatinkészítményt a kezelőorvosuk. A módszertan nyomán egy 650 fős reprezentatív minta állt elő, ők voltak azok a páciensek, aki a közelmúltban kaptak receptet sztatinkészítmény kiváltásához, és vagy soha nem vásároltak gyógyszert, vagy valamikor azóta felhagytak a szedéssel, vagy a mai napig fogyasztják a terméket. Arra voltunk kíváncsiak, hogy miben térnek el az egyes csoportok, statisztikailag vizsgálva a kérdést, milyen jellegzetességek ismerhetők fel az egyes részpopulációk esetében.

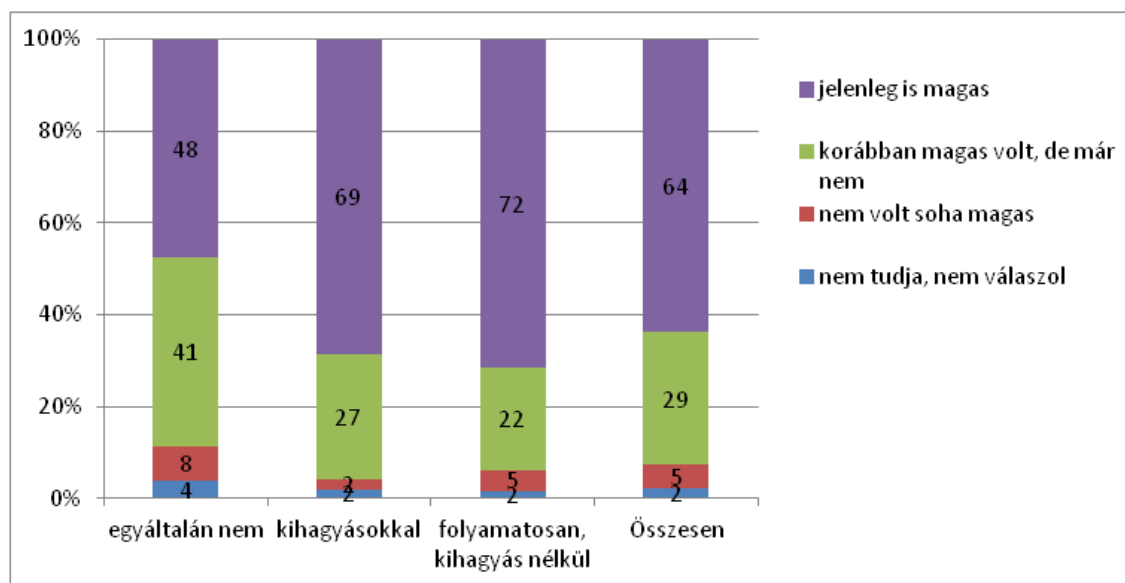
Vizsgálatunk egyik konklúziója azt volt, hogy a hazai betegek önbevallás alapján sem szedik rendszeresen a felírt gyógyszereket, hiszen csupán 47% vallotta magát szabályos gyógyszerfogyasztónak.



9. ábra Sztatinek szedésének gyakorisága / rendszeressége (Csóka et al [2012] p. 1.)

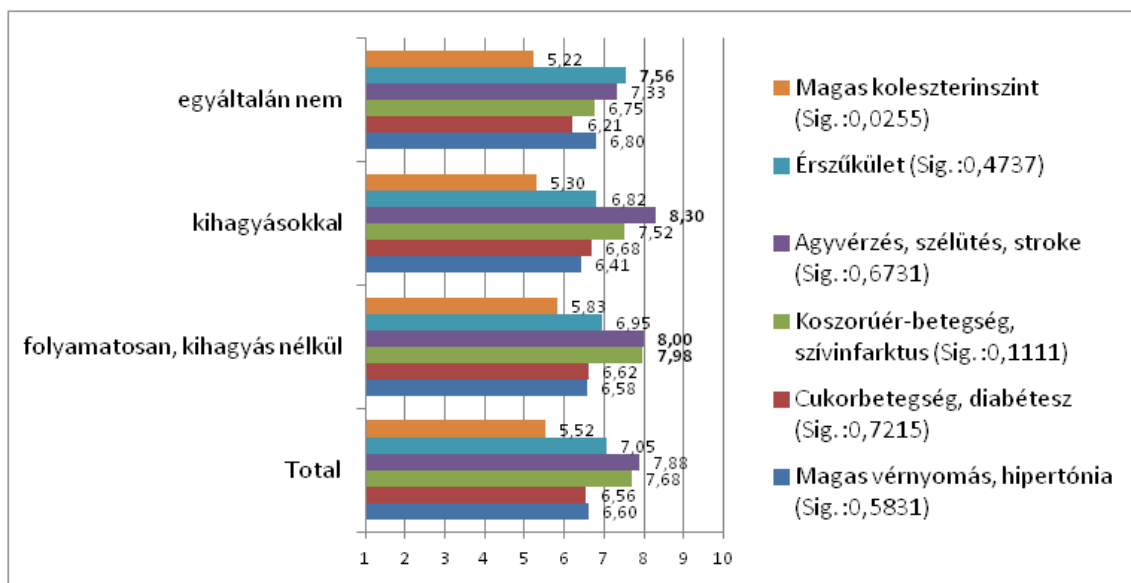
A gyógyszert már nem szedő beteg közül mindössze 4%-nyian voltak olyanok, akik egyszer sem váltották ki a terméket. Ők nagyrészt azt állították, hogy félnek a mellékhatásoktól, számukra megfelelő megoldás lesz, ha jobban odafigyelnek ezentúl az étkezésükre, illetve jobban hisznek az alternatív gyógymódokban. A kezelést elkezdő, majd később elhagyó páciensek közül a legtöbben azért adták fel a gyógyszerek kiváltását, mert úgy vélekedtek, hogy a javuló leleteik miatt már nincs arra szükségük, az orvos utasította őket a kezelés elhagyására, illetve úgy vélték, hogy mellékhatásaik alakultak ki.

A korábbi fejezetekben több alkalommal hangsúlyoztuk, hogy a betegségtudat komoly befolyással bír a páciens elkötelezettségére, motivációjára, adherenciájára. Ez a szakirodalomból ismert elmélet is megerősítést kapott vizsgálatunkban, mivel kimutattuk, hogy a gyógyszert ma már egyáltalán nem szedők – vagyis a kezelést valamikor elhagyók – kategóriájába sorolható betegek közül gondolják a legkevesebben, hogy magas lenne a lipidszintjük.



10. ábra: Kapcsolat az adherencia és a beteg lipidszintjének saját maga általi észlelése között
(Csóka et al. [2012] p. 3.)

Ehhez hasonló az összefüggés, hogy a rendszeres gyógyszereszedők nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a potenciális szövődményeknek, jobban tartanak azoktól.



11. ábra A társbetegségeknek tulajdonított jelentőség és a sztatinterápiában mutatott beteg-együttműködés kapcsolata (Csóka et al. [2012] p. 3.)

A kutatás eredményei felhívták a figyelmet arra is, hogy az orvosba vetett bizalom és a megfelelő, szakszerű, objektív betegtájékoztatás igen nagy jelentőségű az adherencia kialakulása szempontjából, ezzel szemben az egészségügyi szakemberek egymással ellentétes instrukciói igen hamar képesek romba dönteni a beteg hitét és bizalmát az őt gyógyítóknál. Némiképp meglepő eredményt hozott a generikus gyógyszerekkel kapcsolatos kérdésünk, mely esetében egyértelmű hipotézisünk az volt, hogy az azonos hatóanyagtartalmú gyógyszerek cserélgetése rontja az adherenciát, azonban ezt a hipotézist határozottan el kellett vetnünk, hiszen nem találtunk ilyen irányú alátámasztó adatokat. A sztatinkezelés szempontjából elengedhetetlennek tűnik vizsgálódásunk alapján annak hangsúlyozása, hogy ez a kezelés élethosszig tart, hogy a rendszertelen szedésnek semmilyen hatása nincsen, illetve hogy a mellékhatások igen ritkán fordulnak elő.

Betegattitűdök a benignus prosztatabetegségek kezelésében Dankó és Molnár 2011-es kutatása alapján

Az adherencia hátterében meghúzódó tényezők közül számos olyan létezik, amely specifikus az adott terápiás területre, betegségre. Épp erre voltunk kíváncsiak akkor, amikor a sztatinek esetében elvégzett attitűdvizsgálatot (Csóka et al [2012]) adaptáltuk

a prosztatabetegségek kezelésére. (Dankó-Molnár [2011]) Ebben a vizsgálatban szintén telefonkönyves mintavétel alapján kutattunk fel 156 olyan páciens, akinek az elmúlt 5 évben a kezelőorvosa rendelt gyógyszeres kezelést a benignus prosztata hiperpláziájára (BPH).

Az eredmények alapján ki lehet jelenteni, hogy ennél a kórképnél is érvényesek a korábban levont általános tanulságok az orvos és a beteg között szükséges bizalom, a betegoktatás vagy a betegségtudat kapcsán. Ezen felül megerősítést kaptunk arra nézve, hogy a gyógyszerek ára jóval kevésbé befolyásolja az adherenciát, mint azt elvi alapon sokan gondolják, illetve azt is láthattuk, hogy a fiatalabbak hajlamosabbak felhagyni az előírt gyógyszereszedéssel.

2.7. A beteg-együttműködés mérésének lehetőségei

A beteg-együttműködés mérésére számos módszert vethetünk be, és ezeket a mérési módszereket több szempontból tudjuk csoportosítani. Ezeknek a módszereknek az a fő jelentősége, hogy az összevethető és megbízható mérési eredmények nem nélkülözhetők ahhoz, hogy a beteg-együttműködés kérdése megkapja a probléma nagyságrendjével arányos figyelmet. A mérhetőség problémaköre körülengi az adherenciával foglalkozó tudományokat („adherence-related sciences”), hiszen a kérdés számos aspektusa igen nehezen kvantifikálható. Ezen felül mérni lehet a terápiakezdet, a terápia befejezését és magát a terápia implementációját, vagyis a kezelési előírások betartásának mértékét. E három jelenség markánsan eltérő minőségű, így sajátosságaik eleve kizárják, hogy egyetlen olyan mérési módszert vagy mértékegységet találjunk, ami az együttműködés mértékét tökéletesen jellemzi. (ABC Project Team [2012] p. 27.) A mérési módszereket 2010-ben írott cikkemben foglaltam össze, e fejezet az összefoglaló cikkem alapján készült. (Molnár [2010])

Amennyiben az adherencia mértékét kívánjuk számszerűsíteni, monitorozni, követni, úgy mindenképp rögzítenünk kell, hogy mi a mérés célja, az adherencia mely jellemzőjét akarjuk mérni, illetve hogy előretekintően mérünk vagy visszatekintően. A mérés célja lehet terápiás jellegű, például minden olyan hatóanyagnál, amelyenél igen

szűk a terápiás ablak, vagyis a vérszint ingadozása jelentősen érinti a szer hatásosságát. Ilyen esetre példa lehet a transzplantáció után adott immunszuppresszáns szerek esete, ahol a vérszint alapján lehet igazítani az adott készítmény dózisát. A mérés természetesen az esetek többségében nem terápiás, hanem elemzési célú. Mérhetővé lehet tenni közvetlenül egy adott hatóanyag vérszintjét, akár folyamatosan is lehet azt monitorozni. Vizsgálhatjuk a gyógyszereszedési instrukciók betartásának fegyelmét elektronikus eszközökkel vagy naplózással, betegnapló vagy adatbázisok alapján meghatározhatjuk azt az időtartamot, ameddig a páciens betartja a gyógyszereszedésre vonatkozó szabályokat, illetve egy adott populáció esetében meg lehet fogalmazni számszerűen, hogy az adott betegcsoport mekkora hányada tartja a kezelést egy adott időtartam végén.

A gyógyszereszedési instrukciók betartásának fegyelmét leggyakrabban az MPR (*Medication Possession Ratio*; gyógyszerrel lefedett napok aránya) elnevezésű indikátorral jellemezzük. Az MPR a napokban kifejezett vényre felírt gyógyszeradagok száma és a két kiváltás között eltelt idő hányadosa, ilyen módon az MPR százalékos formában azt mutatja meg, hogy a két kiváltás között eltelt időszak mekkora részét fedte le a ténylegesen kiváltott gyógyszeradag. Általában azt szokták mondani, hogy 80%-nál kisebb MPR esetén non-adherenciáról beszélünk. (Dóczy-Mészáros [2013])

Prospektív mérési lehetőségek

Prospektív mérésre elsősorban a beteg otthonában elhelyezhető elektronikus gyógyszeradagoló berendezések, és a betegnaplók adhatnak lehetőséget. Ezek a megoldások egyszerűek, nem költségesek és ma már akár nagyobb betegpopuláción is alkalmazhatóak. A technológia fejlődésének és hétköznapivá válásának köszönhetően az elektronikus adagolók egyre megfizethetőbbek, egyre miniatürizáltabbak, így egyre inkább a hétköznapiok részévé, a gyógyszerek standard csomagolóanyagává válnak. Ezek az eszközök elsősorban a compliance pontos megfigyelésére szolgálhatnak, hiszen adatokat képesek szolgáltatni arról, hogy a beteg megfelelő időközönként, megfelelő gyógyszeradagokat vett-e be. Nyilvánvaló, hogy a beteg együttműködésének hiánya a mérés során is manifesztálódhat, vagyis nem zárható ki teljesen, hogy a beteg által

vezetett naplóba a valóság kerül rögzítésre, ahogy teljességgel arról sem lehetünk meggyőződve, hogy egy gyógyszeradagoló kinyitása valóban együtt járt a tablettá bevitelével.

A prospektív mérés nagyon fontos előnye, hogy a mérési célokon túlmenően egy jelentős és hatásos adherenciajavító eszköz is. Már a sztatinszedéssel kapcsolatos attitűdvizsgálat is megmutatta (Csóka et al [2012]), hogy a szoros monitorozás elősegíti a beteg együttműködését, ez itt sincs másként. Ha folyamatosan mérve van az elfelejtett tabletták száma, az ösztönzi a beteget arra, hogy ne legyenek elfelejtett tabletták.

Retrospektív mérési technikák

A prospektív mérési technikák pontosak, a modern eszközök ma már elérhetőek, és ez a mérési forma egyidejűleg javítja is az együttműködést, mégis olyan szintű tudatosságot és előrelátást igényel ez a forma, hogy életszerűbb és gyakoribb az az eset, hogy egy múltbeli időszokról szeretnénk információkat gyűjteni. Ilyenkor vagy a betegek megkérdezése lehet kézenfekvő eljárás, vagy valamilyen egészségügyi adatbázishoz tudunk nyúlni, amiben rendelkezésünkre áll információ a vizsgált múltbeli időszak felírási, kiváltási adatairól. A megkérdezésen és önbevalláson alapuló technika minden esetben járható lehet, nagy hátránya, hogy a páciensek válaszaiban fel kell készülnünk egy jelentős torzításra. A gyógyszereszedési instrukciók be nem tartása maga után vonja azt a tényt, hogy a beteg a válaszadás során egyfajta megfelelési kényszert érezve kedvezőbb információkat oszt meg a kérdezővel, mint a valóság. Jól mutatja az eltérés mértékét, hogy míg az attitűdvizsgálat eredményei alapján a betegek 47%-a vallotta magát rendszeres gyógyszereszedőnek (Csóka et al [2012]), addig a finanszírozói adatok alapján a magyar betegek csupán 20,1%-a volt terápiahű a kezelés megkezdését követő 12. hónap végén. (Kiss et al [2013])

Az önbevallásos technika tehát akár 30%-os torzítást is mutathat, vagyis ennyivel kedvezőbb képet láttathat, mint a kemény adatokra épülő valóság. Szerencsére ma már mind a gyógyszerek felírása, mind a patikai kiváltás számítógépek által irányított

folyamat, így rendelkezésünkre állnak adatbázisok, amikből meg lehet mondani, hogy egy páciens milyen hosszú ideig váltotta ki a vizsgált gyógyszert, és a kiváltott dózis milyen időintervallumra volt számára elégséges, meddig volt gyógyszerrel ellátva. Az adatbázisokból végzett elemzések előnye az egyszerűség, hátránya, hogy a beteg-eggyüttműködés folyamatának néhány dimenziójára semmiképp sem fognak tudni rávilágítani. Az esetek jelentős részében nehéz pontos információt kapni az előírt adagolásról, illetve a gyógyszerek konkrét elfogyasztására, adagolására nézve szinte soha nem rendelkezünk pontos információkkal.

Az adatbázisok alapján retrospektív módon legtöbbször perzisztenciát mérünk, vagyis azt vizsgáljuk, hogy a páciensek mekkora hányada marad a kezelésben egy bizonyos idő – jellemzően 6, 12 hónap – elteltével, és a vizsgált terápiára specifikus perzisztenciagörbék rajzolunk fel. Annak érdekében, hogy a különböző országokban, különböző kutatócsoportok által különböző terápiás területeken mért adatokat össze lehessen vetni, ma már léteznek ajánlott elemzési módszerek, melyeket érdemes szem előtt tartani, illetve minden elemzés során egyértelműen le kell fektetni bizonyos elemzési előfeltételezéseket. Fontos egyértelműen deklarálni, hogy milyen terápia esetében vizsgáljuk a perzisztenciát, hiszen nyilvánvalóan nem mindegy, hogy terápiahűnek vagy terápiaelhagyónak tekintjük azt a beteget, aki az egyik sztatín hatóanyagról átvált egy másikra, azonban azt tovább szedi. Meg kell határoznunk jó előre azt is, hogy az összes beteg pontos adagolását nem ismerve milyen napi dózissal számolunk akkor, amikor megpróbáljuk meghatározni, hogy egy kiváltott gyógyszeradag mennyi időre lesz majd elegendő a beteg számára. Választhatunk, hogy a WHO által definiált átlagos dózist használjuk, egy orvosszakmai becsléssel élünk, vagy az adott populáció esetében becsüljük a tényleges átlagos dózist. A harmadik nagyon fontos paramétere egy ilyen elemzésnek, az a türelmi időszak (ún. „*grace* periódus”), ami azt mutatja meg, hogy hány napnyi szünetet (ún. drug holiday) engedünk meg a páciensnek anélkül, hogy terápiaelhagyónak tekintenénk. A Nemzetközi Gyógyszer-gazdaságtani Társaság (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*, ISPOR) azt javasolja, hogy 60 napnyi kihagyást engedjenek meg az elemzések, azonban célszerű lehet az optimális „*grace* periódus” meghatározása a

kezelés sajátosságainak ismeretében, esetleg több értékkel is lefuttatva a számításokat.

3. A beteg-együttműködés mértéke a nagy krónikus betegségek esetében külföldön és hazánkban

A dolgozatban többször is hivatkozott 2003-as WHO által készített tanulmány abból a kijelentésből indul ki, hogy rossz adherencia nemcsak hazánkban probléma, hanem mára világméretű problémává, járvánnyá nőtte ki magát (WHO [2003]). A korábbi fejezetekben ismertettem az áttekintett szakirodalom alapján, hogy a nem megfelelő beteg-együttműködésnek olyan következményei lehetnek, mint a hatástalan kezelés, a nem-megfelelő életminőség vagy pénzben mérhető veszteség a finanszírozó, a beteg és a gyógyszerek gyártói számára. Nyilvánvaló, hogy ezek a káros hatások, illetve a beteg-együttműködés javulásától várható előnyök jelentősen összefüggenek azzal, hogy pontos számszaki tények alapján mennyire rossz az adherencia az egyes terápiás területeken. A dolgozat korábbi részeiben több ponton elkerülhetetlenül szerepeltek előreutalások a probléma léptékét illusztrálandó, jelen fejezetben azonban részletesen be kívánom mutatni szakirodalmi hivatkozások alapján a mért adherenciát és perzisztenciát a legfontosabb krónikus betegségek esetében. A részletesen vizsgálandó betegségeket elsősorban annak alapján választottam ki, hogy az adott betegség mennyire nagy populációt érint a modern társadalmakban, mennyire fontos ezeknél a betegségeknél a hosszantartó, krónikus kezelés, illetve mennyire kintül az adott terápiás terület a hazai és nemzetközi kutatók vizsgálódásainak látóterébe.

A soron következő alfejezetekben azonos struktúrát követve tekintem át a kiválasztott krónikus kórképeket, jelesül rövid áttekintést adok a betegség epidemiológiai hátteréről érzékelteve annak népegészségügyi jelentőségét, bemutatom a nemzetközi vizsgálatokban talált beteg-együttműködési mértéket, illetve – amennyiben lehetséges – saját, ha pedig ez nem elérhető, úgy egyéb szerzőktől származó hazai eredményeket is ismeretek.

3.1. Magas vérnyomás

Háttér, epidemiológia

Európai viszonylatban a lakosság 44%-át érinti a magas vérnyomás, és a magas vérnyomásban szenvedők mintegy 2/3-a esetében nem megfelelően kontrollált a vérnyomásuk (PGEU [2008] p. 12.). A magas vérnyomás egy krónikus, tünet nélküli betegség, amely az amerikai felnőtt lakosság 25%-át érinti. Számos súlyos betegség és halálok összefügg az éveken át fennálló, kezeletlen, vagy rosszul kezelt magas vérnyomással. A betegek 30%-a nincsen tisztában a betegség státuszával, hiányzik a betegségtudat, ami jól összefügg a tünetek hiányával. A páciensek mintegy 11%-a nem részesül kezelésben, a kezelésben részesülők 58%-a pedig nem jól kontrollált. (Wogen [2003] p. 424.)

A magyar lakosság mintegy 50%-a érintett a betegségben, és a betegek ugyanilyen arányban nem érik el a kívánt vérnyomás célértéket sem. (Simonyi [2013a])

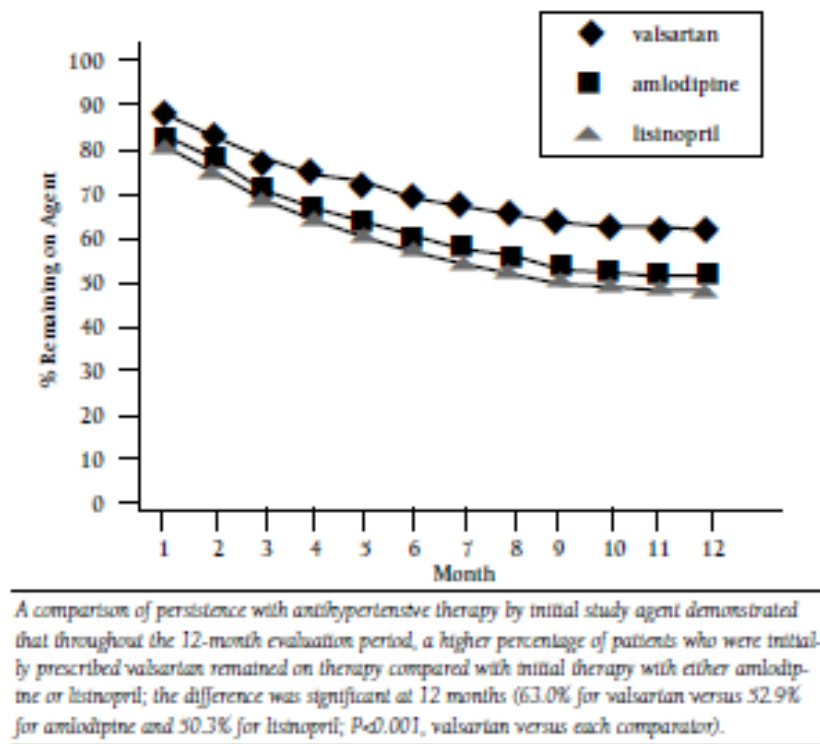
A terápiás terület azért élvez kiemelt figyelmet, mert ugyan önmagában a magas vérnyomás kezelés költsége nem jelentős, azonban a nem megfelelő vérnyomás okozta komplikációk kezelésére költött egészségügyi közkiadások már jelentősek, a teljes közkiadási szint mintegy 12,6%-át tették ki a WHO szerint. A közkiadások csökkentéséhez hosszú távon elengedhetetlenül szükséges lenne a beteg-egyettműködés javítása. (WHO [2003] p. 12.)

Nemzetközi kitekintés

Korábban ismertettem, hogy egy ország gazdasági fejlettsége korrelál a mérhető adherenciaszinttel. (WHO [2003]) Ennek alapján sarkosan akár azt is lehetne mondani, hogy a fejlődő országokban a beteg-egyettműködés problémája mára nagyobb méreteket öltött, mint akár az egészségügyre fordítható források szűkössége, vagy az egészségügyi ellátásokhoz való hozzáférés egyenlőtlenségeinek problémája. Így például Kínában 43%, Gambiában 27%, Seychelle-szigetek vonatkozásában 26%-os adherenciaszintet mutattak ki a magas vérnyomásban szenvedő betegek körében. Az Amerikai Egyesült Államokban mért 51%-os egyettműködési mérték jobbnak tűnik első ránézésre, azonban nyilván nem tekinthető kielégítőnek, ha a betegek fele működik együtt megfelelően a kezelés során. A hatásos terápiák megléte ellenére is több

vizsgálat jutott arra a következtetésre, hogy az antihipertenzív (vérnyomáscsökkentő) terápiában részesülők csupán 25%-ánál tudtak megfelelő célvérnyomás értéket elérni, vagyis az egyik legfontosabb népbetegség esetében hiába vannak megfelelő gyógyszereink, szemmel láthatóan a kórkép nem kontrollált. Amerikában a betegek 30%-a, az Egyesült Királyságban 7%-a, Venezuelában pedig csak 4,5%-a tekinthető jól kontrollált vérnyomásúnak mérések alapján. Leginkább a nem megfelelő beteg-együttműködésre vezethető vissza a vérnyomás célértékeinek el nem érése, amely végső soron költséges és súlyos komplikációk kialakulásához vezet. (WHO [2003] pp. 7., 12.)

A kardiovaszkuláris terápiák adherenciája 50%-ra tehető még a fejlett országokban is. (Simonyi-Kollár [2013]) Ezzel analóg módon a vérnyomáscsökkentő terápiák 1 éves perzisztenciája is 50%-os. (Simonyi [2013a]) Speciálisan az antihipertenzív terápiák adherencia értéke 50-70% közé tehető a terápia jellegétől függően (Cortet et al [2006]). A beteg-együttműködés megítélése szempontjából érdemes azonban a perzisztencia és compliance adatokat is megvizsgálni: Wogen kutatása nyomán megállapítható, hogy 12 hónapos nyomon követés esetén a valsartant szedő betegek 63%-a, amlodipint szedők 53%-a, lisinoprilt szedők 50%-a volt még terápián. A perzisztencia adatokon kívül Wogen a terápiahűség (compliance) értékeket is vizsgálta: a valsartan esetében 88,5%-ot, az amlodipin esetében 86,7%-ot és a lisinopril esetében 86,3%-ot mért. (Wogen [2003] pp. 426-427.)



12. ábra Antihipertenzív terápiák perzisztenciája (Wogen [2003] p. 427.)

Egy amerikai kutatás szerint azon betegek esetében, akik több különböző gyógyszert kaptak előzetesen a betegségükre, egyre rosszabb volt az együttműködés szintje. (1-41%, 2-35%, 3-30%) 10-nél többféle gyógyszerre történt premedikáció esetében a perzisztencia 20%-ra csökkent a 12 hónap végére. (Marrs JC. [2010] p. 15-16.)

Ho és munkatársai kardiovaszkuláris betegek együttműködési szintjét vizsgálták. Kutatásaik fókuszában ugyan nem kifejezetten a vérnyomáscsökkentők álltak, azonban mégis több ilyen szerre nézve is kaptak eredményeket. Vizsgálatukba alapvetően cukorbetegeket vontak be, de voltak köztük olyanok is, akik legalább egy kardioprotektív készítményt is szedtek, melyek zöme antihipertenzívum: angiotenzin-convertáló-enzim-gátlók (ACE-gátlók), angiotenzin-receptor-gátlók (ARB), β -blokkolók, vagy HMG-CoA reduktáz inhibitorok (sztatin). Az egyes szerek esetében az alábbi adherenciaadatokat mérték: sztatin: 81,9%; ACE-gátlók: 80%; β -blokkolók: 76,6%: (Ho et al [2006])

Egy holland kutatás alapján a magas vérnyomás kezelésére szolgáló készítményeket szedő, vizsgálatba vont betegeknek mintegy 39%-a volt még 10 év elteltével is valamilyen antihipertenzív terápián, 22%-uk félbeszakította, majd folytatta a terápiát, ugyanakkor 39%-uk végleg felhagyott a terápiával. Az ACE-gátlók és kombinációs terápiák esetében kevesebb a terápiát elhagyók száma a diuretikumok és β -blokkolók összevetésében. A β -blokkolók elhagyása egyébként 4,5-szeresére növeli a koronáriabetegségek kialakulásának kockázatát. (Simonyi [2013a])

Az antihipertenzív terápiák esetében is igazolható az az összefüggés, miszerint a párhuzamosan szedett gyógyszerek száma negatívan hat az adherenciára, így 12 hónapos időtávon már 20%-kal javul az adherencia a fix kombinációs készítményeknél a sima terápiákkal szemben. Napi egyszeri adagolás 79%-os, a napi kétszeri adagolás 69%-os, napi háromszori adagolás 65%-os, a napi négyszeri pedig már csak 51%-os adherenciát eredményez. A nemet vizsgálva azt mondhatjuk, hogy nőknél nagyobb a non-adherencia rizikója a magas vérnyomás esetében. (Simonyi [2013a])

Lachaine és munkatársai a 2000 januárja és 2001 decembere között támogatással kiváltott vérnyomáscsökkentő terápiák perzisztenciáját vizsgálták. A vizsgálati adatokat a *quebec*-i biztosító (RAQM) adatbázisából nyerték ki, és eredményeik a legtöbb gyakran használt vérnyomáscsökkentő hatóanyagra nézve szolgáltak információval. A kétéves perzisztenciaadatokat az alábbi ábra mutatja be: (Lachaine et al [2006])

Antihipertenzív terápia	2 éves perzisztencia	2 éves adherencia ($80\% \leq \text{MPR}$)
diuretikumok	52,8%	50,9%
β -blokkolók	69,3%	60,3%
kalciumcsatorna-blokkolók	64,3%	64,2%
angiotensin-II receptor blokkolók	60,9%	65,0%
ACE-gátlók	58,9%	64,9%

13. ábra Antihipertenzív terápiák perzisztenciája I. (Lachaine et al [2006] alapján saját árba)

A fenti táblázatból megállapítható, hogy a diuretikumok esetében mind a kétéves perzisztencia, mind a jó adherenciájú betegek aránya alacsonyabb a többi antihipertenzív terápiákhoz képest (Lachaine et al [2006]). Gogovor és munkatársai az ACE-gátlók perzisztenciáját vizsgálták elsődleges és másodlagos prevencióban, vagyis különböző súlyosságú betegek esetében. Meglepő módon eredményeik alapján a szekunder prevenció keretei között rosszabb együttműködésre utaló adatokat mértek. (Gogovor et al [2007])

Antihipertenzív terápia	1 éves perzisztencia (elsődleges prevenció)	1 éves perzisztencia (másodlagos prevenció)
enalapril	66%	66%
fosinopril	72%	64%
lisinopril	71%	69%
quinapril	72%	65%
ramipril	75%	72%

14. ábra Antihipertenzív terápiák perzisztenciája II. (Gogovor et al [2007] alapján saját ábra)

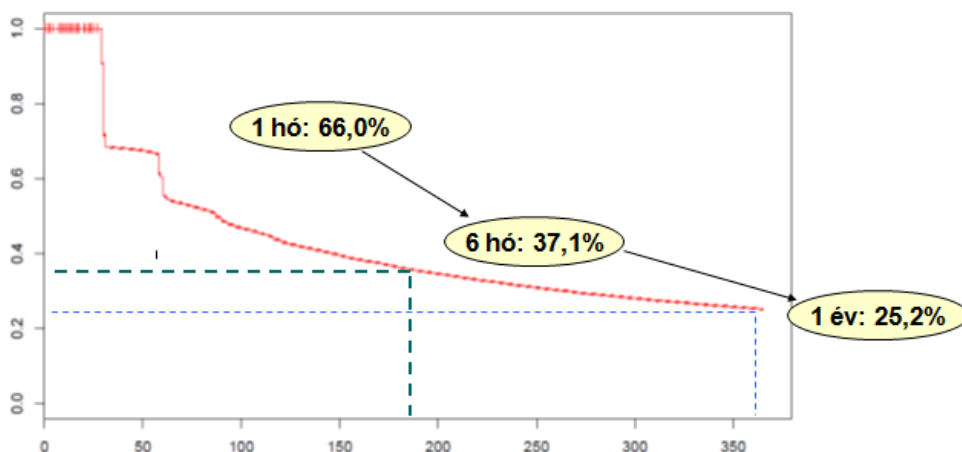
Gogovor és Lachaine kutatásai alapján 60-75% körüli perzisztencia értékekkel lehet számolni az antihipertenzív terápiák esetében, azonban ahogy láttuk a fejezetben, országtól, mérési módszertantól és vizsgálati eredménytől függően igen eltérő információkat találunk a szakirodalomban. Ez összhangban áll azokkal a megállapításokkal, melyeket a mérési módszerekkel foglalkozó fejezetben tettem arra nézve, hogy milyen nagy igény merül fel a nemzetközi léptékkal mérve is egységes és összevethető módszertanok kialakítására. Ezen felül némiképp magyarázza azt is, hogy a WHO által deklarált – elsőre talán pongyolának tűnő – 50% körüli adherenciáról szóló kijelentést (WHO [2003]) kevésbé pongyolának találjuk.

Hazai adatok

Az OEP finanszírozási adatain végzett kutatásunkban azt vizsgáltuk, hogy a 2007. január 1. és 2010. december 31. között kiváltott fosinopril vagy fosinopril HCT készítmények

perzisztenciája miként alakul. A fosinopril hatóanyag az ACE-gátlók csoportjába tartozik, mely csoport mára fokozatosan háttérbe szorul ugyan, mégis a nemzetközi irodalom alapján a hatóanyagcsoportra jellemző perzisztencia alapján jól lehet következtetni a teljes antihipertenzívum-csoport beteg-együttműködési viszonyaira. Az alábbiakban a kutatásunk eredményeit mutatom be a kutatási jelentés alapján. (Molnár-Dankó [2011])

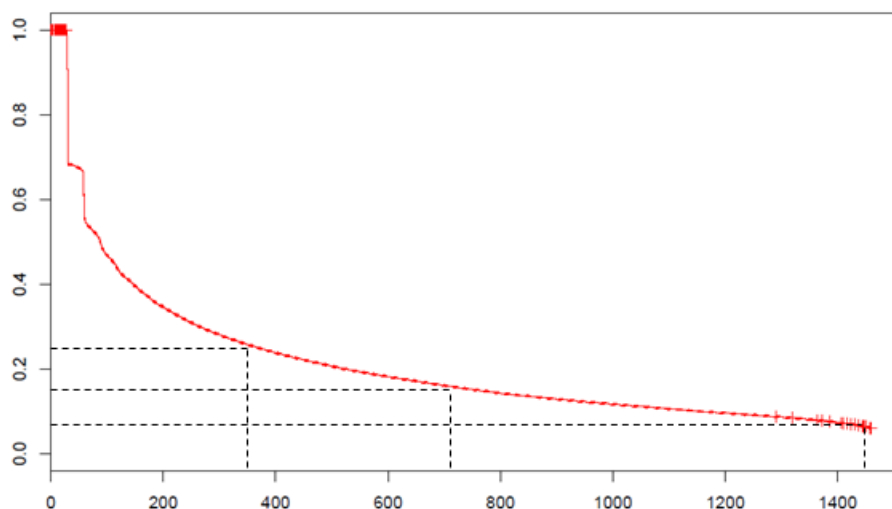
A kutatásban terápiánaiv betegek vettek részt, akik a megelőző egy évben nem váltottak ki fosinopril hatóanyagot. Az elemzést nem mintavételes alapon hajtottuk végre, hanem a teljes magyar populációt bevontuk. Fő célunk az egyéves perzisztencia meghatározása volt 60-napos „*grace* periódussal”. A vizsgálatban a terápiaváltást akkor tekintettük terápiaelhagyásnak, ha a páciens egy másik hatóanyagot kezdett el szedni fosinopril helyett, és terápián maradónak minősítettük az adott beteget, ha egyik helyett másik márkanéven fogyasztotta tovább a fosinoprilt. A hatóanyag-szintű perzisztencia mellett vizsgálatuk a készítmény-szintű perzisztenciát is, ahol kifejezetten terápiahűnek csak azokat a betegeket tekintettük, akik azonos márkanéven fogyasztották mindvégig a vizsgált szert.



15. ábra Magyar betegek egyéves fosinopril perzisztenciája (Molnár-Dankó [2011])

A fenti ábra jól mutatja, hogy a görbe lefutása alapján az első két hónapban a legmagasabb a betegek lemorzsolódása, amelyik beteg két hónapig tartja a kezelést, az ezt követően nagyobb valószínűséggel marad adherens. Az eredmények alapján a kezelés megkezdését követően 12 hónappal 100 betegből csupán 25-en lesznek azok,

akik még mindig az orvos utasításainak megfelelően követik a kezelés szabályait. A hosszú távú perzisztenciavizsgálat – ahogy az alábbi ábrán is látható – azt mutatja, hogy 4 év elteltével a betegek csupán alig 10%-a marad a terápián.



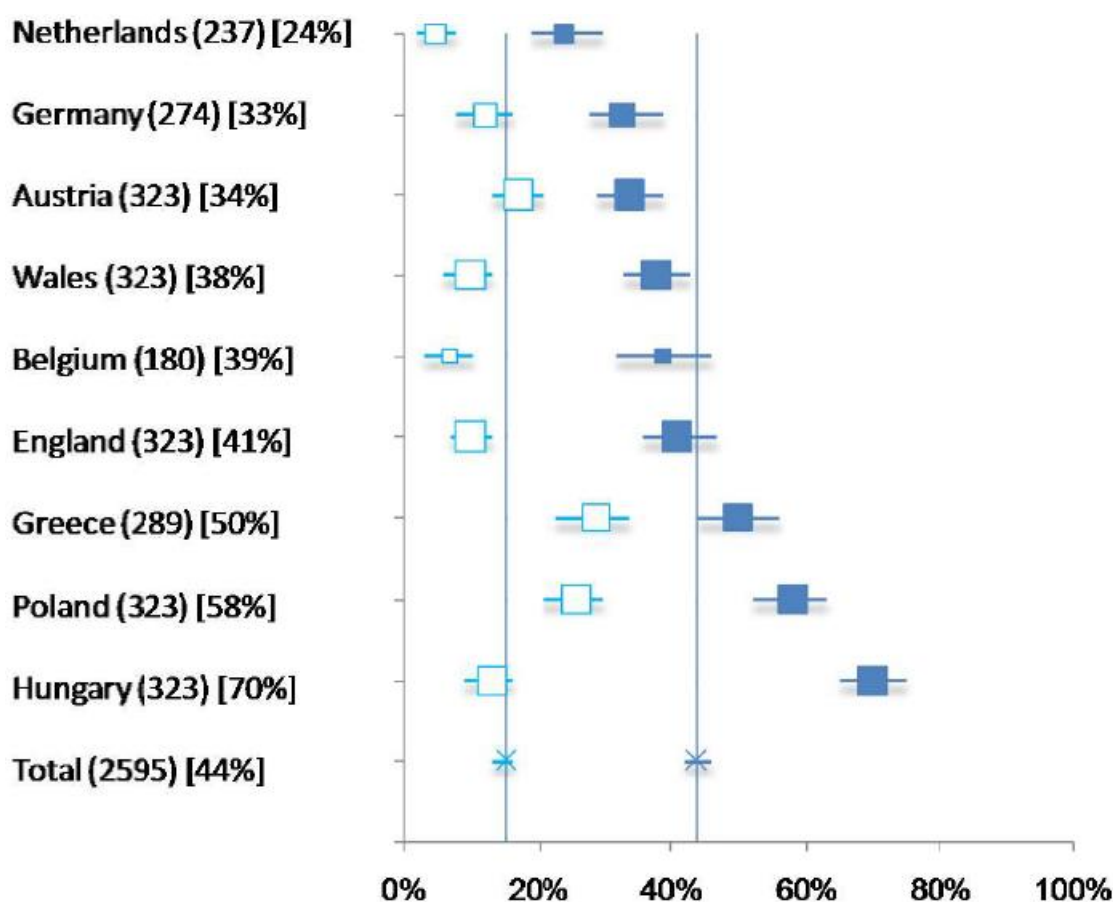
16. ábra Magyar betegek négyéves fosinopril perzisztenciája (Molnár-Dankó [2011])

Az egyes márkanévű készítmények vizsgálata során arra jutottunk, hogy a fosinopril hatóanyagot tartalmazó termékek perzisztenciája egymáshoz igen hasonló. Az originális termékek esetében némiképp rosszabb együttműködési viszonyokat azonosítottunk, aminek hátterében a generikus készítmények megjelenésével egyidejűleg bekövetkezett térítési díjnövekedést feltételezhetjük. Az originális Monopril/Duopril termékek esetében a 12-havi perzisztencia 23,2%-nak adódott, míg a generikus Noviform/Noviform Plusz esetében 32,1%-ot mértünk.

A lipidszint-csökkentők adatait alapul véve a magas vérnyomás esetében 35-45%-os adherenciát becsültünk korábban. (Molnár-Dankó [2010] p. 16.) A fenti elemzés alapján azonban látható, hogy a konkrét hatóanyagok vizsgálata ettől még rosszabb beteg-együttműködést mutat. Összességében tehát megállapítható, hogy a 25,2%-os egyéves hatóanyagperzisztencia jelentősen elmarad az antihipertenzív terápiák esetében általánosan mért nemzetközi perzisztencia értékektől (> 50%), melyek a fejezet első részében bemutatásra kerültek.

Egy frissebb, azonos módszertanra épülő nemzetközi kutatás szintén igen kedvezőtlen hazai eredményeket hozott. A számos európai országra kiterjedő vizsgálat azt hozta ki,

hogy hazánk jelentősen kilóg a fejlett országok sorából a magyar páciensek kedvezőtlen eredményeivel. (ABC Project Team [2012] p. 91.)



17. ábra A hipertóniában szenvedő non-adherens betegek aránya az egyes európai országokban (ABC Project Team [2012] p. 91.)

3.2. Lipideltérések

Háttér, epidemiológia

A lipideltéréseknek jelentős szerepe van a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában, amelyek pedig vezető haláloknak számítanak a fejlett világ országaiban, így Magyarországon is. A vérzsírok magas szintje főként a fejlett társadalmak táplálkozási szokásainak köszönhető, illetőleg a mozgásszegény életmódnak. A lipidszintek normalizálása pozitívan hat a megbetegedések előfordulási gyakoriságára és a halálozásra is, ezért a lipidszintek – így különösen, de nem kizárólag az ún. LDL koleszterin – megfelelő kontrollja kiemelt jelentőségű. A lipideltérések közül

a leggyakoribb hypercholesterinaemia, vagyis az LDL koleszterin magas koncentrációja a vérben. A magyar lakosság mintegy 66%-a küzd magas koleszterinnel, vagyis a magyar populáció kétharmada esetében a laboreredmények a nemzetközileg meghatározott kívánt értékek, célértékek feletti tartományban vannak. A vérsírok szintjét hosszas tartó, szabályosan követett gyógyszeres kezeléssel lehet csökkenteni, azonban még ennél is fontosabb az életmód megfelelő módosítása, a fogyás, a zsírszegény diéta, és a rendszeres testmozgás. (Egészségügyi szakmai irányelv – zsírsanyagcsere-zavar, [2010] pp. 2-3.)

Nemzetközi kitekintés

A legtöbb nemzetközi kutatás arra hívja fel a figyelmet, hogy több olyan akadály is van, amely nehezíti a lipidszint sikeres menedzselést. Úgy is lehetne fogalmazni, hogy a koleszterinszintet csökkentő kezelés az adherenciával foglalkozó kutatók állatorvosi lova, hiszen itt egy olyan betegségről van szó, ahol folyamatos, hosszan tartó gyógyszeres kezelés szükséges, a betegség maga semmilyen tünettel nem jár, a gyógyszer bevétele sem jár semmilyen egyértelmű érzéssel, és betegségtudat általában egyáltalán nem alakul ki. Ezzel szemben a magas lipidszint igen súlyos következményekhez vezet, ahogy ez korábban részletezésre került.

A lipidterápiák sikertelenségének egyik legfőbb oka az adherencia alacsony szintje. Kutatások szerint a betegek csak 50%-a szedi a lipidszint-csökkentőket a felírástól számított 6 hónapot követően, és csak 30-40%-uk marad terápián a 12. hónap végére. Portugáliában 1.270 beteget vizsgálva a perzisztencia három hónapos értékére 33,7%, hat hónap esetén pedig 48,8% adódott. Önmagában a gyógyszerészi gondozásnak köszönhetően mind a perzisztencia, mind az adherencia javult, ennek eredményeként pedig a betegek koleszterinszintje is kedvezően változott. A gyógyszerészi gondozás jótékony hatását hasonló eredményekre jutottak az amerikai IMPACT kutatás során is. (PGEU [2008] pp. 14 -15.)

Egy amerikai kutatás szerint a non-adherencia lipidcsökkentők esetében 57,3%, amiből az optimálisnál alacsonyabb adagolás vagy rossz titrálás okoz 31,7%-ot, míg a

különböző szerek nehezen tolerálható kombinációi további 14,1%-ért tehető felelőssé. A különböző gyógyszerek együttes szedése jelentősen rontja a betegek együttműködését, így minél több pirulát kell egy betegnek szednie, annál valószínűbb, hogy abba fogja hagyni a kezelést. Marrs vizsgálata alapján monoterápia esetén 41%, kettős kombináció esetén 35%, hármas kombináció esetén 30% volt az adherencia. 10-nél több készítmény párhuzamos szedése során már csupán 20%-os 12-havi perzisztenciát sikerült kimutatni. (Marrs [2010] pp. 15-16.) Corten és munkatársai a sztatinkezelés esetén 25-40% közé teszi a várható perzisztenciát a választott konkrét terápiától függően. (Cortet et al [2006])

Az előző fejezetben láttuk, hogy a nemzetközi vizsgálatok eredményei igen jelentős szórást mutatnak a magas vérnyomás területén, látható, hogy a lipideltérések kezelésénél sincs ez másként. Több kutatás is vizsgálta a sztatink nemzetközi perzisztenciáját, ezeket Simonyi Gábor összefoglaló cikke alapján táblázatos formában mutatom be.

Vizsgálat neve	Mérési pont (év)	Perzisztencia (%)
WOSPCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study Group)	5 év	26%
CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)	5 év	9%
EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin)	1 év	16%
ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm)	3 év	13%
AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)	5,2 év	29%

18. ábra Sztatin perzisztenciára vonatkozó mérési eredmények (Saját ábra Simonyi [2013b]) p. 8. alapján)

Simonyi munkássága alapján megállapítható továbbá, hogy a napi egyszeri adagolású fix kombinációk pozitívan hatnak az adherenciára, növelik azt. A HIRD (*HealthCore Integrated Research Database*) vizsgálat alapján a fix kombinációk (simvastatin/ezetimib, simvastatin/niacin, lovastatin/niacin) 32%-kal jobb

adherenciaértéket eredményeztek a szabad kombinációkkal (simvastatin+ezetimib, simvastatin+niacin, lovastatin+niacin) szemben. (Simonyi [2013b])

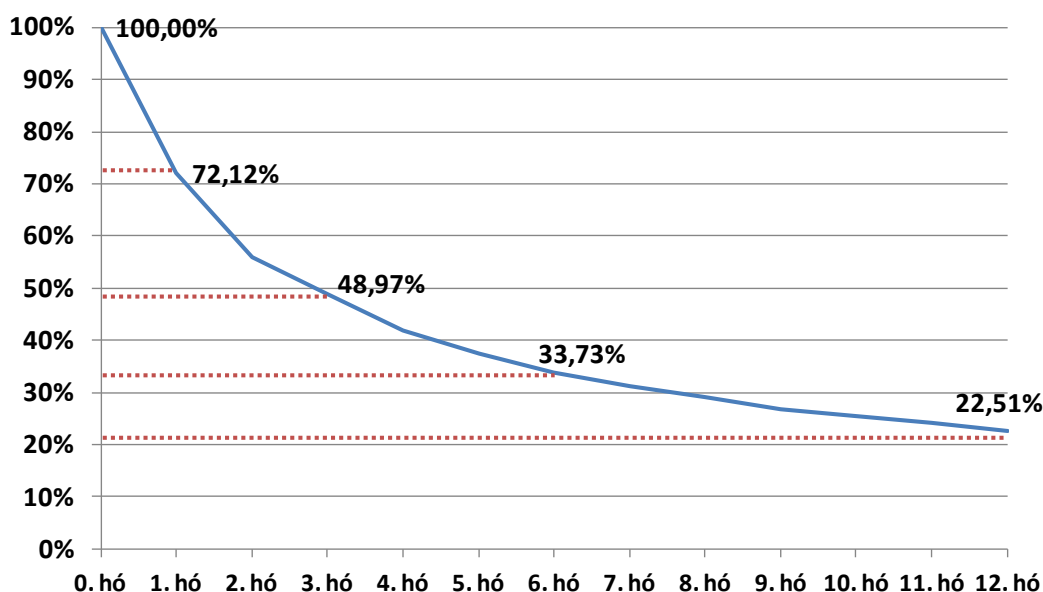
Hazai adatok

A lipidszint-csökkentők adherenciaviszonyaival kutatócsoportunk kiterjedten foglalkozott az elmúlt években. Az OEP vénykiváltási adatait vizsgálva mind a leggyakrabban alkalmazott sztatinok, mind a fibrátok esetében sikerült mérési eredményeket kapnunk és publikálnunk. Általánosságban el lehet mondani, hogy a lipidcsökkentők esetében is igen kedvezőtlen terápián maradási arányokat sikerült mérnünk, melyek elmaradtak a nemzetközi szakirodalomban talált adatoktól is. Ez azért kifejezetten súlyos probléma, mert az alacsony perzisztencia miatt a betegek jelentős része gyakorlatilag nem részesül a terápia jótékony hatásából, hiszen ezek a készítmények rendre hosszú távon tudják kifejteni hatásukat. (Molnár-Dankó [2010] pp. 15-16.)

Fibrátok: Míg a sztatinok elsődlegesen az LDL-koleszterinre hatnak, addig a fibrátok közvetlenül a lipid anyagcserére vannak hatással, ennek köszönhetően 13%-kal tudták csökkenteni a legfőbb kardiovaszkuláris epizódok előfordulását. A kardiovaszkuláris betegségekkel való összefüggés mellett meg kell említeni a fibrát terápia metabolikus szindróma és 2-es típusú diabetes mellitus kezelésben betöltött szerepét is. Ennek alapján a fibrátok a sztatinok mellett ugyan jelentősen kisebb mennyiségben fogynak, mégis szerepük elvitathatatlan a terápiás területen. Elsősorban arra voltunk kíváncsiak elemzésünk során, hogy a fibrátok perzisztenciája eltér-e a sztatinok esetében talált értékektől. Várakozásunk az volt, hogy a fibrátok esetében is hasonló eredményre fogunk majd jutni, mint a sztatinok esetében, vagyis a 12-havi perzisztenciát 20% és 25% közé becsültük előzetesen. (Simonyi-Molnár-Pálosi [2014])

A vizsgálatot az OEP finanszírozási adatain végeztük, a kutatásba 48.314 fibrátszedő beteget vontunk be, akik korábban nem kaptak ilyen hatóanyagot. A releváns időszakot a 2009. július 1. és 2010. június 30. közötti időintervallumban határoztuk meg, vagyis azokat a betegeket követtük az adatbázisban, akik ebben az időszakban váltottak ki fibrátot először. A betegkövetési idő 14 hónap volt, 60 napos „grace

periódussal” számolva, azaz azokat a betegeket tekintettük terpiaelhagyónak, akik 60 napos időszaknál hosszabb ideig maradtak gyógyszer nélkül. Vizsgálatunk eredményei alapján a 12. hónap végére már csupán a betegek 22,51%-a volt fibrát terapián, a többiek valamilyen okból eddigre több mint 60 napos szünetet tartottak a kezelésben. A fibrátok esetében is úgy találtuk, hogy az első három hónapban a legdinamikusabb a betegek lemorzsolódása, ezt követően „ellaposodik” a perzisztenciagörbe. (Simonyi-Molnár-Pálosi [2014])

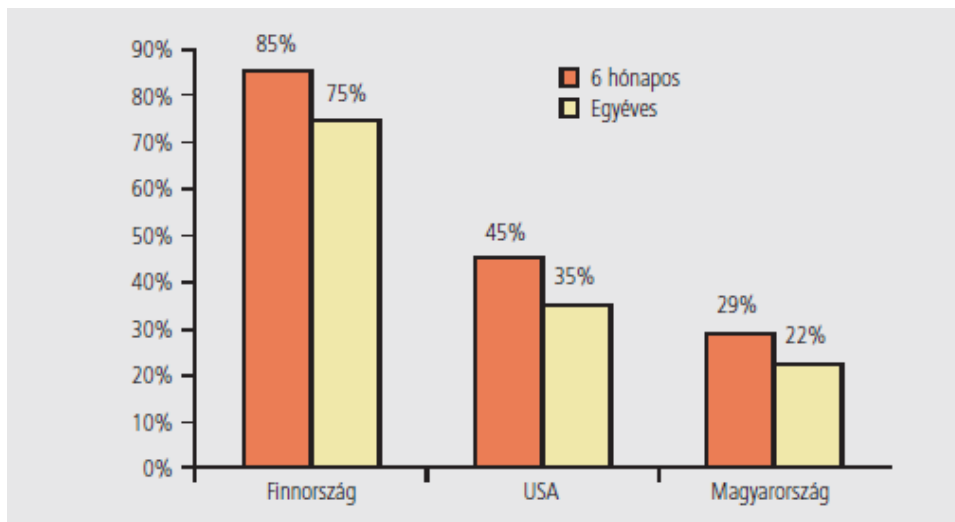


19. ábra A 12 hónapos fibrát perzisztencia (Simonyi-Molnár-Pálosi [2014] p. 95.)

A fibrátok és a sztatinok perzisztencia adatainak összehasonlítása során megállapítható, hogy összességében mindkét terápia esetén igen nagy arányban hagyják el a betegek idő előtt a terápiát, és az előzetes hipotézisünket is igazoltuk, mivel a két hatástani csoport között nem sikerült jelentős különbséget igazolnunk a beteg-együttműködés mértékét illetően.

Sztatinok: A magas koleszterinszint leggyakoribb terápiája a sztatinok gyógyszerészeti csoportjából kerül ki, így ha a magas lipidszint kezelésének területén akarjuk mérni a betegek együttműködésének mértékét, úgy elsősorban a sztatinok adherenciáját kell vizsgálnunk. Kutatócsoportunk több olyan elemzés elkészítésébe került bevonásra, mely a hazai sztatinfogasztó betegek adherenciáját kívánta számszerűsíteni, ezeket mutatom be röviden az alábbiakban. A méréseket elsősorban az indokolta, hogy már a

korai számítások is azt a képet sugalmazták, hogy a magyar betegek körében jóval kedvezőtlenebb együttműködést lehet azonosítani, mint más országok páciensei esetében.



20. ábra Lipidszint-csökkentők 6 és 12 havi perzisztenciája (Molnár-Dankó [2010] p. 16.)

2010-ben zajlott kutatásunkban a teljes hazai lipidcsökkentő-szedők csoportját elemeztük az OEP finanszírozási adatai alapján, eredményeinket 2013-ban nemzetközi publikációban tettük közzé (Kiss et al. [2013]). Elsősorban a sztatinek és az ezetimib hatóanyag perzisztenciáját kívántuk meghatározni átlagosan, illetve számos definiált alcsoportban. A vizsgálati időt a 2007. január 1-jétől 2009. március 31-ig terjedő időintervallumban határoztuk meg, vagyis azokat a betegeket kezdtük el követni, akik ebben az időszakban váltottak ki valamilyen lipidcsökkentő készítményt először. Mindösszesen 459.034 beteget azonosítottunk, az ő vénykiváltási adataikat kezdtük el elemezni részletesen. Közülük 8.893-en fogyasztottak a sztatin mellett ezetimibet is. A „*grace* periódust” 60 napban határoztuk meg. (Kiss et al. [2013])

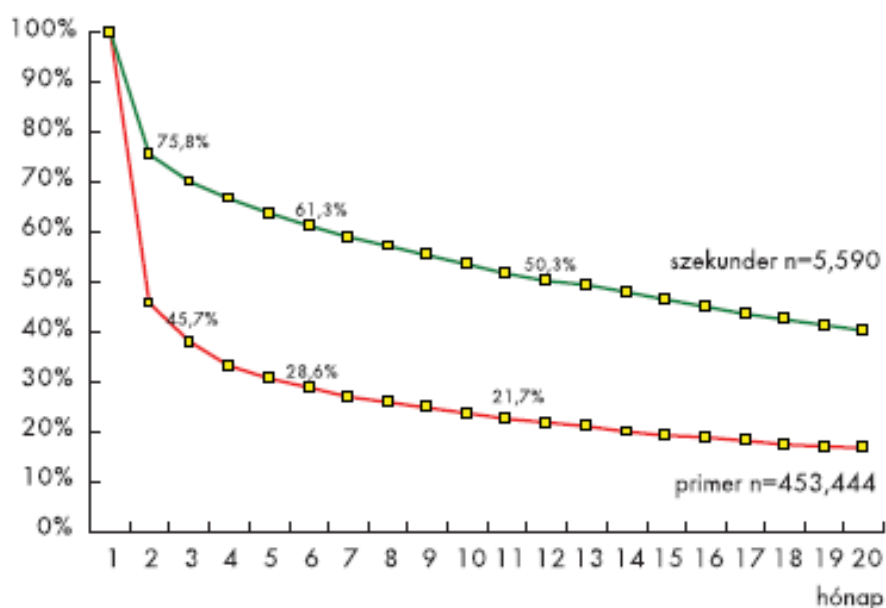
Az elemzés eredményeként kapott sztatin perzisztenciagörbe lefutása jellegzetes volt, az első három hónapban igen dinamikus morzsolódtak le a betegek, majd a görbe egyre inkább ellaposodott. A sztatinkezelést kapó páciensek közül mindössze 20,1% volt az, aki a 12-hónapos időszak végére még nem hagyott fel az előírt gyógyszer szedésével. 180 napos „*grace* periódus” esetén a 12-havi perzisztencia 27%-nak adódott, vagyis az eltérés jelentősnek tekinthető. Amennyiben két „*grace* periódus”

esetén ilyen jelentős mértékű eltérést látunk, az arra utal, hogy a hazai lakosság körében igen sok beteg hagyja el és később tér vissza a kezelésbe. (Kiss et al. [2013])

Külön figyelmet fordítottunk azokra a betegekre, akik korábban átestek valamilyen kardiovaszkuláris eseményen, vagyis szekunder prevencióban kaptak lipidcsökkentő kezelést. Ez szubpopuláció 5.590 betegből állt, és lényegesen kedvezőbb együttműködést tanúsított, hiszen a 12-havi perzisztencia ebben az alcsoporthoz 50%-nak adódott. Ez jól alátámasztja azt a tézist, mely szerint a betegségtudat hozzájárul a kedvezőbb adherencia kialakulásához. (Kiss et al. [2013])

Az előre definiált alcsoporthoz elemzése számos olyan hipotézist alátámasztott, melyeket a szakirodalom alapján állítottunk fel, így például láttuk, hogy a fiatalabb páciensek együttműködése rosszabb, a súlyosabb, ezetimibet szedő betegek pedig jobban együttműködnek. Az egyes hatóanyagok, hatáserősségek és márkanevek között lényeges és szignifikáns különbséget nem tudtunk azonosítani. (Kiss et al. [2013])

Aközött is láthatunk különbséget, hogy a beteg elsődleges vagy másodlagos prevencióként részesül sztatín terápiában. Szekunder prevenció esetében magasabb perzisztencia értékeket találunk. (Kiss et al. [2013]; Márk et al [2013])



21. ábra Sztatín perzisztencia primer és szekunder prevencióban. (Márk et al [2013] p. 172.)

3.3. Cukorbetegség

Háttér, epidemiológia

A cukorbetegség vizsgálata nem kerülhető el, amennyiben a legnagyobb népegészségügyi jelentőségű krónikus betegségeket tekintem át jelen fejezet keretei között. Sok szerző szerint a cukorbetegség egyenesen a legjelentősebb népegészségügyi súlyú kórkép, és a legfontosabb ún. civilizációs betegség. Így vélekedik erről Jermendy a 2009-ben összeállított szakmai irányelvben, ahol összefoglaló adatokat közöl a betegség nemzetközi epidemiológiájáról is. Ez alapján 2000-ben kb. 171 millió 20 éven felüli cukorbeteg élt a világon, és ez a szám 2030-ra várhatóan 366 millióra fog majd növekedni. A cukorbetegnek jelentős része mára 2-es típusú cukorbeteg, vagyis nem a fiatakorban manifesztálódó, mindig inzulindependens 1-es típusú változatban szenved, hanem az életmóddal is összefüggést mutató, csak késői fázisában inzulinfüggő formában. (Jermendy [2009] p. 4.) Magyarországon 2003-ban 9,7%-os prevalenciát mértek, amely európai összehasonlításban kiugróan magasnak számít. (Doró [2005] p. 893.)

A „CODE-2 – a 2-es típusú cukorbetegség költségeinek vizsgálata Európában” elnevezésű vizsgálat kimutatta, hogy a több mint tízmillió 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg kezelésére fordított összeg megközelíti a 29 milliárd dollárt, amely költségszint a vizsgált országok teljes egészségügyi kiadásának körülbelül 5%-át teszi ki (WHO [2003] pp. 11-12.). Egy másik európai kutatás szerint a 2-es típusú cukorbetegség tekinthető a legnagyobb kasszakiáramlású terápiás területnek az egészségügyi közkiadásokon belül, a becsült költség 3 000 €/év/beteg. (PGEU [2008] p. 12.)

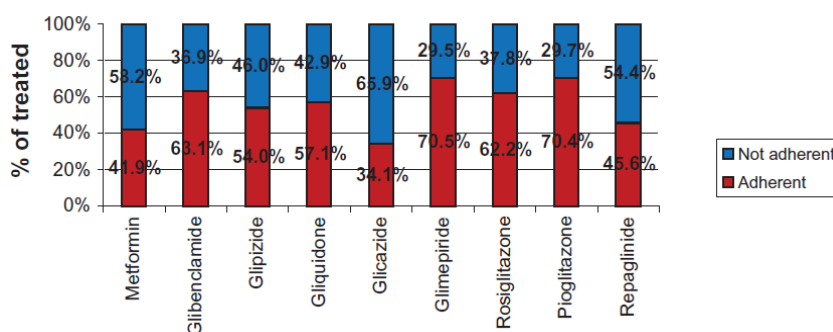
Nemzetközi kitekintés

Húsz különböző vizsgálat metaanalízise arra a következtetésre jutott, hogy a cukorbetegnek közül az orális antidiabetikumokat (OAD) szedők adherenciája 36% és 93% között szór. (Doró [2005] p. 893.) Ugyan ez a szórás óriási tartományt fed le, az mindenképp vélelmezhető a jelzett tartomány alacsonyabb végpontja alapján, hogy a

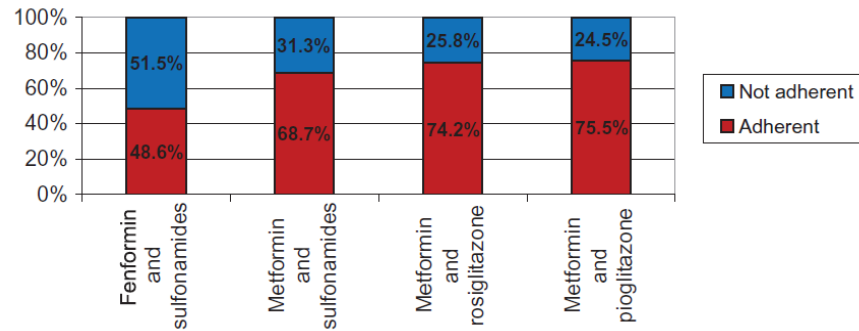
beteg-együttműködés hiánya a cukorbetegség területén is komoly probléma. Ezzel jól korrelál a CODE-2 vizsgálat konklúziója, mely szerint Európában az antidiabetikus kezelésben részesülő betegeknek csupán a 28%-a tud jó glikémiás kontroll értéket elérni, vagyis csak a páciensek töredéke van megfelelően kezelve. A WHO tanulmánya alapján az alacsony beteg-együttműködésre vezethető vissza a legtöbb cukorbetegséghez kapcsolódó komplikáció kifejlődése is. (WHO [2003] pp. 11-12.)

Farsaei és munkatársainak a kutatása a cukorbetegség adherenciájának megítélésére a nyolc elemű, Moriskey-féle adherenciaskálát (MMAS) használta, ahol a 8 jó, a 6-8 közepes, míg a 6 alatti érték rossz adherenciát jelölt. Az eredményeik alapján az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők 22,3%-ánál volt jó, 63,4%-uknál közepes, míg 14,3%-uknál rossz az adherencia. Ugyanez a 2-es típusú cukorbetegség esetén rendre 24,9%-nak, 46,3%-nak illetve 28,8%-nak adódott. Az eredmények jól mutatják, hogy jó együttműködést csupán a cukorbetegség töredékénél sikerül elérni. (Farsaei et al [2014])

Colombo és munkatársai vizsgálata alapján megállapítható, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben a beteg-együttműködés hiányának nagy gazdasági és társadalmi hatása van. Vizsgálatukban több konkrét orális hatóanyag adherenciáját mérték, illetve fix kombinációkat is vizsgálatuk tárgyává tettek. Általános konklúzióként meg lehet állapítani, hogy az egyes szájon át alkalmazott szerek esetében az adherencia 40 és 80% között ingadozik. Elemzéseik eredményeit az alábbi két ábra mutatja be: (Colombo et al [2012])

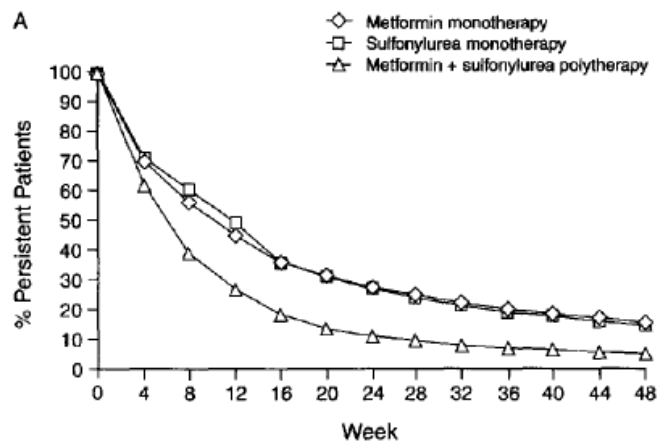


22. ábra Cukorbetegség monoterápia: adherencia értékek hatóanyagoként (Colombo et al [2012] p. 658.)



23. ábra Cukorbetegség fix kombinációs terápia: adherencia értékek hatóanyagoként
(Colombo et al [2012] p. 658.)

Dailey és munkatársai az antidiabetikumok perzisztenciáját vizsgálták 60 napos „grace periódussal”. A vizsgálat 1996 és 1998 között folyt, 37.431 beteg egyéves és 16.452 beteg kétéves gyógyszerkiváltási adatainak elemzésével. A kutatás eredményeként arra jutottak, hogy egyéves utánkövetés esetén a metformin vagy a szulfonilurea monoterápiában történő alkalmazása esetén hasonló, 20% körüli perzisztencia adódik, míg a metformin + szulfonilurea kombinációs kezelés esetén már sokkal alacsonyabb, 10% (!) alatti perzisztenciát mértek, ahol kifejezetten az ehhez a kombinációhoz terápiához betegeket tekintették kezelésben maradónak. (Dailey et al [2001])

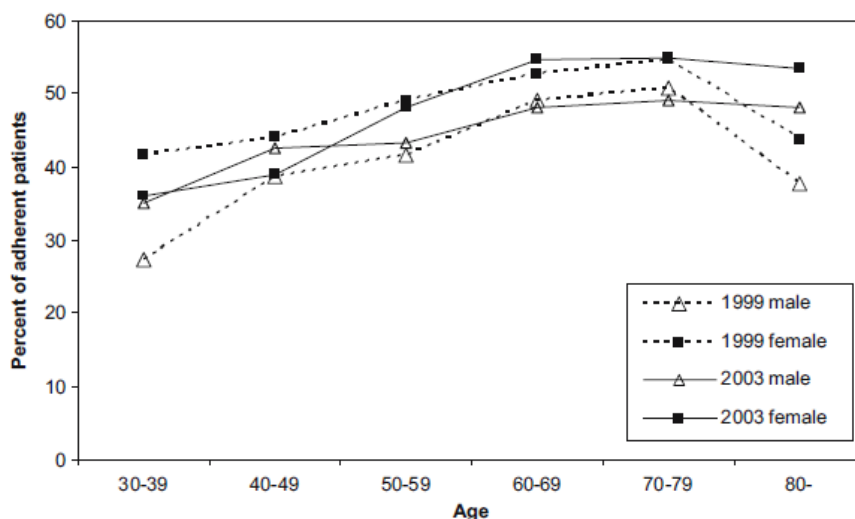


24. ábra: Metformin, sulfonilurea monoterápia és metformin + sulfonilurea 1 és 2 éves perzisztencia értékei (Dailey et al [2001] p. 1317.)

Hazai adatok

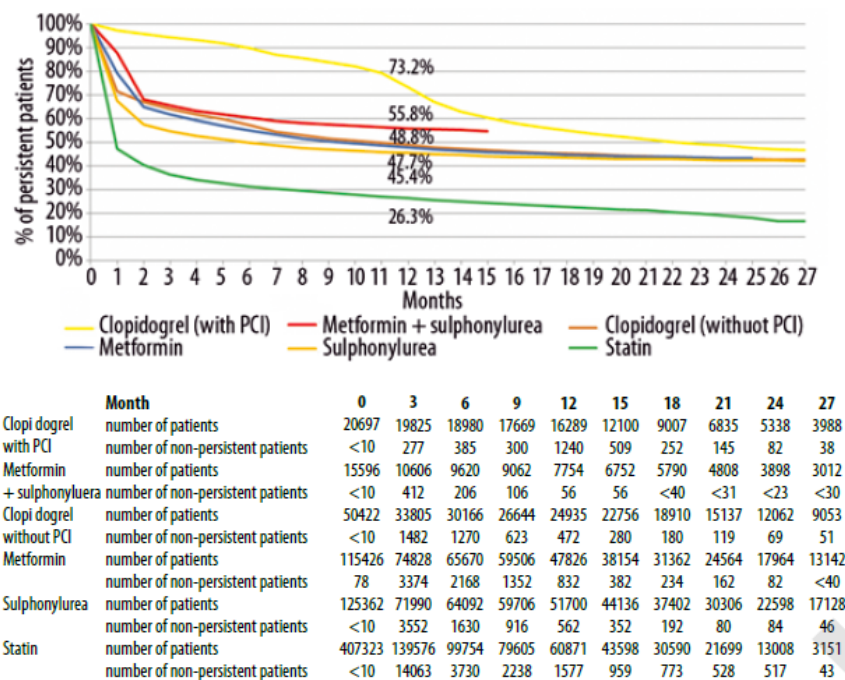
Doró Péter és kollégái 1998 és 2004 között vizsgáltak egy 38.855 fős Csongrád megyei betegpopulációt. Arra az eredményre jutottak, hogy az orális készítményeket szedő

cukorbetegek adherenciája 47,9% és 49,2% között van, és a nők adherensebbnek tekinthetők a férfiakhoz képest (51,3% vs. 45,5%). A nem mellett a terápia jellege is jelentősen befolyásolta az adherenciát, így a kombinációs terápia adherenciája sokkal jobbnak tekinthető (67%) a monoterápiához (40%) képest. (Doró [2005] pp. 893. 896.)



25. ábra 1999 és 2003 közötti cukorbetegség – adherencia% (Doró [2005] p. 895.)

Jermendy és munkatársai a 2-es típusú cukorbetegség orális gyógyszereinek a magyarországi perzisztenciáját vizsgálták az OEP finanszírozási adatai alapján. Az egyéves adatok tükrében megállapítható, hogy a metformin, szulfonilurea vagy metformin + szulfonilurea kombinációs kezdőterápia perzisztenciája rendre 47,7%; 45,4%, 55,8% körül alakult. A szulfonilureák csoportjában jobb eredmény mutatkozik a konvencionális tablettákkal szemben a módosított hatóanyag-leadású tabletták javára (42,2% vs. 47,8). Kiugró eredményt tapasztaltak a metformin 1000 mg-os 60-szoros hatásereőségének és kiszorolásának esetében az alacsonyabb hatásereőségekkal és kisebb kiszorolásokkal szemben (60,4% vs. 47,7%). (Jermendy et al [2012])



26. ábra 12 hónapos OAD perzisztencia (Jermendy et al [2012] p. CR75.)

3.4. Benignus prosztata hipertrófia (BPH)

Háttér, epidemiológia

A BPH a prosztata jóindulatú megnagyobbodása, amely jellemzően az idős férfiak progresszív betegsége, és amely elsősorban a betegek életminőségére van hatással a vizelés nehezítettségén keresztül. Általában a 40. életév felett jelentkeznek a tünetek, a 60. életév felettiéknél pedig már a férfi lakosság több mint felét érinti a probléma. A 85 évnél idősebbek körében 90% felett van a prevalencia. Az 50-es férfiak esetén az enyhe tünetek megléte a jellemző, míg a 60. életév felett már közepes vagy intenzív tünetekkel kell számolni, melyek a mindennapi életre is kihatással vannak. Az előfordulási gyakoriságra és a kezelésre fordított erőforrásokra figyelemmel a BPH népbetegségnek számít. A BPH kezelése a betegség előrehaladottságának és a tünetek súlyosságának függvénye. A terápiát dominálja a gyógyszeres kezelés, mely krónikus, hosszantartó gyógyszereszedést von maga után. (Egészségügyi szakmai irányelv – BPH, [2010] p. 2.)

Nemzetközi kitekintés

Auffenberg és munkatársai BPH-s páciensek elektronikus betegadatait tekintették át, az adatok 2008. január 1. és 2012. december 31. között keletkeztek. Eredményeik alapján az adherencia 53,0% és 92,8% között szóródott. (Auffenberg et al [2014])

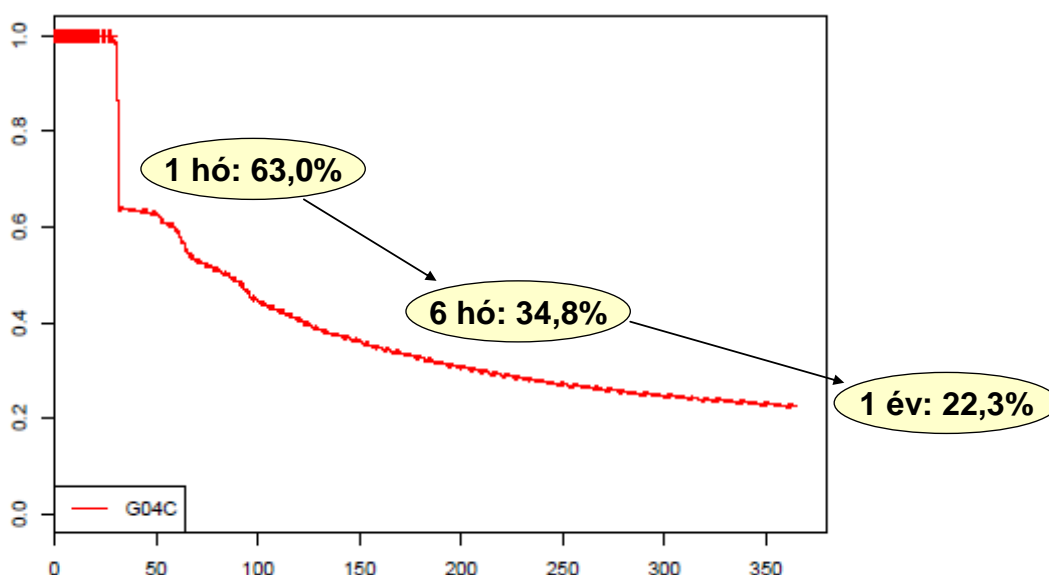
Verhammea és munkatársai mintegy 500.000 olyan 45 év feletti férfibeteg anonimizált, elektronikus adatait elemezték Hollandiában, akiket 1995-2000 között diagnosztizáltak BPH-val. Méréseik alapján az alfa-blokkolók esetében 67%, az 5-alfa-reduktáz gátlók esetében 73%, a kombinációs terápiáknál pedig 71% volt az együttműködés mértéke. A betegek hozzávetőlegesen harmada tehát nem volt megfelelően együttműködő a választott hatóanyagtól függetlenül. Az elemzés megállapította azt is, hogy a terápia idejekorán történő megszakításának valószínűsége annál nagyobb, minél kevesebb komplikáció jelentkezik a betegnél, illetve minél kevesebb társbetegség áll fenn. A vizsgálat azt is kimutatta, hogy a napi egyszeri adagolású készítmények esetében kevesebb eséllyel hagyják el a betegek a terápiát, azonban ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Összességében arra a megállapításra jutottak, hogy az átlagos adherenciaérték 70% körüli, azonban a 12-havi perzisztencia igen alacsony, csupán 26%. Az alacsony perzisztencia fő okozójának a megjelenő mellékhatásokat, és nem megfelelő hatásosságot tekintették. (Verhammea et al [2003])

Nichola és kollégái kaliforniai BPH-s betegek adatait vizsgálták a 1995-2004 közötti időszakból. Olyan 40 év feletti férfiakat vontak a vizsgálatba, akiknél legalább egyszer diagnosztizáltak BPH-t és legalább 2 gyógyszerkiváltásuk volt BPH indikációban. A betegek 40%-a volt adherensnek tekinthető a kezelés jellegére tekintet nélkül. Amennyiben a betegek több gyógyszert szedtek, akkor szignifikánsan jobb, 50-60% körüli adherenciaérték adódott. A fiatalabb betegek az előző tanulmányhoz hasonlóan kevésbé adherensek, illetve az alfa-blokkolót szedők a holland vizsgálatához hasonlóan kevésbé adherensek az 5-alfa-reduktáz gátlókhoz vagy más kombinációs terápiához képest. Az is bebizonyosodott, hogy 5-alfa-reduktáz gátlók teljes terápiás hatása csak akkor érvényesül, ha a betegek legalább 6-12 hónapig terápián vannak. Összességében megállapítható, hogy a kaliforniai populáció 60%-a egyik BPH terápiához sem tekinthető adherensnek, és a terápia jellege meghatározza mind a perzisztencia mind az adherencia mértékét. (Nichola et al [2009])

Davis és munkatársai munkássága nyomán tudjuk, hogy a tamsulosin terápiával kezelt BPH-s betegek 2/3-a hagyja abba a terápiát 6 hónap után, 12 hónapos utánkövetéssel pedig a betegek mintegy 86%-a adja fel a gyógyszerek megfelelő szedését. (Davis et al [2006])

Hazai adatok

Kutatásunkban a terápieakezdő BPH-s betegek 2007. január 1. és 2009. június 30. közötti gyógyszerkiváltási adatait elemeztük az OEP finanszírozói adatbázisa alapján annak érdekében, hogy meghatározzuk a páciensek adherenciáját a BPH kezelésére szolgáló fő hatóanyagok (alfa-receptor-blokkolók: alfuzosin, tamsulosin, terazosin, silodosin; 5-alfa-reduktáz gátlók: finasterid, dutasterid) irányába. Elemzésünk alapján a BPH gyógyszeres kezelésére szolgáló hatóanyagoknál az egyhavi perzisztencia 63%-nak, a hathavi perzisztencia 34,8%-nak, míg az éves adat 22,3%-nak adódott. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a hatóanyagok perzisztenciái hasonlóan alakulnak, nincs érdemi eltérés azok között, mindegyiknél alacsony 12-havi értékekkel kell kalkulálni úgy, hogy a terápia első időszakában kell a legnagyobb lemorzsolódással számolni. (Dankó-Molnár-Piróth [2011])



27. ábra Egyéves perzisztencia a BPH gyógyszeres kezelésében. (Dankó-Molnár-Piróth [2011])

Összességében megállapítható, hogy a nemzetközi irodalmi adatokban szereplő perzisztenciaszinttől nem tér el lényegesen a magyar helyzet, a BPH esetében is ki lehet jelenteni, hogy hazánkban igen kedvezőtlen a betegek együttműködési szintje.

3.5. Pitvarfibrilláció

Háttér, epidemiológia

A pitvarfibrilláció egy olyan szívritmuszavar, melynek során a szív pitvari része nagy frekvenciájú elektromos tevékenységet mutat, ami a pitvar falának normális mozgását akadályozza, így a vér áramlásának hatékonyságát jelentősen rontja. A pitvarfibrillációt tekinthetjük a leggyakrabban kezelt ritmuszavarok egyikének, ez felelős ritmuszavarokhoz köthető kórházi ellátások 30%-áért. Az OEP adatai alapján 2,37-2,67% érték adódott a magyar populáció pitvarfibrilláció prevalenciájára. (Simonyi [2012]) Jellemzően az időskor betegsége, a 65 éves kor feletti korosztály esetében már 3-5%-os prevalenciával számolhatunk, és az életkor növekedésével exponenciálisan nő a gyakoriság. A pitvarfibrilláció kialakulásának esélyét növeli az olyan társbetegségek jelenléte, mint a magas vérnyomás, a koszorúér-betegség, a keringési elégtelenség, a mitrális billentyű betegsége, a hyperthyreosis, az infarktus, a sinuscsomó-betegség, a veleszületett szívbetegségek, a szívműtétek, a pericarditis, az alkohol, a tüdőbetegségek, a vegetatív idegrendszer zavara, a tachycardia indukálta pitvarfibrilláció és az idiopátiás pitvarfibrilláció. A pitvarfibrilláció kezelése etiológiától és súlyosságtól függően igen sokféle lehet, azonban a pitvarfibrilláció következtében kialakuló vérrögzépződés ellen általánosan alkalmazott a hosszan tartó, krónikus véralvadásgátló kezelés. Ezeknek a gyógyszereknek a hagyományos, igen régóta alkalmazott formái a K-vitamin antagonisták (KVA). (Egészségügyi szakmai irányelv – pitvarfibrilláció, [2006] p. 1.) A KVA-k alkalmazásának célja a jó INR tartomány elérése, és általánosságban a 75 évesnél idősebb betegpopuláció profitálhat belőle a legtöbbet. A legrosszabb adherencia értékeket KVA-kat kapó betegek mutatják, aminek következménye, hogy a betegek mintegy fele nem éri el a kívánt INR célértéket, így további komplikációkkal számolhatunk. (Simonyi [2012])

Nemzetközi kitekintés

Coleman és munkatársai 29 olyan kutatást dolgoztak fel, melyek az adherenciát a kardiovaszkuláris betegségek területén, így többek között a pitvarfibrilláció kezelésében vizsgálták. A szerzők a 29 kutatás alapján készítettek metaanalízist, melynek eredményei alapján általánosságban elmondható, hogy a kardiovaszkuláris betegségben szenvedők adherenciájára hatással van a gyógyszeresedés gyakorisága, azaz a napi egyszeri adagolású készítmények adherenciája kedvezőbb, mint a napi többszöri adagolásúaké. Akár 30%-kal is csökkentheti a napi többszöri adagolású terápia alkalmazása a beteg együttműködését az egyszeri adagoláshoz képest. (Coleman et al [2012])

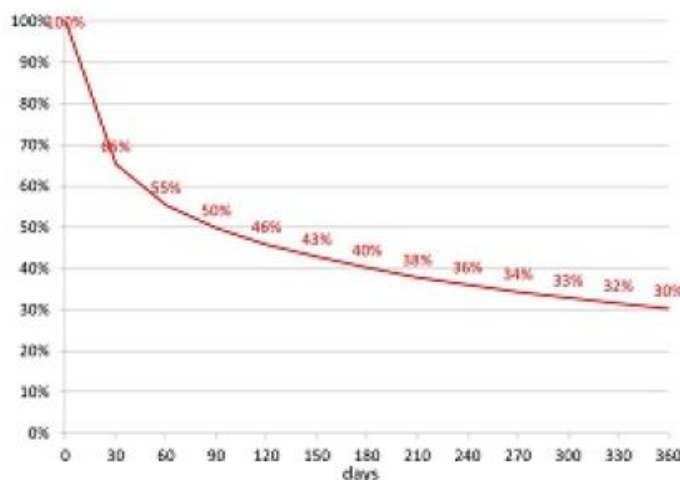
Carrasco és munkatársai kifejezetten a KVA terápia adherenciáját és perzisztenciáját vizsgálták. A vizsgálat kimutatta, hogy a KVA terápia kezdete és abbahagyása között eltelt medián idő Németországban 0,78 év, Olaszországban 1,00 év, Franciaországban 1,34 év, Spanyolországban 1,99 év, Nagy-Britanniában pedig 1,92 év. Adherencia (MPR) tekintetében a következő értékeket mérték: 0,54 Spanyolország, 0,56 Olaszország, 0,57 Franciaország és 0,59 Németország. A jó adherencia értéket $0,80 \leq \text{MPR}$ értéként definiálták, azaz összességében megállapítható, hogy a KVA terápia egyik országban sem mutatnak jó adherenciát, aminek következtében magasabb lehet a betegek stroke kockázata. (Carrasco et al [2013])

Patel és kollégái egy amerikai kutatásban a 2007. április 1-jétől 2008. december 1-jéig tartó időszakban elemezte a warfarin kiváltási adatokat. Az adatok alapján perzisztenciát mértek 60 napos „*grace* periódus” alkalmazása mellett. Eredményeik azt mutatták, hogy 90 nap után a betegek 71,2%-a, 180 nap után 61,4%-a, 360 nap után pedig már csak a 44,2%-a volt terápián. (Patel et al [2013])

Kim és munkatársai kutatásukban a 2004 és 2007 között amiodaront és sotalolt kiváltók perzisztenciaadatait vizsgálták. Amiodaron esetén az egy éves perzisztencia 30,6%, míg ugyanez sotalol esetében 53,2% volt. (Kim et al [2011])

Hazai adatok

Simonyi Gáborral közösen folytatott kutatásomban a 2011. június 1. és 2012. május 31. között, KVA terápiákat (acenocumarol vagy warfarin) kiváltók perzisztenciáját vizsgáltam. A KVA terápiák egyéves általános perzisztenciájára 30% adódott, amely igen alacsonynak tekinthető, ugyanakkor nem meglepő eredmény a nemzetközi adatok ismeretében. (Simonyi-Molnár [2014])



28. ábra VKA terápiák perzisztenciagörbéje (Simonyi-Molnár [2014])

Összességében megállapítható, hogy a nemzetközi irodalom szerint az orális antikoagulálásra használt kumarinszármazékok perzisztenciája 30% és 50% között szóródik, ennek a tartománynak az alsó határát éppen eléri a magyar betegek esetében mért KVA terápiák perzisztenciája.

3.6. Csontritkulás

Háttér, epidemiológia

Primer és szekunder csontritkulásban (osteoporosis) a magyar lakosság 8-10%-a szenved. Primer csontritkulásról akkor beszélünk, ha a csontanyagcsere betegsége mögött nem húzódik meg egy olyan másodlagos ok, ami a kórélettani folyamat kialakulásához vezet. Ilyen másodlagos ok lehet például a D-vitamin hiánya, ami az 50 éves kor feletti 30 %-át érinti, vagy a primer hyperparathyreosis, amiből hazánkban évi 2000 új eset ismernek fel. Magyarországon az 50 feletti korosztályban 600.000 nő

és 300.000 férfi szenved osteoporosisban. (Egészségügyi szakmai irányelv – osteoporosis, [2005] p. 1-3.) A betegségcsoport jelentőségét az adja, hogy kezdeti panaszmentes időszakot követően a betegeknek jelentős életminőségromlással, szövődeményekkel, társbetegségekkel kell számolniuk. Közismert példa a csonttritkulás kaszkádszerű következményeire az időskorban elszenvedett porotikus combnyaktörés, melynek eredménye lehet hosszantartó ágyhoz kötöttség, ami viszont súlyos thromboembolizációt vonhat maga után akár fatális tüdőembóliával a végén. A betegség az érintettek számossága alapján mindenképp népbetegségnek tekinthető, és ugyan a konkrét számszerű társadalmi és gazdasági hatása nem ismert, azt tudjuk, hogy a végtagtörések primer traumatológiai ellátására fordított közkiadások Magyarországon elérik a 12 milliárd forintot. A combnyaktörés kapcsán vázolt kaszkád a legtöbb törés esetén tetten érhető, így amennyiben a következmények költségeit is figyelembe vesszük, feltehetően a teljes egészségügyi rendszeren belül egy igen jelentős költségtényezőről beszélhetünk. A csonttritkulás alapterápiája a hosszantartó gyógyszeres kezelés, a kalcium és a D-vitamin pótlása, illetve a súlyosabb esetekben alkalmazott különböző gyógyszerkészítmények. (Egészségügyi szakmai irányelv – osteoporosis, [2005] p. 3.)

Nemzetközi kitekintés

A korábbi fejezetekben kifejtésre került, hogy a megfelelő beteg-együttműködés különösen azoknál a betegségeknel bír jelentőséggel, ahol a kezelés elsősorban hosszantartó gyógyszeresedés. Ezen felül általában azoknál a kórképeknél rossz az együttműködés mértéke, ahol nincsenek alarmírozó tünetek, így nem alakul ki megfelelő betegségtudat. A csonttritkulás épp ilyen, hiszen kezelése elsősorban gyógyszerekkel történik, és a következményes töréseket megelőzően panaszokat lényegében egyáltalán nem okoz. A csonttritkulás épp ezért hamar az adherenciát vizsgáló kutatók látóterének középpontjába került, részben azért is, mert ennél a betegségnél a törések már rövidtávon is jól mérhető következménnyel járnak.

Ezzel összhangban áll, hogy több kutatás is megállapította, hogy az osteoporosis kezelésére szolgáló készítményeket szedőknek mintegy 50%-75%-a hagyja abba a

terápiát 12 hónapon belül. Az alábbi ábrán jól látható, hogy Írországból még a kifejezetten jó együttműködéssel jellemzett betegcsoport esetében is csupán a páciensek fele marad a kezelésben. (Hilgsmann et al [2012])

	Follow-up					
	6 mo	1 y	1.5 y	2 y	2.5 y	3 y
Women						
Nonpersistence	26.2%	35.7%	41.9%	47.3%	51.9%	55.0%
Poor adherence	13.1%	7.7%	5.9%	4.7%	4.1%	3.5%
High adherence	60.8%	56.6%	52.2%	48.0%	43.9%	41.5%
Number of persistent cases	52,192	42,819	35,925	30,051	24,983	20,781
Men						
Nonpersistence	40.0%	51.8%	58.9%	64.0%	68.1%	70.6%
Poor adherence	10.0%	5.1%	3.4%	2.6%	2.3%	2.1%
High adherence	50.0%	43.2%	37.7%	33.5%	29.6%	27.3%
Number of persistent cases	7,569	5,557	4,246	3,323	2,567	1,991

* Refill gap period of 9 wk; medication possession ratio of ≥ 0.8 to define high compliance, < 0.8 to define poor adherence.

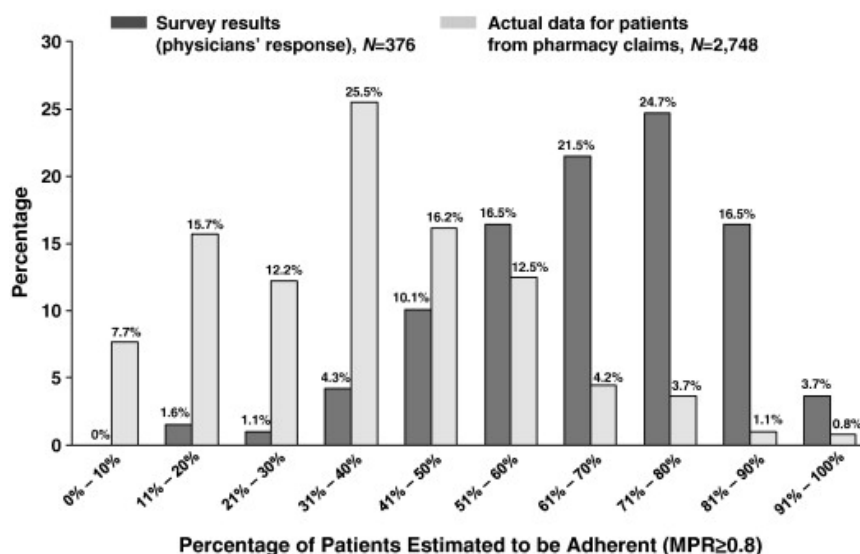
29. ábra Az osteoporosis készítmények adherencia és perzisztencia értékei (Hilgsmann et al [2012] p. 608.)

Egy amerikai tanulmány szerint az osteoporosisban szenvedő, biszfoszfonát terápiában részesülő nők $\frac{3}{4}$ -e non-adherens, és ugyanezen populációt tekintve 12 hónapos időtávon a betegek 50%-a hagyja abba a terápiát. Ez a rossz adherencia egyértelműen a valós életbeli hatásosság romlásához, vagyis alacsonyabb csontsűrűséghez vezet, aminek következtében pedig nő a csonttörések száma. Összességében megállapítható, hogy az osteoporosis terápiáknál mért adherencia túl alacsony, nem optimális. Egy európai vizsgálat megállapította, hogy a biszfoszfonátokat (alendronát) szedő nők 42,5%-a 6 hónap múlva már abba is hagyta a terápiát. További 18,1% és 13,9% pedig 1 és 2 év elteltével fejezte be a terápiáját, így mindösszesen a vizsgálatba vontak 25,5%-a volt kezelve 3 év elteltével. A többi kutatáshoz hasonlóan itt is a 80%-nál nagyobb MPR értéket használták a jó compliance definíciójaként. Az alacsony compliance az eredmények alapján 35%-kal növelte a csípőtáji törések rátáját. (Hilgsmann et al [2010])

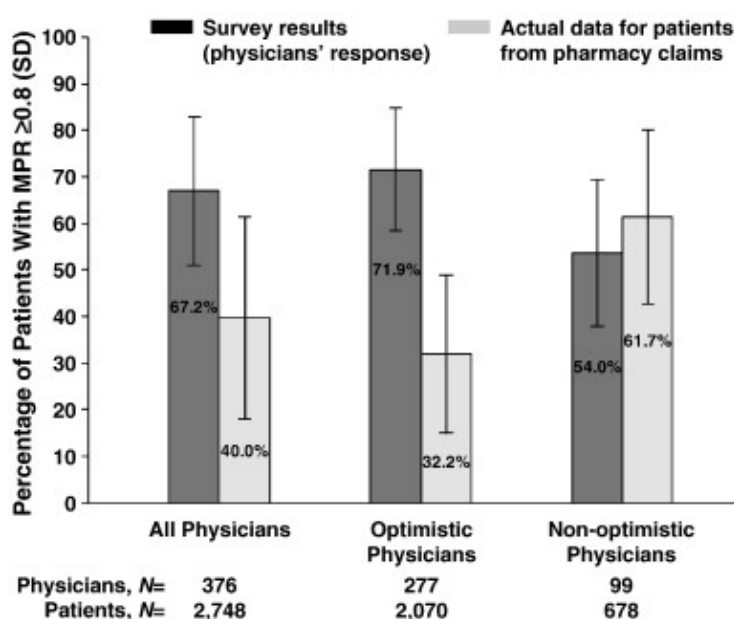
Cortet és kollégái metaanalízist végeztek, mely alapján a raloxifen két éves nyomon követése esetén a betegek 53,7%-a maradt terápián. (Cortet et al [2006])

Curtis és munkatársai igen érdekes kutatásban 14 amerikai állam gyógyszerügyi adatbázisát elemezték. Vizsgálatuk lényege az volt, hogy adherenciát és perzisztenciát

mérték az adatok alapján, és ezt hasonlították össze betegek megkérdezésén alapuló eredményekkel. A lenti ábrák jól szemléltetik, hogy a betegek által észlelt adherencia rendre eltér az adatbázisban mérhető adherencia értékektől (akár 6-7-szeres különbség is adódhat), és az orvosok is hajlamosak túlértékelni az adherenciát a betegek vonatkozásában. Míg az orvosok becslése 67,2% volt az együttműködő betegek arányát illetően, addig az adatbázis azt mutatta, hogy ez az érték csupán 40% a valóságban. (Curtis et al [2013])

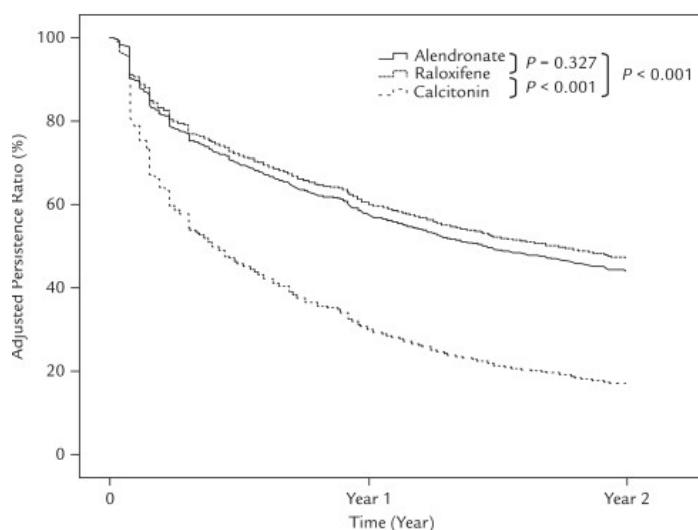


30. ábra Az osteoporosis készítmények adherencia értékei I. (Curtis et al [2013] p. 4.)



31. ábra Az osteoporosis készítmények adherencia értékei II. (Curtis et al [2013] p. 4.)

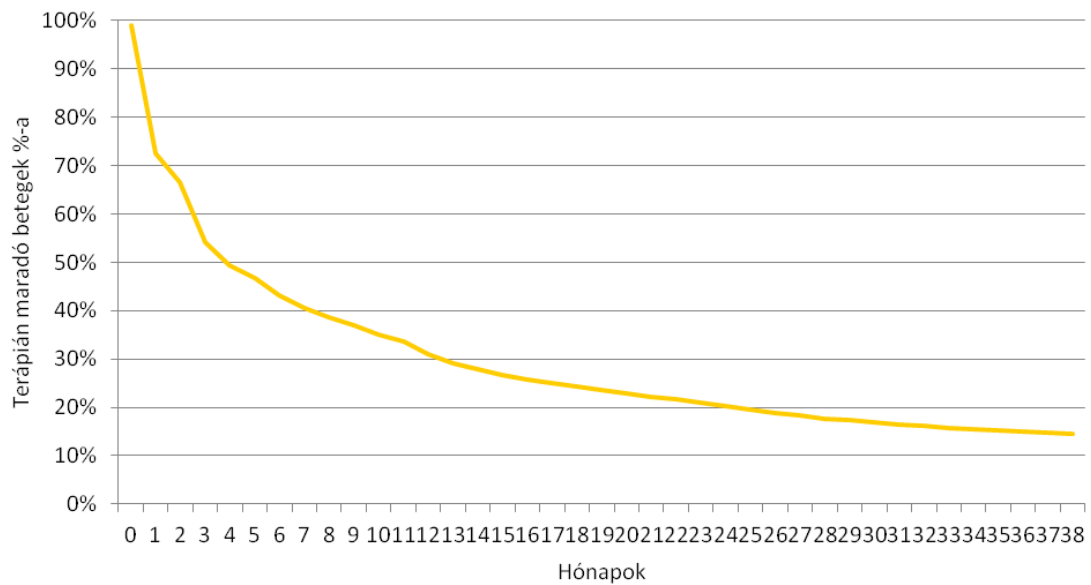
Cheng és kollégái 2001 és 2007 között vizsgálták az alendronát, raloxifen és kalcitonin kiváltásokat. Eredményeik kiterjedtek a perzisztencia és a 80%-nál nagyobb MPR kimutatására is. Az alábbi ábrán is jól látszik, hogy a kalcitonin esetében mérték a legrosszabb 12-havi perzisztenciát (32,9%), ennél némiképp jobbák lettek az adatok a másik két hatóanyag esetében (alendronát: 57,1%; raloxifen: 50,2%). (Cheng et al [2013]):



32. ábra Az osteoporosis készítmények perzisztencia értékei. (Cheng et al [2013] p. 1010.)

Hazai adatok

Egy kutatásomban osteoporózis kezelésére szolgáló orális gyógyszerek kiváltási adatait elemeztem az OEP finanszírozási adatbázisa alapján. A 2007. és 2009. április 1. között terápiakezdőnek minősített páciensek kerültek követésre, az eredményeket pedig a következő ábra mutatja be. Eszerint a 12 hónapos perzisztencia 30% körül adódik (29,2%).



33. ábra Csontritkulás kezelésére alkalmazott készítmények teljes terápiás perzisztenciája (60 napos grace periódus) - 2007 - 2009 április 1. (Saját ábra a Magyar Egészségkommunikációs Egyesület 2011. január 26-án tartott összejöveteléről)

Összességében megállapítható, hogy a nemzetközi perzisztencia adatokhoz (30-60%) viszonyítva a magyar betegek épp csak elérik a nemzetközi adatok alsó határát (30%). Emiatt azt mondhatjuk, hogy a magyar csontritkulásban szenvedő betegek perzisztenciája és adherenciája nemzetközi összehasonlításban is rendkívül alacsony.

4. A beteg-együttműködés javításának lehetőségei

A korábbi fejezetekben bemutattam, hogy a beteg-együttműködés mértéke a gyógyszeres és nem-gyógyszeres kezelések esetében elmarad a kívánatos mértéktől, illetve arra is rámutattam, hogy ennek a jelenségnek a közvetlen és közvetett hatásai egészen jelentősek a modern egészségügyi rendszerekben. Erre a feltételezésre építve logikusnak tűnik, hogy ne csupán áttételesen próbáljunk meg hatni az adherenciára, hanem dolgozzunk ki és működtessünk olyan komplex aktivitásokat, melyek kifejezett célja a terápia támogatása, a betegek együttműködésének javítása. Jelen fejezetben azon tevékenységek összességét fogom terápiamenedzsment-programként definiálni, melynek célja az adherencia mérése és javítása annak érdekében, hogy a szakszerűen elrendelt kezelés a lehető legtöbb hasznot hozza, és a lehető legkevesebb káros hatással járjon együtt, függetlenül ezeknek az aktivitásoknak a komplexitásától, konkrét fókuszától és speciális elemeitől. A kifejezést az angol „therapy management”, „management of adherence” és „adherence management” fogalmakkal analóg módon alkalmazom a dolgozatban (ABC Project Team [2012] p. 26.). A dolgozat jelen 4. fejezetében egyrészt bemutatom, hogy elvi síkon milyen módszerekkel lehet javítani a beteg-együttműködést, másrészt vázolom, hogy ezeket a módszereket egységes koncepcióba rendezve miként lehet terápiamenedzsment-programokat kialakítani. Ezt követően rámutatok arra, hogy ezeknek a programoknak a hatásosságát mérni érdemes, és a nemzetközi szakirodalom alapján bemutatok néhány olyan terápiamenedzsment-programot, aminek a hatásosságát megmérték.

4.1. Lehetséges beavatkozási pontok

A 2.5 fejezetben bemutattam a WHO 2003-as összefoglaló tanulmánya alapján, hogy miként rendezhetők a beteg-együttműködést meghatározó tényezők öt nagy csoportba (WHO [2003]). Erre alapozva logikusnak tűnik a befolyásoló tényezők csoportosítását megtartva vázolni néhány olyan konkrét beavatkozási lehetőséget, elvi támadáspontot, ami segítségünkre lehet a beteg-együttműködés javításában.

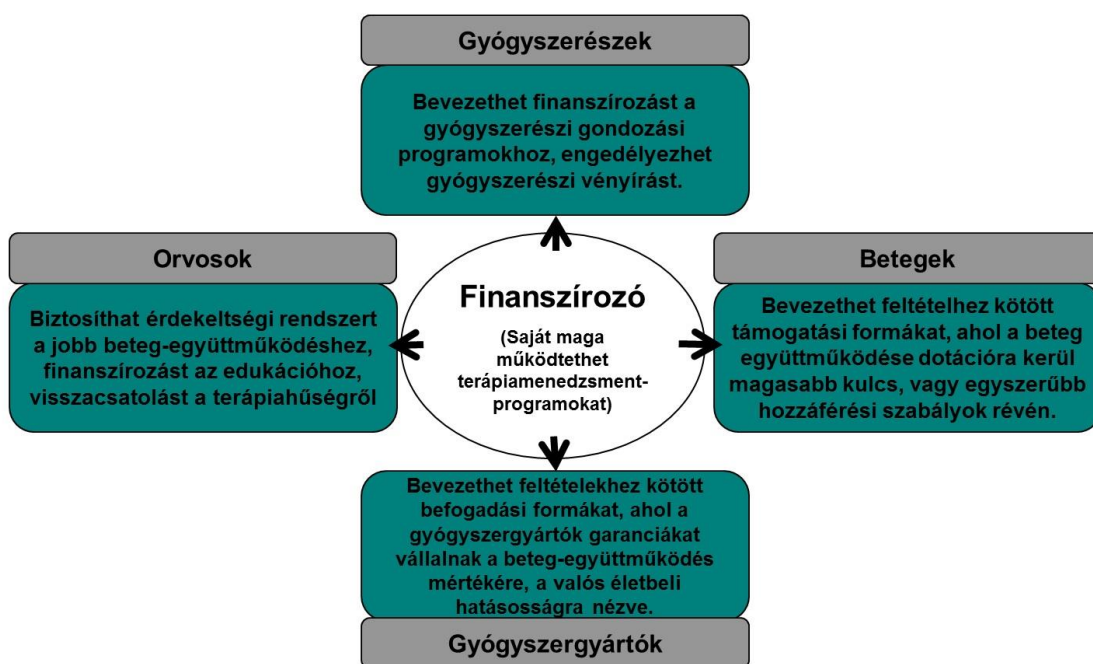
Társadalmi és gazdasági tényezők befolyásolása

Ahogy korábban vázoltam, ebbe a csoportba elsősorban azok a rendszerszintű tényezők tartoznak, melyeket nagyon nehéz befolyásolni, főként rövidtávon, programszerűen. Nyilvánvaló, hogy a legalapvetőbb gazdasági tényező, a fizetőképesség és a megfelelő támogatási rendszer egyidejű hiánya oda vezet, hogy a beteg nem tudja kiváltani a gyógyszerét, vagyis rossz lesz az adherenciája. Logikus következtetés, hogy egy jól működő gyógyszer-támogatási rendszer kialakítása ilyen módon segíti a betegek együttműködését, azonban egy olyan megállapítás mégoly helytálló is, vélhetően funkcionális következtetés levonására nem ad módot. Talán a fejlődő országok számára lehet hasznos leszögezni, hogy a térítési díjak olyan tartományban tartása, ami széles rétegek számára tartósan elérhetővé teszi az orvosságokat, a megfelelő beteg-együttműködés alapja.

Annál inkább gyakorlati következményekkel járhat, ha a fenti gondolatmenetet olyan irányba terjesztjük ki, hogy megfelelő támogatási szabályokkal, finanszírozási ösztönzőkkel próbáljuk meg rendszerszerűen adhereensebb viselkedésre ösztönözni a pácienseket és a teljes társadalmat (Molnár-Dankó [2009]; Molnár [2011] p. 5.). Ez a szándék megnyilvánulhat számos módon, melyek közül a legfontosabbak az alábbiak:

- Kialakíthatók olyan feltételes támogatási technikák, amelyekben a páciensek által fizetendő térítési díj összefügg az együttműködési készségükkel. Csak akkor kaphat meg például a páciens magas támogatás mellett egy koleszterinszint-csökkentőt, ha a testtömeg-indexe nem haladja meg a definiált határértéket. Hasonló megoldás, ha a COPD gyógyszer támogatása csak akkor vehető igénybe, ha a páciens felhagy a dohányzással.
- A finanszírozó olyan megállapodásokat köt a gyógyszergyártókkal, melyek végső soron a jobb beteg-együttműködés irányába hatnak:
 - A gyógyszergyártó garanciát vállal a meghatározott szintű valós életbeli eredményességre (*real-world effectiveness*), vagyis érdekeltté válik indirekt módon a megfelelő adherenciában.
 - A gyógyszergyártó garanciát vállal a meghatározott szintű adherenciára, vagyis érdekeltté válik az adherenciát támogató eszközök, gyógyszerek piacra vitelében és terápiamenedzsment-programok finanszírozásában.

- A gyógyszergyártó terápiamenedzsment-program működtetését vállalja.
- A finanszírozó közvetlenül üzemeltet terápiamenedzsment-programokat.
- A finanszírozó olyan támogatási és hozzáférési szabályokat, szabályozott betegutakat alakít ki, melyek kifejezetten támogatják a megfelelő beteg-együttműködést. Ilyen megoldás lehet a gyógyszerekhez való hozzáférés útjában álló finanszírozói akadályok lebontása, például a szakorvosi javaslatokra épülő hazai rendszer átgondolása, krónikus betegségek esetében a gyógyszerészi vényírás bevezetése, ahol az orvosi diagnózist és terápiaindítást követően nem szükséges folyamatos orvos-beteg találkozó, mivel az utánírást (ún. *refill*) már a gyógyszerész is meg tudja oldani önállóan.
- A finanszírozó olyan ösztönző és visszacsatoló rendszert alakít ki, melynek keretében az egyes orvosok nem csupán információkat kapnak a saját betegeik együttműködéséről, de ehhez ösztönzők is kapcsolódnak.



34. ábra A finanszírozók beavatkozási lehetőségei a beteg-együttműködés javítására (saját ábra)

A fent felsorolt példák mellett rendszerszintű beavatkozási lehetségesnek tűnik azoknak a civil szervezeteknek az aktív támogatása, melyek ma hazánkban szinte

egyáltalán nem, más országokban igen eltérő mértékben léteznek, és igen jelentős szerepet lennének képesek betölteni a betegoktatásban, képzésben.

Terápiától függő tényezők befolyásolása

A WHO 2003-as tanulmánya több alkalommal megállapítja, hogy a gyógyszeripar nem kellően tekinti jelentős kérdésnek a megfelelő beteg-együttműködés kialakítását, és a gyógyszeripari szereplők tájékozottságának is javulnia kellene a területen (WHO [2003]). A később részletesen bemutatandó, Kreps és munkatársai által írt publikációban is az a tétel jelenik meg, miszerint a gyógyszergyártók által készített betegedukációs anyagok jelentősége csekély (Kreps et al [2011]). Mindezek ellenére azt lehet mondani, hogy a gyógyszerfejlesztésben a gyógyszeripar már régóta felismerte a megfelelő adherencia jelentőségét. Ennek megfelelően ezek a vállalatok kutatási iránynak, az innováció egyik komoly céljának tekintik a jobb beteg-együttműködést támogató gyógyszerek, gyógyszerformák kifejlesztését. Ma már szinte elképzelhetetlen, hogy egy új készítmény napi kétszeri vagy háromszori adagolási sémával jelenjen meg a piacon, egészen egyszerűen lejárt ezeknek a nehezen követhető adagolási sémáknak az ideje. Azok helyett a gyógyszerek helyett, amelyeket többször kellett adagolni egy napon belül, megjelentek új gyógyszerformák, tartós hatástartamú változatok, így biztosítva a stabil gyógyszer szintet ritkább adagolás mellett. A szájon át adagolandó termékek esetében triviális fejlesztési iránynak bizonyult a napi „kevesebb szeri” bevétel lehetővé tétele. Emellett számos példát találunk arra is, hogy a napi adagolású termékeket heti, havi vagy még ritkábban alkalmazható depó injekciók, implantátumok váltják ki, melyek szintén a jobb adherenciát szolgálják.

Az adherenciafókuszú gyógyszerfejlesztés harmadik nagy iránya a fix dózisú kombinációs készítmények (*fixed-dose combinations*, FDC) kifejlesztése. A korábbi fejezetekben kifejtettem, hogy a párhuzamosan szedett gyógyszerek számának növekedése jelentősen rontja a beteg-együttműködés mértékét, így amikor egy tablettába kerül bele két vagy még több párhuzamosan szedendő hatóanyag, akkor ennek végeredményeként jelentősen javulhat a beteg együttműködése. (Molnár [2011] p. 5.)

Betegtől függő tényezők befolyásolása

A betegtől függő tényezők egy jelentős része a beteg egyéni sajátosságaiban gyökerezik, így azok igen nehezen változtathatóak meg. Sokkal inkább arról lehet szót ejteni, hogy ezeket a sajátosságokat, szokásokat, jellemzőket figyelembe kell venni akkor, amikor befolyásolni akarjuk a beteg-együttműködésre ható tényezőket. Ezen felül a korábbi fejezetekből megtudtuk azt is, hogy a tájékozott beteg nagyobb valószínűséggel tartja magát az orvos utasításaihoz. Ennek megfelelően, bármilyen formában történik is a páciensek edukációja, annak adherenciajavító hatása van. Az edukáció jótékony hatása mögött elsősorban az áll, hogy a 2.5 fejezetben leírtak szerint a kezelés megszakítását sokszor információhiány, alaptalan félelem, hiedelem váltja ki, amit az edukáció képes felszámolni, eloszlatni. Önmagában ahhoz is betegoktatás szükséges, hogy a páciens pontosan tudja, hogy miként kell az adott gyógyszert adagolnia, alkalmaznia. Az edukáció képes ezen felül a beteg motivációjának kialakítására például azáltal, hogy felhívja a figyelmet az elkerülhető nem kívánatos eseményekre, szövődményekre, az elérhető jótékony hatásokra. Ha a páciens számára világos, hogy azért kell szabályosan szednie a lipidcsökkentőt, mert el akarja kerülni az infarktust, akkor sokkal nagyobb az esélye, hogy ez motiválni fogja a kezelés során.

A betegek edukációját számos szereplő végezheti, bárhog is jut a páciens új és fontos ismeretekhez, annak kedvező a hatása a későbbi adherenciára (Molnár [2011] p. 5.):

- az egészségügyi szakszemélyzet,
- a betegek saját önszerveződő szervezetei, szövetségei, klubjai,
- a civil szféra egyéb szereplői,
- a központi kormányzat,
- a biztosító vagy finanszírozó,
- az állami vagy kereskedelmi tömegkommunikáció, média,
- a piaci szereplők (pl. gyógyszeripari vállalatok).

Az egészségügyi ellátástól, ellátórendszerrel, ellátó személyzettől függő tényezők befolyásolása

Láttuk, hogy kulcskérdés, a beteget körülvevő egészségügy – és annak számos szereplője – miként viszonyul a páciens gyógyulásához. Így alapvető beavatkozási pont az egészségügyi rendszernek a betegközpontú átalakítása a megfelelő beteg-együttműködés elérése érdekében. Egyértelműen látszik, hogy az orvosokra meghatározó szerep hárul a betegek megszólításában, egészségtudatosságuk fejlesztésében, valamint az adherencia javításában, hiszen elsősorban az orvosok képesek a páciens bizalmát olyan mértékig megszerezni, hogy aktívan alakítsák annak motivációját, hiedelmeit (Molnár-Dankó [2010]). A rendszerszintű kérdéseket részben már taglaltam a gazdasági és társadalmi tényezők körében, így például a betegutakat érintő kérdéseket, vagy az egészségügy finanszírozására vonatkozó aspektusokat is. Épp ezért ebben a részben főként az egészségügyi személyzet és a páciens közötti viszonytal, kommunikációval foglalkozom.

Több kutatás is vizsgálta, hogy mely tényezők befolyásolják a betegek együttműködését, minek lehet közvetlen hatása az adherens viselkedés kialakulásában. Kreps és munkatársai a gyógyszerészek, orvosok közvetlen, személyes konzultációinak a kiemelkedő szerepét azonosították, emellett azt is kimutatták, hogy fontos szerepe lehet a kommunikációs csatornának is, azaz fontos, hogy a beteg a számára preferált csatornán és rendszerességgel kapjon tájékoztatást, lépjenek vele kapcsolatba a betegségével kapcsolatosan (Kreps et al [2011]).

Az egészségügyi szakemberek kommunikációs képessége és rutinja tehát kiemelt jelentőséggel bír, azonban a mai magyar graduális képzés méltatlanul kis hangsúlytal helyez erre a témára. Igaz ez annak ellenére, hogy egy ország adherenciaviszonyainak szempontjából sarkos kérdés, hogy az ott dolgozó szakemberek a graduális és a posztgraduális képzési rendszeren keresztül milyen ismereteket, kommunikációs képességeket sajátítanak el. A terápiahűség javításának tehát az egyik legfontosabb csapásiránya országunkban a szakemberek intenzívebb képzése, kommunikációs képességeik javítása lenne. Kiemelt jelentősége lehetne a jobb minőségű

kommunikáció kialakításában a modern informatikai és kommunikációs eszközöknek is. A gyógyító munka során sokszor igen kevés idő jut a megfelelő kommunikációra, párbeszédre, így a modern technológia által kínált kommunikációs lehetőségek jelentős segítséget nyújthatnak a terápiahűség javításában. (WHO [2003] p. 4.)

Fontos kérdésnek tűnik, hogy az egészségügyi szakemberek mennyire ismerik és látják át a beteg-együttműködéssel kapcsolatos elméleteket, problémákat. Önmagában azzal is jelentősen javítani lehet az egészségügyi személyzet hozzáállásán, ha sikerül meggyőzni őket arról, hogy a non-adherencia egy valós és igen súlyos probléma. Ahogy a korábbi fejezetekben láttuk, az orvosok általában jelentősen felülbecsülik a saját betegek adherenciájának mértékét. Ha el is fogadják azt a tényt, hogy mondjuk az országos perzisztenciaadatok rosszak, tipikusan úgy kezelik ezt a tényt, hogy a gondok vélhetően más orvoskollégáik praxisában vannak csupán jelen.

Noha Kreps korábban idézett kutatásában hátrасorolta a gyógyszergyártóktól kapott betegtájékoztatók jelentőségét az orvosi vagy gyógyszerészi személyes konzultációhoz képest (Kreps et al [2011]), azonban ez nem jelenti azt, hogy mindennek ne lenne kiemelkedő szerepe a betegek szempontjából. Segítséget adhat ez az orvosnak is a betegegyakultáció során, támogatva a jó orvos-beteg kapcsolat kialakulását. Pont emiatt a legtöbb gyógyszergyártó a gyakorló gyógyítók segítségét kérve fejleszti ki ezeket a betegtámogató programokat, anyagokat.

A beteg egészségügyi állapotától függő tényezők befolyásolása

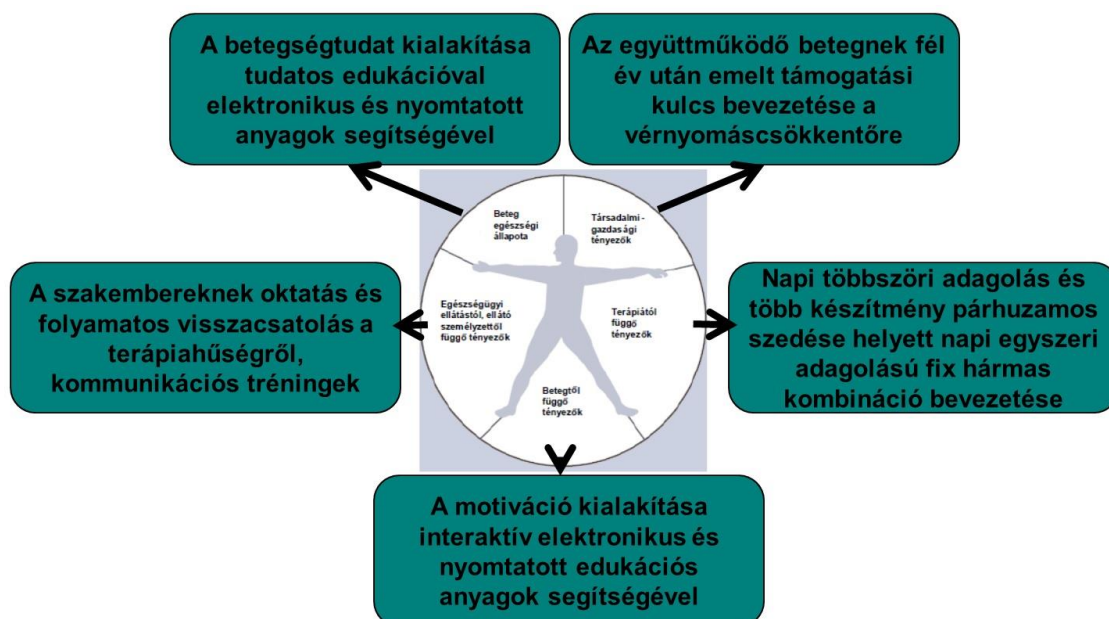
A 2.5 fejezetben láttuk, hogy a beteg egészségi állapotától függő tényezők elsősorban a betegségtudat betegségre jellemző hiányával vagy a társbetegségekkel függenek össze. A betegségtudat hiánya részben a betegre, részben pedig magára a betegségre vezethető vissza, így a betegre ható tényezőknél ismertetett betegedukációs tevékenység jelentősége itt is kiemelendő. Amennyiben a betegségtudat hiánya – például a magas vérnyomás esetében – arra vezethető vissza, hogy a páciens nincs tudatában annak, hogy a tünetekkel nem járó vérnyomáseltérés okozza az agyvérzést, úgy egy átfogó ismeretbővítő program megoldást hozhat, javíthatja a beteg

együttműködési szintjét. Ha a betegségtudat hiánya arra vezethető vissza, hogy a beteg a szenvedélybetegségét nem hajlandó betegségnek tekinteni, úgy az edukáció nyilvánvalóan nem elégséges; sokkal komolyabb pszichés vezetésre van szükség az együttműködés elérése érdekében. Hasonlóan aktív pszichés beavatkozás szükséges azokban az esetekben, ha az együttműködés hiánya olyan társbetegségből indul ki, mint például az onkológiai kórképeket kísérő depresszió. Nyilvánvaló, hogy a depresszió megfelelő kezelése nélkül nem képzelhető el a motiváció helyreállítása, ami a megfelelő együttműködés eléréséhez szükséges.

4.2. Terápiamenedzsment-programok és betegedukáció

Az adherens viselkedés mögött meghúzódó komplex motivációk és befolyásoló tényezők alapján sejthető, hogy a betegek együttműködésének javítása igen összetett folyamat. A WHO által meghatározott és a 2.5. fejezetben részletesen bemutatott – és az előző fejezetben hivatkozott – befolyásoló tényezőcsoportok közül minél többre érdemes egyszerre hatást gyakorolni, ha igazán jó eredményeket akarunk elérni (WHO [2003]). Nem elégséges, ha kizárólag a terápiát módosítjuk – például napi háromszori helyett napi egyszeri adagolású tablettára váltunk –, érdemes egyidejűleg hatni más tényezőkre is, így például érdemes lehet párhuzamosan átadni a betegnek egy nyomtatott edukációs csomagot, és esetleg elkezdni vezetni a pácienssel közösen egy betegnaplót. Így alakulnak ki a komplex terápiamenedzsment-programok, melyekre nagy szükség lenne a modern egészségügyi rendszerekben (Molnár [2011] p. 5.).

A leírtak alapján tehát egy ideális terápiamenedzsment-program a WHO szerint definiált öt tényezőcsoport közül valamennyire ható, átfogó kezdeményezés. Nyilvánvalóan egy-egy szereplő az egészségügyi ellátásban igen ritkán tud olyan aktivitást megvalósítani, ami mind az öt tényezőcsoportra hatni képes, így terápiamenedzsment-programnak nevezhetünk minden olyan megoldást, ami egyidejűleg legalább két tényezőcsoportot céloz meg a beteg-együttműködés javulása érdekében.



35. ábra Egy ideális terápiamenedzsment-program magas vérnyomás kezelésében, ami minden tényezőcsoportra hatással van (saját ábra)

Az ilyen terápiamenedzsment-programok finanszírozását jelenleg Magyarországon kizárólag a gyógyszergyártók vállalják fel, azonban a korábban részletezett társadalmi és finanszírozói előnyök miatt hosszabb távon nem kizárt a társadalombiztosítás részvétele sem ezeknek a programoknak a működtetésében. Fejlett országokban főként ahol a finanszírozók komplex, hosszú távú érdekeltséggel is rendelkeznek, már ma is elfogadott a biztosítók részvétele a terápiamenedzsment-programok szervezésében a prevenciós programokhoz hasonlóan. Erre számos példát találunk a német biztosítótársaságok esetében (Stock et al [2010]), de az amerikai ellátásszervezőknél (ún. *managed care organization [MCO]* vagy *health maintenance organization [HMO]*) szintén évtizedes múltra tekint vissza a hasonló kezdeményezések professzionális működtetése és tudományos igényű monitorozása (Wilson-Pessaro et al [1987]; Bachman et al [2007]).

A terápiamenedzsment-programok gyógyszergyártók általi működtetése és finanszírozása egyre gyakoribb szerte a világon. Ennek részben talán ellentmondanak annak a kutatásnak az eredményei, melyben az derült ki, hogy a megkérdezett kilenc vállalat közül csupán négy jelezte, hogy az adherencia javítása kiemelt stratégiai

célkitűzése, és négy jelezte, hogy aktívan folytat ilyen tevékenységeket (ABC Project Team [2012] pp. 184-190.) Ahogy korábban kifejtettem, ennek háttérében több magyarázó tényező is azonosítható. Egyrészt az egyre szigorodó gyógyszerpromóciós szabályok nyomán átalakult a gyógyszercégek szemléletmódja, aminek jegyében az újabb és újabb betegek bevonása helyett egyre inkább a meglévő betegek megtartására helyeződik át a hangsúly. Míg ez egy kényszerített folyamat, addig a gyógyszeripar az elmúlt években az ún. „egészségvállalat” koncepció irányába mozdulva önszántából is egyre inkább abba az irányba tesz lépéseket, hogy ne csupán tablettákat áruljon, hanem komplex egészségügyi megoldásokat, beleértve a kezelés monitorozását, a beteg edukációját, az intelligens eszközök és informatikai megoldások kifejlesztését és szolgáltatását. A folyamat harmadik pillére szintén kényszerűség a gyógyszerpiaci szereplők számára, és ez jelesül abban nyilvánul meg, hogy a finanszírozók egyre kevésbé kíváncsiak arra, hogy a valóságban nem hasznosuló gyógyszerért fizessenek. Ennek a felismerésnek a nyomán a gyógyszercégeknek egyre gyakrabban kell valamilyen kockázatközösséget vállalniuk a finanszírozóval a valós életbeli hatásokat illetően, aminek egyik fő faktora a megfelelő beteg-együttműködés.

4.3. A terápiamenedzsment-programok hatásosságának mérése

Ahogy az előző fejezetből kiderült, a terápiamenedzsment-programok akkor hatásosak, ha minél komplexebbek, és minél több olyan tényezőre hatnak egyidejűleg, ami befolyásolja a beteg-együttműködés mértékét. A komplexitással arányosan nyilván egy-egy ilyen program költsége is jelentősen nő. Vegter és munkatársai például egy lipidszint-csökkentő esetén alkalmazott gyógyszerészi gondozási program költségét 443.000 EUR-nak mérték (Vegter et al [2014]). Ez is jól mutatja, hogy egy terápiamenedzsment-program igen erőforrás-igényes lehet, ami felveti a programok hatásosságának és a költséghatékonyságának, ezzel szoros összefüggésben a mérés szükségszerűségének a kérdését.

A beteg-együttműködés javítását akként értékelhetjük legegyszerűbben, ha közvetlen mérőszámokkal mérve például az adherencia mérésére használt MPR, illetve az ebből származtatott adherencia, vagy egy populációban adott időszak végén a perzisztens

páciensek aránya emelkedett. Lényegében a terápiamenedzsment-programok eredményességének mérése és értékelése során a dolgozatomban mérési technikákkal foglalkozó fejezetében bemutatott mérési technikákat lehet alkalmazni a gyakorlatban annak érdekében, hogy meg lehessen ítélni egy-egy program hatásosságát, hatékonyságát és eredményességét. Elképzelhető, hogy egy aktivitás eredményeit önmagában próbáljuk meg számszerűsíteni, és arra vagyunk kíváncsiak, hogy egy edukációban részt vett betegcsoportból mennyien hagyják el a kezelést egy évvel később. Sokkal életszerűbb ugyanakkor, ha egy alapállapothoz képest akarjuk bemutatni a beavatkozásunk hatását, amihez szükségszerűen ki kell választani egy viszonyítási alapot, amihez a mért eredményeket viszonyítjuk. Ideális esetben párhuzamosan és azonos módszertant követve mérjük prospektíve a beavatkozáson átesett és abból kimaradó populáció adherenciáját vagy perzisztenciáját. Ha erre nincs lehetőségünk, akkor megtehetjük azt is, hogy a viszonyítási alapot mesterségesen állítjuk elő egy korábbi időszak vagy másik populáció együttműködési viszonyai alapján. Ugyan a programok hatásosságának mérése elvi-logikai alapon egyszerűnek tűnik, mégis a valóságban igen jelentős számú buktatót kell leküzdeni. A mérési módszertanok igen sokrétűek, ahogy az adherencia javítását célzó programok sem egyformák, nem standardok a beavatkozások. Épp ezért a kutatások, megfigyelések végeredményei szinten teljesen összehasonlíthatatlanok, gyakorlati szempontból releváns és hasznosítható következtetés levonására csak ritkán alkalmasak. (ABC Project Team [2012] pp. 270-271.)

4.4. Nemzetközi eredmények beteg-együttműködést javító programok hatásosságára nézve

Az előzőekben definiáltam a terápiamenedzsment-programokat, amelyek érdemi befolyással lehetnek a terápiahűsége. Azt is igazoltam, hogy ezek a programok sokszor igen költségesek, így nagy a jelentősége annak, hogy az eredményeiket számszerűsíteni lehessen. Most azt kívánom bemutatni, hogy milyen nemzetközi eredményeket értek el különböző beteg-együttműködést javító programokkal.

Kreps munkatársaival közösen a krónikus betegségben szenvedőknek küldött ún. motivációs üzenetek hatását vizsgálta a betegek adherenciájára. Olyan motivációs üzeneteket küldtek a pácienseknek, amelyek azok aggodalmára, bizonytalanságaira hatottak annak érdekében, hogy a betegeket adherens viselkedésre biztassák. Az üzeneteket személyes mélyinterjúk és fókuszcsoportos interjúk alapján fejlesztették a vizsgálat első lépéseként. A betegek az orvosok és nővérek személyes konzultációk során elmondott üzeneteit tekintették a leghatásosabbnak az adherenciára gyakorolt hatás tekintetében. A gyógyszergyártók és biztosítótól jövő üzenetek az utolsó helyeken szerepeltek. Az email formátumú üzeneteket jobbnak ítélték a telefonhívásoknál vagy a mobiltelefonra küldött szöveges üzeneteknél (sms). (Kreps et al [2011])

A kutatók arra hívják fel a figyelmet, hogy az asztma vonatkozásában a betegek edukációjának, illetve az önmenedzselésnek van a legnagyobb szerepe abban, hogy a betegség hosszú távon is jól kontrollálható legyen (WHO [2003] p. 55.). Yeung és munkatársai kutatása szerint pedig pusztán az, hogy a beteg tudta, hogy monitorozni fogják a beteg-együttműködést a kezelés alatt önmagában azt eredményezte, hogy a betegek 60%-a teljesen együttműködő volt, vagyis teljesen követte az előírásokat, 20%-uk pedig részben volt együttműködő, vagyis a felírt dózis legalább 70%-át elfogyasztotta, és a maradék 20% továbbra sem volt együttműködő. Amennyiben a betegek nem tudtak a monitorozás tényéről, úgy mintegy 55%-uk a felírt dózisonak csak 30-51%-át használta fel. (Yeung et al [1994])

Egy Németországban végzett kutatás szerint a beteg és gyógyszerész konzultációja 65%-kal tudja csökkenteni az asztma kezelésében alkalmazott inhalációs eszközök téves használatát, amely végső soron jobb terápiás eredményre vezetett. (PGEU [2008] p. 13-14.)

Nayeri és munkatársai azt vizsgálták, hogy stroke-on átesett betegeknél a családközpontú betegtámogató programoknak milyen hatása van az adherenciára. A vizsgálati módszer szerint a kontrollcsoport a szokásos kórházi ellátásban részesült, míg a vizsgálati csoportban résztvevők a hagyományos kórházi ellátás mellett egy

négylépcsős, családközpontú gondozási programban is részt vettek. A négylépcsős terápiamenedzsment-program tartalmi elemei a következők voltak:

- a páciens egyedi igényeinek felmérése,
- a családtagok edukálása a korábban felmért egyedi igények alapján arról, hogy mire van szüksége a stroke-on átesett betegnek,
- követő telefonhívások,
- szükség esetén betegirányítási szolgáltatás alkalmazása.

Az adherenciát egy kérdőív segítségével mérték önbevallás alapján. Eredményként megállapítható, hogy a terápiamenedzsment-programban résztvevő pácienseknél szignifikánsan kedvezőbb adherenciaértéket mértek a kontrollcsoportéhoz képest, azaz a hasonló kezdeményezéseknek jelentős szerepe lehet a stroke-betegek eredményes kezelésében. (Nayeri et al [2014])

Ho és munkatársai a kardioprotektív terápiák adherenciajavításának eszközeit vizsgálták. A vizsgált terápiamenedzsment-program keretében többpilléres mechanizmust vetettek be:

- gyógyszerészi gondozást biztosítottak annak érdekében, hogy a betegek elfogadják a betegségüket,
- edukálták a betegeket,
- együttműködést alakítottak ki a gyógyszerész és a beteg primer ellátását végző orvos, kardiológus között,
- hangüzeneteket küldtek a pácienseknek edukáció és a gyógyszer beszedésére emlékeztetés céljából.

A vizsgálati csoport 89,3%-ban volt adherens, míg a kontrollcsoport csak 73,9%-ban. A β -blokkolókkal szemben magasabb adherenciaértéket mértek a clopidogrel, a sztatinok és az ARB-k esetén. Összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy a gyógyszerészi gondozás, a betegedukáció és a hangüzenetek, valamint a kezelőorvos és gyógyszerész aktív együttműködése pozitívan hat az adherenciára. (Ho et al [2014])

Guiraud és kollégái a telefonon keresztül végzett terápiamenedzsment-programok hatásosságát kívánták mérni kardiovaszkuláris betegséggel érintett betegek fizikai aktivitásának javítása céljából. Arra jutottak, hogy a telefonos támogató programok eredményesek, növelik a non-adherens betegek adherenciáját, ezért az intézményi kardiológiai rehabilitációs programokat követően ez a megoldás egy könnyen és olcsón implementálható, egyszerűen alkalmazható stratégiának tekinthető. (Guiraud et al [2012])

Pladevall és munkatársai azon betegedukációs programok eredményességét vizsgálták, amelyeket antihipertenzív terápiában részesülő, magas kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél alkalmaztak. Végeredményben arra jutottak, hogy a betegedukációs programoknak köszönhetően nagyobb valószínűséggel lesznek a betegek adherensek. (Pladevall et al [2010])

Több magas vérnyomás kezeléséhez kapcsolódó adherenciaprogram eredményeit is vizsgálták, és azt látták, hogy az adherenciaprogramba bevont betegek ötéves adatai alapján a teljes halálozási ráta – a halál okára tekintet nélkül – 57,3%-kal alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz képest, akik nem kaptak semmilyen támogatást a terápia során. A magas vérnyomáshoz kapcsolódó mortalitási ráta 53,2%-kal volt alacsonyabb az adherenciaprogramba vont betegeknél. A halálozási adatokban látható különbségek hátterében nyilvánvalóan a jobban beállított vérnyomás állt, amit az adatok is alátámasztanak; a programba vont páciensek 39,7%-a volt megfelelő vérnyomáson, míg a kontrollcsoportban ugyanez az adat csupán 24,8%-nak adódott. (WHO [2003] pp. 40-41.)

Portugáliában a kezelés fontosabb részleteire emlékeztető kártyákat adtak a betegeknek komplex gyógyszerészi gondozás keretei között. Végül az aktivitás terápiahűsége és beteg-együttműködésre gyakorolt hatását vizsgálták. Az eredmények alapján egyértelmű pozitív korrelációról lehet beszélni, azaz a beavatkozások egyértelműen pozitívan hatottak az adherenciára, amely végső soron hozzájárult a betegek egészségi állapotának javulásához. (PGEU [2008] p. 12.)

Vegter és munkatársai a lipidszint-csökkentőknél alkalmazott gyógyszerészi gondozás eredményeit vizsgálták. Azt találták, hogy a terápia monitorozására és optimalizálására szolgáló gyógyszerészi gondozás javítja a sztatinterápia adherenciáját, és ebből fakadóan csökkenti a kardiovaszkuláris események kialakulásának esélyét. A program költségét 411.000€-ként számszerűsítették, míg a kardiovaszkuláris események elmaradásából fakadóan számszerűsíthető költségmegtakarítás értéke 443.000€-nak adódott. A nettó 32.000€ költségmegtakarításon túl a program 84 QALY nyereséget is eredményezett, vagyis egészség-gazdaságtani terminológiával élve dominánsan költséghatékonynak bizonyult. (Vegter et al [2014])

Taitel és kollégái a helyi gyógyszerészek által vezetett, személyes konzultációkon alapuló, sztatinkezeléshez kapcsolódó adherenciaprogramok eredményességét mérték. 12 hónapos utánkövetésnél azt találták, hogy a vizsgálati csoportban az MPR 61,8%, míg a kontrollcsoportban – azaz a programba be nem vont betegek esetében – csak 56,9%-os volt. Ezek alapján megállapítható, hogy a gyógyszerész személyes gondozásán alapuló programok eredményesen tudták növelni az adherencia mérésére használt MPR értéket sztatinterápiában. (Taitel et al [2012])

Stuurman-Bieze és kollégái szintén egy lipidszint-csökkentők monitorozására és optimalizálására szolgáló gyógyszerészi gondozás eredményeit vizsgálták. A gondozás fő része volt a non-adherens betegekkel történő személyes konzultáció. A programban résztvevők közül 13,6% hagyta abba egy év elteltével a terápiát, míg a kontrollcsoportnál ez az arány 25,9% volt. A folytatólagos, de non-adherens terápia 3,2% volt a programban résztvevőknél, míg 7,6% a kontrollcsoportban, vagyis nem csupán a perzisztenciára volt jó hatással a gondozás, de a perzisztens betegek is szabályosabban szedték a gyógyszereiket. A program összességében mintegy 51%-kal csökkentette a terápia félbeszakításának valószínűségét. Összességében megállapítható, hogy a lipidszint-csökkentők adherenciája eredményesen javítható terápiamenedzsment-programokkal. (Stuurman-Bieze et al [2013])

Stuurman-Bieze és munkatársai csontritkulás esetén is elvégeztek egy hasonló vizsgálatot, mint az előzőekben bemutatott elemzés. Itt is egy gyógyszerészi gondozás eredményeit analizálták, melynek eredményeként az derült ki, hogy a kontrollcsoport 32,8%-a hagyta abba a terápiát idő előtt, míg a vizsgálati csoportban ez az arány csupán 19,0% volt. A vizsgálati csoportba tartozók a monitorozás mellett tanácsadásban is részesültek. Érdekesség, hogy a vizsgálati csoportba tartozó betegek 31%-a megjegyezte, hogy ez a gyógyszerész volt az első, aki bármiféle információval szolgált a betegségét és a gyógyszeres terápiáját illetően. (Stuurman-Bieze et al [2014])

Foreman és kollégái az edukációs célú szöveges üzenetek adherenciahatásait vizsgálták. Az adherencia mérésére a gyógyszerrel lefedett napok arányát elemezték. Úgy találták, hogy az üzenetek hatására javult az adherencia függetlenül attól, hogy a páciensek konkrétan milyen kezelést kaptak. A legnagyobb különbséget az aktív és a kontrollcsoport között az antidiabetikumokat és β -blokkolókat szedő betegpopuláció esetében mérték. Összességében megállapítható, hogy a krónikus orális gyógyszerek esetében szignifikánsan jobb adherenciaértékek mutathatók ki azoknál, akik terápiaszpecifikus üzeneteket kaptak. (Foreman et al [2012])

Henry és kutatócsoportja egy komplex, cukorbetegnek szóló edukációs program hatásait vizsgálta. A program alappillére egy személyes orvos-beteg konzultáció volt rögzített forgatókönyv szerint, melynek keretében az orvos és a páciens közösen megvitatta a terápiaindítás okát, illetve az kezelőorvos számos témában edukálta a páciens a megfelelő betegségtudat és motiváció kialakítása érdekében:

- az életmódváltás jelentősége és tartalma,
- a terápia megszakításának lehetséges okai és következményei,
- az esetleges dózismódosítások szükségessége,
- a folyamatos vérnyomásmérés jelentősége,
- a vércukorszint folyamatos monitorozásának szükségessége.

A programot egy gondozócsapattal is kiegészítették. A csapat négy szakorvosból, egy gyakorló nővérből, két gyógyszerész rezidensből, két klinikai gyógyszerész tanítóból,

gyógyszerészhallgatókból, regisztrált nővérekből és orvosi asszisztensekből állt. A csapat munkájának köszönhetően a program sikeres volt, csökkenteni tudták a cukorbetegség gondozásában kiemelt jelentőségű indikátorokat, mint a HgA1c vagy LDL értéket. (Henry et al [2013])

Dale és munkatársai a koszorúér-betegségek önmenedzselésére irányuló mobil alkalmazások adherenciára gyakorolt hatását vizsgálják jelen pillanatban a hagyományos kardiológiai rehabilitációkkal szemben. A vizsgálat az irodalomban elérhető egyik legszélesebb körű adatgyűjtés egy modern edukációs aktivitás eredményességéről, azonban eredményei még nem érhetőek el. Maga a kardiológiai rehabilitáció másodlagos prevenciónak minősül, amely keretében edukációt és támogatást nyújtanak a koronáriabetegséggel küzdőknek. A centrumokhoz, személyes jelenlétéhez kötött programokban való részvételi arány igen alacsony. Emiatt Új-Zélandon egy kétkarú vizsgálatban vizsgálják az új mobil technológiákkal támogatott betegedukációs programok eredményeit. Az edukált csoport tagjai személyre szabott edukációs üzeneteket kapnak a klasszikus rehabilitáció mellett, valamint hozzáférnek egy támogató internetes oldalhoz is. A vizsgálati csoport tagjai így 5-7 üzenetet kapnak hetente 24 héten át. Az üzenetek elsősorban a betegségtudat erősítését célozzák, hogy a beteg komolyan vegye a prevenciót. Emellett az életmódváltást segítő, fizikai aktivitást ösztönző, az egészséges szívhez szükséges diéta betartására buzdító, stresszkezelést elősegítő, dohányzásról való leszokást segítő üzeneteket is kapnak a résztvevők. A támogató oldal igyekszik a lehető legtöbb interaktivitási lehetőséget megteremteni. A kontrollcsoport ezzel szemben csak a klasszikus rehabilitáción vesz majd részt. A kutatásba jelenleg zajlik a betegek bevonása, amint elérik a szükséges betegszámot, számos elsődleges és másodlagos végpontot fognak majd elemezni köztük a hathavi adherenciát is. (Dale et al [2014])

5. Az empirikus kutatás

5.1. Hiányosságok a nemzetközi és hazai irodalomban

A korábbi fejezetek rámutattak arra, hogy a beteg-együttműködés kérdésköre az 1970-es évektől kezdve egyre jobban foglalkoztatja a különböző tudományágak elméleti és igen eltérő szakmák gyakorlati szakembereit. Az elmúlt évtizedekben igen sok tanulmány és elmélet látott napvilágot a megfelelő – vagy épp nem megfelelő – adherencia hátteréről, a mögöttes tényezőkről, a betegek együttműködővé válásának folyamatáról. Ezzel összefüggésben azt is bemutattam a 3. fejezetben, hogy mára a nagy krónikus betegségek közül valamennyi esetében igen széleskörű szakmai evidenciák állnak rendelkezésünkre arra nézve, hogy az egyes országokban pontosan milyen az együttműködés mértéke, hiszen mind az MPR-alapú megközelítés, mind a perzisztencia meghatározására rendelkezésünkre állnak elemzések. Az együttműködés mértéke mellett egyre több olyan szakirodalomi forrás is megjelenik, ami a non-adherencia hiányával összefüggő közvetett és közvetlen költségeket próbálja meg meghatározni. Hazánk sem marad el a nemzetközi trendektől, így több hazai kutató nemzetközileg is elismertté vált a területen a marketing-kommunikáció, az orvosi pszichológia vagy épp a viselkedéstudományok képviselőjeként.

A fenti gazdag irodalom ellenére jól látszik ugyanakkor, hogy a terápiamenedzsment-programok hatásosságának és költséghatékonyságának tudományos igényű feldolgozása még gyerekcipőben jár, kevés az ilyen tárgyú kutatási eredmény, és azt lehet látni, hogy több nemzetközi kutatócsoport épp jelenleg dolgozik ilyen jellegű kutatómunkákon. 2005-ben Elliott és munkatársai megpróbálták áttekinteni a terápiamenedzsment-programok gazdaságosságára vonatkozó szakirodalmat, azonban csupán azt tudták megállapítani kutatásuk eredményeként, hogy a vizsgált publikációk egyike sem elégítette ki a valódi gazdasági elemzések minimális kritériumait, és ennél fogva nem tudtak nyilatkozni a beavatkozások gazdaságosságát illetően sem. 2009-ben a brit NICE frissítette Elliott és munkatársai 2005-ös anyagát, azonban csak annyit tudtak megállapítani, hogy további kutatások szükségesek a területen. (ABC Project Team [2012] p. 301.)

Jelenleg tehát ezek az eredmények még hiányt képeznek nemzetközi viszonylatban is, azonban várakozásom szerint az elkövetkező időszakban egyre több olyan kutatás fog napvilágot látni, amilyen például az előző fejezetben bemutatott – jelenleg folyamatban lévő – Dale és munkatársai által megvalósított új-zélandi kísérlet (Dale et al [2014]). Ezek a kutatási eredmények minden kétséget kizárólag nagy nemzetközi érdeklődésre tartanak majd számot, és jó időre tematizálni fogják a beteg-együttműködéssel foglalkozó, számos tudományágon átívelő tudományos közéletet.

5.2. Kutatási cél, hipotézisek

Empirikus kutatásommal arra szeretnék választ találni, hogy egy átfogó terápiamenedzsment-program eredményességét miként lehet vizsgálni objektív, tudományos eszközökkel, vagyis azt próbálom mérni, hogy egy program hatására miként alakul a páciensek beteg-együttműködésének mértéke. Kutatásom során igyekszem a gyakorlatban alkalmazni a dolgozatban bemutatott elméleteket, vagyis egy olyan terápiamenedzsment-program eredményességét fogom mérni, mely a 4. fejezetben bemutatottak szerint minél több beteg-együttműködést befolyásoló tényezőre hat egyidejűleg. Ezen felül a terápiahűség méréséről szóló fejezetben bemutatott mérési módszertanokat alkalmazom a program eredményességének mérése során, és azt próbálom meg kimutatni, hogy a terápiamenedzsment-programban részt vett páciensek 3-6-12 hónapos perzisztenciája miként viszonyul a kontrollcsoportéhoz képest.

Alapvető kutatási kérdésem tehát a vizsgált terápiamenedzsment-program hatásosságára, adherenciára gyakorolt hatására vonatkozik. Ezen felül azt is meg kívánom határozni, hogy a program gazdaságosság szempontjából miként néz ki a program finanszírozását végző gyógyszergyártó és a gyógyszerek finanszírozását végző egészségbiztosítási pénztár szempontjából.

Hipotézisem, hogy a vizsgált, komplex terápiamenedzsment-program jótékony hatással van a páciensek együttműködésének szintjére, vagyis a programban részt vett

betegpopuláció 3-6-12-havi perzisztenciája meg fogja haladni a programból kimaradó populációra jellemző értékeket. Amennyiben hipotézisemet meg tudom erősíteni a kutatás eredményeként, úgy vélelmezhető, hogy a vizsgálthoz hasonló programok hatásosak a terápiahűség javításában.

Ezen túlmenően kiegészítő hipotézisként fogalmazom meg azt is, hogy a program költségei nem érik el a program fókuszában álló gyógyszeres terápia forgalomnövekményének összegét, vagyis a kezdeményezés igen nagy valószínűség szerint gazdasági értelemben is fedezetet termel a programot finanszírozó gyógyszergyártó számára.

Végül harmadik hipotézisem, hogy a terápiamenedzsment-program hatására bekövetkező adherenciajavulás eredményeként előálló gyógyszerforgalom-növekedés kedvezőtlen hatása a társadalombiztosítási kiadásokra nem éri el azt a mértéket, amit a finanszírozó az elkerült kórházi eseményekre, a következmények kezelésére költött volna el.

5.3. Vizsgálati módszertan és terápiás terület

A kiválasztott terápiás terület

Kutatásomat mindenképp olyan terápiás területen kívánom elvégezni, melyre nézve széleskörű nemzetközi és hazai evidenciák állnak rendelkezésre lehetőség szerint a saját kutatási előzményeimből. Az 1. fejezetben bemutatott, kutatási stratégiát ismertető ábra lényegében a lipidcsökkentők és a prosztatabetegségek területén tudott a leginkább kiteljesedni, hiszen ezeknél a kórképeknél sikerült az elmúlt években feltárni a nemzetközi és hazai perzisztenciaviszonyokat, ezen felül sikerült megvizsgálni a betegek attitűdjét is e két kezelés kapcsán. A két terület közül a koleszterinszint-csökkentők jobban fókuszban vannak a különböző folyamatban lévő kutatásoknál, ezért arra a döntésre jutottam, hogy a *prosztatabetegségek* területén fogok egy komplex terápiamenedzsment-programot részletesen elemezni.

A terápiás terület kiválasztására irányuló döntés kapcsán természetesen ennél lényegesen több szempont merült fel, melyek közül egyesek a döntést erősítették, mások a döntés ellen szóltak. A prosztatabetegségek mellett szóló érv volt, hogy a kórkép lényegében minden időszerű férfi személyt érint a fejlett társadalmakban, vagyis a prevalencia, az érintett populáció mérete és a betegségteher igen jelentős. Ezzel együtt a betegség leginkább kézenfekvő kezelése az esetek túlnyomó többségében krónikus gyógyszeresedést jelent, vagyis az adherencia kulcskérdés a hatásos és hatékony kezelésben. A betegség ellen szólt, hogy annak következményei, illetve megfelelő kezeléssel elkerülhető kórházi kezelések nem túlságosan komplikáltak, vagy költségesek. Szintén a kórkép ellen szóló érvnek bizonyult, hogy a célcsoport csupán egy nemből kerül ki, és az átlagos életkor miatt nem kifejezetten nyitott azokra az edukációs megoldásokra, melyek intenzíven használják a technológiát. Hátrányként azonosítottam továbbá, hogy a betegséget számos recept nélkül kapható termékkel is szokás kezelni, melyek akár helyettesítőként is megjelenhetnek a vizsgált vényköteles gyógyszerek alternatívájaként. Összességében az előnyök és hátrányok összegzésének eredményeként döntöttem a BPH vizsgálata mellett.

A terápiamenedzsment-program felépítése

Kutatásom során tehát olyan benignus prosztata hipertrófiával (BPH) kezelt páciensek gyógyszerfogyasztási szokásait fogom vizsgálni, akik részt vettek egy komplex, terápiamenedzsment-programban, aminek célja az adherencia emelése volt. A program komplexitása ugyan elméletileg előnyt jelentett a várható eredményesség szempontjából, azonban előrevetítette, hogy az intervenció egyedisége a kutatás eredményeként mért adatok extrapolációját jelentősen limitálja majd más edukációs aktivitások esetére. A terápiamenedzsment-program felépítése tükrözte a korábbi fejezetben megfogalmazott elvárásokat, vagyis egyszerre minél több adherenciára ható tényezőt próbált meg kedvező irányba befolyásolni. A program a PraxisPlatformTM betegedukációs rendszer keretei között került megvalósításra, és a dutaszterid és tamsulosin fix kombinációt tartalmazó gyógyszerkészítményhez kapcsolódott, vagyis azoknak a pácienseknek és kezelőorvosainak volt elérhető, akik ezt a gyógyszert

használták a BPH kezelésében. Vizsgálatom konklúziót limitálja, hogy kifejezetten egy konkrét gyógyszerkészítményhez kapcsolódott az edukációs program, azonban maga a futó intervenció adottságként volt tekinthető kutatásom szempontjából, egy egyébként futó kezdeményezéshez kapcsolódott a mérés. A terápiamenedzsment-programba minden esetben a kezelőorvos vonta be a páciens, vagyis egyrészt a kezelőorvos, másrészt természetesen a páciens maga döntött a részvételről. Ennek az aktusnak a jogi megfelelője az a lépés volt, melyben a páciens egy beleegyező nyilatkozat kitöltése és aláírása mellett felhatalmazta a kezelőorvosát a program elindítására, illetve kutatócsoportunkat arra, hogy a beteget azonosító ún. TAJ-számot az OEP-nek átadva aggregált adatokhoz férjen hozzá a gyógyszerfelhasználási szokásokról. Természetesen limitáló tényező a kutatás szempontjából, hogy magában a programban is kettős szelekció érvényesült; Egyrészt a megkeresett kezelőorvosok közül nyilvánvalóan azok vettek a kezdeményezésben részt, akik eleve nyitottabbak a beteg-együttműködés egyes kérdései iránt, erre a témára szenzitívek, ami önmagában felveti azt a lehetőséget, hogy az ő betegek adherensebbek. A második szintű szelekció, hogy nyilvánvalóan olyan beteg edukációjára nem kerülhetett sor, aki önkéntesen nem kívánt részt venni az intervencióban, ilyen módon feltételezhető, hogy az önként résztvevő populáció nyitottsága okán eleve kedvezőbb adherenciával rendelkezett.

A program maga az alábbi fő elemeket tartalmazta a megfelelő beteg-együttműködésre gyakorolt hatás elérése érdekében:

1. *Edukációs lehetőség a kezelőorvos számára:* A program keretében az orvos számára két módon volt lehetőség a tudás bővítésére. Egyfelől a programot a doktor egy szakértő személyes látogatása keretében ismerte meg, ahol nem csupán a jogi, adminisztrációs, informatikai és technikai kérdésekről hallott, de szó került a terápiás területen mért kedvezőtlen együttműködési viszonyokról is. Másfelől a PraxisPlatformTM rendszerben az orvosok egyedi azonosítóval belépve hozzáfértek olyan szakmai információkhoz is elektronikus formában, ami segítette a munkájukat.

2. *Egyéni betegigények felmérése kérdőív segítségével:* A program első lépése a betegek programba vonása és regisztrációja volt, mely egy orvos és beteg közötti személyes beszélgetés keretében zajlott. Ez a beszélgetés egyrészt a jogi és technikai tudnivalókról szólt, másrészt módot ad az orvos számára az alapvető betegséggel és terápiával kapcsolatos információk átadására, illetve arra, hogy rögzítse azokat az egyedi betegigényeket, melyek alapján a terápiamenedzsment-program edukációs része személyre szabott lehet a későbbiekben. A beszélgetés során a kezelőorvos az alábbi információkat rögzítette:

- a. A nap mely szakaszában szeretne a páciens edukációs és motivációs üzeneteket kapni, mikor illeszkednek ezek az üzenetek leginkább a napi ritmusához?
- b. Melyik az a kommunikációs csatorna, amin keresztül a páciens leginkább szívesen fogadna információkat? (E-mail üzenet, telefonos hangüzenet vagy telefonra küldött szöveges üzenet)?
- c. A páciens és a kezelőorvos tegező vagy magázó viszonyban van egymással?
- d. A kezelőorvos miként szólítja a páciens a személyes találkozások során?
- e. A páciensnek milyen stádiumú a BPH-ja (súlyos vagy középsúlyos)?
- f. Mikor kezdte el a beteg a kezelést, vagyis mennyire fontos az edukációs tartalmakat az alapoktól felépíteni?

3. *Edukációs lehetőség a páciensek számára:*

- a. A terápiamenedzsment-program gerincét azok a személyre szabott edukációs üzenetek adták, melyeket a páciensek a saját maguk által kijelölt csatornán, a maguk által kiválasztott időpontban kaptak meg a programba vonástól számított 6 hónapon keresztül. Ilyen üzenetből mindösszesen 46 darab került kiküldésre a programba vont azon páciensek számára, akik mind mobiltelefonos, mind e-mail-es elérhetőséget megadtak a kezelőorvosuknak. A betegek átlagosan heti 1-2 edukációs üzenetet kaptak, melyek tárgya az alábbi:

- i. a betegség okai, lényege, sajátosságai,
- ii. a terápia jellemzői, az előírt gyógyszer-adagolási séma,
- iii. az orvos utasításainak jelentőségére vonatkozó információk, az utasítások be nem tartásának esetleges következményei,

- iv. a követendő életmódra vonatkozó javaslatok,
- v. praktikus tanácsok a gyógyszeresedésre nézve.

Példaként a programban részt vevő páciensek az alábbi üzenet kapták mobiltelefonjukra szöveges üzenet formájában a 14, a 35. és 63. napon:

„Kedves [a páciens orvos által megadott egyedi megszólítása]! Vajon tudja-e, milyen fő módon okoz a prosztatata megnagyobbodása vizeletürítési panaszokat? A folyamatosan növekvő prosztatata egyre szorosabban körülzárja és beszűkíti a prosztatán áthaladó húgycsövet, így lelassítja, akadályozza a vizelet elfolyását. [az orvos által megadott aláírás]”

„Kedves [a páciens orvos által megadott egyedi megszólítása]! A BPH a 60 év feletti férfiak 40 százalékában kialakul, tehát Ön messze nincs egyedül a problémával. 80 év felett pedig szinte minden férfinál előfordul. A jóindulatú prosztatata megnagyobbodás az életkor előrehaladásával tehát mind gyakoribbá és mind súlyosabbá válik. [az orvos által megadott aláírás]”

„Kedves [a páciens orvos által megadott egyedi megszólítása]! Rendelésen bizonyára hallotta már, hogy Önnek közép súlyos BPH-ja van. De vajon tudja-e, hogy ez pontosan mit jelent? Ilyenkor a vizelet indítása jóval nehezebb a normálisnál, a vizeletsugár gyenge. A vizeletürítés jelentősen gyakoribb. A vizelet átpréselése a beszűkült húgycsövön keresztül túlerőlteti a húgyhólyag izomzatát, ami kimerülhet. A vizeletürítés végén a hólyagban akár 1-2,5 dl vizelet is maradhat. [az orvos által megadott aláírás]”

- b. A páciensek az üzeneteken túlmenően hozzáférést kaptak a PraxisPlatform™ internetes rendszeréhez, amiben több – részben interaktív – edukációs tartalom volt elérhető.

- i. az előző pont alatt összefoglalt üzenetek bármikor újraolvasható vagy újrachallgatható formában,
- ii. elektronikus edukációs anyagok,
- iii. játékos kvíz az átadott ismeretek gyakorlása, ismétlése érdekében,
- iv. lehetőség a páciens számára, hogy a prosztatabetegségek tüneteit felmérő pontrendszer (IPSS) segítségével saját állapotának változását kövesse, illetve annak eredményeit megossza a kezelőorvosával.

A terápiamenedzsment-program hatásosságának mérése

A terápiamenedzsment-program hatásosságának mérését az adott időszakban az adott gyógyszerkészítményt szedő valamennyi magyar páciens gyógyszerfogyasztási adatainak elemzésével kívántam megtenni. Ehhez a program során az adatvédelmi szabályok betartása mellett (részletesen lásd jelen fejezet Adatkezelési aspektusok című részében) összegyűjtött TAJ-számok kerültek átadásra az OEP-ben dolgozó szakemberek számára, akiket terveim szerint arra kértem, hogy ebből a TAJ-körből szűrjék ki azokat a pácienseket, akik a vizsgálati időszak utolsó napján még éltek, és a teljes vizsgált időszakban legalább egy dobozzal kiváltottak a vizsgálati készítményből. Az adatelemzés eredményeként az OEP egy meghatározott betegkörben egyezést azonosított, ez lett a vizsgálati populáció. A két TAJ-kör közötti eltérést a teljes vizsgálati időszak során elhalálozott páciensek, az orvosok által hibásan rögzített TAJ-számok, és azok a betegek adták, akik az orvos utasítása ellenére egyetlen alkalommal sem váltották ki a vizsgált készítményt. Az OEP kérésemnek megfelelően az átadott TAJ-számok és a vizsgálati készítményt a vizsgálati időszakban legalább egy alkalommal kiváltók csoportja alapján meghatározta azt a teljes populációt is, akik kiváltották vizsgálati készítményt, azonban biztosan nem vettek részt a terápiamenedzsment-programban. Ez a betegkör lett a vizsgálatom kontrollcsoportja.

A mérés során elvégeztem az edukációban érintett populáció (vizsgálati csoport), illetve a kontrollcsoport tételes gyógyszerkiváltási adatainak elemzését, vagyis 60

napos „*grace* periódussal” számolva meghatároztam, hogy a kezelés megkezdésének napjától számítva a betegek milyen aránya maradt a kezelésben. Az eredményeket grafikusan ábrázolva megkaptam a vizsgálati csoport és a kontrollcsoport perzisztenciagörbjét.

Gazdaságosság meghatározása a gyógyszergyártó szemszögéből

Vizsgálatom során tehát pontos képet kaptam a terápiamenedzsment-program tartalmáról, annak kialakítási és üzemeltetési költségeiről, a programban résztvevő és abból kimaradó betegek gyógyszerfogyasztási szokásairól. Ennek nyomán pontos képet kaptam arról is, hogy a programnak teljes egészében nézve milyen inkrementális költségei voltak az azt finanszírozó gyógyszergyártó számára a „semmit nem csináláshoz” képest, illetve arról is, hogy milyen inkrementális bevételek lettek realizálva kifejezetten a beteg-együttműködés javulásának köszönhetően. A program ráfordításainak és kézzel fogható hozadékainak egybevetése azt eredményezte, hogy pontosan meg tudtam állapítani a program gazdaságosságát a gyógyszeripari szereplő nézőpontjából. A számítások nyilvánvalóan nem terjedtek ki a program esetleges addicionális hatásaira, melyek nem a beteg-együttműködés javulásán keresztül, hanem egyéb úton hatottak vagy hathattak a gyógyszerforgalomra (pl. vállalati imázs javulása).

Gazdaságosság a társadalombiztosító szemszögéből

Vizsgálatom során a harmadik – és egyben leginkább bizonytalanul megválaszolható – kutatási kérdés az volt, hogy miként alakult a gazdaságosság a finanszírozó nézőpontjából. A korábbi fejezetekben vázolt bonyolult, rövid és hosszú távú érdekeltiség eredőjeként a finanszírozó számára akkor *biztosan* gazdaságos (vagyis dominánsan költséghatékony) a terápiamenedzsment-program, ha a gyógyszerfogyasztás növekedéséből fakadó támogatástöbblet összege nem éri el azt a megtakarítást, amit a középtávú elkerült költségek miatt realizál a biztosító. Miután kutatásom során a gyógyszerforgalomról egészen pontos képet láttam, így pontosan kalkulálhatóvá vált a programnak köszönhető inkrementális támogatásiáramlás. Az

elkerült költségek meghatározása jóval nehezebb feladat volt, melynek során mindenképp becsléssel kellett élnem:

- Első fázisban meghatároztam a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok alapján, hogy a kombinációs gyógyszeres kezelés milyen alapvető költségekkel járó eseményeket tud elkerülni, illetve hogy ezeknek az eseményeknek milyen az előfordulási gyakorisága a kezelt és a nem kezelt betegcsoportban.
- Ezt követően a két betegcsoport esetében eltérő arányú kezelt beteg nyomán modelleztem a bekövetkező költséges események számosságát, amikhez a hazai finanszírozási adatok alapján költséget rendeltem.
- Számításaim alapján végül szembeállítottam a terápiamenedzsment-program hatására megtakarított költséget a gyógyszerforgalom növekedése miatt többlettámogatási igénnyel.

Adatkezelési aspektusok

A vizsgálat során mindvégig szem előtt tartottam, hogy ha csak statisztikai szinten is, de egészségügyi adatokkal dolgozom, melyekkel minden esetben körültekintően kell eljárni. Alapelvek tekintetében a módszertan kidolgozása során, hogy ne kerüljön sor egyik pillanatban sem személyes vagy személyazonosító adatok, kapcsolattartásra alkalmas adatok, vagy egy konkrét személyhez kapcsolódó egészségügyi adat kezelésére a kutatás keretei között. A terápiamenedzsment-programot bonyolító vállalat a páciensek írásbeli és önkéntes felhatalmazása alapján kezelte a személyes adatokat, ők adták át – szintén felhatalmazás alapján – a TAJ-számokat az OEP számára a kutatás céljából. Ezt követően a kutatás számára esszenciális rész- vagy végeredményeket az OEP adta ki, azonban ezek az eredmények már minden esetben statisztikai természetűek voltak, vagyis elemi adatokat nem tartalmaztak, melyek visszakövethetőek lettek volna az egyes betegek szintjéig.

Az OEP tárgybeli adatközlését a jogszabályok egyértelműen szabályozzák. Közérdekű adatnak minősül az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról szóló 2011. évi CXII. törvény előírásai szerint *„az állami vagy helyi önkormányzati feladatok, valamint jogszabályban meghatározott egyéb közfeladatot ellátó szerv vagy személy kezelésében lévő és tevékenységére vonatkozó vagy közfeladatának*

ellátásával összefüggésben keletkezett, a személyes adat fogalma alá nem eső, bármilyen módon vagy formában rögzített információ vagy ismeret, függetlenül kezelésének módjától, önálló vagy gyűjteményes jellegétől, így különösen a hatáskörre, illetékességre, szervezeti felépítésre, szakmai tevékenységre, annak eredményességére is kiterjedő értékelésére, a birtokolt adatfajtákra és a működést szabályozó jogszabályokra, valamint a gazdálkodásra, a megkötött szerződésekre vonatkozó adat.” Ennek értelmében az OEP-nél képződő összes egészségügyi ellátással összefüggő adat – személyes adatokat nem tartalmazó formában – közérdekű adat, melyet az OEP-nek kérelemre ki kell szolgáltatnia. Az adatok kiszolgáltatásának részleteiről a közadatok újrahasznosításáról szóló 2012. évi LXIII. törvény rendelkezései tekintendők irányadónak.

Az OEP - mint közfeladatot ellátó szerv – a kezelésében lévő, tevékenységére vonatkozó személyes adat fogalma alá nem eső – közérdekű adatok tekintetében messzemenően eleget tesz a közérdekű adatok nyilvánossága elvének. A közfeladatot ellátó szerv nem köteles – kizárólag az adatigény teljesítése érdekében – új, minőségileg más adatot előállítani. Ha egy adat, információ nincs az adatkezelő kezelésében, illetve a kért adatot nem állították elő, akkor az adatkezelő az adatkérést teljesítésére nem kötelezhető. Ha az adatigénylésben megjelölt szempontok szerinti adatgyűjtés nagyobb munkaráfordítást, költséget igényel, mely egyszerű matematikai vagy informatikai műveleteken túlmutat, akkor annak elvégzésére a hatóságnak nincs jogszabályi kötelezettsége, de külön díjazás ellenében, nem közérdekű adatigénylés teljesítéseként, hanem szolgáltatásként elvégezheti (adatvédelmi biztos állásfoglalása: 974/K/2008-3). A megrendelés visszaigazolásával egyidejűleg kell a térítési díjat megfizetni, ezt követően állítja elő az OEP az adatkérő által kért formában az adatokat a meghatározott határidőn belül, majd azokat megküldi az adatkérőnek a számlával együtt. Az OEP, mint önálló adatkezelő szerv, a kezelésében lévő adatok tekintetében köteles a személyes adatok védelmének eleget tenni, emellett, mint az adatbázisok szerkesztője/előállítója a birtokában lévő adatbázisok tekintetében teljes körű rendelkezési jogosultsággal bír. Minden beérkező adatkérés egyedi adatvédelmi és szakmai vizsgálat alá esik, így a jelen vizsgálat tárgyát képező adatigényléssel is ez történt. Az adatszolgáltatás adatvédelmi teljesíthetőségének elbírálása elsődlegesen az

információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról szóló 2011. évi CXII. tv. valamint a közadatok újrahasznosításáról szóló 2012. évi LXII. törvény rendelkezéseire figyelemmel történik.

Ütemezés

A tervezett kutatás nagy elemszámú populáció gyógyszerfogyasztási adatainak nem mintavételes módszertanon alapuló, hosszú távú követésére és kiértékelésére épült. Épp ezért a kutatás előkészítését, a szükséges hatósági bejelentések megtételét, az adatok gyűjtését már 2011-ben megkezdtem. A végső elemzések elvégzésére 2015-ben került sor.

5.4. Vizsgálati eredmények bemutatása és értelmezése

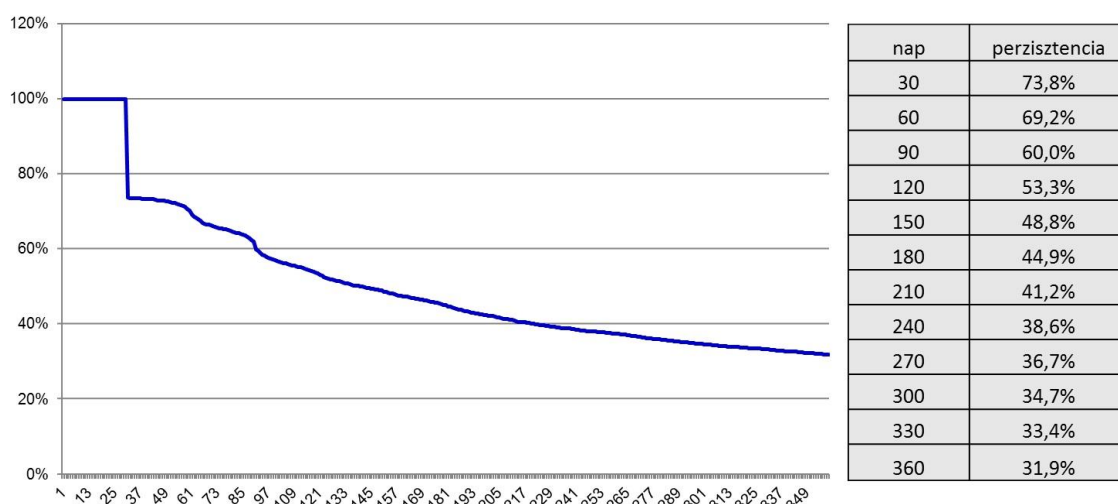
A terápiamenedzsment-program hatásosságára vonatkozó eredmények

1.358 darab különböző TAJ-szám került az OEP számára átadásra, ez volt az a betegkör, akik beléptek az edukációs programba 2011. november 2. és 2012. december 31. között valamikor. Az OEP-et arra kértem, hogy ebből a TAJ-körből szűrje ki azokat a pácienseket, akik a vizsgálati időszak utolsó napján – vagyis 2013. december 31-én – még éltek, és a teljes vizsgált időszakban – vagyis 2011. július 1-jétől kezdve bármikor – legalább egy dobozzal kiváltottak a vizsgálati készítményből. Az adatelemzés eredményeként az OEP 934 TAJ-szám esetében azonosított egyezést, vagyis ez lett a vizsgálati populáció. A két TAJ-kör közötti eltérést a teljes vizsgálati időszak során – vagyis 2011. július 1-jétől 2013. december 31-ig – elhalálozott páciensek, az orvosok által hibásan rögzített TAJ-számok, és azok a betegek adják, akik az orvos utasítása ellenére egyetlen alkalommal sem váltották ki a vizsgált készítményt. A három alcsoport megoszlására nézve nincs hiteles információ. Miután a primer non-adherenciára nézve a koleszterinszint-csökkentők esetén alacsony arányt találtunk (Csóka et al [2012]), ezért abból indultam ki, hogy ebben az esetben is főként adminisztrációs hiba vagy elhalálozás áll az eltérés hátterében. Az OEP kérésünknek megfelelően az átadott TAJ-számok és a vizsgálati készítményt a vizsgált időszakban legalább egy alkalommal kiváltók csoportja alapján meghatározta azt a teljes

populációt is, akik kiváltak vizsgálati készítményt, azonban biztosan nem vettek részt a terápiamenedzsment-programban. Ez a kör 9.403 főnek adódott.

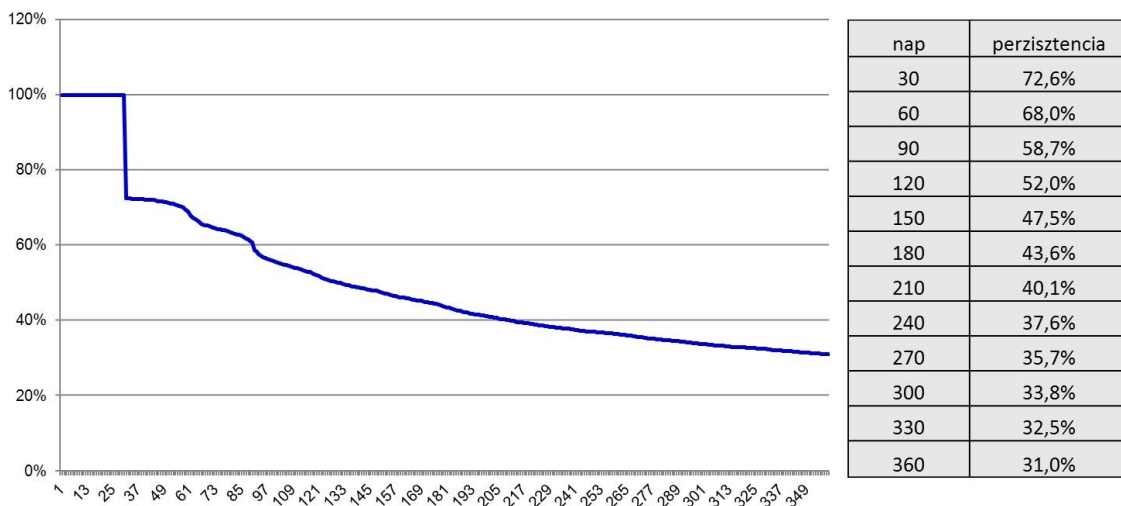
A mérés során elvégeztem az érintett 934 fős populáció (vizsgálati csoport), illetve a 9.403 fős populáció (kontrollcsoport) tételes gyógyszerkiváltási adatainak elemzését, vagyis 60 napos „*grace* periódussal” számolva meghatároztam, hogy a kezelés megkezdésének napjától számítva a betegek milyen aránya maradt a kezelésben. Az eredményeket grafikusán ábrázolva megkaptam a vizsgálati csoport és a kontrollcsoport perzisztenciagörbéjét.

Dolgozatom 3.4 fejezetében bemutattam, hogy a nemzetközi tanulmányok szerint a kórkép 12-havi perzisztenciája széles tartományban szóródik, 20% és 30% közé lehet tenni az átlagos mértéket. Arra is rámutattam, hogy hazai kutatásunk alapján a magyar betegeknél ugyanez a mérőszám mindössze 22,3%-nak adódott (Dankó-Molnár-Piróth [2011]). A vizsgálatom fókuszában lévő terápiamenedzsment-program egy fix kombinációs készítményhez kapcsolódott, így ennek kedvező hatása volt a beteg-együttműködésre, hiszen ahogy az alábbi ábra mutatja, a teljes populációra jellemző 12-havi perzisztencia jelentősen felülmúlta a korábbi kutatásunkban mért 22,3%-ot.



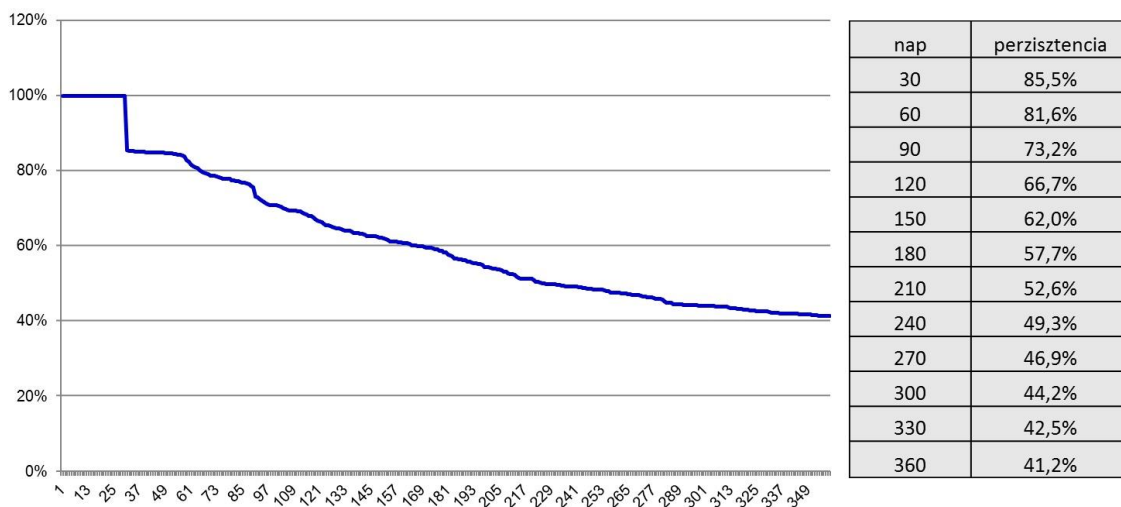
36. ábra A teljes dutaszterid és tamsulosin fix kombinációs kezelésben részesülő betegek perzisztenciája (saját ábra)

Az ábrán látható, hogy a dutaszterid és tamsulosin fix kombinációt alkalmazó páciensek 12-havi perzisztenciája 31,9%-nak adódott. Ez a betegcsoport 10.337 betegből állt összesen. Az alábbi ábra azt mutatja, hogy a terápiamenedzsment-programból kimaradó populáció együttműködési szintje elmaradt a teljes populációra jellemző adattól, itt 31,0%-ot mértünk az ebbe a csoportba sorolt 9.403 beteg körében.



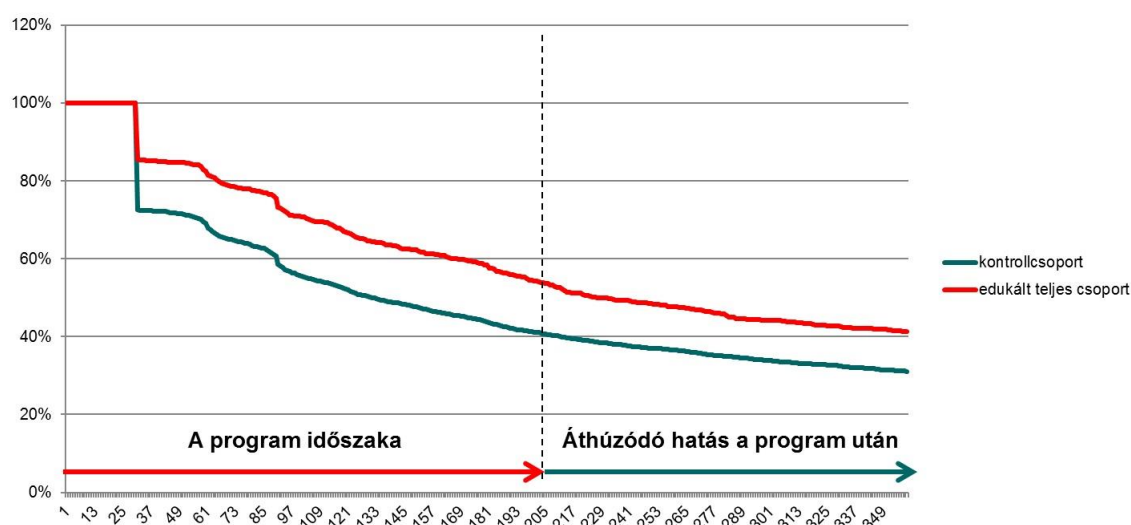
37. ábra Az edukációban részt nem vett és dutaszterid és tamsulosin fix kombinációs kezelésben részesülő betegek perzisztenciája (saját ábra)

A következő ábra az edukációban biztosan részt vett 934 fő 12-havi perzisztenciáját mutatja be, mely kutatási eredményeim alapján 41,2%-nak adódott.



38. ábra Az edukációban részt vett és duteszterid és tamsulosin fix kombinációs kezelésben részesülő betegek perzisztenciája (saját ábra)

Ismert tehát a perzisztenciagörbe a terápiamenedzsment-programban részt vett teljes betegkörre nézve, ahogy rendelkezünk a lemorzsolódás ütemét mutató adatsorra a programban részt nem vett beteget illetően is. Lényegében azt lehet mondani, hogy a két vizsgált csoport között döntően egyedül az az ismerv különbözik, hogy az egyik csoportban található betegek részt vettek a programban, míg a másik csoport betegei nem vettek abban részt. Ilyen módon kutatásom során abból a feltételezésből indultam ki, hogy a két populáció közötti perzisztenciakülönbség a terápiamenedzsment-program hatására vezethető vissza. Nyilvánvaló, hogy ez a feltételezés szükséges, ám leegyszerűsítő jellegű, ahogy erre a kutatásom limitációt taglaló részben vissza is fogok térni. Az alábbi ábra tehát azt mutatja meg, hogy a kontrollcsoportban és az edukált csoportban milyen mértékben térnek el az eredményként kapott perzisztenciagörbék.



39. ábra A kontrollcsoport és az edukált csoport perzisztenciájának összevetése (saját ábra)

A görbén látható eltérés számszakilag azt jelenti, hogy az edukált csoport perzisztenciaelőnye a vizsgált időszakban mindvégig fennmaradt, a különbség mértéke 10,0%pont és 14,7%pont között ingadozott. Az eltérés mértékében egyértelmű tendencia nem volt igazolható, a 120. napig a különbség növekedést mutatott, majd ezt követően inkább csökkenést lehetett tapasztalni. A görbe utolsó harmadában az eltérés 10%pont körül stabilnak mutatkozott. Érdekes aláhúzni, hogy a

terápiamenedzsmment-program mindössze fél évig tartott, vagyis a két betegcsoport együttműködési mértékét illetően láthatunk egy állandósuló hatást, mely elemzésem alapján 12 hónapig mindenképp fennmarad, de a két csoportra jellemző perzisztencia extrapolációja azt mutatja, hogy ezen az időszakon túlmenően, tartósan is fennáll.

Az eredményeim alapján tehát sikerült alátámasztanom az első hipotézisemet, vagyis bebizonyítottam, hogy a vázolt komplex program hatására jelentősen javult a betegek együttműködési szintje, az intervenció hatásos volt.

Gazdaságosság a gyógyszergyártó szemszögéből

A gyógyszergyártó szemszögéből végzett gazdaságossági elemzés során az előző fejezetben közölt eredményességi adatokon túl olyan költségekből és árakból indultam ki, melyek publikusan elérhetően voltak. Ekképpen a terápiamenedzsmment-program költségeit a PraxisPlatform™ rendszer nyilvános listaárai alapján betegenként 5.000 forintban állapítottam meg. A program alapját képező gyógyszerkészítmény termelői ára a 2015. január 1-jén érvényben lévő OEP gyógyszertörzs alapján 5.832 forint volt, a társadalombiztosítási támogatás pedig egy doboz 30 napra elegendő gyógyszeren 1.125 forintnak adódott.

A vázolt peremfeltételek mentén amennyiben a vizsgálatba vont 934 páciens terápiamenedzsmment-program nélkül alkalmazza az elemzésem tárgyát képező terméket, és olyan dinamikával morzsolódik le a kezelésből, ahogyan az a vizsgálatom kontrollcsoportjára volt jellemző, úgy termelői áron számolva a gyógyszergyártó nettó árbevétele 33,9 millió forint lett volna. A terápiamenedzsmment-program mellett a lemorzsolódás alacsonyabb mértékű volt, a 12 hónap alatt realizált nettó árbevétel a kedvezőbb görbével 41,5 millió forintnak adódott volna, amiből azonban finanszírozni kellett a programot is. Ez a költség a 934 páciens számára 4,67 millió forint költséget képezett.

A fenti összefüggésrendszerből egyetlen információ hiányzik, ez a készítmény előállítási önköltsége. Azt lehet mondani, hogy amennyiben a szóban forgó, 5.832 forintos

termelői listaárú készítmény gyártási önköltsége nem haladja meg a 2.264,3 forintot dobozonként, úgy a terápiamenedzsment-program ráfordításait ellentételezi a kisebb lemorzsolódás forgalomra és árbevételre gyakorolt kedvező hatása. Számításaim szerint tehát igen nagy bizonyossággal ki lehet jelenteni, hogy a második hipotézisemet is sikerült bizonyítékokkal alátámasztani, vagyis a terápiahűséget javító intervenciót finanszírozó gyógyszergyártó gazdasági hasznót is realizált a program eredményeként. Ez a kijelentés érvényes úgy is, hogy a kalkulációm nem vette figyelembe a nehezen számszerűsíthető indirekt hatásokat, amilyen például a vállalati imázs javulása.

Gazdaságosság a társadalombiztosító szemszögéből

Ahhoz, hogy a társadalombiztosító nézőpontjából meg lehessen ítélni a programot, a korábban jelzett módszertan szerint egyrészt meg kell becsülni, hogy a terápiamenedzsment-program hatása miatt bekövetkező adherenciajavulás milyen költséges események elkerülését segíti elő. Ehhez a McDonnell és munkatársai által publikált elemzést hívtam segítségül, melyben kettősvak, hosszú utánkövetéses vizsgálatban dolgozták fel 3.047 BPH-s beteg adatait. A vizsgálat igazolta, hogy a placebo esetében 5% volt a BPH-nak köszönhető invazív beavatkozások előfordulási valószínűsége, míg a kombinációs orális kezelés mellett ez az arány csupán 1%-nak adódott a 4 éves utánkövetés időtartama alatt. (McDonnell et al [2003] p. 2391)

Abból a feltételezésből indultam ki, hogy a McDonnell és munkatársai által rögzített gyakorisággal előforduló események a 4 év során egyenletesen oszlanak el, majd az ismert lemorzsolódási ütemhez illesztettem 12 hónapra vonatkozóan az invazív beavatkozások előfordulási valószínűségét. Számításom arra alapoztam, hogy a lemorzsolódott betegek kilátásai egy invazív eseményre megfelelnek a McDonnell tanulmányban talált, nem kezelt betegekre jellemző valószínűségnek. Miután az adatok 4 évre vonatkoztak, a perzisztenciagörbék utolsó ismert pontját tekintettem állandónak a 4 teljes év során.

Számításaim szerint a kontrollcsoport esetében 32,7677 invazív beavatkozás lesz szükséges 4 teljes naptári év leforgása alatt a BPH-ból fakadóan, míg a

terápiamenedzsment-programot átesett páciensek esetében ez az érték 28,8575-nek adódott. Ez annyit tesz, hogy a négy év leforgása alatt az edukációban részt vett 934 páciens esetében közel 4 teljes kórházi invazív beavatkozást lehetett elkerülni pusztán annak köszönhetően, hogy a program résztvevőinek kedvezőbben alakult a terápiahússége.

A következő lépésben meghatároztam, hogy az elkerült eseményekhez milyen költségeket lehet társítani a hazai társadalombiztosítási rendszerben, illetve kiszámoltam, hogy a négyéves periódusban a terápiamenedzsment-programból fakadóan mekkora többlettámogatást igényelt a magasabb gyógyszerforgalom. Az alábbi ábra mutatja be, hogy milyen költségtételek alapján állapítottam meg a finanszírozó kiadásait egy invazív eseményhez kapcsolódóan:

OENO kód	Megnevezés	Járó pont	forint
	Vizsgálat	750	1 125
	Kontrollvizsgálat, konzílium	354	531
42162	Kreatinin meghatározása	108	162
2662C	Prosztata specifikus antigén (PSA)	983	1 475
3617D	Duplex UH, vese	1 383	2 075
36130	Hasi (áttekintő, komplex) UH vizsgálat	944	1 416
36180	Vizeletürítés vizsgálata ultrahanggal	284	426
13305	Kombinált alsó húgyúti funkcionális vizsgálat (cystometria + nyomás-áramlás vizsgálat)	15 511	23 267
Járóbeteg költség vizitenként:			30 476
Járóbeteg költség 5 vizittel számolva:			152 378
HBCs kód	HBCs megnevezése	Gyógyítás-ellátás költsége/Súlyszám	HUF
11P 608Z	Vese-, húgyutak műtétei (kivéve: jelentős műtétek) súlyos társult betegséggel	2,30155	345 233
Fekvőbeteg költség:			345 233
Teljes költség:			497 610

40. ábra Egy urológiai invazív beavatkozás költségbecslése

Ahogy a fenti adatok mutatják egy invazív urológiai esemény költségeit úgy becsültem, hogy egyrészt egy sebészeti beavatkozás HBCs értékét, másrészt 5 járóbeteg vizit költségeit vettem alapul. Ezekkel a kiadásokkal számolva az elkerült 3,9 kórházi

esemény költsége 1.940.783 forintnak adódik. Ezzel szemben a finanszírozó számára négy éven keresztül merül fel a kedvezőbb adherencia miatt többletforgalom a gyógyszerek támogatását illetően. Ez a támogatási összeg négy teljes naptári évre 5.265.283 forintot tesz ki.

A számítások végeredménye azt mutatja, hogy a finanszírozó számára az egyenleg mindösszesen 3.324.500 forint többletkiadás a négyéves ciklusban a terápiamenedzsment-program hatására. Ezért a forrásért közel 4 kórházi beavatkozást lehetett elkerülni. Az egyértelmű, hogy a program nem hozott számszerűen megtakarítást a finanszírozó számára, ugyanakkor a modern gyógyszeres és eszközös beavatkozások esetében mérhető költséghatékonysági paraméterekkel összeegyeztethetőnek tűnik a költségek és az előnyök, eredmények aránya, vagyis a költséghatékonysági mutató. A számítások alapján egyértelmű, hogy az intervenció költséghatékonyságát döntően determinálja annak költsége, eredményessége és az elkerült események költségessége. A BPH területén megállapítható, hogy az utóbbi szempont igen nehézkessé teszi a terápiahűséget javító intervenció megtakarító hatását, mivel az elkerült események – főként a hazai kórházi finanszírozás szintje miatt – igen alacsony költségterhet generálnak a hazai biztosító számára.

5.5. Az eredmények validitása, megbízhatósága és általánosíthatósága

Kutatásom módszertanának számos erősségét lehet kiemelni, épp ezért úgy vélem, hogy bizonyos feltételek rögzítésével az eredmények más terápiás területeken végzett, hasonló felépítésű és költségvonzatú terápiamenedzsment-programokra is használhatóak. Ki kell emelni, hogy vizsgálataimat nem mintavételes technikával végeztem, hanem egy kiválasztott terápiás területen, egy kiválasztott hatóanyag-kombináció esetében a teljes sokaságot vettem alapul, vagyis a teljes populáció gyógyszerfogyasztási szokásait figyeltem meg. Igaz ez a kijelentés mind a kiválasztott programban részt vevő betegekre, mind az abból kimaradóakra, vagyis teljes csoportok kerültek összevetésre, ahol az aktív csoport a teljesnek kb. 10%-át, vagyis érdemi részét tette ki. Ebből következik, hogy vizsgálataim nagy elemszámon történtek, a kiválasztott kezelésben részesülő magyar betegek teljes körére nézve tudtam érvényes

következtetéseket levonni. Mindezzel együtt a választott módszertanomnak vannak korlátai is, melyekre fel kell hívni a figyelmet az eredmények értelmezése során. A limitációkat igyekeztem az anyag megfelelő részein folyamatosan megjeleníteni, azonban ebben a fejezetben összefoglalóan is felsorolom azokat.

A kiválasztott terápiás terület több szempontból megfelelő választásnak tűnt, azonban kijelenthető, hogy annak következményei nem súlyosak, a szükséges beavatkozások legtöbbször nem költségesek. A végső konklúziókat ez a tény árnyalja, vélhetően egy olyan krónikus betegség esetében, ahol az elkerülhető következmények súlyosabbak, és az elkerülhető beavatkozások költségesebbek, a programok gazdaságossága könnyebben vezethető le akár azonos módszertan mellett is.

A terápiamenedzsment-program komplex volt és egyedi, vagyis a hatásosságra és gazdaságosságra vonatkozó eredmény nehezen extrapolálhatóak más intervenciókra, melyek más elemekből tevődnek össze.

A terápiamenedzsment-program hatásosságának mérése során ugyan megalapozottan indultam ki abból a feltételezésből, hogy a két összevetett csoport között egy egyetlen releváns különbség a programban való részvétel, ugyanakkor az eredményeket torzítja a kettős önszelekció jelensége az orvosok és a beteg szintjén. A csoportok között ténylegesen az egyetlen különbség a részvétel ténye volt, azonban a részvételt magát döntően befolyásolta az orvos és a beteg önkéntes döntése. Ez egyfajta pozitív szelekcióhoz vezethetett, hiszen joggal lehet felvetni, hogy az az orvos, aki egy terápiamenedzsment-programba vonja betegét, az többet tud a beteg-együttműködés jelentőségéről, alaposabb edukálja betegét, tehát praxisában amúgy kedvezőbb az együttműködés mértéke. Azonos elvet követve azt is feltételezhetjük, hogy a terápiamenedzsment-programban önként résztvevő beteg adherenciája szintén felülmúlja azon társáét, akik saját belátásából úgy dönt, hogy nem vesz részt egy ilyen kezdeményezésben, mivel azt értelmetlennek tartja, nem tart rá igényt.

A kiválasztott terápiamenedzsment-program egy konkrét gyógyszerhez kapcsolódott, így annak sajátosságai korlátozhatják a végső eredmények általánosítását. A kiválasztott készítmény egy fix kombináció volt, amitől kedvezőbb együttműködési mértéket remélhetünk támogató program nélkül is. Ez megerősítésre is került a vizsgálatban. Az eredményeket ronthatta, hogy eleve magasabb bázishoz képest kellett a programnak javulást elérnie. A készítményre jellemző másik sajátosság a magas térítési díj volt, mely önmagában is jelentősen rombolja az adherenciát, ennek a tényezőnek az ismeretlen párhuzamos hatásai szintén torzíthatták a regisztrált végeredményt. Könnyen belátható, hogy amennyiben egy páciens azért morzsolódik le, mert nem tudja megvásárolni a gyógyszert, úgy az edukációtól várható eredmény igen korlátozott lesz.

Végül a gazdaságossági számítások esetében is fontos kiemelni azokat a korlátozó tényezőket, melyek torzítják a végeredmények általánosíthatóságát. A gyógyszergyártó szemszögéből végzett gazdaságossági számítás életszerűségét jelentősen torzítja, hogy a terápiamenedzsment-programtól várható indirekt előnyöket, imázsjavulást nem sikerült számszerűsíteni, így vélhetően a kezdeményezés további előnyökkel rendelkezik, melyek hatása nem látható a kapott eredményekben. Még jelentősebb módszertani korlátozások érvényesek a társadalombiztosító nézőpontjából készült elemzésre, hiszen itt a középtávon elkerült komplikációk költségét csak igen nagy bizonytalanság mellett sikerült prognosztizálnom. Egyrészt csupán a kórházi invazív beavatkozások valószínűségét tudtam számszerűsíteni, másrészt az ehhez az eseményhez tartozó költségkalkulációt is csak becslésre tudtam alapozni. Feltételezhető, hogy egyéb költségkomponensek is azonosíthatók és számszerűsíthetők lennének, amennyiben a programban résztvevő és az abból kimaradó betegek teljes egészségügyi költségeit monitorozni lehetne.

5.6. Konklúziók, továbblépési irányok

Az eredmények azt mutatják, hogy a BPH területén a vizsgált komplex terápiamenedzsment-program eredményes a beteg-együttműködés javításában, ugyanakkor a finanszírozó szemszögéből nézve nem dominánsan költséghatékony,

vagyis nem megtakarító hatású. Ezzel együtt le kell szögezni, hogy a többletkiadások ellenében sikerült elkerülni komplikációkat, szövődményeket, kórházi kezeléseket, vagyis a program javította a páciensek életminőségét – ugyan nem ismert mértékben. A költséghatékonyság pontosabb megítélése céljából további vizsgálatok indokoltak az elkerült költségek pontosabb meghatározására, illetve a program hatására bekövetkező életminőség-javulás számszerűsítésre. Célszerűnek tűnik a mérési módszertan alkalmazása egyéb krónikus betegségek és terápiamenedzsment-programok területén is, amivel fény derülhet arra, hogy az eredményeket mennyiben befolyásolják a betegség- és kezelésspecifikus attribútumok. A modellszámítások alapján világos ugyanakkor, hogy elvi összefüggés feltételezhető a gyógyszerköltség, a programköltség, a terápiával elkerülhető szövődmények kezelési költsége és a terápiamenedzsment-program finanszírozói nézőpontú költséghatékonysága között. Minél alacsonyabb a gyógyszer- és programköltség, és minél költségesebb az adott gyógyszerrel elkerülhető komplikáció, annál inkább megéri finanszírozói nézőpontból terápiamenedzsment-programokat működtetni.

6. Irodalomjegyzék

- ABC Project Team [2012]: Ascertaining Barriers for Compliance: Policies for safe, effective, and cost-effective use of medicines in Europe. Final Report of the ABC Project (Deliverable 7.1). FP7 Theme Health, 2007-3.1-5, grant agreement number 223477. Epub 2012 June. <http://www.ABCproject.eu>
- Auffenberg GB., Gonzalez CM., Wolf JS., Clemens JQ., Meeks W., McVary KT. [2014]: An observational analysis of provider adherence to AUA guidelines on the management of benign prostatic hyperplasia. *THE JOURNAL OF UROLOGY* 2014 Nov; 192(5): p. 1483-1488. doi: 10.1016/j.juro.2014.06.016. Epub 2014 Jun 12
- Bachman KH., Histon TM., Remmers C. [2007]: Obesity in the Kaiser Permanente Patient Population and Positive Outcomes of Online Weight-Management Programs. *Perm J.* 2007 Spring; 11(2): 25–30.
- Balikó Z. [2007]: A tiotropiumkezelés perzisztenciája. *LAM* 2007;17(8–9): p. 585–586.
- Balkrishnan R., Christensen DB. [2000]: Inhaled corticosteroid use and associated outcomes in elderly patients with moderate to severe chronic pulmonary disease. *Clinical Therapeutics*, 2000, 22:452-469. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)89013-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(00)89013-X)
- Belgyógyászati Szakmai Kollégium [2010]: A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve a zsíryanycsere-zavarokról (dyslipidaemiákról). 2010. EüK 10.
- Bender BG. [2002]: Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(Suppl 6): p. 554–559
- Borghi C. et al. [1999]: Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *American Journal of Hypertension* (12) p. 665-672.
- Capgemini Consulting [2011]: Patient Adherence: The next Frontier in Patient Care, Vision & Reality 9th Edition, Global Research Report.
- Carrasco J., Cotté FE., Lomon ID., Letierce A., Huguet M., Marchant N. [2013]: PCV24 – Adherence to Treatment and Persistency in Patients Treated with VKA in France, Italy, Germany, Spain and the United Kingdom. *ISPOR 16th Annual European Congress and 4th Latin America Conference Research Abstracts, Value in Health, Volume 16, Issue 7, November 2013, p. A516.* doi:10.1016/j.jval.2013.08.1223
- Cheng T-T., Yu S-F., Hsu C-Y., Chen S-H., Su B.Y-J., Yang T-S. [2013]: Differences in Adherence to Osteoporosis Regimens: A 2-Year Analysis of a Population Treated Under Specific Guidelines. *Clinical Therapeutics* Volume 35, Issue 7, July 2013, p. 1005–1015. doi:10.1016/j.clinthera.2013.05.019
- Coleman CI., Roberts M., Sobieraj D., Lee S., Alam T., Kaur R. [2012]: Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Journal of The American College of Cardiology* Volume 59, Issue 13s1, March 2012. p. E1808-E1808. doi:10.1016/S0735-1097(12)61809-9

- Colin PR., Gerth WC., Fox J. et al. [2001]: Four year persistence patterns among patients initiating therapy with angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin. Ther.* (23), p. 1999-2010.
- Colombo GL., Rossi E., De Rosa M., Benedetto D., Gaddi AV. [2012]: Antidiabetic therapy in real practice: indicators for adherence and treatment cost. *Dovepress, Patient Preference and Adherence* 13 September 2012. p. 653–661. doi <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S33968>
- Cortet B., Bénichou O. [2006]: Adherence, persistence, concordance: do we provide optimal management to our patients with osteoporosis? *Joint Bone Spine* Volume 73, Issue 5, October 2006, p. e1–e7. doi:10.1016/j.jbspin.2006.02.006
- Curtisa JR., Caib Q., Wadec SW., Stolshekd BS., Adamse JL., Balasubramaniand A., Viswanathand HN., Kallich JD. [2013]: Osteoporosis medication adherence: Physician perceptions vs. patients' utilization. *Bone* Volume 55, Issue 1, July 2013, p. 1–6. doi:10.1016/j.bone.2013.03.003
- Csóka I., Dankó D., Soós Gy., Molnár MP. [2012]: Beteg-együttműködés sztatinterápiában. *Gyógyszerészet* 56. 2012. május. p. 1-8.
- Dailey G., Kim MS., Lian JF. [2001]: Patient Compliance and Persistence with Antihyperglycemic Drug Regimens: Evaluation of a Medicaid Patient Population with Type 2 Diabetes Mellitus. *CLINICAL THERAPEUTICS*/VOL. 23, NO. 8, 2001.* p. 1311-1320. doi:10.1016/S0149-2918(01)80110-7
- Dale LP., Whittaker R., Jiang Y., Stewart R., Rolleston A., Maddison R. [2014]: Improving coronary heart disease self-management using mobile technologies (Text4Heart): a randomised controlled trial protocol. *Trials*. 2014 Mar 4 p. 15-71. doi: 10.1186/1745-6215-15-71.
- Dankó D., Molnár MP. [2011]: Terápiához a benignus prosztata hyperplasia (BPH) gyógyszeres kezelésében – Okok és befolyásoló tényezők. *Kutatási Jelentés. Budapesti Corvinus Egyetem*. 2011. január 17.
- Dankó D., Molnár MP., Piróth Cs. [2011]: Beteg-együttműködés (perzisztencia) a benignus prosztata hyperplasia gyógyszeres terápiájában. *Magyar Urológia.* - ISSN 0864-8921. - 2011. 23. évf. 1. sz., p. 7-12.
- Dankó D. [2011]: Adherencia Tudástár 7. A beteg-együttműködés gazdasági jelentősége. *Medical Tribune* 9. évf., 5. szám 2011. március 17. p. 6.
- Davis KL., Mauskopf JA., Chow W., Chao J., Seal B. [2006]: Titration and Persistence with Tamsulosin Among Men with Benign Prostatic Hyperplasia in a Large Managed Care Population. *AMCP 18th Annual Meeting and Showcase, Seattle, 2006*
- DiMatteo MR. [2004]: Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42(3): p. 200–209
- Dóczy V., Mészáros Á. [2013]: Beteg-együttműködés, módszertani kérdések és hazai vizsgálatok. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 2013/1. 83. évfolyam, p. 13-27.
- Doró P, Benkő R, Kosik E, Matuz M, Tóth K, Soós Gy. [2005]: Utilization of oral antihyperglycemic drugs over a 7-year period (1998–2004) in a Hungarian

- population and adherence to drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: p. 893–897.
- Dotar D. [2009]: Promoting adherence to medical treatment in chronic childhood illness. *Concepts, Methods, and Interventions*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc. Publishers 10 Industrial Avenue, Mahwah, New Jersey 07430. p. pp. 8-12.
- Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyért Felelős Államtitkárság, EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM [2014]: Egészségügyi szakmai irányelv – Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban. 2014. EÜK 7.
- Ernst FR, Grizzle AJ [2001]: Drug-related Morbidity and Mortality: Updating the Cost-of-Illness Model. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2001, 41(2):192-199
- Farsaei S., Radfar M., Heydari Z., Abbasi F., Qorbani M. [2014]: Insulin adherence in patients with diabetes: Risk factors for injection omission. *Primary Care Diabetes Volume 8, Issue 4, December 2014, p. 338–345.* doi:10.1016/j.pcd.2014.03.001
- Foreman KF., Stockl KM., Le LB., Fisk E., Shah SM., Lew HC., Solow BK., Curtis BS. [2012]: Impact of a Text Messaging Pilot Program on Patient Medication Adherence. *Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 5, 2012. p. 1084–1091.* doi:10.1016/j.clinthera.2012.04.007
- Fulda TR., Wertheimer AI. [2007]: *Handbook of Pharmaceutical Public Policy*. Haworth Press Inc., 10 Alice Street, Binghamton, NY 2007. p. 568.
- Gillissen A. [2007]: Patients' adherence in asthma. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2007, 58, Suppl 5., p. 205-222.
- Gogovor A., Dragomir A., Savoie M., Perreault S. [2007]: Comparison of persistence rates with angiotensin-converting enzyme inhibitors used in secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Value in Health Volume 10, Issue 5, September–October 2007. p. 431-441.* doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00247.x
- Guiraud T., Granger R., Gremeaux V., Bousquet M., Richard L., Soukarié L. Babin T., Labrunée M., Sanguignol F., Bosquet L., Golay A., Pathak A. [2012]: Telephone Support Oriented by Accelerometric Measurements Enhances Adherence to Physical Activity Recommendations in Noncompliant Patients After a Cardiac Rehabilitation Program. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation Volume 93, Issue 12, December 2012, p. 2141–2147.* doi:10.1016/j.apmr.2012.06.027
- Hankó B. [2006]: A beteg-együttműködés aktuális kérdései I. rész: Gyógyszerészet, 2006. október, 619-623. o.
- Hankó B. [2007]: A beteg-együttműködés aktuális kérdései II. rész: Gyógyszerészet, 2007. március, 152-157. o.

- Heller RF. et al. [1978]: Blood pressure measurement in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *Journal of Epidemiology & Community Health* (32) p. 235-238.
- Henry TM., Smith S., Hicho M. [2013]: Treat to goal: impact of clinical pharmacist referral service primarily in diabetes management. *Hosp Pharm.* 2013 Sep;48(8) p. 656-661. doi: 10.1310/hpj4808-656
- Hiligsmann M., McGowan B., Bennett K., Barry M., Reginster J-Y. [2012]: The Clinical and Economic Burden of Poor Adherence and Persistence with Osteoporosis Medications in Ireland. *Value in Health* Volume 15, Issue 5, July–August 2012, p. 604–612. doi:10.1016/j.jval.2012.02.001
- Hiligsmann M., Rabendab V., Bruyèreb O., Reginster J-Y [2010]: The clinical and economic burden of non-adherence with oral bisphosphonates in osteoporotic patients. *Health Policy* Volume 96, Issue 2, July 2010, p. 170–177. doi:10.1016/j.healthpol.2010.01.014
- Ho PM., Magid DJ., Masoudi FA., McClure DL., Rumsfeld JS.[2006]: Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 15 December 2006, 6:48, p. 1-9. doi:10.1186/1471-2261-6-48
- Ho PM., Lambert-Kerzner A., Carey EP., Fahdi IE., Bryson CL., Melnyk SD., Bosworth HB., Radcliff T., Davis R., Mun H., Weaver J., Barnett C., Barón A., Del Giacco EJ. [2014]: Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014 Feb 1;174(2) p. 186-193. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12944
- Holman HR. et al. [1997]: Evidence that an education program for self-management of chronic disease can improve health status while reducing health care costs: a randomized trial. *Association for Health Services Research* (14), p. 19-20.
- Horne R. et al. [2005]: Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D (NCCSDO).
- Iyengar RN., Balagere DS., Henderson RR., LeFrancois AL., Rabbitt RM., Frazee SG. [2014]: Association between dispensing channel and medication adherence among medicare beneficiaries taking medications to treat diabetes, high blood pressure, or high blood cholesterol. *J Manag Care Pharm.* 2014 Aug;20(8), p. 851-861.
- Jermendy Gy. [2009]: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2009.; 2009. EüK 21
- Jermendy Gy., Wittmann I., Nagy L., Kiss Z., Rokszin Gy., Abonyi-Tóth Zs., Katona L., Paragh Gy., Karádi I., Merkely B. [2012]: Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Research Med Sci Monit*, 2012; 18(2): p. CR72-77. PMID: 22293880. doi: 10.12659/MSM.882459

- Joanne M., Amie T., Amy E., Larry Z., Joshua S. [2008]: Persistence of atorvastatin and simvastatin among patients with and without prior cardiovascular diseases: a US managed care study. *Current medical research and opinion* 7(24), p. 1987-2000.
- Kardiológiai Szakmai Kollégium [2006]: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Pitvarfibrilláció, pitvari flattern kezelése. 2006. EÜK 5
- Kim MH., Smith PJ., Jhaveri M., Lin J., Klingman D. [2011]: One-Year Treatment Persistence and Potential Adverse Events Among Patients With Atrial Fibrillation Treated With Amiodarone or Sotalol: A Retrospective Claims Database Analysis. *Clinical Therapeutics*. Volume 33, Issue 11, November 2011, p 1668–1681. doi:10.1016/j.clinthera.2011.10.005
- Kiss Z., Nagy L., Reiber I., Paragh Gy., Molnar MP., Rokszi Gy., Abonyi-Toth Zs., Márk L. [2013]: Persistence with statin therapy in Hungary. *Clinical research* 2013; *Arch Med Sci* 2013; 9, 3: p. 409-417; DOI: 10.5114/aoms.2013.35327
- Köteles F., Komsa I., Bárdos Gy. [2010]: The effect of perceptual characteristics of tablets upon patient's choice. *Clinical and Experimental Medical Journal*. Vol 4., Number 1. p. 99–104. DOI: 10.1556/CEMED.4.2010
- Krepsa GL., Villagrana MM., Zhao X., McHorneyb CA., Ledforda C., Weathersa M., Keefec B. [2011]: Development and validation of motivational messages to improve prescription medication adherence for patients with chronic health problems. *Patient Education and Counseling* Volume 83, Issue 3, June 2011, p. 375–381. doi:10.1016/j.pec.2011.04.029
- Lachaine J., Petrella RJ., Merikle E., Ali F. [2008]: Choices, persistence and adherence to antihypertensive agents. Evidence from RAMQ data. *Canadian Journal of Cardiology*, April 2008 Volume 24, Issue 4, p. 269–27. [http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X\(08\)70175-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0828-282X(08)70175-2)
- Lerman I. [2005]: Adherence to treatment: the key for avoiding long-term complications of diabetes. *Arch Med Res*. 36(3), p. 300-306.
- Márk L., Reiber I., Paragh Gy., Karádi I., Pados Gy., Kiss Z. [2013]: Lipidcsökkentő kezelés – multi gap 2012. A betegek terápiás együttműködése, statin-perzisztencia. *Metabolizmus* 2013. Július XI. Évfolyam 3. Szám p. 168-173.
- Marmot MG, Poulter NR. (2002): Primary prevention of stroke. *Lancet* (339) p. 344-347.
- Marrs JC. [2010]: Pharmacy Perspectives in Dyslipidemia Management. Strategies for Improving Patient Outcomes. U.S. Pharmacist December 2010, Jobson Medical Information LLC. p. 1-20.
- McDonnell et al [2003]: The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:2387-98.
- McMullena CK., Saffordb MM., Bosworthc HB., Phansalkard S., Leongf A., Fagang MB., Trontellh A., Rumpftza M., Vandermeera ML., The Centers for Education and Research on Therapeutics (CERTs) Patient-Centered Medication Management

- (PCMM) Workshop Working Group, Brinkmani WB., Burkholderj R., Frankk L., Hommeli K., Mathewsr R., Hornbrookp MC., Seidi M., Fordisl M., Lambertm B., McElween N., Singhq JA. [2015]: Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. *Patient Education and Counseling* Volume 98, Issue 1, January 2015, p. 102–110. doi:10.1016/j.pec.2014.09.015
- Molnár MP. – Dankó D. (2009): A lejárt szabadalmú gyógyszerek közötti verseny jelentősége és kihívásai. *Gyógyszerészet*, 2009. november, 652-660. o.
- Molnár MP. [2010]: Adherencia tudástár 2. Hogyan mérhetjük a beteg-együttműködést? *Medical tribune*. 8. évfolyam, 21. szám, p. 7.
- Molnár MP. [2011]: Adherencia tudástár 6. Hogyan javítható a beteg-együttműködés? *Medical tribune*. 9. évfolyam, 4. szám, p. 5.
- Molnár MP., Dankó D. [2010]: A beteg-együttműködés a terápiás siker záloga. *Orvostovábbképző Szemle* XVII. évf. 4. szám, 2010. április p. 13-19.
- Molnár MP., Dankó D. [2011]: Terápiahűség (perzisztencia) fosinopril-terápiában- Kutatási jelentés. *Budapesti Corvinus Egyetem*. 2011. április 2.
- Nayeri ND., Mohammadi S., Razi SP., Kazemnejad A. [2014]: Investigating the effects of a family-centered care program on stroke patients' adherence to their therapeutic regimens. *Contemp Nurse*. 2014;47(1-2) p. 88-96. doi: 10.5172/conu.2014.47.1-2.88.
- Nichola MB., Knighta TK., Wua J., Barronc R., Penson DF. [2009]: Evaluating Use Patterns of and Adherence to Medications for Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology* Volume 181, Issue 5, May 2009, p. 2214–2222. doi:10.1016/j.juro.2009.01.033
- Patel AA., Reardon G., Nelson WW., Philpot T., Neidecker MV. [2013]: Persistence of Warfarin Therapy for Residents in Long-term Care Who Have Atrial Fibrillation. *Clinical Therapeutics* Volume 35, Issue 11, November 2013, p. 1794–1804. doi:10.1016/j.clinthera.2013.09.010
- Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU) [2008]: Policy statement. Targeting Adherence. Improving patient outcomes in Europe through Community Pharmacists' Intervention. Brussels May 2008. p. 1-36.
- Pladevall M., Brotons C., Gabriel R., Arnau A., Suarez C., de la Figuera M., Marquez E., Coca A., Sobrino J., Divine G., Heisler M., Williams LK. [2010]: Multicenter cluster-randomized trial of a multifactorial intervention to improve antihypertensive medication adherence and blood pressure control among patients at high cardiovascular risk (the COM99 study) *Circulation*, 122 (2010), p. 1183–1191.
- Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium és Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság [2005]: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az osteoporosis és más metabolikus csontbetegségek diagnosztikájára. 2005. EÜK 12

- Simonyi G. [2013a]: A beteg-adherencia jelentősége az antihipertenzív terápiában. Háziorvos Továbbképző Szemle. - ISSN 1219-8641. - 2013. 18. évf. 5. sz., p. 283-287.
- Simonyi G. [2013b]: A beteg-együttműködés jelentősége a lipidcsökkentő terápiában – A fix kombináció előnyei. Metabolizmus. - ISSN 1589-7311. - 2013. 11. évf. Supplementum G, p. 6-10.
- Simonyi G. [2012]: Betegadherencia az antikoaguláns terápiában. Cardiologia Hungarica. - ISSN 0133-5595. - 2012. 42. évf. 4. sz., p. 199-201.
- Simonyi G., Kollár R. [2013]: A beteg-együttműködés jelentősége a cardiovascularis terápiában. Orvosi Hetilap. - ISSN 0030-6002. - 2013. 154. évf. 23. sz., p. 883-888. doi: 10.1556/OH.2013.29624
- Simonyi G., Molnar MP. [2014]: Persistence of vitamin K antagonist therapy in the real world. ESC CONGRESS 2014, Abstract 81747
- Simonyi G., Molnár MP., Pálosi M. [2014]: A fibrát terápia perzisztenciája Magyarországon. Metabolizmus. - ISSN 1589-7311. - 2014. 12. évf. 2. sz., p. 93-96.
- Stock S., Drabik A., Büscher G., Graf C., Ullrich W., Gerber A., Lauterbach KW., Lungen M. [2010]: German Diabetes Management Programs Improve Quality Of Care And Curb Costs. Health Affairs, 29, no.12 (2010):2197-2205 doi: 10.1377/hlthaff.2009.0799
- Stuurman-Bieze AG., Hiddink EG., van Boven JF., Vegter S. [2013]: Proactive pharmaceutical care interventions improve patients' adherence to lipid-lowering medication. Ann Pharmacother. 2013 Nov;47(11) p. 1448-1456. doi: 10.1177/1060028013501146
- Stuurman-Bieze AG., Hiddink EG., van Boven JF., Vegter S. [2014]: Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication. Osteoporos Int. 2014 Jun;25(6) p. 1807-1812. doi: 10.1007/s00198-014-2659-8.
- Taitel M., Jiang J., Rudkin K., Ewing S., Duncan I. [2012]: The impact of pharmacist face-to-face counseling to improve medication adherence among patients initiating statin therapy. Patient Prefer Adherence, 6 (2012), p. 323–329. <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S29353>
- Urológiai Szakmai Kollégium [2010]: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a Benignus prostata hyperplasiáról (BPH). 1. módosított változat. Készült az „EAU Guideline 2009” alapján. 2010. EÜK 11.
- Yeung M., O'Connor S.A., Parry D. T., Cochrane G. M. [1994]: Compliance with prescribed drug therapy in asthma. Respiratory Medicine, 1994, 88:31–35. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0954-6111\(94\)90171-6](http://dx.doi.org/10.1016/0954-6111(94)90171-6)
- Vegter S., Oosterhof P., van Boven JF., Stuurman-Bieze AG., Hiddink EG., Postma MJ. [2014]: Improving adherence to lipid-lowering therapy in a community pharmacy intervention program: a cost-effectiveness analysis. J Manag Care Pharm. 2014 Jul;20(7) p. 722-732.

- Verhammea KMC., Dieleman JP., Bleuminkb GS., Boschc JLHR., Strickerb BHCh., Sturkenboom MCJM. [2003]: Treatment Strategies, Patterns of Drug Use and Treatment Discontinuation in Men with LUTS Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: The Triumph Project. *European Urology* 44 (2003) p. 539–545. doi:10.1016/S0302-2838(03)00376-2
- Vermeire E., Hearnshaw H., Van Royen P., Denekens J. [2001]: Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* October 2001, Volume 26, Issue 5, p. 331–342. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x
- Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. [2000] How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 35(Suppl 3) p. 23-26.
- Wilson-Pessano SR., Scamagas P., Arsham GM., Chardon L., Coss S., German DF., Hughes GW. [1987]: An evaluation of approaches to asthma self-management education for adults: the AIR/Kaiser-Permanente Study. *Health Educ Q.* 1987 Fall;14(3):333-43.
- Wogen J, Kreilick CA, Livornese RC, Yokoyama K, Frech F. [2003]: Patient adherence with amlodipine, lisinopril or valsartan therapy in a usual-care setting. *J Manag Care Pharm* 2003;9(5): p. 424–429
- World Health Organization [2003]: Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. WHO, Genf, 2003.