



A gyógyszeres terápiahűség mérésének módszertani kérdései kombinációs kezelésben részesülő betegeknél

Dr Ágh Tamás PhD

**Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Doktori Iskola**

Habilitációs tudományos előadás
2020.11.02.

Bevezető

- Gyógyszeres adherencia: a beteg mennyiben tartja be a javasolt gyógyszer(ek) dózisait és azok alkalmazási gyakoriságát, azaz a gyógyszereszedés pontosságáról ad felvilágosítást¹
- A WHO a krónikus gyógyszeres terápiák melletti adherenciát átlagosan 50%-ra becsüli²
- A gyógyszeres adherencia hiánya klinikai és gazdasági szempontból is jelentős
 - A non-adherencia évente ~200.000 ember halálát és €80-125 milliárd többletköltséget jelent az EU országokban³
- Multimorbiditás, kombinációs terápiák  Polifarmakoterápia
 - A világ lakosságának >30%-nak van >5 akut vagy krónikus betegsége⁴
- Az egyszerre szedett gyógyszerek száma negatív összefüggést mutat az adherenciával⁵
- A kombinációs kezelésben részesülő betegek terápiahűségének javítása megbízható adherencia mérési módszerek nélkül nem lehetséges

¹ Ágh T. Terápiahűség és betegelégedettség. In: Inotai A, Lovas K, Kaló Z. Az egészségnyereség mérése a betegek értékelése alapján. SpringMed, Budapest, 2014: 135-179.

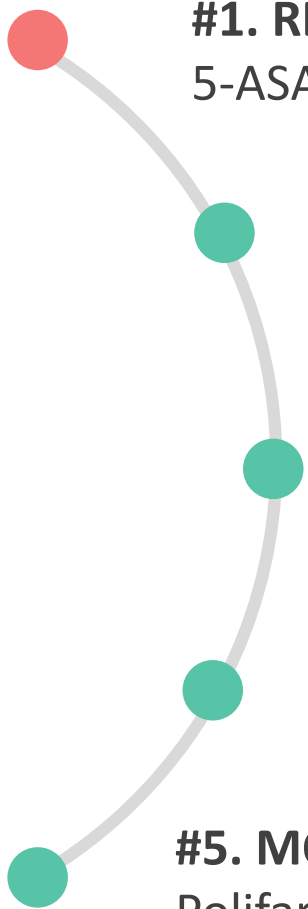
² World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, World Health Organization, 2003.

³ European Commission/MEDI-VOICE. MEDI-VOICE Report Summary. Project ID: 17893. European Union/European Commission, 2011

⁴ Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386:743-800.

⁵ Ágh T, Inotai A. Patient Reported Outcomes. Principles of Measurement and Applicability in Economic Evaluation. Eötvös Loránd University, Faculty of Social Sciences, Budapest, 2016. ISBN: 978-963-284-747-4.

Elvégzett kutatások



#1. RETROSPEKTÍV ADATBÁZIS ELEMZÉS:

5-ASA terápia melletti adherencia IBD-ben

#2. SZISZTEMATIKUS IRODALMI ÁTTEKINTÉS:

Adherencia mérési módszerei polifarmakoterápia esetén

#3. KERESZTMETSZETI KOHORSZ VIZSGÁLAT:

COPD-s betegek gyógyszeres adherenciája

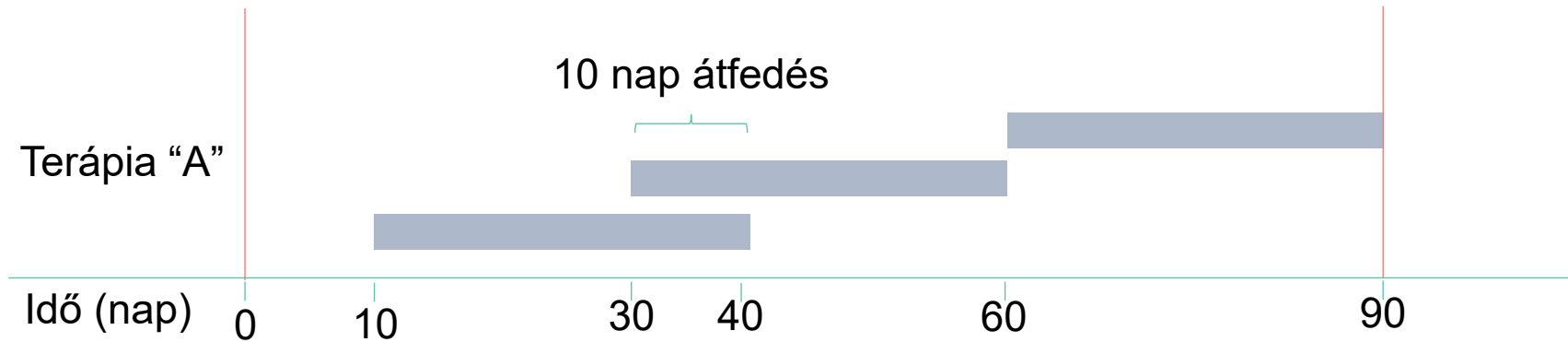
#4. MÓDSZERTANI ELEMZÉS:

Gyógyszeres adherencia mérőszámainak összehasonlító elemzése polifarmakoterápia esetén

#5. MÓDSZERTANI FEJLESZTÉS:

Polifarmakoterápia melletti adherencia mérése receptfelírási és –kiváltási, és háziorvosi ellátási adatok elemzésével

Gyógyszeres adherencia mérőszámai monoterápia esetén



Medication possession ratio (MPR)

$$\text{MPR} = \frac{\text{Rendelkezésre álló gyógyszer mennyiség terápiás napok számában kifejezve}}{\text{Vizsgálati idő hossza napokban}} = \frac{30+30+30}{90} = \frac{90}{90} = 1$$



Proportion of days covered (PDC)

$$\text{PDC} = \frac{\text{Gyógyszeres terápiával lefedett napok száma}}{\text{Vizsgálati idő hossza napokban}} = \frac{30+20+30}{90} = \frac{80}{90} = 0.889$$

#1. RETROSPEKTÍV ADATBÁZIS ELEMZÉS:

5-ASA terápia melletti adherencia IBD-ben

MÓDSZEREK

Vizsgálat típusa

Retrospektív adatbázis elemzés

Vizsgálat adatbázis

Medical Expenditure Panel
Survey (MEPS; USA)

Vizsgálati idő

2010-2014

Bevonási kritériumok

>18 év, diagnosztizált IBD, 5-ASA
terápia (balsalazide,
mesalamine, sulfasalazine)

Adherencia mérése

PDC

Együttműködő: $PDC \geq 0.8$



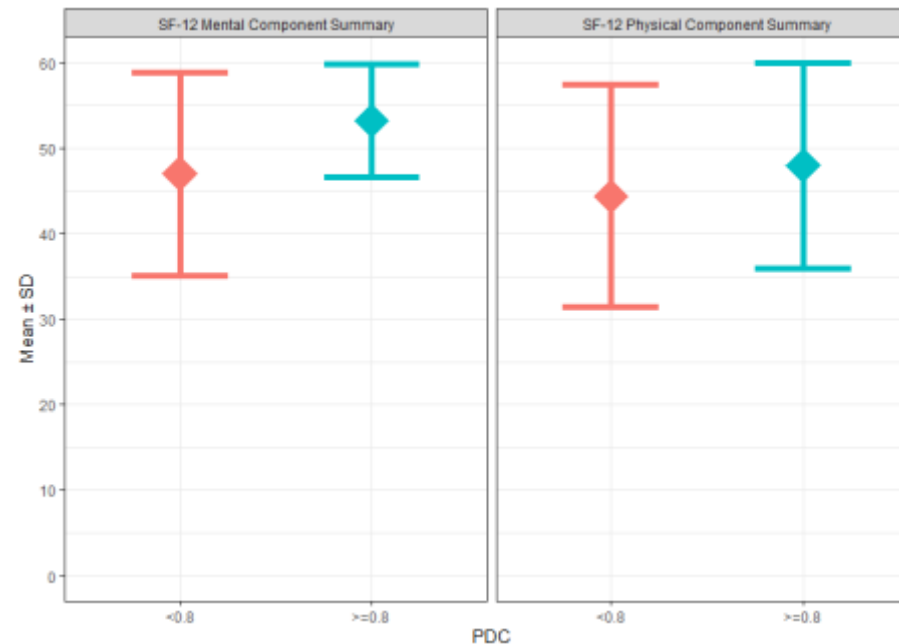
94 megfigyelés/év



26.6% együttműködő



$$PDC = \frac{\text{Adott évben 5-ASA terápiával lefedett napok száma kiváltási adatok alapján}}{365 \text{ nap} - \text{adott évben kórházban töltött napok száma}}$$



	PDC<0.8 vs. ≥0.8 Átlag különbség (95% CI) [p érték]
SF-12 Mental Component Summary	5.81 (1.85; 9.77) [<0.01]
SF-12 Physical Component Summary	2.70 (-2.80; 8.20) [0.34]

Általánosított lineáris modell (GLM);
Nemre és életkorra korrigálva

#2. SZISZTEMATIKUS IRODALMI ÁTTEKINTÉS:

Adherencia mérési módszerei polifarmakoterápia esetén

MÓDSZEREK

Vizsgálat típusa

Szisztematikus irodalmi áttekintés

Adatbázisok

PubMed, PsycINFO, IPA, CINAHL, Cochrane Library

Irodalomkeresés ideje

2015. május



Irodalomkereséssel azonosított publikációk: 1,714 db
Cím/absztrakt szűrésbe bevont publikációk: 1,382 db
Teljes szöveges szűrésbe bevont publikációk: 301 db
Kvalitatív elemzésbe bevont publikációk: 147 db

Adherencia mérési módszerek*

Gyógyszerkiváltási adatok /
egészségügyi adatbázisok /
tablettaszámlálás
(n=77)

Betegbeszámolón alapuló
módszerek
(n=78)

Klinikai paraméterek
monitorozása / gyógyszer szint
meghatározás
(n=16)

PDC (n=26)
MPR (n=23)
Daily Polypharmacy Possession
Ratio (DPPR) (n=1)
Egyéb (n=56)

Kérdőív vagy skála (n=72)
Interjú (n=5)
Gyógyszerszedési napló (n=2)
Egyéb (n=10)

HIV vírus terhelés (n=7)
Vérnyomás monitorozás (n=3)
CD4+ sejt szám (n=2)
Egyéb (n=7)

*Több olyan vizsgálat is volt ahol több módszert is használtak az adherencia mérésére

#2. SZISZTEMATIKUS IRODALMI ÁTTEKINTÉS:

Betegbeszámolón alapuló módszerek



- 32 különböző módszer
- Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) a leggyakrabban használt adherencia kérdőív
 - MMAS-4 (n=15)
 - MMAS-8 (n=6)

Morisky gyógyszer előírás pontos betartására vonatkozó skála (©MMAS-4)
Magyar verzió

(Kérjük soronként csak egy választ jelöljön meg)

	Igen	Nem
1. Elő szokott-e fordulni, hogy elfelejti bevenni a(z) (egészségi állapot megnevezése) gyógyszert?	☐	☐
2*. Problémát okoz-e, hogy emlékezzen (egészségi állapot megnevezése) gyógyszerre beszedésére?	☐	☐
3. Amikor jobban érzi magát, előfordul-e néha, hogy abbahagyja (egészségi állapot megnevezése) gyógyszer szedését?	☐	☐
4. Abbahagyja-e néha (egészségi állapot megnevezése) gyógyszer szedését, ha rosszabbul érzi magát, amikor azt beszedi?	☐	☐

*A "Medical Care"-ben 1986-ban megjelent eredeti skála módosított eleme



Adherencia mérőszámok

- Monoterápiára kifejlesztett adherencia mérőszámok polifarmakoterápiára korrigált változata
 - 9 MPR formula és 10 PDC formula
 - Számítási módszerek
 - Átlag MPR / PDC
 - "Gyógyszeres terápia" definíciója:
 - Összes gyógyszer
 - Bármelyik gyógyszer
 - Egyéb meghatározás
- Daily Polypharmacy Possession Ratio (DPPR)

$$\frac{\text{Rendelkezésre álló gyógyszerek 1. nap}}{\text{Javasolt gyógyszerek száma 1. nap}} + \dots + \frac{\text{Rendelkezésre álló gyógyszerek X. nap}}{\text{Javasolt gyógyszerek száma X. nap}}$$

Vizsgálati idő hossza napokban

1. nap



2. nap



3. nap



$$DPPR = \frac{\frac{1}{2} + \frac{3}{3} + \frac{2}{3}}{3} = 0.667$$

#3. KERESZTMETSZETI KOHORSZ VIZSGÁLAT: COPD-s betegek gyógyszeres adherenciája

MÓDSZEREK

Vizsgálat típusa

Keresztmetszeti kohorsz

Vizsgálati hely

Tüdőgondozó, Dorog

Vizsgálat ideje

2009.03.-11.

Bevonási kritériumok

>40 év, diagnosztizált és
gyógyszeresen kezelt COPD

Adherencia mérése

Morisky Medication Adherence
Scale-4 (MMAS-4)

Együttműködő: 3-4 pont



170 fő



átlag 2.03 (SD 0.99)
gyógyszer/nap



58.2%
együttműködő



A gyógyszeres adherenciát befolyásoló független változók

Változók	Odds ratio (95% CI)	P érték
Életkor	1.081 (1.011–1.156)	0.023
Életminőség (EQ-5D)	0.011 (0.000–0.594)	0.027
Dohányzás	0.110 (0.024–0.496)	0.004
Napi gyógyszer mennyiség (COPD)		
1	-	1.00
2	0.090 (0.017–0.461)	0.004
3 vagy több	0.050 (0.004–0.669)	0.024
Napi gyógyszer dózisok száma (COPD)		
1-4	-	
5-8	0.105 (0.026–0.424)	0.002
9 vagy több	0.019 (0.003–0.118)	≤0.001

Többváltozós logisztikus regressziós modell ($R^2=0.712$);

A beteg neme, a havi gyógyszerköltség, a GOLD stádium és a FEV_1 érték nem befolyásolta szignifikánsan az adherenciát

#4. MÓDSZERTANI ELEMZÉS:

Adherencia mérőszámok polifarmakoterápia esetén

MÓDSZEREK

Vizsgálat típusa

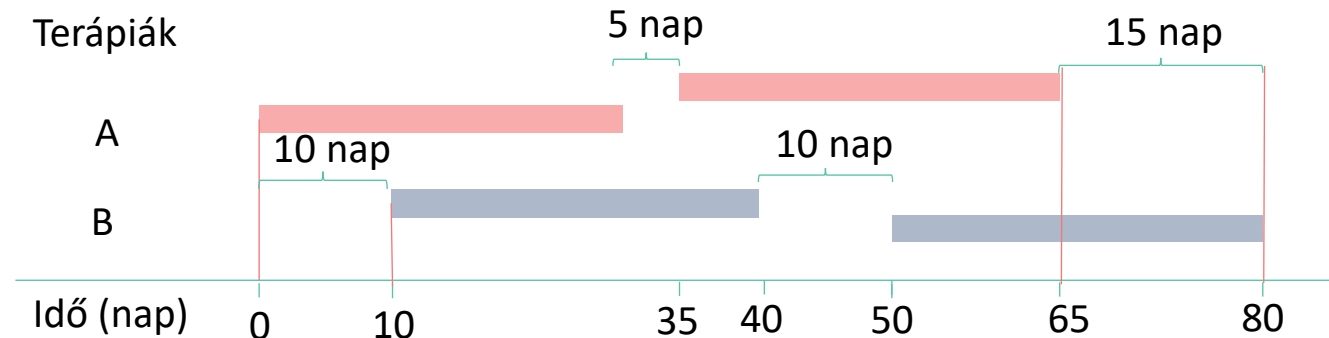
Szimulációs elemzés (1000 fő)

Adherencia számítása

- 4 formula
- Terápiák száma: 2
- Időtáv: 365 nap

Feltételezések

- 1 receptkiváltás – 30 nap terápia
- 1. receptkiváltás ideje az adott terápia (vizsgálati idő) kezdete
- A vizsgálati idő vége az utolsó kiváltás által még lefedett utolsó nap (az utolsó kiváltást nem vettük figyelembe amennyiben az átfedett a vizsgálati idő végével - 365 nap)
- A soron következő receptkiváltás csak akkor lehetséges ha az előzőleg kiváltott gyógyszer elfogyott



Átlag PDC	Terápia #A: $PDC = \frac{30+30}{65} = 0.9231$ Terápia #B: $PDC = \frac{30+30}{70} = 0.8571$ Átlag PDC = $\frac{0.9231+0.8571}{2} = \mathbf{0.8901}$
PDC – bármelyik gyógyszer hozzáférhető	$PDC = \frac{(30 - 0) + (40 - 30) + (65 - 40) + (80 - 65)}{80} = \frac{80}{80} = \mathbf{1}$
PDC – összes gyógyszer hozzáférhető	$PDC = \frac{(30-0)+(40-35)+(80-50)}{80} = \frac{65}{80} = \mathbf{0.8125}$
DPPR	$DPPR = \frac{\frac{1}{1} \times 10 + \frac{2}{2} \times 20 + \frac{1}{2} \times 5 + \frac{2}{2} \times 5 + \frac{1}{2} \times 10 + \frac{2}{2} \times 15 + \frac{1}{1} \times 15}{80} = \frac{65 + 15/2}{80} = \mathbf{0.906}$

#4. MÓDSZERTANI ELEMZÉS:

Adherencia mérőszámok polifarmakoterápia esetén

MÓDSZEREK

Limitációk

MPR = PDC, mivel

- 1. receptkiváltás ideje az adott terápia (vizsgálati idő) kezdete
- a korai gyógyszer kiváltást nem engedte a modell



Formula	Átlag (SD)
Átlag PDC	0.840 (0.065)
PDC – bármelyik gyógyszer hozzáférhető	0.969 (0.029)
PDC – összes gyógyszer hozzáférhető	0.718 (0.104)
DPPR	0.847 (0.062)



- PDC – bármelyik gyógyszer hozzáférhető ➡ Túlbecsül
- PDC – összes gyógyszer hozzáférhető ➡ Alulbecsül
- **Átlag PDC**
- **DPPR**



#5. MÓDSZERTANI FEJLESZTÉS:

Polifarmakoterápia melletti adherencia mérése receptfelírási és -kiváltási, és háziorvosi ellátási adatok elemzésével



- **DPPR**

- Gyógyszerfelírás

$$\frac{\text{Gyógyszerfelírás alapján rendelkezésre álló gyógyszerek 1.nap}}{\text{Javasolt gyógyszerek száma 1.nap}} + \dots + \frac{\text{Gyógyszerfelírás alapján rendelkezésre álló gyógyszerek X.nap}}{\text{Javasolt gyógyszerek száma X.nap}}$$

Vizsgálati idő hossza napokban

- Gyógyszerkiváltás

$$\frac{\text{Gyógyszerkiváltás alapján rendelkezésre álló gyógyszerek 1.nap}}{\text{Javasolt gyógyszerek száma 1.nap}} + \dots + \frac{\text{Gyógyszerkiváltás alapján rendelkezésre álló gyógyszerek X.nap}}{\text{Javasolt gyógyszerek száma X.nap}}$$

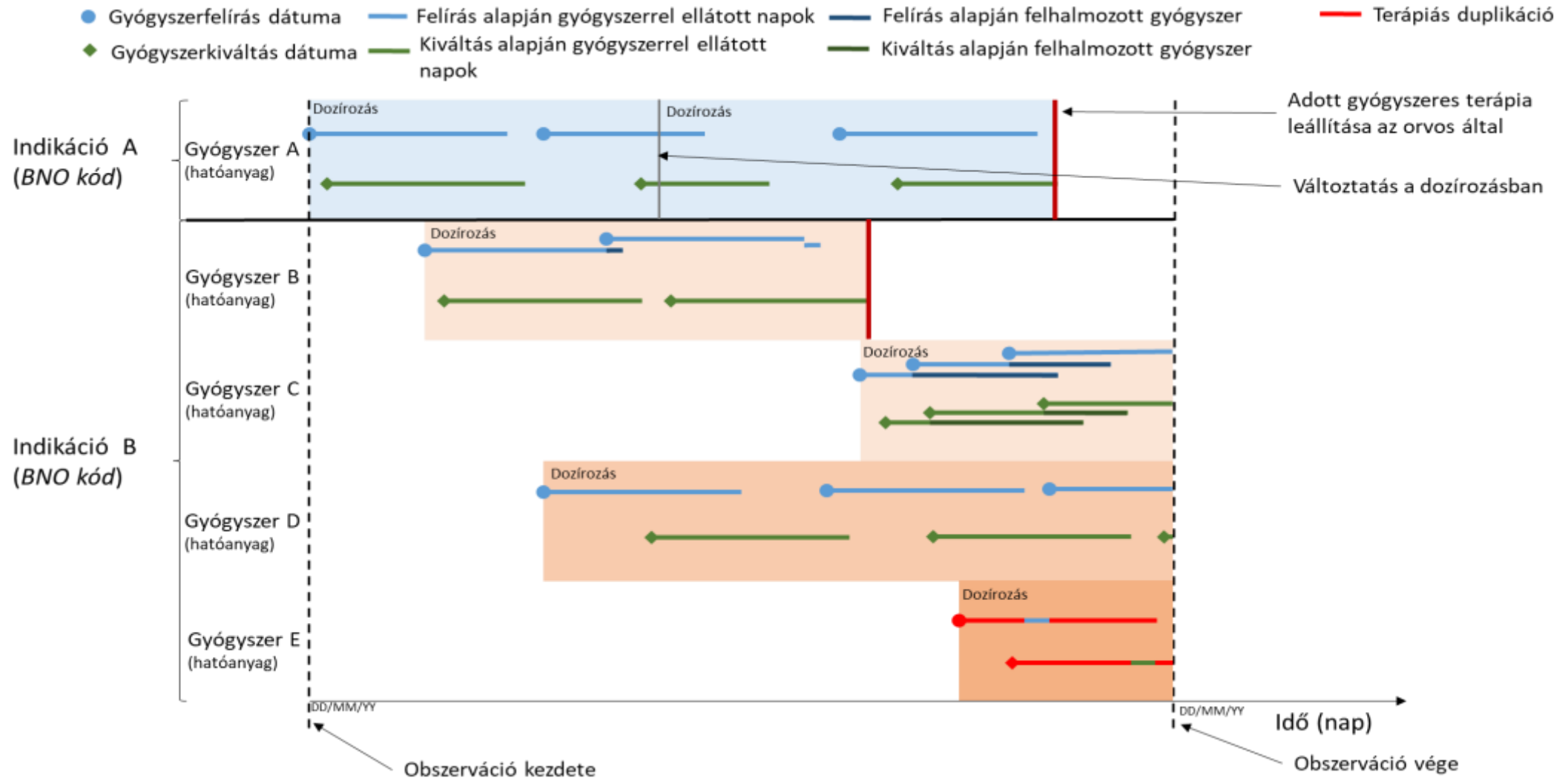
Vizsgálati idő hossza napokban

- **Prescription and Medication Possession Graph (PMPG)**

A gyógyszerfelírási és -kiváltási adatokat grafikus ábrázolása készítményenként

-> gyógyszeres adherencia időben történő változásának monitorozására

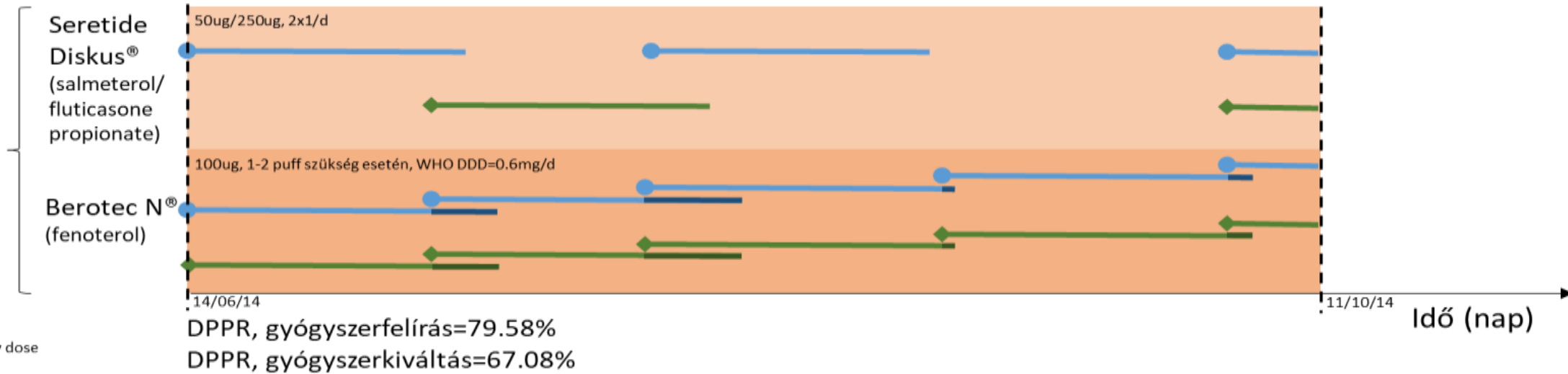
#5. MÓDSZERTANI FEJLESZTÉS: PMPG



#5. MÓDSZERTANI FEJLESZTÉS: Esetbemutató

 Páciens
#1

Asthma
(J45)



Eredmények összegzése, következtetések

- Betegbeszámolón alapuló módszerek (pl. kérdőívek) segítségével gyorsan és könnyen felmérhető a betegek polifarmakoterápia melletti gyógyszeres adherenciája
 - Az így kapott információ szubjektív, minősége nem minden esetben tekinthető kellően megbízhatónak
 - Az adatok megbízhatósága validált kérdőívek használatával javítható (pl. MMAS-4/-8)
- A polifarmakoterápia melletti gyógyszeres adherencia mérésére jelenleg alkalmazott mérőszámok nagy része eredetileg monoterápiára lett kifejlesztve
 - A monoterápiára kifejlesztett módszerek polifarmakoterápiára korrigált változatai alul vagy túlbecsülhetik a betegek valós terápiahűségét
 - A kombinációs kezelésben részesülő betegeknél a terápiahűséget napi szinten felmérő, specifikus mérőszámok (pl. DPPR) használata vagy átlag MPR/PDC számítás javasolható

Eredmények összegzése, következtetések

- Multimorbid betegeknél a non-adherencia hátterének pontosabb megértése érdekében célszerű a terápiahűség több dimenziójának egyidejű vizsgálata (pl. receptfelírási, receptkiváltási adatok)
 - Az e-health eszközök (pl. digitális gyógyszer) alkalmazásával akár még a gyógyszerbevétel tényét is monitorozhatjuk majd a jövőben
- Gyakorló orvos szemszögéből nézve fontos lenne, hogy a kezelőorvos a betegellátás során azonnali visszacsatolást kaphasson a páciens gyógyszeres terápiahűségéről
 - Hazánkban az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér (EESZT) adatbázisa jó alapja lehetne egy ilyen rendszer kidolgozásának – További vizsgálatok szükségesek
- A gyógyszeres adherencia hazai mérésmódszertani gyakorlatának fejlesztése mellett további cél az adherencia javítását célzó egészségpolitikai intézkedések és szakmai-módszertani ajánlások kidolgozása

Köszönetnyilvánítás

- Prof. Kaló Zoltán
- Prof. Vokó Zoltán
- Prof. Mészáros Ágnes
- Prof. Balogh Sándor
- Prof. Boncz Imre
- Prof. Andrew Peterson
- Dr. Inotai András
- Syreon Kutató Intézet munkatársainak
- ISPOR MAP SIG tagjainak
- Több mint 100 szerzőtársamnak
- Családomnak, szüleimnek,
feleségemnek Juditnak, lányaimnak
Lucának és Zorának támogatásukért

