

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest,¹ Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, Pécs,² RxTarget Kft., Szolnok,³ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest⁴

Új, innovatív antidiabetikumok (DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók, GLP-1-receptoragonisták) perzisztenciavizsgálata 2-es típusú diabetesben – országos adatbázis-elemzés eredményei

Jermendy György dr.,⁽¹⁾ Kiss Zoltán dr.,⁽²⁾ Rokszin György dr.,⁽³⁾ Abonyi-Tóth Zsolt,⁽³⁾ Wittmann István dr.,⁽²⁾ Kempler Péter dr.⁽⁴⁾

Magyar nyelvű másodközlés az első, angol nyelvű publikáció nyomán: Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P: Persistence to treatment with novel antidiabetic drugs [dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists] in people with type 2 diabetes – a nationwide cohort study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 2133-2141. doi:10.1007/s13300-018-0483-4

Összefoglalás

A megfelelő glykaemiás kontroll elérése terén az antidiabetikus kezelés perzisztenciájának komoly jelentősége van. Tanulmányunk célja a DPP-4-gátló, az SGLT-2-gátló és a GLP-1-receptoragonista készítményekkel történő kezelés perzisztenciájának megítélése volt 2-es típusú diabetesben szenvedők körében. A vizsgálatban a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) központi, egész országra kiterjedő adatbázisát használtuk. Először azokat a betegeket vettük figyelembe, akik az első antidiabetikus kezelés elégtelensége után akár monoterápiaként, akár kombinációs kezelésként új, innovatív antidiabetikumot kaptak 2014–2016 között (DPP-4-gátlók: n=59 900, SGLT-2-gátlók: n=26 052, GLP-1-receptoragonisták: n=17 332). A második analízisben a kezdő terápiaként megjelenő DPP-4-gátlók (n=9163) és SGLT-2-gátlók (n=1257) perzisztenciáját vizsgáltuk, összehasonlításként a metformin (n=79,305) és a szulfanilurea (n=29 057) perzisztenciaadatai szerepeltek. Az eredményeknél az adott csoporton belüli perzisztens betegek arányát és a nem-perzisztencia kockázatát tüntetjük fel. Az első antihyperglykaemiás gyógyszer után újonnan választott DPP-4-gátló, SGLT-2-gátló és GLP-1-receptoragonista készítmények perzisztenciája az első évnél sorrendben 69,6%, 67,8% és 66,3% volt, a perzisztens betegek aránya a második évre mindhárom csoportban csökkent (sorrendben: 57,3%, 56,8% és 52,1%). A nem-perzisztencia relatív kockázata az SGLT-2-gátlóval zajló terápia esetén 6,6%-kal (95%-os megbízhatósági tartomány: 3,6–9,6), a GLP-1-receptoragonista kezelés esetén 8,3%-kal (95%-os megbízhatósági tartomány: 5,0–11,5) nagyobb volt a DPP-4-gátlóval folytatott terápiához viszonyítva. Az új orális antidiabetikumok metforminnal fix kombinációinak perzisztenciája jobb volt, mint a szabad kombinációké. A kezdő terápiaként alkalmazott innovatív készítmények perzisztenciája az első és a második évnél jobb volt (DPP-4-gátlók: 59,6% és 47,6%, SGLT-2-gátlók: 61,9% és 47,0%) a metforminhoz (47,0% és 39,1%) vagy a szulfanilureához viszonyítva (52,4% és 41,8%). Az új, innovatív készítmények perzisztenciaanalízisének eredményei azt dokumentálják, hogy a hatástani csoportok ebben a vonatkozásban egymástól különböznek (a DPP-4-gátlók eredményei jobbak, mint az SGLT-2-gátlóké vagy a GLP-1-receptoragonista készítményeké). Az új antidiabetikumok perzisztenciaadatai hasznos információt jelentenek a cukorbeteg-gondozást végző orvosok számára, azokat érdemes mérlegelni a 2-es típusú diabetesben szenvedők terápiájának megválasztásakor.

■ **Kulcsszavak:** *adherencia, antidiabetikus kezelés, DPP-4-gátlók, GLP-1-receptoragonisták, SGLT-2-gátlók, inkretinek, perzisztencia*

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº1) 11–18. 2019. március

DOI: 10.24121/dh.2019.1

A 2-es típusú diabetesben szenvedők ellátásának egészségügyi terhe közismert, a diabetes jelenlegi prevalenciaadatai és az incidencia várható növekedése világméretben aggodalomra adnak okot.¹ A gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos kutatások az elmúlt évtizedben rendkívül intenzívek és sikeresek voltak, új hatástani csoportok (DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók, GLP-1-receptoragonisták) jelentek meg, bővítve a terápiás lehetőségeket.²

Az antidiabetikus terápia megfelelő perzisztenciája a cukorbetegség sikeres gyógyszeres kezelésének egyik alapvető feltétele. Az antihyperglykaemiás szerek hatásmechanizmusa egymástól eltérő, nemcsak a hatástani csoportok, hanem az egyes készítmények is egyedi tulajdonsággal rendelkeznek. A gyógyszeres kezelés megválasztásakor az ellátó orvosnak számos körülményre tekintettel kell lennie. Nemcsak a beteg egyedi tulajdonságait, körülményeit (életkor, társuló betegségek, szociális helyzet stb.), hanem a választandó antihyperglykaemiás szer sajátosságait is mérlegelni kell, különös tekintettel a bevitel módjára (orális vagy injekciós készítmény), a potenciális mellékhatásokra (hypoglykaemia-kockázat, testsúly alakulása) és a napjainkban kiemelten kezelt kardiovaszkuláris biztonságosságra vagy előnyre.^{3,4} A választandó kezelés sikerét számos körülmény befolyásolja, ezek között jelentősége van a perzisztenciaadatoknak is.⁵ Bár a perzisztenciaadatokat a betegek életkora, neme, etnikai hovatartozása, társbetegségei vagy szociális helyzete befolyásolja,⁶ magának a kezelésnek a sajátosságai (a kezelés egyszerűbb vagy bonyolultabb módja, biztonságossága, tolerálhatósága) is fontos szerepet kapnak ezen a téren.⁷ A terápiás inercia lehetőségét is számba kell venni a készítmények perzisztenciaadatainak alakulásakor.⁸

Noha a régóta használatos antidiabetikumokkal (metformin, szulfanilureák) kapcsolatban korábban számos perzisztenciavizsgálatot végeztek,^{9,10} az új, innovatív készítményekkel történő kezelés perzisztenciájáról csak kevés nemzetközi adat áll

rendelkezésre,^{11,12,13,14,15,16,17,18,19,20} s ilyen jellegű vizsgálatot hazánkban, illetve Közép-Kelet-Európában még nem végeztek. Tanulmányunk célja a DPP-4-gátló, az SGLT-2-gátló és a GLP-1-receptoragonista készítményekkel történő kezelés perzisztenciájának megítélése volt 2-es típusú diabetesben szenvedők körében. A vizsgálatunkhoz országos lefedettségű, központi adatbázist használtunk.

Módszerek

A vizsgálathoz a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) központi adatbázisát használtuk. Az adatokat anonim módon nyertük ki, az analízis során az adatbázisban szereplő betegek nem voltak azonosíthatók. A NEAK adatbázisában az egész ország területéről regisztrálják azokat a betegeket, akik társadalombiztosítási támogatással közforgalmú gyógyszerárban gyógyszert váltottak ki. Az adatbázis heti rendszerességgel megújul. A jelenlegi vizsgálatban a 2014. januártól kezdődő, 3 évre terjedő periódusban regisztrált cukorbeteg adatokat elemeztük.

1. Először azokat a betegeket vettük figyelembe, akik az első antidiabetikus kezelés elégtelensége után akár monoterápiaként, akár kombinációs kezelésként a terápia intenzifikálása során új, innovatív antidiabetikumot kaptak 2014–2016 között (DPP-4-gátlók: n=59900, SGLT-2-gátlók: n=26052, GLP-1-receptoragonisták: n=17332). Ebben a csoportban egy alcsoport-analízist is végeztünk, amelynek során az új orális antidiabetikumok metforminnal fix vs. szabad kombinációinak perzisztenciáját elemeztük (DPP-4-gátlók metforminnal fix vs. szabad kombinációja: n=21 167 vs. n=1986; SGLT-2-gátlók metforminnal fix vs. szabad kombinációja: n=4286 vs. n=2603).
2. A második analízis során a kezdő terápiaként megjelenő DPP-4-gátlók (n=9163) és SGLT-2-gátlók (n=1257) perzisztenciáját vizsgáltuk,

összehasonlításként a kezdő terápiaként megjelenő metformin (n=79305) és szulfanilureák (n=29057) perzisztenciaadatai szerepeltek.

Hazánkban a vizsgálat időpontjában öt DPP-4-gátló (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) és két SGLT-2-gátló készítmény (dapagliflozin, empagliflozin), valamint ezek metforminnal fix kombinációi voltak elérhetők. A GLP-1-receptoragonisták csoportján belül exenatid (napi kétszeri vagy heti egyszeri formában), liraglutid és lixisenatid volt hozzáférhető. Mindezek a készítmények azonos módon 70%-os társadalombiztosítási támogatásban részesültek. A szulfanilureák csoportjában öt készítmény (glibenclamid, gliclazid, gliquidon, glimepirid, glipizid) állt rendelkezésre, többük már generikus változatban is. Metformin vonatkozásában számos generikum volt a piacon. A szulfanilureák és a metformin-készítmények 55%-os nominatív társadalombiztosítási támogatásban részesültek.

A vizsgálatba azok a betegek kerültek be, akik 2014. január 1. után antidiabetikus terápiát kezdtek. A 2013-as évet referenciaévként kezeltük, hogy a 2014-ben megkezdett terápiát ténylegesen új terápiaként értékelhessük. Minden beteg esetében az orvosi vényre felírt és kiváltott antidiabetikumok adását követtük 2017. október 31-ig, ami után még további 6 hónapot is figyelembe vettünk (tekintettel a vizsgálatunkban használt 180 napos grace periódusra, ld. később).

A perzisztenciagörbéket a megfigyelési periódusban megkezdett kezelések zéró pontba „tolásával” alakítottuk ki. A perzisztencia számértékét minden esetben a kiindulási populáció százalékában határoztuk meg.²¹ Perzisztensnek tekintettük a betegeket akkor, ha az adott gyógyszert a vizsgált időtartam alatt végig kiváltották, függetlenül más antidiabetikumok jelenlététől. Következésképpen nem-perzisztensnek minősítettük azokat a betegeket, akik a vizsgálati időtartam alatt az antidiabetikus terápiát megkezdtek, majd később – figyelemmel a grace periódusra is – az adott antidiabetikumot nem váltották ki. (Grace periódus: türelmi időszak [vizsgálatunkban 180 nap], legfeljebb ennyi „haladéket” kap a beteg ahhoz, hogy újra kezdje szedni a gyógyszert – s akkor még perzisztens szedőnek minősül).

A vizsgálatban szereplő gyógyszerek minden kiszerezésére előzetesen külön-külön meghatároztuk, hogy az tipikusan hány

napra elegendő egy betegnek. Ez alapján határoztuk meg, hogy az egyes kiváltott mennyiségek milyen hosszú ideig elegendőek a betegeknek. Grace periódusként a nemzetközi irodalomban gyakran használt ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) kritériumok szerinti 180 napot alkalmaztuk.²² Folyamatosnak tekintettük a terápiát, ha a betegnek a vizsgált időszak vége előtt 180 nappal még volt gyógyszere. Akkor tekintettünk egy beteg terápia-elhagyónak, amennyiben az utoljára kiváltott gyógyszer mennyiség elfogyott a korábbi dozírozást alapul véve, s még további 180 napig nem történt ismételt gyógyszerkiváltás. Adatink elemzése során megvizsgáltuk a rövidebb (120, 90 és 60 napra terjedő) grace periódus alkalmazásának hatását. Azt találtuk, hogy rövidebb grace periódusok esetén a perzisztenciaadatok átlagosan mintegy 3–4%-kal csökkentek a vizsgálat első és második événél. Végül a kevésbé szigorú 180 napos grace periódus alkalmazása mellett döntöttünk. A haláleseteket az analízis során cenzoráltuk.

Az adott antidiabetikummal folytatott kezelés perzisztenciáját a terápia megkezdése után 12 és 24 hónappal, azaz a kezelés első és második événél határoztuk meg, s azt a perzisztens betegek arányában fejeztük ki (az arányszám mindig az adott terápiát kezdő betegcsoport kiindulási létszámára vonatkozik). A perzisztenciát Kaplan–Meier-görbék segítségével ábrázoltuk, a görbékhez életkor és nem szerint korrigált adatokat használtunk. Cox hazard analízis során a nem-perzisztencia esélyhányadosát és annak 95%-os megbízhatósági tartományát (95% CI) állapítottuk meg. A terápia intenzifikálása során végzett analízis kapcsán vizsgáltuk a perzisztencia alakulását különböző életkori dekádokban is. A statisztikai analízis ez esetben három életkori csoport (≤ 50 , 51–70, ≥ 71 év) összehasonlításával (Tukey contrast módszer szerint) történt.

A vizsgálatot engedéllyel (NEAK, S04/168/2017) végeztük.

Eredmények

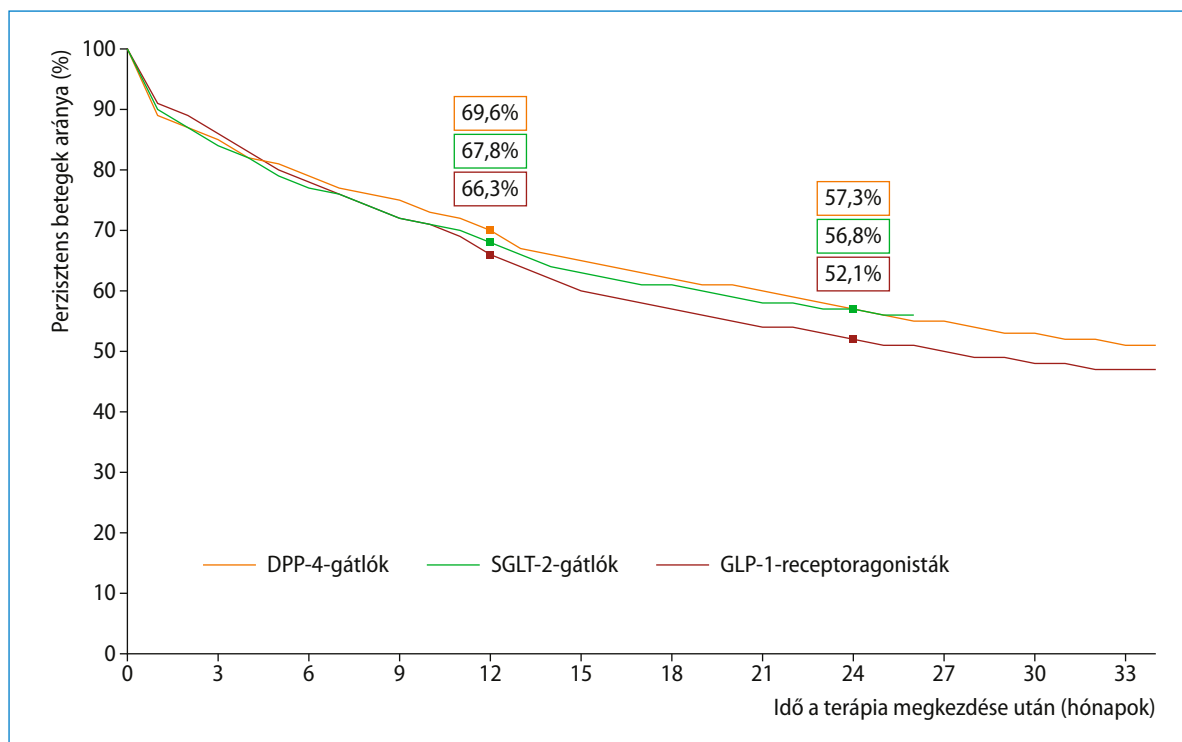
A terápia intenzifikálásakor (az első antihyperglykaemiás gyógyszer után újonnan indított innovatív készítmények adásakor) a DPP-4-gátló, az SGLT-2-gátló és a GLP-1-RA készítmények perzisztenciaadatai az első évnél sorrendben 69,6%, 67,8% és 66,3% voltak, a perzisztens betegek aránya a második évre mindhárom csoportban csökkent

(sorrendben: 57,3%, 56,8% és 52,1%) (1. ábra). A teljes periódust (24 hónap) tekintve a nem-perzisztencia kockázata szignifikánsan nagyobb volt az SGLT-2-gátlók (HR: 1,066; 95% CI: 1,036–1,096, $p < 0,0001$) és a GLP-1-RA készítmények esetében (HR: 1,083; 95% CI: 1,050–1,116, $p < 0,0001$), a DPP-4-gátlók perzisztenciaadataival szemben történő összehasonlítás kapcsán.

A terápia intenzifikálásakor (az első antihyperglykaemiás gyógyszer után újonnan indított innovatív készítmények adásakor) a DPP-4-gátlót kapók csoportjában a perzisztens betegek aránya kisebb volt a ≤ 50 vs. ≥ 51 év életkori csoportban (1. táblázat). A teljes periódust (24 hónap) tekintve a nem-perzisztencia kockázata szignifikánsan nagyobb volt a ≤ 50 vs. 51–70 életkori csoportban (HR: 1,259; 95% CI: 1,203–1,318, $p < 0,0001$), de nem volt értékelhető különbség a ≥ 71 vs. ≤ 50 év életkori csoport között (HR: 1,013; 95% CI: 0,971–1,056, $p = 0,734$). Az SGLT-2-gátlót kapók csoportjában a perzisztencia a 41–60 év közötti betegek körében

volt a legjobb (1. táblázat). Az egész periódust (24 hónap) tekintve nem volt értékelhető különbség a nem-perzisztencia kockázatát tekintve a ≤ 50 vs. 51–70 év életkori csoportot tekintve (HR: 0,996; 95% CI: 0,927–1,070, $p = 0,992$), de a kockázat nagyobb volt a ≥ 71 vs. 51–70 év életkori csoportban (HR: 1,415; 95% CI: 1,290–1,551, $p < 0,0001$). A GLP-1-RA készítményt kapók csoportjában a perzisztencia az 51–70 év életkori csoportban volt a legjobb (1. táblázat). Az egész periódust (24 hónap) tekintve a nem-perzisztencia kockázata nagyobb volt a ≤ 50 vs. 51–70 év életkori csoportban (HR: 1,138; 95% CI: 1,065–1,217, $p < 0,0001$) és a ≥ 71 vs. 51–70 év életkori csoportban (HR: 1,353; 95% CI: 1,197–1,529, $p < 0,0001$).

A DPP-4-gátló vagy SGLT-2-gátló készítményt kapók csoportjában a metforminnal fix kombinációk perzisztenciaadatai jobbak voltak, mint a szabad kombinációké (2. táblázat). A teljes periódust tekintve (24 hónap DPP-4-gátló, 12 hónap SGLT-2-gátló esetén) a nem-perzisztencia kockázata



1. ábra. A terápia intenzifikálásakor (az első antihyperglykaemiás gyógyszer után újonnan indított innovatív készítmények adásakor) választott új antidiabetikumok perzisztenciaadatai 2-es típusú diabetesben

1. táblázat. A 2-es típusú diabetes terápiájának intenzifikálásakor (az első antihyperglykaemiás gyógyszer után újonnan indított innovatív készítmények adásakor) választott új antidiabetikumok perzisztenciaadatai (a perzisztens betegek aránya életkori dekádok szerint)

Életkor (év)	DPP-4-gátlók			SGLT-2-gátlók			GLP-1-receptoragonisták		
	Betegek (n)	1. évnél	2. évnél	Betegek (n)	1. évnél	2. évnél	Betegek (n)	1. évnél	2. évnél
≤30	291	50,9%	35,4%	115	54,5%		149	43,2%	33,4%
31–40	1858	59,2%	40,5%	1054	66,3%		1154	62,2%	42,8%
41–50	6764	68,2%	51,8%	4279	70,0%	59,0%	3626	67,1%	48,7%
51–60	17910	69,8%	56,6%	10256	70,2%	60,3%	6776	68,0%	55,4%
61–70	20100	71,3%	60,0%	8281	66,3%	55,0%	4580	66,8%	53,7%
≥71	12977	69,5%	59,6%	2067	58,0%	44,9%	1047	57,8%	49,6%
Összesen	59900	69,6%	57,3%	26052	67,8%	56,8%	17332	66,3%	52,1%

2. táblázat. A 2-es típusú diabetes terápiájának perzisztenciaadatai (a perzisztens betegek aránya)

Perzisztenciaanalízis	Betegek (n)	Életkor (év; x±SD)	Nők (%)	Perzisztencia	
Terápia intenzifikálásakor (az első antihyperlykaemiás gyógyszer után újonnan indított innovatív készítmény adásakor), monoterápiában vagy kombinációban					
DPP-4-gátlók	59900	63,6±11,0	49,9	69,6%	57,3%
SGLT-2-gátlók	26052	60,4±9,5	48,3	67,8%	56,8%
GLP-1-receptoragonisták	17332	57,9±10,0	47,3	66,3%	52,1%
DPP-4-gátlók + metformin fix kombinációban	21167	62,7±10,8	47,3	65,4%	52,1%
DPP-4-gátlók + metformin szabad kombinációban	1986	65,3±11,1	54,6	44,6%	30,9%
SGLT-2-gátlók + metformin fix kombinációban	4286	59,6±9,5	47,5	75,6%	–
SGLT-2-gátlók + metformin szabad kombinációban	2603	59,5±9,4	49,5	55,7%	–
Kezdő terápiaként					
DPP-gátlók	9163	59,6±12,9	49,5	59,6%	47,6%
SGLT-2-gátlók	1257	56,9±11,1	47,6	61,9%	47,0%
Metformin	79305	60,3±12,8	52,5	47,0%	39,1%
Szulfanilureák	29057	66,4±12,4	56,0	52,4%	41,8%

szignifikánsan alacsonyabb volt a fix vs. szabad kombinációjú kezelés során (DPP-4-gátlók + metformin fix vs. szabad kombináció: HR: 0,549, 95% CI: 0,513–0,587, $p<0,0001$; SGLT-2-gátlók + metformin fix vs. szabad kombináció: HR: 0,550, 95% CI: 0,498–0,607, $p<0,0001$).

A kezdő terápiaként választott új, innovatív orális készítmények (DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók) perzisztenciaadatai jobbak voltak a vizsgálat első és második événél, mint a metforminé vagy a szulfanilureáké (2. táblázat). A teljes periódust (24 hónap) tekintve a DPP-4-gátlók nemperzisztencia-kockázata szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a metforminé (HR: 0,771; 95% CI: 0,746–0,797,

$p<0,0001$) vagy a szulfanilureáké (HR: 0,812; 95% CI: 0,782–0,842, $p<0,0001$). Ehhez hasonlóan, az SGLT-2-gátlók nemperzisztencia-kockázata szignifikánsan alacsonyabb volt, mint metforminé (HR: 0,706; 95% CI: 0,639–0,779, $p<0,0001$) vagy a szulfanilureáké (HR: 0,706; 95% CI: 0,638–0,781, $p<0,0001$).

Megbeszélés

Vizsgálatunk igazolta, hogy a terapia intenzifikálásakor (az első antihyperglykaemiás gyógyszer után újonnan indított innovatív készítmények adásakor)

a DPP-4-gátlókkal folytatott terápia perzisztenciaadatai a legjobbak, ebben a vonatkozásban megelőzve az SGLT-2-gátló vagy a GLP-1-RA készítményekkel folytatott kezelést. Az orálisan adható új, innovatív készítmények (DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók) metforminnal fix kombinációi értékelhetően jobb perzisztenciaadatokkal rendelkeznek, mint a szabad kombinációk. A kezdő terápiaként választott új, innovatív antidiabetikumok (DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók) perzisztenciaadatai értékelhetően jobbak, mint a metforminé vagy a szulfanilureáké.

Vizsgálatunk során a NEAK országos lefedettségű adatbázisát használtuk. Az irodalomban elfogadott, hogy az ilyen adatbázisok a gyógyszerkiváltást hűen tükrözik, és megfelelő analízissel a krónikus betegségek (ideértendő a diabetes is) terápiájának perzisztenciájáról megbízható kép nyerhető.²³

Analízisünk kapcsán a 2014–2017 közötti periódust vizsgáltuk. Hazánkban a DPP-4-gátlók közel 10 évvel ezelőtt váltak elérhetőkké, a GLP-1-RA és az SGLT-2-gátló készítmények később kerültek piacra. Miután eredeti célunk az volt, hogy az innovatív antidiabetikumokkal folytatott kezelések perzisztenciáját hasonlítsuk össze, olyan periódust (2014–2017) választottunk, amelynek során mindhárom hatástani csoport képviselői már társadalombiztosítási támogatással rendelkezni voltak a betegek számára.

Dolgozatunkban a perzisztencia fogalmát használjuk. Az irodalomban a perzisztencia és az adherencia fogalma között nincs éles különbség, olykor ezeket egymással felcserélve említik. Mi megmaradtunk a perzisztencia szóhasználat mellett, tudva, hogy az a gyógyszeres kezelés tartamát jelentve az adherencia egyik fontos indikátoraként is használatos.^{24,25}

Az egyes antidiabetikumokkal folytatott kezelés perzisztenciáját a perzisztens betegek arányával (a vizsgálat első és második événél megadva) és a nem-perzisztencia esélyhányadosával jellemeztük. Bízva abban, hogy ezeknek a paramétereknek a jelentése követhető a dolgozatunkban, megemlítjük és elfogadjuk, hogy más paraméterek (pl. terápiával lefedett napok aránya) is használhatók erre a célra.²³

Az antidiabetikus terápia megfelelő perzisztenciájának klinikai jelentősége általánosan elfogadott. Az irodalomban a perzisztencia hiányát számos közlemény említi, s általánosságban véve annak mértékét hatástani csoportonként (és vizsgálati kohorszként) eltérőnek adják meg.²⁶ Korábbi retrospektív adatbázis-elemzés az Egyesült Államokban és Németországban azt dokumentálta, hogy a

DPP-4-gátlók perzisztenciaadatai jobbak, mint a szulfanilureáké vagy a tiazolidindionoké.^{11,12} Hasonló megfigyelést tettek az Egyesült Királyságban.¹³ Egy 2015-ben publikált metaanalízis azt találta, hogy az orális antidiabetikumok perzisztenciaadatai elmaradnak az optimálistól.¹⁴ Egy viszonylag új keletű tanulmány az Egyesült Államokban azt dokumentálta, hogy az SGLT-2-gátló canagliflozin perzisztenciaadatai jobbak, mint a dapaglifloziné vagy a GLP-1-receptoragonista és DPP-4-gátló készítményeké.¹⁵ Egy másik vizsgálatban, szintén az Egyesült Államokban, azt figyelték meg, hogy a kezdő SGLT-2-gátló kezelés perzisztenciája jobb, mint a kezdő szulfanilurea-terápiáé.¹⁶ Az Egyesült Királyságban végzett nagy összehasonlító tanulmány adatai szerint a kezelés perzisztenciája egyik döntő tényezőjének maga a hatástani csoport tekinthető.¹⁷ A GLP-1-receptoragonista készítmények között a dulaglutid perzisztenciaadatai jobbnak bizonyultak, mint a liraglutidé vagy a heti egyszer adandó exenatidé.¹⁸ A jelenlegi, az innovatív, új antidiabetikumok perzisztenciaadatainak összehasonlítását célzó vizsgálatunk – a legjobb tudomásunk szerint – Közép-Kelet-Európában az elsőként tartható számon. Reményeink szerint az eredmények érdeklődésre tarthatnak számot, bővítve az eddigi irodalmat az antidiabetikumokkal folytatott kezelés perzisztenciájával kapcsolatban.

Eredményeinkkel kapcsolatban két, az Egyesült Államokból származó, a közelmúltban megjelent publikáció eredményei különös jelentőségűek.^{19,20} A szerzők az U. S. Centricity Electronic Medical Records adatbázisát elemezték és – többek között – a DPP-4-gátló, GLP-1-receptoragonista és SGLT-2-gátló készítmények szedésének elhagyási gyakoriságát (discontinuation rate) közzétették. Az új készítményként elsőként induló fenti antidiabetikum-terápiák elhagyási gyakorisága sorrendben 17%, 20% és 25% volt az első évben (azaz a perzisztencia 83%, 80% és 75% volt). Ugyanezen hatástani csoport készítményeit második szerként alkalmazva az elhagyási gyakoriság az első évben 18%, 21% és 25% volt (a perzisztencia 82%, 79% és 75%-nak adódott).¹⁹ Noha a számok valamelyest eltérnek, a perzisztenciaadatok sorrendje igen közel volt a mi adatunkhoz. A szerzők másik közleményükben a megkívánt glykaemiás kontroll tartósságát elemezték a második szerként alkalmazott antidiabetikumokkal kapcsolatban, két éven keresztül. Azt találták, hogy az inkretin alapú kezelések (DPP-4-gátlók, GLP-1-receptoragonisták) sokkal nagyobb

valószínűséggel biztosítanak megfelelő anyagcserehelyzetet, mint a szulfanilureák vagy az inzulinterápia.²⁰ Magunk ilyen analízist nem tudtunk végezni, miután a hazai adatbázisban laboratóriumi eredmények nem lelhetők fel. E helyen érdemes megemlíteni, hogy adataink szerint a betegek életkora összefüggésben lehet a perzisztenciaadatokkal, amint azt az életkor szerinti analízisünk eredményei jelzik (DPP-4-gátlók esetében a perzisztencia jobb volt a ≥ 51 vs. ≤ 50 év életkori csoportban, az SGLT-2-gátlók körében a legrosszabb perzisztenciaadatok a ≥ 71 év életkori tartományban figyeltük meg, míg a GLP-1-receptoragonisták esetében a legjobb perzisztenciaadatok az 50–71 év életkori tartományban regisztráltak).

Az irodalomban korábbról már dokumentált, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők kezelése során az antidiabetikumok fix kombinációja előnyösebb a szabad kombinációkhoz viszonyítva, a perzisztenciaadatok tekintve.^{27,28} Jelenlegi vizsgálatunk eredményei ezt a tényt az új, innovatív antidiabetikumok vonatkozásában megerősítik.

Vizsgálatunk eredményeit az adatbázis-elemzések jellegzetességeit szem előtt tartva, a korlátok figyelembevételével kell értékelni. A hazai adatbázis a gyógyszerkiváltás tényét regisztrálja, a betegek neme, életkora, a beteg lakóhelye (irányítószám) és a kiváltás helyszíne rögzítése mellett. Klinikailag fontos adatok (társbetegségek, glykaemiás kontroll, HbA_{1c}-érték, BMI, vesefunkció, szociális helyzet, gyógyszer-mellékhatás, hypoglykaemia előfordulása) nem állnak rendelkezésre. Ezeknek a tényeknek a jelentőségét a perzisztenciaadatok alakulásában elismerjük. Mégis úgy gondoljuk, hogy a régiókból származó perzisztenciaadatok értékesek és bővítik az új, innovatív készítményekkel kapcsolatos ilyen jellegű, jelenleg szerény ismereteinket. Meg kell azt is említeni, hogy eredményeink általánosíthatósága korlátozott, miután az egészségügyi rendszerek különbözőek, a hozzáférhetőség, a támogatás országspecifikus. Tanulmányunk erősségét is érdemes számba venni. Vizsgálatunk hazánk egyetlen, központi, országos lefedettségű adatbázisának elemzésén alapult. A gyógyszerekhez való hozzáférhetőséget a minden vizsgált innovatív készítményre vonatkozó 70%-os társadalombiztosítási támogatás egysége-sen segítette a vizsgált periódusban.

Összefoglalva úgy gondoljuk, hogy az új, innovatív antidiabetikumok perzisztenciaadatai hasznos információt jelentenek a cukorbeteg-gondozást

végző orvosok számára, azokat – mások mellett – érdemes mérlegelni a 2-es típusú diabetesben szenvedők terápiájának megválasztásakor.

Köszönetnyilvánítás

Az eredeti angol nyelvű dolgozat közlése az Open Access elveinek megfelelően történt, ennek költségét a Magyar Diabetes Társaság fedezte.

Irodalom

- Ogurtsova K, da Rocha-Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al.: IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40-50. doi:10.1016/j.diabres.2017.03.024
- Scheen AJ: Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 1383-1394. doi:10.1080/17512433.2017.1376652
- Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A; D&CVD EASD Study Group: Updates on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 128. Erratum in: *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 150. doi:10.1186/s12933-017-0633-4
- Scheen A, Paquot N: Glicitin vs. a sulphonylurea as add-on to metformin. *Lancet* 2012; 380: 450-452. doi:10.1016/S0140-6736(12)60859-9
- Krass I, Schieback P, Dhippayom T: Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015; 32: 725-737. doi:10.1111/dme.12651
- Guénette L, Moisan J, Breton MC, Sirois C, Grégoire JP: Difficulty adhering to antidiabetic treatment: factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab* 2013; 39: 250-257. doi:10.1016/j.diabet.2012.12.005
- García-Pérez L-E, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D: Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2013; 4: 175-194. doi:10.1007/s13300-013-0034-y
- Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P, et al.: Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 427-437. doi:10.1111/dom.13088
- Rubin RR: Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2005; 118(Suppl 5A): 27S-34S. doi:10.1016/j.amjmed.2005.04.012
- Jermendy G, Wittmann I, Nagy L, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, et al.: Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2012; 18: CR72-77. doi:10.12659/MSM.882459
- Farr AM, Sheehan JJ, Curkendall SM, Smith DM, Johnston SS, Kalsekar I: Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 2014; 31: 1287-1305. doi:10.1007/s12325-014-0171-3
- Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G: Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 55-61. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x
- McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S: Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1040-1043. doi:10.1111/dom.13160
- Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, Zarotsky V, Rajpathak SN, Radican L, et al.: Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1283-1296. doi:10.1185/03007995.2015.1053048
- Cai J, Divino V, Burudpakdee C: Adherence and persistence in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiating canagliflozin, dapagliflozin, DPP-4s, or GLP-1s in the United States. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1317-1328. doi:10.1080/03007995.2017.1320277
- Bell KF, Cappell K, Liang M, Kong AM: Comparing medication adherence and persistence among patients with type 2 diabetes using sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors or sulfonylureas. *Am Health Drug Benefits* 2017; 10: 165-174.
- McGovern A, Hinton W, Calderara S, Munro N, Whyte M, de Lusignan S: A class comparison of medication persistence in people with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 229-242. doi:10.1007/s13300-017-0361-5
- Alatorre C, Fernández-Landó L, Yu M, Brown K, Montejano L, Juneau P, et al.: Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 953-961. doi:10.1111/dom.12902
- Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, Stringer F, Paul SK: Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S. Real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: 69-78. doi:10.2337/dc17-1414
- Montvida O, Shaw JE, Blonde L, Paul SK: Long-term sustainability of glycaemic achievements with second-line antidiabetic therapies in patients with type 2 diabetes: A real-world study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1722-1731. doi:10.1111/dom.13288
- Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadrý-Sridhar F, Nichol M: A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007; 10: 3-12. doi:10.1111/j.1524-4733.2006.00139.x
- Barron TI, Bennett K, Feely J: A competing risks prescription refill model of compliance and persistence. *Value Health* 2010; 13: 796-804. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00741.x
- Forbes CA, Deshpande S, Sorio-Vilela F, Kutikova L, Duffy S, Gouni-Berthold I, et al.: A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1613-1625. doi:10.1080/03007995.2018.1477747
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al.: Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-47. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- Aronson JK: Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 383-384. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02893.x
- Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Rákel A, et al.: Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol* 2015; 52: 547-556. doi:10.1007/s00592-014-0692-x
- Scherthaner G: Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med* 2010; 27: 739-743. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03000.x
- Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L: Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 969-977. doi:10.1185/03007995.2012.684045

Közlésre érkezett: 2018. november 14.

Közlésre elfogadva: 2019. január 16.

A szerző levelezési címe:

Prof. Dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet

1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

E-mail: gyjermendy@gmail.com