

A 2-es típusú diabetes mellitus antihyperglükémiás kezelésének változása Magyarországon 2015–2020 között – adatbázis-elemzés országos adatai

Másodközlés, az eredeti angol nyelvű publikáció (Medicina 2022; 58: 1382. DOI: 10.3390/medicina58101382) szerkesztett, rövidített, magyar nyelvű változata.

Jermendy György dr.,¹ Kiss Zoltán dr.,² Rokszin György dr.,³ Abonyi-Tóth Zsolt,³ Lengyel Csaba dr.,⁴ Péter Kempler Péter dr.,⁵ Wittmann István dr.²

¹ Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

² Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs

³ RxTarget Kft., Szolnok

⁴ Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Belgyógyászati Klinika, Szeged

⁵ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Kulcsszavak

- 2-es típusú diabetes
- adatbázis-elemzés
- antihyperglükémiás kezelés
- diabetesz terápiája
- DPP-4-gátlók
- GLP-1 receptor-agonisták
- inzulinterápia
- metformin
- SGLT-2-gátlók
- szulfonilurea

Összefoglalás

Háttér és célkitűzés: Az elmúlt néhány évben a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) farmakológiai kezelési lehetőségei jelentősen megújultak. Vizsgálatunk során a hazai T2DM-betegek antihyperglükémiás kezelésének 2015–2020 között bekövetkezett változásait kívántuk elemezni.

Betegek és módszer: A retrospektív, országos jellegű vizsgálatot a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő adatbázisát elemezve végeztük. A T2DM antihyperglükémiás kezelésében bekövetkezett éves változásokat, a különböző terápiás rezsimek előfordulási arányát állapítottuk meg.

Diabetologia Hungarica 2022; 30(5): 379–389.

DOI: 10.24121/dh.2022.23

A levelezésért felelős szerző: Dr. Jermendy György
Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet
1026 Budapest, Maglódi út 89-91.
E-mail: gjermendy@gmail.com

Közlésre érkezett: 2022. november 8.
Közlésre elfogadva: 2022. november 21.

Ez a mű a Creative Commons
Nevezd meg! – Ne add el! – Ne változtasd!
4.0 Nemzetközi Licenc feltételeinek
megfelelően felhasználható.



Eredmények: Az incidens esetek száma 2015–2020 között 60 049-ről 29 865-re csökkent, míg a prevalens esetek száma 682 274-ről 752 367-re emelkedett. A metformin (MET) monoterápiás alkalmazása fordult elő a leggyakrabban (31% 2020-ban). Az inzulin (INS)-monoterápia prevalenciája fokozatosan, kis mértékben csökkent (29%-ról 27%-ra), a szulfonilurea (SU)-monoterápiáé jelentősen visszaszorult (37%-ról 20%-ra). A DPP-4-gátlók népszerűek maradtak 2020-ban: monoterápia: 5%, MET-tel kettős kombinációban: 12%, MET és SU-val hármas kombinációban: 5%. Az SGLT-2-gátlók használatának gyakorisága 1%-ról 4%-ra nőtt monoterápiában, <1%-ról 6%-ra MET-tel kettős kombinációban és <1%-ról 2%-ra hármas kombinációban (MET és SU vagy MET és DPP-4-gátló). A GLP-1-RA használatának gyakorisága fokozatosan nőtt, de alkalmazásuk 1–2% körül maradt monoterápiában és kombinációban. Kezdő (első) antihyperglykémias szerként 2020-ban a MET volt a leggyakrabban használt készítmény (50%), ezt követte a SU (16%) és az INS (10%). MET-kezdőterápia után a korszerű készítmények megjelenése lassú és kis arányú volt: GLP-1-RA add-on megjelenése 2%, 3% és 4%, SGLT-2-gátlók gyakorisága 4%, 6% és 8% a megfigyelés 24. 48. és 72. hónapjánál.

Következtetések: A 2015–2020 közötti vizsgálati periódusban a T2DM antihyperglykémias farmakológiai kezelése terén fontos változásokat dokumentáltunk. Bár a változások követték az új szakmai ajánlásokat, azok mértéke és időbeni lefolyása várakozásaink alatt maradtak. Több erőfeszítést kell tennünk annak érdekében, hogy a kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező új készítmények a betegek minél nagyobb arányában és késedelem nélkül az antihyperglykémias kezelés részévé váljanak.

Key words

- antihyperglycaemic drugs
- diabetes management
- DPP-4 inhibitors
- GLP-1 receptor agonists
- insulin treatment
- metformin
- registry-based analysis
- SGLT-2 inhibitors
- sulfonylurea
- type 2 diabetes

Changing patterns of antihyperglycaemic treatment among patients with type 2 diabetes in Hungary between 2015 and 2020 – nationwide data from a register-based analysis

Background and objectives: In the last couple of years, pharmacological management of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been markedly renewed. The aim of this study was to analyse the changes in prescribing patterns of antidiabetic drugs for treating patients with T2DM in Hungary between 2015 and 2020.

Material and methods: In this retrospective, nationwide analysis, we used the central database of the National Health Insurance Fund. We present annual numbers and their proportion of T2DM patients with different treatment regimens.

Results: In the period of 2015–2020, the number of incident cases decreased from 60,049 to 29,865, while prevalent cases increased from 682,274 to 752,367. Patients with metformin (MET) monotherapy had the highest prevalence (31% in 2020). Prevalence of insulin (INS) monotherapy continuously but slightly decreased from 29% to 27% while that of sulfonylurea (SU) monotherapy markedly decreased from 37% to 20%. Dipeptidyl peptidase (DPP-4) inhibitors remained popular in 2020 as monotherapy (5%), in dual combination with MET (12%) and in triple combination with MET and SU (5%). The prevalence of patients with sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors increased from 1% to 4% in monotherapy, from <1%

to 6% in dual combination with MET, and from <1% to 2% in triple oral combination with MET and SU or DPP-4-inhibitors. The prevalence of patients using glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-RAs) also increased but remained around 1–2% both in monotherapy and combinations. For initiating antihyperglycaemic treatment, MET monotherapy was the most frequently used regime in 2020 (50%), followed by monotherapy with SUs (16%) or INS (10%). After initial MET monotherapy, the incidence rates of patients with add-on GLP-1-RAs (2%, 3%, and 4%) and those of add-on SGLT-2 inhibitors (4%, 6%, and 8%) slowly increased in the subsequent 24, 48, and 72 months, respectively.

Conclusions: In the period of 2015–2020, we documented important changes in trends of antihyperglycaemic therapeutic patterns in patients with T2DM which followed the new scientific recommendations but remained below our expectations regarding timing and magnitude. More efforts are warranted to implement new agents with cardiovascular/renal benefits into therapeutic management in time, in a much larger proportion of T2DM population, and without delay.

A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) prevalenciája világméretben folyamatosan növekszik, noha a növekvő trend Európában mérsékeltnak tekinthető, szemben a világ más országaiban megfigyelt változásokkal.^{1,2}

A T2DM a felnőttkorban észlelhető diabetesz leggyakoribb formája, az utóbbi két-három évtizedben megfigyelt növekvő prevalencia hátterében az életkor kitolódása, a diabetesz progresszióját lassító antihyperglükémiás szerek elterjedése és a mortalitás csökkenése áll.^{3,4,5,6,7}

A T2DM idült betegség, a metabolikus eltérések megfelelő kezelése nagy jelentőségű. Az ezredforduló táján zajló gyógyszeripari fejlesztések eredményeképpen új, innovatív készítmények (DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók, GLP-1-RA-k) váltak elérhetőkké, noha a tradicionális antidiabetikumok (metformin [MET], szulfonilurea [SU], inzulin [INS]) továbbra is széles körben használatosak maradtak. Ezzel összefüggésben a T2DM antihyperglükémiás kezelési rendszerei változtak, korszerűsödtek.^{8,9,10,11,12}

A T2DM antihyperglükémiás kezelésének vannak általános és országspecifikus jellegzetességei. Az előbbieket a nemzetközi szakmai ajánlásokkal, irányelvekkel állnak összefüggésben, ennek nyomán vált ajánlott kezelési formává a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlók és a glükagonszerű peptid-1-receptoragonisták (GLP-1-RA) minél szélesebb körű használata ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség, szívelégtelenség vagy idült

vesebetegség fennállásakor.¹³ Az utóbbiak az adott országban belül a gyógyszer elérhetőségével, a gyógyszerterápiát támogatói gyakorlattal mutatnak szoros összefüggést.

Magyarországon a 2001–2014 közötti periódust vizsgálva korábban már elemeztük a T2DM kezelési gyakorlatát,¹⁴ de ebben az időszakban az SGLT-2-gátlók még nem voltak elérhetők és a GLP-1-RA-k is limitáltan voltak hozzáférhetők. Ezért indokoltnak gondoltuk egy új analízis elvégzését annak érdekében, hogy a változások új trendjeit és részleteit megismerhessük. Az országos lefedettséget biztosító Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő (NEAK) adatbázisát használva a 2015–2020 közötti periódusban vizsgáltuk a T2DM-betegek antihyperglükémiás kezelésének sajátosságait.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatunk során a NEAK központi adatbázisának retrospektív elemzését végeztük el a 2013–2020 közötti, 8 évre terjedő periódusban. A 2013–2014. év referenciaévként szerepelt, hogy megállapíthassuk a 2015-ben újonnan induló kezeléseket. A betegeket 2020. december 31-ig (vagy elhalálozásukig) követtük, így az analízis periódusa a 2015–2020 közötti időtartamra terjedt ki. A T2DM azonosításához előre lefektetett kritériumrendszert

használtunk, a részletek az eredeti közleményben lelhetők fel.

Az analízis során a hazánkban leggyakrabban használt antihyperglykémiai szerek felhasználását (monoterápiában vagy kombinációs kezelésben) értékeltük. Fontos körülmény, hogy 2015–2020 között az antihyperglykémiai szerek gyógyszerterápiás rendszere nem változott.

Az adatbázis-elemzés során az alábbiakat vizsgáltuk 2015–2020 között:

- különböző terápiás rezsimek prevalenciája (antihyperglykémiai szerek felhasználási gyakorisága – monoterápiában vagy kombinációban);
- kezdőterápiák előfordulása (T2DM kezdőterápiájának incidenciája);
- kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező új, innovatív készítmények megjelenése MET- vagy SU-kezdőterápia után (kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező új, innovatív, add-on terápiák incidenciája).

Az elemzés során lineáris regresszióanalízissel értékeltük a trendek éves változásait. A kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező készítmények MET- vagy SU-kezdőterápia utáni megjelenését a 2015–2019 közötti periódusban vizsgáltuk, és a betegeket 2020. december 31-ig követtük. Ezen analízis során Kaplan–Meier túlélési görbékkel dokumentáltuk azon betegek arányát, akik a követés során MET- vagy SU-kezdőterápián maradtak.

Meg kell említeni, hogy hazánkban 2020 márciusában a COVID-19-pandémia kapcsán országos korlátozásokra

került sor, ami a betegek (köztük a T2DM-ben szenvedők) számára komoly gondot generált az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés terén.

A vizsgálatot etikai engedéllyel (TUKEB, iktatószám: BMEÜ/325-1/2022/EKU) végeztük.

EREDMÉNYEK

A T2DM incidens esetek száma folyamatosan csökkent 2015-től 2019-ig, majd egy nagyobb csökkenés mutatkozott 2020-ban. Ezzel szemben a prevalens esetek száma folyamatosan nőtt 2015 és 2019 között, majd egy minimális csökkenés következett be 2020-ban. Az antihyperglykémiai szert kiváltó betegek száma kb. 20%-kal alacsonyabb volt minden évben az összes prevalens esethez viszonyítva (1. táblázat).

A különböző terápiás rendszerek előfordulása (prevalenciája), monoterápiában vagy kombinációs kezelésben 2015 és 2020 között

Az antihyperglykémiai kezelési rezsimek gyakorisága az évek során változott.

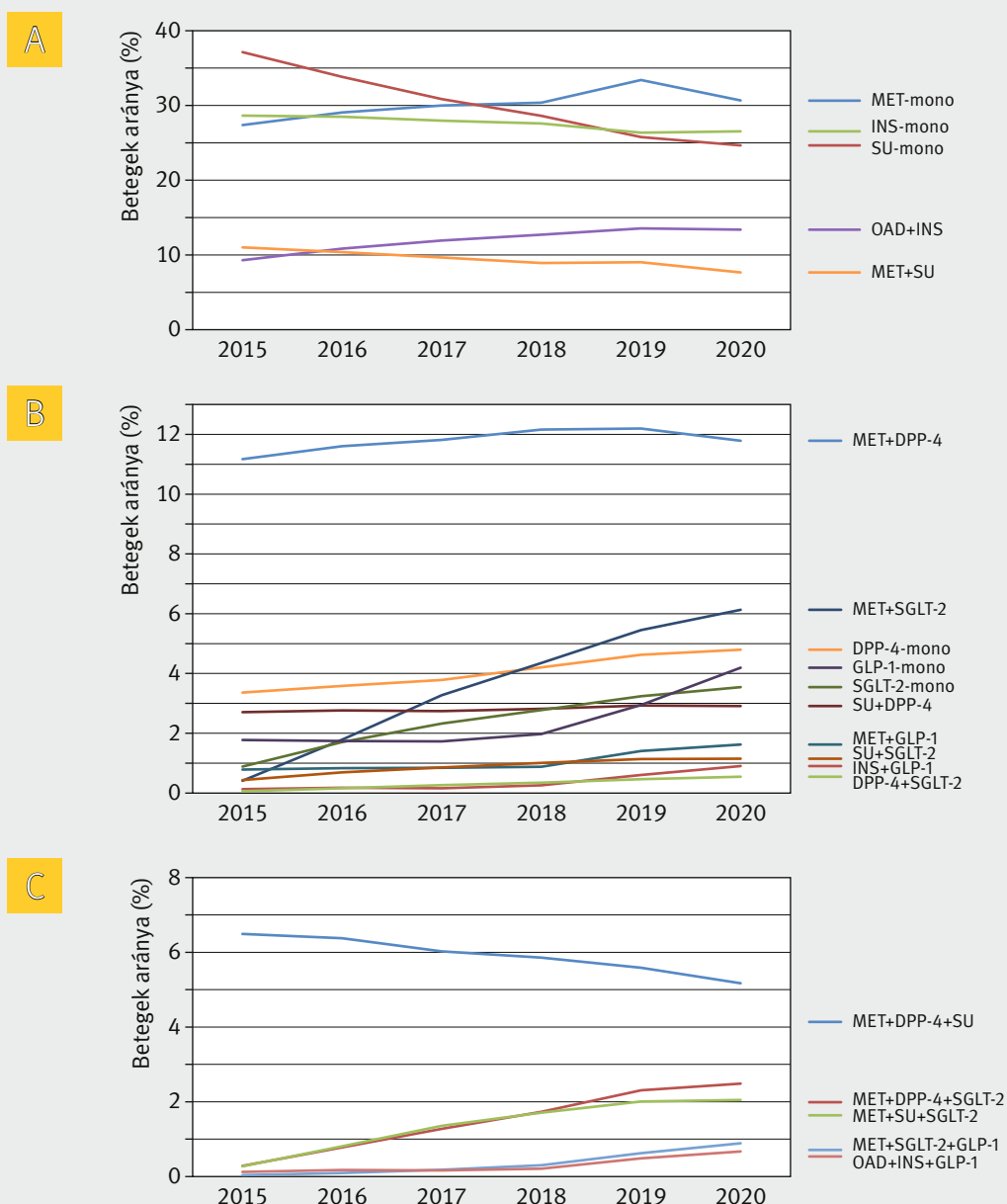
A tradicionális szerekkel történő kezelés terén a MET-monoterápia prevalenciája volt a legmagasabb 2015 és 2020 között, a MET-monoterápia aránya fokozatosan nőtt 27%-ról 33%-ra, de egy kis csökkenés mutatkozott 2020-ban (31%), a prevalencia éves változása a szignifikancia

1. táblázat. T2DM-betegek: incidens és prevalens esetek (n) a központi adatbázisban 2015 és 2020 között (referenciaévek: 2013–2014)

Év	Incidens esetek (n)	Prevalens esetek (n)	Prevalens esetek antihyperglykémiai szer kiváltásával (n)
2015	60 049	682 274	526 076
2016	57 726	706 617	535 220
2017	54 059	727 071	541 072
2018	52 506	743 585	543 494
2019	53 279	760 032	560 142
2020	29 865	752 367	540 607
2015–2020	307 486	929 711	753 172

határánál volt ($p=0,0553$). Az INS-monoterápia prevalenciája folyamatosan, mérsékelten csökkent 29%-ról 27%-ra,

míg a SU-monoterápiáé markánsabban csökkent 37%-ról 20%-ra. A kettős orális szerrel történő kombinációs



DPP-4: dipeptidilpeptidáz-4-gátló, GLP-1: glukagonszerű peptid-1-receptoragonista, INS: inzulin, MET: metformin, OAD: orális antidiabetikum, SGLT-2: nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló, SU: szulfonilurea, -mono: -monoterápia

1. ábra. T2DM-betegek antihyperglükémiás kezelési rendszereinek változása 2015–2020 között: A) kezelés tradicionális antihyperglükémiás szerekkel monoterápiában vagy kombinációban; B) kezelés innovatív antihyperglükémiás szerekkel monoterápiában vagy kettős kombinációban; C) kezelés innovatív antihyperglükémiás szerekkel hármas kombinációban

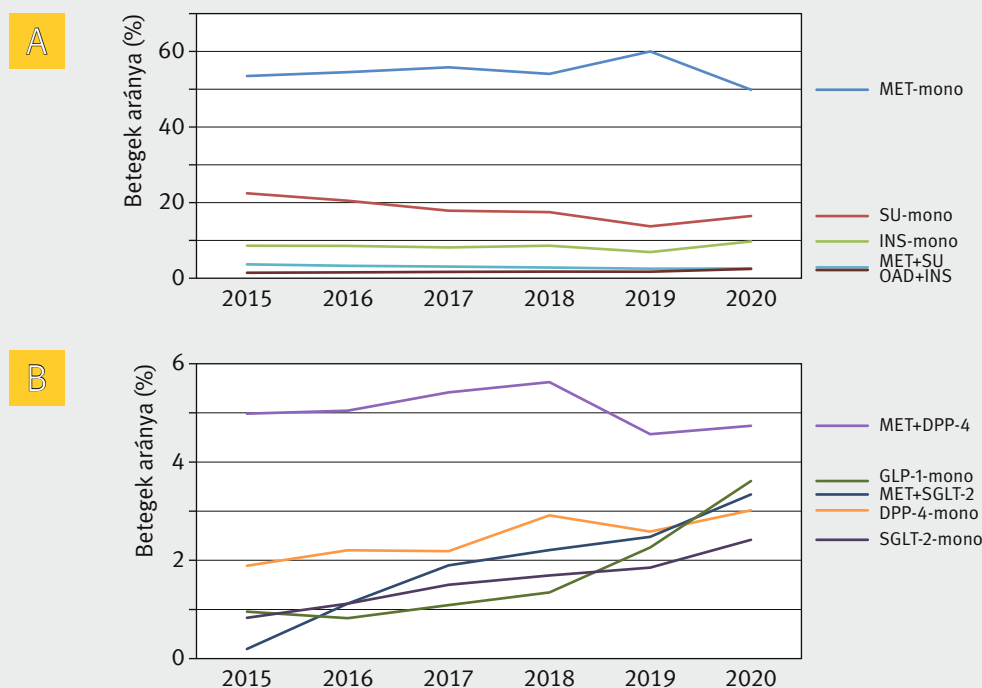
kezelés prevalenciája OAD + INS esetében 8%-ról 13%-ra nőtt, míg a MET + SU kettős kombinációé 11%-ról 8%-ra csökkent (1/A ábra).

Az innovatív készítmények között az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-RA-k kevésbé voltak használatosak, de a DPP-4-gátlók használata népszerű maradt. MET + DPP-4-gátló kettős kombinációs kezelés viszonylag gyakori volt (11% 2015-ben és 12% 2020-ban), a változás nem szignifikáns ($p=0,0967$). Ugyanakkor a MET + SGLT-2-gátló kettős kombinációs kezelés markánsan nőtt (<1%-ról 6%-ra). A DPP-4-gátló, SGLT-2-gátló és GLP-1-RA monoterápiás alkalmazása mérsékelten nőtt 3%-ról 5%-ra, 1%-ról 4%-ra, és 2%-ról 4%-ra). A SU + DPP-4-gátló, illetve a MET + GLP-1-RA kettős kombinációs kezelés mérsékelten gyakoribbá vált (2020-ban 3%, illetve 2%). A többi kettős kombinációs kezelés (SU + SGLT-2-gátló, INS + GLP-1-RA,

DPP-4-gátló + SGLT-2-gátló) előfordulási aránya 1% körüli volt, növekvő trenddel (1/B ábra).

Ami az innovatív készítmények hármas kombinációban történő alkalmazását illeti, a MET + DPP-4-gátló + SU használata népszerű volt, de a felhasználás trendje mérsékelten csökkenő jellegű volt (6%-ról 5%-ra). A MET + DPP-4-gátló + SGLT-2-gátló, illetve a MET + SU + SGLT-2-gátló használata mérsékelt növekedést mutatott (<1%-ról 2%-ra). Noha a MET + SGLT-2-gátló + GLP-1-RA és az OAD + INS + GLP-1-RA hármas kombináció használata mérsékelten nőtt, alkalmazási arányuk nem érte el az 1%-ot (1/C ábra).

A betegek között előfordult négyes orális kombinációs kezelési forma (MET + SU + DPP-4-gátló + SGLT-2-gátló) is; az éves előfordulás az évek során nőtt: 2015-ben 840 beteg (<1%), 2020-ban 5530 beteg (1,0%) volt ezen a kezelési rezsimen.



DPP-4: dipeptidilpeptidáz-4-gátló, GLP-1: glukagonoszerű peptid-1-receptoragonista, INS: inzulin, MET: metformin, OAD: orális antidiabetikum, SGLT-2: nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló, SU: szulfonilurea, -mono: monoterápia

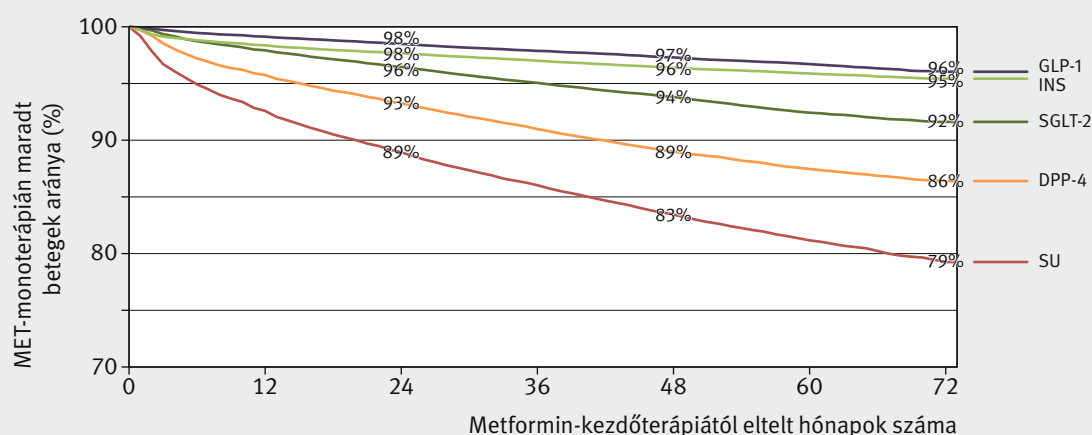
2. ábra. T2DM-betegek kezdőterápia szerinti megoszlása (incidenciája) 2015 és 2020 között: a 10 leggyakoribb kezdőterápia tradicionális szerekkel (A), illetve innovatív készítményekkel (B)

A kezdőterápiák előfordulása (kezdőterápiák incidenciája 2015 és 2020 között)

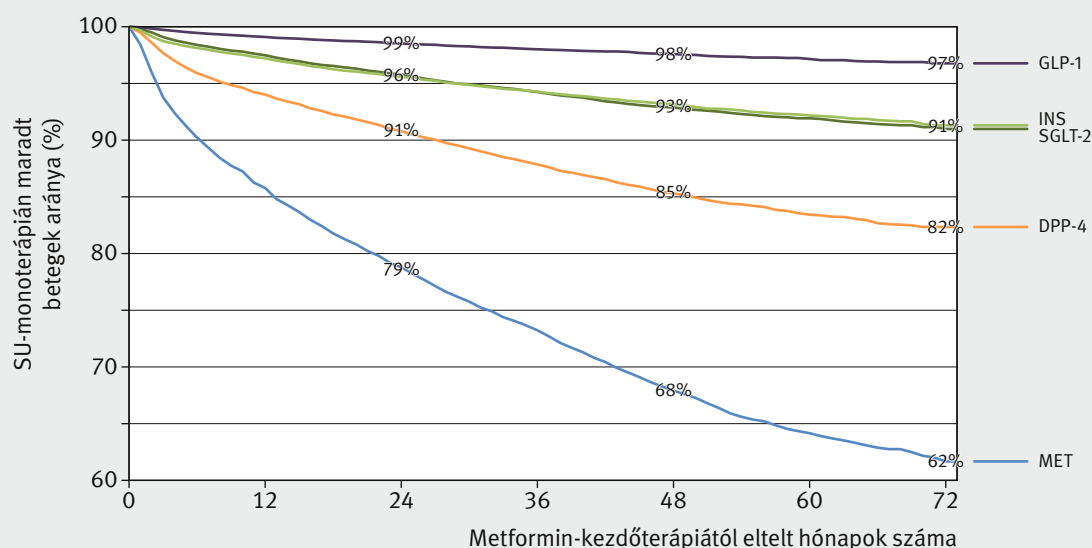
Ami a tradicionális szerekkel történő terapiaindítás gyakorlatát illeti, a MET a vezető kezdőterápiás gyógyszer maradt; a MET-monoterápia incidenciája

53%-ról 60%-ra nőtt 2015 és 2019 között, de egy mérsékelt csökkenés (50%) mutatkozott 2020-ban – a teljes periódusban megfigyelt változás nem bizonyult szignifikánsnak. Noha a SU-monoterápia incidenciája kezdőterápiaként csökkent 2015 és 2020 között 22%-ról 16%-ra, ez a kezelési forma maradt a második leggyakrabban

A



B



DPP-4: dipeptidilpeptidáz-4-gátló, GLP-1: glukagon-szerű peptid-1-receptoragonista,
INS: inzulin, MET: metformin, SGLT-2: nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátló SU: szulfonilurea

3. ábra. Az add-on antihyperglükémiás kezelés megjelenése (incidenciája) monoterápiában vagy kombinációban metformin- (A), illetve szulfonilurea- (B) -kezdőterápia után

használt kezdőterápia. A kezdőterápiaként választott INS-monoterápia incidenciája értékelhetően nem változott (9% – 10%). Érdekes módon kettős kombinációs kezelési forma is előfordult kezdőterápiaként (MET + SU, OAD + INS), az előbbi gyakorisága csökkent, az utóbbié valamelyest nőtt (2/A ábra).

Innovatív készítmények viszonylag ritkán szerepeltek kezdőterápiaként. A MET + DPP-4-gátló kettős kombináció volt a leggyakoribb kezelési forma, a gyakoriság (5%) a vizsgálati periódus során nem változott. A GLP-1-RA monoterápiás alkalmazása kezdőterápiaként 1%-ról 4%-ra nőtt, a DPP-4-gátlóké 2%-ról 3%-ra, az SGLT-2-gátlóké pedig 1%-ról 2%-ra emelkedett. A MET + SGLT-2-gátló kettős kombináció kezdőterápiás alkalmazása folyamatosan nőtt, <1%-ról 3%-ra (2/B ábra).

A kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező innovatív készítmények megjelenése (incidenciája) MET- vagy SU-kezdőterápia után

MET-monoterápia kezdőterápiaként 113 256 beteg esetében fordult elő. Kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező innovatív készítmények add-on megjelenése (incidenciája) alacsony arányú, bár növekvő jellegű volt (GLP-1-RA add-on megjelenése 2%, 3% és 4%, SGLT-2-gátlók gyakorisága 4%, 6% és 8% a követés 24. 48. és 72. hónapjánál (3/A ábra).

SU-monoterápia kezdőterápiaként 37 596 beteg esetében fordult elő. Kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező innovatív készítmények add-on megjelenése (incidenciája) SU-monoterápiához csatlakozóan alacsony arányú, bár növekvő jellegű volt (GLP-1-RA add-on megjelenése 1%, 2% és 3%, SGLT-2-gátlók gyakorisága 4%, 7% és 9% a követés 24. 48. és 72. hónapjánál (3/B ábra).

I MEGBESZÉLÉS

Eredményeink az egész országot lefedő adatbázis elemzéséből származnak. A 2015–2020 közötti vizsgálati periódusban a T2DM antihiperglikémiás farmakológiai kezelése terén fontos változásokat figyeltünk meg:

- A T2DM prevalens eseteinek elemzése dokumentálta, hogy a MET-terápia prevalenciája viszonylag stabil,

és aránya a legmagasabb volt a monoterápiás kezelése között. Ugyanakkor a SU-terápia prevalenciája markánsan, az INS-terápiáé mérsékelten csökkent a megfigyelési periódusban. Ami az innovatív készítményeket illeti, a DPP-4-gátlók voltak a leggyakrabban használt készítmények ebben a terápiás csoportban. Noha az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-RA-k egyértelműen növekvő előfordulását figyeltük meg, azok csak a betegek kis hányadában voltak használatosak.

- A T2DM kezdőterápiája terén a MET-monoterápia incidenciája volt a legmagasabb. A SU-monoterápia incidenciája elsőként választott szerként fokozatosan csökkent, de a megfigyelési periódusban a második leggyakrabban használt kezdő monoterápiás szer maradt. Az INS-monoterápia incidenciája érdemben nem változott.
- MET- vagy SU-monoterápia után az add-on második szerként indított, kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező készítmények (GLP-1-RA-k, SGLT-2-gátlók) megjelenése (incidenciája) lassú ütemben és szűk tartományban növekedett a megfigyelés hat éve során.
- Néhány váratlan változást figyelhattunk meg 2020-ban, ami feltehetően összefüggésben volt a COVID-19-pandémia miatti lezárásokkal, korlátozásokkal (2020 márciusától kezdődően).

Az adatbázis-elemzésből származó eredmények nemcsak az egészségügyi ellátás szereplőinek, hanem a hatóság számára is fontos adatokat szolgáltathatnak.¹⁵ Az adatbázis-elemzésünk módszertana klinikai irányultságú volt, noha más módszerekkel végzett, hasonló jellegű vizsgálatok eredményei is ismeretesek.¹⁶

A T2DM incidenciájának és prevalenciájának alakulása megfelel a korábbi megfigyeléseink adatainak.^{6,7} A 2020-ban regisztrált váratlan változás feltehetően a COVID-19-pandémia miatt életbe léptetett lezárásokkal állhatott összefüggésben.¹⁷ Bár a korlátozások kapcsán a telemedicina sok segítséget jelentett,¹⁸ a cukorbeteg-gondozás egészét tekintve ez a konzultációs forma nyilvánvalón sok esetben nem pótolhatta a személyes orvos-beteg találkozásokat.

A tradicionális antihiperglikémiás szerek között a MET, SU és az INS használatának trendjét vizsgáltuk.

A MET számos ajánlás szerint elsőként választott antihiperglikémiás gyógyszernek tekintendő,^{13,19} noha

néhány szerző és kardiológiai jellegű irányelv ennek létjogosultságát napjainkban megkérdőjelezi.²⁰ Adataink támogatják a MET további használatát, egybehangzóan azokkal a véleményekkel, amelyek a készítmény hasznossága mellett számos érvet (több évtizedes tapasztalat, széles körű hozzáférés, kardiovaszkuláris biztonságosság, daganatos betegségek előnyös befolyásolása, pulmonális fibrózis kezelése, a mikrobiomra kifejtett előnyös hatás, vírusinfekciók enyhítése, öregedési folyamatok lassítása) sorakoztatnak fel.^{21,22,23,24,25,26,27,28}

A SU hatástani csoportban szereplő készítmények egyedi tulajdonságokkal is rendelkeznek,²⁹ de a csoportra jellemző általános, kedvezőtlen mellékhatások (hipoglikémia, testsúlynövekedés) már régóta ismeretesek. Vizsgálatunk eredményei szerint a SU használata fokozatosan csökkent, ami megfelel a legújabb európai konszenzus-ajánlásnak.³⁰

Az INS története 100 évre nyúlik vissza,³¹ az inzulinanalógok megjelenése sok újdonságot hozott a klinikum számára.³² Ami a jövőt illeti, várható, hogy T2DM-betegek esetében az INS választása – eltekintve az akut metabolikus dekompenzációtól – fokozatosan háttérbe fog szorulni, részben a mellékhatások (hipoglikémia, testsúlynövekedés), részben a GLP-1-RA-k és SGLT-2-gátlók fokozatos térnyerése folytán.³³ Az egyre idősebb T2DM-betegek körében a terápiás deeszkaláció is az INS használatának háttérbe kerülését eredményezi.^{34,35}

Az innovatív szerek között a DPP-4-gátlók állnak a legrégebben a rendelkezésünkre. Adataink szerint a DPP-4-gátlók a 2015–2020 közötti periódusban változatlanul népszerű készítmények voltak, noha kardiovaszkuláris vagy renális előnnyel nem rendelkeznek.³⁶ Bár a DPP-4-gátlókkal kapcsolatos közelmúltbeli ajánlások^{37,38} ártértékelték használatukat, ezt nem tükrözték vissza vizsgálati eredményeink.

A kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező innovatív készítmények használatával kapcsolatos adataink újdonságnak számítanak. Nem vitás, hogy a GLP-1-RA-k és SGLT-2-gátló készítmények preferálandók kardiovaszkuláris betegség, illetve annak fokozott kockázata és/vagy idült vesebetegség esetén.^{13,19,39,40,41} Noha saját

analízisünk szerint a GLP-1-RA-k és SGLT-2-gátlók használata fokozatosan növekedett 2015 és 2020 között, a felhasználás terén megmutatkozó növekedés mértéke és üteme elmaradt a várakozásinktól. A MET- vagy SU-kezdőterápia utáni add-on kombináció esetében a hat évre terjedő megfigyelés során tapasztalt feltűnően lassú és mérsékelt növekedésre nehéz magyarázatot találni. Nem igazán vigasztaló, hogy ezzel a megfigyeléssel nem állunk egyedül az irodalomban.^{42,43}

Adataink szerint a T2DM-betegek körében nem számítottak ritkaságnak a különböző kombinációs kezelési formák. A kombinációs kezelési rendszerek létjogosultságát kellő elméleti háttér alapozza meg.⁴⁴ A régebbi szekenciális kezelési felépítés mellett egyre több adat támogatja a korai (olykor primer) kombinációs kezelési formát.⁴⁵ Érdeességként könyvelhető el, hogy viszonylag nagyobb számban találtunk olyan betegeket is, akiknél négyes órális kombinációs kezeléssel zajlott a terápia. Nem biztos, hogy ezt követendőnek kell állítani, de azért bizonyos esetekben erre a kezelési formára sor kerülhet.⁴⁶

Összességében véve, adataink megfelelnek Európa több országában (Svédország, Görögország, Olaszország, Dánia, Románia) végzett, hasonló jellegű adatbázis-elemzések eredményeinek.^{47,48,49,50,51,52}

Végezetül megállapítható, hogy hazánkban a T2DM-betegek antihyperglükémiás kezelési rendszereiben a 2015 és 2020 közötti változások megfelelnek az új szakmai ajánlásoknak. A változások mértéke és üteme azonban elmaradt a várakozásainktól. Ezért az eredményeket csak a T2DM-betegek korszerű antihyperglükémiás terápiájának megvalósítása terén tett kezdeti lépéseknek tekinthetjük. Több erőfeszítést kell tennünk annak érdekében, hogy a kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező új készítmények a betegek minél nagyobb arányában és késedelem nélkül az antihyperglükémiás kezelés részévé váljanak.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálatot a Magyar Diabetes Társaság támogatta.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

DPP-4: dipeptidilpeptidáz-4; **GLP-1-RA:** glükagonszerű peptid-1-receptoragonista (glucagonlike peptide-1 receptor agonist); **INS:** inzulin (insulin); **MET:** metformin; **NEAK:** Nemzeti Egészségkezelő Alapítvány; **OAD:** orális antidiabetikum (oral antidiabetic drug); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2); **SU:** szulfonilurea (sulfonilurea); **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus)

IRODALOMJEGYZÉK

1. IDF Diabetes Atlas – 9th edition, 2019. www.diabetesatlas.org Accessed: 17 July, 2022.
2. IDF Diabetes Atlas – 10th edition, 2021. www.diabetatlas.org Accessed: 17 July, 2022.
3. Jansson SP, Fall K, Brus O, et al.: Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden. *Diabet Med* 2015; 32: 1319-1328. doi: 10.1111/dme.12716
4. Sharma M, Nazareth I, Petersen I: Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016; 6(1): e010210. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010210
5. Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, et al.: Incidence, prevalence and mortality of type 2 diabetes requiring glucose-lowering treatment, and associated risks of cardiovascular complications: a nationwide study in Sweden, 2006–2013. *Diabetologia* 2016; 59: 1692-1701. doi: 10.1007/s00125-016-3971-y
6. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, et al.: Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 155: 107788. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107788
7. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, et al.: Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 203-211. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30402-2
8. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 112-120. doi: 10.1111/dom.12000
9. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA: Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011; 32: 515-531. doi: 10.1210/er.2010-0029
10. Scheen AJ: Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018; 122: 1439-1459. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311588
11. Ahuja V, Chou CH: Novel therapeutics for diabetes: uptake, usage trends, and comparative effectiveness. *Curr Diab Rep* 2016; 16(6): 47. doi: 10.1007/s11892-016-0744-4
12. Thrasher J: Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *Am J Med* 2017; 130(6S): S4-S17. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.004
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033
14. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, et al.: Trends in antidiabetic treatment prescribed for patients with type 2 diabetes in Hungary between 2001 and 2014 – results from the database analysis of the National Health Insurance Fund. *Orv Hetil* 2017; 158: 770-778. [Hungarian] doi: 10.1556/650.2017.30769
15. Carstensen B, Borch-Johnsen K: Register-based studies of diabetes. *Scand J Public Health* 2011; 39(Suppl. 7): 175-179. doi: 10.1177/1403494811044279
16. Csatornai M, Benkő R, Matuz M, et al.: Use of glucose-lowering drugs in Hungary between 2008 and 2017: the increasing use of novel glucose-lowering drug groups. *Diabet Med* 2019; 36: 1612-1620. doi: 10.1111/dme.14117
17. Gęca T, Wojtowicz K, Guzik P, et al.: Increased risk of COVID-19 in patients with diabetes mellitus – current challenges in pathophysiology, treatment and prevention. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(11): 6555. doi: 10.3390/ijerph19116555
18. de Kreutzenberg SV: Telemedicine for the clinical management of diabetes: implications and considerations after COVID-19 experience. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2022; 29: 319-326. doi: 10.1007/s40292-022-00524-7
19. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórimézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. doi: 10.24121/dh.2020.14
20. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
21. Bailey CJ: Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60: 1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z
22. Han Y, Xie H, Liu Y, et al.: Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 96. doi: 10.1186/s12933-019-0900-7
23. Zhao H, Swanson KD, Zheng B: Therapeutic repurposing of biguanides in cancer. *Trends Cancer* 2021; 7(8): 714-730. doi: 10.1016/j.trecan.2021.03.001
24. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, et al.: Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia* 2017; 60: 1639-1647. doi: 10.1007/s00125-017-4372-6
25. Rajasurya V, Gunasekaran K, Surani S: Interstitial lung disease and diabetes. *World J Diabetes* 2020; 11(8): 351-357. doi: 10.4239/wjdv.11.8.351
26. Lee CB, Chae SU, Jo SJ, et al.: The relationship between the gut microbiome and metformin as a key for treating type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2021; 22(7): 3566. doi: 10.3390/ijms22073566
27. Zangiabadian M, Nejadghaderi SA, Zahmatkesh MM, et al.: The efficacy and potential mechanisms of metformin in the treatment of COVID-19 in the diabetics: A systematic review. *Front Endocrinol* 2021; 12: 645194. doi: 10.3389/fendo.2021.645194
28. Soukas AA, Hao H, Wu L: Metformin as anti-aging therapy: is it for everyone? *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30: 745-755. doi: 10.1016/j.tem.2019.07.015
29. Henquin JC: The fiftieth anniversary of hypoglycaemic sulphonamides. How did the mother compound work? *Diabetologia* 1992; 35: 907-912. doi: 10.1007/BF00401417

30. Consoli A, Czupryniak L, Duarte R, et al.: Positioning sulfonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: expert opinion from a European Consensus Panel. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1705-1713. doi: 10.1111/dom.14102
31. Gerstein HC, Ruty CJ: Insulin therapy: the discovery that shaped a century. *Can J Diabetes* 2021; 45(8): 798-803. doi: 10.1016/j.cjcd.2021.03.002
32. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle LR, et al.: Lys(B28), Pro(B29)-human insulin: a rapidly absorbed analog of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-402. doi: 10.2337/diab.43.3.396
33. Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, et al.: From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 92. doi: 10.1186/s12933-021-01281-y
34. Jermendy G: De-escalation of antihyperglycemic treatment in patients with type 2 diabetes – when less is more. *Orv Hetil* 2019; 160(31): 1207-1215. [Hungarian]. doi: 10.1556/650.2019.31488
35. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, et al.: Expert panel guidance and narrative review of treatment simplification of complex insulin regimens to improve outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2022; 13(4): 619-634. doi: 10.1007/s13300-022-01222-2
36. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
37. Florentin M, Kostapanos MS, Papazafiropoulou AK: Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the new era of antidiabetic treatment. *World J Diabetes* 2022; 13(2): 85-96. doi: 10.4239/wjd.v13.i2.85
38. Jermendy Gy, Gaál Zs, Kempler P, et al.: DPP-4-inhibitors for treating patients with type 2 diabetes – updated guidelines, changing clinical practice. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28: 69-75. [Hungarian]. doi: 10.24121/dh.2020.6
39. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al.: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32590-x
40. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al.: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785. doi: 10.1016/s2213-8587(19)30249-9
41. Janez A, Muzurovic E, Stoian AP, et al.: Translating results from the cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists into clinical practice: Recommendations from a Eastern and Southern Europe diabetes expert group. *Int J Cardiol* 2022; 365: 8-18. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.017
42. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, et al.: CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 154. doi: 10.1186/s12933-021-01344-0
43. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, 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
44. DeFronzo RA: Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-795. doi: 10.2337/db09-9028
45. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al.; VERIFY study group: Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin vs. sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2
46. Cho YK, Lee J, Kim HS, et al.: Clinical efficacy of quadruple oral therapy for type 2 diabetes in real-world practice: a retrospective observational study. *Diabetes Ther* 2020; 11(9): 2029-2039. doi: 10.1007/s13300-020-00881-3
47. Ekström N, Svensson AM, Miftaraj M, et al.: Durability of oral hypoglycemic agents in drug naïve patients with type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015; 3(1): e000059. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000059
48. Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, et al.: The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 118: 162-167. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.018
49. Roberto G, Barone-Adesi F, Giorgianni F, et al.: Patterns and trends of utilization of incretin-based medicines between 2008 and 2014 in three Italian geographic areas. *BMC Endocr Disord* 2019; 19(1): 18. doi: 10.1186/s12902-019-0334-y
50. Moreno Juste A, Menditto E, Orlando V, et al.: Treatment patterns of diabetes in Italy: a population-based study. *Front Pharmacol* 2019; 10: 870. doi: 10.3389/fphar.2019.00870
51. Bang C, Mortensen MB, Lauridsen KG, et al.: Trends in antidiabetic drug utilization and expenditure in Denmark: A 22-year nationwide study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 167-172. doi: 10.1111/dom.13877
52. Bucsa C, Farcas A, Iaru I, et al.: Drug utilisation study of antidiabetic medication during 2012–2019 in Romania. *Int J Clin Pract* 2021; 75(11): e14770. doi: 10.1111/ijcp.14770