

## A beteg-együttműködés aktuális kérdései I. rész

Dr. Hankó Balázs

### Bevezetés

A fejlett országoknak, így hazánknak is egy új világbetegséggel kell szembesülniük, ez pedig a beteg-együttműködés hiánya. Ennek kezelésében a gyógyszerészeknek, akik napi kapcsolatuk révén közvetlenül befolyásolhatják a betegek egészségkultúráját és együttműködőkészségét, kiemelt szerepük van. Ezt támasztja alá az is, hogy a gyógyszerészi gondozás 3. szintjén, amikor a gyógyszerész a már diagnosztizált krónikus betegek támogatásával foglalkozik, az együttműködés fokozásának deklarált szerepe van.

Jelen közlemény I. részében a beteg-együttműködés hiányának társadalmi-gazdasági következményei mellett, az elmúlt években a nomenklatúrában bekövetkezett változásokat és a témával foglalkozó összefoglaló tanulmányok eredményeit kívánom ismertetni. A II. részben mutatom be, hogy jelenleg milyen modellekkel próbálják leírni a betegek e magatartási formáját és milyen tényezők befolyásolják az adherence-et.

### A beteg-együttműködés hiányának társadalmi-gazdasági következményei

Az elmúlt évtizedekben a fejlett országokban a hosszú távú terápiát igénylő krónikus betegségek jelentik a legnagyobb kihívást. A WHO Európai Regionális Irodájának 52 tagállam egészségügyi helyzetéről szóló 2005-ös jelentése szerint a régió betegségterhének legfontosabb okait a nem fertőző betegségek képviselik (az összes betegség 77%-a), majd a külső sérülések és mérgezések (14%), illetve a fertőző betegségek (9%) következnek. 2002-ben a nem fertőző betegségek okozták a 9,6 millió halálestet 86%-át és a 150,3 millió DALY<sup>1</sup> 77%-át [1].

A krónikus betegségek kezelésében a hosszú távú terápia egyrészt gyógyszeres kezelést, másrészt sok esetben a teljes életmód átalakítását is igényli. Hiába tehát az újabb és újabb dollár-százmilliárdok, melyet hatásosabb gyógyszerek fejlesztésére költenek, ha a beteg a gyógyszereit nem megfelelően alkalmazza, illetve nem tartja be az egyéb utasításokat. Hiába a klinikai vizsgálatokban nyert sikeres eredmények, ha ezek nem azonosak a mindennapi rutinban várható

eredményekkel. A sikeres terápiához nemcsak az szükséges, hogy a beteg optimális kezelést kapjon, hanem az is, hogy a kezelési irányelveket betartsa.

A WHO egy korábbi és egy 2001-es becslése szerint a fejlett országokban, a krónikus betegségben szenvedőknél a beteg-együttműködés aránya 50% körüli [2, 3].

További – 2000-ben és 2002-ben közölt – vizsgálatok is beszámolnak arról, hogy a várt klinikai eredmények elmaradásának a vezető oka a gyenge beteg-együttműködés [4, 5]. Tehát nemcsak a kezelés színvonalát és hatékonyságát kell biztosítani, mert a beteg-együttműködés alacsony aránya csökkenti a beteg életminőségét, életkilátásait, veszélyezteti a beteg biztonságát, ráadásul indokoltatlanul növeli az egészségügyi költségeket.

Waeber és mtsai 2000-ben közölt vizsgálata szerint a szuboptimális beteg-együttműködés az elsődleges oka a nem kontrollált magas vérnyomásnak [6] és további felmérések is igazolják, hogy a beteg-együttműködés javításával a komplikációk csökkennek, illetve a betegek nagyobb hányada éri el az ideális vérnyomásértéket [7–9]. Diabetes-prevencióval foglalkozó felmérések tanúsága szerint a zsírszegény diéta és a fokozott fizikai aktivitás a veszélyeztetettek körében csökkentette a 2-es típusú cukorbetegség kialakulását [10, 11], diagnosztizált 2-es típusú cukorbeteg esetében pedig a gyógyszerelést, diétát, mozgást, lábápolást, szemészeti kontrollt is magába foglaló beteg-együttműködés csökkentette a komplikációk kialakulásának valószínűségét, javította a betegek életminőségét és életkilátásait [12].

Számos vizsgálat megerősítette, hogy az előírásoktól eltérő gyógyszereszedés esetén fokozott a veszély a relapszusokra, a dependenciára, az ún. „rebound” hatásra, a rezisztenciára, toxicitásra és balesetekre [13–20].

A beteg-együttműködés javításával közvetlen egészségügyi költségmegtakarítások érhetők el, egyrészt a rendelt egészségügyi termékek használatában, másrészt az egészségügyi szolgáltatások igénybevétele csökkenésével (exacerbációk, krízisek, relapszusok száma csökken), és indirekt megtakarítások jelentkeznek azáltal, hogy a beteg életminősége, társadalmi helyzete javul.

2002-es adatok szerint az Egyesült Államokban 880 millió orvos-beteg találkozás történt, melynek jelentős része (188 millió eset) a nem megfelelő beteg-együttműködés miatt nem ért célt [21]. Ennek gazdasági következményeit nehéz megbecsülni, de DiMatteo meta-analízise szerint ez évenként elérheti a 300 milli-

<sup>1</sup> DALY: disability-adjusted life years – betegséggel/rokkantsággal súlyozott életevek, vagyis azok az egészséges életevek, amelyek az idő előtti halálozás, betegség vagy rokkantság miatt nem következnek be.

árd dollárt [21]. További következmény lehet, hogy a terápiás sikertelenség miatt az orvos hamarabb kezd el komolyabb, sok esetben drágább terápiát, költséges vizsgálatokat végez(tet), illetve a beteg kórházba kerülhet. Kanadai felmérés szerint a kórházi beutalások 5,2%-a vezethető vissza a beteg-együtműködés hiányára. Ennek következményes költsége évente 1,6 milliárd dollár [22].

Ha a betegek ki is váltják a gyógyszerüket, ez még nem jelenti azt, hogy be is veszik. Erre vonatkozóan Morgan megállapította, hogy a kiváltott, de be nem szedett gyógyszerek értéke a 65 évesnél idősebb korosztályban az Egyesült Államokban éves szinten elérheti az 1 milliárd dollárt [23].

Mindezek alapján érthető Haynes és mtsai-nak megállapítása, miszerint a beteg-együtműködés alacsony szintjéről szóló egyre több bizonyíték értelmében minden olyan tevékenységnek, ami a beteg-együtműködést hivatott javítani, sokkal nagyobb hatása lehet a betegek egészségi állapotára, mint minden más egyéb speciális terápiának [2].

### Definíciók

A beteg-együtműködéssel foglalkozó külföldi irodalom a beteg-együtműködéssel kapcsolatban kiemelten két kifejezést használ: az egyik a *compliance*, a másik az *adherence*. A WHO ajánlásának köszönhetően az *adherence* kifejezés fokozatosan kiszorítja az eddig megszokott és Magyarországon is leginkább használt *compliance* kifejezést.

2001-ben, a WHO *adherence* témában összehívott tanácskozásán elfogadott definíció szerint az *adherence* „az a mérték, amennyire a beteg követi az orvosi utasításokat” [24]. Ebben a definícióban az „orvosi” és az „utasítás” kifejezés nem fed le a meghatározni kívánt fogalmat, hiszen krónikus betegségek esetében a beteg egészségügyi ellátása több szereplős, illetve az utasítás megnevezés magába foglalja, hogy a beteg passzívan követi az orvos irányítását. Továbbá az *adherence* a személy több magatartási szokásáról is tájékoztat. Ilyen az orvosi vizitre való járás, a gyógyszerkiváltás, a gyógyszerbevitel, a szűréseken való részvétel, az életvitel (pl. higiéné, dohányzás, alkoholfogyasztás, étkezés, fizikai aktivitás). Ezért a WHO Haynes és Rand munkáira alapozva [25, 26] újrafogalmazta az előzőekben ismertetett definíciót. Eszerint az *adherence* az egyén egészségügyi szakemberrel egyeztetett ajánlásoknak megfelelő viselkedése a gyógyszer-szedés, diéta és az életmódváltozás területén. A WHO az *adherence* *compliance*-hez viszonyított különbségként a beteg egyetértésével történő ajánlások követését emelte ki.

A gyógyszer-szedéssel kapcsolatban a külföldi utilizációs irodalomban további, a beteg-együtműködés

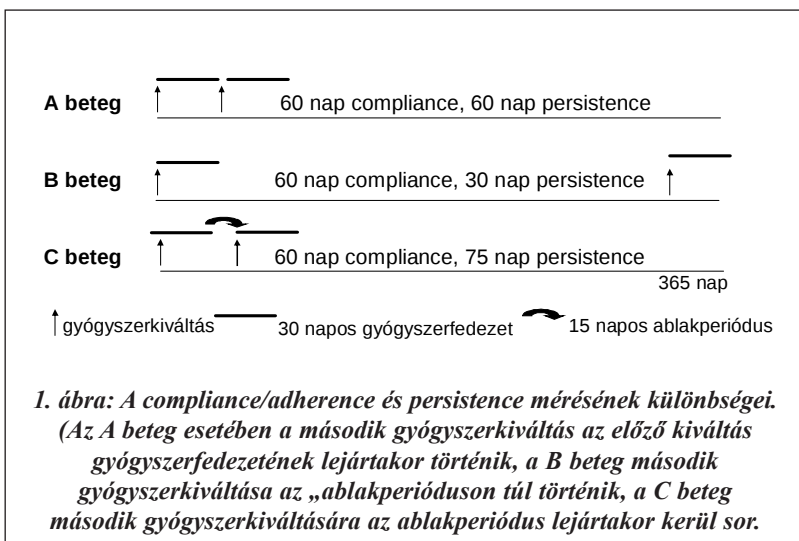
mértékét jellemző fogalmakat is alkalmaznak. Erre azért van szükség, mert arra a kérdésre, hogy milyen mértékben követi a beteg az előírt gyógyszeres terápiát, nem lehet egyszerűen válaszolni. Mennyit vesz be az előírt gyógyszerből? Milyen gyakorisággal? Milyen időközönként? Felhagy-e a gyógyszer-szedéssel? Tart-e hosszabb-rövidebb szüneteket? Ezekből a kérdésekből is látszik, hogy a gyógyszeres terápiának legalább két dimenziója van: a dózis és az idő. A következő fogalmak pontosan ezt hivatottak tisztázni. Ilyen fogalom a *compliance/adherence* (attól függően, hogy a beteggel egyetértésben történik-e a terápia), a *gyógyszerkiváltási arány* (*Medication Possession Ratio: MPR*), a *napi gyógyszerelési együtműködés* (*Daily Medication Adherence: DMA*), a *persistence* és a *discontinuation* (terápia abbahagyás). Sajnos ezen definíciók használata nem egységes és többnyire az adott vizsgálat leírásából következtethetünk a ténylegesen alkalmazott definícióra.

A *compliance/adherence* a beteg által az adott időszak alatt kiváltott/beszedett gyógyszerek és a betegnek az adott időszak alatt felírandó gyógyszerek aránya. Ha a beteg nem váltja ki a gyógyszereit, elsődleges *non-compliance/adherence*-ről beszélhetünk. Az irodalom nem egységes abban, hogy a *non-compliance/non-adherence* határát hol húzza meg. Vannak vizsgálatok, ahol ez a felírt gyógyszer-mennyiség 80 illetve 90%-a, de ettől megengedőbb arányok is előfordulnak. A *gyógyszerkiváltási arány* is erről tájékoztat, csak ilyenkor a teljes gyógyszerellátású napok számát az adott időszak napjainak számával osztjuk.

A *napi gyógyszerelési együtműködésnél* az első és utolsó gyógyszerkiváltás közti időtartam alatt kiváltott gyógyszer-mennyiségből kiszámítjuk, hogy ez hány napra volt elegendő, majd ennek értékét osztjuk az első és utolsó kiváltás közti időtartammal.

A *persistence* (*perzisztencia* = *terápia folytonosság*) a megszakítás nélküli folyamatos terápiát jelenti, azaz azt is figyelembe veszi, hogy milyen időpontban történt a gyógyszer kiváltása. A *perzisztencia* számításához egy ún. ablak periódust is figyelembe kell venni, amit általában a beteg által kiváltott gyógyszer-mennyiségből számítható napok felében határoznak meg. Ha a gyógyszerellátással lefedett időszak vagy az utolsó napi gyógyszeradagtól számítandó ablakperiódus alatt történik meg az ismételt gyógyszerkiváltás, a beteg még *perzisztensnek* számít. De ha már egyszer a beteg ezen ablakperiódus időtartamát meghaladva váltotta ki a gyógyszert, a továbbiakban nem *perzisztens*. Így a *perzisztens* napok száma megadható a vizsgált napok százalékában, illetve aszerint, hogy az adott időpontban a betegek hány százaléka volt még *perzisztens*. A definícióból adódik, hogy a *perzisztencia* % és a *perzisztens* nap-szám általában kisebb, mint a *compliance* érték.

A *perzisztencia* számos vizsgálatban alkalmazott további megközelítési módja, hogy a vizsgálat meg-



kezdésétől számított adott időpontokban megnézzük: a beteg szedte-e még a gyógyszert, azaz van-e az adott dátumot meghaladó gyógyszerkiváltása. Az előbb említett perzisztencia-kritériumot úgy is szigorítják, hogy ezen időtartamon belül csak az a beteg számít perzisztensnek, akinek az adott időtartamon belüli gyógyszerkiváltása meghaladta a vizsgálatban támasztott értéket, azaz adherens volt. Az ablakperiódussal számított perzisztencia és a hagyományos compliance/adherence számítás közötti különbséget mutatja be az **1. ábra**.

A *discontinuation* (terápia abbahagyás) alatt a felírt gyógyszeres terápia végleges, beteg általi felfüggesztését értjük, ami a persistence-el mutat kapcsolatot.

Gyakran használják az ún. *inadvertent non-adherence* (laikus hipotézis) fogalmat is. Eszerint, a beteg saját meggyőződése szerint teljes mértékben betartja a terápiás ajánlásokat, azonban az általa feltételezettek, tájékoztatatlanság, ismerethiány miatt a gyakorlata nem egyezik az előírtakkal.

Az elektronikus gyógyszerbevitelt regisztráló vizsgálatokban az adherence/compliance mérésnél az alábbiakat vizsgálják: gyógyszerbeviteli (taking) adherence/compliance, rögzített gyógyszerbevételek száma/a felírt gyógyszerdózisok száma  $\times 100\%$ . Helyesen dozírozott (correct dosing) adherence/compliance azon

napok száma, amelyeken javallt mennyiségű gyógyszert vett be a beteg/az összes terápiás napok száma  $\times 100\%$ . Helyes időben szedett (timing) adherence/compliance vizsgálatok az azt nézzük, hogy a gyógyszer farmakokinetikájából adódó időtartamon belül (pl.: 12 óra  $\pm 25\%$ ) hány esetben történt meg a gyógyszerbevitel. Ezt a számot osztjuk a vizsgált időtartam alatt optimálisan beszedendő dózisok számával.

### Az adherence mérésének lehetőségei

Ahhoz, hogy a betegek adherence-ét fokozni lehessen, szükséges lenne, hogy adekvát mérési lehetőségekkel rendelkezünk. Azonban az adherence értékek mérésének nincs „aranystandardja” [27]. Az adherence mérésére az alábbi technikák választhatóak:

- közvetlen megkérdezés (beteg, egészségügyi személyzet),
- kérdőíves felmérés,
- tabletta számlálás,
- elektronikus gyógyszerbevitel monitorozás (Medication Event Monitoring System: MEMS),
- betegkártyák, gyógyszerári adatbázisok elemzése,
- biokémiai mérések.

DiMatteo 2004-ben megjelent publikációjában az 1948–1998 közötti időszakra kiterjedően végezte el a beteggyüttműködő-készséggel foglalkozó angol nyelvű cikkek szisztematikus áttekintését. Az elvégzett meta-analízis bevonási feltételeinek 569 cikk felelt meg és az egyes mérési típusokba a szerző 513 vizsgálatot sorolt be. Az eredmények megoszlását az **I. táblázat** foglalja össze [21].

A különböző mérési lehetőségek közül az előnyök és hátrányok mérlegelésével választható ki az adott vizsgálatnak leginkább megfelelő módszer. A tapasztalatok szerint az egészségügyi személyzet általában a

beteg adherence értékeit túlértékeli [28]. Hasonlóan pozitív irányban tévednek a betegek is [29]. A kérdőíves felmérések ugyan könnyen, gyorsan és olcsón kivitelezhetőek, de szintén szubjektív tényezők befolyásolhatják az eredményt. A kérdőíves mód-

**I. táblázat**  
**Az adherence értékek megoszlása az elvégzett vizsgálatok típusa szerint**

| Az adherence mérés technikája               | Vizsgálatok száma | Átlagos adherence érték | Konfidencia intervallum |
|---------------------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| Gyógyszerszámlálás                          | 127               | 85,1                    | 82,4–87,6               |
| Biokémiai vizsgálat                         | 50                | 72,9                    | 65,5–79,8               |
| Betegkártya, gyógyszerári adatbázis elemzés | 145               | 72,6                    | 69,3–79,0               |
| Önkitöltős kérdőíves felmérések             | 131               | 71,8                    | 68,3–75,4               |
| Közvetett megkérdezés (családtag, orvos)    | 28                | 66,6                    | 57,5–86,7               |
| Elektronikus monitorozás                    | 32                | 69,0                    | 61,7–75,9               |

szerrel azonban a beteg tulajdonságai is részletesen felmérhetők. A beteg által be nem vett gyógyszerek (tabletták) számolása nem tartalmaz szubjektív elemeket, azonban az esetek nagy részében az adherence túlértékeléshez vezet és nem kapunk pontos képet a gyógyszerelési adherence szempontjából fontos bevétel időpontjáról és a bevett dózis nagyságáról sem [30]. A bevétel időpontjáról is tájékoztatást adhat az elektronikus gyógyszerbevitel monitorozás, ennek alapján az így mért adherence értékek kedvezőtlenebbek. A gyógyszeres adatbázisokat hasznosító felmérések előnye, hogy nagyszámú betegadat feldolgozására van lehetőség, azonban kevesebb betegparaméter kezelhető, illetve az adatfelvétel és a feldolgozás között nagyobb

az időintervallum. A legpontosabb meghatározást a biokémiai vizsgálatok jelentik, de ez esetben sem zárható ki, hogy a beteg csak a vizsgálat elvégzése előtt szedi rendszeresen a gyógyszereket. Ugyancsak nehézséget jelent a jó és a rossz beteg-együttműködés határának megállapítása.

### *Adherence vizsgálatok eredményei*

DiMatteo publikációja a WHO jelentésnél kedvezőbb képet mutat, mivel itt az átlagos adherence érték 75,2% volt. A vizsgálat beszámolt arról is, hogy az 1980 előtt végzett vizsgálatok (48 vizsgálat) eredményei szignifikánsan kisebb együttműködési eredményt mutattak (62,6%), mint az 1980 és 1998 közötti 491 vizsgálat (76,3%) [21]. Az adherence különböző területeivel foglalkozó publikációk értékeit a **II. táblázat** mutatja be.

A tanulmány a betegségek szerint is csoportosította az egyes vizsgálatok eredményeit (**III. táblázat**) [21].

Az eredmények szerint az egyes területek (gyógysze-

**II. táblázat**  
*Az elemzett vizsgálatok megoszlása az adott adherence terület szerint (elemzett vizsgálatok száma: 520)*

| A vizsgált adherence terület   | Vizsgálatok száma | Átlagos adherence érték | Konfidencia intervallum |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| Gyógyszerelés                  | 328               | 79,4                    | 77,4–81,4               |
| Szűrés                         | 9                 | 72,8                    | 49,9–90,4               |
| Fizikai aktivitás              | 13                | 72,0                    | 60,5–82,3               |
| Egészséges életmód             | 88                | 69,7                    | 65,5–73,5               |
| Konzultációkon való megjelenés | 57                | 65,9                    | 60,8–70,7               |
| Diéta                          | 25                | 59,3                    | 49,6–70,3               |

**III. táblázat**  
*Az adherence értékek megoszlása betegségek szerint (elemzett vizsgálatok száma: 482)*

| A vizsgált adherence terület    | Vizsgálatok száma adherence érték | Átlagos intervallum | Konfidencia |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------|
| HIV/AIDS                        | 8                                 | 88,3                | 78,9–95,2   |
| Arthritis                       | 22                                | 81,2                | 71,9–89,0   |
| Gasztrointesztinális betegségek | 42                                | 80,4                | 73,9–86,2   |
| Daganatos betegségek            | 65                                | 79,1                | 75,9–84,2   |
| Epilepszia                      | 9                                 | 78,4                | 52,4–95,7   |
| Nemi és húgyúti betegségek      | 17                                | 77,0                | 65,4–86,9   |
| Bőrgyógyászati betegségek       | 11                                | 76,9                | 66,5–85,9   |
| Kardiovaszkuláris betegségek    | 129                               | 76,6                | 73,4–79,8   |
| Fül-orr-gégészeti betegségek    | 30                                | 76,1                | 68,6–82,8   |
| Fertőzések                      | 34                                | 74,0                | 67,5–80,0   |
| Szemészeti megbetegedések       | 15                                | 72,6                | 61,8–82,3   |
| Végállapotú vesebetegség        | 20                                | 70,0                | 56,8–81,6   |
| Légúti megbetegedések           | 41                                | 68,8                | 61,1–76,2   |
| Diabetes                        | 23                                | 67,5                | 58,5–75,8   |
| Alvászavarok                    | 16                                | 65,5                | 54,3–75,8   |

relés, fizikai aktivitás stb.) között jelentős különbségek vannak. Míg a gyógyszerelés vonatkozásában közel 80%-os együttműködésről beszélhetünk, addig ez már a diéta esetében alig haladja meg az 50%-ot. Ugyancsak erőteljesen befolyásolja ezt a betegség típusa is, hiszen a nagy fájdalommal járó betegségek esetében (arthritis, daganatos betegségek) magasabb a beteg-együttműködés, mint ún. néma betegségekénél (magasvérnyomás, diabetes).

Három, népegészségügyi szempontból fontos területen (légúti betegségek, kardiovaszkuláris betegségek, diabetes) az 1999–2006. február közötti összefoglaló irodalmat áttekintve, a következő fontosabb adatok találhatóak. Bender 2002-es összefoglaló tanulmányában arról számol be, hogy az asztmás gyerekek esetében az adherence értéke gyakran nem éri el az 50%-ot. Hasonló adatokat kaptak felnőttek esetében is [31, 32]. Ugyancsak asztmás gyerekek együttműködési készségét vizsgálta Bender 2000-ben és 4 adherence vizsgálati lehetőséget hasonlított össze, melyre az alábbi adatokat kapta:

– anyai beszámoló – 89%,

- gyermek elmondása – 81%,
- doboz töltetsúly mérés – 69%,
- elektronikus adagbevitel számolás – 52% [33].

Habár a magas vérnyomás kezelésére számos modern szer áll rendelkezésünkre, felmérések szerint mégis csak a betegek 31%-ának kontrollált a vérnyomása [34]. *Colin* 15.000 beteg antihipertenzív gyógyszer szedését vizsgálva megállapította, hogy a betegek 43%-a a terápia kezdete után négy évvel semmilyen antihipertenzív gyógyszert sem szed [35]. *Wogen* vizsgálatai szerint a valsartant a betegek 63%-a szedte 1 év után, míg ugyanez az arány amlodipin-nél 53%, lisinoprilnél 50% volt [36]. Egy másik, az Egyesült Államokban készített vizsgálat szerint 1 évvel a terápia megkezdése után a betegek 62%-a szedte az ACE gátlókat, 54%-a a kalcium-csatorna blokkolókat, 42%-a a diuretikumokat. Ugyanez az arány a terápia megkezdése utáni négy évben még kedvezőtlenebbül alakult: ACE gátlók – 47%, kalcium-csatorna-blokkolók –

42%, diuretikumok – 18% [35]. *Lerman* 2005-ben publikált tanulmánya szerint az orális antidiabetikumok esetében az adherence értékek 36–93% közötti, míg a perzisztencia értékek – 6–20 hónapos időtartamot tekintve – 16–80% között változnak [37].

\*\*\*

A II. részben az adherence-t befolyásoló tényezőket és az adherence magatartási hátterét ismertetjük.

#### FELHASZNÁLT ÉS AJÁNLOTT IRODALOM

Az 1–37. sz. irodalom az MGYT honlapjáról ([www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu)) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

B. Hankó: *The actual question of adherence. Part I.*

*Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,  
Budapest, Hőgyes Endre u. 7. – 1092*

### ELŐZETES HÍRADÁS

A Gyógyszeranalitikai Szakosztály és a Gyógyszertechnológiai Szakosztály  
közös előadóülést rendez

#### a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvről

**2006. november 27-én hétfőn 13.30 órakor**  
az Országos Gyógyszerészeti Intézetben.

A tervezett előadások bemutatják a Ph.Hg.VIII. szerkezetét, általános, analitikai és technológiai újdonságait és a hatályba lépése nyomán szükségessé váló teendőket.

Érintik az ipari kollégák számára érdekes újabb módosításokat is.

A részletes programot és a jelentkezés módját a novemberi lapszámban tesszük közzé.

Várjuk az érdeklődőket!

*Takácsné dr. Novák Krisztina*  
a Gyógyszeranalitikai Szakosztály elnöke

*Dr. Dévay Attila*  
a Gyógyszertechnológiai Szakosztály elnöke