

A 2-es típusú diabetes antihyperglykaemiás kezelésének alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei

Jermendy György dr.¹ ■ Kiss Zoltán dr.² ■ Rokszin György dr.³
Abonyi-Tóth Zsolt^{3, 4} ■ Wittmann István dr.² ■ Kempler Péter dr.⁵

¹Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs

³RxTarget Kft., Szolnok

⁴Szent István Egyetem, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) kezelése terén új antidiabetikumok váltak elérhetőkké. A vizsgálat célja az volt, hogy felmérjük a 2TDM gyógyszeres kezelési szokásainak változását 2001–2014 között. A vizsgálatot az Országos Egészségügyi Pénztár adatbázisának elemzésével végeztük. Az újonnan felismert 2TDM éves előfordulása 75 700 esetről 33 700 esetre csökkent. A 2TDM prevalenciája fokozatosan emelkedett, majd később stagnáló jellegűvé vált (2014-ben 727 000 eset). A szulfonilurea-monoterápia gyakorisága 64%-ról 35%-ra csökkent, a metformin-monoterápia gyakorisága 19%-ról 42%-ra nőtt. Gyógyszeres kezelés szükségessége esetén 2014-ben a metformin volt a leggyakrabban választott első készítmény (66%), ezt követte a szulfonilureák választása (16%). Első alkalommal DPP-4-gátlót 20 362 beteg, GLP-1-mimetikumot pedig 4996 beteg kapott 2014-ben. Öt évvel a szulfonilureakezelés megkezdése után (2010–2014 között) metforminra gyakrabban volt szükség második szerként (39,0%), mint a szulfonilureára öt évvel a metforminkezelés megkezdése után (22,9%). Az antidiabetikumok felírási szokásai az évek során megváltoztak, követve a szakmai irányelvek ajánlásait. Várható, hogy a terápiás szokások a közeljövőben tovább módosulnak.

Orv Hetil. 2017; 158(20): 770–778.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, 2-es típusú diabetes, antidiabetikum-terápia, adatbázis-elemzés

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

In the last couple of years, significant developments in antidiabetic treatment have influenced the pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The aim of this study was to analyze the changes in prescribing patterns of glucose-lowering drugs for T2DM patients in Hungary between 2001 and 2014. The number of patients with newly diagnosed T2DM decreased from 75,700 (2001) to 33,700 (2014), while prevalent T2DM cases continuously increased and plateaued in 2014 with a number of registered patients of 727,000. Sulfonilurea-monotherapy decreased from 64% to 35% while metformin-monotherapy increased from 19% to 42% in this period. The most frequently used drug at first treatment initiation was metformin (66%) and sulfonilurea (16%) as monotherapy in

2014. DPP4-inhibitors were newly administered in 20,362 cases while GLP1-mimetics were newly used by 4,996 patients in 2014. Five years later after initiating sulfonyleurea therapy between 2010 and 2014, metformin was more frequently used as second drug (39%) than sulfonyleurea in patients with previous metformin treatment (22.9%). The prescribing patterns of glucose-lowering drugs have changed over time in accordance with new guidelines. Further changes in prescribing habits can be expected in the near future.

Keywords: diabetes mellitus, type 2 diabetes, antidiabetic treatment, database analysis

Jermendy Gy, Kiss Z, Rokszi Gy, Abonyi-Tóth Zs, Wittmann I, Kempler P. [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(20): 770–778.

(Beérkezett: 2017. március 16.; elfogadva: 2017. április 13.)

Rövidítések

2TDM = 2-es típusú diabetes mellitus; DPP-4 = dipeptidilpeptidáz-4; GFR = glomeruláris filtrációs ráta; GLP-1 = glukagon-szerű peptid-1; IDF = (International Diabetes Federation) Nemzetközi Diabetes Szövetség; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; SGLT-2 = nátrium-glükóz kotranszporter-2; taj = társadalombiztosítási azonosító jel

A 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) előfordulásának alakulása világméretben gondot jelent [1]. Az IDF (International Diabetes Federation – Nemzetközi Diabetes Szövetség) időről időre megjelentetett kiadványában (Diabetes Atlas) régióként külön-külön, majd összesítve is megadják az adott évben ismert cukorbeteg számát, és a trendek alapján előrenyúló becslést is közzé tesznek. A legutolsó kiadvány szerint a 20–79 év közötti cukorbetegek száma a világon 2015-ben 415 millió volt, s ez a szám 2040-re várhatóan 642 millióra emelkedik [2]. A betegek döntő többsége (90–95%-a) 2TDM-ben szenved. Hazai, különböző módszerekkel végzett felmérések is a diabetes növekvő gyakoriságáról tudósítottak a közelmúltban [3, 4]. Az egyre nagyobb számú, 2TDM-ben szenvedő cukorbeteg ellátása komoly kihívást jelent az egészségügy szereplőin és az egész társadalom számára.

Az élettani-kóreltani ismeretek bővülése és a gyógyszeripar lankadatlan érdeklődése folytán az elmúlt másfél-két évtizedben az antidiabetikus terápia lehetőségei számottevően gyarapodtak. Különösen a 2TDM kezelésére regisztrált készítmények tárháza bővült: új hatástani csoportok jelentek meg, az adott hatástani csoporton belül a készítmények száma is szaporodott, elérhetőkké váltak különböző hatástani csoportok képviselőinek fix kombinációi is [5, 6]. A hazai gyógyszerellátási lehetőségek minimális idővesztéssel követték a nemzetközi trendeket, ez adódott abból is, hogy az új készítmények regisztrálása az Európai Unióban központilag történik. Megújultak a nemzetközi és hazai szakmai irányelvek is, kijelölve az új gyógyszerek helyét a terápiás algoritmusban [7, 8]. A 2TDM kezelési gyakorlata és a terápiás szokások hazánkban szintén átrendeződtek, ez tetten érhető a napi klinikai gyakorlatban is. A bekövetkezett vál-

tozásokról összesített, megbízható, számszerű adatok azonban eddig nem álltak rendelkezésre.

A jelenlegi dolgozatban az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisának arról a vizsgálatáról számolunk be, amelynek során a 2TDM-ben használatos antihyperglykaemiás kezelésben bekövetkezett változásokat közel másfél évtizedre terjedően, évenkénti bontásban, összesítve elemeztük.

Módszer

Az OEP adatbázis-elemzésének célját és módszertanát az *Orvosi Hetilap* hasábjain korábban már közöltük [9]. Röviden: Az OEP számítógépes adatbázisából – előzetes engedély (OEP-engedély száma: 44-P-212/2014) alapján – az adott vizsgálati célnak megfelelően lekérdezéseket fogalmaztunk meg. A kapott anonim adatokat értékeltük, s további pontosítás szükségessége esetén kiegészítő lekérdezés lehetőségével éltünk. A 2001–2014 közötti periódus adatait közöljük, a 2000. évet előszűrési évnak tekintettük. Azokat a tájszámmal rendelkező betegeket vizsgáltuk, akik 2000. január 1. és 2014. október 30. között társadalombiztosítási támogatással, közforgalmú gyógyszerterápiában legalább egy alkalommal antidiabetikumot (orális antidiabetikumot, inzulint; ATC A10 osztály) váltottak ki. Kizárási kritériumok alkalmazása után egy hierarchikus feltételrendszer alapján állapítottuk meg az 1-es és 2-es típusú diabetes kórisméjét. A fontosabb klinikai-epidemiológiai jellemzőket (incidencia, prevalencia) és a költségek alakulását külön dolgozatban már közöltük [10]. A korábbi publikációból jelenleg csak az incidencia és a prevalencia adatait tüntetjük fel annak érdekében, hogy a terápiás szokást jellemző felhasználási arányszámok értelmezhetőek legyenek a betegszám ismeretében.

Az OEP-adatbázisban a társadalombiztosítási támogatással gyógyszerterápiában kiváltott készítmények forgalma szerepel, a hozzárendelt tájszámmal (beteggel) együtt. A jelenlegi dolgozatban a 2-es típusú diabetes kezelésére használatos antidiabetikumok felhasználásának alakulását elemezzük. A betegszám (tájszámok összessége) az adott évben legalább egy alkalommal antidiabetikumot

kiváltó betegek száma, ez kevesebb, mint az adott év prevalenciaadata. (Ez adódott a definícióból, a részleteket illetően utalunk a módszertani közleményre [9].) Az alábbi elemzések eredményeit közöljük:

- Az egyes terápiás rezsimek alakulását 2001–2014 között az adott év összbetegszámára vonatkoztatva, százalékos előfordulásban, évenként tüntetjük fel. Ha egy beteg egy adott évben két különböző kezelésben részesült (terápiát váltott), akkor az a beteg az adott évben mindkét kezelési rendszernél szerepelt. Miután az év közben terápiát váltó betegek két (vagy több) terápiás csoportba kerültek, az egyes antidiabetikus kezelések százalékos előfordulásának összege meghaladhatta a 100%-ot, mert az éves betegszám értelemszerűen mindig azonos volt. Noha összesen 34 monoterápiás és kombinációs kezelési változat előfordulásának adata rendelkezésünkre állt, a könnyebb áttekinthetőség és a gyakorlati vonatkozások miatt a dolgozatban csak a klinikailag legfontosabb és/vagy leggyakoribb monoterápiák és kombinációs kezelések alakulását tüntetjük fel. Az alfa-glükózidáz-gátló akarbóz, a glinidek (repaglinid, nateglinid), a tiazolidinonok (glitazonok: pioglitazon, roziglitazon [utóbbi csak 2008-ig volt forgalomban]) és a buformin a könnyebb áttekinthetőség érdekében összevontan (monoterápiában vagy kombinációban adva) szerepelnek.
- Külön elemeztük az elsőként felírt antidiabetikus kezelési rendszerek alakulását 2001–2014 között.
- Az egyes terápiás csoportok (metformin, szulfonilurea, inzulin, GLP-1-mimetikum, DPP-4-gátló) első megjelenésekor a monoterápiás felhasználás mellett vizsgáltuk a kombinációs kezelési formákban való megjelenésüket is. Ennek az elemzésnek csak a 2014-ben nyert adatait közöljük, miután elsősorban az új antidiabetikumok választásának körülményeiről kívántunk adatokat nyerni.
- A 2010–2014 közötti periódusban vizsgáltuk azt is, hogy a betegek kezdő metformin- és szulfonilurea-monoterápiája után mennyi idő telik el a következő terápia megkezdéséig. Ezt túlélési görbék elemzésével értékeltük, amely során a metformin-, illetve szulfonilurea-monoterápia kezdő időpontjától kezdve meghatároztuk a betegek azon százalékát, akik az adott második készítményt még nem kapták meg.

A jelenleg (2017-ben) használatos antidiabetikum-csoportok között a felmérésben nem elemeztük az SGLT-2-gátló készítményeket, mert forgalomba kerülésük és a tanulmány zárása között csak minimális idő telt el, így az esetszám nem volt alkalmas részletes feldolgozásra.

Eredmények

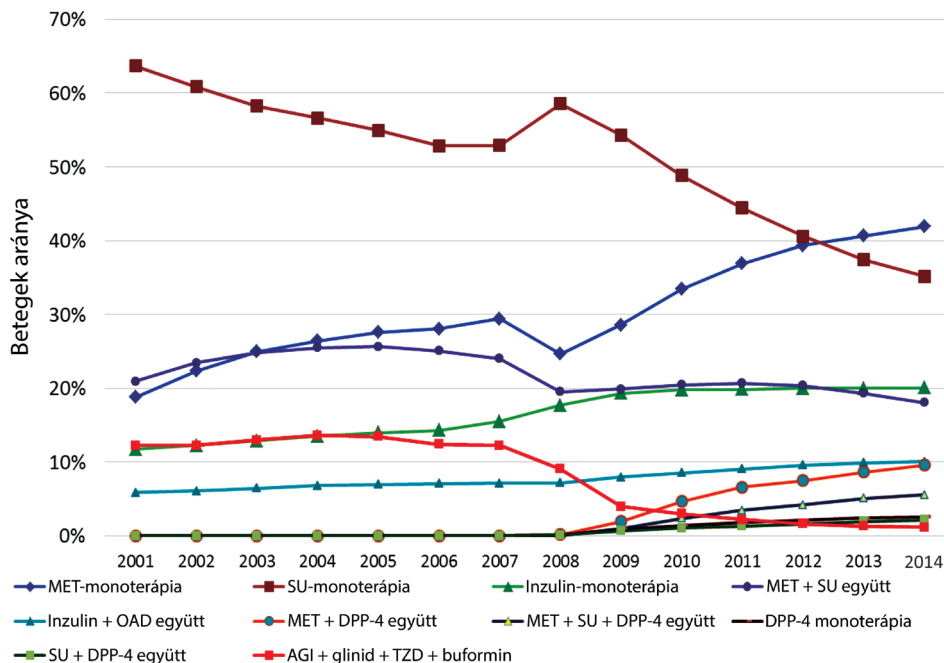
A 2TDM prevalenciája 2001–2014 között fokozatosan nőtt, a növekedés üteme azonban az utóbbi négy-öt évben lassult, stagnált (1. táblázat). A cukorbetegség kormegoszlásából kiderült, hogy az évek során az idősebb

(60 év feletti) korosztály részaránya fokozatosan nőtt. A teljes lakosságon belüli előfordulási arányt a 2011-es évre vonatkoztatva tudtuk meghatározni (az ekkor végzett népszámlálási adatokat használva). Így 2011-ben a 2TDM-ben szenvedők életkori dekádok részaránya a teljes lakosságon belül az életkor növekedésével összefüggésben fokozatosan nőtt, a 61–70 év közöttiek esetében 19,0%, a 70 év feletti között 20,0% volt, azaz minden ötödik 60 év feletti állampolgár 2011-ben manifeszt és gyógyszeres kezelést igénylő diabetesben szenvedett [10]. Az újonnan diagnosztizált (új esetként az adatbázisban megjelenő) 2TDM-esetek száma 2001–2014 között csökkent (75 700 betegről 33 700 betegre), a csökkenés mértéke (42 000) a kiindulási érték 55,5%-a (1. táblázat) [10].

Az antidiabetikumot kiváltó, 2TDM-ben szenvedő cukorbeteg teljes kohorszában a legfontosabb monoterápiás és kombinációs kezelések változását az 1. ábra tünteti fel. A metformin-monoterápia aránya fokozatosan nőtt, 2014-ben elérve a 42%-os gyakoriságot (2001-ben az arány 19% volt). A szulfonilurea-monoterápia fokozatosan csökkent a 2001-ben talált 64%-ról a 2014-ben megfigyelt 35%-ra. A metformin + szulfonilurea kettős kombináció alkalmazása szerényen csökkent (21%-ról 18%-ra). Az inzulin-monoterápia használata nőtt, 2014-ben a felhasználási arány 20% volt, az inzulin + orális antidiabetikum kombinációs kezelés szintén nőtt, az arány 2014-ben 10% volt. Markánsan előretört a 2008 óta elérhető DPP-4-gátlók csoportja, 2014-ben a felhasználási arány az egyes terápiás csoportokban az alábbi volt: metformin + DPP-4-gátló 10%, metformin + szulfonilurea + DPP-4-gátló hármas kombináció 6%, DPP-4-gátló monoterápiában 3%, szulfonilurea + DPP-4-gátló 2%.

1. táblázat | A 2-es típusú cukorbetegség (2TDM) gyakorisága (prevalenciája), az antidiabetikumot kiváltó betegek száma és az új esetek előfordulása (incidenciája) az OEP-adatbázis alapján 2001–2014 között (kerekítve)

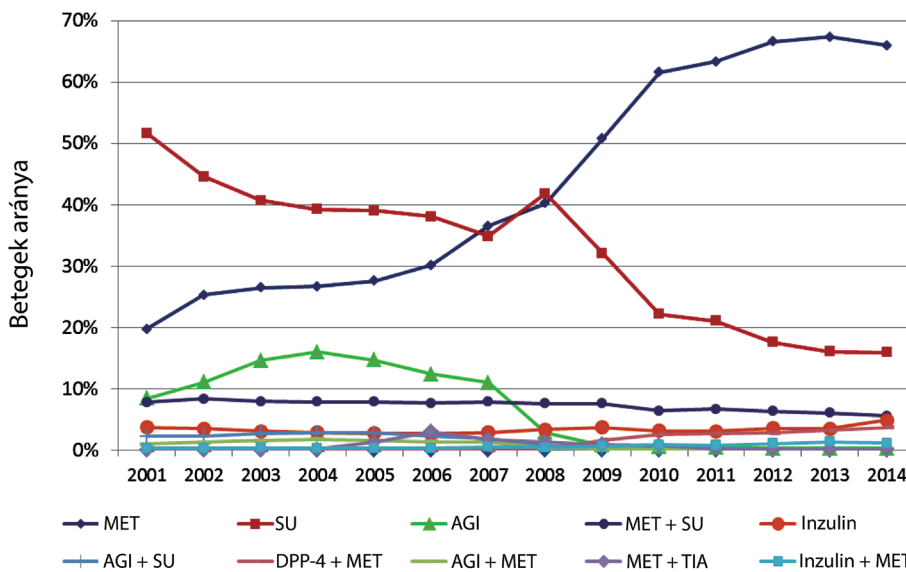
	Incidencia	Prevalencia	Antidiabetikumot kiváltó betegek száma
2001	75 700	423 000	377 000
2002	65 600	472 000	401 000
2003	64 800	518 000	429 000
2004	65 100	562 000	458 000
2005	63 700	603 000	488 000
2006	61 000	640 000	517 000
2007	45 500	661 000	519 000
2008	43 100	678 000	506 000
2009	42 900	694 000	503 000
2010	41 800	708 000	522 000
2011	39 700	719 000	541 000
2012	33 500	723 000	552 000
2013	29 900	723 000	557 000
2014	33 700	727 000	570 000



1. ábra

A legfontosabb monoterápiás és kombinációs kezelések változása az antidiabetikumot kiváltó 2-es típusú cukorbeteg teljes kohorszában 2001–2014 között

AGI = alfa-glükózidáz-gátló (akarbóz); DPP-4 = DPP-4-gátló; MET = metformin; MET + SU = metformin + szulfonilurea kombinált kezelés; OAD = orális antidiabetikum; SU = szulfonilurea; TZD = tiazolidindion



2. ábra

Az elsőként alkalmazott antidiabetikus kezelés megoszlásában bekövetkezett változások, a regiszterben újonnan megjelenő betegek körében

AGI = alfa-glükózidáz-gátló (akarbóz); DPP-4 = DPP-4-gátlók; MET = metformin; SU = szulfonilurea; TIA = tiazolidindionok

A GLP-1-mimetikumok 2010 óta érhetőek el, a felhasználás növekvő jellegű, de aránya egyelőre szerény (2014-ben metformin + GLP-1-mimetikum 1%, GLP-1-mimetikum monoterápiában 1%; az 1. ábrán nincsenek feltüntetve). Az alfa-glükózidáz-gátló (akarbóz), glinidek, glitazonok, buformin közös csoportjának aránya jelentősen csökkent, az akarbóz 2014-re erősen háttérbe szorult, a roziglitazon forgalmazása 2008-tól megszűnt,

a glinidek részaránya végig marginális volt, a buformin kiszorult a gyakorlatból.

Az elsőként alkalmazott antidiabetikus kezelés megoszlásában bekövetkezett változásokat (a regiszterben újonnan megjelenő betegeket) a 2. ábra szemlélteti. Míg 2001-ben a szulfonilurea-monoterápia volt az első helyen (51,6%) és a metformin-monoterápia szerepelt másodikként (19,7%), 2014-re jelentős változás következett

2. táblázat | Az egyes hatástani csoportokat első alkalommal használó betegek megoszlása a monoterápiás és kombinációs kezelési forma szerint 2014-ben

MET mono-terápiában és kombinációban	2014	SU mono-terápiában és kombinációban	2014	Inzulin mono-terápiában és kombinációban	2014	GLP-1 mono-terápiában és kombinációban	2014	DPP-4 mono-terápiában és kombinációban	2014					
Összesen	40 319	100%	Összesen	19 075	100%	Összesen	13 976	100%	Összesen	20 362	100%			
MET	29 790	74%	SU	9 901	52%	Inzulin	5 436	39%	GLP-1 + MET	1 318	26%	DPP-4 + MET	8 997	44%
MET + SU	5 828	14%	MET + SU	6 573	34%	Inzulin + MET	2 034	15%	GLP-1	901	18%	DPP-4 + MET + SU	6 412	31%
DPP-4 + MET	2 162	5%	DPP-4 + MET + SU	1 567	8%	Inzulin + SU	2 002	14%	GLP-1 + MET + SU	848	17%	DPP-4 + SU	2 275	11%
Inzulin + MET	1 104	3%	DPP-4 + SU	360	2%	Inzulin + MET + SU	1 777	13%	GLP-1 + SU	508	10%	DPP-4	1 509	7%
DPP-4 + MET + SU	809	2%	Inzulin + SU	182	1%	DPP-4 + inzulin + MET + SU	920	7%	DPP-4 + GLP-1 + MET + SU	449	9%	DPP-4 + inzulin + MET	209	1%
Inzulin + MET + SU	168	0%	Inzulin + MET + SU	155	1%	DPP-4 + inzulin + MET	542	4%	DPP-4 + GLP-1 + MET	438	9%	AGI + DPP-4 + MET + SU	186	1%
Egyéb	458	1%	Egyéb	337	2%	Egyéb	1 265	9%	Egyéb	534	11%	Egyéb	774	4%

AGI = alfa-glükózidáz-gátló (akarbóz); DPP-4 = DPP-4-gátló; GLP-1 = GLP-1-mimetikumok; MET = metformin; SU = szulfonilurea

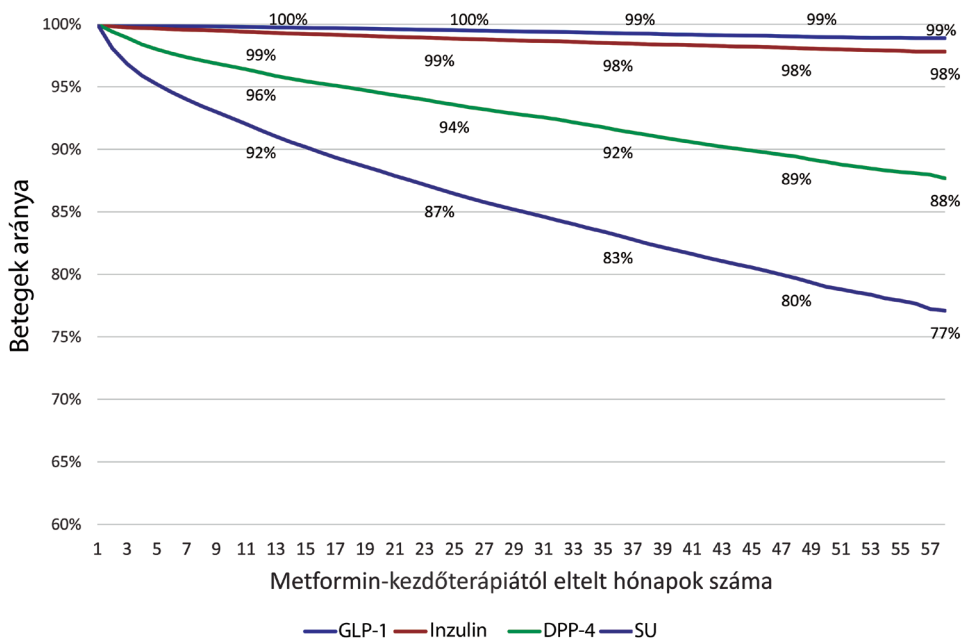
be: a metformin-monoterápia került az első helyre (66%), a szulfonilurea-monoterápia szerepel másodikként, nem túl nagy arányban (16%). Az inzulinnal vagy inzulin + metformin kombinációval kezdett kezelés néhány százalékban fordult elő, az alfa-glükózidáz-gátlóval (akarbózzal) folytatott kezelés aránya jelentéktelenné vált.

Az egyes antidiabetikum-csoportok első megjelenésének körülményeit (monoterápia, kombinációs kezelések sajátosságai) 2014-ben vizsgáltuk (2. táblázat). A metformint első alkalommal kiváltók körében (n = 40 319) a készítményt monoterápiaként 74%-ban használták a betegek, a leggyakoribb kombináció (14%) szulfonilureával történt. A szulfonilureát először szedők körében (n = 19 075) a készítményt monoterápiaként 52%-ban alkalmazták, a leggyakoribb kombináció (34%) metforminnal történt. Az inzulint először használók körében (n = 13 976) az adott készítményt önmagában a betegek 39%-a alkalmazta, az inzulin + metformin, az inzulin + szulfonilurea és az inzulin + metformin + szulfonilurea kombinációs kezelések aránya közel azonos (15%, 14%, 13%) volt. A GLP-1-mimetikumot először kapók körében (n = 4996) a leggyakoribb a GLP-1 + metformin kombináció volt (26%), a készítményt önmagában a felhasználók 18%-a, hármas kombináció tagjaként (GLP-1-mimetikum + metformin + szulfonilurea) pedig

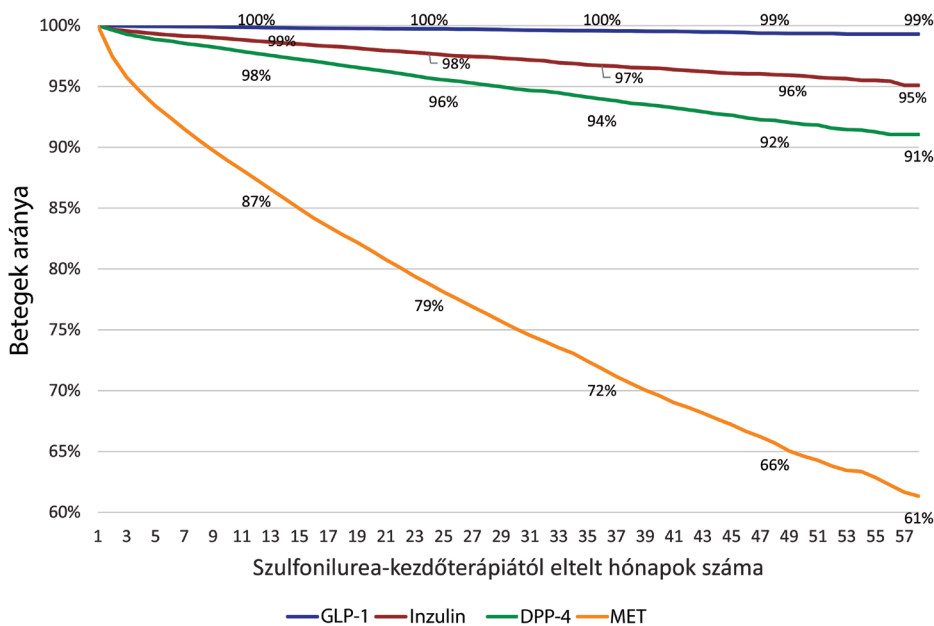
a betegek 17%-a kapta. A DPP-4-gátlókkal először kezelt betegek között (n = 20 362) a leggyakoribb a DPP-4-gátló + metformin kombináció volt (44%), amelyet sorrendben a DPP-4-gátló + metformin + szulfonilurea hármas kombináció (31%), majd a DPP-4-gátló + szulfonilurea kombináció követett (11%).

A második antidiabetikum metformin-monoterápia utáni indításának alakulását a 2010–2014 közötti 58 hónapban a 3. ábra szemlélteti. A kiindulási esetszám (kezdő terápiaként metformint kapók száma) 100 054 volt. A következő kezelésre való áttérés időbeni lefutása jelzi, hogy metformin-monoterápia után egy évvel a betegek 8%-a már szulfonilureát, 4%-uk DPP-4-gátlót, 1%-uk pedig inzulint kapott második szerként. A metformin-monoterápia megkezdése után közel öt évvel (pontosabban 58 hónappal) később a betegek 23%-a szulfonilurea, 12%-uk DPP-4-gátló és 2%-uk inzulinkezelésben részesült. A GLP-1-mimetikum előfordulási aránya második szerként 2014 végén 1% volt.

A második antidiabetikum szulfonilurea-monoterápia utáni indításának alakulását a 2010–2014 közötti 58 hónapban a 4. ábra szemlélteti. A kiindulási esetszám (kezdő terápiaként szulfonilureát kapók száma) 30 175 volt. A következő kezelésre való áttérés időbeni lefutása jelzi, hogy szulfonilurea-monoterápia után egy évvel a betegek 13%-a már metformint, 2%-uk DPP-4-gátlót, tovább-



3. ábra A második antidiabetikum megjelenésének időbeni alakulása metformin-monoterápiánál 2010–2014 között. (A függőleges tengelyen azon betegek aránya [%], akik az adott második készítményt még nem kapták meg)
 DPP-4 = DPP-4-gátlók; GLP-1 = GLP-1-mimetikum; SU = szulfonilurea



4. ábra A második antidiabetikum megjelenésének időbeni alakulása szulfonilurea-monoterápiánál 2010–2014 között (A függőleges tengelyen azon betegek aránya [%], akik az adott második készítményt még nem kapták meg)
 DPP-4 = DPP-4-gátlók; GLP-1 = GLP-1-mimetikum; MET = metformin

bi 1%-uk pedig inzulint kapott második szerként. A szulfonilurea-monoterápia megkezdése után közel öt évvel (pontosabban 58 hónappal) később a betegek 39%-a metformin-, 9%-uk DPP-4-gátló és 5%-uk inzulinkezelésben részesült. A GLP-1-mimetikum előfordulási aránya második szerként 2014 végén 1% volt.

Megbeszélés

A 2TDM kezelési jellegzetességei hazánkban 2001–2014 között megváltoztak: a szulfonilurea-monoterápia gyakorisága csökkent, a metformin-monoterápiáé nőtt, a DPP-4-gátlók a bevezetést követően (2008 után) egy-

re gyakrabban használt szerek lettek, a 2010-ben elérhetővé vált GLP-1-mimetikumok 2014-ben még csak szerény arányt képviseltek. Az akarbóz (alfa-glükozidáz-gátló) és a tiazolidindionok (rozigitazon, pioglitazon) használata minimális arányúvá vált, a glinidek alkalmazása mindig marginális volt, a buformin kiszorult a gyakorlatból. Mindezek a változások elsősorban az inkretintengelyen ható készítmények (DPP-4-gátlók, GLP-1-mimetikumok) megjelenésének és a velük szerzett jó tapasztalatoknak tulajdoníthatók [11], de a forgalom alakulását befolyásolta a rozigitazonnal kapcsolatos elmarasztaló tanulmány (2007) utáni gyógyszerkivonás is [12]. Az inzulinok felhasználási aránya nőtt, 2014-ben monoterápiaként 20%-ban, orális szerrel kombinálva 10%-ban használták a betegek.

Az elsőként választott antidiabetikum terén átrendezés következett be, 2014-ben gyógyszeres kezelés szükségessége esetén a metformin volt a leggyakrabban választott első készítmény (66%), ezt követte a szulfonilureák választása (16%). Nem vitatott módon a szakmai irányelvek a metformint javasolják első antidiabetikumként 2TDM-ben. A biguanidok használata ma már közel 60 évre tekint vissza, de a metforminnal kapcsolatban még napjainkban is leírtak újdonságokat, mind a hatásmechanizmus részleteit, mind klinikai vonatkozásokat illetően [13, 14]. További érdekesség, hogy az indikációk között a közelmúltban megjelent a praediabetes is. Széles körű alkalmazását elősegíti, hogy a készítmény nem drága, hazánkban már több generikum is elérhető. A renalis funkciók alakulását figyelemmel kell kísérni, bár a legújabb ajánlás szerint ma már csak a 30 ml/min/1,73 m² GFR-érték jelent kontraindikációt. Cardiovascularis biztonságosságáról a UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) és annak 10 éves utánkövetése szolgáltatott adatokat [15, 16], bár vannak, akik ezen megfigyelések meggyőző erejében kételkednek. Ismeretes, hogy kis arányban előfordulhat metforminintolerancia, de ennek mellékhatás-gyakorisága a dózis fokozatos emelésével mérsékelhető. Ugyancsak ritkábban fordul elő gastrointestinalis mellékhatás XR (extended release) készítmény esetén. A szulfonilureák viszonylagos visszaszorulásához a hypoglykaemizáló és testsúlynövelő tulajdonságuk is hozzájárult azon túlmenően, hogy a piacra kerülő új szerek (DPP-4-gátlók) ebben a vonatkozásban kedvezőbbnek bizonyultak [17]. Mindazonáltal szulfonilureát még minden bizonnyal sokáig fogunk használni, de érdemes az egyes készítmények eltérő tulajdonságai alapján differenciált szulfonilurea-terápiát folytatni [18]. A metformin előretörése és a szulfonilureák viszonylagos háttérbe szorítása számos országban (Amerikai Egyesült Államok, Egyesült Királyság, Dánia, Németország, Svédország, Görögország) megfigyelhető volt [19–25].

A metformint kivétel nélkül első szerként ajánlják a szakmai irányelvek, a betegek bizonyos hányada azonban mégsem ezt a készítményt kapja első antidiabetikumként [26]. Bár ilyen esetben természetesen fennállhat metfor-

minintolerancia vagy -kontraindikáció, hazai tapasztalat szerint az esetek jó részében nem erről van szó. Ugyanakkor jó lenne, ha a hazai támogatási rendszer elmozdulna abba az irányba, hogy tényleges metforminintolerancia vagy -kontraindikáció esetén ne csak szulfonilurea-készítményt vagy inzulint lehetne a betegeknek felírni társadalombiztosítási támogatással, mert ez az álláspont szakmailag nehezen védhető [27].

A DPP-4-gátlók elérhetősége (2008) után a terápiás szokások hazánkban fokozatosan megváltoztak. Ezt tükrözi, hogy 2014-ben a DPP-4-gátlót első alkalommal kapó betegek száma 20 362 volt, a készítményt leggyakrabban metforminnal kettős kombinációban (44%), majd metforminnal és szulfonilureával együtt adva hármas kombinációban (31%) alkalmazták (2. táblázat). A DPP-4-gátlók népszerűségét magyarázza, hogy *per os* adható, kellően hatékony készítményekről van szó, amelyek jól tolerálhatók és könnyen kombinálhatók metforminnal vagy más szerrel is. Nem véletlen, hogy a hazánkban forgalmazott öt DPP-4-gátlónak rövid időn belül megjelentek metforminnal fix kombinációjú kisserelése is. A DPP-4-gátlók több vonatkozásban előnnyel rendelkeznek a szulfonilureákhoz képest, noha mindkét hatástani csoport inzulinszekretagóg tulajdonságú [28]. A DPP-4-gátlók előretörését számos tanulmány igazolta az Egyesült Államokban és Európában egyaránt [19–22, 29, 30].

A 2010–2014 közötti periódusban azt találtuk, hogy öt évvel a kezelés megkezdése után metformint gyakrabban alkalmaztak második szerként szulfonilurea után (39,0%), mint szulfonilureát metforminterápia után (22,9%). Ez az adatunk más szóval azt jelenti, hogy kezdő szulfonilurea-terápia után időben hamarabb és nagyobb arányban van szükség a terápiában való továbblépésre, mint kezdő metforminterápia után. Ennek hátterében állhat az, hogy a szulfonilureák csak átmeneti javulást idéznek elő a glükózkontrollban, a kedvező hatás viszonylag rövid idő alatt megszűnik, ahogy ezt több megfigyelés kapcsán leírták [5, 31]. Ugyanakkor adatbázis-elemzés alapján mások azt is dokumentálták, hogy metformin-kezdőterápia után – más készítményekhez viszonyítva – a kezelés intenzifikálására ritkábban volt szükség [19].

A terápiás gyakorlatot természetesen befolyásolja az adott gyógyszerek támogatása is. Bár hazánkban a 2TDM kezelésére használatos új, orális és nem inzulintermészetű injektábilis készítmények egyaránt 70%-os támogatásban részesülnek, eltérő árak folytán különböző mértékű anyagi terhet jelentenek a betegek számára. E ténynek szerepe lehet abban, hogy a 2010-ben piacra került GLP-1-mimetikumok felhasználási részaránya 2014-ben csak 2% volt.

Az új antidiabetikumok cardiovascularis biztonságossága napjainkban az érdeklődés előterében áll. Az eddig befejezett hét randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat négy esetben noninferioritást, három esetben pedig superioritást igazolt [32]. Nyilvánvaló, hogy ez a tény komoly mérlegelési körülmény, miután 2TDM-ben gyak-

ran észlelhető atheroscleroticus eredetű érbetegség, olykor súlyos klinikummal társulva. Tulajdonképpen a terápiás szokások bizonyos átrendeződésének hátterében a roziglitazonnal kapcsolatban 2007-ben leírt cardiovascularis biztonságossági aggály és az azt követő gyógyszerkivonás is állhatott [30].

A felhasználást, terápiás szokást szemléltető görbén (1. ábra) 2008 táján kis megtöretés észlelhető. Ez összefügghet az előzőekben említett roziglitazonkivonással, de hazai speciális körülmény volt 2007-ben a vizitdíj bevezetése, ami visszavethette a diabetológusokhoz való fordulást. Ennek következménye lehetett, hogy a háziorvosok által szabadon rendelhető készítmények (szulfonilureák) átmenetileg ismét előtérbe kerültek.

Az inzulinterápia továbbra is – orális szer mellett vagy teljes inzulinkezelési rendszerben – a 2TDM elfogadott kezelési módja [33], ezt a tényt megerősíti a kezelés 2001–2014 között megfigyelt növekvő aránya. Hasonló trendet figyeltek meg Svédországban is [24].

Adataink jelzik, hogy hazánkban egyes készítmények, illetve hatástani csoportok (az alfa-glükózidáz-gátló akarbóz, a buformin, illetve a tiazolidindionok) jelentősen visszaestek, míg mások (glinidek) az egész vizsgált periódusban végig marginális szinten szerepeltek. Az akarbóz hazánkban mintegy két évtizeddel ezelőtt népszerű volt, de részben gyenge glykaemiás hatékonysága, kellemetlen mellékhatása és az új készítmények megjelenése folytán a terápiás gyakorlatból fokozatosan kiszorult. A tiazolidindionok csoportjának a roziglitazonnal kapcsolatos események nem tettek jót, ma ezen csoporton belül csak a pioglitazont használjuk – nem túl nagy arányban. A prandialis vércukor-szabályozóként nyilván tartott glinidek – érdekes módon – hazánkban sohasem kerültek be igazán a klinikai gyakorlatba, ehhez a tényhez hozzájárulhatott az is, hogy ezt a forgalmazó cégek nem is szorgalmazták. A metformin megjelenése után a buformin használata korszerűtlenné vált.

Eredményeinket adatbázis-elemzés során nyertük. Jól ismert, hogy az adatbázis-elemzéseknek elkerülhetetlen, a vizsgálat jellegéből adódó sajátosságai, korlátai vannak (ezeket a módszertani közleményben számba vettük [9]). E helyen szeretnénk kiemelni, hogy a gyógyszerválasztás, -módosítás vagy -elhagyás klinikai körülményeiről (diabetestartam, glykaemiás kontroll stb.) az adatbázis nem szolgáltatott adatokat, az eredményeket ennek ismeretében szabad csak értékelni. Ezt szem előtt tartva azonban érdemes vizsgálatunk újdonságára felhívni a figyelmet: közleményünk a 2TDM antidiabetikus kezelési sajátosságait feltáró, közel másfél évtizedet felölelő, első, teljes körű, OEP-adatbázison alapuló vizsgálat eredményeit tartalmazza.

Következtetés

Megállapítható, hogy az antidiabetikumok felírásai szokásai az évek során – összhangban a tudomány és a kutatás új eredményeivel – megváltoztak, követve a szakmai

irányelvek ajánlásait. A hazai terápiás szokások alakulása hasonló jellegű volt az Európa több országában leírt átrendeződésekhez, ennek alapjául azt szolgálta, hogy az új készítmények az Európai Unió közös érvényű regisztrálását követően hazánkban igen rövid időn belül elérhetőkké váltak. Az antidiabetikumokkal kapcsolatos gyógyszeripari és klinikai kutatások igen intenzívek, a gyógyszeripar érdeklődése nem csökken napjainkban sem. Mindez előrevetíti, hogy 2TDM-ben a napjainkra jellemző terápiás gyakorlat a közeljövőben tovább változhat.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: J. Gy.: Az adatok értékelése, interpretálása, a kézirat első változatának elkészítése, majd véglegesítése. K. P., K. Z., W. I.: A kézirat átnézése, szövegezése. A-T. Zs., R. Gy.: Az adatbázis-elemzés kivitelezése, az eredmények értelmezése, a kézirat szövegezése. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Zimmet, P., Alberti, K. G. M. M., Shaw, J.: Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature*, 2001, 414(6865), 782–787.
- [2] *International Diabetes Federation: Diabetes Atlas*, 7th edition. IDF, Brussels, 2015.
- [3] Jermendy, G., Nádas, J., Szigethy, E., et al.: Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary – cross-sectional study on nationally representative sample of people aged 20–69 years. *Croat. Med. J.*, 2010, 51(2), 151–156.
- [4] Domján, B. A., Ferencz, V., Tünczer, T., et al.: Large increase in the prevalence of self-reported diabetes based on a nationally representative survey in Hungary. *Prim. Care Diabetes*, 2017, 11(2), 107–111.
- [5] DeFronzo, R. A.: From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009, 58(4), 773–795.
- [6] Schwartz, S. S., Epstein, S., Corkey, B. E., et al.: The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*, 2016, 39(2), 179–186.
- [7] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38(1), 140–149.
- [8] Jermendy, G. (ed.): *Diagnosis of diabetes mellitus, care of diabetic patients in the adulthood. Guideline of the Hungarian Diabetes Association*, 2014. [A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014.] *Diabetologia Hungarica*, 2014, 22(Suppl. 1), 2–84. [Hungarian]
- [9] Jermendy, G., Kempler, P., Abonyi-Tóth, Z., et al.: Changes in features of diabetes care in Hungary in the period of years 2001–2014. Aims and methods of the database analysis of the National Health Insurance Fund. [A cukorbeteg-ellátás mutatóinak alakulása]

- lása Magyarországon 2001–2014 között. Az Országos Egészség-
biztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének célja és módszertana.]
Orv. Hetil., 2016, 157(32), 1259–1265. [Hungarian]
- [10] *Kempler, P., Putz, Z., Kiss, Z., et al.*: Prevalence and financial bur-
den of type 2 diabetes mellitus in Hungary between 2001–2014.
Results of the analysis of the National Health Insurance Fund
database. [A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek
alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos
Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei.]
Diabetologia Hungarica, 2016, 24(3), 177–188. [Hungarian]
- [11] *Jermendy, G., Winkler, G.*: Incretin-based therapy in the clinical
practice. [Inkretintengelyen ható terápia a diabetológiai gyakor-
latban.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016. [Hungarian]
- [12] *Nissen, S. E., Wolski, K.*: Effect of rosiglitazone on the risk of
myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N.
Engl. J. Med.*, 2007, 356(24), 2457–2471. Erratum in: *N. Engl.
J. Med.*, 2007, 357(1), 100.
- [13] *Jermendy, G.*: New clinical data with metformin therapy in pa-
tients with diabetes mellitus. [Új klinikai adatok a cukorbetegnek
metforminterápiájával kapcsolatban.] *Orv. Hetil.*, 2010, 151(49),
2025–2030. [Hungarian]
- [14] *Winkler, G.*: Metformin – new data for an “old”, but efficient,
safe and reliable antidiabetic. [Metformin – újabb adatok egy
megbízható és hatékony „rég” vércukorcsökkentő készítmény-
ről.] *Orv. Hetil.*, 2016, 157(23), 882–891. [Hungarian]
- [15] *UK Prospective Diabetes Study Group*: Effect of intensive blood-
glucose control with metformin on complications in overweight
patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998,
352(9131), 854–865. Erratum in: *Lancet* 1998, 352(9139),
1558.
- [16] *Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., et al.*: 10-year follow-
up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J.
Med.*, 2008, 359(15), 1577–1589.
- [17] *Winkler, G.*: Sulfonylureas in today’s blood glucose lowering
therapy. New data on advantages and potential barriers of an
“old” antidiabetic group. [Szulfanilureák napjaink vércukor-
csökkentő kezelésében. Újabb adatok egy régi gyógyszer-csoport
előnyeiről és korlátairól.] *Orv. Hetil.*, 2015, 156(13), 511–515.
[Hungarian]
- [18] *Winkler, G.*: The use of gliclazide in individualized sulfonylurea
therapy. [A gliclazid használata a differenciált szulfanilurea
alkalmazás tükrében.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(14), 541–548.
[Hungarian]
- [19] *Berkowitz, S. A., Krumme, A. A., Avorn, J., et al.*: Initial choice of
oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-
centered comparative effectiveness study. *JAMA Intern. Med.*,
2014, 174(12), 1955–1962.
- [20] *González, E. L., Johanson, S., Wallander, M. A., et al.*: Trends in
the prevalence and incidence of diabetes in the UK: 1996–2005.
J. Epidemiol. Community Health, 2009, 63(4), 332–336.
- [21] *Sharma, M., Nazareth, I., Petersen, I.*: Trends in incidence, prev-
alence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000
and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ
Open*, 2016, 6(1), e010210.
- [22] *Thomsen, R. W., Baggesen, L. M., Søgaard, M., et al.*: Early glycae-
mic control in metformin users receiving their first add-on ther-
apy: a population-based study of 4,734 people with type 2 diabe-
tes. *Diabetologia*, 2015, 58(10), 2247–2253.
- [23] *Yurgin, N., Secnik, K., Lage, M. J.*: Antidiabetic prescriptions and
glycemic control in German patients with type 2 diabetes melli-
tus: a retrospective database study. *Clin. Ther.*, 2007, 29(2),
316–325.
- [24] *Norhammar, A., Bodegård, J., Nyström, T., et al.*: Incidence, prev-
alence and mortality of type 2 diabetes requiring glucose-lower-
ing treatment, and associated risks of cardiovascular complica-
tions: a nationwide study in Sweden, 2006–2013. *Diabetologia*,
2016, 59(8), 1692–1701.
- [25] *Liatis, S., Dafoulas, G. E., 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. *Di-
abetes Res. Clin. Pract.*, 2016, 118, 162–167.
- [26] *Desai, N. R., Shrank, W. H., Fischer, M. A., et al.*: Patterns of
medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: qual-
ity and cost implications. *Am. J. Med.*, 2012, 125(3), 302.e1–
302.e7.
- [27] Clinical Practice Guideline – Diagnosis, antihyperglycaemic
treatment and care of patients with diabetes in adulthood. (Ed.:
Jermendy, G., authors: Gaál, Z., Gerő, L., Hidvégi, T., Jer-
mendy, G., Kempler, P., Winkler, G., Wittmann, I.). [Egészség-
ügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismezéséről, a cu-
korbeteg antihyperglycaemiás kezeléséről és gondozásáról
felnőttkorban.] *Diabetologia Hungarica*, 2017, 25(1), 3–77.
[Hungarian]
- [28] *Jermendy, G.*: Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors (gliptins): a new
class of oral antidiabetic drugs. [Dipeptidilpeptidáz-4-gátlók
(gliptinek): az orális antidiabetikumok új hatástani csoportja.]
Orv. Hetil., 2011, 152(37), 1471–1476. [Hungarian]
- [29] *Abuja, V., Chou, C. H.*: Novel therapeutics for diabetes: uptake,
usage trends, and comparative effectiveness. *Curr. Diab. Rep.*,
2016, 16(6), 47.
- [30] *Hampp, C., Borders-Hemphill, V., Moeny, D. G., et al.*: Use of
antidiabetic drugs in the U.S., 2003–2012. *Diabetes Care*, 2014,
37(5), 1367–1374.
- [31] *Cook, M. N., Girman, C. J., Stein, P. P., et al.*: Glycemic control
continues to deteriorate after sulfonylureas are added to met-
formin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*,
2005, 28(5), 995–1000.
- [32] *Jermendy, G.*: Cardiovascular safety of incretin-based antidiabetic
treatment – results of completed clinical trials. [Az inkretintenge-
lyen ható antidiabetikumokkal végzett cardiovascularis bizton-
ságossági tanulmányok eddigi tapasztalatai.] *Orv. Hetil.*, 2016,
157(16), 603–610.
- [33] *Jermendy, G.*: Intensive insulin therapy in type 2 diabetes melli-
tus. [Intenzív inzulinterápia 2-es típusú diabetesben.] *Orv.
Hetil.*, 2012, 153(38), 1487–1493. [Hungarian]

(Jermendy György dr.,
Budapest, Maglódi út 89–91., 1106
e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu)