

Az osteoporosis gyógyszerészi gondozása

Doktori tézisek

Veszelyné Kotán Edit

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Vincze Zoltán D.Sc., professor emeritus
Dr. Mészáros Ágnes Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Péntek Márta Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Tábi Tamás Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szökő Éva D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Lám Judit Ph.D., egyetemi docens
Dr. Halmos Gábor Miklós Ph.D., egyetemi tanár

Budapest

2019

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

GYÓGYSZERTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
SEMMELWEIS EGYETEM EGYETEMI GYÓGYSZERTÁR
GYÓGYSZERÜGYI SZERVEZÉSI INTÉZET

TÉMAVEZETŐK: DR. VINCZE ZOLTÁN D.SC. ÉS DR. MÉSZÁROS ÁGNES

VESZELYNÉ KOTÁN EDIT

AZ OSTEOPOROSIS GYÓGYSZERÉSZI GONDOZÁSA

Az osteoporosisos betegek gyógyszerészi gondozása komplex feladat, mely a közforgalmú és az intézeti gyógyszertárakban dolgozó gyógyszerészek számára is kihívás. A sokáig tünetmentes megbetegedés primaer prevenciójában, valamint a diagnosztizált betegek törésprevenciójában történő gyógyszerészi szerepvállalás is kiemelkedő jelentőségű.

Munkám célja az osteoporosisos betegek gyógyszeres adherenciájának növelésére irányult, melyet három irányból közelítettem meg. Első lépésben a betegek adherenciájának, preferenciáinak és életminőségének összefüggését kutattam. Bár szignifikáns összefüggéseket éppen ezek között a változók között nem tudtam kimutatni, a következő trendeket figyeltem meg: abban a betegcsoportban, melyben a betegek fontosnak tartották a csontritkulást, az alacsony adherenciájú betegek kevesebben voltak, valamint ahol az osteoporosis közepesen fontos volt, ott a betegek életminősége nem érte el a többi csoportokét. Kutatásom eredményeként meghatároztam azokat a rizikócsoportokat, melyeknek kiszűrése az osteoporosis gyógyszerészi terápia-menedzsmentjét megkönnyítheti.

A biszfoszfonátok vényforgalmát feldolgozó adatelemzés eredményeként az osteoporosisos betegekre vonatkozóan megállapítható, hogy a 2007. évi támogatás csökkenés valóban csökkentette a gyógyszerkassza kiadásait és az ellátott terápiás évek számát is. A támogatásváltozások azonban teret adtak az adherencia szempontjából eredményesebbnek talált intravénás készítményeknek is.

Munkám harmadik részében elsőként szolgáltatok egzakt adatokat a magyar lakosság biszfoszfonát által okozott állcsont-osteonecrosis (BRONJ) általi érintettségéről a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisának vizsgálata alapján. Az adatok elemzése szerint a férfi betegek, az onkológiai betegek, valamint az intravénás biszfoszfonát alkalmazók produkálják nagyobb arányban a BRONJ-t, de a nők, az osteoporosisos betegek és a per os készítményeket használó betegek lényegesen nagyobb száma miatt ezekben a csoportokban jelentkezik nagyobb esetszám. Az eredmények felhasználásával a gyógyszeres terápia segítése konkrét hazai adatokra épülhet.

PH.D. THESIS

PREPARED UNDER GUIDANCE OF
PROF DR. ZOLTÁN VINCZE D.SC. AND DR. ÁGNES MÉSZÁROS
SEMMELWEIS UNIVERSITY PHD SCHOOL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
UNIVERSITY PHARMACY DEPARTMENT OF PHARMACY ADMINISTRATION

VESZELYNÉ KOTÁN EDIT

PHARMACEUTICAL THERAPY MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS

The pharmaceutical therapy management of osteoporotic patients is a complex task, which is a challenge for pharmacists working in public and also in hospital pharmacies. Pharmacists' participation in the primary prevention of this initially asymptomatic disease, and also fracture prevention of diagnosed osteoporosis patients is highly important.

The aim of this work – which was carried out in three different ways – was to increase the adherence of osteoporotic patients. First, the connection of adherence, quality of life and patients' preferences were analysed. Although a significant relationship could not be established between these factors, the following trends were observed: in the patients' group where osteoporosis was considered important, there were fewer patients with low adherence, and where osteoporosis was considered less important, the quality of life of the patients was lower than that of the other patients' groups. Identifiable risk groups were defined, which can facilitate the pharmaceutical management of these patients.

As a result of the prescriptions data analysis of the bisphosphonate drugs in Hungary, it can be stated that lowering the reimbursement of bisphosphonates in the year 2007, significantly lowered the expenditures of the National Health Insurance Fund, and also lowered the number of years bisphosphonates were provided. The changes of reimbursement resulted in the spread of intravenous bisphosphonate medications in osteoporosis therapies, which have been found to bring about higher adherence.

In the third part of my work, data on the Hungarian bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) population are provided for the very first time, based on the analysis of the database of the National Healthcare Services Center. The results reveal that men, oncology patients, and patients administering intravenous bisphosphonates have a higher proportion of BRONJ, while women, osteoporotic patients, and patients using oral bisphosphonates have a higher number of cases because of the higher number of patients in these subgroups. Using the results of this study, pharmacists can consider actual Hungarian data in the management of bisphosphonate therapies.

BEVEZETÉS

Az osteoporosis (OP) a csontváz generalizált, progresszív megbetegedése, melyre a csonttömeg megfogyatkozása, a csontminőség romlása jellemző. A csontok porozitásuk növekedésével egyre törékenyebbek lesznek, a törési rizikó növekszik. A betegség klinikai jelentősége a kis traumára bekövetkező törések megjelenésében rejlik.

Magas prevalenciája miatt a csontritkulás súlyos egészségügyi probléma. Körülbelül minden harmadik másodpercben történik poroticus törés világszerte, ami becslések szerint körülbelül 200 millió embert érint. Az osteoporosisos betegek arányának legmarkánsabb növekedésre az idősödő populációk esetében lehet számítani. Az előrejelzések szerint a világon mindenütt növekedni fognak az csontritkulással kapcsolatos egészségügyi kiadások, legrohamosabban Kínában, Ázsiában, a Közel-Keleten és Latin-Amerikában. Az összes poroticus törés kb. fele az USA-ban és Európában fordul elő.

A megbetegedés hazánkban kb. 900 ezer főt érint, 2:1 arányban nőket és férfiakat az 50 év feletti korosztályban. Az OP legsúlyosabb szövődményei a csípőtáji törések: a mortalitás egy éven belül 12-20% között mozog, és csak a betegek kb. 20%-a gyógyul meg teljesen. A 60-90 éves korosztályban a combnyaktörést szenvedett, műtött betegek 9%-a egy hónapon belül, 30%-a egy éven belül meghal.

Az antiporoticus terápia célja a törési rizikó csökkentése. A betegek ellátásában alkalmazott gyógyszercsoportok közül kutatómunkám során a biszfoszfonát hatóanyagcsoporttal foglalkoztam. A biszfoszfonátok reumatológiai és onkológiai javallattal állnak rendelkezésre, a két terület között hatóanyagok terén mutatkoznak különbségek, azonban olyanok is vannak, melyeket mindkét fő indikációban alkalmaznak. Utóbbi hatóanyagoknál a terápiás dózis és az adagolási időköz mutat lényeges különbségeket az osteoporosisos, valamint a malignus megbetegedésben szenvedő betegek ellátásában.

Általánosságban elmondható, hogy a poroticus törés után kevesebb, mint a betegek 20%-a kap töréscsökkentő kezelést, és a betegek fele elhagyja a terápiát már az első évben. Mindez annak ellenére történik, hogy hazai adatok is igazolják a törési kockázat és a szövődmények előfordulásának jelentős csökkenését megfelelő adherencia esetén.

CÉLKITŰZÉS

Munkám elsődleges célja volt az osteoporosisos betegek terápiás együttműködésének növelése céljából a gyógyszerészi gondozás területén gyakorlatban alkalmazható módszerek, eszközök kutatása. Ehhez elsőként kérdőíves vizsgálatot végeztem el, melyben a betegek

preferenciáinak és életminőségének, valamint terápiás együttműködésének kapcsolatát igyekeztem feltárni. Mivel a kérdőíves vizsgálat során a biszfoszfonátok alkalmazásával kapcsolatban merültek fel problémák, ezzel a hatóanyagcsoporttal behatóbban is elkezdtem foglalkozni, melynek eredményeit országos vényforgalmi elemzésben foglalom össze. A biszfoszfonátokkal kapcsolatos kutatómunkám során jutottam a biszfoszfonátok által okozott állkapocs-osteonecrosis (BRONJ) vizsgálatához, melyben az onkológiai és osteoporosisos biszfoszfonát alkalmazás különbségeire szeretném felhívni a figyelmet.

MÓDSZEREK

1. KÉRDŐÍVES VIZSGÁLAT

Kérdőíves vizsgálatom során négy hazai kórház reumatológiai osztályán 200 kérdőívcsomagot osztottam ki diagnosztizált osteoporosisos betegek részére. Kizárási kritériumként az onkológiai megbetegedést jelöltem meg. A vizsgálat során 191 beteg kérdőíveit tudtam elemezni az onkológiai betegek kizárása miatt. A betegek általános kérdéseket, valamint EQ5D-3L és Vizuális Analóg Skála életminőségre, valamint ©MMAS8 gyógyszeres adherencia vonatkozó standard kérdőívet kaptak. Ezek kitöltése után nyilatkozniuk kellett a krónikus társbetegségeikről, melyeket a csonttritkulást is közéjük véve rangsorolniuk kellett annak sorrendjében, hogy milyen mértékben befolyásolja az életüket, mennyire tartják fontosnak az adott megbetegedést. A rangsor alapján osteoporosis fontossági csoportokat képeztem, melyeket összehasonlítottam az adherenciát befolyásoló, betegre, betegségre, valamint terápiára vonatkozó faktorok alapján.

A betegek válaszai alapján három csoportot alkottam aszerint, hogy az OP-t hogyan rangsorolták a betegek. Az *OP Fontos* csoportba azok a betegek kerültek, akik az OP-t az első helyen jelölték meg. Az *OP Közepesen Fontos* csoportba azok, akik az első hely kivételével bármely más helyen rangsorolták az OP-t, míg az *OP Nem Fontos* csoportba azok a betegek kerültek, akik az OP-t nem rangsorolták.

Munkámban a terápiás viselkedést befolyásoló faktorok és az OP fontossága szerint alkotott csoportok közötti korrelációkat vizsgáltam. A csoportok között minden egyes faktor esetében páros differencia tesztet alkalmaztam, a statisztikai elemzés SPSS szoftver 22 program segítségével történt.

2. A BISZFOSZFONÁTOK VÉNYFORGALMI ELEMZÉSE

Az OEP országos publikus vényforgalmi adatait a www.oep.hu (ma: www.neak.gov.hu) honlapról töltöttem le. A vizsgált időszak a 2006-tól 2014-ig tartó kilenc év. Az adattáblákban megtalálható a cikk neve, TTT-kódja, ATC kódja, az éves kiadott dobozsám, a vény

jogcíme, a kiadott mennyiség összes fogyasztói ára, az összes elszámolt támogatás, a betegek által kifizetett összes térítési díj és a kvázi térítési díjak összesítve, valamint a DOT forgalom. Az éves forgalmi adatokat először M05BA és M05BB ATC kódra szűrtem (*Biszfoszfónátok és Biszfoszfónát kombinációk*). A továbbiakban elkülönítettem az onkológiai és reumatológiai alkalmazású készítményeket. A készítmények terápiás felhasználásának azonosítása az alábbi szempontok alapján történt:

- Hatóanyag: Alendronát és rizedronát, valamint kombinációs készítményeik alkalmazása OP-ban történik, pamidronát és klodronát onkológiai javallattal áll rendelkezésre. Mindkét területen alkalmazzák az ibandronát és a zoledronsav készítményeket.
- Készítmények kiszerelése: A dozírozás reumatológiában és onkológiában különböző, emiatt jellemző az azonos hatóanyagú, más elnevezésű, hatáserősségű és javallatú specialitás(ok) jelenléte (pl.: Zometa 4mg oldatos infúzió, Aclasta 5mg oldatos infúzió).
- A felhasználás jogcíme: A biszfoszfónát hatóanyagotartalmú gyógyszerkészítmények OP esetén emelt támogatási kategóriában rendelhetők, az onkológiai felhasználás kiemelt támogatási körbe tartozik.

3. A BISZFOSZFONÁTOK ÁLTAL OKOZOTT ÁLLCSONT-OSTEONECROSIS HAZAI KUTATÁSA

A BRONJ jelenlétéről akkor beszélhetünk, ha a maxillofaciális régióban denudált csontfelszín található, ami a diagnózis felállítása után 8 héten túl is fennmarad. A beteg megelőzően biszfoszfónát kezelést kapott, de fej-nyaki területre irradiációs kezelést nem. A mellékhatásnak nincs önálló kódja a BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása) és az OENO (Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása) kódrendszerekben, ezért nehéz meghatározni, mely betegek tekinthetők BRONJ –ben szenvedőknek.

Ahhoz, hogy elegendő adat álljon rendelkezésre ezen ritka mellékhatás kialakulásának felméréséhez, a teljes magyar populáció vényforgalmi adatainak vizsgálatát végeztem el.

Első lépésben ATC (Anatómiai, Terápiás és Kémiai besorolás) kód szerint meghatároztam a BP készítményeket, melyek vényforgalmi adatait lekértem a NEAK rendszerből. A következő ATC kódokat használtam fel: M05BA – *Biszfoszfónátok* and M05BB – *Biszfoszfónát kombinációk*. A vényekhez tartozó kódolt TAJ számokkal dolgoztam tovább, ezen betegek alkották a BP betegek csoportját.

A BRONJ betegeket a NEAK fekvő adatbázisából kértem le anonimizálva abból a TAJ-csoportból, melyet a BP vényforgalmi adatok szűrése eredményezett. Közülük választottam ki a BRONJ eseteket a lejelentésekben szereplő, szóba jöhető BNO és OENO kódok szerint.

Azokat a BP betegeket tekintetem a továbbiakban BRONJ betegeknek, akik a fenti kódok szerint mindkét csoportban leválogatásra kerültek. A BRONJ betegek adatait addig az időpontig vizsgáltam, amíg az első BNO vagy OENO kód megjelent a BRONJ-vel kapcsolatban, míg azoknak a betegeknek az adatait, akiknél BRONJ-t nem találtam, a vizsgálati időszak teljes egésze alatt elemeztem.

EREDMÉNYEK

1. KÉRDŐÍVES VIZSGÁLAT

A kérdőíves vizsgálatba bevont 191 beteg átlagéletkora $66,9 \pm 9,4$ év, a legfiatalabb beteg 42, a legidősebb 88 éves volt. A vizsgálati populációt 174 (91,1%) nő és 17 férfi beteg (8,9%) alkotta. A diagnózis óta eltelt idő a kérdőív kitöltésekor 0-25 év között mozgott, átlagosan $8,5 \pm 6,4$ év volt. A kérdőív kitöltésekor 181 beteg (94,8%) kapott gyógyszeres kezelést, melyet az OP gyógyszeres kezelésének algoritmusai szerint írtak elő. A betegek 44,0%-ának, 84 betegnek volt a kérdőív kitöltése előtt egy vagy több poroticus csonttörése. Ezek közül a betegek közül 13-nak (15,5%) többszörös törése fordult elő azonos locuson, 18 betegnek (21,4%) több törése volt különböző locusokon. A betegek 95,8%-a (183 beteg) rendelkezett elérhető T-score-ral. 151 betegnek (79,0%) volt -2,5-tel egyenlő vagy annál alacsonyabb T-score-ja, mely a WHO definíciója szerint az OP diagnosztikai kritériuma.

Az OP-n kívül nem volt társbetegsége 30 betegnek (15,7%, $n=191$). A társbetegségek 161 beteg esetén (84,3%) a következők szerint alakultak: 71 beteg (37,2%) egy társbetegségről számolt be, 56 főnek (29,3%) kettő, 21 betegnek (11,0%) három, és 13 főnek (6,8%) négy vagy annál több krónikus megbetegedése volt az OP mellett. 44 beteg rangsorolta az OP-t első helyre, 64 beteg (33,5%) nem rangsorolta az OP-t a jelentős megbetegedései között (OP helyezése 0).

Vizsgálatom célja volt a fontossági csoportok és az életminőség, valamint az terápiás együttműködés közötti összefüggés elemzése. Bár szignifikáns összefüggést igazolnom nem sikerült, azt találtam, hogy az *OP Közepesen Fontos* csoportba tartozó betegek csoportjában volt az életminőség átlagértéke a legalacsonyabb, és a nonadherens betegek is itt vannak a legnagyobb arányban. Szignifikáns különbséget találtam az OP fontossága szerinti csoportokba sorolt betegek között életkor, T-score, munkavégzés, gyógyszertípus, gyógyszereszedés, törés jelenléte, fájdalom gyakorisága, társbetegség és a társbetegségek száma szerint. Ezen faktorok alapján képeztem a gyógyszeres terápia menedzsment szempontjából kiemelkedően fontos rizikócsoportokat, melyek az alábbiak:

- betegek aszimptomatikus vagy kevés tünettől járó OP-val,

- betegek poroticus törés nélkül,
- betegek krónikus komorbiditás nélkül, vagy több mint két krónikus megbetegedéssel az OP mellett,
- betegek -3-nál magasabb femoralis T-score-ral,
- betegek, akik nem emlékeznek az antiporoticum nevére,
- betegek 70 éves életkor alatt,
- aktív dolgozók.

2. A BISZFOSZFONÁTOK VÉNYFORGALMI ELEMZÉSE

A biszfoszfonátok vényforgalmi elemzésének során összehasonlítottam az *ellátott terápiás évek számát* a felhasznált hatóanyagok szerint osteoporosisban és az onkológiai javallatokban. A különböző terápiás javallatú, valamint a különböző hatóanyagú készítmények felhasználási adatainak összevetéséhez az éves DOT (Days of Therapy, terápiás napok száma) forgalmat az adott készítmény egy éves átlag dóziséval számolt terápiájára vonatkoztattam. Ebből definíció szerint az *ellátott terápiás évek számát* kaptam. Amennyiben feltételezhetnénk, hogy a betegek adott évben 100% perzisztenciával voltak jelen a rendszerben, valamint a kiváltott gyógyszerek 100%-át bevették (ill. beadták), ez a szám az adott évben az ellátott betegszámmal lenne egyenlő.

Az eredmények szerint osteoporosisban jelentősen nagyobb az ellátott terápiás évek száma, mint onkológiában. A reumatológiai gyógyszer alkalmazás jelentős változásait tapasztaltam: a finanszírozás 2007. évi, 90%-pontról 70-re történő csökkentése hirtelen jelentősen csökkentette az ellátott terápiás évek számát, amit az alendronát és rizedronát D-vitaminnal és kalciummal kombinált kisserelései és készítményei kis mértékben emeltek. A zoledronsav és az intravénás ibandronát alkalmazásának elterjedése szintén az emelkedés irányába hatott, így az új gyógyszerek belépésével a lefedett terápiás évek száma elérte a 2007 előtti szintet. Megfigyelhető a hatóanyagok felhasználásának változása is: a rizedronát és az alendronát per os készítmények felhasználása csökkent, míg a parenterális alkalmazású készítményeké megközelítőleg azonos mértékben nőtt a vizsgálati időszak végére.

3. A BISZFOSZFONÁTOK ÁLTAL OKOZOTT ÁLLCSONT-OSTEONECROSIS HAZAI KUTATÁSA

A BRONJ kialakulásának vizsgálatához kidolgozott módszerrel történt leválogatás szerint a BP-t alkalmazó magyar betegek száma 2010 és 2014 között 236 207 volt. A kétszeres szűrés (BNO és OENO) után a BRONJ betegek száma 340 fő, 0,1%. Az eredmények szerint szignifikánsan több a BRONJ eset a férfiak körében, mint a nőknél, $p < 0,001$.

Életkor szempontjából szignifikáns különbséget találtam a *BRONJ* és a *Nem BRONJ* csoportok között, $p < 0,001$. A *BRONJ* csoportban a nők aránya (Nő/Ffi: 72,4%/27,7%)

szignifikánsan alacsonyabb, mint a teljes vizsgált populációban (Nő/Ffi: 86,5%/13,5%), $p < 0,001$. A férfiaknál 2,5-ször nagyobb a BRONJ előfordulása, mint nőknél. Az onkológiai betegek előfordulása a férfiaknál jelentősen nagyobb, mint nőknél (Nő/Ffi: 3,2%/25,2%). A férfiak esetén az onkológiai indikációban alkalmazott BP-k esetén kialakult nekrozisok aránya a reumatológiai indikációhoz képest 7,3-szoros, míg a nőknél ugyanez 10,9-szeres.

Az intravénás gyógyszereket kapó betegek csoportjában a BRONJ betegek aránya 0,3%, mely szignifikánsan magasabb, mint a teljes vizsgálati populációban, $p < 0,001$.

Azon betegek között, akik többféle intravénás BP-t kaptak, szignifikánsan több BRONJ eset fordult elő ($n=15$, 0,5%), mint a teljes intravénás BP-t alkalmazó populációban, $p=0,042$. Az intravénás BP-t alkalmazó betegek között több BRONJ eset fordult elő azoknál a betegeknél, akik többféle készítményt kaptak (OR: 0,6), de a per os gyógyszert szedőknél abban a csoportban volt nagyobb a BRONJ esetszám, ahol egyféle gyógyszerkészítményt alkalmaztak (OR: 1,9).

A hatóanyagokat tekintve a BRONJ betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a klodronát, a per os ibandronát, a pamidronát és a zoledronsav csoportban, mint a teljes betegpopulációban. Alendronát és rizedronát esetén ez az arány szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult.

Abban a BP betegcsoportban, ahol szteroid társgyógyszert is alkalmaztak a betegek ($n=44\ 784$), a BRONJ betegek aránya (80 beteg, 0,2%) szignifikánsan magasabb volt, mint a szteroidot nem szedő betegek körében ($n=191\ 423$, BRONJ 260 beteg, 0,1%), $p=0,013$, OR: 1,3. A BRONJ esetek OR-ja a két csoport – onkológiai és reumatológiai fő indikációjú BP-ket alkalmazó betegek – között a szteroidos betegek esetén 12,5.

KÖVETKEZTETÉSEK

A HIPOTÉZISEK VIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYEI

Kutatómunkám során az alábbi hipotéziseket kívántam igazolni:

1.a) Az osteoporosisban szenvedő betegek gyógyszeres adherenciája annak függvénye, hogy a betegek milyen mértékben tartják fontosnak a megbetegedésüket. Ez utóbbit több tényező befolyásolhatja: társbetegségek jelenléte, a betegre jellemző szocioökonómiai faktorok, a betegségre, valamint a terápiára jellemző faktorok.

A kutatás során a gyógyszeres adherencia és az osteoporosis fontossága között szignifikáns összefüggést nem sikerült igazolni. Az osteoporosis fontossága alapján képzett csoportok között a következő faktorok esetén találtam szignifikáns különbséget: a betegek életkora, a betegek munkavégzési státusza, az osteoporosis

tüneteinek jelentkezése, poroticus törés jelenléte, krónikus komorbiditás jelenléte, a femoralis T-score értéke, az antiporoticum ismerete.

- 1.b) *Az osteoporosisos betegek gyógyszeres adherenciája és a betegek életminősége pozitív korrelációt mutat.*

A gyógyszeres adherencia és az életminőség között szignifikáns összefüggést igazolni nem tudtam, azonban a csonttrikulás fontossági csoportjai esetén a következőt figyeltem meg: azok a betegek, akik a csonttrikulásukat közepesen fontosnak tartják, az EQ5D-3L életminőség index alacsonyabb értékeit produkálták, mint a másik két csoport, valamint ebben a csoportban a legmagasabb az alacsony adherenciájú betegek aránya is.

- 2.a) *Az osteoporosisban biszfoszfonátot alkalmazó betegek száma lényegesen meghaladja az onkológiai javallatban biszfoszfonátot kapó betegeket.*

Az ellátott terápiás évek száma a biszfoszfonátot reumatológiai javallatban alkalmazó betegek körében átlagosan több mint 15-szöröse volt a vizsgált időszakban a biszfoszfonátokat onkológiai javallatban kapó betegek által lefedett terápiás évek számának.

- 2.b) *A biszfoszfonát hatóanyagú gyógyszerkészítmények felhasználásában történt változások követik az antiporoticumok finanszírozásának változásait. A finanszírozás csökkentése negatív hatással van az ellátott betegek számára. Az új gyógyszerhatóanyagok, gyógyszerformák és gyógyszerkombinációk megjelenése megváltoztatja a gyógyszerfelírási szokásokat.*

A reumatológiai indikációban alkalmazott biszfoszfonát gyógyszerkészítmények esetén az ellátott terápiás évek változásaiból szembetűnik, hogy a 2007. évi finanszírozás csökkentés csökkentette a betegévek számát. Ez az elszámolt összes támogatás csökkenését is okozta. Az átlagos terápiás költség a generikumok megjelenésével csökkent.

3. *A magyar betegek körében is érvényesülnek a nemzetközi trendek a BRONJ kialakulása szempontjából: az onkológiai betegeknek lényegesen nagyobb esélyük van arra, hogy ez a gyógyszer mellékhatás kialakuljon, mint az osteoporosisban szenvedő betegeknek.*

A magyar BP populációban a BRONJ betegek között a nők száma nagyobb, de arányuk kisebb volt, mint a férfiaké. Ez a kettősség jelentkezett a nemen kívül, a BP fő indikációja és a gyógyszerforma tekintetében is: a férfiak, az onkológiai betegek és az intravénás BP alkalmazók nagyobb arányban produkálták a BRONJ-t, de az ellenkező populáció jelentősen nagyobb száma magasabb számú BRONJ esetet eredményezett a

nők, a reumatológiai indikációban gyógyszert alkalmazók és a per os gyógyszert szedők körében. Az eredmények alapján a gyógyszerelváltásnak a per os terápiák esetén nincsen rizikóemelő hatásuk, de az intravénás terápiák esetében van. A kortikoszteroid komedikáció és a BP onkológiai indikációja volt a BRONJ kialakulásának fő rizikófaktora a magyar BP betegek körében.

ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

AZ OSTEOPOROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEK ADHERENCIA ÉS ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLATÁNAK ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

Az osteoporosisban szenvedő betegek terápiás együttműködését vizsgáló kérdőíves kutatásom során elsőként sikerült definiálni azokat a betegcsoportokat, melyekre a gyógyszerészi terápia-menedzsment során kiemelt figyelmet kell fordítani az adherencia növelése és az életminőség javítása céljából.

Az alacsony adherencia szempontjából veszélyeztetett csoportok az alábbiak:

- betegek aszimptomatikus vagy kevés tünettől járó OP-val,
- betegek poroticus törés nélkül,
- betegek krónikus komorbiditás nélkül, vagy több mint két krónikus megbetegedéssel az OP mellett,
- betegek -3-nál magasabb femoralis T-score-ral,
- betegek, akik nem emlékeznek az antiporoticum nevére,
- betegek 70 éves életkor alatt,
- aktív dolgozók.

Amennyiben a gyógyszerkészítmények expediálása során a gyógyszerész azonosítja, hogy a beteg a fenti rizikócsoportokba tartozik, ez felhívja a figyelmét arra, hogy a beteg terápiás együttműködése esetleg nem megfelelő lehet. Ebben az esetben tehát fontos feltenni az erre vonatkozó kérdéseket: felmérni a beteg adherenciaszintjét. Ha ez nem bizonyul megfelelőnek, a szükséges lépéseket meg kell tenni a beteg terápiás együttműködésének javítása érdekében, melynek alapvető célja, hogy a beteg életminősége is javuljon.

A BISZFOSZFONÁT ÁLTAL OKOZOTT ÁLLCSONT-OSTEONECROSIS HAZAI VIZSGÁLATÁNAK ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

Az állcsont-osteonecrosisos betegek vizsgálata során kidolgozott módszerrel elsőként sikerült azonosítani a magyar biszfoszfonát populációban a BRONJ betegeket. Munkámban az első adatokat határoztam meg a BRONJ incidenciájára vonatkozóan a BP-k fő indikációja és gyógyszerformája szerint is. Különbségeket találtam dózistól függetlenül a BP-k potenciálja szerint a BP hatóanyagok necrosist okozó hatása között.

A BRONJ kialakulásának hazai vizsgálatában a fő rizikófaktornak az onkológiai indikációban alkalmazott BP-k, valamint a szteroid komedikáció bizonyultak.

A gyógyszercsoportra jellemző, karakterisztikus mellékhatások hazai adatokon történő elemzése objektív adatokat szolgáltat a beteggondozás minden szintjén. A beteg egyéb rizikófaktorainak ismeretében az eredmények segítséget nyújthatnak a klinikusok számára a megfelelő terápia megválasztásában és a gyógyszer-, illetve terápiaváltásban is. A jelenleg is alkalmazott technikák mellett a beteg félelmeinek eloszlátása a konkrét, hazai adatok tükrében új lehetőséget biztosít a gyógyszerészek számára a gyógyszerészi gondozás területén a biszfoszfonátokat alkalmazó betegek terápiás adherenciájának növelésére.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Veszelyné Kotán E, Mészáros Á. (2016) Biszfoszfonátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészi vonatkozásai I. Acta Pharm Hung 86(1):13-22.

Veszelyné Kotán E, Mészáros Á. (2016) Biszfoszfonátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészi vonatkozásai II. Acta Pharm Hung 86(1):23-34.

Veszelyné Kotán E, Vincze Z, Mészáros Á. (2019) How to improve osteoporotic patients' pharmaceutical therapy management Acta Pol Pharm 76(3):569-579

Veszelyné Kotán E, Bartha-Lieb T, Parisek Zs, Meskóné Bodoky A, Vaszilkó M, Hankó B. (2019) Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients BMJ Open 9:e025600 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025600

Poszter prezentációk

BBBB konferencia P2H1 - Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in Hungary - Analysis of the Hungarian National Health Insurance Fund Database Veszelyné Kotán, E., Lieb, T., Parisek, Zs., Meskóné Bodoky, A., Vaszilkó, M., Hankó, B. (2017 Balatonfüred)

Magyar Kórházi Gyógyszerészek 2016. évi Szimpóziuma – Veszelyné K.E., Mészáros Á. P-14: A töredék adherencia nyomában: a beteg együttműködést befolyásoló tényezők vizsgálata osteoporosisos betegeknél. (2016 Balatonfüred)

XX. Kórházi Gyógyszerészek Országos Kongresszusa – Veszelyné K.E., Mészáros Á. P-14. A biszfoszfonátok élete vénékben (2015 Visegrád)

A DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Poszter prezentáció

Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV. – Veszelyné K.E. Utunk a kezelhetőségig – A klinikai vizsgálatok és a vizsgálati készítmények kezelése az Uzsoki Utcai Kórházban (2014 Budapest)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőimnek, Prof. Dr. Vincze Zoltánnak, aki mindvégig segített és biztatott és Dr. Mészáros Ágnes egyetemi docensnek, aki a segítségen és kitartáson kívül folyamatosan megújulásra készítetett, és arra, hogy a dolgokat több szemszögből is megvizsgáljam.

Prof. Dr. Zelkó Romána Dékán Asszonynak kiemelt hálával tartozom azért, hogy munkám során segítséget nyújtott, és tanulmányaimat lehetővé tette.

Köszönetet mondok minden orvosnak és ápolónak, akik a kérdőíves vizsgálat adatgyűjtésében segítettek munkámat: Dr. Forgács Sándornak az Uzsoki Utcai Kórház Reumatológiai Osztályáról, Dr. Lányi Éva főorvos asszonynak a Budai Irgalmasrendi Kórház Reumatológiai Osztályáról, Dr. Tóth Edit osztályvezető főorvosnak és Decsovné Dóczi Katalin főnővérnek a kistarcsai Flór Ferenc Kórház Reumatológiai osztályáról, valamint Dr. Major Csillának, a Mohácsi Kórház orvos igazgató asszonyának.

Köszönöm Dr. Hankó Balázsnak, a Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár vezetőjének és Dr. Vaszilkó Mihálynak, a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont Szájsebészeti és Fogászati Klinika Maxillofaciális Sebészeti Osztály egyetemi adjunktusának, hogy a BRONJ vizsgálatánál számítottak rám, valamint a kutatásban segítséget nyújtó kollégáknak, Parisek Zsoltnak és Bartha-Lieb Tímeának az Állami Egészségügyi Ellátó Központ munkatársainak, valamint Dr. Meskó Attiláné tanárnőnek a Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár munkatársának, hogy a kutatócsoportba befogadtak.

Köszönöm Dr. Mede Ágnes főgyógyszerésznek, valamint Dr. Czakó Katalinnak, hogy biztattak, erőt adtak, és segítettek a munkámat éveken keresztül.

Végezetül köszönöm a családom kitartó szeretetét, mellyel éveken át segítettek. Köszönöm Férjemnek a türelmét és biztatását, akinek segítségével ezt a munkát véghez tudtam vinni.