

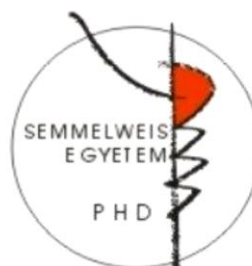
Terápiahűség, életminőség és betegségteher krónikus obstruktív tüdőbetegségben

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Dr. Ágh Tamás

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. habil. Mészáros Ágnes Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Losonczy György D.Sc., egyetemi tanár

Dr. habil. Balogh Sándor Ph.D., címzetes egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Török Tamás D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tekes Kornélia D.Sc., egyetemi tanár

Dr. habil. Gulácsi László Ph.D., egyetemi tanár

Budapest

2012.

Tartalomjegyzék

1	RÖVIDÍTÉSEK, ÁBRÁK, TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE	5
2	BEVEZETÉS	10
2.1	A KUTATÁS SZAKIRODALMI HÁTTERE.....	12
2.1.1	<i>Krónikus obstruktív tüdőbetegség</i>	12
2.1.1.1	A COPD definíciója és kórtana.....	12
2.1.1.2	A COPD prevalenciája, mortalitása és a betegség költségei.....	13
2.1.1.3	A COPD tünettana és diagnosztizálása	14
2.1.1.4	A COPD kezelése	16
2.1.1.4.1	A stabil COPD kezelése.....	16
2.1.1.4.1.1	Farmakoterápia.....	16
2.1.1.4.1.2	Egyéb terápiás lehetőségek	25
2.1.2	<i>Az életminőség</i>	26
2.1.2.1	Az életminőség meghatározása.....	27
2.1.2.1.1	Általános életminőséget mérő kérdőívek	27
2.1.2.1.2	Betegség-specifikus életminőséget mérő kérdőívek.....	28
2.1.2.1.3	Profil és index típusú kérdőívek	29
2.1.2.1.4	Életminőséget mérő kérdőívek minőségi kritériumai	29
2.1.2.2	Életminőség COPD-ben	30
2.1.2.2.1	Euro-Qol (EQ-5D) kérdőív	33
2.1.2.2.2	St. George's Respiratory Questionnaire.....	33
2.1.2.3	Hasznosság mérése	35
2.1.3	<i>Beteg-együtműködés</i>	37
2.1.3.1	A beteg-együtműködés alapfogalmai: adherencia, compliance, perzisztencia	37
2.1.3.2	Módszerek a gyógyszerhasználat mértékének megítélésére	39
2.1.3.3	A beteg-együtműködés mérőszámai	41
2.1.3.4	A hiányos beteg-együtműködés prevalenciája	43
2.1.3.5	A csökkent beteg-együtműködés következményei.....	45
2.1.3.5.1	Az elégtelen beteg-együtműködés klinikai következményei	45
2.1.3.5.2	A beteg-együtműködés hatása az egészségügyi költségekre	46
2.1.3.5.3	A beteg-együtműködés és az életminőség kapcsolata	47
2.1.3.6	Beteg-együtműködés COPD-ben	48
2.1.3.6.1	Gyógyszeres adherencia COPD-ben	48
2.1.3.6.2	Nem gyógyszeres adherencia COPD-ben	51
2.1.3.6.3	A csökkent terápiahűség lehetséges okai	51
2.1.3.6.4	A beteg-együtműködést javító beavatkozások.....	53

3	CÉLKITŰZÉSEK	54
4	MÓDSZEREK	56
4.1	BEAVATKOZÁSSAL NEM JÁRÓ KÉRDŐÍVES KLINIKAI VIZSGÁLAT COPD-BEN: AZ ÉLETMINŐSÉG ÉS A GYÓGYSZERES ADHERENCIA MEGHATÁROZÁSA	56
4.1.1	<i>Vizsgálat felépítése</i>	56
4.1.2	<i>A vizsgálati alanyok kiválasztási kritériumai</i>	56
4.1.3	<i>Vizsgálat menete</i>	57
4.1.3.1	Kérdőív	58
4.1.3.2	Morisky Medication Adherence Scale	58
4.1.3.3	Légzésfunkciós vizsgálat	59
4.1.3.4	Betegek havi gyógyszerköltségének számítási módja	59
4.1.4	<i>A vizsgálat során alkalmazott statisztikai próbák</i>	59
4.1.4.1	Statisztikai számítások	59
4.1.4.2	COPD-s betegek életminősége és az életminőséget befolyásoló tényezők vizsgálata	60
4.1.4.3	COPD-s betegek terápiahűsége és a terápiahűséget befolyásoló tényezők meghatározása ..	60
4.2	COPD, ASTHMA ÉS A RHEUMATOID ARTHRITIS OKOZTA BETEGSÉGTEHER MEGHATÁROZÁSA	62
4.2.1	<i>Módszerek</i>	62
4.2.2	<i>Betegségteher számítása</i>	63
4.2.3	<i>Statisztikai számítások</i>	65
5	EREDMÉNYEK	66
5.1	BEAVATKOZÁSSAL NEM JÁRÓ KÉRDŐÍVES KLINIKAI VIZSGÁLAT COPD-BEN: AZ ÉLETMINŐSÉG ÉS A GYÓGYSZERES ADHERENCIA MEGHATÁROZÁSA	66
5.1.1	<i>A vizsgált COPD-s betegcsoport általános jellemzése</i>	66
5.1.2	<i>COPD-s betegek életminősége és azt befolyásoló tényezők</i>	71
5.1.3	<i>COPD-s betegek terápiahűségét befolyásoló tényezők meghatározása</i>	78
5.2	COPD, ASTHMA ÉS A RHEUMATOID ARTHRITIS OKOZTA BETEGSÉGTEHER MEGHATÁROZÁSA	81
6	MEGBESZÉLÉS	87
6.1	BEAVATKOZÁSSAL NEM JÁRÓ KÉRDŐÍVES KLINIKAI VIZSGÁLAT COPD-BEN: AZ ÉLETMINŐSÉG ÉS A GYÓGYSZERES ADHERENCIA MEGHATÁROZÁSA	87
6.1.1	<i>COPD-s betegek életminősége és azt befolyásoló tényezők</i>	87

6.1.2	<i>COPD-s betegek terápiahűségét befolyásoló tényezők meghatározása.....</i>	91
6.1.3	<i>Limitációk.....</i>	94
6.2	COPD, ASTHMA ÉS A RHEUMATOID ARTHRITIS OKOZTA BETEGSÉGTEHER MEGHATÁROZÁSA.....	95
6.2.1	<i>Limitációk.....</i>	96
7	KÖVETKEZTETÉSEK.....	98
7.1	ÖSSZEGZÉS.....	98
7.2	EREDMÉNYEK GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁGA	101
8	ÖSSZEFOGLALÁS	102
9	IRODALOMJEGYZÉK	104
10	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	124
11	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	126
12	MELLÉKLET.....	127

1 Rövidítések, ábrák, táblázatok jegyzéke

Rövidítések

AC	-	antikolinerg
ANOVA-		egy-szemponos varianciaanalízist
ANCOVA-		variancia-kovarianciaanalízis
CA ⁺⁺	-	kalcium
cAMP	-	ciklikus adenzin-monofoszfát
CO	-	szénmonoxid
COPD	-	krónikus obstruktív tüdőbetegség
EQ-5D-		EuroQol Five Dimension
DALY	-	funkcióvesztéssel korrigált életevek (Disability Adjusted Life Years)
DAS-28		Disease Activity Score - 28 joints
FEV ₁	-	erőltetett kilégzési másodperctérfogat
FVC	-	erőltetett kilégzési kapacitás
ICS	-	inhalációs glükokortikoszteroid
ICD-10-		International Classification of Diseases 10
ISPOR-		International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
GINA-		Global Initiative for Asthma
GOLD-		Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HrQoL-		egészséggel összefüggő életminőség (health related quality of life)
HUF	-	magyar forint

LABA -	hosszú hatású β_2 -receptor agonista
MDI -	vivógázos adagolóaeroszol (metered dose inhaler)
MPR -	medication possession ratio
MTX -	xantin
NHP -	Nottingham Health Profil
SABA -	rövid hatású β_2 -receptor agonista
SF-36 -	Short Form 36
SGRQ -	St. George's Respiratory Questionnaire
PDI -	porbelégző (dry powder inhaler)
RAQoL-	Rheumatoid Arthritis Quality of Life
QALY -	életminőséggel korrigált életévek (Quality Adjusted Life Years)
QoL -	életminőség (quality of life)
RA -	rheumatoid arthritis
VAS -	vizuális analóg skála
WHO -	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

Ábrák

1. ábra: A COPD I-IV. súlyossági fokozataiban ajánlott fenntartó kezelés.
2. ábra: A beteg-együtműködés alapfogalmai.
3. ábra: Az MPR meghatározása.
4. ábra: A perzisztencia meghatározása.
5. ábra: Az adherencia szerepe a vérnyomáskontrollban.
6. ábra: Az adherencia hatása az egészségügyi ellátás és a gyógyszer költségek alakulására diabetes mellitusban.
7. ábra: Asthma, COPD és RA prevalenciája (Magyarország, 2009).
8. ábra: Asthma, COPD és RA nyers halálozása/100 000 lakos (Magyarország, 2009).
9. ábra: A vizsgálatba bevont betegek GOLD stádium szerinti megoszlása.
10. ábra: Az EQ-5D index átlag értékek GOLD stádiumok szerint.
11. ábra: A SGRQ total score átlag értékeinek alakulása GOLD stádiumok szerint.
12. ábra: Az EQ-5D kérdőív különböző szegmenseiben kapott válaszok COPD súlyosságának függvényében.
13. ábra: A SGRQ különböző szegmenseiben mért score értékek GOLD stádium szerinti alakulása.
14. ábra: EQ-5D index értékek alakulása rheumatoid arthritises, COPD-s, asthmás betegek és a hazai lakosság különböző korcsoportjaiban.
15. ábra: Az asthma, a COPD és a rheumatoid arthritis betegségterhe Magyarországon a 45-84 éves lakosság körében.

Táblázatok

1. táblázat: A COPD két fő fenotípusának tünetei
2. táblázat: A COPD I-IV. GOLD stádium beosztása hörgtágító inhalációja után mért FEV₁-érték alapján
3. táblázat: Hörgtágítók COPD kezelésében
4. táblázat: Kombinációs inhalációs glükokortikoszteroid és β_2 -receptor agonista készítmények COPD kezelésében
5. táblázat: Az általános életminőség dimenziói
6. táblázat: COPD-ben használatos életminőség kérdőívek
7. táblázat: Módszerek a gyógyszeres adherencia mérésére
8. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek gyógyszerei, napi gyógyszer mennyisége, napi gyógyszer dózisa és havi gyógyszer költsége
9. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek gyógyszeres adherenciája
10. táblázat: A vizsgált betegek betegség-specifikus életminőség adatai
11. táblázat: Az EQ-5D index és a SGRQ score értékek betegség súlyosság szerinti megoszlásának statisztikai értékelése
12. táblázat: Az EQ-5D index és a SGRQ score értékek nemek szerinti megoszlásának statisztikai értékelése
13. táblázat: A betegek EQ-5D index, SGRQ score értékei, életkora és a FEV₁ értéke közötti korrelációs együtthatók
14. táblázat: Az életminőség értékek alakulását az együttműködő, illetve a nem-együttműködő betegcsoportokban
15. táblázat: A beteg-együttműködés, a légzésfunkció és az életkor életminőségre kifejtett prediktív hatásának vizsgálata ANCOVA próbával
16. táblázat: A vizsgált változók alakulása az együttműködő, illetve a nem-együttműködő betegcsoportokban
17. táblázat: A gyógyszeres adherenciát befolyásoló független változók meghatározása logisztikus regressziós modellel
18. táblázat: A vizsgálati populáció általános jellemzői
19. táblázat: Vizsgált minta korcsoportos és betegségkenti bontásban
20. táblázat: Az asthmás, COPD-s, rheumatoid arthritises betegek és a hazai átlag populáció korcsoportonkénti hasznosságértékeinek összehasonlítása

21. táblázat: Az asthmás, COPD-s és rheumatoid arthritises betegek korcsoportonkénti hasznosságértékeinek összehasonlítása

22. táblázat: Az asthma, a COPD és a rheumatoid arthritis betegségterhe Magyarországon a 45-84 éves lakosság körében

Melléklet

M/1. táblázat: Asthma, COPD és rheumatoid arthritis prevalencia és mortalitás adatai (Magyarország, 2009)

M/2. táblázat: Az asthma okozta QALY veszteség Magyarországon a 45-84 éves korosztályban

M/3. táblázat: A COPD okozta QALY veszteség Magyarországon a 45-84 éves korosztályban

M/4. táblázat: A rheumatoid arthritis okozta QALY veszteség Magyarországon a 45-84 éves korosztályban

2 Bevezetés

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD – chronic obstructive pulmonary disease) jelentős egészségügyi problémát jelent a fejlett és a fejlődő országokban egyaránt [1]. A betegség prevalenciája világszerte nő, mely nagymértékben növeli a direkt és indirekt egészségügyi kiadásokat [2].

A COPD, mint krónikus megbetegedés rontja a páciensek életminőségét [3, 4]. Tünetei révén korlátozza a betegek fizikai teljesítőképességét, munkahelyi, szociális és szabadidős aktivitását [5]. A témában végzett klinikai vizsgálatok eredményei rávilágítottak az életminőség-mérések fontosságára, melynek köszönhetően az elmúlt években a COPD gondozásában a légzőszervi tünetek mérséklése mellett újabb célként jelent meg az optimális életminőség elérése.

A COPD-ben szenvedő betegek együttműködési hajlandósága alacsony, ami nagymértékben korlátozza a kezelések hatékonyságát [6-8]. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO - World Health Organization) felmérése alapján a hosszú távú gyógyszeres terápiák mellett megfigyelhető adherencia átlagosan 50%-os [9]. A krónikus betegek csökkent terápiahűsége rontja az elérhető klinikai eredményeket és növeli az egészségügyi kiadásokat [9]. COPD-ben az orvosi utasításoknak megfelelő farmakoterápia csökkenti az exacerbációk előfordulási gyakoriságát, a kórházi kezelések számát, valamint javítja a mortalitási rátát [10-12]. A nem megfelelő terápiahűség hátterében számos ok állhat, ezek összefügghetnek a beteggel, a betegséggel, a terápiával, valamint az egészségügyi ellátó személyzettel is [9, 13, 14]. Ezen faktorok feltárása nagy fontossággal bír a hatékony beteg-együttműködést javító programok kialakítása szempontjából.

Annak ellenére, hogy a beteg-együtműködést, valamint az életminőséget külön-külön több tanulmányban is vizsgálták, nagyon kevés olyan kutatást végeztek, amiben a fenti két változó között esetlegesen fennálló kapcsolatot elemezték volna [15]. Az adherencia több úton is befolyásolhatja az életminőséget (klinikai javulás, gyógyszerhasználat, mellékhatások, életmódváltás), ugyanakkor az életminőség is kihathat a betegek terápiahűségére [16]. Az életminőség és a beteg-együtműködés komplex kapcsolatában számos kérdés vár még megválaszolásra.

2.1 A kutatás szakirodalmi háttere

2.1.1 Krónikus obstruktív tüdőbetegség

2.1.1.1 A COPD definíciója és kórtana

A COPD megelőzhető, lassan és fokozatosan súlyosbodó légzési funkciózavarral járó, túlnyomóan irreverzibilis, de hörgtágítók valamint más célzott kezelés hatására mérsékelhető, bronchialis obstrukcióval járó megbetegedés [17]¹.

A COPD-ben megfigyelhető fokozott légúti áramlási ellenállás a tüdő, szövetkárosító gázok és részecskék inhalációjának hatására kialakuló, kóros gyulladással járó reakciójának a következménye [18]. A COPD okozta fokozott légúti gyulladás során a CD8 + T-lymphocyták, macrophagok és neutrophil sejtek vannak túlsúlyban, melynek hatását az oxidatív stressz és a proteáz-antiproteáz egyensúly zavara tovább súlyosbítja [19]. A fokozott gyulladással járó reakció légúti destrukciót (emphysema), kis légúti fibrosist és következményes bronchialis szűkületet okoz. A betegség súlyos formáiban gázcsereszavar is kialakulhat. Parciális légzési elégtelenség esetében a domináló emphysemát progrediáló PaO₂-csökkenés kíséri. Globális légzési elégtelenség a kis légúti obstrukció és az emphysema kevert formáiban fordulhat elő, melyet a diffúziós felület csökkenése, ventilációs/perfúziós egyensúlyzavar, légzőizomzat-kifáradás okozta hypoxaemia és hypercapnia jellemez. A COPD végstadiumában pulmonális hipertensio is felléphet, a hypoxaemia következtében kialakuló kis arteriola vasoconstrictio, vascularis remodelling és pulmonális érkeresztmetszet csökkenés következtében. A betegség patológiájában a domináló légzőszervi elváltozások mellett szisztémás komplikációk is megjelenhetnek (pl.: vázizomvesztés, osteoporosis, szív-érrendszeri megbetegedések) [17].

¹ A dolgozat alapját adó klinikai vizsgálatunkat 2009-ben végeztük. Vizsgálatunk során a COPD diagnosztikájánál, stádiumbeosztásánál a 2006-os GOLD ajánlást vettük figyelembe (lásd 56-61. oldal vizsgálati módszertan), ugyanakkor 2011-ben új GOLD ajánlást fogadtak el, mely számos változtatást tartalmaz a korábbi verzióhoz képest. Disszertációmban a 2006-os GOLD ajánlás alapján írtam meg a COPD-t bemutató 2.1.1-es fejezetet. Az értekezés szakirodalmi hátterének terjedelmi korlátai miatt a 2011-es GOLD ajánlást dolgozatomban nem ismertetem. A 2011-es GOLD ajánlás a következő linken érhető el: <http://www.goldcopd.org/>.

A betegség kockázati tényezői közül a dohányfüst messze a legfontosabb. A betegek 85-90%-a a 40 év feletti dohányosok közül kerül ki [17]. A dohányzás a COPD kialakulásának szempontjából 12-szeres kockázatnövekedést jelent [20]. A dohányzás kezdete és annak intenzitása jelentős hatással van a COPD prognosztikájára (súlyosság, progresszió, mortalitás) [21]. A dohányzás mellett más okok is fellelhetőek a COPD etiológiájában: genetikai tényezők (α 1-antitripszin hiány) [22], foglalkozási károsító anyagok [17], biomassza inhalatív égéstermékei [23, 24].

2.1.1.2 A COPD prevalenciája, mortalitása és a betegség költségei

Magyarországon pontos epidemiológiai adatok nincsenek COPD prevalenciájára vonatkozóan. A hazai tüdőgondozókban nyilvántartott COPD-s betegek száma 2009-ben 139 000 fő volt, azonban a betegség valós előfordulása az 500 000-et is elérheti [25]. Nemzetközi vizsgálatok szerint a fejlett ipari országokban a COPD a felnőtt lakosság 4-7%-át érinti és prevalenciája folyamatos emelkedést mutat [17]. A betegség nemek szerinti előfordulása megközelítően azonos [26].

A COPD jelenleg a 4. helyen áll a halálokok rangsorában és 2020-ra várhatóan a 3. leggyakoribb halálokká válik a világon [27, 28]. A COPD okozta mortalitás az Amerikai Egyesült Államokban növekedést, míg Európa több országában csökkenést mutat. Magyarországon 2000-ben a 35-74 éves férfiak COPD okozta halálozási rátája $78 \text{ }^0\text{/}_{0000}$ volt, melynek értéke 2007-re $45 \text{ }^0\text{/}_{0000}$ -re csökkent [17].

A COPD terápia költsége magas (asthma bronchiale kezelésének 2,5-szerese), ugyanakkor a gyógyszeres kezelés hatásfoka gyenge [2]. Költségek szempontjából a COPD exacerbációinak a kezelése jelenti a legnagyobb terhet az egészségügyi finanszírozók számára. Az Európai Unióban a légzőszervi betegek ellátásának, kezelésének költségei az egészségügyi összkiadás 6%-át teszi ki, melynek 56%-át a COPD-s betegek ellátására fordítják [17].

A COPD jelentős betegségterhet jelent a világ lakossága számára. Míg 1990-ben a 12. helyen szerepelt addig 2020-ra várhatóan az 5. helyre lép elő a krónikus betegségek rangsorában az okozott betegségteher szempontjából [29].

2.1.1.3 A COPD tünettana és diagnosztizálása

A betegség diagnózisa a kórelőzmény, a tünetek, képalkotó eljárások, légzésfunkciós vizsgálatok és szükség esetén egyéb speciális vizsgálatok (α 1-anitirpszin szérumkoncentráció, reziduális térfogat, CO-diffúziós kapacitás meghatározása) együttes értékelésén alapul [17].

Vezető tünete a legalább két egymást követő évben, évente legalább három hónapon át fennálló produktív köhögés, mely nem magyarázható egyéb szív- (balszívfél-elégtelenség) vagy tüdőbetegséggel (hörgőtágulat, TBC stb.) [30]. A COPD két jellegzetes fenotípusa, a domináló emphysemás és bronchitises forma a jelentkező tünetek alapján jól elkülöníthető (a klinikai gyakorlatban az esetek többsége kevert forma) (1. táblázat) [17].

1. táblázat: A COPD két fő fenotípusának tünetei [17]

	Krónikus obstruktív bronchitis	Emphysema
Megjelenés	testes	vékony
A panaszok kezdete	40-50 év	50-75 év
Első tünet	köhögés	effort dyspnoe
Cianózis	kifejezett	alig/nincs
Köpet	bőséges, purulens	kevés/nincs
Légúti infekciók	gyakoriak	ritkák
Cor pulmonale	általános	csak exacerbációk alatt illetve terminálisan

A légúti funkciózavar megítélésében meghatározó jelentőségű a spirometria. Az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV_1) és az erőltetett kilégzési kapacitás (FVC) aránya alapján véleményezhető a légúti obstrukció mértéke. COPD gyanúja esetén a hörgtágító inhalációja (leggyakrabban 400 μ g salbutamol) után végzett spirometriás mérés a kórjelző, mivel COPD-ben a hörgők szűkülete nem mutat reverzibilitást. Reverzibilitásként értékelhető a kiindulási FEV_1 értéket 12%-al meghaladó, de legalább 200 ml-es FEV_1 növekedés. A COPD diagnózisa a postbronchodilatator $FEV_1/FVC < 0,70$ hányadoson, míg az obstrukció súlyossága a referencia FEV_1 értéktől való eltérése alapján. A WHO és a National Heart, Lung and Blood Institute – USA szakértői által közzétett Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) irányelveknek megfelelően a légúti obstrukció mértéke alapján a COPD-s betegek négy súlyossági csoportba oszthatóak (2. táblázat) [17, 18].

2. táblázat: A COPD I-IV. GOLD stádium beosztása hörgtágító inhalációja után mért FEV_1 -érték alapján [17]

$FEV_1 \geq 80\%$	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$	$FEV_1 < 30\%$ vagy $FEV_1 < 50\%$ + krónikus légzési vagy jobbszívfél- elégtelenség
tünetmentes vagy panaszos			
igazolható légúti obstrukció ($FEV_1/FVC < 0,70$)			
I. enyhe	II. közép súlyos	III. súlyos	IV. nagyon súlyos

A COPD és az asthma bronchiale elkülönítése sok esetben nehéz. Definíciója szerint az asthma bronchiale reverzibilis légúti obstrukciót jelent, ugyanakkor a súlyos asthmás betegeknél a légúti funkciózavar nem minden esetben mutat teljes reverzibilitást [17].

2.1.1.4 A COPD kezelése

A stabil COPD-nek és a betegség akut exacerbációjának (legalább két napon át tartó állapotrosszabbodás, amely hirtelen kezdődik és meghaladja a panaszok (dyspnoe, köhögés, és/vagy köpetürítés) napi ingadozását) a terápiája különbözik [17]. A doktori értekezés szakirodalmi háttérének terjedelmi korlátai miatt a COPD akut exacerbációjának kezelése jelen dolgozatban nem kerül ismertetésre.

2.1.1.4.1 A stabil COPD kezelése

A stabil COPD kezelésének célja a tünetek csökkentése, a betegség progressziójának megakadályozása vagy lassítása, a fizikai terhelési tolerancia javítása, a szövődmények és az exacerbációk megelőzése, az életminőség javítása és a mortalitás csökkentése.

2.1.1.4.1.1 Farmakoterápia

COPD kezelésében egyik jelenleg alkalmazott készítmény sem képes a légúti funkcióvesztést megállítani, csupán tüneti hatásuk ismert. A gyógyszeres kezelés enyhíti a betegek panaszait és csökkenti a szövődmények kialakulásának valószínűségét. A terápiás válasz betegenként eltérő lehet, ezért a kezelésnek egyénre szabottnak kell lennie, melyhez a betegség súlyossági fokozataiban ajánlott terápiás sémák (1. ábra) csupán általános útmutatásul szolgálnak [17]. COPD-ben rendszeres, folyamatosan azonos gyógyszerhatást biztosító kezelés beállítása szükséges mindaddig, amíg a mellékhatások vagy a betegség súlyosbodása a terápia megváltoztatását nem teszik szükségessé. A COPD kezelési elveiben megfelelő tüneti kontroll esetén a terápia redukciója nem jön szóba [18].

				Sebészi kezelés megfontolása	
				Tartós oxigénkezelés (krónikus légzési elégtelenség esetén)	
				Inhalációs glükokortikoidok (ismétlődő exacerbációk)	
				Egy vagy több elhúzódó hatású hörgtágító adása + légzés-rehabilitáció	
Rövid hatású hörgtágító aeroszol szükség szerint (antikolinergikum és/vagy β_2 -agonista)					
Kockázati tényezők kerülése (dohányzás!), influenza-vakcináció					
I.	enyhe	II.	középsúlyos	III.	súlyos
				IV.	nagyon súlyos

1. ábra: A COPD I-IV. súlyossági fokozataiban ajánlott fenntartó kezelés. [17]

2.1.1.4.1.1.1 Hörgtágítók

A hörgtágítók közül a β_2 -adrenoreceptor stimulálók, az antikolinergikumok valamint a xantinszármazékok alkalmazhatóak a COPD kezelésében (3. táblázat). A bronchodilatátorok a hörgők simaizomtónusát csökkentve tágítják a légutakat, ezzel javítják a betegek terhelhetőségét. A hörgtágító kezelés központi szerepet játszik a COPD terápiájában [18]. Inhalációs alkalmazásukat előnyben kell részesíteni az orális vagy a parenterális adagolással szemben. Az inhalációs hörgtágítók a légutakban elérik a terápiás hatáshoz szükséges koncentrációt, ugyanakkor alacsony szisztémás koncentrációjuk miatt nem okoznak jelentős mellékhatásokat. Annak ellenére, hogy COPD-ben a bronchodilatátorok mindegyik csoportjában lapos a FEV₁-emelkedésre vonatkoztatott dózis-hatás görbe, mégis javítják a betegek terhelési kapacitását [31, 32].

β_2 -adrenoreceptor stimulálók

A szelektív β_2 -adrenoreceptor stimulálók emelik az intracelluláris cAMP-szintet, ami a simaizmok elernyedéséhez vezet. Hatástartamuk alapján rövid, hosszú és ultrahosszú hatású csoportba oszthatóak. A rövid hatású β_2 -receptor agonisták (SABA) - fenoterol, salbutamol, terubtalin - a COPD bármely stádiumában használhatóak a tünetek enyhítésére. Maximális hörgtágító hatásuk 15-30 perc alatt lakul ki és átlagosan 4-6 órán át tart [33]. Az elhúzódó hatástartamú β_2 -receptor agonisták (LABA) a CODP II. súlyossági lépcsőjétől ajánlottak fenntartó kezelésre [17]. Fenti készítmények hatásuk lassú kialakulása miatt a légszomj gyors csillapítására nem alkalmazhatóak. A hosszú hatású formoterol és salmeterol hatástartama több mint 12 óra, míg az ultrahosszú hatástartamú indacaterol 24 óránál is hosszabb ideig mérsékli a tüneteket. Mellékhatásként tremor, izomgörcs, hypokalaemia, cardiovascularis hatások fordulhatnak elő [33].

Antikolinerg hörgtágítók

Az antikolinerg vegyületek nem szelektív módon gátolják a muszkarin-receptorok mindegyik altípusát. A hörgtágító hatású inhalációs iprtaropium és tiotropium terápiás hatásának lényege, hogy a bronchusok simaizmain található M_3 receptorokhoz kötve meggátolják az acetilkolin bronchusconstrictiót és mucusszekréciót okozó hatását [33]. A rövid hatású antikolinerg (AC) iprtaropium a COPD bármely súlyossági fokozatában alkalmazható, hatása átlagosan 6-8 óra [34]. Kiegészítő hatásmódja, farmakokinetikája eredményeként előnyösen kombinálható β_2 -receptor agonistával (fenoterol+ipratropium) [35-38]. Az elhúzódó hatású tiotropium több mint 24 órán át hat és szignifikánsan javítja a FEV₁ és FVC értékét, a fizikai terhelhetőséget, mérsékli a hiperinflációt és csökkenti az akut exacerbációk számát [34, 39-41].

Tiotropium alkalmazása ajánlott, ha a beteg FEV₁ értéke nem éri el a referenciaérték 60%-át még abban az esetben is, ha a beteg panaszmentes [38]. Az inhalációs AC vegyületek mellékhatásai enyhék, leggyakrabban szájszárazság fordul elő [33].

Xantinszármazékok

A theophyllin, illetve az etiléndiaminnal alkotott komplexe, az aminophyllin közepes hatású hörgőtágítók, javítják a mucociliaris clearance-t, csökkentik a légúti gyulladást, a bronchiális hiperreaktivitást és a nehézlégzést, javítják a légzőizmok kontraktilitását, a szív jobb és bal kamrai ejekciós frakcióját és csökkentik a pulmonális artériás nyomást [42, 43]. A xantinok (MTX) hatásainak hátterében több mechanizmust feltételeznek: foszfodiészteráz gátló hatásuk révén emelik az intracelluláris cAMP-szintet, antagonisták az adozinreceptorokon, direkt vagy indirekt hatásuk van az intracelluláris Ca⁺⁺-koncentrációra, illetve az intracelluláris Ca⁺⁺ funkciójára. Használata mára az aránylag szűk terápiás szélessége miatt háttérbe szorult, mivel a theophyllin kedvező hatásai gyakran közel a toxikus dózishoz jelentkeznek. Alkalmazása a túladagolás fokozott veszélyével jár, mely enyhe esetben fejfájást, hányingert, súlyos esetben pitvari és kamrai szívritmuszavart illetve epilepsziás rohamot okozhat. Orálisan adva a retard készítmények adása javasolható a nem retard tablettákkal szemben, mivel egyenletesebb felszívódásuk miatt ritkábban okoznak mellékhatásokat [33].

3. táblázat: Hőrgtágítók COPD kezelésében [17]

Gyógyszer	Adagoló belégző*	Orális adagolás	Egyszeri adagja felnőtteknek	Hatástartam
Rövid hatású β_2-receptor agonisták				
fenoterol	100 μ g MDI		inhaláció: 100-200 μ g	4-6 óra
salbutamol	100; 200 μ g MDI&DPI	2mg tabletta	inhaláció: 100-200 μ g per os: 2-4 mg	4-6 óra
terbutalin	500 μ g DPI		inhaláció: 500 μ g	4-6 óra
Hosszú és ultra-hosszú hatású β_2-receptor agonisták				
formoterol	4,5; 12 μ g MDI&DPI		inhaláció: 12-24 μ g	12 óra
salmeterol	25; 50 μ g MDI&DPI		inhaláció: 50-100 μ g	12 óra
indacaterol	150; 300 μ g DPI		inhaláció: 150-300 μ g	24 óra
Rövid hatású antikolinergikum				
ipratropium	21 μ g MDI		inhaláció: 21-42 μ g	6-8 óra
Hosszú hatású antikolinergikum				
tiotropium	18 μ g DPI; 2,5 μ g Respimat		inhaláció: DPI 18 μ g Respimat 5 μ g	24 óra
Rövid hatású β_2-receptor agonisták és antikolinergikumok kombinációja				
fenoterol / ipratropium	50/21 μ g MDI		inhaláció: 50-100/21-42 μ g	6-8 óra
Elhúzóó hatású xantinszármazékok				
aminophyllin		150-350mg tabletta	per os: individuális, max. 750-1200 mg/nap	max. 24 óra (változó)
theophyllin		50-375mg tabletta	per os: 4-6 mg/ttkg/nap	max. 24 óra (változó)

MDI: metered dose inhaler - meghatározott dózist adagoló inhalátor

DPI: dry powder inhaler – száraz poradagoló inhalátor

2.1.1.4.1.1.2 Gyulladáscsökkentők

Glükokortikoszteroidok

Nem rendelkeznek közvetlen bronchodilatáló hatással, viszont erőlyesen gátolják a gyulladásos folyamatok többségét (gátolják az arachidonsav képződését és a ciklooxygenáz-2 expresszióját), csökkentik a légutak hiperaktivitását és ezzel az exacerbációk gyakoriságát [44-46]. A szisztémás hatású orális glükokortikoszteroidok – prednizolon, metilprednizolon – tartós adása, súlyos mellékhatásaik miatt COPD esetében nem ajánlottak [18]. COPD akut exacerbációjában 8-12 napos kúrában azonban gyakran alkalmazzák a fenti gyógyszereket. COPD fenntartó kezelésében az inhalációs glükokortikoszteroidok (ICS) – budesonid, fluticason propionat - használata javasolt azoknál a betegeknél, akiknek a FEV₁ értéke referenciaérték <50%-a és ismétlődő exacerbációik vannak (legalább 3 exacerbáció az utóbbi 3 évben) [47]. Az ICS kezelés elhagyása (visszavonás vagy csökkent beteg-együttműködés miatt) egyes betegeknél exacerbációt eredményezhet. COPD-ben a mono ICS kezelés nem indokolt. Az inhalációs ICS elhúzó hatású β_2 -receptor agonistával való kombinációban COPD-ben sokkal hatásosabb az exacerbációk számának csökkentésében és a tüdőfunkció javításában, mint az egyedi készítmények [45-47] (4. táblázat). Ennek háttérében az áll, hogy a glükokortikoidok fokozzák a β -adrenoreceptorok expresszióját, illetve azok kifáradását gátolják és így növelik a β_2 -receptor izgatók iránti érzékenységet. Az ICS kezelés kedvező hatásai ellenére a COPD-s betegek hosszú távú FEV₁ csökkenésének ütemét nem befolyásolja [48, 49]. Az ICS kezelés mellett előforduló leggyakoribb mellékhatások: oropharingealis candidiasis, dysphonia, osteoporosis, pneumonia kialakulásának fokozott kockázata [33, 50].

4. táblázat: Kombinációs inhalációs glükokortikoszteroid és β_2 -receptor agonista készítmények COPD kezelésében [17]

Gyógyszer	Adagoló belégző	Adagja felnőtteknek
Hosszú és ultra-hosszú hatású β_2-receptor agonista és inhalációs kortikoszteroid kombináció		
formoterol/budesonid	4,5/80, 160 μ g DPI 9/320 μ g DPI 6/100 μ g MDI	18/640 μ g/nap 2 részre elosztva
salmeterol/fluticason	50/100, 250, 500 μ g DPI 25/50, 125, 250 μ g MDI	100/1000 μ g/nap 2 részre elosztva

MDI: metered dose inhaler – vivőgáz as adagolóaeroszol

DPI: dry powder inhaler – porbelélegző

Foszfodieszteráz-4 enzim gátlók

A foszfodiszteráz-4 enzim (PDE-4) gátló, roflumilast egy reményteljes új terápiás lehetőség a COPD kezelésében. A roflumilast a cAMP gyulladáscsökkentő hatásának fokozása révén (emeli az intracelluláris cAMP-szintet) gátolja a COPD-hez társuló légúti gyulladást. A gyógyszernek direkt hörgtágító hatása nincs [51]. A roflumilast orális adagolású készítmény, javasolt adagja naponta egyszer 500 μ g. A roflumilast a krónikus bronchitisszel járó súlyos COPD-s betegek (bronchodilatátor adása után mért $FEV_1 < 50\%$) fenntartó kezelésére javasolt a bronchodilatátor kezelés kiegészítéseként adva olyan felnőtt betegeknél, akiknek kórtörténetében gyakori exacerbáció szerepel [52]. A fenti betegkörben a készítmény 15-20%-kal csökkenti a közepes és súlyos exacerbációk előfordulási gyakoriságát, és hosszú hatású hörgtágítók (salmeterol, tiotropium) mellett adva bizonyítottan javítja a COPD-s betegek FEV_1 értékét [51]. A PDE-4 gátlók mellett a többi COPD-ben alkalmazott inhalációs készítményekhez képest gyakoribbak a mellékhatások: hányinger, étvágytalanság, hasi fájdalom, alvászavar és fejfájás. A mellékhatások általában a kezelés kezdetekor jelentkeznek és a kezelés folytatása során idővel megszűnnek.

2.1.1.4.1.1.3 Egyéb farmakológiai kezelések

A mukolitikumok – N-acetilcisztein, kabocisztein, bronhexol, ambroxol – in vitro csökkentik a nyák viszkozitását, de klinikai hatásosságuk egyértelműen nem bizonyított [53, 54]. Az N-acetilcisztein nyákoldó hatása mellett erős antioxidánsként csökkenti a COPD akut exacerbációinak gyakoriságát [55].

Az influenza-vakcináció életkortól függetlenül, a pneumococcus-vakcináció minden 65 évnél idősebb COPD-s beteg esetén javasolt (5-6 évenként emlékeztető oltás ajánlott) [17]. Az influenza-vakcináció hatásosan (~50%) csökkenti az exacerbációk kialakulásának valószínűségét [56, 57].

Az OM85-BV (Broncho-Vaxom), a leggyakoribb légúti kórokozók liofilizált kivonatának a keveréke, ugyancsak csökkenti az exacerbációk számát és azok súlyosságát is enyhíti [17, 58].

A tartós otthoni oxigénkezelés (naponta > 15 óra) kiemelten fontos a IV. stádiumú COPD-s betegek terápiája során [17, 18, 59]. Tartós oxigénkezelés az egyensúlyi állapotban lévő, nagyon súlyos stádiumú COPD-s betegnél, tartós hypoxaemia mellett válik indokoltá [17]. Az oxigénterápia előrehaladott COPD okozta hypoxia esetén átlagosan 6-7 évvel megnyújtja a betegek élettartamát [60]. A tartós oxigénkezelés javítja a hemodinamikát, a tüdőmechanikát, a beteg mentális állapotát, gátolja a pulmonális hipertensio progresszióját, mérsékli a másodlagos polycythaemiát és javítja a beteg életminőségét [17]. Ugyanakkor az otthoni oxigénkezelés komoly stigmatizációt jelent a betegek számára. A páciensek a mobil palack ellenére is helyhez kötöttséget élnek meg, otthonukból kimozdulva az orrszonda, a hordozható eszköz szégyenérzetet kelthet bennük.

2.1.1.4.1.1.4 A gyógyszerek bejuttatásának módja

A COPD terápiája döntően az inhalációs, a bronchialis nyálkahártyán magas koncentrációban lerakódó gyógyszereken alapul. (Az inhalációs gyógyszerbevitel révén az alacsony szisztémás gyógyszer koncentrációnak köszönhetően a mellékhatások minimalizálhatóak.) Ebből következik, hogy a kezelés sikere döntően az inhalációs gyógyszerbevitel minőségén múlik.

Az inhalációs gyógyszerek adagolására négyféle eszköz használatos [61]:

- vivőgázos adagolóaeroszok (metered dose inhaler: MDI),
- toldalékkal (spacer) kiegészített vivőgázos adagolóaeroszok,
- porbelégzők (dry powder inhaler: PDI),
- gépi (Venturi-elv alapján működő motoros vagy ultrahang-gerjesztésű) gyógyszerporlasztók.

Az inhalációs gyógyszereket általában MDI vagy PDI segítségével juttatjuk be a légutakba. A vivőgázos inhalátorok használata során a gyógyszerpermet nagy sebességgel hagyja el az adagolóaeroszolt. Fontos, hogy a gyógyszer az inspiratorikus légáramba kerüljön, mert ellenkező esetben minimális lesz a mély légúti gyógyszer-depozíció, ugyanakkor a nagy szájüregi kicsapódás fokozni fogja a lokális mellékhatásokat. A spacerek használata növelheti az inhaláció hatásfokát, mivel a spacerben a gyógyszerpermet lebegve marad és így „késve” is belélegezhető. A porbeléglézőkben nincs hajtógáz, a gyógyszerport a belégzési áramlás viszi a légutakba. Használatuk során nem jelentkezik az MDI készítményeknél ismerttetett szinkronizálási nehézség.

Hagyományosan az egészségügyi intézmények a gépi porlasztókat használták az obstruktív tüdőbetegek ellátására, ugyanakkor a MDI gyorsabb, illetve nagyobb mértékű hörgőtágítást biztosít [62]. A MDI inhalátorok további előnye a könnyű szállíthatóságuk, gyorsabb használhatóságuk és nem utolsósorban jóval kedvezőbb költségeik, amelyek a gépi porlasztókhöz képest 50-70%-kal alacsonyabbak [63, 64].

2.1.1.4.1.2 Egyéb terápiás lehetőségek

A COPD megelőzésében, illetve kezelésében elsődleges szerepe van a dohányzásról való leszokás támogatásának. Jelenleg ez az egyetlen módszer, amely képes a légzésfunkciós veszteség progresszivitását csökkenteni, mindemellett a légúti hypersecretio csökkentésének leghatékonyabb módja [17]. A dohányzás abbahagyása COPD-s betegek légúti funkcióvesztésének sebességét a felére csökkenti [20]. A dohányzás rontja az oxigénkezelés hatékonyságát, illetve magas biztonsági kockázatot jelent, ezért ezeknél a betegeknél a dohányzás leszokás támogatásában feltétlenül eredményt kell elérni [17]. A kutatás szakirodalmi háttérének terjedelmi korlátai miatt a dohányzásleszokás támogatásának módszertana jelen dolgozatban nem kerül ismertetésre.

A pulmonális rehabilitáció komplex folyamata (állapotfelmérés, légzőtorna, expektorációs és inhalációs technikák, mellkasi fizioterápia, terhelési tréning, diétás tanácsadás, pszicho-szociális támogatás, betegoktatás) a COPD-s betegek II-IV. súlyossági fokozatában a gyógyszeres terápia fontos kiegészítője [65].

A COPD bizonyos nagyon súlyos, válogatott eseteiben a sebészi kezelés is szóba jöhet: bullectomia [66], tüdővolumen redukciós műtét [67] vagy tüdőtranszplantáció [68].

2.1.2 Az életminőség

Orvosi értelemben a múltban az egészség fogalmán a betegség hiányát értették. A sérülések ellátása, tünetek enyhítése valamint a betegségek kezelése volt a legfontosabb. Az orvostudomány fejlődése és az életkörülményeink javulása az egészség egy tágabb értelmezését tette szükségessé. A WHO ma elfogadott egészség definíciója szerint „az egészség a tökéletes fizikai, mentális és szociális jólét állapotát jelenti és nem kizárólagosan a betegség vagy a nyomorékság hiányát” [69].

Egy adott kezelés értékelése során a várható élettartam-nyereség mellett elengedhetetlen annak az ismerete is, hogy az adott eljárás milyen hatást gyakorol a betegek életének minőségére. Hiszen az élethossz növekmény nem jelent feltétlenül egészségnyereséget (pl.: eutanázia kérdése végstádiumú daganatos betegek esetében), ugyanakkor létezik számos olyan hatásos eljárás is, ami csak a betegek életminőségét javítja, és nem befolyásolja az élethosszat (pl.: térdprotézis műtét). Szókratész gondolatait idézve: „a legnagyobb érték nem az, hogy élünk, hanem az, hogy jól élünk” [70].

Az életminőség (QoL - quality of life) egy tág fogalom, „az emberi tapasztalat összes aspektusát magába foglalja” [71]. Az egyén jólétének azon fizikai, szociális és emocionális aspektusai, amelyek az egyén számára fontosak vagy relevánsak [71, 72]. A QoL nem csak egészséggel kapcsolatos tényzőkön alapul. Cambell az életminőségnek 12 összetevőjét határozta meg: egészség, közösség, tanulás-nevelés, családi élet, baráti kör, háztartás, házasság, nemzetiség, szomszédság, személyiség, életszínvonal, munka [73]. Az adott tárgykör másik fontos fogalma az egészséggel összefüggő életminőség (HrQoL - health-related quality of life). A HrQoL alatt a beteg egészségi állapotának azon hatásait értjük, melyek az életminőségre befolyással vannak. „Specifikusan a személy egészségére koncentrál, illetve olyan cselekedetekre, amelyek az egészség megőrzésére, illetve javítására irányulnak” [71]. A HrQoL kifejezi az egyén érékítéletét egy meghatározott egészségi állapot iránt. „Így orvosi szempontból az életminőség a betegség funkcionális hatását és a belőle következő terápiát jelenti egy adott páciensnél, mégpedig úgy, ahogyan azt a páciens fogadta” [72].

2.1.2.1 *Az életminőség meghatározása*

Az életminőség-vizsgálatok célja, hogy standard módon számszerűsítsék, tudományosan elemezhető paraméterekkel jellemezzék egy megbetegedés, vagy terápiás eljárás hatását a beteg egészségére. A HrQoL meghatározása leggyakrabban kérdőívekkel történik, melyek két csoportra oszthatóak: az általános és a betegség-specifikus kérdőívekre [72].

2.1.2.1.1 *Általános életminőséget mérő kérdőívek*

Az általános (generikus) életminőséget mérő kérdőívek multidimenzionálisak, a HrQoL több fontos nem speciálisan egy betegségre jellemző aspektusát (5. táblázat) vizsgálják egyszerre [72].

Általános jellegük miatt bármely betegségcsoportban alkalmazhatóak, ezáltal lehetővé teszik a betegségcsoportok közötti összehasonlítást. További előnyük, hogy nagy velük a tapasztalat, populációs normatív értékek a legtöbb kérdőívhez elérhetőek és validálhatóságuk is könnyebb, mint a betegség-specifikus kérdőíveknek. Hátrányuk, hogy kevésbé érzékenyek, a HrQoL finom részleteit nem képesek kihangsúlyozni. Néhány ismertebb általános kérdőív: Euro-Qol (EQ-5D), Nottingham Health Profil (NHP), Short Form 36 (SF-36), Quality of Well-Being [70].

5. táblázat: Az általános életminőség dimenziói [72]

Fizikai állapot	Azokat a korlátozottságokat és nehézségeket (járási, mozgási, étkezési, öltözködési, sportolási nehézségek) tárják fel, melyeket a páciens egy adott időszakban megél.
Társadalmi részvétel	Egy adott személyt egészségi állapota mennyire befolyásolja abban, hogy megfeleljen a mindennapi élet feladatainak /a munkában, az iskolában, az otthonteremtésben, a hétköznapi rutintevékenységekben/.
Pszichológiai és mentális működés	A lelki egészség összes aspektusa, hangsúlyozottan a szorongás és a depresszió.
Általános egészségfelfogás	Az egészséggel kapcsolatos vélekedés és értékelés; az egészséggel összefüggő preferenciákra, értékekre fókuszál. Az így nyert adatok által válik lehetővé a fájdalomra adott egyéni reakciók felmérése, a szükséges erőfeszítés vagy az egészség miatti aggodás közti egyedi eltérések mérlegelése.

2.1.2.1.2 Betegség-specifikus életminőséget mérő kérdőívek

A klinikai gyakorlatban nem mindig elegendő az életminőség általános értékelése. A betegség specifikus életminőséget mérő kérdőívek egy adott betegség páciens életminőségére gyakorolt hatását vizsgálják. Részletesebb információt adnak a betegségnek az egyénre kifejtett hatásáról, ezáltal kis egészségnyereséget is ki lehet velük mutatni. Ezeknél a kérdőíveknél nagyobb hangsúlyt kapnak a betegség-csoportokra jellemző tünetek. A mutatók csak adott betegségen belüli csoportok életminőségének összehasonlítására alkalmasak, nem alkalmazhatóak különböző betegségben szenvedők életminőségének összevetésére. Hátrányuk, hogy a kis egészségnyereséget esetleg felnagyíthatják. Példák betegség-specifikus kérdőívekre: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) [70, 72].

2.1.2.1.3 Profil és index típusú kérdőívek

Az életminőséget mérő kérdőívek csoportosítása az eredmények összegzésének módja szerint is történhet. Ennek alapján megkülönböztetünk profil és index típusú kérdőíveket. A profilok az életminőséget differenciáltan, különböző vizsgálati dimenziók szerint jellemzik. Az életminőség-indexek pedig egy mutatóban összegzik a HrQoL-t. Az előbbi módszer részletesebb képet ad az életminőség egyes részterületeinek változásáról, míg az utóbbi eljárás kifejezi, hogy egy adott egészségi állapot mennyit ér egy jól meghatározott állapothoz képest (pl.: teljesen egészséges, halál). Index-típusú kérdőív: EQ-5D, profil-típusú kérdőív: NHP [70].

2.1.2.1.4 Életminőséget mérő kérdőívek minőségi kritériumai

Az életminőség-kérdőívek megfelelőségének értékelésekor a validitás, megbízhatóság/reprodukálhatóság és az érzékenység/reszponzivitás kérdésköre kiemelt fontossággal bír [70].

A validitás azt vizsgálja, hogy az adott kérdőív valóban képes-e felmérni azt a tárgykört, amire kifejlesztették. A szakmai validitás bizonyítására számos módszer létezik: kritérium validitás, konvergencia és divergencia validitás. A kritérium validitás akkor használható, ha a betegek egyértelmű, különböző életminőséggel bíró csoportokba sorolhatóak. A valid kérdőívek szignifikáns különbséget mutatnak a különböző betegcsoportok életminőségében. A konvergencia validitás során azt elemzik, hogy a validálandó kérdőív eredményei milyen mértékben korrelálnak egy már validált kérdőív releváns értékeivel. A divergencia validitás során, az előző módszerrel ellentétben, éppen az bizonyítandó, hogy az adott kérdőív értékei nem korrelálnak egy már validált kérdőív irreleváns eredményeivel. A validitás vizsgálatánál külön elemezni kell a formai (például átlátható-e a kérdőív vagy olvasható-e a betűméret) és a tartalmi (tükrözi-e a kérdés a szándékolt gondolatot) validitást is [70].

Megbízhatóság/reprodukálhatóság: a kérdőív következetességét jellemzi. A megbízhatóság a kérdőív egyes kérdései közötti összefüggésből adódó belső konzisztenciát méri. Vagyis ha egy válaszadó egy enyhébb állításra igennel válaszol, akkor egy súlyosabb állításra is igennel kell, hogy válaszoljon. A reprodukálhatóság az ismételt mérések eredményei közti különbséget elemzi. Amennyiben a beteg egészségi állapota az orvos és/vagy a beteg értékelése alapján változatlan az összehasonlított mérésekkor, akkor a két eredmény statisztikai értelemben nem különbözhet [70].

Érzékenység/reszponzivitás azt a legkisebb egészségi állapot változást méri, amit a kérdőív az adott terápia területén már képes kimutatni [70].

Ezen feltételeknek megfelelő életminőség-kérdőívek kifejlesztése nagy erőforrás-igénnyel bír. Magyar nyelvű kérdőív létrehozásának megtérülése nem várható el, ugyanakkor a nemzetközileg elterjedt kérdőívek magyar adaptációjával már széles körű hazai tapasztalat áll rendelkezésre. Az adaptáció módszertana kiemelkedő fontosságú, mely kiterjed a nyelvi és kulturális megfelelésre, illetve a hazai normaértékek kialakítására is [70].

2.1.2.2 *Életminőség COPD-ben*

A COPD jelentős mértékben rontja a betegek életminőségét. Stavem és munkatársai [3] az epilepszia, az angina pectoris, a rheumatoid arthritis (RA), az asthma és a COPD életminőségre gyakorolt hatását vizsgálták SF-36-os kérdőív segítségével. Eredményeik alapján elmondható, hogy a vizsgált betegségek közül az epilepsziás betegeknek volt a legjobb, míg a RA-soknak és a COPD-seknek a legrosszabb az életminősége. Arne és munkatársai [4] által végzett kutatás is megerősítette a RA és a COPD jelentős életminőséget rontó hatását. Vizsgálatukban cukorbeteg, RA-s és COPD-s betegek életminőségét elemezték EQ-5D kérdőívvel. A COPD, illetve a RA okozta életminőség csökkenés jóval meghaladta a cukorbetegség okozta életminőség romlás mértékét.

A COPD-ben szenvedő betegek gyakran a légzésfunkciós paramétereik változásától függetlenül is állapotjavulásról, nehézlégzésük csökkenéséről számolnak be. Annak ellenére, hogy a FEV₁ érték jól jellemzi a légúti obstrukciót, nem ad felvilágosítást a

dyspnoe mértékéről [74]. Több vizsgálat is megerősítette, hogy COPD-ben a FEV₁ csökkenés csupán gyenge korrelációt mutat a nehézlégzés intenzitásával [75, 76]. A COPD terápiája javíthatja a betegek fiziológiás paramétereit, azonban ez nem feltétlenül jár együtt az életminőség pozitív változásával. A terápia egyrészt akadályozza a páciens életvitelét, másrészt esetleges káros mellékhatásaival ronthatja a betegek komfort érzetét is. A fentiek alapján a COPD terápia-hatékonyságának megítélése nem korlátozódhat csupán a kilégzési áramlások monitorozására, hanem ennek során más paramétereket is, többek között az életminőség változását is figyelembe kell venni.

Az elmúlt években az életminőség mérése egyre hangsúlyosabbá vált a gyógyszer-regisztrációs folyamatok során. Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency) által összeállított, a COPD kezelésére szolgáló gyógyszerek klinikai vizsgálatára vonatkozó (hatályos és elfogadásra váró új) irányelve a terápia hatásosságának igazolására az életminőség kimenetek mérését is javasolja (elsődleges és/vagy másodlagos végpontként) [77]. Az elsődleges végpontok között a betegség-specifikus életminőség mérése ajánlott (St. George's Respiratory Questionnaire), míg az általános életminőség monitorozása másodlagos klinikai végpontként javasolt.

COPD-ben számos általános, illetve betegség-specifikus kérdőív alkalmazható az életminőség mérésére (6. táblázat). Az értekezéshez kapcsolódó kutatásban az EQ-5D kérdőív és a St. George's Respiratory Questionnaire került alkalmazásra, ezért ezek elméleti hátterét mutatom be részletesebben.

6. táblázat: COPD-ben használatos életminőség kérdőívek

	Kérdések száma	Dimenziók	Pontozás (legrosszabb-legjobb)	Kitöltési idő
Általános életminőség-kérdőívek				
Sickness Impact Profile [78]	136	2 általános dimenzió: fizikai, pszichológiai 12 kategória: alvás és pihenés, evés, munka, otthoni feladatok, pihenés, séta, mozgás, önellátás, szociális kapcsolatok, éberség, érzelmi habitus, kommunikáció	Átlag érték, dimenziók értékei, kategóriák értékei; a kérdések előre meghatározott súlyszámmal rendelkeznek	20-30 perc
Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey [79]	36	fizikai funkció, feladat-fizikai, testi fájdalom, általános egészség, életerő, személyes kapcsolat, feladat-érzelmi/szellemi, szellemi egészség	összefoglaló értékek: fizikai egészség, mentális egészség; dimenziók	5 perc
Nottingham Health Profil [80]	38	energia, fájdalom, fizikai mobilitás, alvás, szociális elszigeteltség, érzelmi reakció	0-100	5-10 perc
Quality of Well Being [81]	4	tünetek, mozgásképesség, fizikai aktivitás, szociális szerepvállalás	0-1	12-20 perc
Euro-Qol [82]	5, vizuális analóg skála (VAS)	mozgásképesség, önellátás, szokásos napi tevékenységek elvégzése, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság	EQ-5D index: -0,594-1 VAS: 0-100	5 perc
Betegség-specifikus életminőség-kérdőívek				
Chronic Respiratory Disease Questionnaire [83]	20	nehézlégzés, fáradtság, érzelmek, betegség kontroll	magasabb érték jobb életminőség	15-25 perc
St. George's Respiratory Questionnaire [84]	50	tüneti, aktivitási, impact (mindennapi élet) szegmens	Összesített és dimenziónkénti súlyszám 100-0	10 perc
Seattle Obstructive Lung Disease Questionnaire [85]	29	fizikai állapot, érzelmek, alkalmazkodó képesség, kezelési elégedettség	Összesített és dimenziónkénti súlyszám 0-100	5-10 perc
Quality-of-Life for Respiratory Illness Questionnaire [86]	55	légyési nehézség, fizikai állapot, érzelmek, légyést befolyásoló szituációk, mindennapi munkavégzés, társadalmi szerepvállalás, kapcsolattartás és szex, általános tevékenységek	Összesített és dimenziónkénti súlyszám	Nincs megadva

2.1.2.2.1 Euro-Qol (EQ-5D) kérdőív

Az EQ-5D egy széleskörűen elfogadott, COPD-ben és más krónikus betegségekben (pl.: rheumatoid arthritis, asthma) is gyakran használt általános életminőséget mérő kérdőív [87, 88]. A kérdőív öt dimenziót vizsgál: mozgásképesség, önellátás, szokásos napi tevékenységek elvégzése, fájdalom/rossz közérzet, valamint szorongás/lehangoltság. Mindegyik dimenzióra egy kérdés vonatkozik, amire háromfokozatú válasz adható. Az utóbbi években kifejlesztették az EQ-5D kérdőív 5 fokozatú válaszlehetőséggel rendelkező változatát is; a nomenklátúra EQ-5D-3L, illetve EQ-5D-5L néven különbözteti meg a két verziót. Dolgozatomban az EQ-5D-3L (továbbiakban EQ-5D) verzióval foglalkozom. Minden válasz egy empirikusan előre meghatározott súlyszámmal rendelkezik, ennek alapján számolható az az index érték, amellyel az adott egészségi állapot jellemezhető. A kérdőív 243 egészségi állapot megkülönböztetésére alkalmas, ami a halál és az eszméletlenség állapotával 245-re egészül ki. Az adott állapotokhoz egy 3000 fős brit lakossági minta megkérdezésével, időalku módszerrel, rendelték hasznosság értékeket [89]. Az EQ-5D index értéktartománya -0,594 és +1 között változhat, ahol a magasabb érték a jobb egészségi állapotra utal. Hasznosság alapján vannak a halál állapotánál (halál hasznosság értéke 0,0) alacsonyabb életminőséggel járó egészségi állapotok is (pl.: végstádiumú daganatos betegség). Az EQ-5D kérdőív másik eleme az EQ-5D hőmérő. Ez egy 100 egységet tartalmazó vizuális analóg skála (VAS), amin a vizsgálati személynek az éppen aktuális egészségi állapotát kell megjelölnie. A skálán a 100 az elképzelhető legjobb, a 0 pedig az elképzelhető legrosszabb egészségi állapotot jelöli. A kérdőívnek van validált, magyar nyelvű változata.

2.1.2.2.2 St. George's Respiratory Questionnaire

COPD-ben az egyik leggyakrabban használt betegség-specifikus kérdőív a St. George's Respiratory Questionnaire [90-93]. A COPD mellett asthmában, bronchiectasiában, kyphoscoliosisban, sarcoidosisban és cystás fibrosisban is validálva van a fenti teszt. Az életminőséget befolyásoló tényezőket három kategóriába osztva vizsgálja: tüneti

(symptom) szegmens, aktivitási (activity) szegmens, és impact szegmens, továbbá az életminőséget egy összesített súlyszámmal (total score) is jellemzi. A tüneti szegmens kérdései a tünetekre fókuszálnak.

Az aktivitási szegmens kérdései olyan tevékenységekre koncentrálnak, amelyekben a nehézlégzés miatt akadályozottak a betegek. Az impact szegmens az obstruktív tüdőbetegség mindennapi életre gyakorolt hatását vizsgálja.

A teszt két részből, összesen 50 kérdésből áll: az első rész kérdései (1-8. kérdés) a tüneti szegmensre, a második rész kérdései (9-16. kérdés-csoport) az aktivitási, valamint az impact szegmensre vonatkoznak. Az első rész az elmúlt 1-12 hónap tüneteire kérdez rá. A vizsgálati időszakok közül a 3, illetve a 12 hónapos periódus jár a legpontosabb eredményekkel. A második rész keresztmetszeti jellegű, a betegek pillanatnyi állapotára vonatkozik. A tesztet a betegek maguk töltik ki. A kérdésekre adható lehetséges válaszok meghatározottak. Minden válasz egy előre megadott súlyszámmal rendelkezik. Ezekből a súlyszámokból határozhatóak meg a tüneti, az aktivitási, az impact, valamint a total score-értékek.

A score-értékek meghatározásának lépései:

- A kérdésekre adott válaszoknak megfelelő súlyszámértékek meghatározása. Szegmensenként összesíteni kell az egyes kérdésekre adott válaszok súlyszámértékeit. Tüneti szegmens: 1-8. kérdés, aktivitási szegmens: 11. és 15. kérdéscsoport, impact szegmens: 9-10., 12-14. és 16-17. kérdéscsoport.
- Minden szegmenshez tartozik egy összsúlyszám (összes válaszlehetőség súlyszámösszege).
- A score-értékeket a kapott válaszok súlyszámösszegének és az összsúlyszámnak a hányadosa adja meg százalékban kifejezve. Értéktartománya ennek megfelelően 100 és 0 között változhat.
- Amennyiben a beteg az adott kérdésre nem válaszolt, úgy azt a számításból ki kell hagyni. A kihagyott kérdés válaszlehetőségeinek összesített súlyszámértékét az adott szegmens összsúlyszámából le kell vonni, és a továbbiakban azzal kell számolni.

Ezen kérdőív-nél a magasabb score-értékek alacsonyabb életminőséget jelentenek. A SGRQ total score-értékének négyegységnyi csökkenése már klinikailag is értékelhető szignifikáns javulást jelent [91].

A kérdőív összesen 63 nyelven, többek között magyarul is validálva van.

2.1.2.3 *Hasznosság mérése*

Az egészség-gazdaságtani elemzések során kiemelt fontossággal bír az életminőség számszerűsítése, ami közgazdasági szempontból az adott egészségügyi állapotokhoz rendelhető relatív hasznosságértékek meghatározását jelenti. A hasznosság mérése direkt hasznosság mérő módszerekkel, és indirekt módon, arra alkalmas életminőség-kérdőívekkel lehetséges [70, 94].

A leggyakrabban használt direkt hasznosság-mérő módszerek a standard játszma, az időalku és az arányskála [94].

A standard játszma azt vizsgálja, hogy egy jól meghatározott egészségi állapotú beteg mekkora halálozási kockázatot vállalna a tökéletes gyógyulás reményében. Ha például a megkérdezettek (egy adott betegségben szenvedő) fele (medián érték) vállalna egy olyan fájdalom és költségmentes, 25%-os peri- és posztoperatív mortalitással járó beavatkozást, mely teljes gyógyulást eredményezne, akkor ennek az egészségi állapotnak a relatív hasznossága $1 - 0,25 = 0,75$ lenne, a tökéletes egészségi állapothoz képest [70, 94].

Az időalku módszer [95] arra keresi a választ egy jól definiált betegcsoporton belül, hogy a megkérdezettek a hátralévő mondjuk 40 életévükből hány évről mondanának le a tökéletes egészség érdekében. Amennyiben például a teljes gyógyulásért a megkérdezettek átlagosan 10 évet áldoznának fel életükből, akkor ennek az egészségi állapotnak a relatív hasznossága $1 - (10/40) = 0,75$ (1=tökéletes egészség, 0= halál állapota) lenne [70, 94].

Az arányskála módszer [96] esetében a vizsgált személynek egy hőmérőszerű skálán kell megjelölnie egy, az aktuális egészségi állapotának megfelelő hasznosság kategóriát. Az adott skálán a kérdéses egészségi állapotokat előzőleg sorrendbe állítják, kezdve a legkevésbé preferált állapottal, majd ezt követik sorban az egyre nagyobb hasznosság értékű állapotok. A különböző állapotok közti intervallumok jelzik a preferenciakülönbségek nagyságát [94]. A három említett módszer közül az arányskála a legkevésbé preferált módszer, mivel a vizsgált személyeket nem állítja elvi következménnyel bíró preferenciaválasztás elé [70].

A hasznosság mérése történhet indirekt módon kérdőív segítségével is. Hasznosság mérésre is alkalmas életminőség kérdőívek például az EQ-5D vagy a Quality of Well-Being [70].

Az egészségnyereség meghatározásánál az életminőség mellett az élethossznyereség is fontos. Egy adott állapot hasznossága és a benne eltöltött időnek (évben kifejezve) a szorzata adja az életminőséggel korrigált életévnyereséget, azaz a QALY-t (Quality Adjusted Life Years) [70, 96]. Így például egy 0,75-ös hasznosságú egészségi állapotban eltöltött 2 év $0,75 \times 2 = 1,5$ QALY-t eredményez. A QALY segítségével egy adott kórkép okozta betegségteher is kalkulálható, mely az adott betegség és a betegség-specifikus halálozás okozta egészségveszteség összegeként adható meg. Az egészségveszteség meghatározásának másik módja a DALY módszer (Disability Adjusted Life Years - funkcióvesztéssel korrigált életévek száma) [70, 97]. „A DALY gyakorlatilag a QALY ellentettje, a születéskor várható élettartamot korrigálják az egészségi állapot romlása következtében fellépő funkcióvesztéssel, illetve a betegség-specifikus halálozással” [70]. Ezt a módszert döntően a betegségek egészségterhének meghatározására használják. A DALY módszertana az elmúlt időben számos bírálatot kapott [98, 99]. A módszer legnagyobb kritikája, hogy az egészségkárosodásra vonatkozó hasznossági súlyokat az amerikai Center for Disease Control and Prevention szakértői alakították ki (nagyságrendi becsléssel és emberalku módszerrel) és azok nem egy nagyszámú lakossági mintán végzett felmérésen alapulnak [70]. Az eltérő szocioökonómiai és kulturális háttér miatt a különböző országok lakosainál tapasztalható, adott egészségi állapotokhoz tartozó hasznosságok jelentősen eltérhetnek az amerikai szakértők által meghatározottaktól [70].

2.1.3 Beteg-együtműködés

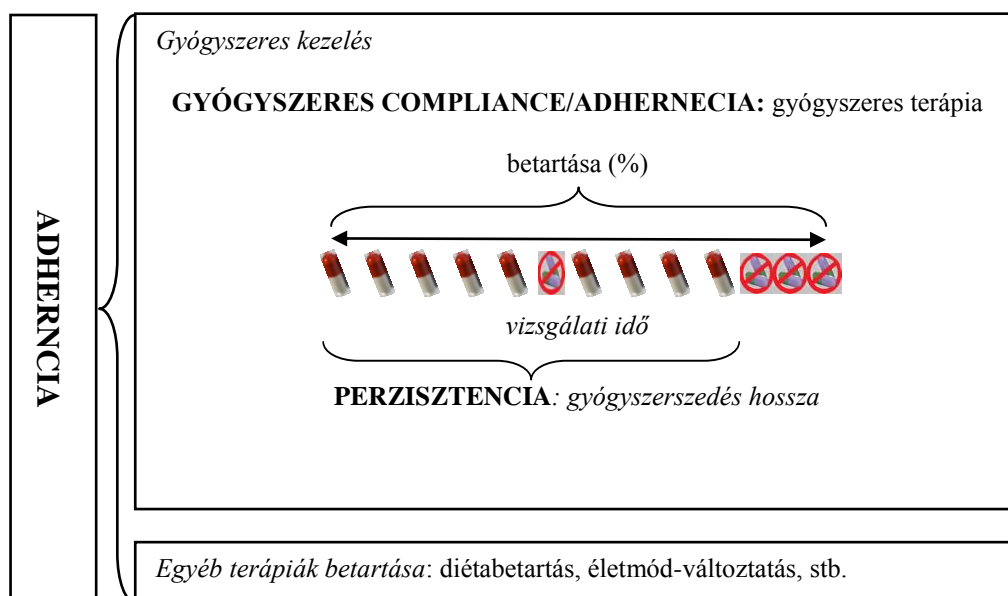
A hiányos beteg-együtműködés jelentős probléma a krónikus betegségek kezelése során. A tartós gyógyszeres-kezelésre szoruló krónikus betegek a terápiásan javasolt gyógyszereiknek csupán 50%-át alkalmazzák előírászerűen [9].

A klinikai vizsgálatokban, optimális körülmények között elért gyógyszerhatásosság (efficacy) gyakran meghaladja a mindennapi élet körülményei között alkalmazott terápia hatékonyságát (effectiveness) [16]. Ez a különbség részben a nem előírászerű gyógyszerhasználatra vezethető vissza. A hiányos beteg-együtműködés klinikai és egészség-gazdaságtani szempontból is jelentős. A nem megfelelő beteg-együtműködés következtében az alkalmazott terápia teljes haszna nem realizálható, a várt egészségnyereség elmarad az optimálistól [100]. A csökkent beteg-együtműködés jelentősen növeli az egészségügyi erőforrások felhasználását, következtében több orvosi konzultációra, gyakoribb és hosszabb kórházi kezelésekre, szükségtelen vizsgálatokra és indokolatlan terápiamódosításokra kerülhet sor.

2.1.3.1 A beteg-együtműködés alapfogalmai: *adherencia, compliance, perzisztencia*

Ma már több mint 30 éve annak, hogy Sacket és Haynes [101] leírta a compliance fogalmát a betegek terápiahűségének jellemzésére. Azóta a beteg-együtműködés definiálására több kifejezés is elterjedt. Az így kialakult alapfogalmak értelmezése a témában megjelent közleményekben nem egységes. Ez számos nehézséget vet fel az egyes tanulmányok eredményeinek összehasonlítása során. Az elmúlt években több jelentős szervezet (WHO, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research - ISPOR) is felismerte a fenti problémát és megpróbálták standardizálni a beteg-együtműködés alapfogalmait.

A gyógyszeres beteg-együttműködés leírására szolgáló két fontos fogalmat a gyógyszeres compliance-t, valamint perzisztenciát az ISPOR nevezéktana alapján ismertetem (2. ábra) [102]. A gyógyszeres compliance kifejezi, hogy „a beteg mennyiben tartja be a javasolt gyógyszer/ek dózisát és azok alkalmazási gyakoriságát; azaz a gyógyszereszedés pontosságáról ad felvilágosítást” [102]. A perzisztencia „a gyógyszereszedés minőségének idődimenzió-mutatója, arra az időtartamra utal, amíg a beteg valamilyen rendszerességgel szedi a gyógyszerét” [102]. A gyógyszeres terápiahűség jellemzése korrekt módon csak a compliance és a perzisztencia együttes meghatározásával lehetséges, hiszen a gyógyszeres kezelések esetében a terápia pontos betartása, valamint annak hossza egyaránt fontos.



2. ábra: A beteg-együttműködés alapfogalmai. [102]

A beteg-együttműködést vonatkozathatjuk csupán a gyógyszeres terápiahűségre, tágabb értelemben azonban magába foglal számos egyéb, egészséggel kapcsolatos magatartást is. A WHO az adherencia kifejezés használatát javasolja általános, átfogó fogalomként a beteg-együttműködés jellemzésére. Adherencia: „az egyén terápiás magatartásának – gyógyszereszedés, diétabetartás és/vagy életmód-változtatás - az egészségügyi ellátást nyújtó /az egyén által elfogadott/ ajánlásaival való összhangja” [9].

Fontos kiemelni, hogy a fenti adherencia definíció kihangsúlyozza a beteg aktív szerepét a saját gyógyulási folyamatában, szemben a compliance fogalmával, ami a beteget, mint az egészségügyi kezelés passzív alanyát jeleníti meg. Ebből a szemléletmódbeli különbségből adódóan a legfrissebb vonatkozó irodalom a gyógyszeres compliance esetében is a gyógyszeres adherencia kifejezés használatát javasolja [103]. Ennek megfelelően az értekezésem további részében én is inkább a gyógyszeres adherencia kifejezés használatát preferálom.

2.1.3.2 Módszerek a gyógyszerhasználat mértékének megítélésére

A betegek gyógyszereszedési szokásairól több módon nyerhetünk információt. A különböző mérési lehetőségek közül az előnyök és hátrányok mérlegelésével választható ki az adott vizsgálatnak leginkább megfelelő módszer (7. táblázat).

Interjúk, kérdőívek, betegnaplók segítségével maguktól a betegektől nyerhetünk adatokat a terápiahűségről [7, 104-106]. Az így kapott információ minősége nem minden esetben tekinthető kellően megbízhatónak [107]. A páciens gyakran túlbecsüli saját terápiahűségét, a betegek feledékenységé pedig egy további torzító tényező lehet. Orvos-beteg interjú során a beteg hajlamos az orvos elvárásainak megfelelő választ adni. Előnye, hogy viszonylag egyszerű. Ugyanakkor időigényes a páciensek, valamint az egészségügyi dolgozók számára egyaránt [16].

A vényfelírási és kiváltási adatokat tartalmazó elektronikus adatbázisok retrospektív elemzéséből is következtethetünk a beteg-együttműködés mértékére [8, 108, 109]. A módszer olcsó és gyors. Azonban a kiváltott vény egyáltalán nem garantálja a gyógyszer tényleges, orvosi utasításoknak megfelelő alkalmazását [16].

A tablettaszámlálás [107, 110], illetve a gyógyszer tartály-mérés [111, 112] (leginkább folyékony vagy légnemű gyógyszerek esetében) a klinikai vizsgálatokban gyakran alkalmazott módszer a gyógyszereszedés monitorozására. A betegek adott mennyiségű gyógyszert tartalmazó gyógyszer tartályt kapnak a vizitek során, majd megkérik őket, hogy következő alkalommal hozzák magukkal azt [16]. Ekkor megszámlálják a megmaradt tablettákat vagy lemérik a gyógyszer tartályt és ebből következtetnek a

felhasznált gyógyszer mennyiségére. A technika egyszerű, de eredménye félrevezető lehet. Gyakori ugyanis az úgynevezett "dumping" jelenség, ilyenkor a beteg a vizit előtt egyszerre nagyobb mennyiségű gyógyszert "használ fel". A Lung Health Study-ban az ipratropiumot tartalmazó inhaláló aeroszolok súlyának mérésével határozták meg a betegek terápiahűségét a kontrollviziteken [111]. Ezen randomizált, kontrollált klinikai vizsgálaton belül a "dumping" jelenség meghatározása céljából az inhalátorokat külön mikrochippel is ellátták (mely az inhalátor használatát tárolta). A vizsgálatban a COPD-s betegek 14%-ánál igazolták a "dumping" effektust (több mint 100 puff 3 óra alatt) [113].

Az elektromos beteg-együtműködés monitorozással (Medication Event Monitoring System) nemcsak a gyógyszer mennyiségére, hanem a gyógyszer feltételezett bevételének időpontjára is kapunk adatokat [112, 114, 115]. Ennél a módszernél a tablettákat tartalmazó fiola kinyitásának, illetve inhaláló spray használatának időpontját egy mikrochip rögzíti. A módszer költsége követi az elektronikus termékek árcsökkenését, az elmúlt években egyre több vizsgálatban alkalmazták az elektromos beteg-együtműködés monitorozás módszerét. Hátránya, hogy a gyógyszer bevétel itt sem bizonyított [16].

Rendkívül megbízható információt nyújt beteg-együtműködésről a gyógyszerbevétel közvetlen megfigyelése [16]. A módszer költséghatékonyasága kérdéses. Olyan gyógyszeres terápiák esetén javasolható alkalmazása, melyeknél az adherencia különösen fontos (pl.: antituberkulotikus terápia).

A fenti módszereken túl a beteg-együtműködés mértéke megbecsülhető a gyógyszerek plazmaszintjének meghatározása, a gyógyszerhatás, illetve a gyógyszer mellékhatás monitorozása révén is [16, 116, 117].

7. táblázat: Módszerek a gyógyszeres adherencia mérésére

	Előny	Hátrány
Indirekt módok		
Interjúk, kérdőívek, betegnaplók	Könnyen elvégezhető	Nem kellően megbízható
Vényfelírási és -kiváltási adatok elemzése	Gyors Olcsó	Gyógyszerbevétel nem bizonyított Az adatbázis nem minden esetben pontos
Tabletta-számlálás, gyógyszerartály-mérés	Könnyen elvégezhető Olcsó	Gyógyszerbevétel nem bizonyított "Dumping" effektus*
Elektromos beteg-együtműködés monitorozás	Adatok a feltételezett gyógyszerhasználat idejéről	Költséges Gyógyszerbevétel nem bizonyított
Klinikai paraméterek elemzése /gyógyszerhatás, mellékhatás/	Könnyen elvégezhető	A klinikai paramétereket más tényezők is befolyásolhatják
Direkt módok		
Gyógyszerbevétel közvetlen megfigyelése	Gyógyszerbevétel bizonyított	Kellemetlen a betegnek Nagy emberi erőforrásigény
Gyógyszerek plazmaszintjének meghatározása	Gyógyszerbevétel bizonyított	Költséges Kellemetlen a betegnek Csak a közelmúlt gyógyszerhasználatról ad információt Inhalációs készítményekre érzéketlen

*"Dumping" effektus: a beteg a vizit előtt egyszerre nagyobb mennyiségű gyógyszert "használ fel".

2.1.3.3 A beteg-együtműködés mérőszámai

A gyógyszeres compliance/adherencia számszerűsítésére leggyakrabban használt mérőszám a medication possession ratio (MPR) [102, 118].

Meghatározása az alábbi módon végezhető:

- elektromos beteg-együtműködés monitorozásból származó adatok esetén

$$\text{MPR} = \frac{\text{gyógyszeresen kezelt napok száma a vizsgált időszakban}}{\text{vizsgálati idő hossza napokban}}$$

- retrospektív gyógyszerkiváltási adatok elemzéséből származó adatok

$$\text{MPR} = \frac{\text{gyógyszeresen kezelt napok száma a vizsgált időszakban}}{\text{utolsó kiváltás dátuma} - \text{első kiváltás dátuma} + \text{utolsó kiváltás gyógyszeradagjai száma napokban}}$$

A gyógyszeresen kezelt napok száma a kiváltott gyógyszeradagok valamint a standardizált napi terápiás dózisok figyelembevételével adható meg

Számos betegség esetében (pl.: COPD, hypertonia), ugyanannak a kórképnek a kezelésére a beteg több gyógyszert is kap. Ebben az esetben az MPR a komplex terápiára is meghatározható (3. ábra).

Gyógyszerek	Hónapok (1 hónap = 30 nap)									Kezelt napok	MPR			
	x	x	x	x	x	x								
A	x	x	x	x	x	x				x	x	x	9x30=270	270/360=0.75
B		x	x	x	x		x	x	x	x			8x30=240	240/360=0.66
C			x		x		x	x		x	x	x	7x30=210	210/360=0.58

$$\Sigma \text{MPR: } ((270+240+210)/3)/360 = 0.66 \rightarrow 66\%^*$$

x : gyógyszeresen kezelt, | : gyógyszeresen nem kezelt

3. ábra: Az MPR meghatározása.

Az MPR értéke alapján a gyógyszeres compliance/adherencia nemcsak folytonos, hanem dichotomus változóként is megadható; a betegek együttműködő és nem-együttműködő csoportba oszthatóak. Leggyakrabban 80% MPR felett tekintik a beteget együttműködőnek; annak ellenére, hogy az MPR "cut-off" pontját betegség, illetve kezelés specifikusan kellene, hogy meghatározzák [102].

A perzisztencia meghatározásának módjai (4. ábra) [102, 118]:

- A perzisztencia megadható időintervallumban: a terápia kezdetétől vagy krónikus betegségek esetében egy tetszőleges időponttól a terápia elhagyásáig eltelt idő. Ezen módszer alkalmazása esetén meghatároznak egy adott időintervallumot, az ún. terápiás rést /premissible gap/, ami maximalizálja azt a két vénykiváltás vagy gyógyszerbevétel közötti időt, amit még nem tekintenek a kezelés abbahagyásának.

- A perzisztencia számításának másik módja a vizsgálati idő /általában 6, 12 hónap/ leteltével a még gyógyszert szedők százalékos arányát adja meg (a teljes vizsgálati populációhoz viszonyítva).

Betegek	Hónapok (1 hónap = 30 nap)										Kezelt napok száma (terápiás rés: 30 nap)*	Gyógyszert szed 180 nap elteltével**		
A	x	x	x	x			x	x	x			120	nem	
B	x	x	x	x	x	x					x		180	igen
C	x	x				x	x				x	x	60	nem

*: A betegek átlagosan 120 napig perzisztensek a terápiával $((120+180+60)/3)$

** : A betegek 33% (1/3) perzisztens a terápia 180. napján

x : gyógyszeresen kezelt, **|** : gyógyszeresen nem kezelt

4. ábra: A perzisztencia meghatározása.

2.1.3.4 A hiányos beteg-együtműködés prevalenciája

A beteg-együtműködés hiánya számos módon jelentkezhet. Adódhat a krónikusan szedett gyógyszerek ismételt felíratásának hiányából, a felírt gyógyszer/ek ki nem váltásból (elsődleges non-adherencia), a kiváltott gyógyszer/ek nem megfelelő használatából, illetve a terápia idő előtti elhagyásából (másodlagos non-adherencia) [11, 119, 120].

Sajnálatos módon a betegek a számukra felírt gyógyszereket nem minden esetben váltják ki. Kennedy és munkatársai [121] a Medicare biztosító 14500 kedvezményezettjét kérdezték meg vénykiváltási szokásairól. A megkérdezettek 4,4%-nál évente legalább egyszer előfordul, hogy nem váltja ki a kezelő orvosa által kiírt gyógyszert. Ez az arány szignifikánsan magasabb pszichiátriai (8%), obstruktív pulmonológiai (6,6%), cardiovascularis (5,2%) valamint mozgásszervi (5,2%) betegségben szenvedők körében.

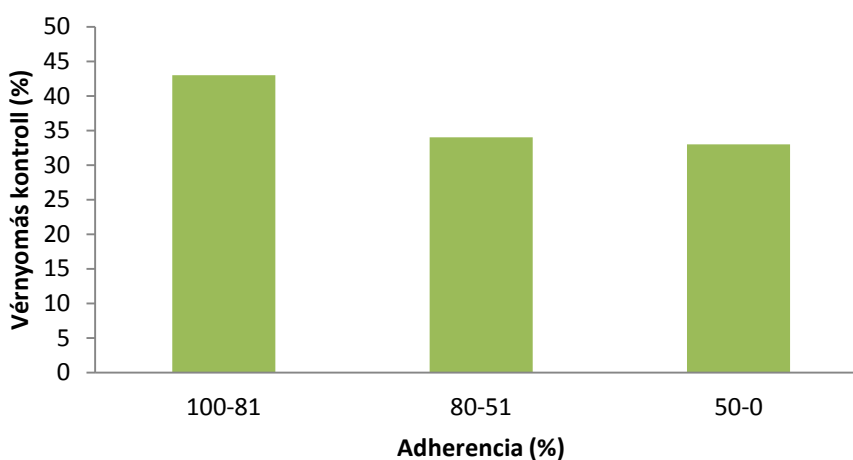
Szomatikus kórképekben a gyógyszeres adherencia átlagosan 76% [122]. Egy összesen 139 publikációt feldolgozó meta-analízis alapján hypertonia, dyslipidaemia, diabetes mellitus gyógyszeres kezelése mellett összességében 72%-os (MPR: 67-76%) volt a betegek gyógyszeres adherenciája [123]. A jó adherenciájú betegek (MPR>80%) az összes beteg 59%-át, antihypertensív kezelésben részesülők 64%-át, lipid-csökkentőt szedők 51%-át, illetve orális antidiabetikumokat kapók 58%-át tették ki. A 12 hónapra meghatározott átlagos perzisztencia 63% volt, az egyes betegségekre vonatkoztatva szignifikáns különbséget a fenti mérőszámokban nem találtak. A krónikus belgyógyászati megbetegedések közül kiemelkedően rossz a betegek terápiahűsége obstruktív tüdőbetegségekben. Asthmában átlagosan 50%, míg COPD fenntartó kezelése mellett 20-60% között változik a gyógyszeres adherencia mértéke [11, 16, 119, 120]. COPD-n kívül még pszichiátriai kórképekben ilyen alacsony a beteg-együttműködési hajlandóság. A depressziós betegeknek csak 40-70%-a tartja be a javasolt gyógyszeres terápiát és 30-40%-uk már az első hónapban felhagy a gyógyszereszedéssel [9].

Felvetődik a kérdés, hogy a terápiahűség beteg vagy terápiafüggő, azaz egy polymorbid-beteg együttműködési hajlandósága különbözik-e a más-más betegségekre kapott gyógyszerei mellett. A COPD-s betegek 84%-a szenved egy vagy több társbetegségben [124]. Krigsman és munkatársai [125] három évet felölelő időszak vénykiváltási adatait vizsgálták olyan COPD-s betegek esetén, akik tüdőbetegségük mellett cukorbetegségben is szenvedtek. Az adherencia az antidiabetikus terápia viszonylatában 68%-nak, míg pulmonológiai gyógyszerelés kapcsán csupán 42%-nak adódott, ami bizonyítja a beteg-együttműködés terápiafüggő jellegét.

2.1.3.5 A csökkent beteg-együttműködés következményei

2.1.3.5.1 Az elégtelen beteg-együttműködés klinikai következményei

Több, a témában megjelent tanulmány bizonyítja, hogy megfelelő gyógyszereszedési attitűd mellett jobb klinikai eredmények érhetőek el. Ezt példázza az a cardiovascularis megbetegedéseket feldolgozó meta-analízis is, ami szoros összefüggést mutatott a megfelelő szintű gyógyszeres adherencia, valamint a mortalitás csökkenés között [126]. Egy vérzsírsökkentőt szedő nagy rizikójú betegeken végzett hároméves vizsgálatban kimutatták, hogy alacsony adherencia mellett mintegy kétszer gyakoribb a myocardialis infarktus előfordulása [127]. A hosszú távú terápiahűség 40%-kal növeli a valószínűségét a célvérnyomás-érték elérésének [128]. Az orvos gyógyszeres utasításait betartó pácienseknek nagyobb esélyük van a megfelelő vérnyomás kontroll elérésére, mint a közepes, illetve az alacsony adherenciájú betegtársaiknak (5. ábra) [129].



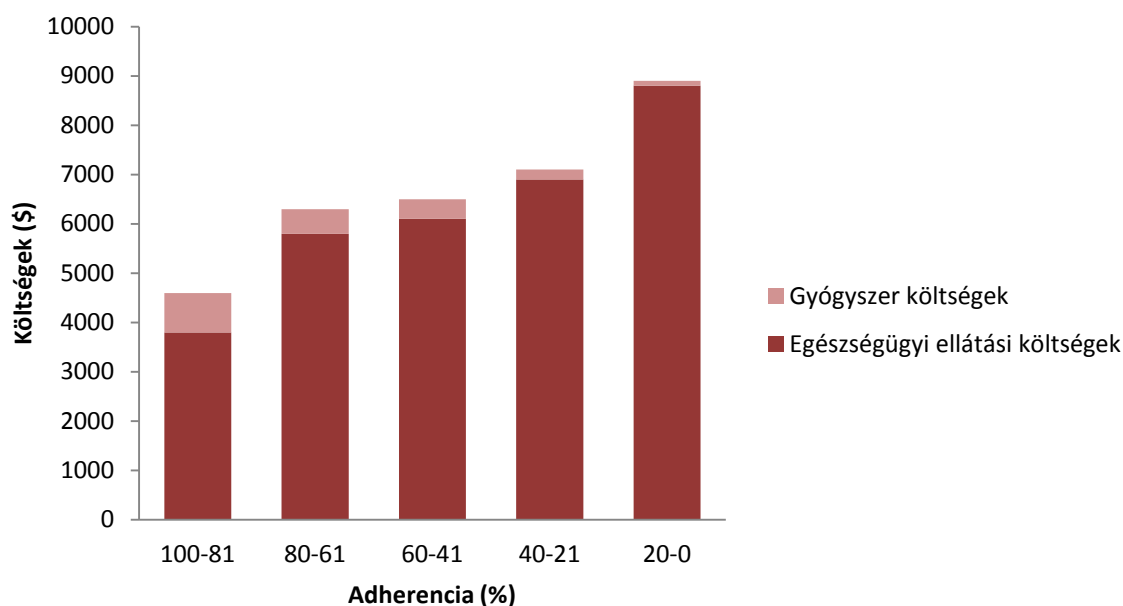
5. ábra: Az adherencia szerepe a vérnyomáskontrollban. [129]

2.1.3.5.2 A beteg-együttműködés hatása az egészségügyi költségekre

Általánosságban azt gondolhatnánk, hogy a csökkent gyógyszeres terápiahűség azonnal és direkt módon csökkenti a gyógyszerköltségeket és hosszútávon, indirekten megnöveli az egészségügyi erőforrás felhasználást, ezáltal a kiadásokat.

Azonban a non-adherencia hatása a gyógyszerköltségekre nem ilyen egyértelmű. A compliance hiánya nem feltétlenül jelenti, hogy a beteg nem váltja ki az orvosa által javasolt farmakonokat. Előfordulhat, hogy a beteg a kiváltott gyógyszereket nem szedi be, azokat felhalmozza, ez esetben a gyógyszerköltségek nem csökkennek. A non-adherencia ugyanúgy jelenthet túlzott gyógyszerbevitelt is és így akár a gyógyszerköltségek növekedéséhez is vezethet [16].

Amennyiben a beteg a kivizsgálást, diagnózis felállítását követően el sem kezdi szedni a gyógyszereit, vagy nagyon hamar abbahagyja a terápiát, úgy a gyógyszeres kezelést megelőző vizsgálatok, orvosi konzultációk elvesztegetett erőforrás felhasználásnak tekinthetőek [16]. Az adherencia hatása a jövőbeni egészségügyi erőforrás felhasználásra nagymértékben függ a betegségtől és az adott gyógyszer klinikai hatékonyságától [130]. Sokol és munkatársai [131] a hypercholesterinaemia, a cukorbetegség, a magasvérnyomás és a szívelégtelenség gyógyszeres adherenciájának a költségekre gyakorolt hatását elemezték retrospektív vizsgálatukban (12 hónapos időtáv). A direkt egészségügyi költségek és a vérzsírcsökkentők, valamint az antidiabetikumok melletti adherencia között szignifikáns, fordított irányú összefüggést találtak (6. ábra). Míg antihypertensív szerek esetében a fenti kapcsolat mértéke nem volt szignifikáns és szívelégtelenségben a terápiahűség nem befolyásolta az egészségügyi kiadásokat (12 hónapos időtáv).



6. ábra: Az adherencia hatása az egészségügyi ellátás és a gyógyszer költségek alakulására diabetes mellitusban. [131]

2.1.3.5.3 A beteg-együttműködés és az életminőség kapcsolata

A csökkent terápiahűség gazdasági következményeinek elmézéséhez a költségek mellett az egészségnyereséget is szükséges vizsgálni [16]. A klinikai következményeken túl az egészségnyereség másik fontos jellemzője az életminőség. Az adherencia és az életminőség kapcsolata feltehetően kettős: a terápiahűség valószínűleg kihat az életminőségre, ugyanakkor az életminőség is befolyásolhatja a beteg-együttműködést [16]. Annak ellenére, hogy az életminőséget és a terápiahűséget külön-külön több tanulmányban is vizsgálták, nagyon kevés olyan vizsgálatot végeztek, amiben a fenti két változó között esetlegesen fennálló kapcsolatot elemezték.

A csökkent beteg-együttműködés rontja az életminőséget, amennyiben növeli a megbetegedés súlyosságát. Azonban átmenetileg még akár javíthatja is azt, mivel a gyógykezelés korlátozhatja a beteg korábbi életmódját, esetlegesen kellemetlen mellékhatásokkal járhat [16].

A betegek életminősége is kihat a terápiahűsége, például a gyógyszeres kezelés mellett bekövetkező életminőség javulás ronthatja az adherenciát, mivel a beteg a terápia elhagyásával átmeneti életminőség javulást is elérhet [16].

A terápiahűségnek az életminőségre gyakorolt hatását vizsgáló korábbi vizsgálatok eredményei nem egységesek. 2005 és 2009 között publikált kutatások közül négy esetben nem [132-135], három vizsgálatban részleges [136-138] és három kutatásban szignifikáns kapcsolatot [139-141] írtak le az adherencia és az életminőség között². Az ellentmondásos eredmények adódhatnak a különböző beteg populációból, egy adott beteg populáción belül az eltérő gyógyszeres terápiából, illetve az eltérő beteg-együttműködést és életminőséget mérő módszerekből is.

2.1.3.6 *Beteg-együttműködés COPD-ben*

2.1.3.6.1 Gyógyszeres adherencia COPD-ben

Eddig kevés vizsgálat elemezte a COPD-s betegek terápiás együttműködését. A közlésre került tanulmányok eredménye alapján jelentős különbség fedezhető fel a klinikai vizsgálatokban mért beteg-együttműködés és a mindennapi életben tapasztalt adherencia mértéke között. Klinikai vizsgálatok átlagosan 70-90%-ra becsülik a COPD-s betegek terápiahűségét [110, 111, 142], míg a klinikai gyakorlatban ennek mértéke csupán 20-60% [6, 7, 143]. Többek között a fenti különbség lehet az egyik legfontosabb magyarázó tényezője az optimális körülmények mellett elért gyógyszerhatásosság (efficacy) és a mindennapi életben alkalmazott terápia hatékonysága (effectivness) között tapasztalható differenciának [144].

² Az adherencia és az életminőség közötti kapcsolat megismerése érdekében szisztematikus irodalomelemzést végeztem. A Scopus adatbázisban indexált, 2005 januárja és 2009 augusztusa között megjelent angol nyelvű, eredeti közleményeket szűrtem a ('compliance' OR 'adherence') AND 'medication' AND ('quality of life' OR 'QoL') kulcsszavakkal. A kapott találatok közül csak azokat a publikációkat válogattam be az irodalomelemzésembe, melyeket felnőtt betegpopuláción végeztek, a kutatásban monitorozták a gyógyszeres terápiahűséget és a betegek általános és/vagy betegség-specifikus életminőségét, illetve statisztikai módszerekkel elemezték a beteg-együttműködés és az életminőség közötti kapcsolatot. Végül 10 publikációt találtam, melyek megfeleltek a fenti keresési feltételeknek.

A következőkben mindennapi körülmények között végzett vizsgálatok eredményein (real world data) keresztül ismertetem a COPD-s betegek terápiás együttműködési hajlandóságát.

Jung és munkatársai [8] vizsgálatukban közel hatezer COPD-s beteg vénykiváltási adatait elemezték, életük utolsó évére vonatkozó compliance, valamint perzisztencia meghatározása céljából. A fenti mutatókat a betegek terápiája során alkalmazott valamennyi pulmonológiai gyógyszerre együttesen, valamint az egyes gyógyszercsoportokra külön-külön is megvizsgálták. A komplex terápiára vonatkozó compliance 44% (MPR), a perzisztencia 30% volt és a betegek átlagosan 94,2 napig használták gyógyszereiket. Jung és munkatársai MPR értékekben gyógyszercsoportonként szignifikáns különbséget mutattak ki (MTX: 52%, AC: 38%, ICS: 35%, LABA: 34%). Az MTX esetében tapasztalt magasabb MPR érték részben azzal magyarázható, hogy az idős betegek az orális készítményeket preferálják a számukra nehezebben használható inhalációs készítményekkel szemben. LABA kezelés eredményezte a legalacsonyabb (21%), míg MTX terápia a legmagasabb (44%) perzisztenciát. A vizsgált inhalatív gyógyszercsoportok közül az antikolinerg szerek mellett mérték a legjobb beteg-együttműködést, mind compliance, mind perzisztencia szempontjából.

Breekveldt-Postma és munkatársai [108] kutatásukban az újonnan beállított inhalációs készítmények melletti terápiahűséget tanulmányozták vénykiváltási adatok retrospektív elemzésével. Az inhalatív gyógyszerek közül a tiotropium, az ipratropium, a LABA és a fix kombinációs LABA+ICS farmakonokat monitorozták. Felmérésük során az egy évre vonatkoztatott legmagasabb, 37%-os perzisztencia tiotropiummal kezelt betegek esetén jelentkezett, amitől a többi inhaláló szer mellett tapasztalt terápiahűség szignifikánsan elmaradt (ipratropium: 14%, LABA: 13%, LABA+ICS: 17%). Kutatásukban vizsgálták a kórházi kezelésnek a perzisztenciára gyakorolt hatását is. Az előzetes hospitalizáció az azt követő egy éves beteg-együttműködést újonnan beállított terápia esetén jelentősen, 2-3 szorosára növelte (tiotropium: 61%, ipratropium: 37%, LABA: 41%, LABA+ICS: 33%). A tiotropiumot használóknál megfigyelt jobb gyógyszereszedési attitűd döntően arra vezethető vissza, hogy azt a betegeknek naponta csak egyszer kell alkalmazniuk, szemben a többi vizsgált készítménnyel.

Cramer és munkatársai [109] által végzett vizsgálat megerősíti a tiotropium terápia melletti jobb beteg-együtműködést. 31 368 kanadai obstruktív tüdőbeteg vénykiváltási adatait elemezték ipratropium, ipratropium+salbutamol, formoterol, formoterol+budesonide, salmeterol, salmeterol+fluticason valamint tiotropium esetén. A 12 hónapra vonatkoztatott perzisztencia tiotropium mellett szignifikánsan magasabb volt, mint más inhalációs készítményeknél (53% szemben 7-30%).

A non-adherencia nem mindig jelenti a javasolt terápiás adag önkéntes csökkentését, sőt ezzel szemben néha túlzott gyógyszerbevitel történik [144]. Krigsman és munkatársai [146] tanulmányukban azt találták, hogy a COPD-s betegek 59%-a az előírnál kevesebbszer, míg 12%-uk gyakrabban használta a számukra javasolt ICS-ot.

Krigsman [143] egy másik kutatásában asthmás, illetve COPD-s betegek gyógyszerhasználatát elemezte vénykiváltási adatok utólagos feldolgozásával. A vizsgálatba bevontak 53%-a az előírnál kevesebb, míg 18%-a több adagot használt gyógyszeréből, mint az előírt mennyiség.

Az influenza, valamint a pneumococcus elleni vakcináció jelentősen csökkenti COPD okozta mortalitást, az akut exacerbációk és a kórházi kezelések számát [147, 148]. Ennek ellenére a krónikus tüdőbetegek átoltottsága alacsonynak mondható [147, 149]. A betegek oltási hajlandósága korcsoportonként változik: az influenza ellen oltottak száma szignifikánsan magasabb a 65 évnél idősebbek körében (86,2%), mint a fiatalabb korosztályban (65,7%) [150].

A tartós otthoni oxigénkezelés fontos szerepet tölt be a COPD-s betegek kezelésében [151]. Pepin és munkatársai [152] vizsgálatukban kimutatták, hogy a tartós oxigénkezelésben részesülő COPD-s betegeknek csupán 45% alkalmazza előírászerűen az oxigén terápiát (naponta legalább 15 óra hosszat). Míg egy másik kutatásban azt találták, hogy a páciensek 23%-a eleve elutasítja a lakáson kívüli, mobil oxigénpalack használatát [151].

2.1.3.6.2 Nem gyógyszeres adherencia COPD-ben

A COPD terápiájában számos nem gyógyszeres kezelés is megtalálható, például dohányzásról való leszokás támogatás, pulmonális rehabilitáció (légzőtorna, expektorációs és inhalációs technikák, terhelési tréning, diéta stb.).

Átlagosan a betegek 60%-a mereven elzárkózik a pulmonális rehabilitációtól és a résztvevők 30%-a pedig idő előtt abbahagyja a megkezdett programot [153]. A rehabilitáció melletti adherenciát nagymértékben csökkenti a terápia alatt bekövetkező állapotromlás, exacerbáció [154].

2.1.3.6.3 A csökkent terápiahűség lehetséges okai

A betegeknél tapasztalt alacsony beteg-együttműködési hajlandóság számos okkal magyarázható, például orvosi, pszichológiai, szocioökonómiai, gyógyszerhez való hozzáférés nehézsége, a betegség észlelése és a gyógyszeres terápia szerepének megértése, korábbi gyógyszeres terápia során észlelt negatív tapasztalatok, gyógyszer melléhatások, kényelmi szempontok illetve egyszerű feledékenység [16, 104].

A COPD komplex terápiája a farmakoterápiás hűség mellett, viselkedési és életmódbeli változtatásokat (pl.: dohányzásról való leszokás) is megkövetel a betegektől. Megfelelő beteg-együttműködés esetén az életminőség javulása, valamint az akut exacerbációk számának csökkenése várható, azonban teljes tünetmentesség így sem érhető el [120]. A fentiek nagyban rontják a gyógyszereszedési attitűdöt. A COPD-t gyakran kísérő depresszió, ugyancsak csökkenti a terápiahűséget [155], ennek időben történő diagnosztizálása nélkülözhetetlen a megfelelő beteg-együttműködés kialakításában. Krónikus obstruktív tüdőbetegek non-adherenciáját eredményezheti a rossz inhalációs technika is, amit leginkább idős betegeknél figyelhetünk meg. A kezelőorvos felelőssége az egyéni igények felismerése, és ezek figyelembevétele a terápia összeállításánál. A mellékhatásoktól való félelem az ICS-t használók körében fokozottan jelentkezik. Gyakran szándékosan csökkentik az orvosuk által előírt dózisokat, hogy a

gyógyszeres kezelés nem kívánt hatásainak kialakulási valószínűségét csökkentsék [156]. A betegek leggyakrabban azzal magyarázzák a terápia elhagyását, hogy javulást nem tapasztalnak, így szükségtelennek tartják a gyógyszer további alkalmazását [157]. Az orvosnál megjelenő páciensek nem értik meg, illetve hamar elfelejtik a terápiás utasításokat. A rendelőből távozók az elhangzottaknak kevesebb, mint 50%-ra emlékeznek [158], ilyen hiányos ismeretek mellett nem is várható a páciensektől kielégítő terápiahűség.

2.1.3.6.4 A beteg-egüttműködést javító beavatkozások

Több tanulmány jelent meg a beteg-egüttműködést javító lehetőségekről, sajnálatos módon kevés foglalkozott az obstruktív légúti betegek terápiahűségével. Betegoktatás, önmonitorozás (gyógyszeres terápia és peak flow monitorozás), inhalációs technika javítása, egyszerűbb gyógyszerelés, orvosi megerősítés mind bizonyítottan javítják az asthmás és a COPD-s betegek gyógyszereszedési attitűdjeit [159-164].

Petrilla és Benner [165] 76 terápiahűséget javító programot elemeztek összefoglaló közleményükben. Az alábbi adherenciát javító beavatkozásokat különítették el:

- az egészségügyi ellátás koordinációja: a háziorvosok valamint a szakorvosok illetve egyéb egészségügyi szakemberek közötti együttműködés fokozása;
- a személyes betegtanácsadás és beteg-felvilágosítás;
- a gyógyszeres terápia dózisának, adagolásának, csomagolásának megváltoztatása, a kényelmesebb gyógyszereszedés érdekében;
- betegfelvilágosító nyomtatványok;
- szakemberek által végzett aktív beteg-menedzsment;
- emlékeztetők a vénnykiváltásra levélben vagy e-mailben;
- önmonitorozás;
- szociális segítőprogramok;
- a fentiek kombinációja.

Tanulmányukból kiderül, hogy azok a programok voltak döntően hatékonyak a beteg-egüttműködés javítására, amelyek az egyszerűbb gyógyszereszedésre, a hatékonyabb orvos-beteg együttműködésre, valamint a betegek felvilágosítására irányultak.

3 Célkitűzések

Disszertációm célkitűzése a hazai COPD-s betegek életminőségének, gyógyszeres adherenciájának felmérése és a fenti változók közötti kapcsolat elemzése; illetve a COPD okozta betegségteher meghatározása Magyarországon.

Ezen célok elérése érdekében az alábbi vizsgálatokat végeztem:

1. COPD-s betegek életminőségének és gyógyszeres adherenciájának felmérése
 - a. COPD-s betegek életminősége és az életminőséget befolyásoló tényezők vizsgálata
Elemezni kívántam:
 - i. az általános és betegség-specifikus életminőség és a COPD súlyossága közötti kapcsolatot,
 - ii. az életkornak, a nemnek, a légzésfunkciónak és a gyógyszeres terápiahűségnek az életminőségre gyakorolt hatását,
 - iii. az általános és betegség-specifikus életminőséget mérő eszközök közötti korrelációt.
 - b. COPD-s betegek terápiahűsége és a terápiahűséget befolyásoló tényezők meghatározása
 - i. Elemezni kívántam a nemnek, az életkornak, a betegség stádiumnak, a légzésfunkciónak, a dohányzásnak, a napi COPD-s gyógyszer-mennyiségnek, a napi COPD-s gyógyszerek dózisszámának, a havi gyógyszerköltségnek (COPD)

és az általános életminőségnek a gyógyszeres adherenciára gyakorolt hatását³.

2. A COPD okozta betegségteher meghatározása Magyarországon és annak összehasonlítása más krónikus betegségek betegségterhével

Elemezni kívántam:

- i. a COPD, az asthma és a RA okozta életminőség csökkenést az átlagpopuláció és a vizsgált betegcsoportok korszpecifikus életminőség értékei alapján,
- ii. a COPD, az asthma és a RA okozta betegségterhet Magyarországon.

³ Az adherencia és az életminőség közötti kapcsolat kétirányú és a két változó egymásra gyakorolt hatása irányonként eltérő lehet (lásd 47-48. oldal). Ezért is tartottam fontosnak, hogy vizsgálatomban külön elemezzem a terápiahűségnek az életminőségre és az életminőségnek a terápiahűsége kifejtett hatását.

4 Módszerek

4.1 Beavatkozással nem járó kérdőíves klinikai vizsgálat COPD-ben: az életminőség és a gyógyszeres adherencia meghatározása

4.1.1 Vizsgálat felépítése

2009 márciusa és novembere között a Dorogi Szent Borbála Szakkórház és Rendelőintézet Tüdőgondozójában, egy tüdőgyógyász szakorvos és négy helyi háziorvos részvételével kérdőíves, beavatkozással nem járó, non-profit, keresztmetszeti klinikai vizsgálatot végeztünk. A vizsgálat lefolytatását a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte.

4.1.2 A vizsgálati alanyok kiválasztási kritériumai

Bevonási kritériumok: 40 év feletti nő vagy férfi, aki diagnosztizált és legalább egy éve gyógyszeresen kezelt COPD-s. COPD diagnózisánál a 2006-os GOLD irányelvek alapján összeállított hazai Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlását vettük alapul [17].

Kizárási kritériumok: beteg anamnézisében szereplő asthma, allergiás rhinitis, tüdő műtét vagy egyéb tüdőbetegség; súlyos társbetegség (súlyos szív-, máj- vagy veseelégtelenség); akut coronaria szindróma vagy agyi történés az elmúlt három hónapban; elmúlt három hónapban bármilyen módosítás a COPD gyógyszeres kezelésén.

Vizsgálatba azok a betegek kerültek bevonásra, akik megfeleltek a kiválasztási kritériumoknak.

A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt. A betegek a vizsgálat megkezdése előtt minden esetben szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak a vizsgálat menetéről és jelentőségéről. A vizsgálatba csak azok a betegek kerültek bevonásra, akik a szükséges írásbeli jóváhagyó nyilatkozatot aláírták. A kapott adatok név nélkül kerültek feldolgozásra.

A vizsgálat tervezett betegszáma 250 fő volt.

4.1.3 Vizsgálat menete

A vizsgálat egy légzésfunkciós vizsgálatból, egy az orvos által kitöltött általános adatlapból és egy a betegek részére összeállított önkitöltős, postai úton visszaküldendő kérdőívből állt.

A vizsgálatban résztvevő tüdőgyógyász szakorvos és a résztvevő háziorvosok tettek javaslatot a beválogatandó betegek személyére. A betegek tényleges bevonását a vizsgálat helyszínéül szolgáló tüdőgondozó tüdőgyógyász szakorvosa véleményezte. A vizsgálat első részében egy általános adatlap kitöltésére került sor (orvos töltötte ki a beteg kikérdezését követően), amit a légzésfunkciós vizsgálat elvégzése követett. A spirometria után minden beteg egy kérdőívcsomagot kapott. A csomag tartalmazott egy kérdőívet, egy tájékoztatót a betegek számára a kitöltendő kérdőívről és egy felbélyegzett, megcímezett válaszborítékot. A betegeket a csomag átvételekor szóban tájékoztatták a csomag tartalmáról, a benne található kérdőív kitöltésének és annak visszaküldésének a módjáról. A vizsgálati kérdőívek végső beérkezési határideje 2010. január 31. volt.

4.1.3.1 Kérdőív

Általános adatlapon az alábbi adatokra vonatkozó kérdések szerepeltek:

- beteg neve,
- életkora,
- dohányzási státusza,
- COPD-re kapott aktuális gyógyszerei (gyógyszer, hatóanyag, dózis, adagolás, támogatás mértéke).

Betegek részére összeállított, önkitöltős kérdőív:

- Morisky Medication Adherence Scale - beteg-együttműködést mérő kérdőív
- EQ-5D - általános életminőség-kérdőív (lásd 32. oldal)
- SGRQ - betegség-specifikus életminőség-kérdőív (3 hónapos) (lásd 32-34. oldal)

A kérdőívek használata tulajdonosaik előzetes írásos engedélyével történt.

4.1.3.2 Morisky Medication Adherence Scale

A Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) egy négy kérdésből álló gyógyszeres terápiahűséget vizsgáló önkitöltős kérdőív.

A kérdéssor a gyógyszeres beteg-együttműködést a feledékenység, a figyelmetlenség, az állapot rosszabbodás, valamint az állapot javulás szempontjából vizsgálja, betegség-specifikusan. A kérdésekre igen, illetve nem válasz adható. Igen válasz 0, nem 1 pontot ér. A kérdésekre adott válaszok pontértéke összesítve 0-4 lehet. Minél magasabb az összpontszám annál jobbnak tekinthető a betegek terápiás együttműködése [166]. Kapott eredmény alapján a betegek együttműködő és nem-együttműködő csoportba oszthatjuk. A betegeket 3 vagy több pont (3 vagy több nem válasz) elérése esetén tekintettük a gyógyszeres terápiával együttműködőnek [167].

Szakirodalmi adatok alapján az MMAS kérdőív megbízhatóan alkalmazható COPD-s betegek gyógyszeres terápiahűségének mérésére [168]. A vizsgálatban alkalmazott MMAS kérdőív magyar nyelvű változata megegyezik a korábban Tamási és munkatársai által asthmás betegeken végzett hazai, multicentrikus, nagy betegszámú klinikai vizsgálatban használttal [169].

4.1.3.3 Lézésfunkciós vizsgálat

15 perccel 400 µg salbutamol inhalációját követően Piston spirométer segítségével meghatározásra került a betegek FEV₁ és FEV₁/FVC értékei. A betegek COPD stádiumbeosztása a kapott lézésfunkciós eredmények figyelembevételével a 2006-os GOLD irányelvek alapján összeállított hazai Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium irányelveinek megfelelően történt.

4.1.3.4 Betegek havi gyógyszerköltségének számítási módja

A betegek által fizetendő COPD-s gyógyszerelésére vonatkozó havi költségek az aktuális fenntartó kezelésük alapján, az egészségügyi hozzájárulás mértékének a figyelembevételével, a 2009-es Pharmindex [170] kiadványban szereplő térítési-díjtételeknek megfelelően kerültek kiszámításra.

4.1.4 A vizsgálat során alkalmazott statisztikai próbák

4.1.4.1 Statisztikai számítások

A kérdőív adatait kódolt formában elektronikusan rögzítettem. Az adatok kiértékeléséhez az SPSS 17.0 (Statistical Package of Social Sciences) szoftvert

használtam. Az egyes statisztikai módszereket a vizsgálati kérdéseknél ismertetem. A statisztikai próbák szignifikancia szintje 0,05 volt.

4.1.4.2 COPD-s betegek életminősége és az életminőséget befolyásoló tényezők vizsgálata

Elemeztem a nemnek, az életkornak, a COPD stádiumának, a légzésfunkciónak és a gyógyszeres adherenciának az általános, illetve betegség-specifikus életminőségre gyakorolt hatását. Ennek során folytonos változók (FEV_1 , életkor) esetében Pearson-féle korrelációs vizsgálatot, kategorikus változóknál (nem, betegségstádium, adherencia) egy-szemponos varianciaanalízist (ANOVA) végeztem. Ezt követően variancia-kovariancia modellben (ANCOVA) vizsgáltam tovább a beteg-együtműködés (diszkrét változó), a légzésfunkció és az életkor (kovariánsok) hatását a különböző életminőség mutatókra vonatkozóan (függő változó). Csak azokra az életminőség mutatókra végeztem el a fenti analízist, amelyek az ANOVA vizsgálat alapján szignifikáns kapcsolatban álltak az adherenciával.

Az EQ-5D index és a SGRQ különböző szegmensei közötti kapcsolatot Pearson-féle korrelációval határoztam meg.

A változók normalitását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztem.

4.1.4.3 COPD-s betegek terápiahűsége és a terápiahűséget befolyásoló tényezők meghatározása

A vizsgált betegmintán elemeztem a nemnek, az életkornak, a GOLD stádiumnak, a FEV_1 -nek, a dohányzásnak, a napi COPD-s gyógyszer mennyiségnek, a gyógyszerek napi dózisszámának (COPD), a beteg havi gyógyszerköltségének (COPD) és az általános életminőségnek (EQ-5D index) a gyógyszeres adherenciára (együtműködő vs. nem-együtműködő) kifejtett hatását. Egy-változós statisztikai próbákkal vizsgáltam a fenti változók és a beteg-együtműködés közötti kapcsolatot. Kategorikus változóknál

Pearson-féle χ^2 próbát, folytonos változóknál ANOVA tesztet használtam. Ezt követően logisztikus regressziós analízissel (mely statisztikai modell kategorikus változót is tud függő változóként kezelni (beteg-együtműködés)) határoztam meg a terápiahűség független prediktorait. A modellbe az egy-változós statisztikai próbák során az adherenciával szignifikáns kapcsolatot mutató változók kerültek bevonásra (független változóként).

A változók normalitását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztem.

4.2.2 Betegségteher számítása

A betegségteher számítása során az adott kórkép ösztársadalmi egészségterhét határoztam meg (elemzésem a gazdasági terhekre nem terjedt ki).

Az asthma, a COPD és a RA okozta betegségterhet az egészségveszteség és az életéveszteség összegeként, QALY-ban adtam meg.

$$\text{Betegségteher} = \text{egészségveszteség} + \text{életéveszteség}$$

$$\text{Egészségveszteség (betegség-, nem-, korcsoport-specifikus)} = A \times B \times (C - D)$$

A: lakosság szám (nem-, korcsoport-specifikus)

B: prevalencia (betegség-, nem-, korcsoport-specifikus)

C: lakossági átlag EQ-5D index (nem-, korcsoport-specifikus)

D: EQ-5D index (betegség-, nem-, korcsoport-specifikus)

$$\text{Életéveszteség (betegség-, nem-, korcsoport-specifikus)} = A \times B \times C \times D \times E$$

A: lakosság szám (nem-, korcsoport-specifikus)

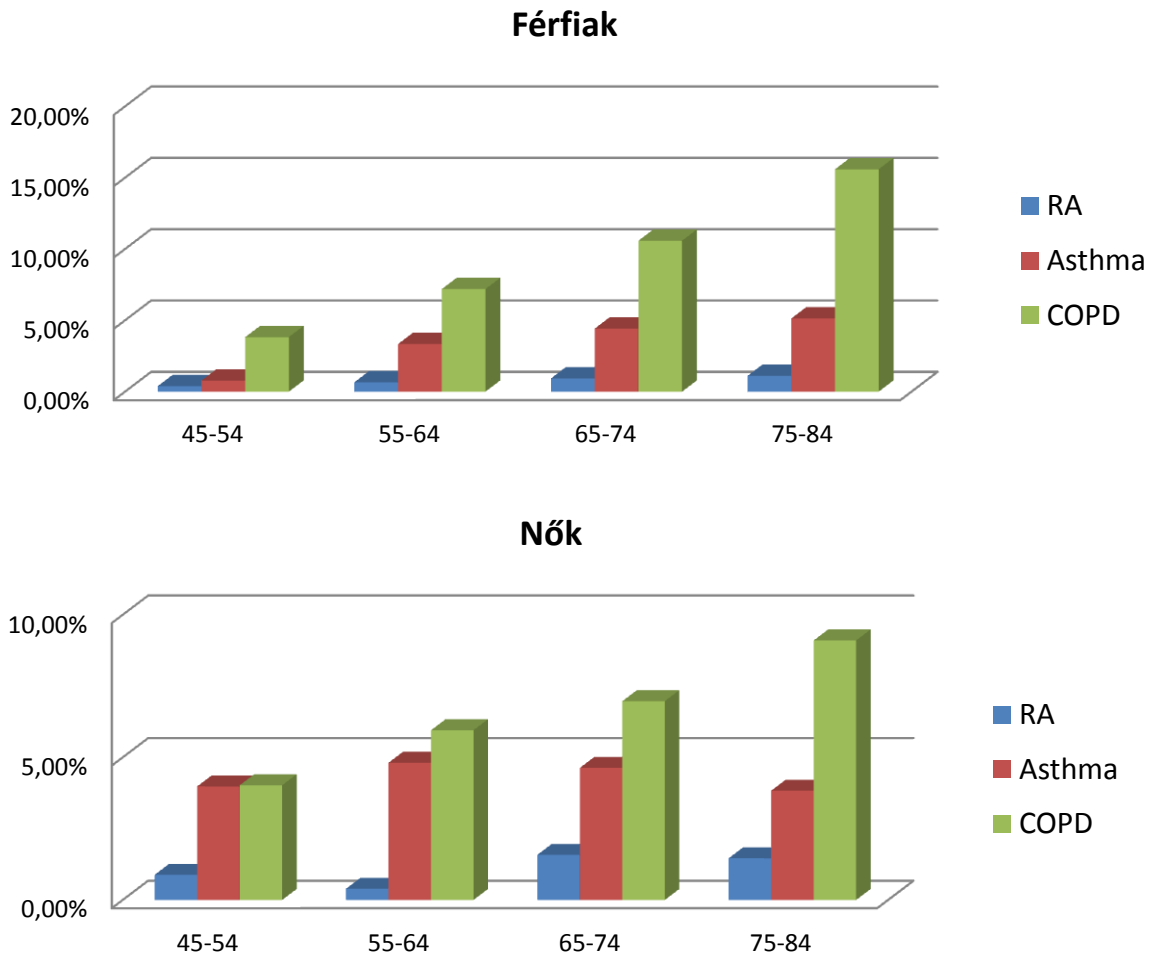
B: prevalencia (betegség-, nem-, korcsoport-specifikus)

C: mortalitás (betegség-, nem-, korcsoport-specifikus)

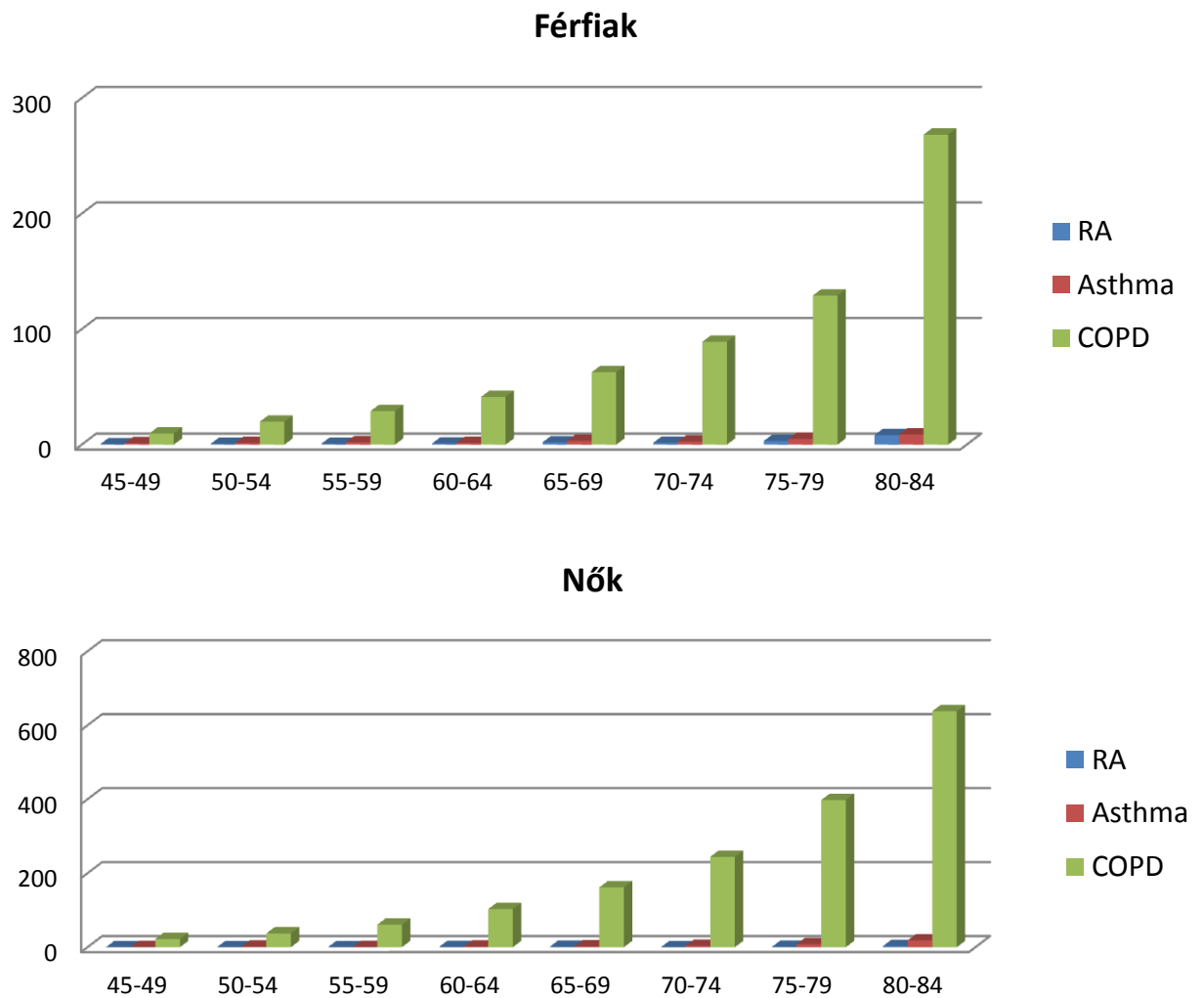
D: várható élettartam (nem-, korcsoport-specifikus)

E: EQ-5D index (betegség-, nem-, korcsoport-specifikus)

A hazai lakosság átlag életminőség értékei az Országos Lakossági Egészségfelmérésből, a mortalitási adatok a WHO adatbázisából, a kor- és nem-specifikus prevalencia értékek és egyéb demográfiai adatok a Központi Statisztikai Hivatal adatbázisából származnak. (2009) [171-173]. A vizsgált betegségek hazai prevalencia (7. ábra) és mortalitási adatait (8. ábra) részletesen az M/1. táblázatban (lásd 127. oldal) foglaltam össze.



7. ábra: Asthma, COPD és RA prevalenciája (Magyarország, 2009). [172]



8. ábra: Asthma, COPD és RA nyers halálozása/100 000 lakos (Magyarország, 2009).
[173]

4.2.3 Statisztikai számítások

A vizsgált csoportok közti hasznosságértékek összevetésénél két mintás t-próbát alkalmaztam. A számításokat STATA 12 (Data Analysis and Statistical Software) programmal végeztem. A statisztikai próbák szignifikancia szintje 0,05 volt.

5 Eredmények

5.1 Beavatkozással nem járó kérdőíves klinikai vizsgálat COPD-ben: az életminőség és a gyógyszeres adherencia meghatározása

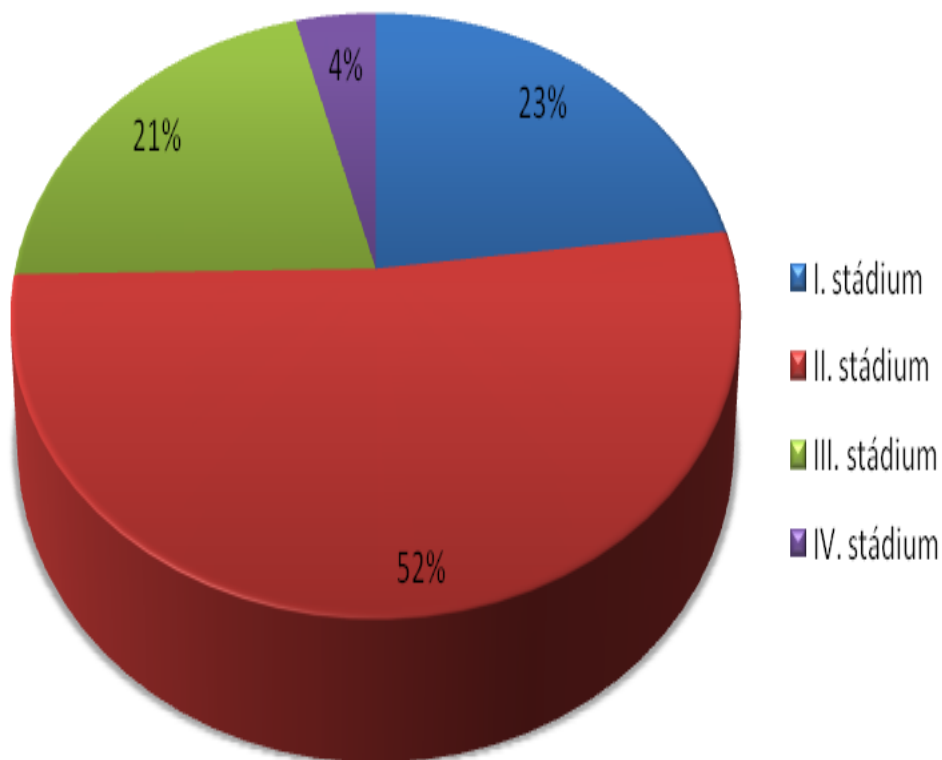
5.1.1 A vizsgált COPD-s betegcsoport általános jellemzése

A felkért 250 COPD-s betegből 23 páciens elutasította a vizsgálatba történő részvételt. A bevont 227 fő közül végül 176-an küldték vissza a postai kérdőívet (77,5%-os visszaküldési arány). A beérkezett kérdőívek közül 6 személy vizsgálati anyagát adathiány miatt nem tudtam kiértékelni, így végül 170 beteg adatát dolgoztam fel.

A vizsgált COPD-sek nemek szerinti megoszlása: 71 férfi, 99 nő. A betegek átlagéletkora 63,83 év (SD 11,24) volt.

Az aktív dohányosok aránya a páciensek háromnegyedét (n=124 (72,9%)) tette ki.

A kutatásba résztvevő COPD-sek átlagos FEV₁ értéke a referencia érték 64,21%-a (SD 17,34) volt és több mint 50%-uk GOLD II. (középsúlyos) stádiumba tartozott (9. ábra). A IV. stádiumú betegek alacsony részvételi aránya miatt a későbbi adatfeldolgozás során a III. és IV. stádiumú COPD-seket közös csoportba vontam össze. A COPD leggyakrabban középsúlyos stádiumba kerül felismerésre, ezért a legtöbb klinikai vizsgálatban egyáltalán nem, vagy csak nagyon kis számban vesznek részt enyhe stádiumú betegek. Az általam végzett kutatás a GOLD I. stádiumú betegek magas aránya miatt is kiemelt jelentőségű.



9. ábra: A vizsgálatba bevont betegek GOLD stádium szerinti megoszlása.

A vizsgálati mintából származó adatok alapján, a COPD kezelését célzó hörgőtágító és gyulladáscsökkentő készítményeket, főbb hatástani csoportok szerint osztályozva a 8. táblázatban foglaltam össze.

A leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a rövid hatású β_2 -receptor agonisták, a tiotrópium, az antikolinerg hörgőtágító – SABA kombináció, illetve az orális xantinszármazékok voltak. Theophyllin, valamint aminophyllin terápiában leginkább az idős betegek részesültek, feltehetően az inhalációs készítmények használatából adódó nehézségek miatt.

COPD kezelése során alkalmazott átlagos napi gyógyszer mennyiség 2,03 (SD 0,99), az átlagos napi gyógyszer dózis 5,58 (SD 3,18) és a betegek átlagos havi gyógyszer költsége, a kifizetett térítési díjon meghatározva 1427,71 Ft (SD 1062,34) volt.

8. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek gyógyszerei, napi gyógyszer mennyisége, napi gyógyszer dózisa és havi gyógyszer költsége

	n (%) / átlag ± SD
COPD gyógyszerek	
SABA	54 (31,8)
LABA	15 (8,8)
LABA–inhalációs kortikoszteroid kombináció	52 (30,6)
Hosszú hatású antikolinerg hörgőtágító	69 (40,6)
Rövid hatású antikolinerg hörgőtágító	22 (12,9)
Antikolinerg hörgőtágító-SABA kombináció	56 (32,9)
Inhalációs kortikoszteroid	15 (8,8)
Oralis xantinszármazék	62 (36,5)
Napi gyógyszer mennyiség (indikáció: COPD)	
1	58 (34,2)
2	65 (38,2)
3 vagy több	47 (27,6)
Napi gyógyszer dózis (indikáció: COPD)	
1–4	72 (42,3)
5–8	58 (34,2)
9 vagy több	40 (23,5)
Beteg havi gyógyszer költsége (indikáció: COPD) (HUF)	1427,71 ± 1062,34

A megkérdezett betegek 58,2%-a tartotta magát együttműködőnek a COPD gyógyszeres terápiájával (9. táblázat).

A legtöbb páciens a feledékenységet, illetve az állapot rosszabbodást (gyógyszeres terápia mellett jelentkező) jelölte meg a non-adherencia okaként. Ugyanakkor a kapott válaszok alapján a kezelés során észlelt állapot javulás szerepe is lényeges a hiányos beteg-együttműködés szempontjából.

9. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek gyógyszeres adherenciája

Gyógyszeres adherencia	n(%)
Együttműködő (MMAS pont=3–4)	99 (58,2)
Nem-együttműködő (MMAS pont=0–2)	71 (41,8)
MMAS pontok	n(%)
0	5 (2,9)
1	19 (11,2)
2	47 (27,6)
3	44 (25,9)
4	55 (32,4)
MMAS kérdések COPD gyógyszerelésére vonatkoztatva (igen vs. nem)	Igen válaszok száma (%)
Előfordult-e, hogy elfelejtette bevenni a gyógyszerét?	87 (51,2)
Előfordult-e, hogy gondatlanságból elmulasztotta bevenni a gyógyszerét?	19 (11,2)
Előfordult-e, hogy amikor javulást észlelt egészségi állapotában abbahagyta a gyógyszer szedését?	38 (22,4)
Előfordult-e, hogy amikor rosszabbodást észlelt egészségi állapotában, abbahagyta a gyógyszer szedését?	71 (41,8)

A betegek általános életminőségét mérő EQ-5D kérdőív index értéke a maximálisan elérhető 1 ponttól jelentősen elmaradt, a vizsgálati populáció átlaga csupán 0,55 (SD 0,21) volt (EQ-5D index minimum értéke: -0,594).

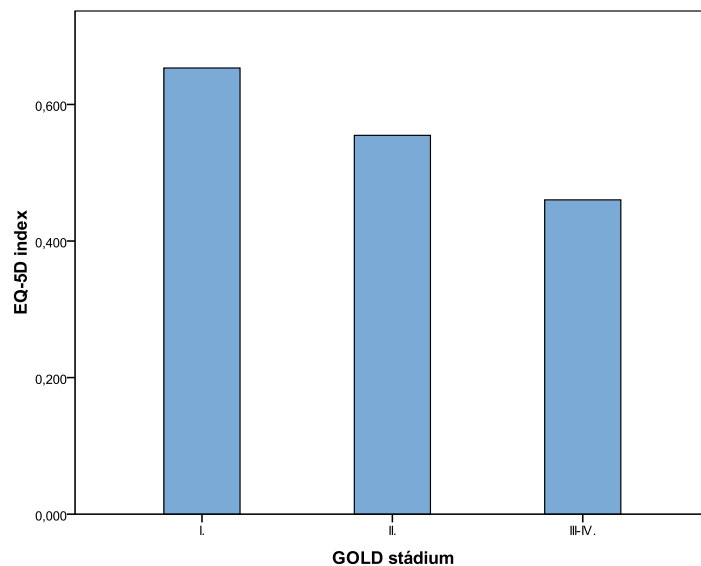
A SGRQ-vel mért betegség-specifikus életminőség adatokat a 10. táblázatban foglaltam össze. Ezen kérdőívnel (ellentétben az EQ-5D-vel) a magasabb score-értékek alacsonyabb életminőséget jelölnek. A tüneti, aktivitási és impact score-ok alapján a vizsgált COPD-seknek a nehézlégzés okozta aktivitás csökkenés jelentette a legnagyobb terhet.

10. táblázat: A vizsgált betegek betegség-specifikus életminőség adatai

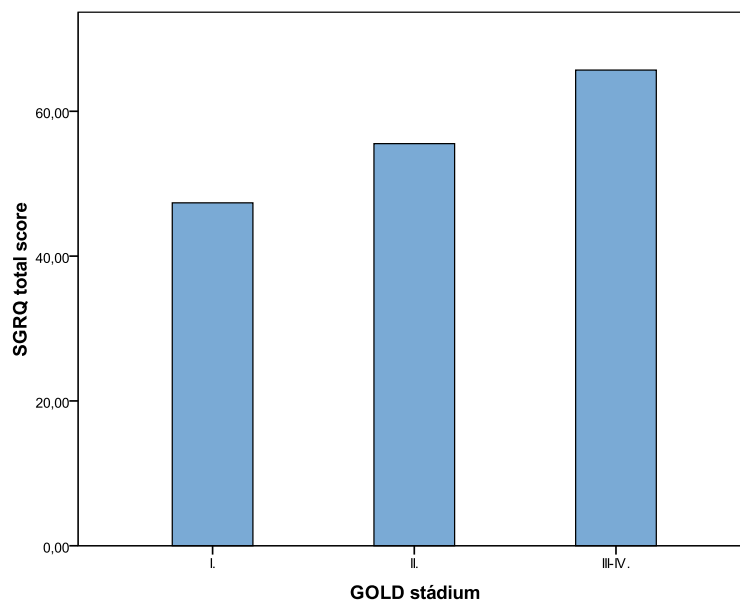
	átlag ± SD
SGRQ total score	56,22 ± 16,19
SGRQ tüneti score	55,22 ± 20,48
SGRQ aktivitási score	65,09 ± 19,01
SGRQ impact score	51,50 ± 16,90

5.1.2 COPD-s betegek életminősége és azt befolyásoló tényezők

A betegség súlyosbodásával egyenes arányban nőtt a COPD-sek életminőségre gyakorolt megterhelése (10., 11. ábra).

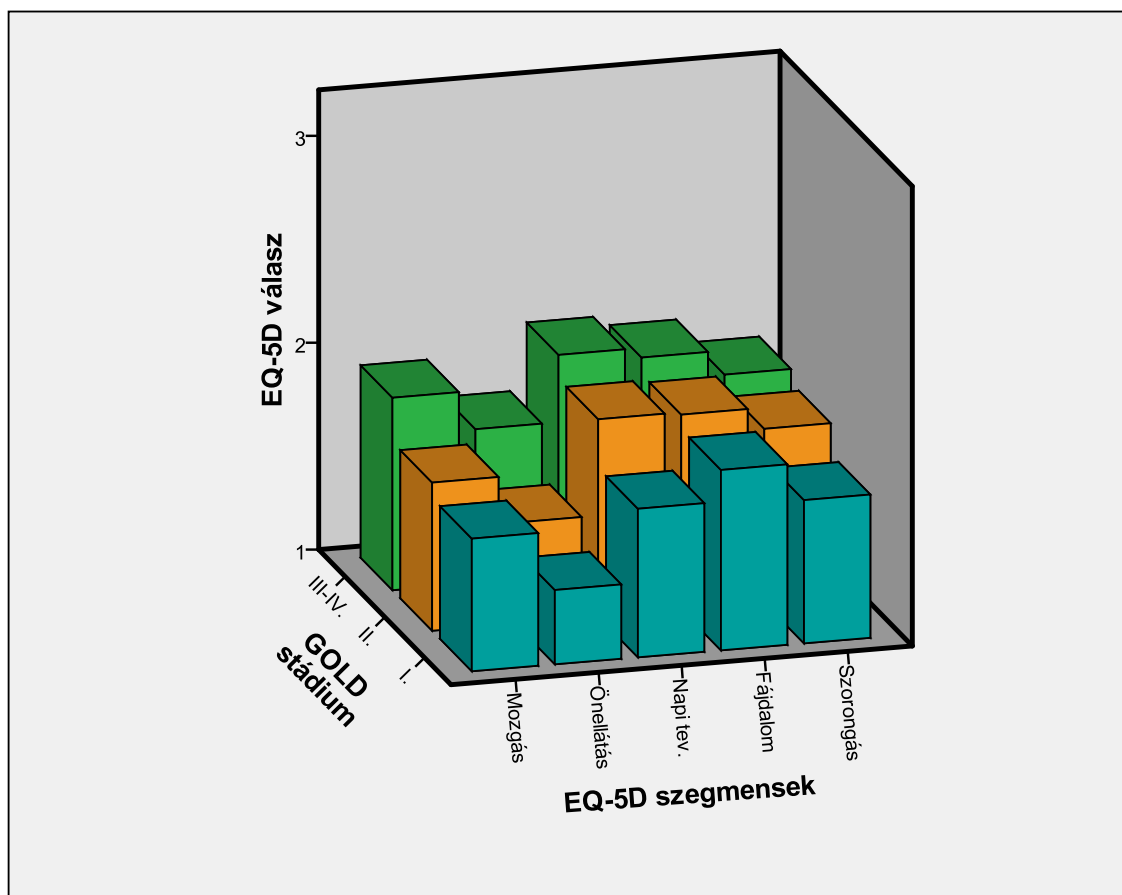


10. ábra: Az EQ-5D index átlag értékek GOLD stádiumok szerint.



11. ábra: A SGRQ total score átlag értékeinek alakulása GOLD stádiumok szerint (a magasabb score-értékek alacsonyabb életminőséget jelentenek).

A 12. ábra ismerteti az EQ-5D kérdőív kérdéseire adott válaszok megoszlását a COPD súlyosságának függvényében⁵. A különböző GOLD stádiumok EQ-5D szegmenseiben kapott válaszok megoszlása eltérő volt: míg GOLD I. stádiumban a fájdalom, addig a COPD súlyosabb állapotaiban a napi tevékenységek akadályozottsága volt a domináló tényező az életminőség csökkenésében.

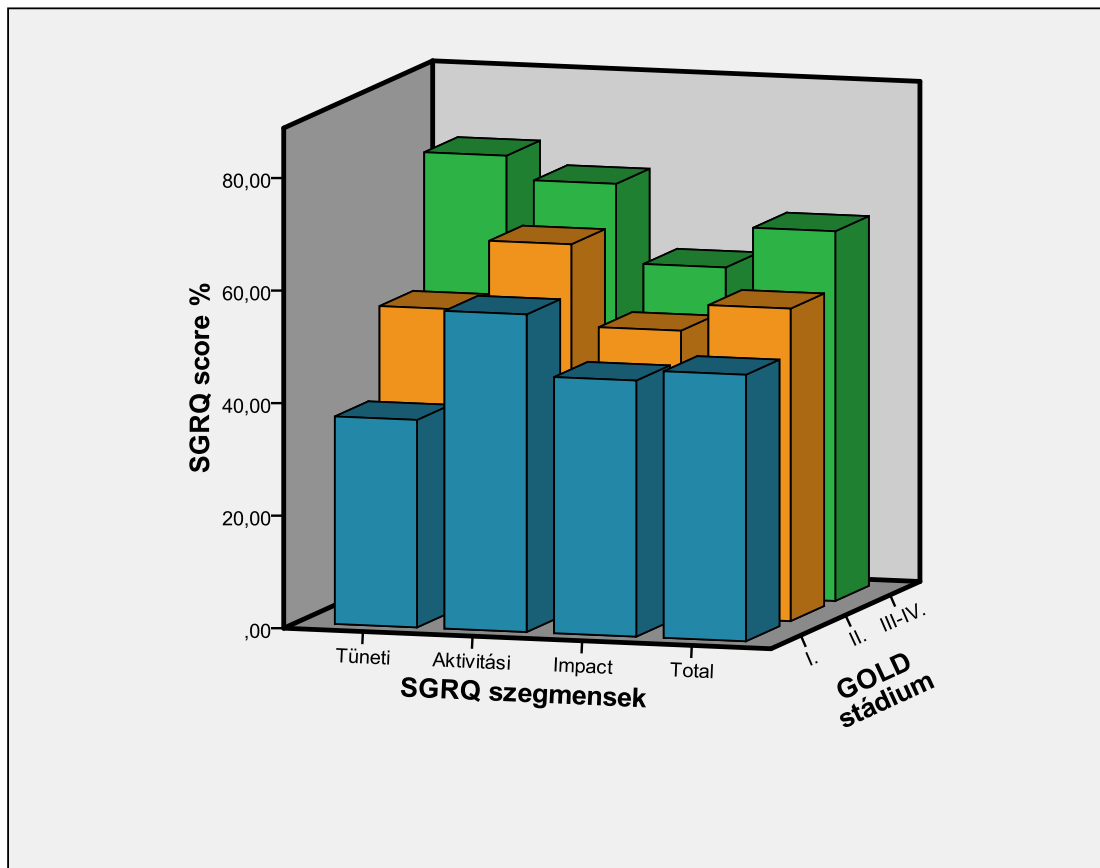


1: nem jelent problémát; 2: némi problémát jelent; 3: súlyos problémát jelent

12. ábra: Az EQ-5D kérdőív különböző szegmenseiben kapott válaszok COPD súlyosságának függvényében.

⁵ Az EQ-5D kérdőív kérdéseire háromfokozatú válasz adható a betegek válaszait ennek megfelelően dimenzióként pontoztam: nem okoz problémát – 1 pont, némi problémát okoz – 2 pont és problémát okoz – 3 pont. A 12. ábrán a vizsgált betegpopuláció betegeinek az EQ-5D kérdőív kérdéseire adott válaszai alapján dimenzióként számított átlagpontoszámokat ábrázoltam a GOLD stádiumoknak megfelelően.

A vizsgált betegek SGRQ különböző szegmenseiben mért score értékek GOLD stádiumok szerinti alakulása alapján elmondható, hogy a betegség már korai szakban jelentősen csökkenti az érintettek mindennapi fizikai aktivitását; középsúlyos, súlyos stádiumban pedig a légzőszervi tünetek életminőséget rontó hatásának fokozatos előtérbe kerülése figyelhető meg (13. ábra).



13. ábra: A SGRQ különböző szegmenseiben mért score értékek GOLD stádium szerinti alakulása (a magasabb score-értékek alacsonyabb életminőséget jelentenek).

Az előzőekben bemutatott (10-13. ábra) a betegség súlyosbodásával összefüggő életminőség csökkenés - mind az általános, mind a betegség-specifikus életminőség tekintetében - statisztikailag szignifikáns mértékű volt (11. táblázat).

11. táblázat: Az EQ-5D index és a SGRQ score értékek betegsúlyosság szerinti megoszlásának statisztikai értékelése

	GOLD p
EQ-5D index	≤0,001
SGRQ tüneti score	≤0,001
SGRQ aktivitási score	0,001
SGRQ impact score	0,002
SGRQ total score	≤0,001

Az EQ-5D és SGRQ kérdőívekből származó adatok feldolgozását követően a férfiak és nők életminőségértékei között szignifikáns különbséget igazolni nem tudtam (12. táblázat).

12. táblázat: Az EQ-5D index és a SGRQ score értékek nemek szerinti megoszlásának statisztikai értékelése

	Férfiak	Nők	Nemek p
EQ-5D index	0,535	0,566	0,367
SGRQ tüneti score	58,366	52,979	0,091
SGRQ aktivitási score	67,139	63,620	0,235
SGRQ impact score	52,887	50,520	0,369
SGRQ total score	58,086	54,894	0,206

A betegek általános és betegség-specifikus életminősége, életkora és FEV₁ értéke közötti korrelációs együtthatókat a 13. táblázatban foglaltam össze.

Várakozásaimnak megfelelően a kor előrehaladtával, illetve a légzésfunkciós eredmények romlásával egyaránt csökkent a betegek általános és betegség-specifikus életminősége. Mind az EQ-5D index, mind a SGRQ score-értékei - a SGRQ tüneti szegmensének kivételével – az életkorral szoros, míg a FEV₁ értékekkel gyenge korrelációt mutattak. Ugyanakkor a korreláció mértéke nem volt azonos a fenti változók és a vizsgált életminőség mutatók között. A SGRQ tüneti szegmense a COPD okozta légzőszervi tünetekre fókuszál, így érthető, hogy a SGRQ tüneti szegmensének score-értéke sokkal inkább a beteg FEV₁ értékétől, mintsem annak életkorától függött.

Külön vizsgáltam az EQ-5D index és a SGRQ score-értékek közötti kapcsolat erősségét. A Pearson-féle statisztikai próba erős korrelációt igazolt az EQ-5D és a SGRQ kérdőívvel mért, általános és betegség-specifikus életminőség értékek között (13. táblázat).

13. táblázat: A betegek EQ-5D index, SGRQ score értékei, életkora és a FEV₁ értéke közötti korrelációs együtthatók

	Életkor	FEV₁	EQ-5D index
EQ-5D index	-0,594	0,288	1,000
SGRQ tüneti score	0,253	-0,690	-0,495
SGRQ aktivitási score	0,718	-0,262	-0,712
SGRQ impact score	0,640	-0,255	-0,720
SGRQ total score	0,664	-0,379	-0,756

Kutatásomban egy- és több-változós statisztikai próbákkal is elemeztem a gyógyszeres terápiahűségnek az életminűsűgre gyakorolt hatását.

14. táblázat: Az életminűsűg értékek alakulása az együttműködű, illetve a nem-együttműködű betegcsoportokban

	Együttműködű (n=99) átlag ± SD	Nem együttműködű (n=71) átlag ± SD	p
EQ-5D index	0,50 ± 0,24	0,62 ± 0,13	≤0,001
SGRQ tüneti score	55,52 ± 20,85	54,82 ± 20,10	0,826
SGRQ aktivitási score	71,19 ± 18,99	56,58 ± 15,55	≤0,001
SGRQ impact score	55,49 ± 18,38	45,95 ± 12,74	≤0,001
SGRQ total score	60,24 ± 17,26	50,63 ± 12,71	≤0,001

Az elvégzett ANOVA vizsgálat alapján az együttműködű és a nem együttműködű betegek EQ-5D indexének és SGRQ különböző szegmenseinek életminűsűg mutatói - SGRQ tüneti score-értékét leszámítva - szignifikáns mértűkben különböztek (14. táblázat).

Az együttműködű páciensek rosszabb életminűsűgrűl számoltak be. Az elsőre meglepű eredmény felvetette, hogy a fenti kapcsolat háttérűben esetlegesen más változűk életminűsűgre gyakorolt hatása állhat.

Az adherencia és az életminűsűg kapcsolatát ANCOVA modellel elemeztem tovább, melyben a beteg-együttműködűs (diszkrét változű), a légzűsfunkciű és az életkor (kovariánsok) életminűsűgre (függű változű) kifejtett prediktív hatását mértem (15. táblázat). Az elvégzett több-változűs próbában az életminűsűget a gyógyszeres terápiahűség nem, viszont az életkor és a FEV₁ érték szignifikáns mértűkben befolyásolták.

Ebből következik, hogy az előzőekben ismertetett egy-változós statisztikai vizsgálatban az együttműködő és a nem együttműködő betegek életminősége között igazolt különbség nem az adherenciával, hanem az életkornak és a légzésfunkciónak a terápiahűsége gyakorolt hatásával magyarázható.

Elemzésem alapján elmondható, hogy COPD esetében a beteg-együttműködés nem tekinthető az életminőség független prediktorának.

15. táblázat: A beteg-együttműködés, a légzésfunkció és az életkor életminőségre kifejtett prediktív hatásának vizsgálata ANCOVA próbával

	F	p	R²
EQ-5D index			
Életkor	92,359	≤0,001	
FEV₁	40,407	≤0,001	
Adherencia	0,080	0,777	
Modell	51,040	≤0,001	0,480
SGRQ total score			
Életkor	181,348	≤0,001	
FEV₁	96,608	≤0,001	
Adherencia	0,036	0,849	
Modell	101,927	≤0,001	0,648
SGRQ aktivitási score			
Életkor	178,967	≤0,001	
FEV₁	54,674	≤0,001	
Adherencia	1,146	0,285	
Modell	96,641	≤0,001	0,636
SGRQ impact score			
Életkor	121,744	≤0,001	
FEV₁	36,214	≤0,001	
Adherencia	0,179	0,672	
Modell	59,475	≤0,001	0,518

5.1.3 COPD-s betegek terápiahűségét befolyásoló tényezők meghatározása

Kutatásom során a nemnek, az életkornak, a GOLD stádiumnak, a FEV₁-nek, a dohányzásnak, a napi COPD miatt kapott gyógyszerek mennyiségének és azok dózisszámának, az EQ-5D indexnek és a beteg havi gyógyszerköltségének (COPD) a gyógyszeres adherenciára gyakorolt hatását vizsgáltam⁶.

Az elvégzett egy-változós statisztikai próbák eredményét a 16. táblázat mutatja be.

16. táblázat: A vizsgált változók alakulása az együttműködő, illetve a nem-együttműködő betegcsoportokban

Változók	Együttműködő (n=99)	Nem együttműködő (n=71)	p
	n(%) / átlag ± SD	n(%) / átlag ± SD	
Nem			0,671*
Férfi	40(40,4)	31(43,6)	
Nő	59(60,6)	40(56,4)	
Életkor (év)	68,63 ± 10,79	57,14 ± 8,00	≤ 0,001**
GOLD stádium			0,324*
I.	25(25,2)	14(19,7)	
II.	53(53,6)	35(49,3)	
III-IV.	21(21,2)	22(31,0)	
FEV₁ (%)	66,13 ± 17,21	61,54 ± 17,28	0,081**
Aktív dohányos	60(60,6)	64(90,1)	0,004*
Napi gyógyszer mennyiség, darab (indikáció: COPD)			≤ 0,001*
1	53(53,6)	5(7,0)	
2	38(38,4)	27(38,0)	
3 vagy több	8(8,0)	39(55,0)	
Napi gyógyszer dózis, darab (indikáció: COPD)			≤ 0,001*
1-4	67(67,7)	5(7,0)	
5-8	26(26,2)	32(45,0)	
9 vagy több	6(6,1)	34(48,0)	
EQ-5D index	0,50 ± 0,24	0,62 ± 0,13	0,001**
Beteg havi gyógyszerköltsége térítésdíj (indikáció: COPD) (HUF)	1055,66 ± 745,45	1946,48 ± 1215,71	≤ 0,001**

*: Pearson χ^2 próba; **: ANOVA

⁶ Vizsgálatomban olyan faktorokat igyekeztem feltárni, amelyek egy gyakorló orvos számára tényleges segítséget nyújthatnak betegek adherenciájának javítása során. Összetettségéből adódóan a SGRQ mindennapi alkalmazása a betegellátás során nem megoldható, ezért a betegség-specifikus életminőség (SGRQ-vel mért) beteg-együttműködésre gyakorolt hatását nem elemeztem. Ugyanakkor az előzőekben igazoltam, hogy az EQ-5D megbízható és könnyen használható a COPD-s betegek életminőség-monitorozására.

Az életkor, a dohányzás, a gyógyszerek mennyisége és azok dózisszáma, a havi gyógyszerköltség és az életminőség szignifikánsan befolyásolta a terápiahűséget. Ugyanakkor sem a COPD súlyossága, sem a nehézlégzés mértéke (FEV₁) nem változtatott jelentős mértékben az adherencián.

Az életkor hatását vizsgálva megfigyelhető az együttműködő betegcsoportban az idősebb korosztály dominanciája.

A 16. táblázat adatai alapján szembevetendő, hogy azon betegek között több volt a nem együttműködő, akik számára a kezelőorvosuk több gyógyszert és gyakoribb gyógyszereszedést rendelt el. A magasabb havi gyógyszerköltség ugyancsak negatívan hatott az adherenciára.

Az aktív dohányosok közül szignifikánsan több beteg tartozott a nem együttműködő csoportba.

Az életminőség negatívan befolyásolta a terápiahűséget, azaz több beteg tért el az előírt kezeléstől magasabb életminőség esetén.

Mivel egy-szemponos statisztikai próbák önmagukban nem elegendőek az adherencia független prediktorainak meghatározásához. Ezért az életkor, az életminőség, a dohányzási státusz, a napi gyógyszerek-, gyógyszerdózisok száma és a gyógyszerköltség terápiahűségre gyakorolt hatását logisztikus regressziós modellel elemeztem tovább, melynek eredményét a 17. táblázat foglalja össze.

17. táblázat: A gyógyszeres adherenciát befolyásoló független változók meghatározása logisztikus regressziós modellel

Változók	Odds Ratio (95% CI)	p
Életkor	1.081 (1.011–1.156)	0.023
EQ-5D index	0.011 (0.000–0.594)	0.027
Beteg havi gyógyszerköltsége (indikáció: COPD)	0.906 (0.727–1.130)	0.382
Aktív dohányzás	0.110 (0.024–0.496)	0.004
Napi gyógyszer mennyiség (indikáció: COPD)		
1	-	1.00
2	0.090 (0.017–0.461)	0.004
3 vagy több	0.050 (0.004–0.669)	0.024
Napi gyógyszer dózis (indikáció: COPD)		
1–4	-	1.00
5–8	0.105 (0.026–0.424)	0.002
9 vagy több	0.019 (0.003–0.118)	≤ 0.001

A vizsgálat során bizonyítást nyert, hogy az életkor, az életminőség (EQ-5D index), a dohányzási státusz, a gyógyszerek- és a gyógyszerdózisok száma, mind az adherencia független változói. Ugyanakkor önmagában a havi gyógyszerköltség a betegek terápiahűségét nem változtatta szignifikáns mértékben.

A gyógyszerköltségek beteg-együttműködést csökkentő hatását igazoló ANOVA vizsgálat eredményét az elvégzett logisztikus regressziós analízis nem erősítette meg. Melynek háttérében az egyes változók egymásrahatása valószínűsíthető.

A regressziós modell változói 71,2%-ban ($R^2=0,712$) magyarázták vizsgálati populáció gyógyszeres terápiahűségét.

5.2 COPD, asthma és a rheumatoid arthritis okozta betegségteher meghatározása

Kutatásom során asthmás, COPD-s és RA-s betegek adatait dolgoztam fel (18., 19. táblázat).

18. táblázat: A vizsgálati populáció általános jellemzői

	Asthma	COPD	RA			
Betegszám (n)	402	214	253			
Életkor (átlag ± SD)	45,5 (16,3)	64,1 (10,8)	56,2 (12,6)			
Nő (n (%))	256 (64,0)	113 (52,8)	220 (87,0)			
Betegségstádiumok (%)	GINA[173] ⁷		DAS-28[174] ⁸			
	intermittáló	11.3	enyhe	5.6	remisszió	11.7
	enyhe perzisztáló	25.0	középsúlyos	24.3	enyhe	25.8
	középsúlyos perzisztáló	45.0	súlyos	50.0	középsúlyos	46.0
	súlyos perzisztáló	18.7	nagyon súlyos	20.1	súlyos	28.2
EQ-5D index (átlag (SD))	0,72 (0,27)	0,59 (0,24)	0,52 (0,32)			

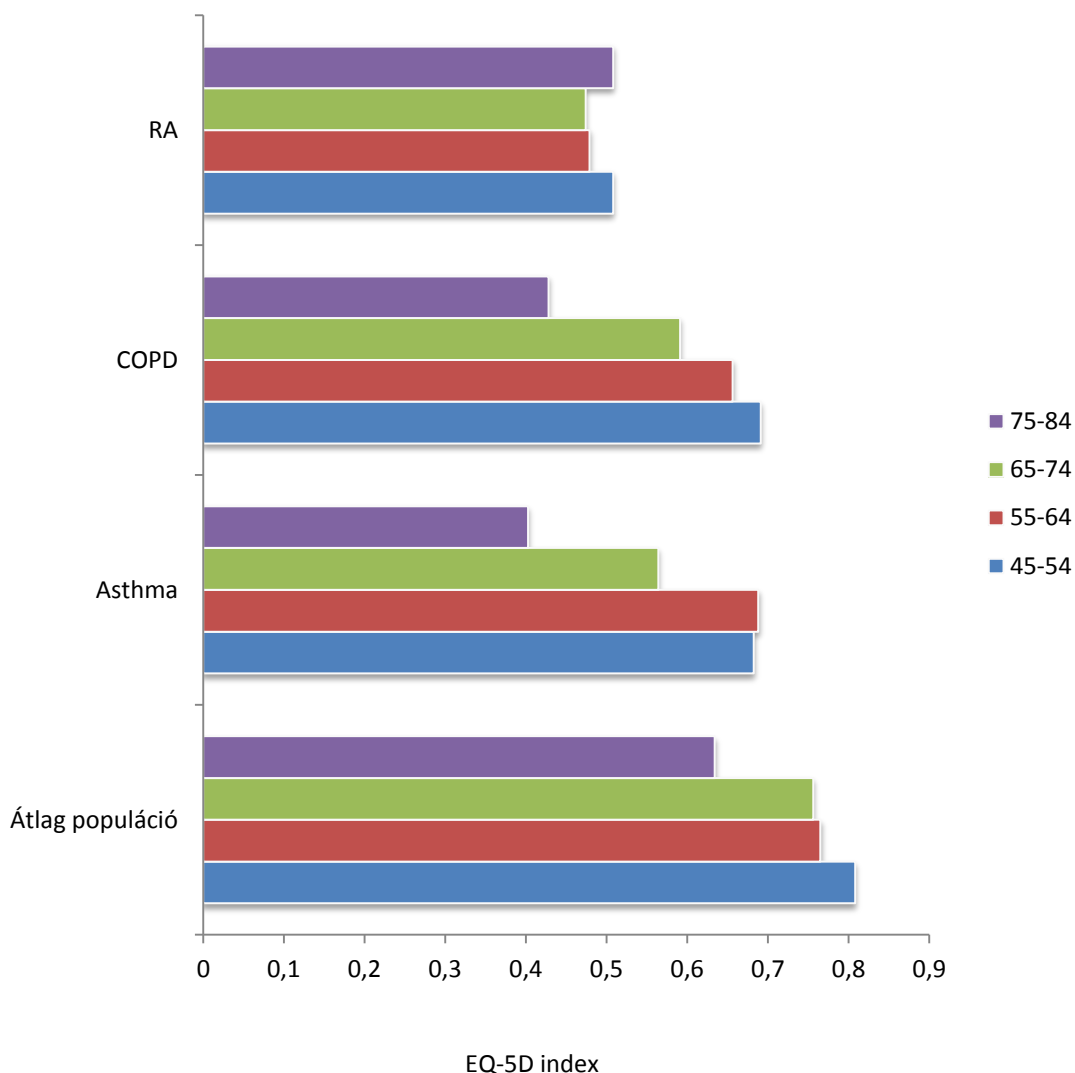
19. táblázat: Vizsgált minta korcsoportos és betegségenkénti bontásban

Életkor	Asthma (n)	CODP (n)	RA (n)
15-24	52	-	1
25-34	72	-	14
35-44	56	2	36
45-54	101	38	53
55-64	67	78	79
65-74	40	50	54
75-84	13	41	16
85-	1	5	-

⁷ GINA: az asthma súlyosságának nemzetközi klasszifikációs rendszere

⁸ DAS-28: a RA súlyosságának nemzetközi klasszifikációs rendszere

A 14. ábrán jól látható az átlag populáció EQ-5D index értékei alapján a kor előrehaladtával együttjáró természetes és fokozatos életminőség csökkenés. Asthma és COPD esetében hasonló lépcsőzetes eloszlás figyelhető meg, ugyanakkor az életminőség értékek minden esetben elmaradtak a korcsoportonkénti populációs átlagtól. Ezzel szemben a RA, kortól függetlenül olyan jelentős mértékben csökkentette a betegek életminőségét, hogy az az öregedés életminőség-rontó hatását is elfedte.



14. ábra: EQ-5D index értékek alakulása rheumatoid arthritises, COPD-s, asthmás betegek és a hazai lakosság különböző korcsoportjaiban.

Az asthmás, a COPD-s és a RA-s betegek életminősége minden vizsgált korcsoportban statisztikailag szignifikáns mértékben elmaradt a hazai lakosság EQ-5D index átlagától (20. táblázat).

20. táblázat: Az asthmás, COPD-s, rheumatoid arthritises betegek és a hazai átlag populáció korcsoportonkénti hasznosságértékeinek összehasonlítása

Életkor	Átlag populáció hasznosságértékei		Betegségekhez kapcsolódó hasznosságértékek		p*	különbség	CI 95%	
	átlag	SD	átlag	SD				
Asthma								
45-54	0,808	0,009	0,683	0,261	≤0,001	0,125	0,147	0,102
55-64	0,765	0,009	0,688	0,268	≤0,001	0,077	0,053	0,100
65-74	0,756	0,012	0,564	0,342	≤0,001	0,192	0,162	0,221
75-84	0,634	0,019	0,403	0,351	≤0,001	0,231	0,199	0,262
COPD								
45-54	0,808	0,009	0,691	0,132	≤0,001	0,117	0,128	0,105
55-64	0,765	0,009	0,656	0,181	≤0,001	0,109	0,093	0,124
65-74	0,756	0,012	0,591	0,226	≤0,001	0,165	0,145	0,184
75-84	0,634	0,019	0,428	0,263	≤0,001	0,206	0,182	0,229
RA								
45-54	0,808	0,009	0,508	0,29	≤0,001	0,300	0,325	0,274
55-64	0,765	0,009	0,479	0,314	≤0,001	0,286	0,258	0,313
65-74	0,756	0,012	0,474	0,343	≤0,001	0,282	0,251	0,312
75-84	0,634	0,019	0,508	0,403	≤0,001	0,126	0,090	0,161

*: kétmintás t-próba

A továbbiakban az asthmás, a COPD-s és a RA-s betegek életminőségét hasonlítottam össze, korcsoportonkénti bontásban (21. táblázat).

A 45-74 éves korúak között a RA okozta a jelentősebb életminőség-csökkenést, míg a 75-84 éves korcsoportban a légúti kórképek jelentettek nagyobb terhet a betegek számára. Az asthmás és a COPD-s betegek EQ-5D index átlagai nem különböztek szignifikáns mértékben.

21. táblázat: Az asthmás, COPD-s és rheumatoid arthritises betegek korcsoportonkénti hasznosságértékeinek összehasonlítása

Életkor	Betegségekhez kapcsolódó hasznosságértékek I		Betegségekhez kapcsolódó hasznosságértékek II		p*	különbség	CI 95%	
	átlag	SD	átlag	SD				
Asthma vs. COPD								
45-54	0,683	0,261	0,691	0,132	0,857	-0,008	-0,095	0,079
55-64	0,688	0,268	0,656	0,181	0,395	0,032	-0,042	0,106
65-74	0,564	0,342	0,591	0,226	0,654	-0,027	-0,146	0,092
75-84	0,403	0,351	0,428	0,263	0,785	-0,025	-0,207	0,157
Asthma vs. RA								
45-54	0,683	0,261	0,508	0,29	≤0,001	0,175	0,084	0,265
55-64	0,688	0,268	0,479	0,314	≤0,001	0,209	0,112	0,305
65-74	0,564	0,342	0,474	0,343	0,211	0,090	-0,051	0,231
75-84	0,403	0,351	0,508	0,403	0,467	-0,105	-0,396	0,186
COPD vs. RA								
45-54	0,691	0,132	0,508	0,29	0,001	0,183	0,082	0,283
55-64	0,656	0,181	0,479	0,314	≤0,001	0,177	0,096	0,257
65-74	0,591	0,226	0,474	0,343	0,044	0,117	0,003	0,230
75-84	0,428	0,263	0,508	0,403	0,381	-0,080	-0,261	0,101

*: kétmintás t-próba

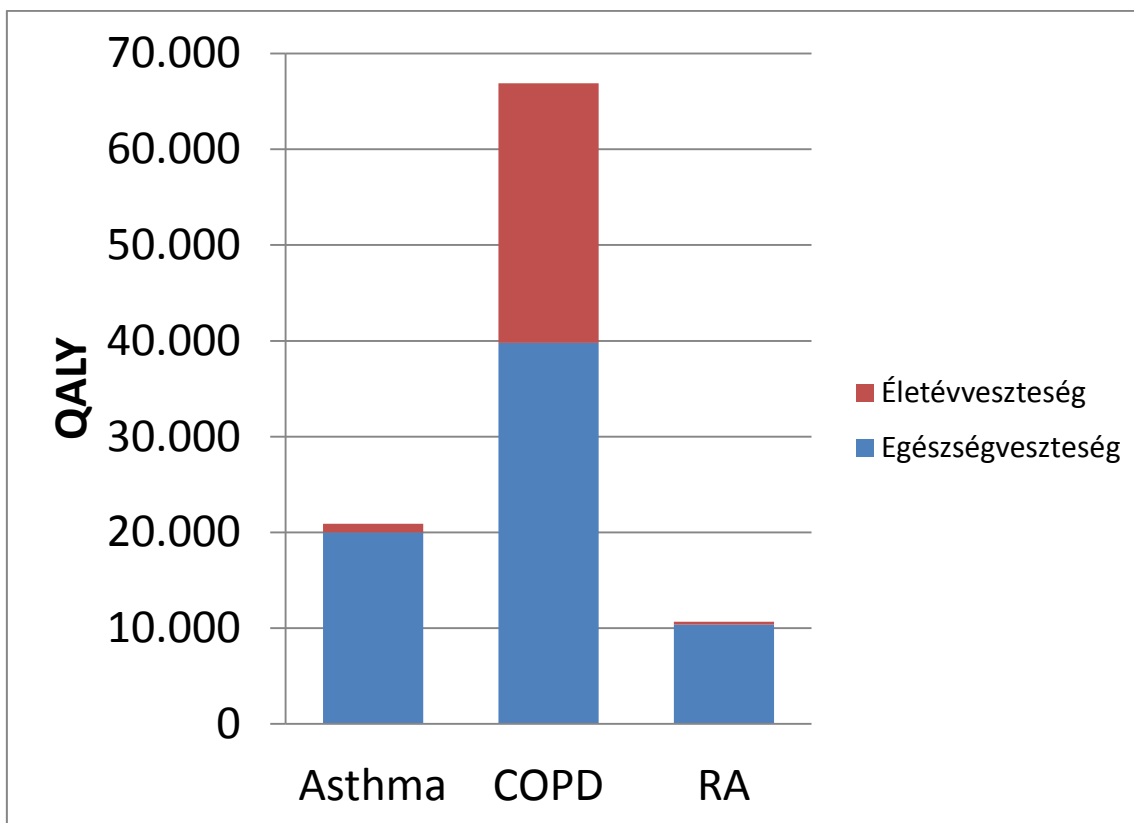
Az asthma, a COPD és a RA hazai betegségterhét az előzőekben bemutatott életminőség értékek, illetve a melléklet M/1. táblázatában ismertetett epidemiológiai adatok felhasználásával számoltam (melléklet: M/2-4. táblázat).

Elemzésem alapján a 45-84 éves korosztályban a vizsgált kórképek közül a COPD okozta a legjelentősebb QALY veszteséget (22. táblázat).

22. táblázat: Az asthma, a COPD és a rheumatoid arthritis betegségterhe Magyarországon a 45-84 éves lakosság körében

		Asthma	COPD	RA
Egészségvesztés QALY-ban kifejezve	Férfi (45-84)	7 742,84	21 312,00	3 485,73
	Nő (45-84)	12 247,25	18 473,14	6 885,30
Életévvesztés QALY-ban kifejezve	Férfi (45-84)	319,66	16 193,01	32,60
	Nő (45-84)	595,04	10 932,91	256,63
Betegségteher - teljes QALY veszteség		20 904,78	66 911,06	10 660,25

A RA és az asthma betegségterhének háttérében döntően az egészségveszteség állt, míg COPD esetében az életévveszteség szerepe is meghatározó volt (15. ábra).



15. ábra: Az asthma, a COPD és a rheumatoid arthritis betegségterhe Magyarországon a 45-84 éves lakosság körében.

6 Megbeszélés

6.1 Beavatkozással nem járó kérdőíves klinikai vizsgálat COPD-ben: az életminőség és a gyógyszeres adherencia meghatározása

6.1.1 COPD-s betegek életminősége és azt befolyásoló tényezők

A COPD, mint krónikus légúti megbetegedés jelentősen rontja a betegek életminőségét [4, 176, 177].

A kórkép progressziójával a légzőszervi tünetek egyre nagyobb terhet okoznak a betegeknek [178]. Az általános életminőséget mérő EQ-5D kérdőív kérdéseire adott válaszok alapján megállapítható, hogy a COPD súlyosbodásával egyre jelentősebb a betegségnek a napi tevékenységekre kifejtett korlátozó hatása. Ugyanakkor az egészségveszteségre jóval érzékenyebb, betegség-specifikus SGRQ azt is alátámasztja, hogy a COPD már a GOLD I stádiumú betegek fizikai aktivitását is csökkenti. A középsúlyos, súlyos stádiumban pedig a légzőszervi tünetek életminőséget rontó hatásának fokozatos előtérbe kerülése figyelhető meg.

GOLD I. stádiumban a betegek tüneteiket gyakran nem egy betegség jeleként értékelik, így azokról kezelőorvosuknak nem tesznek említést. Ebből kifolyólag a COPD legtöbbször csak középsúlyos, súlyos esetben kerül felismerésre, amikor az már nagymértékben korlátozza a betegek életét. A hazai tüdőgondozó hálózat adatbázisa is ezt tükrözi. Az utóbbi regiszter leginkább a súlyos, rendszeres kórházi kezelést igénylő betegeket tartja számon, míg az enyhébb, hörgőtágító terápia szempontjából ígéretesebb esetek többsége rejtve marad [17].

Mivel a COPD okozta életminőségromlás már a betegség kezdeti stádiumában is kimutatható, ezért az életminőség monitorozás segíthetné a betegség korai felismerését. Önmagában az életminőség mérés egy széleskörű előszűrésre adna lehetőséget, azonban nem helyettesítené a COPD hagyományos diagnosztizálási módjait.

Véleményem szerint, egy ilyen szűrőtevékenység döntően az alapellátás szintjén valósulhatna meg, hiszen a COPD szempontjából veszélyeztetett populáció meghatározásában a háziorvosoknak kulcsszerepe van: ők ismerik a praxisukhoz tartozók életkörülményeit, életmódját és kórtörténetét. Az életminőség kérdőívek szűrésre történő alkalmazása nehézségeket is felvet. Az életminőség számos betegség következtében csökkenhet. Az életminőség-romlás háttérében rejlő esetleges okok száma betegség-specifikus kérdőívek révén némileg csökkenthető. Azonban azt is figyelembe kell venni, hogy a betegség-specifikus kérdőívek eredményében is megmutatkozhat egyéb kórképek hatása (pl.: SGRQ score értéke nőhet krónikus szívelégtelenség okozta nehézlégzés vagy gastrooesophagealis reflux következtében fellépő krónikus köhögés következtében is (a magasabb score-értékek alacsonyabb életminőséget jelentenek)). Ezért az életminőség tesztek eredménye csak a beteg belgyógyászati státuszának ismeretében értelmezhető és alkalmazható betegségek kiszűrésére.

Kutatásom során erős kapcsolatot igazoltam az életkor és az általános, illetve a betegség-specifikus életminőség között. Természetes, hogy a kor előrehaladtával romlik a betegek életminősége, ugyanakkor eredményem azt is megmutatta, hogy a COPD-sek életkortól viszonylag független megterhelésként élik meg légzőszervi tüneteiket. Ezt jelezte a COPD tüneteire fókuszáló SGRQ tüneti szegmense, melynek értéke sokkal inkább a beteg FEV₁ értékétől, mintsem az életkortól függött.

A felmérésem adatai alapján a légzésfunkciós vizsgálatok (FEV₁) és az életminőség között nincs szoros összefüggés. Eredményemet nemzetközi vizsgálatok is alátámasztják [89, 90]. Ennek megfelelően elmondható, hogy a betegek életminőség-mutatói nem minden esetben követik a légzésfunkciós vizsgálat eredményét. Előfordulhat például, hogy a klinikai állapot javulása nem jár együtt az életminőség-mutatók pozitív változásával. A COPD-sek gyakran jobban szenvednek tüdőbetegségük korlátozó hatásaitól, mint magától a légzőszervi tünetektől.

A COPD-s betegek állapotmonitorozására a jelenleg legelfogadottabb módszer a spirometria. Azonban a légzésfunkciós vizsgálat semmilyen információt nem szolgáltat a betegek egészségi állapotukkal, kezelésükkel kapcsolatos érzéseiről. Ezt, a

hagyományos orvos-biológiai-paraméterekkel nem mérhető, nagyon szubjektív, egyénenként változó észlelést fejezi ki az életminőség.

Míg a legtöbb objektív paraméter a vizsgálat adott pillanatában a páciens véleményétől függetlenül határozza meg az egészségi állapotot, addig az életminőség-vizsgálatok egy meghatározott időszakra (1 hónap, 1 év) vonatkozóan mérik, hogy a beteg önmaga hogyan ítéli meg egészségét. A gyógykezelések értékelése során nagyobb hangsúlyt kellene kapnia az életminőség-méréseknek. Az életminőség adatok kiegészíthetnék a mért klinikai paramétereket és ezáltal javíthatnák a krónikus betegek hosszú távú ellátását.

Általánosságban elmondható, hogy a betegség-specifikus kérdőívek kitöltése időigényesebb (mivel sok esetben nagyon részletesek), mint az általános életminőség teszteké. Vizsgálatom során erős korrelációt igazoltam az EQ-5D index és SGRQ score értékei között. Ebből következik, hogy az EQ-5D kérdőív is megbízhatóan alkalmazható a COPD-s betegek életminőségének értékelésére. Eredményemnek fontos a gyakorlati jelentősége, mivel az EQ-5D kérdőív egyszerűségéből adódóan sokkal könnyebben használható a mindennapi betegellátás során, mint a SGRQ.

Az életminőség vizsgálatok alkalmazása a járóbeteg-szakellátás területén jelentősen megnövelné a betegellátás időtartamát, azonban a háziorvosok és egészségügyi szakdolgozók együttműködésével a ráfordított idő mérsékelhető lehetne. Ezáltal megvalósulhatna a COPD adekvát gondozása, mely optimalizálhatná az érintett személyek életminőségét és így a COPD-s betegek teljesebb életet élhetnének.

Annak ellenére, hogy az együttműködő és nem-együttműködő betegek életminőség értékei között szignifikáns különbséget találtam a vizsgálati populációban; az adherencia, a FEV₁ és az életkor együttes, életminőségre gyakorolt hatását mérő ANCOVA analízis nem igazolta, hogy a terápiahűség hatással lenne az életminőségre. Eredményem részben ellentmond Corden és munkatársai [114] által végzett korábbi vizsgálatnak. Corden és munkatársai összefüggést mutattak ki a terápiahűség, valamint a SGRQ tüneti és impact score értéke között, ugyanakkor a SGRQ aktivitási score esetében nem igazolták a fenti kapcsolatot. Corden és munkatársainak vizsgálati eredményét jelentősen korlátozza, hogy számításaik során csak egy-változós statisztikai

próbát alkalmaztak (Pearson korreláció). Továbbá kutatásukat nebulizert használó COPD-s betegekre korlátozták, ezzel szemben jelen felmérésben a COPD komplex terápiája melletti adherenciát elemeztem. Részben ez is okozhatta az eltérő eredményt, mivel a különböző terápiáknak eltérő hatása lehet a betegek életminőségére és terápiahűségére [15].

6.1.2 COPD-s betegek terápiahűségét befolyásoló tényezők meghatározása

A gyógyszeres adherencia hiánya jelentős problémát jelent a COPD terápiájában. A vizsgálat betegek 58,2%-a vallotta magát együttműködőnek a gyógyszeres kezeléssel. A fenti arányszám összhangban van a témában, hasonló módon (önkitöltős kérdőív) végzett kutatások eredményeivel [6, 7].

Annak érdekében, hogy a jövőben javíthassunk a gyógyszeres adherencia jelenlegi mértékén, szükséges a terápiahűséget közvetlenül befolyásoló tényezők feltárása. Eredményeim alapján az adherencia összefügg az életkorral, a dohányzási státusszal, a napi COPD-s gyógyszerek-, gyógyszerdózisok számával és az életminőséggel. Azonban a betegek neme, havi gyógyszerköltsége (indikáció: COPD), COPD súlyossági stádiuma, illetve a légzésfunkciós eredménye (FEV_1) nem változtatja szignifikáns mértékben a gyógyszeres terápiahűség mértékét.

Jelen kutatás, illetve a legtöbb, korábban végzett vizsgálat sem talált összefüggést a betegek neme és az adherencia mértéke között [114, 156, 179]. A férfiak és nők terápiahűsége esetlegesen különbözhet, azonban ennek hátterében más faktorok hatása keresendő. Egyik ilyen magyarázó tényező a depresszió lehet [103]. A nők között ugyanis gyakrabban fordul elő hangulatzavar, amely csökkentheti az adherenciát [180]

Vizsgálatomban az együttműködő betegcsoportot az idősebb korosztály dominanciája jellemezte. Az életkor és az adherencia fent leírt összefüggését nemzetközi vizsgálatok is alátámasztják [111, 179]. A jobb beteg-együttműködési hajlandóságot magyarázhatja, hogy az idős betegek könnyebben alkalmazkodnak a gyógyszereszedés mindennapi életet befolyásoló hatásaihoz. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy idővel a betegek kognitív funkciói romlanak, ami negatív hatással lehet a terápiahűségre [181].

A dohányos COPD-s betegek együttműködési hajlandósága rosszabb, mint a nem dohányzó pácienseké [106, 179]. A dohányzás és az adherencia közötti negatív kapcsolatot jelen kutatás is megerősíti. Az optimális terápiahűség elérésében fontos szerepe van a betegek általános egészségpercepciójának. A COPD kialakulásában, illetve a betegség további progressziójában kulcsszerepet tölt be a dohányzás.

Azoktól a dohányos, COPD-ben szenvedő betegektől, akik tisztában vannak a fenti önrontó magatartás betegségükre kifejtett hatásával, valószínűleg nem is várható el teljes mértékű gyógyszeres együttműködés.

Vizsgálati eredményeim rámutattak, hogy a gyógyszerek, valamint a napi gyógyszerdózisok száma jelentős, negatív hatást gyakorol a terápiahűsége. Az ajánlásoknak megfelelően a COPD-s betegek középsúlyos stádiumtól kezdve kombinációs gyógyszeres terápiában részesülnek, mely több hatóanyag, legtöbb esetben napi többszöri használatát jelenti. Korábbi vizsgálatok a COPD-ben használatos gyógyszerhatóanyagokra vonatkozó beteg-együttműködési rátákban jelentős különbségeket írtak le [8, 108, 109]. Az inhalációs készítmények közül a tiotropium mellett mérték a legjobb terápiahűséget, ami döntően a napi egyszeri gyógyszerhasználatra vezethető vissza [8, 108, 109]. Fontos lenne, hogy a kezelőorvosok a fenti észrevételeket figyelembe véve, terápiás döntéseik során törekedjenek a napi gyógyszerhasználat minimalizálására, ezzel javítva a betegek terápiahűségét. Eredményeink a kombinációs, illetve az elnyújtott hatástartamú gyógyszerek adherencia-előnyének kihangsúlyozása révén az egészségügyi finanszírozók részre is hasznos információval szolgálnak (pl.: gyógyszerár-támogatási rendszer kialakítása során). Hiszen a finanszírozók számára egy készítmény önmagában nem képez értéket, csupán akkor, ha a valódi életben is képes terápiás eredmények elérésére, melynek alapfeltétele a megfelelő szintű beteg-együttműködés.

Jelen kutatás nem igazolta a betegek havi gyógyszerköltségének adherenciát rontó hatását, annak ellenére, hogy korábban több nemzetközi vizsgálat mutatott ki szignifikáns összefüggést a fenti változók között [182, 183]. Az ellentmondásos eredmény háttérében az állhat, hogy a hazai tüdőgondozókban gondozott betegek (a vizsgálatunkba bevont legtöbb beteg) COPD-s gyógyszereiket jelentős (akár 90%-os) ártámogatással vásárolhatják meg. Eredményünk felhívja a figyelmet a hazai vizsgálatok fontosságára. Rámutat arra a tényre, hogy a külföldi kutatások megállapításai nem minden esetben adaptálhatóak a magyarországi betegpopulációra.

Betegség súlyosságot (GOLD stádium), illetve légzésfunkciós eredményeket (FEV_1) vizsgálva nem találtam szignifikáns különbséget az együttműködő és a nem-együttműködő betegcsoportok között. Fenti eredmény ellentétben áll Turner és munkatársainak következtetéseivel [178]. Az ellentmondás oka az eltérő vizsgálati populációkban keresendő. Turner és munkatársainak kutatása súlyosabb stádiumú COPD-s betegekre terjedt ki, a pácienseik átlag hörgőtágító utáni FEV_1 -értéke az együttműködő betegcsoportban 39,7% (SD 12,7%), a nem-együttműködő csoportban 42,4% (SD 13,2) volt (saját vizsgálat FEV_1 értékeit lásd 16. táblázat). A nagyobb betegségteher feltételezhetően javítja az adherenciát, ennek ellenére kutatásunkban nem mutatott összefüggést a terápiahűség a betegségstádiummal, valamint a FEV_1 értékekkel. Ezt az alábbiak magyarázhatják. Az életminőség adatok gyenge korrelációt mutatnak a légzésfunkciós eredményekkel (12. táblázat), így az életminőség-mutatók sok esetben függetlenek a légzésfunkciós vizsgálat eredményeitől. A betegek számára az igazi terhet a COPD mindennapi életre kifejtett korlátozó hatása és nem a betegség tünetei okozzák.

Vizsgálatomban szignifikáns negatív kapcsolatot mutatattam ki az adherencia, illetve az általános életminőséget jellemző EQ-5D index értéke között, mely összhangban van Turner és munkatársai által végzett korábbi kutatás eredményével. Turner magasabb életminőség-mutatókat (Recent Life Chanfes Questionnaire) mért a nem-együttműködő COPD-s betegpopulációban [179]. A kapott eredmény jobb megértése érdekében a beteg szemszögéből érdemes megvizsgálni a terápiahűség kérdését. A beteg gyógyszereszedése során először a terápia hasznát, valamint annak negatív hatásait (mellékhatás, a mindennapi életben okozott változások) értékeli, majd ezek alapján hozza meg döntését az adherencia mértékéről. Optimális gyógyszeres együttműködés javítja ugyan az életminőséget és csökkenti a COPD akut exacerbációinak számát, lassítja a betegség progresszióját, azonban a betegek teljes tünetmentessége így sem érhető el. Életminőség vizsgálatok igazolták, hogy a gyógyszeres kezelés okozta életminőség javulás frissen felfedezett COPD-s betegek esetében jóval nagyobb, mint a már régóta kezelt pácienseknél [184]. Ugyanakkor a gyógyszereszedés a beteg részéről életmód-változtatást is megkövetel, így a non-adherencia által az életminőség még javulhat is.

Ennek következtében előfordulhat, hogy egy hosszabb ideje gyógyszeresen kezelt COPD-s betegnél a terápia elhagyása nagyobb életminőség javulást eredményez, mint ami a gyógyszeres kezelés mellett várható lenne (rövidtávon). A páciensek pozitív időpreferenciájának [185] következtében a betegek számára a non-adherencia okozta rövidtávú életminőség javulás több hasznosságot jelent, mint betegségük jövőbeli bizonytalan állapotrosszabbodásának kockázatcsökkenése.

6.1.3 Limitációk

Vizsgálatom kritikus értékelése során az alábbi limitációkat találtam.

A beteg-együttműködés kérdőíves felmérése túlbecsülheti az aktuális adherencia mértékét. Ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy mindegyik ma használatos terápiahűség monitorozási módnak vannak előnyei és hátrányai egyaránt. A betegek hajlamosak, hogy kezelőorvosuk kérdéseire az elvárt válaszokat adják. Postai kérdőív használatával igyekeztünk javítani az MMAS kérdőív megbízhatóságát.

Egyik felhasznált kérdőív (MMAS, EQ-5D, SGRQ) sem lett korábban postai használatra validálva. Eredetileg mindegyik alkalmazott teszt egy szupervízor felügyelete mellett kitöltendő önkitöltős kérdőív. Az eredmények értékelése során ezt szem előtt kell tartani, mivel felügyelet hiányában a beteg döntéseit annak rokonai, barátai befolyásolhatták.

A felmérés típusa keresztmetszeti volt. Egy hosszú távú követéses vizsgálat pontosabb adatokat eredményezne, még relevánsabb képet adva a gyógyszeres adherencia, valamint az életminőség kapcsolatáról.

6.2 COPD, asthma és a rheumatoid arthritis okozta betegségteher meghatározása

Elemzésem alapján elmondható, hogy a COPD hazai betegségterhe messze meghaladja az asthma, illetve a RA következtében fellépő QALY veszteséget a 45-84 éves lakosság körében.

Az asthmás, a COPD-s és a RA-s betegek életminősége (EQ-5D kérdőívvel mérve) rosszabb, mint a populációs átlagé, mely összhangban van korábbi nemzetközi kutatások eredményeivel [4, 176, 177].

A korspecifikus életminőségromlás betegségekre jellemző egyedi képet mutatott. Míg a RA-es betegek minden korcsoportban egységesen alacsony életminőségről számoltak be, addig a vizsgált krónikus légúti betegek esetén a kor előrehaladtával fokozatosan romló életminőséget igazoltam.

A feldolgozott adatok alapján a vizsgált tüdőbetegségek mellett megfigyelhető életminőség veszteség elmarad a RA okozta hasznosságcsökkenéstől (45-74 éves korosztályban). Korábban Péntek és munkatársai [186] is hasonló különbséget mutattak ki a RA-s és az asthmás betegek életminőség értékei között.

Kutatásom alapján a COPD-s és az asthmás betegek életminőség értékei nem különböztek szignifikáns mértékben (egy vizsgált korcsoportban sem). A témában végzett korábbi vizsgálatok ezirányú eredményei nem egységesek. Míg Sullivan és munkatársai [187] nem, addig Heyworth és munkatársai [177] statisztikailag jelentős eltérést írtak le az asthmás és a COPD-s betegek hasznosságértékei között. A hivatkozott vizsgálatokban aggregált és nem korcsoport szerinti hasznosságértékeket hasonlítottak össze, mely torzíthatta azok végső eredményét. Ezért a hivatkozott két kutatás eredményének általánosíthatósága meglehetősen korlátozott, figyelembe véve a fenti krónikus légúti megbetegedések esetében megfigyelhető kor előrehaladtával együttjáró fokozatos életminőségcsökkenést.

Egy betegség társadalmi terhének meghatározása nem alapozható csupán prevalencia adatokra és halálozási rátákra. A betegségteher számítása során az epidemiológiai adatokon kívül a betegség következtében kialakuló életminőség csökkenést és a következményes egészség- és életévesztést is figyelembe kell venni.

Mint a legtöbb krónikus betegség esetén, így a RA és az asthma betegségterhének hátterében is döntően az egészségvesztés áll, mivel a fenti betegségek okozta halálozás nem jelentős.

A RA az életminőséget jelentősen csökkenti, ennek köszönhető a betegséget jellemző magas QALY veszteség. Ugyanakkor a RA betegségterhe elmaradt a többi vizsgált kórképhez képest, mivel a betegség magyarországi prevalenciája, illetve mortalitása alacsony.

Annak ellenére, hogy az asthma a betegek életminőségét nem rontotta olyan mértékben, mint a fent említett ízületi betegség (45-74 éves korcsoportban), nagyobb prevalenciájának köszönhetően az okozott betegségterhe mégis csaknem kétszerese volt a RA-ének.

A COPD betegségterhe a kórkép kiemelkedő hazai prevalenciája és magas mortalitása miatt jelentősen meghaladta az asthma, illetve a RA mellett jelentkező QALY veszteséget. Fenti eredményem kihangsúlyozza a COPD népegészségügyi jelentőségét és rávilágít a COPD korai felismerésének, valamint a kórkép optimális gondozásának a fontosságára.

6.2.1 Limitációk

A kiszámolt betegségteher csak a 45-84 korosztályra vonatkozik és nem a teljes lakosságra. A vizsgált betegségek betegségterhe a fiatalabb és az idősebb korosztályokban adathiány miatt nem került megadásra.

A WHO mortalitási adatbázisa a halálozásra vonatkozó ország specifikus adatokat az egyes országok központi statisztikai hivatalaitól kapja. A mortalitási adatokat az

országok az International Classification of Diseases (ICD 10) kódrendszer alapján szolgáltatják, nemek, illetve kor szerinti bontásban. A Központi Statisztikai Hivatal mortalitási adatai a halálozási adatlapon, illetve a halottvizsgálati bizonyítványon alapulnak. A halottvizsgálati bizonyítvány halál okára vonatkozó részét vagy az elhunyt kezelőorvosa tölti ki a beteg kórelőzményére alapozva (kórboncolás ez esetben nem történik), vagy kórboncolást követően a patológus szakorvos állapítja meg a halál okát. A módszertan megbízhatósága bizonyos szempontból megkérdőjelezhető, mivel nem minden elhunynál történik kórboncolás, ezért a tévedés lehetősége fennáll. Leginkább a kis mortalitással járó betegségeket becsülheti alá a fenti módszer. Így például a RA esetében is alulbecsülheti a betegség okozta tényleges halálozás mértékét. Ugyanakkor azt is megjegyezném, hogy ismereteim szerint ennél pontosabb betegség-specifikus és korcsoportos halálozási adat nem elérhető.

7 Következtetések

7.1 Összegzés

A 3. fejezetben leírt célkitűzéseimnek megfelelően elvégzett kutatómunkám során az alábbi következtetésekre jutottam.

1. Vizsgálatom volt az első klinikai kutatás, amely Magyarországon a COPD-s betegek gyógyszeres terápiahűségének és életminőségének a felmérését, és a két változó közti kapcsolat értékelését elvégezte.

Kutatásommal igazoltam, hogy a COPD-ben szenvedők betegségük miatt alacsony életminőség-mutatókkal rendelkeznek és hogy a csökkent gyógyszeres adherencia jelentős problémát jelent a COPD-s betegek gondozásában.

- a. A COPD már kezdeti stádiumban is kimutatható életminőségromlást okoz, ezért az életminőség monitorozás segíthetné a betegség korai felismerését.

A COPD leginkább mindennapi tevékenységeik elvégzésében korlátozza a betegeket.

A légzésfunkciós értékek és az életminőség között nem igazoltam erős korrelációt. Annak ellenére, hogy a spirometriás vizsgálat lehetőséget ad a légúti obstrukció mérésére, a légzésfunkciós paraméterek birtokában mégsem lehet megfelelően megítélni, hogy a beteg hogyan érzi magát. Előfordulhat például, hogy a klinikai állapot javulása nem jár együtt az életminőség pozitív változásával. COPD-sek gondozása során nagyobb hangsúlyt kell kapnia a beteg szubjektív, önmaga által megítélt állapotának, azaz az életminőségének.

A betegség-specifikus SGRQ total score és az általános életminőséget mérő EQ-5D index értékek között igazolt erős korreláció lehetőséget teremt a csupán öt kérdésből álló EQ-5D kérdőív mindennapi betegellátás során történő rutinszerű használatára.

A gyógyszeres adherencia, a légzésfunkció és az életkor együttes, életminőségre gyakorolt hatását vizsgálva nem igazoltam, hogy a terápiahűség szignifikáns mértékben befolyásolná a COPD-s betegek életminőségét.

- b. Eredményeim alapján az adherencia összefügg az életkorral, a dohányzási státusszal, a napi COPD-s gyógyszerek-, gyógyszerdózisok számával és az életminőséggel; azonban a betegek neme, havi gyógyszerköltsége, COPD súlyossági stádiuma, illetve a légzésfunkciós eredménye nem befolyásolja az terápiahűséget.

A középkorú és/vagy dohányos COPD-s betegek gondozása fokozott odafigyelést tesz szükségessé, mivel az adherencia mértéke különösen alacsony a fenti beteg populációban.

Vizsgálati eredményeim kihangsúlyozzák a kombinációs, illetve az elnyújtott hatástartamú gyógyszerek beteg-együttműködést javító hatását a COPD gyógyszeres terápiája során.

Felmérésem szignifikáns, negatív kapcsolatot igazolt az adherencia, illetve a betegek életminősége között. A javuló életminőség növeli a csökkent terápiahűség előfordulásának kockázatát. A stabil állapotú COPD-szek számára a terápia elhagyása nagyobb életminőség javulást eredményez, mint amit a gyógyszeres kezelés folytatásától várhatnának (rövidtávon!). A fentiek alapján az életminőség monitorozás a COPD-s betegek gondozása során a szubjektív betegség állapot felmérése mellett az adherencia javítására is használható.

2. A COPD jelentős betegségterheléssel bír a magyar lakosság számára.

A COPD, az asthma és a RA, mint krónikus betegségek nagyban rontják a betegek életminőségét, ugyanakkor az egyes betegségekben megfigyelhető hasznosság csökkenés mértéke nem azonos. Vizsgálatomban a RA okozta életminőség romlás meghaladta a légúti betegségek mellett megfigyelhető hasznosság csökkenést. Az asthmás és a COPD-s betegek életminősége nem különbözött szignifikáns mértékben.

A COPD betegségterhe jelentősen meghaladta a másik két vizsgált betegség betegségterhét, melynek háttérében COPD okozta hasznosság csökkenés következtében fellépő QALY veszteség mellett a magas halálozási ráta is szerepet játszott.

A vizsgálatban megadott korcsoport szerinti, betegség-specifikus hasznosságértékek hasznos bemeneti adatként szolgálhatnak majdani egészség-gazdaságtani elemzések számára.

7.2 Eredmények gyakorlati alkalmazhatósága

Disszertációmban több, az életminőség mérés mindennapi orvosi gyakorlatban történő felhasználására, illetve a beteg-együttműködés javítására szolgáló javaslatot fogalmaztam meg.

Eredményeim alapján az életminőség vizsgálatok a betegség korai felismerését, a COPD-szek hosszú távú ellátását és az optimális beteg-együttműködés elérését is segíthetnék. Vizsgálatom során az EQ-5D index és SGRQ score értékek között kimutatott erős korreláció igazolta, hogy a COPD-s betegek életminőség monitorozására az általános életminőséget mérő EQ-5D kérdőív is megbízhatóan alkalmazható. Ennek gyakorlati jelentősége, hogy az EQ-5D kérdőív egyszerűségéből adódóan alkalmasabb a rutin orvosi munka során történő életminőség mérésre, mint a SGRQ. Kutatásom során bizonyítást nyert, hogy a gyógyszeres terápia következtében kialakuló életminőség javulás növeli a csökkent terápiahűség előfordulásának kockázatát. Ebből adódóan az életminőség monitorozás a COPD-s betegek gondozása során a szubjektív betegség állapot felmérése mellett akár a terápiás adherenciának a javítását is segíthetné.

Felmérésemben több más a beteg-együttműködést közvetlenül befolyásoló faktort is azonosítottam. Vizsgálatom alapján elmondható, hogy az életminőség mellett az életkor, a dohányzási státusz, a napi COPD-s gyógyszerek-, gyógyszerdózisok száma egyaránt fontos a terápiahűség szempontjából.

Véleményem szerint az életminőségnek és az adherenciának a mindennapi betegellátás során történő figyelembevétele optimalizálhatná a COPD-s betegek gondozását, ami hosszú távon a COPD betegségterhének csökkenéséhez vezetne.

8 Összefoglalás

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) jelentős népegészségügyi problémát jelent világszerte.

Vizsgálataim során felmértem a magyarországi COPD-s betegek életminőségét és gyógyszeres adherenciáját, elemeztem a fenti változók közötti összefüggést, illetve meghatároztam a COPD hazai betegségterhét.

Kutatásom megerősítette, hogy a COPD-ben szenvedők betegségük miatt alacsony életminőség-mutatókkal rendelkeznek és hogy a csökkent gyógyszeres adherencia jelentős problémát jelent a COPD-s betegek gondozásában.

Eredményeim alapján az életminőség vizsgálatok a betegség korai felismerését, a COPD-s betegek hosszú távú ellátását és az optimális beteg-együtműködés elérését is segíthetnék. Felmérésemben a beteg-együtműködés az életkorral, a dohányzási státusszal, az életminőséggel, a napi COPD-s gyógyszerek-, gyógyszerdózisok számával mutatott összefüggést. A betegek életminőség javulása növeli a csökkent terápiahűség előfordulásának kockázatát. Ebből adódóan a mindennapi betegellátás során történő életminőség monitorozás az adherenciának a javítását is szolgálhatná. Kutatásom igazolta, hogy a SGRQ és az EQ-5D kérdőív is megbízhatóan alkalmazható a COPD-s betegek életminőség monitorozására. Eredményem gyakorlati jelentősége, hogy az EQ-5D kérdőív egyszerűségéből adódóan könnyebben használható a rutin orvosi munka során, mint a betegség-specifikus SGRQ kérdőív.

A COPD jelentős betegségteherrel bír a magyar társadalom számára. A COPD betegségterhének hátterében az életminőség csökkenés mellett a betegség magas prevalenciája és halálozási rátája is fontos.

Eredményeimet összegezve elmondható, hogy az életminőségnek és az adherenciának a mindennapi betegellátás során történő figyelembevétele optimalizálhatná a COPD-s betegek gondozását, ami hosszú távon a COPD betegségterhének csökkenéséhez vezetne.

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered to be a major public health problem worldwide.

In the course of my researches, I measured the health related quality of life and the medication adherence in patients with COPD, identified the relationship between these two factors and estimated the overall health burden of COPD in Hungary.

My study reinforced that COPD impairs the patients' quality of life markedly and that non-adherence to medication regimens is a significant problem in the management of COPD.

My results suggest that the quality of life measurement could help the early diagnosis of COPD, the long-term management of COPD and the improvement of medication adherence. In my study, adherence was associated with age, current smoking status, quality of life, number of respiratory drugs, number of daily respiratory drug doses. Better quality of life may be considered a trigger for non-adherence. Therefore, quality of life monitoring within routine clinical practice would aid in the improvement of adherence. My study confirms that beside SGRQ, EQ-5D is also a reliable and valid method to assess the quality of life in patients with COPD. Practical significance of my results is that due to the simplicity of EQ-5D questionnaire; this instrument can be used more easily than the disease-specific SGRQ within routine clinical practice.

COPD results in considerable health burden for the Hungarian society. In the background of the health burden of COPD, beside the quality of life decrement, high prevalence and mortality of COPD also play a considerable role.

In summary, consideration of quality of life and medication adherence within routine clinical practice could optimize the management of COPD patients, which would lead to the decrease of disease burden of COPD in the long run.

9 Irodalomjegyzék

1. Vieg G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli, F. & Carrozzi, L. (2001) Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiration*, 68: 4–19.
2. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravittles M, Aldington S, Beasley R. (2006) Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 27: 188–207.
3. Stavem K, Lossius MI, Kvien TK, Guldvog B. (2000) The health-related quality of life of patients with epilepsy compared with angina pectoris, rheumatoid arthritis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*, 9: 865-871.
4. Arne M, Janson C, Janson S, Boman G, Lindqvist U, Berne C, Emtner M. (2009) Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scand J Prim Health Care*, 27: 141-147.
5. Stavem K, Boe J, Erikssen J. (1999) Health status, dyspnea, lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*, 3: 920-926.
6. Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. (1994). Patient compliance with inhaled medication. Does combining beta agonists with corticosteroids improve compliance? *Eur Respir J*, 7: 504–509.
7. Dolce JJ, Crisp C, Manzella B, Richards JM, Hardin JM, Bailey WC. (1991) Medication Adherence Patterns in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest*, 99: 837–841.
8. Jung E, Pickard AS, Salmon JW, Bartle B, Lee TA. (2009) Medication adherence and persistence in the last year of life in COPD patients. *Respir Med*, 103: 525–534.

9. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, 2003: 1-59.
http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
[Letöltve: 2011.11.04.]
10. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Yates JC, Jones PW. (2011) Bias due to withdrawal in long-term randomised trials in COPD: evidence from the TORCH study. *Clin Respir J*, 5: 44–49.
11. Bourbeau J, Bartlett SJ. (2008) Patient adherence in COPD. *Thorax*, 63: 831–838.
12. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Phillips RS. (1998) A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: Resource intensity, hospital costs, and survival. *Am J Med*, 105: 366–372.
13. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, Sikkema-Ortiz J, Gardner DD, Wilkins RL. (2008) Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 3: 371–384.
14. Baiardini I, Braido F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. (2009) Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 9: 228–233.
15. Cleemput I, Kesteloot K, DeGeest S. (2002) A review of the literature on the economics of noncompliance. Room for methodological improvement. *Health Policy*, 59: 65-94.
16. Koncz T. A beteg együttműködés egészség-gazdaságtani jelentősége. In: Gulácsi L (szerk.), *Egészség-gazdaságtan. Medicina*, Budapest, 2005: 401-435.
17. Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium. A krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikája és kezelése. In: Cserni I (szerk.), *Pulmonológiai Útmutató Klinikai Irányelvek Kézikönyve 2010. Medition*, Budapest, 2010: 97-130.

18. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. (2007) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 176: 532-555.
19. Barnes PJ. (2004) Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev*, 56: 515-548.
20. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P. (1994) Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*, 272: 1497-1505.
21. Smith CA, Harrison DJ. (1997) Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet*, 350: 630-633.
22. Stoller JK, Aboussan LS. (2005) Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 365: 2225-2236.
23. Ezzati M. (2005) Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet*, 366: 104-106.
24. Boman C, Forsberg B, Sandström T. (2006) Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J*, 27: 446-447.
25. Strausz J, Böszörményi Nagy Gy, Csekeő A, Csoma Zs, Herjavec I, Kovács G, Nyári L, Ostoros Gy, Zsarnóczai I. (2010) A pulmonológiai intézmények 2009 évi epidemiológiai és működési adatai. *Korányi Bulletin*, 2: 13-16.
<http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2009.pdf> [Letöltve 2011.11.04.]
26. National Heart, Lung and Blood Institute. Lung Diseases. In: Elizabeth GN (szerk.), *Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases* National Institutes of Health. Bethesda, 2009: 59-68.
http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/2009_ChartBook.pdf [Letöltve 2011.11.04]

27. Murray CJL, Lopez AD. (1996) Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 274: 730-733.
28. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. (2005) Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States 1979 to 2001. *Chest*, 128: 2005-2011.
29. Lopez AD, Murray CC. (1998) The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med*, 4: 1241-1243.
30. Magyar P. Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD). Krónikus bronchitis, emfizéma. In: Magyar P, Vastag E (szerk.), *Légzőszervi betegségek*. SOTE Képzéskutató, Oktatástechnológiai és Dokumentációs Központ, Budapest, 1999: 113-134.
31. Man WD, Mustfa N, Nikolett D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, Donaldson N, Polkey MI, Moxham J. (2004) Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*, 59: 471-476.
32. O'Donnel DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. (2004) Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*, 23: 832-840.
33. Friedmann T, Zádori Z. Az asthma bronchiale gyógyszerterapeútia. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk.), *A farmakológia alapjai*. Medicina, Budapest, 2011: 295-315.
34. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. (2003) Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*, 124: 1743-1748.
35. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, Till D, Della Cioppa G. (2001) Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 164: 778-784.
36. Sutherland ER, Chermiack RM. (2004) Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 350: 2689-2697.

37. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. (1996) Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 153: 967-975.
38. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. (1989) Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis*, 139: 1188-1191.
39. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. (2004) Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*, 23: 832-840.
40. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. (2004) One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 23: 241-249.
41. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. (2000) Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J*, 15: 878-885.
42. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. (1989) A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 320: 1521-1525.
43. Barnes PJ. (2003) Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*, 167: 813-818.
44. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. (2003) Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J*, 21: 68-73.
45. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H. (2003) Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 21: 74-81.

46. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C. (2003) Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 361: 449-456.
47. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, Shah T. (2002) Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 166: 1084-1091.
48. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. (2007) Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 356: 775-789.
49. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, Calverley PM, Connett JE, Lindmark B, Pauwels RA, Postma DS, Soriano JB, Szafranski W, Vestbo J. (2005) Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 60: 992-997.
50. Singh S, Amin AV, Loke YK. (2009) Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 169: 219-229.
51. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF. (2009) Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*, 29: 695-703.
52. European Medicines Agency. Daxas alkalmazási előírás
http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf
[Letöltve 2012.06.24.]
53. British Thoracic Society Research Committee. (1985) Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax*, 40: 832-835.

54. Rasmussen JB, Glennow C. (1988) Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J*, 1: 351-355.
55. Decramer M, Rutten-van Mólken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, van Schayck CP, Olivieri D, Del Donno M, De Backer W, Lankhorst I, Ardia A. (2005) Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 365: 1552-1560.
56. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. (1994) The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*, 331: 778-784.
57. Wongsurakiat P, Lertakyamane J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. (2003) Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai*, 86: 497-508.
58. Sprenkle MD, Niewoehner DE, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. (2005) Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. *COPD*, 2: 167-175.
59. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS. (1995) Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*, 8: 1398-1420.
60. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. (1980) Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*, 93: 391-398.
61. Böszörményi Nagy Gy. (2006) Az asthma bronchiale kezelése. *LAM*, 16: 211-221.
62. Newhouse MT. (1993) Emergency department management of life-threatening asthma: are nebulizers obsolete?. *Chest*, 103: 661-662.

63. Summer W, Elston R, Tharpe L, Nelson S, Haponick EF. (1989) Aerosol bronchodilator delivery methods: relative impact on pulmonary function and cost of respiratory care. *Arch Intern Med*, 149: 618-623.
64. Berenberg MJ, Baigelman W, Cupples LA, Pearce L. (1985) Comparison of metered-dose inhaler attached to an Aerochamber with updraft nebulizer for the administration of metaproternol in hospitalized patients. *J Asthma*, 22: 87-92
65. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T. (2006) American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 173: 1390-1413.
66. Mehran RJ, Deslauriers J. (1995) Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am*, 5:717-734.
67. Hughes JA, MacArthur AM, Hutchison DC, Hugh-Jones P. (1984) Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax*, 39: 140-142.
68. Arcasor SM, Kotloff RM. (1999) Lung transplantation. *N Engl J Med*, 340: 1081-1091.
69. Grad FP. (2002) The preamble of the constitution of the World Health Organization. *Bulletin of the World Health Organization* 80:981-984. [www.who.int/bulletin/archives/80\(12\)981.pdf](http://www.who.int/bulletin/archives/80(12)981.pdf) [Letöltve 2011.11.04.]
70. Káló Z, Péntek M. Az életminőség mérése. In: Gulácsi László (szerk.), *Egészség-gazdaságtan. Medicina, Budapest, 2005: 161-189.*
71. Mészáros Á. (2006) Életminőség-mérés asthma bronchialéban. *LAM*, 16: 353-359.
72. Vincze G, Rascati KL, Vincze Z. Egészséggel kapcsolatos életminőség-vizsgálatok. In: Vincze Z, Káló Z, Bodrogi J. (szerk.), *Bevezetés a farmakoökonómiába. Medicina, Budapest, 2001: 187-209.*
73. Campbell A. *The sense of well-being in America: recent patterns and trends.* McGraw Hill Press, New York, 1981.

74. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. (1996) Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 153: 967-975.
75. Manning HL, Schwartzstein RM. (1995) Pathophysiology of dyspnea. *New Engl J Med*, 33: 1547-1552.
76. Mahler DA, Jones PW, Guyatt GH. Clinical measurement of dyspnea. In: Mahler DA (szerk.), *Dyspnea*. Marcel Dekker, New York, 1998: 149-198.
77. European Medicines Agency. Clinical efficacy and safety: Respiratory system
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000426.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf6
[Letöltve 2012.06.24]
78. Engstrom CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. (2001) Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used. *Eur Respir J*, 18: 69-76.
79. Benzo R, Flume PA, Turner D, Tempest M. (2000) Effect of pulmonary rehabilitation on quality of life in patients with COPD: the use of SF-36 summary scores as outcomes measures. *J Cardiopulmonary Rehabil*, 20: 231-234.
80. Prieto L, Alonso J, Ferrer M, Anoto JM. (1997) Are results of the SF-36 health survey and the Nottingham Health Profile similar? A comparison in COPD patients. Quality of Life in COPD Study Group. *J Clin Epidemiol*, 50: 463-473.
81. Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. (1999) Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest*, 116: 1175-1182.
82. Stahl E, Jansson SA, Jonsson AC, Svensson K, Lundback B, Andersson F. (2003) Health-related quality of life, utility, and productivity outcomes instruments: ease of completion by subjects with COPD. *Health Qual Life Outcomes*. 1:18.

83. Desikan R, Mason H, Rupp MT, Skehan M. (2002) Health related quality of life and healthcare resource utilization by COPD patients: A comparison of 3 instruments. *Qual Life Res*, 11: 739-751.
84. Alemayehu B, Aubert RE, Feifer RA, Paul LD. (2002) Comparative analysis of two quality-of-life instruments for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health*, 5: 437-442.
85. Fan V, Curtis J, Tu SP, McDonell MB, Fihn SD. (2002) Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases. *Chest*, 122: 429-436.
86. van Stel H, Maille A, Colland VT, Everaerd W. (2003) Interpretation of change and longitudinal validity of the quality of life for respiratory illness questionnaire (QoLRIQ) in inpatient pulmonary rehabilitation. *Qual Life Res*, 12: 133-145.
87. The EuroQol Group. (1990) EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16: 199-208.
88. Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA. (2008) Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med*, 102: 519-36.
89. Dolan P. (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*, 35: 1095-1108.
90. Jones PW. (1995) Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest*, 107: 187-193.
91. Jones PW. (2001) Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 56: 880-887.
92. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. (1991) The St George's respiratory questionnaire. *Respir Med*, 85: 25-31.
93. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. (1992) A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 145: 1321-1327.

94. Inotai A, Kaló Z. Hasznosság mérése. In: Kaló Z, Inotai A, Nagyjánosi L (szerk.), Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése. Professional Publishing Hungary Kft, Medical Tribune Divízió, Budapest, 2009: 74-77.
95. Torrance GW. (1987) Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis*, 40: 593–600.
96. Torrance GW. (1986) Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ*, 5: 1-30.
97. Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. (2000) Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annu Rev Public Health*, 21: 587-611.
98. Lyttkens CH. (2003) Time to disable DALYs? On the use of disability-adjusted life-years in health policy. *Eur J Health Econ*, 4: 195-202.
99. Anderse T, Kapiriri L. (2004) Can the value choices in DALYs influence global priority-setting? *Health Policy*, 70: 137-149.
100. Haynes RB, Montague P, Oliver T, McKibbin KA, Brouwers MC, Kanani R. (2000) Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000011.
101. Sackett DL, Haynes RB. Compliance with therapeutic regimens. John Hopkins University Press, Baltimore. 1976.
102. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. (2008) Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Health*, 11: 44-47.
103. Ruppert T, Demonceau J, DeGeest S, Vrijens B. (2010) A new taxonomy for medication adherence and compliance. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 9: S29.
104. George J, Kong DC, Thoman R, Stewart K. (2005). Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD. *Chest*, 128: 3198-3204.
105. George J, Mackinnon A, Kong DC, Stewart K. (2006) Development and validation of the Beliefs and Behaviour Questionnaire (BBQ). *Patient Educ Couns*, 64: 50-60.

106. Laforest L, Denis F, Van Ganse E, Ritleng C, Saussier C, Passante N, Devouassoux G, Chatté G, Freymond N, Pacheco Y. (2010) Correlates of adherence to respiratory drugs in COPD patients. *Prim Care Respir J*, 19: 148-154.
107. Dompeling E, Van Grunsven PM, Van Schayck CP, Folgering H, Molema J, Van Weel C. (1992) Treatment with inhaled steroids in asthma and chronic bronchitis: long-term compliance and inhaler technique. *Fam Pract*, 9: 161-166.
108. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, Lammers JW, Herings RM. (2007) Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir Med*, 101: 1398-1405.
109. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. (2007) Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*, 14: 25-29.
110. van Grunsven PM, van Schayck CP, van Deuveren, M, van Herwaarden CL, Akkermans RP, van Weel C. (2000) Compliance during longterm treatment with fluticasone propionate in subjects with early signs of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results of the Detection, Intervention, and Monitoring Program of COPD and Asthma (DIMCA) Study. *J Asthma*, 37: 225-234.
111. Rand CS, Nides M, Cowles MK, Wise RA, Connett J. (1995) Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir and Crit Care Med*, 152: 580-588.
112. Simmons MS, Nides MA, Rand CS, Wise RA, Tashkin DP. (2000) Unpredictability of deception in compliance with physician-prescribed bronchodilator inhaler use in a clinical trial. *Chest*, 118: 290–295.
113. Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleecker ER, Kusek JW, Li VC, Tashkin DP. (1992) Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis*, 146: 1559-1564.
114. Corden ZM, Bosley CM, Rees PJ, Cochrane GM. (1997) Home nebulized therapy for patients with COPD: patient compliance with treatment and its relation to quality of life. *Chest*, 112: 1278-1282.

115. Simmons MS, Nides MA, Rand CS, Wise RA, Tashkin DP. (1996) Trends in compliance with bronchodilator inhaler use between follow-up visits in a clinical trial. *Chest*, 109: 963-968.
116. Clark DJ, Tan KS, Lipworth BJ. (1996) Evaluation of plasma and urinary salbutamol levels in COPD. *Eur J Clin Pharmacol*, 51: 91-93.
117. Hatton MQ, Allen MB, Vathenen SV, Feely MP, Cooke NJ. (1996) Compliance with oral corticosteroids during steroid trials in chronic airways obstruction. *Thorax*, 51: 323-324.
118. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. (2007) A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health*, 10: 3-12.
119. George J, Kong DC, Stewart K. (2007) Adherence to disease management programs in patients with COPD. *Int J COPD*, 2: 253-262.
120. Rand CS. (2005) Patient adherence with COPD therapy. *Eur Respir Rev*, 14: 97-101.
121. Kennedy J, Tuleu I, Mackay K. (2008) Unfilled prescriptions of medicare beneficiaries: Prevalence, reasons, and types of medicines prescribed. *J Manag Care Pharm*, 14: 553-560.
122. Cramer JA, Rosenheck R. (1998) Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*, 49:196-201.
123. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. (2008) The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract*, 62: 76-87.
124. Yeo J, Karimova G, Bansal S. (2006) Co-morbidity in older patients with COPD – Its impact on health service utilisation and quality of life, a community study. *Age Ageing*, 35: 33-37.
125. Krigsman K, Nilsson JL, Ring L. (2007) Adherence to multiple drug therapies: refi ll adherence to concomitant use of diabetes and asthma/COPD medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16: 1120-1128.

126. Tsuyuki RT, Fradette M, Johnson JA, Bungard TJ, Eurich DT, Ashton T, Gordon W, Ikuta R, Kornder J, Mackay E, Manyari D, O'Reilly K, Semchuk W. (2004) A multicenter disease management program for hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail*, 10:473-480.
127. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. (2005) Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy*, 25:1035-1043.
128. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Koerselman J, Klungel OH, Falvey H, Vincze G, Herings RM. (2008) Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment. *Curr Med Res Opin*, 24:1025-1031.
129. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. (2006) Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*, 12:239-245.
130. Hughes D, Cowell W, Koncz T, Cramer J. (2007) Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations. *Value Health*, 10: 498-509.
131. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. (2005) Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 43: 521-530.
132. Martínez YV, Prado-Aguilar CA, Rascón-Pacheco RA, Valdivia-Martínez JJ. (2008) Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*, 30: 164.
133. Puschner B, Angermeyer MC, Leese M, Thornicroft G, Schene A, Kikkert M, Burti L, Tansella M, Becker T. (2009) Course of adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 165: 224-233.

134. Puschner B, Born A, Giessler A, Helm H, Leese M, Bindman JP, Gray RJ, Schene A, Kikkert M, Burti L, Marrella G, Becker T. (2006) Adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia: Results of a european multicenter study. *J Nerv Ment Dis*, 194: 746-752.
135. Staring AB, Mulder CL, Duivenvoorden HJ, De Haan L, Van der Gaag M. (2009) Fewer symptoms vs. more side-effects in schizophrenia? Opposing pathways between antipsychotic medication compliance and quality of life. *Schizophr Res*, 113: 27-33.
136. du Treil S, Rice J, Leissing CA. (2007) Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. *Haemophilia*, 13: 493-501.
137. Honish A, Westerfield W, Ashby A, Momin S, Phillippi R. (2006) Health-related quality of life and treatment compliance with diabetes care. *Dis Manag*, 9: 195-200.
138. Hovinga CA, Asato MR, Manjunath R, Wheless JW, Phelps SJ, Sheth RD, Pina-Garza JE, Zingaro WM, Haskins LS. (2008) Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: Survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav*, 13: 316-322.
139. Chaveepojnkamjorn W, Pichainarong N, Schelp FP, Mahaweerawat U. (2008) Quality of life and compliance among type 2 diabetic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 39: 328-334.
140. Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW, Friedland G. (2005) Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care*, 17: 10-22.
141. Xiao HM, Jiang XY. (2005) Relationship between treatment compliance and quality of life in patients with primary hypertension. *Chin J Clin Rehabil*, 9: 146-147.
142. Kesten S, Flanders J, Serby CW, Witek TJ. (2000) Compliance with tiotropium, a once daily dry powder inhaled bronchodilator, in one year COPD trials. *Chest*, 118: 191S-192S.

143. Kringsman K, Nilsson JL, Ring L. (2007) Refill adherence for patients with asthma and COPD: comparison of a pharmacy record database with manually collected repeat prescriptions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16: 441-448.
144. Revicki DA, Frank L. (1999) Pharmacoeconomic evaluation in the real world: Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics*, 15: 423-434.
145. Dekker FW, Dieleman FE, Kaptein AA, Mulder JD. (1993) Compliance with pulmonary medication in general practice. *Eur Respir J*, 6: 886–890.
146. Kringsman K, Moen J, Nilsson JL, Ring L. (2007) Refill adherence by the elderly for asthma/chronic obstructive pulmonary disease drugs dispensed over a 10-year period. *J Clin Pharm Ther*, 32: 603–611.
147. Nichol KL, Baken L, Nelson A. (1999) Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med*, 130: 397–403.
148. Varkey JB, Varkey AB, Varkey B. (2009) Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Curr Opin Pulm Med*, 15: 90-99.
149. Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. (2011) Seasonal influenza vaccination coverage in France during two influenza seasons (2007 and 2008) and during a context of pandemic influenza A(H1N1) in 2009. *Vaccine*, 29: 4632-4637.
150. Mehuys E, Boussery K, Adriaens E, Van Bortel L, De Bolle L, Van Tongelen I, Remon JP, Brusselle G. (2010) COPD management in primary care: an observational, community pharmacy-based study. *Ann Pharmacother*, 44: 257-266.
151. Würtemberger G, Hütter BO. (2000) Health-related quality of life, psychological adjustment and compliance to treatment in patients on domiciliary liquid oxygen. *Monaldi Arch Chest Dis*, 55: 216-224.

152. Pepin JL, Barjhoux CE, Deschaux C, Brambilla C. (1996) Long-term oxygen therapy at home. Compliance with medical prescription and effective use of therapy. ANTADIR Working Group on Oxygen Therapy. *Chest*, 109: 1144-1150.
153. Nici L, ZuWallack R, Wouters E, Donner CF. (2006) On pulmonary rehabilitation and the flight of the bumblebee: the ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Eur Respir J*, 28: 461-462.
154. Brooks D, Krip B, Mangovski-Alzamora S, Goldstein RS. (2002) The effect of postrehabilitation programmes among individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 20: 20-29.
155. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schadé E. (2002) Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*, 57: 412–416.
156. Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. (1998) Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids: Socioeconomic and healthbelief differences. *Am J Respir Crit Care Med*, 157: 1810-1817.
157. Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, Lasch L, Berger M. (1999) Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. *Respir Med*, 93: 88-94.
158. DiMatteo MR. *Psychology of Health Illness and Medical Care: An Individual Perspective*, Brooks/Cole, California, 1991.
159. Onyirimba F, Apter A, Reisine S, Litt M, McCusker C, Connors M, ZuWallack R. (2003) Direct clinician-topatient feedback discussion of inhaled steroid use: Its effect on adherence. *Ann Allergy Asthma Immunology*, 90: 411-415.
160. Bailey WC, Richards JM Jr, Brooks CM, Soong SJ, Windsor RA, Manzella BA. (1990) A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Arch Intern Med*, 150: 1664-1668.
161. Put C, van den Bergh O, Lemaigre V, Demedts M, Verleden G. (2003) Evaluation of an individualised asthma programme directed at behavioural change. *Eur Respir J*, 21: 109-115.

162. Hesselink AE, Penninx BW, van der Windt DA, van Duin BJ, de Vries P, Twisk JW, Bouter LM, van Eijk JT. (2004) Effectiveness of an education programme by a general practice assistant for asthma and COPD patients: Results from a randomised controlled trial. *Patient Educ Couns*, 55: 121-128.
163. Gallefoss F. (2004) The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Education and Counseling*, 52: 259-266.
164. Worth H, Dhein Y. (2004) Does patient education modify behaviour in the management of COPD? *Patient Educ Couns*, 52: 267-270.
165. Petrilla AA, Benner JS. (2003) Critical evaluation of interventions to enhance patient compliance with chronic medications. *Value Health*, 6: 200.
166. Morisky DE, Green LW, Levine DM. (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*, 24: 67-74.
167. Khmour MR, Kidney JC, Smyth BM, McElnay JC. (2009) Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol*. 68: 588-598.
168. Barnestein-Fonseca P, Leiva-Fernández J, Vidal-España F, García-Ruiz A, Prados-Torres D, Leiva-Fernández F. (2011) Is it possible to diagnose the therapeutic adherence of patients with COPD in clinical practice? A cohort study. *BMC Pulm Med*. 11: 6.
169. Tamási L, Borbély J, Szobota E, Magyar P. (2007) A Miflonide Aerolizer használhatósága és a beteg-együttműködés asthma bronchialében szenvedő járóbetegek esetében – 24 hetes, hazai, multicentrikus, nagy betegszámú vizsgálat eredményeinek összefoglalása. *Medicina Thoracalis*, 60: 162-167.
170. *Pharmindex zsebkönyv 2009/2*. UBM Medica Magyarország, Budapest, 2009.
171. Szende Á. Életminőség. In: Boros J, Németh R, Vitrai J (szerk.), *Országos Lakossági Egészségfelmérés OLEF 2000 Kutatási Jelentés*. Országos Epidemiológiai Központ, 2002: 44-57.

172. Központi Statisztikai Hivatal
<http://www.ksh.hu/> [Letöltve 2011.09.06.]
173. World Health Organization European Detailed Mortality Database
<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-detailed-mortality-database-dmdb2>
[Letöltve 2011.09.06.]
174. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. (2008) Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*, 31: 143-178.
175. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31: 315-324.
176. Ko Y, Coons SJ. (2006) Self-reported chronic conditions and EQ-5D index scores in the US adult population. *Curr Med Res Opin*, 22: 2065-2071.
177. Heyworth IT, Hazell ML, Linehan MF, Frank TL. (2009) How do common chronic conditions affect health-related quality of life? *Br J Gen Pract*, 59: e353-358.
178. Stahl E, Lindberg A, Jansson SA, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, Löfdahl CG, Lundbäck B. (2005) Health-related quality of life is related to COPD disease severity *Health Qual Life Outcomes*, 9: 56.
179. Turner J, Wright E, Mendella L, Anthonisen N. (1995) Predictors of patient adherence to long term home nebulizer therapy for COPD. *Chest*, 108: 394-400.
180. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. (2000) Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*, 160: 2101-2107.

181. Incalzi RA, Capparella O, Gemma A, Landi F, Bruno E, Di Meo F, Carbonin P. (1997) The interaction between age and comorbidity contributes to predicting the mortality of geriatric patients in the acute-care hospital. *J Intern Med*, 242: 291-298.
182. Hughes CM. (2004) Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs Aging*, 21: 793-811.
183. Soumerai SB, Ross-Degnan D, Avorn J, McLaughlin T, Choodnovskiy I. (1991) Effects of Medicaid drug-payment limits on admission to hospitals and nursing homes. *N Engl J Med*, 325: 1072-1077.
184. Cote I, Farris K, Feeny D. (2003) Is adherence to drug treatment correlated with health-related quality of life? *Qual Life Res*, 12: 621-633.
185. Gulácsi L, Rutten F, Koopmanschap MA. Költségszámítás. In: Gulácsi L (szerk.), *Egészség-gazdaságtan. Medicina*, Budapest, 2005: 192-265.
186. Péntek M, Poór Gy, Czirják L, Rojkovich B, Szekanecz Z, Polgár A, Genti Gy, Kiss Cs, Sándor Zs, Májér I, Brodszky V, Gisela K, Gulácsi L. (2007) Magyarországi reumatoid arthritises betegek egészségi állapota, egészségügyi szolgáltatások igénybevétele, gondozása és munkaképessége keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat alapján. *Magy Reumatol*, 48: 42-51.
187. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. (2005) A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care*, 43:736-749.

10 Saját publikációk jegyzéke

Az értékezéshez kapcsolódó angol nyelvű könyvfejezet

1. Ágh T, Mészáros Á. Adherence to therapy in chronic obstructive pulmonary disease. In: Kian-Chung Ong (szerk.). Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Current Concepts and Practice. InTech, Rijeka, 2012: 275-290. ISBN:978-953-51-0163-5

Az értékezéshez kapcsolódó angol nyelvű folyóiratcikkek

1. Inotai A, Ágh T, Mészáros Á. (2012) Quality of life, utility and health burden in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and rheumatoid arthritis. *Int J Pers Cent Med*, 2:505-510.
2. Inotai A, Rojkovich B, Fülöp A, Jászay E, Ágh T, Mészáros Á. (2012) Health related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 32:963-969. IF: 1,431
3. Ágh T, Inotai A, Mészáros Á. (2011) Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 82: 328-334. IF: 2,543
4. Ágh T, Mészáros Á. (2010) Compliance and persistence with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Med J*, 4: 15-22.

Az értekezéshez kapcsolódó magyar nyelvű folyóiratcikkek

1. Ágh T, Bodnár R, Ágh L. (2010) Az életminőség-mérés szerepe asztmás betegek gondozásában. *Med Univ*, 43: 179-181.
2. Orosz M, Gálffy G, Kovács D, Ágh T, Mészáros Á. (2010) Az asthmás és COPD-s betegek életminőségét befolyásoló tényezők [Quality of life, possible influential factors of asthmatics and COPD patients]. *Med Thorac*, 63: 277-283.
3. Ágh T, Mészáros Á. (2010) A terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontjai [Pharmacoeconomic impact of compliance]. *Acta Pharm Hung*, 80: 75-80.
4. Ágh T, Mészáros Á. (2009) Terápiás compliance és perzisztencia a krónikus obstruktív tüdőbetegség gyógyszeres kezelésében [Compliance and persistence with medication in chronic obstructive pulmonary disease]. *Orv Hetil*, 150: 1497-1502.
5. Ágh T, Ágh L. (2009) A beteg-együttműködés jelentősége hypertonia, diabetes mellitus, dyslipidaemia gyógyszeres kezelésében. *Med Univ*, 42: 3-6.

11 Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Mészáros Ágnesnek, témavezetőmnek, mindazért a segítségért, amit doktori munkám során és azon kívül kaptam tőle. Hasznos tanácsaival, olykor kritikus, de mindenkor építő, a munkámat segítő észrevételeivel meghatározó szerepe volt a kutatásomban, illetve a disszertációm elkészítésében.

Köszönöm Prof. Dr. Zelkó Románának, hogy az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet igazgatójaként lehetőséget adott a doktori értekezésemmel kapcsolatos kutatómunkám elvégzéséhez.

Köszönettel tartozom Dr. Bodrogi Józsefnek, aki a Corvinus Egyetem orvos-közgazdász képzése során felkeltette érdeklődésemet az egészség-gazdaságtan iránt, illetve szakdolgozati konzulensemként megalapozta a farmakoökonómiai ismereteimet.

Köszönöm Dr. Inotai Andrásnak, kollégámnak és barátomnak, a kutatómunkám során nyújtott támogató segítségét.

Köszönet illeti a Szent Borbála Szakkórház Tüdőgondozójának valamennyi dolgozóját, különös tekintettel Dr. Horváth Gabriella főorvos asszonyt és Dr. Tóth Gizella, Dr. Trischler Vilmos, Dr. Cserveni Zsolt háziorvos kollégámat, amiért segítségemre voltak a klinikai vizsgálatom elvégzése során.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom családomnak, hogy munkám során mindvégig mellettem álltak és támogattak.

12 Melléklet

M/1. táblázat: Asthma, COPD és rheumatoid arthritis prevalencia és mortalitás adatai (Magyarország, 2009)

	Asthma				COPD				RA			
	Prevalencia		Nyers halálozás / 100000 lakos		Prevalencia		Nyers halálozás / 100000 lakos		Prevalencia		Nyers halálozás / 100000 lakos	
	Férfi	Nő	Férfi	Nő	Férfi	Nő	Férfi	Nő	Férfi	Nő	Férfi	Nő
45-49			0,3358	1,2878			22,1639	9,6581			0,0000	0,3219
	0,78%	3,98%			3,82%	4,02%			0,39%	0,88%		
50-54			1,7142	1,5546			37,1418	19,9509			0,0000	0,7773
55-59			0,2997	2,0550			60,8369	29,0268			0,0000	0,7706
	3,34%	4,81%			7,19%	5,95%			0,66%	0,39%		
60-64			1,5382	1,5318			103,0591	41,3574			0,3845	0,9191
65-69			2,3417	3,3366			161,5789	62,7283			1,4050	2,0020
	4,42%	4,63%			10,58%	6,97%			0,93%	1,58%		
70-74			3,8983	2,7465			244,2954	89,0643			0,0000	1,5694
75-79			8,3073	4,9857			397,9199	129,1755			0,8307	3,1727
	5,13%	3,83%			15,59%	9,10%			1,11%	1,46%		
80-84			18,1468	8,8413			637,9296	268,3962			2,7918	8,2098

M/2. táblázat: Az asthma okozta QALY veszteség Magyarországon a 45-84 éves korosztályban

Egészségveszteség							
	Magyar lakosság			Asthmás betegek			
	Lakosság szám	EQ-5D index	EQ-5D index	Prevalencia	Betegek száma	Hasznosság csökkenés	Egészségveszteség
Férfi							
45-54	662122	0,834	0,757	0,008	5156	0,077	395,43
55-64	585143	0,808	0,656	0,033	19539	0,152	2978,98
65-74	363901	0,768	0,601	0,044	16099	0,167	2695,43
75-84	191668	0,671	0,501	0,051	9831	0,170	1672,99
							7742,84
Nő							
45-54	713128	0,781	0,651	0,040	28391	0,077	3692,86
55-64	706866	0,728	0,706	0,048	33995	0,152	742,46
65-74	550614	0,682	0,544	0,046	25479	0,167	3509,17
75-84	378157	0,615	0,318	0,038	14502	0,170	4302,76
							12247,25
Életévveszteség							
	Magyar lakosság			Asthmás betegek			
	Várható élettartam	Lakosság szám	EQ-5D index	EQ-5D index	Halálozás	Életévveszteség	
Férfi							
45-49	25,59	299814	0,834	0,757	0,336	19,51	
50-54	21,81	362308	0,834	0,757	1,714	102,58	
55-59	18,47	326782	0,808	0,656	0,300	11,86	
60-64	15,42	258361	0,808	0,656	1,538	40,17	
65-69	12,58	210096	0,768	0,601	2,342	37,17	
70-74	9,91	153805	0,768	0,601	3,898	35,68	
75-79	7,53	120845	0,671	0,501	8,307	37,86	
80-84	5,41	70823	0,671	0,501	18,147	34,82	
						319,66	
Nő							
45-49	32,46	313990	0,781	0,651	1,288	85,44	
50-54	28,1	399138	0,781	0,651	1,555	113,50	
55-59	23,93	381773	0,728	0,706	2,055	132,58	
60-64	19,93	325093	0,728	0,706	1,532	70,08	
65-69	16,06	296029	0,682	0,544	3,337	86,34	
70-74	12,41	254585	0,682	0,544	2,747	47,23	
75-79	9,13	220930	0,615	0,318	4,986	32,01	
80-84	6,3	157227	0,615	0,318	8,841	27,87	
						595,04	
Asthma okozta QALY veszteség							20904,78

M/3. táblázat: A COPD okozta QALY veszteség Magyarországon a 45-84 éves korosztályban

Egészségveszteség							
	Magyar lakosság			COPD-s betegek			Egészségveszteség
	Lakosság szám	EQ-5D index	EQ-5D index	Prevalencia	Betegek száma	Hasznosság csökkenés	
Férfi							
45-54	662122	0,834	0,670	0,038	25266	0,164	4143,59
55-64	585143	0,808	0,666	0,072	42059	0,142	5972,40
65-74	363901	0,768	0,606	0,106	38487	0,162	6234,84
75-84	191668	0,671	0,505	0,156	29887	0,166	4961,17
							21312,00
Nő							
45-54	713128	0,781	0,702	0,040	28676	0,079	2265,40
55-64	706866	0,728	0,664	0,060	42072	0,064	2692,62
65-74	550614	0,682	0,571	0,070	38402	0,111	4262,58
75-84	378157	0,615	0,346	0,091	34396	0,269	9252,55
							18473,14
Életévveszteség							
	Magyar lakosság			COPD-s betegek			Életévveszteség
	Várható élettartam	Lakosság szám	EQ-5D index	EQ-5D index	Halálozás	Életévveszteség	
Férfi							
45-49	25,59	299814	0,834	0,670	22,164		1139,31
50-54	21,81	362308	0,834	0,670	37,142		1966,40
55-59	18,47	326782	0,808	0,666	60,837		2445,49
60-64	15,42	258361	0,808	0,666	103,059		2734,46
65-69	12,58	210096	0,768	0,606	161,579		2587,95
70-74	9,91	153805	0,768	0,606	244,295		2256,48
75-79	7,53	120845	0,671	0,505	397,920		1828,57
80-84	5,41	70823	0,671	0,505	637,930		1234,34
							16193,01
Nő							
45-49	32,46	313990	0,781	0,702	9,658		691,02
50-54	28,1	399138	0,781	0,702	19,951		1570,83
55-59	23,93	381773	0,728	0,664	29,027		1760,82
60-64	19,93	325093	0,728	0,664	41,357		1779,25
65-69	16,06	296029	0,682	0,571	62,728		1702,86
70-74	12,41	254585	0,682	0,571	89,064		1606,74
75-79	9,13	220930	0,615	0,346	129,176		901,53
80-84	6,3	157227	0,615	0,346	268,396		919,86
							10932,91
COPD okozta QALY veszteség		66911,06					

M/4. táblázat: A reumatoid arthritis okozta QALY veszteség Magyarországon a 45-84 éves korosztályban

Egészségveszteség							
	Magyar lakosság			RA-s betegek			
	Lakosság szám	EQ-5D index	EQ-5D index	Prevalencia	Betegek száma	Hasznosság csökkenés	Egészségveszteség
Férfi							
45-54	662122	0,834	0,575	0,004	2549	0,259	660,24
55-64	585143	0,808	0,461	0,007	3846	0,347	1334,42
65-74	363901	0,768	0,461	0,009	3398	0,307	1043,20
75-84	191668	0,671	0,461	0,011	2133	0,21	447,87
							3485,73
Nő							
45-54	713128	0,781	0,488	0,009	6252	0,293	1831,89
55-64	706866	0,728	0,483	0,014	9809	0,245	2403,24
65-74	550614	0,682	0,481	0,016	8718	0,201	1752,37
75-84	378157	0,615	0,452	0,015	5508	0,163	897,79
							6885,30
Életévveszteség							
	Magyar lakosság			RA-s betegek			
	Várható élettartam	Lakosság szám	EQ-5D index	EQ-5D index	Halálozás	Életévveszteség	
Férfi							
45-49	25,59	299814	0,834	0,575	0,000	0,00	
50-54	21,81	362308	0,834	0,575	0,000	0,00	
55-59	18,47	326782	0,808	0,461	0,000	0,00	
60-64	15,42	258361	0,808	0,461	0,385	7,06	
65-69	12,58	210096	0,768	0,461	1,405	17,12	
70-74	9,91	153805	0,768	0,461	0,000	0,00	
75-79	7,53	120845	0,671	0,461	0,831	3,48	
80-84	5,41	70823	0,671	0,461	2,792	4,93	
						32,60	
Nő							
45-49	32,46	313990	0,781	0,488	0,322	16,01	
50-54	28,1	399138	0,781	0,488	0,777	42,54	
55-59	23,93	381773	0,728	0,483	0,771	34,00	
60-64	19,93	325093	0,728	0,483	0,919	28,76	
65-69	16,06	296029	0,682	0,481	2,002	45,78	
70-74	12,41	254585	0,682	0,481	1,569	23,85	
75-79	9,13	220930	0,615	0,452	3,173	28,93	
80-84	6,3	157227	0,615	0,452	8,210	36,76	
						256,63	
RA okozta QALY veszteség							10660,25