

Terápiahűség, életminőség és betegségteher krónikus obstruktív tüdőbetegségben

DOKTORI TÉZISEK
Dr. Ágh Tamás

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető:	Dr. habil. Mészáros Ágnes Ph.D.
Hivatalos bírálók:	Dr. Losonczy György D.Sc. Dr. habil. Balogh Sándor Ph.D.
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Török Tamás D.Sc.
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Tekes Kornélia D.Sc. Dr. habil. Gulácsi László Ph.D.

Budapest
2012.

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 betegségterhettel bír a magyar társadalom számára. A COPD betegségterhének háttérében 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.

1. Bevezetés

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) jelentős egészségügyi problémát jelent a fejlett és a fejlődő országokban egyaránt.

A COPD nagyban rontja a páciensek életminőségét; korlátozza a betegek fizikai teljesítőképességét, munkahelyi, szociális és szabadidős aktivitását.

A COPD-ben szenvedő betegek együttműködési hajlandósága alacsony, ami nagymértékben csökkenti a kezelések hatékonyságát. A nem megfelelő terápiahűség háttérében számos ok állhat, melyek összefügghetnek a beteggel, a betegséggel, a terápiával, valamint az egészségügyi ellátó személyzettel is. Ezen faktorok feltárása nagy fontossággal bír a hatékony beteg-együttműködést javító programok kialakítása szempontjából.

Annak ellenére, hogy a beteg-együttműködést, 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. Az életminőség és a beteg-

együttműködés komplex kapcsolatában számos kérdés vár még megválaszolásra.

2. Célkitűzések

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

1. COPD-s betegek életminőségének és gyógyszeres adherenciájának felmérése

a. COPD-s betegek életminősége és az életminőséget befolyásoló tényezők vizsgálata.

Elemeztem:

- 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.** Elemeztem 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 hatását.
- 2.** A COPD okozta betegségteher meghatározása Magyarországon és annak összehasonlítása más krónikus betegségek betegségterhével.

Elemeztem:

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

3. Módszerek

1. Beavatkozással nem járó, keresztmetszeti klinikai vizsgálatot végeztünk a Dorogi Szent Borbála Szakkórház és Rendelőintézet Tüdőgondozójában, egy tüdőgyógyász szakorvos és négy helyi háziorvos részvételével. A vizsgálat lefolytatását a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte.

Bevonási kritériumok: 40 év feletti nő vagy férfi, aki diagnosztizált és legalább egy éve gyógyszeresen kezelt COPD-s. 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. A betegeket vizsgálatunkba 2009 márciusa és novembere között vontuk be, a tervezett betegszám 250 fő volt.

A vizsgálatba csak az írásbeli jóváhagyó nyilatkozatot aláíró betegek kerültek bevonásra. A betegeket a vizsgálat megkezdése előtt minden esetben tájékoztattuk a vizsgálat menetéről.

Minden vizsgálatba bevont betegnél az orvos feljegyezte a beteg életkorát, nemét, dohányzási státuszát és légzőszervi gyógyszereit. A vizsgálat egy légzésfunkciós mérésből és egy postai kérdőívcsomag kitöltéséből állt. A kérdőívcsomag három részt tartalmazott: Morisky Medication Adherence Scale (MMAS - beteg-együttműködést mérő kérdőív), a St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ - betegség-specifikus életminőség kérdőív) és a EuroQol kérdőív (EQ-5D - általános életminőség kérdőív). A kérdőívek használata tulajdonosaik előzetes engedélyével történt. A vizsgálati kérdőívek végső beérkezési határideje 2010. január 31. volt.

2. A betegségteher számításához szükséges életminőség adatok (EQ-5D index) a Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézetének korábbi, beavatkozással nem járó, keresztmetszeti klinikai vizsgálataiból származnak (Semmelweis

Egyetem, Tüdőgyógyászati Klinikáján (asthma, COPD), a Dorogi Szent Borbála Szakkórház és Rendelőintézet Tüdőgondozójában (COPD) és a Budai Irgalmasrendi Kórházban (RA)). Összesen 869 beteg adatát dolgoztam fel (402 asztmás, 214 COPD-s, és 253 RA-s). A felsorolt valamennyi vizsgálat lefolytatását a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága előzetesen engedélyezte.

A betegségterhet (egészségteher) az egészségveszteség és az életévveszteség összegeként, QALY-ban (életminőséggel korrigált életévek) adtam meg. Az egészségveszteséget a becsült betegszám és az EQ-5D index csökkenés szorzataként számoltam. Az életévveszteséget a nyers kor/betegség/nem szerinti halálozási ráta, a kor/nem szerinti várható élettartam, a kor/betegség/nem szerinti EQ-5D index és a korcsoport szerinti lakosság szám szorzatával határoztam meg. Betegségteher számításomat a 45-84 éves hazai lakosságra korlátoztam. A hazai lakosság átlag életminőség értékei az Országos Lakossági Egészségfelmérésből (OLEF 200), a kor- és nem-specifikus prevalencia értékek és egyéb demográfiai

adatok a Központi Statisztikai Hivatal adatbázisából, a mortalitási adatok az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization) adatbázisából származnak (2009).

4. Eredmények

1. 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 bevont páciensek 58,2% volt nő. A betegek átlagéletkora 63,83 év (SD 11,24) volt. Az aktív dohányosok aránya a páciensek háromnegyedét (72,9%) tette ki. A betegek több mint 50%-a GOLD II. stádiumba tartozott, átlagos FEV₁ értékük 64,21% (SD 17,34) volt. A 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 (COPD) 1427,71 Ft (SD 1062,34) volt. A vizsgálati populáció átlag EQ-5D index értéke

0,55 (SD 0,21), átlag SGRQ total score értéke 56,22 (SD 16,19) volt. A megkérdezett betegek 58,2%-a tartotta magát együttműködőnek a COPD gyógyszeres terápiájával.

a. i. A betegség súlyosbodásával egyenes arányban nőtt a COPD-sek életminőségre gyakorolt megterhelése.

ii. Az elvégzett egy-változós (Pearson-féle korreláció, ANOVA) és több-változós statisztikai próbák (ANCOVA) alapján az életminőség szignifikáns összefüggést mutatott az életkorral és a légzés funkcióval. Az életminőség és az életkor között erős, míg az életminőség és a légzésfunkció között gyenge kapcsolatot igazoltam. Elemzésem alapján elmondható, hogy COPD esetében a beteg-együttműködés nem tekinthető az életminőség független prediktorának.

iii. Eredményeim erős korrelációt igazoltak EQ-5D index és az SGRQ total score értékek között.

1.b. Az elvégzett egy-változós (Pearson's χ^2 teszt, ANOVA) és több-változós (logisztikus regresszió) statisztikai próbák alapján az életkor, a dohányzás, a gyógyszerek mennyisége és azok dózisszáma, a havi

gyógyszerköltség és az életminőség (EQ-5D index) tekinthető a terápiahűség független prediktorának.

2. i. Az asztmás, a COPD-s és a RA-s betegek életminősége (EQ-5D kérdőívvel mérve) rosszabb, mint a korcsoportos populációs átlag. Összehasonlítva a vizsgált betegségeket, 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. Eredményeim alapján a COPD-s és az asthmás betegek életminőség értékei nem különböztek szignifikáns mértékben.

ii. Számításaim alapján 2009-ben a COPD 66 911, az asthma 20 904 és a RA 10 660 QALY veszteséget okozott Magyarországon a 45-84 éves korosztályban. A QALY veszteség háttérében asthma és RA tekintetében az elszenvedett életminőség csökkenés, míg COPD esetében az életminőség csökkenés okozta QALY veszteség mellett a magas mortalitási rátának is fontos a szerepe.

5. Következtetések

1. a. A COPD jelentősen rontja a betegek életminőségét.

Az életminőség mérés lehetőséget teremt egy beteg központú állapotmonitorozási rendszer kidolgozására. Eredményeim alapján az életminőség vizsgálatok a betegség korai felismerését, a COPD-s betegek hosszú távú ellátását is segíthetnék.

Kutatásom igazolta, hogy a SGRQ mellett az EQ-5D kérdőív is megbízhatóan alkalmazható a COPD-s betegek életminőség monitorozására; EQ-5D index és az SGRQ total score értékek erős korrelációt mutattak. Eredményem gyakorlati jelentősége, hogy az EQ-5D kérdőív egyszerűségéből adódóan könnyebben használható a rutin orvosi munka során.

1.b. 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.

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 (COPD), COPD súlyossági stádiuma, illetve a légzésfunkciós eredménye (FEV_1) nem változtatja meg a gyógyszeres terápiahűség mértékét.

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.

Vizsgálatomban szignifikáns negatív kapcsolatot mutatattam ki az adherencia, illetve az általános életminőséget jellemző EQ-5D index értéke között. A javuló életminőség növeli a csökkent terápiahűség előfordulásának kockázatát. Stabil állapotú COPD-sek 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 javítását is szolgálhatná.

2. A COPD, az asthma és a RA, mint krónikus betegségek nagyban rontják a betegek életminőségét, ugyanakkor az egyes betegségekben megfigyelhető életminőség csökkenés mértéke nem azonos. Vizsgálatomban a RA okozta életminőség romlás meghaladta a légúti betegségek mellett megfigyelhető életminőség csökkenést.

A COPD betegségterhe jelentősen meghaladta az asthma és a RA okozta QALY veszteséget. A COPD betegségterhének háttérében az életminőség csökkenés mellett a betegség magas prevalenciája és halálozási rátája is fontos.

A vizsgálatban megadott korcsoport szerinti, betegség-specifikus életminőségértékek (EQ-5D index) hasznos bemeneti adatként szolgálhatnak majdani egészség-gazdaságtani elemzések számára.

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.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értékezéshez kapcsolódó könyvfejezetek

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 értekezéshez kapcsolódó publikációk

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.
5. Ágh T, Bodnár R, Ágh L. (2010) Az életminőség-mérés szerepe asztmás betegek gondozásában. Med Univ, 43: 179-181.
6. 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.
7. Ágh T, Mészáros Á. (2010) A terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontjai [Pharmacoeconomic impact of compliance]. Acta Pharm Hung, 80: 75-80.
8. 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.

9. Ágh T, Ágh L. (2009) A beteg-együtműködés jelentősége hypertonia, diabetes mellitus, dyslipidaemia gyógyszeres kezelésében. Med Univ, 42: 3-6.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok témavezetőmnek Dr. Mészáros Ágnesnek és Prof. Dr. Zelkó Romána intézetigazgatónak. Köszönettel tartozom a Szent Borbála Szakkorház Tüdőgondozójában (Dorog) dolgozóknak, hogy önzetlenül, segítségüket adták ehhez a finanszírozás nélküli klinikai vizsgálathoz.

Végezetül köszönetemet fejezem ki kollégáimnak, munkahelyi vezetőimnek, barátaimnak és családomnak a doktori képzés során nyújtott támogatásukért.