

# A krónikus obstruktív tüdőbetegség miatt fenntartó inhalációs kezelésben részesült betegek epidemiológiai és terápiás jellemzői 2011 és 2019 között Magyarországon

Vincze Krisztina dr.<sup>1\*</sup> ■ Bíró Margit dr.<sup>2\*</sup> ■ Kamocsai Márta dr.<sup>3</sup>  
†Andriská Péter<sup>4</sup> ■ Sánta Balázs dr.<sup>5, 6</sup> ■ Lázár Zsófia dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Jász-Nagykun-Szolnok Vármegyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet, Pulmonológiai Osztály, Szolnok

<sup>3</sup>Győr-Moson-Sopron Vármegyei Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Pulmonológiai Osztály, Győr

<sup>4</sup>Healthware Tanácsadó Kft., Egészségfinanszírozási Üzletág, Budapest

<sup>5</sup>Chiesi Hungary Kft., Budapest

<sup>6</sup>Szent Borbála Kórház, Tüdőgyógyászati Osztály, Tatabánya

**Bevezetés:** A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) morbiditása és mortalitása a világon és hazánkban is emelkedik. A betegség kezelésének alapja a fenntartó inhalációs terápia és a betegek ezzel szembeni jó adherenciája, de hazánkban a kezelt betegek tekintetében kevés adattal rendelkezünk.

**Célkitűzés:** A COPD miatt 2011 és 2019 között kezelt betegek főbb epidemiológiai és terápiás jellemzőinek meghatározása és ezek összehasonlítása.

**Módszerek:** A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisának használatával vizsgáltuk a 2011 és 2019 között fenntartó inhalációs kezelés alatt álló COPD-s betegek adatait (>40 év, az adott évben vagy az azt megelőző bármelyik évben J44-es BNO-kódra felírt fenntartó inhalációs gyógyszert váltott ki minimum 1 alkalommal, melyet kevesebb mint 1 éven belül követett még két további kiváltás). A betegek adatai a bekerülés évétől kezdve minden évben elemzésre kerültek. A betegek korát, nemét, inhalációs kezelési sémáit, a fenntartó inhalációs kezeléssel szembeni adherenciát (gyógyszerkiváltás alapján) és a retard oralis teofillinkészítmények kiváltását hasonlítottuk össze évenként (khi<sup>2</sup>-próba).

**Eredmények:** Összesen 227 251 beteg adatait elemeztük (2011–2019: 81 308–160 241 fő/év). 2011-ben a 70 év feletti és férfi betegek, míg 2019-ben a 60–69 éves és női betegek voltak többségben. Az egykomponensű, hosszú hatású hörgőtágítót és az inhalációs kortikoszteroidot kiváltó betegek aránya a megfigyelési időszakban csökkent, míg a kettős bronchodilatátorok kiváltása megjelent és fokozatosan emelkedett. A betegek csak valamivel több mint felének esetében (2019: 51,6%) volt jó a fenntartó inhalációs kezeléssel szembeni adherencia (>180 nap/év). Az oralis teofillinkészítményt kiváltók száma nem csökkent (2019-ben a kiváltók aránya: 32%).

**Megbeszélés:** 2011 és 2019 között a fenntartó inhalációs kezelés alatt álló COPD-s betegek száma elmarad a regisztrált betegek számától. A fenntartó inhalációs terápiával szembeni adherencia a betegek jelentős részében nem megfelelő. Az oralis teofillinkészítményeket kiváltók aránya magas.

**Következtetés:** A COPD-s betegek fenntartó inhalációs kezelésével szembeni adherencia javítása szükséges, hogy hazánkban a betegség prognózisa kedvezőbb legyen.

Orv Hetil. 2024; 165(9): 338–345.

**Kulcsszavak:** krónikus obstruktív tüdőbetegség, terápiás adherencia, bronchodilatátor gyógyszerek, teofillin

\*Megosztott első szerző

## Epidemiological and treatment characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease on maintenance inhaled therapy between 2011 and 2019 in Hungary

**Introduction:** Morbidity and mortality due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are on the rise world-wide. The cornerstone of treatment is maintenance inhaled therapy and the patients' good treatment adherence.

**Objective:** To determine epidemiological and treatment characteristics of patients treated with COPD in Hungary.

**Methods:** Using data from the National Health Insurance Fund, we recruited patients under maintenance inhaled therapy due to COPD between 2011 and 2019 (aged >40 years, who filled in at least one prescription of a maintenance inhaled drug for ICD (International Classification of Diseases) code J44, which was followed by two further prescriptions within 1 year). Data of patients were analysed every year after inclusion. Findings on age, sex, inhaled therapies, and the use of retard oral theophylline were compared among the years ( $\chi^2$  test).

**Results:** In total, 227,251 patients were included (2011–2019: 81,308–160,241 patients/year). In 2011, most patients were >70 years of age and males, while in 2019, most patients were 60–69 years old and females. The proportion of patients filling in a prescription for mono-bronchodilators or inhaled corticosteroids decreased in the observational period, while dual bronchodilators became available, and their use gradually increased. The adherence to maintenance inhaled therapies was good (>180 days/year) only in approximately half of the population (51.6% in 2019). The number of patients filling in prescriptions for oral theophylline did not decline in the observation period (32% in 2019).

**Discussion:** Between 2011 and 2019, the number of COPD patients on maintenance inhaled therapy did not reach that of the registered patients. Adherence to maintenance inhaled treatment is inadequate in a significant portion of patients. The rate of patients taking oral theophylline is high.

**Conclusion:** Improvement of adherence to maintenance inhaled therapies is essential for a better prognosis of COPD in Hungary.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, therapeutic adherence, bronchodilator agents, theophylline

Vincze K, Bíró M, Kamocsai M, <sup>†</sup>Andriska P, Sánta B, Lázár Zs. [Epidemiological and treatment characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease on maintenance inhaled therapy between 2011 and 2019 in Hungary]. *Orv Hetil.* 2024; 165(9): 338–345.

(Beérkezett: 2023. december 1.; elfogadva: 2024. január 10.)

### Rövidítések

BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; COPD = (chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV<sub>1</sub> = (forced expiratory volume in 1 second) erőltetett kilégzési másodperctérfogat; FVC = (forced vital capacity) erőltetett vitálkapacitás; ICS = inhalációs kortikoszteroid; LABA = hosszú hatású béta-2-agonista; LAMA = hosszú hatású muszkarinerg-antagonista; NEAK = Nemzeti Egészség-biztosítási Alapkezelő

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) heterogén tüdőbetegség, melyet krónikus légzőszervi tünetek jellemeznek: nehézlégzés, köhögés, megnövekedett mennyiségű köpet és/vagy exacerbációk. A bronchitis, bronchiolitis és emphysema okozza a gyakran progresszív légúti áramlási korlátozottságot [1]. A COPD genetikai és környezeti faktorok konstellációjából eredően alakul ki, számos genetikai variáns hozható összefüggésbe a csökkent tüdőfunkcióval és a COPD rizikójával [2]. A COPD-hez vezető fő környezeti expozíció a dohányfüst, valamint a bel- és kültéri levegőszennyezésből származó toxikus gázrészecskék belégzése, de egyre több információ áll rendelkezésünkre egyéb faktoroknak, mint a tüdő kóros fejlődésének vagy gyorsult öregedésének

szerepéről is [3]. A COPD diagnózisához spirometriai vizsgálat szükséges (bronchodilatátor adását követő erőltetett kilégzési másodperctérfogat [FEV<sub>1</sub>] / erőltetett vitálkapacitás [FVC] <0,70) [1].

A COPD világszerte jelentős népegészségügyi problémát jelent, a felnőtt lakosság körében nagy morbiditást okoz, és világszerte a halálozás egyik fő oka. Az Egészségügyi Világszervezet jelentése szerint 2019-ben a COPD-ben szenvedő betegek száma világszerte 174,4 millió volt, és harmadik vezető halállokként 3,23 millió ember haláláért volt felelős [4]. A COPD okozta morbiditás az életkorral növekszik, valamint a dohányzással összefüggő krónikus betegségek gyakoribb előfordulásával, a komorbiditások korábbi életkorban való manifesztálódásával számolhatunk, amelyek a légúti obstrukció súlyosságától függetlenül befolyásolják a funkcionális statust, a betegség lefolyását, a hospitalizációk számát és a mortalitást [5, 6]. Az Európa legtöbb országában csökkenő halálozási aránnyal ellentétben hazánkban a férfiak tekintetében változatlan, míg a nők körében növekvő tendencia mutatkozik [6, 7].

A COPD kezelésének célja a tünetek mérséklése, a terhelési tolerancia és az életminőség javítása, valamint a COPD kórlefolyását negatívan befolyásoló, akut exacer-

inatiók gyakoriságának és súlyosságának csökkentése [1]. A farmakoterápia alapját az inhalációs kezelés képezi, a terápiás adherencia azonban még a nagyon súlyos betegségben is alacsony: a nonadherens betegek aránya 20–93% között változik [8].

A COPD magyarországi morbiditása és mortalitása is jelentős [9]. A hazai epidemiológiai adatokra vonatkozóan a tüdőgondozói hálózat jelentéséből (Korányi Bulletin) állnak rendelkezésre évenkénti bontásban adatok [10]. A valós prevalencia jóval magasabb lehet a nyilvántartásban szereplő, megközelítőleg 200 000 felismert COPD-s beteg számánál, és a regisztráltaknak is csak a töredéke áll fenntartó inhalációs kezelés alatt [11]. A Központi Statisztikai Hivatal jelentése alapján a COPD miatti éves mortalitás 2009 és 2019 között fokozatosan emelkedett, 2019-ben már 6000 fő fölött volt [12]. A hazai COPD-s betegek demográfiai jellemzőinek, fenntartó inhalációs terápiás adherenciájának jobb megismerése segítheti a hatásosabb megelőzési és kezelési stratégiák kialakítását. Jelenleg populációs szintű való élet-adatok ezen a területen nem állnak rendelkezésünkre.

Vizsgálatunk célja volt, hogy a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisa alapján 2011 és 2019 között COPD miatt fenntartó inhalációs kezelés alatt álló betegek adatainak elemzésével részletesen bemutassuk a hazai prevalens COPD-s betegek epidemiológiai jellemzőit (demográfiai adatok földrajzi bontásban, terápiás jellemzők, terápiás adherencia), és meghatározzuk az incidens betegek számának változását.

## Módszerek

### *Az adatgyűjtés menete*

A NEAK törvényi alapon jogosult a finanszírozott betegek ellátási adatainak kezelésére (1997. évi LXXX. törvény a társadalombiztosítás ellátásaira és a magánnyugdíjra jogosultakról, valamint e szolgáltatások fedezetéről), illetve azok megosztására kérvényezés esetén (2012. évi LXIII. törvény a közadatok újrahasznosításáról). Ebben az adatbázisban minden olyan eseményt rögzítenek, amely a NEAK által finanszírozott módon történik (gyógyszerkiváltás, járó-, fekvőbeteg-ellátás, képalkotó diagnosztika, laborvizsgálat stb.), a betegek alapvető adataival egyetemben (életkor, nem, halálozás). Ezek az adatok minimum 10 fős aggregált csoportok szerint lekérhetők. Mivel az ellátás során generált adatot (például laboreredmény, légzésfunkciós eredmény stb.) nem rögzítik az adatbázisban, a betegek diagnózisát, állapotát csak komplex definíciókkal határozhatjuk meg. Kutatásunk során az adatbázisból a prevalens COPD-s betegek-re vonatkozó adatokat kérdeztük le 2011 és 2019 között éves bontásban: betegszám, nem, kor, vármegyenkénti felosztás, fenntartó és rohamoldó gyógyszerek kiváltási száma. A vizsgálatot a Tudományos és Kutatásetikai Bizott-

ság pozitív elbírálása alapján az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte (engedélyszám: OGYÉI/5071-1/2023).

### *A tág prevalens COPD-s betegkör definíciója*

Adott évben az a 40 év feletti beteg tekinthető prevalens COPD-s betegnek, aki abban vagy az azt megelőző bármelyik évben 2011 után J44-es BNO-kódra orvosi vényre felírt fenntartó inhalációs gyógyszert váltott ki minimum 1 alkalommal, melyet kevesebb mint 1 éven belül követett még két további kiváltás, de az utolsó 10 fenntartó inhalációs gyógyszer vénykiváltásaiból maximum 20% lehetett J45-ös BNO-kódra kódolva. Az adatbázisba bekerülő prevalens betegek adatai a bekerülés évétől kezdve minden évben elemzésre kerültek, a fenntartó inhalációs szer későbbi években történt kiváltásától függetlenül.

### *Inhalációs szercsoportok*

*Fenntartó inhalációs kezelési sémák:* hosszú hatású muszkarinerg-antagonista (LAMA), hosszú hatású béta-2-agonista (LABA), hosszú hatású béta-2-agonista és hosszú hatású muszkarinerg-antagonista (LABA/LAMA), inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatású béta-2-agonista (ICS/LABA), inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatású béta-2-agonista és hosszú hatású muszkarinerg-antagonista (ICS/LABA/LAMA). Szabad és fix gyógyszer-kombinációk is megengedettek. *Rohamoldó inhalációs szerek:* rövid hatású muszkarinerg-antagonista, rövid hatású béta-2-agonista.

### *A jellemzők definíciói*

*Vármegyéek szerinti besorolás:* egy beteg azon magyarországi vármegyébe került besorolásra, ahol a fenntartó inhalációs gyógyszer orvosi vényét kiváltotta.

*Inhalációs terápiával kezelt betegek besorolása:* (i) fenntartó inhalációs terápiában részesülő betegek: adott naptári évben  $\geq 90$  terápiás vektorral lefedett nappal (mely a készítmény dózistartalma és a javasolt adagolás alapján számítható) rendelkező betegek; (ii) csak rohamoldó terápiában részesülő betegek: adott naptári évben  $< 90$  fenntartó inhalációs terápiás vektorral lefedett nappal rendelkező betegek és  $\geq 3$  rohamoldó szerre vonatkozó vénykiváltás; (iii) inhalációs terápiában nem részesülő betegek: adott naptári évben  $< 90$  fenntartó inhalációs terápiás vektorral lefedett nappal rendelkező betegek és  $< 3$  rohamoldó szerre vonatkozó vénykiváltás.

*Fenntartó inhalációs kezeléssel szembeni adherenciás csoportok:* adott naptári évben bármely fenntartó inhalációs készítményből vagy készítményekből összesen: (i) nem adherens csoport:  $< 90$  terápiás vektorral lefedett nappal rendelkező betegek, (ii) rossz adherenciájú csoport: 90–180 terápiás vektorral lefedett nappal rendelkező betegek; (iii) adherens betegek:  $> 180$  terápiás vektorral lefedett nappal rendelkező betegek.

1. táblázat | A COPD-s betegek általános jellemzői (n = 227 251)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	p-Érték
A betegek száma, fő	81 308	100 168	112 934	125 771	137 872	146 177	152 712	159 016	160 241	NR
40–49 év, fő (%)	4 670 (5,7)	6 264 (6,3)	7 488 (6,6)	8 853 (7,1)	10 178 (7,4)	11 362 (7,8)	12 454 (8,2)	13 605 (8,6)	14 316 (8,9)	<0,001
50–59 év, fő (%)	20 734 (25,5)	26 387 (26,3)	30 626 (27,1)	34 753 (27,6)	38 531 (27,9)	41 299 (28,2)	43 566 (28,5)	45 729 (28,8)	46 538 (29,1)	
60–69 év, fő (%)	26 398 (32,5)	32 807 (32,8)	37 600 (33,3)	42 664 (33,9)	47 711 (34,6)	51 469 (35,2)	54 541 (35,7)	57 483 (36,1)	58 549 (36,5)	
≥70 év, fő (%)	29 506 (36,3)	34 710 (34,6)	37 220 (33,0)	39 501 (31,4)	41 452 (30,1)	42 047 (28,8)	42 199 (27,6)	42 199 (26,5)	40 838 (25,5)	
Férfi, fő (%)	42 389 (52,1)	51 805 (51,7)	57 700 (51,1)	63 642 (50,6)	68 784 (49,9)	72 159 (49,4)	74 647 (48,9)	76 647 (48,2)	76 272 (47,6)	<0,001
Nő, fő (%)	38 919 (47,9)	48 363 (48,3)	55 234 (48,9)	62 129 (49,4)	69 088 (50,1)	74 018 (50,6)	78 065 (51,1)	82 369 (51,8)	83 969 (52,4)	
Incidens betegek, fő	NR	7 274	7 244	9 147	9 932	9 787	9 899	10 997	9 961	NR

Az adatokat khi<sup>2</sup>-próbával elemeztük

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; NR = nem releváns

### Statisztikai elemzés

A naptári évek között a kategorikus változókat khi<sup>2</sup>-próbával hasonlítottuk össze (GraphPad Prism 9.1, GraphPad Software, San Diego, CA, USA), és a  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

## Eredmények

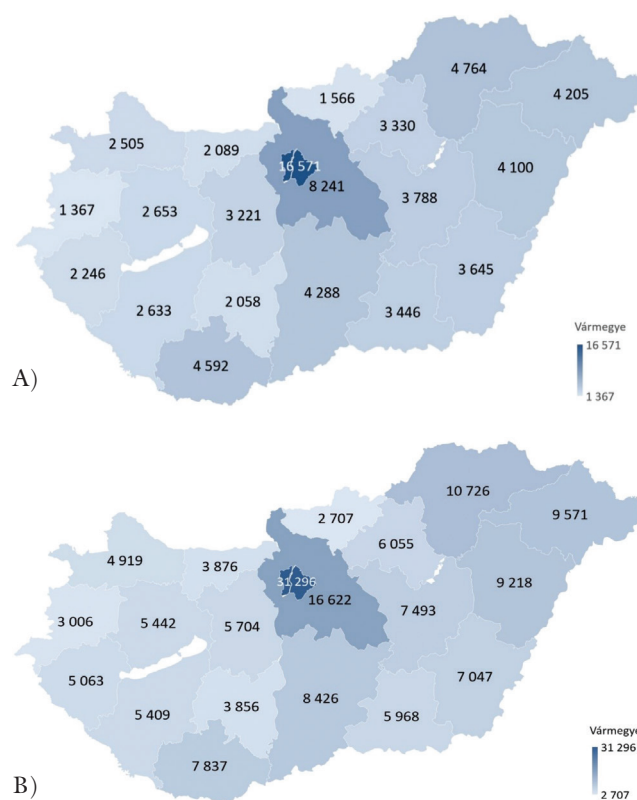
### A COPD-s betegek általános jellemzői

Vizsgálatunk során 227 251 beteg adatait elemeztük. 2011-ben mintegy 80 000 beteg részesült COPD miatt legalább 3 hónapos fenntartó inhalációs kezelésben (1. táblázat). 2019-ben azon betegek száma, akik a vizsgálati időszak teljes egésze alatt 12 hónapon belül minimum 3 hónapnyi fenntartó inhalációs terápiát váltottak ki, már meghaladta a 160 000 főt, amely már megközelelti az ambuláns tüdőgyógyászati hálózatban regisztrált COPD-s betegek számát [10]. Ebben az időszakban a betegek a fiatalabb életkori kategóriák felé tolódtak el: míg 2011-ben a legtöbb beteg 70 éves vagy idősebb volt, addig 2019-ben a legtöbben a 60–69 éves kategóriába estek. Fontos kiemelni, hogy a vizsgálati időszak elején a férfiak voltak többségben, de 2019-ben már több volt a nő a COPD-s betegek között.

A legtöbb beteget 2011-ben és 2019-ben is Budapest, Pest és Borsod-Abaúj-Zemplén vármegyékben kezelték (1/A és 1/B ábra). A megfigyelési időszakban a betegszám minden vármegyében emelkedett, a legnagyobb relatív növekedés Borsod-Abaúj-Zemplén (125%), Zala (125%) és Szabolcs-Szatmár-Bereg (128%) vármegyékben mutatkozott ezen időszak alatt.

Az incidens betegek száma a vizsgált időszakban nőtt, de még így is elmarad a tüdőgyógyászati hálózatban

COPD miatt újonnan nyilvántartásba vett betegek számától [10] (például 2019-ben regisztrált beteg: 12 633 fő vs. kezelt beteg: 9961 fő), ami azt mutatja, hogy a diagnózis felállításának évében is csak a betegek egy része használ rendszeresen fenntartó inhalációs készítményt.



1. ábra | A COPD-s betegek vármegyénkénti eloszlása 2011-ben (A) és 2019-ben (B)

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség



2. táblázat | A COPD-s betegek inhalációs kezelése

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	p-Érték
Inhalációs kezelési sémák, fő (összes beteg %-a)										
Rendszeres fenntartó kezelés	69 409 (85,4)	77 948 (77,8)	81 400 (72,1)	87 594 (69,6)	92 769 (67,3)	96 791 (66,2)	97 918 (64,1)	101 127 (63,6)	104 080 (65,0)	<0,001
Rendszeresen csak rohamoldó kezelés	905 (1,1)	1 545 (1,6)	1 961 (1,7)	2 165 (1,8)	2 382 (1,7)	2 439 (1,7)	2 448 (1,6)	2 508 (1,6)	2 201 (1,4)	
Nincs rendszeres terápia	10 994 (13,5)	20 675 (20,6)	29 573 (26,2)	36 012 (28,6)	42 721 (31,0)	46 947 (32,1)	52 346 (34,3)	55 381 (34,8)	53 960 (33,6)	
Minimum 1 adag kiváltott fenntartó inhalációs terápia, fő (összes beteg %-a)										
LAMA	62 559 (76,9)	67 806 (67,7)	72 785 (64,4)	82 017 (65,2)	84 458 (61,3)	73 894 (50,6)	67 447 (44,2)	65 952 (41,5)	58 829 (36,7)	<0,001
LABA	22 407 (27,6)	31 533 (31,5)	34 443 (30,5)	38 249 (30,4)	36 721 (26,6)	24 918 (17,0)	18 397 (12,0)	15 779 (9,9)	12 458 (7,8)	
LABA/LAMA	0	0	0	0	14 408 (10,5)	33 210 (22,7)	37 424 (24,5)	41 074 (25,8)	42 271 (26,4)	
ICS/LABA	48 408 (59,5)	51 088 (51,0)	53 173 (47,1)	56 529 (44,9)	57 634 (41,8)	58 531 (40,0)	59 752 (39,1)	61 700 (38,8)	57 615 (36,0)	
ICS/LABA/LAMA	0	0	0	0	0	0	0	4 063 (2,6)	12 919 (8,1)	
Egyik sem	0	5 323 (5,3)	10 361 (9,2)	14 047 (11,2)	17 194 (12,5)	19 992 (13,7)	23 030 (15,1)	24 619 (15,5)	26 108 (16,3)	

Az adatokat  $\chi^2$ -próbbával elemeztük

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; ICS = inhalációs kortikoszteroid; LABA = hosszú hatású béta-2-agonista; LAMA = hosszú hatású muszkarinerg-antagonista

### A COPD-s betegek inhalációs kezelésének jellemzői

A betegeket a kiváltott inhalációs terápia alapján rendszeres fenntartó, rohamoldó, illetve rendszeres inhalációs kezelésben nem részesülő csoportokra osztottuk (2. táblázat). A vizsgálat jellegéből adódóan (úgynevezett tág prevalens kör bevonása) a rendszeres fenntartó kezelés alatt álló betegek aránya ( $\geq 90$  napra kiváltott kezelés) folyamatosan csökkent. 2019-ben, amikor a vizsgált betegek száma (160 241 fő) a legközelebb állt a regisztrált betegek számához (195 057 fő [10]), a betegeknek csak a kétharmada használt rendszeresen fenntartó inhalációs készítményt.

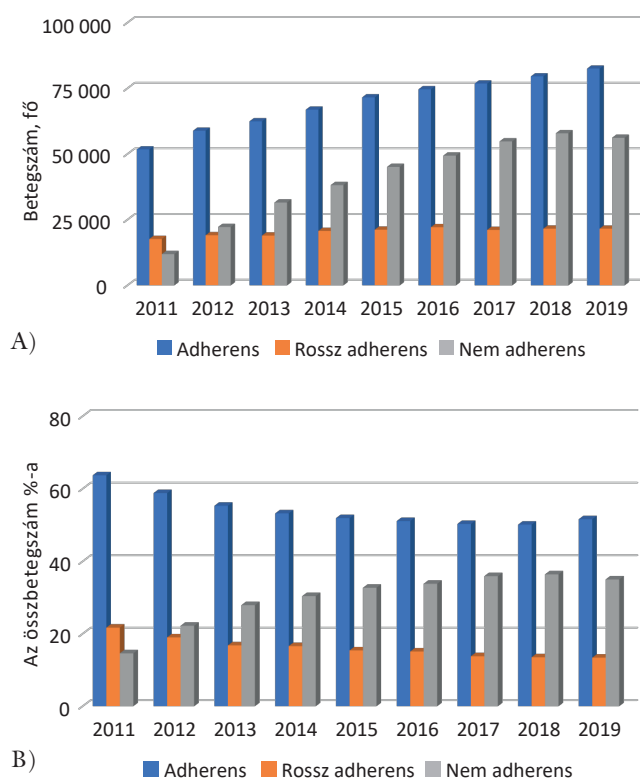
A COPD fenntartó inhalációs kezelésére vonatkozó irányelvek változásának megfelelően [1, 10] a 2011 és 2019 közötti időszakban a LAMA-, LABA- és ICS/LABA kezelésben részesülő betegek aránya fokozatosan csökkent, míg a LABA/LAMA kezelést, illetve az ICS/LABA/LAMA kezelést kiváltók aránya a termékek hazai bevezetését követően (2015-től és 2018-tól) évről évre emelkedett. Érdekes kiemelni, hogy amennyiben egy beteg több hatóanyagcsoportot is kiváltott egy adott évben, akkor minden megfelelő kategóriába besoroltuk.

### A fenntartó inhalációs kezeléssel szembeni adherencia

A betegek fenntartó inhalációs kezeléssel szembeni jó adherenciájának küszöbét az egy évben 180 vagy annál több napra kiváltott terápiában határoztuk meg (2/A és 2/B ábra). A rendszeres fenntartó inhalációs kezelésben részesülők ( $\geq 90$  terápiás vektorral lefedett nappal bíró betegek, 2. táblázat) közül is csak egy részük esett a jó adherenciájú csoportba. Az adatgyűjtés természetéből fakadóan a nem adherens betegek ( $< 90$  napos kezelést kiváltók) száma az obszervációs idő során fokozatosan emelkedett, de figyelemre méltó, hogy azon betegek közül, akik 2011 és 2019 között egy éven belül legalább három alkalommal fenntartó inhalációs kezelést váltottak ki, csak 50% esetben volt jónak mondható az adherencia, és minden harmadik beteg már kevesebb mint 90 napra elegendő gyógyszert váltott ki 2019-ben (nem adherens).

### A retard oralis teofillinkészítményt használók aránya

A retard oralis teofillinkészítményt kiváltók aránya a vizsgált időszakban csökkent (3. táblázat), 2019-ben a számuk (összesen 51 298) még mindig a prevalens



2. ábra

A COPD-s betegek fenntartó inhalációs kezeléssel szembeni adherenciája, a betegek számában (A) és az összes beteg százalékában (B) bemutatva. Az adherens, rossz adherens és nem adherens csoportok aránya egy adott évben a vizsgálati időszak alatt változott ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -próba)

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség

COPD-s betegpopuláció 32%-át tette ki. Kiemelendő, hogy a betegek többsége 90 napnál hosszabb időre elegendő teofillint váltott ki (2019-ben a 71,8%-uk), tehát rendszeres használónak tekinthetők.

## Megbeszélés

A COPD krónikus betegség, melynek kezelésében elsődleges szerepe van a fenntartó inhalációs terápiának, amely a betegek tüneteit és az exacerbációk rizikóját mérsékli, valamint a legújabb adatok alapján a mortalitást is csökkentheti [1]. Ismert, hogy az inhalációs kezeléssel szem-

beni adherencia változó, és ennek javítása az egészségügyi személyzet kiemelt feladata [8]. Vizsgálatunk során a fenntartó inhalációs terápia kiváltása alapján azonosítottuk a 2011 és 2019 közötti hazai COPD-s betegpopulációt, és így első alkalommal való élet-adatok segítségével elemeztük a kezelés alatt álló betegek jellemzőit. Eredményeink azt mutatják, hogy a fenntartó inhalációs kezelést kiváltó COPD-s betegek száma elmarad a tüdőgyógyászati hálózatban regisztrált (az irányelveknek megfelelően diagnosztizált) incidens és prevalens betegek számától. 2019-ben a prevalens betegek többsége 60 év feletti és nő volt. A fenntartó inhalációs terápiával szembeni adherencia 2011 és 2019 között érdemben nem változott, és csak a betegek közel felénél volt jónak mondható, még annak figyelembevételével is, hogy kutatásunkban megengedő definíciót használtunk, és már az évi legalább hathavi fenntartó inhalációs szert kiváltó betegeket is a jó adherenciájú csoportba soroltuk. Minden 4. beteg rendszeresen használt retard orális teofillinkészítményt hörgőtágítóként.

Epidemiológiai tanulmányok szerint a COPD globális prevalenciája folyamatos növekedést mutat. 2019-ben a COPD a 6. legnagyobb betegségterhet jelentette az egészségkárosodással korrigált életévek tekintetében [13]. A betegség prevalenciája egy átfogó közelmúltbeli szisztematikus áttekintés alapján a 30 év feletti felnőtt lakosság körében 10,3%-ra becsülhető [14], ezek alapján a hazai betegek száma 500–600 000 főre tehető, azonban a hazai ambuláns tüdőgyógyászati ellátásban nyilvántartott betegek száma az általunk vizsgált 10 éves periódusban a becsült betegszámnak körülbelül csak a harmada volt (161 327–195 057 fő között változott) [10]. Vizsgálatunkban 2019-ben mintegy 160 000 beteget azonosítottunk: ez 35 000 fővel elmarad a regisztrált betegek számától, ami azt jelenti, hogy 2011 és 2019 között 12 hónap alatt ezek a betegek kevesebb mint 3 adag fenntartó inhalációs terápiát váltottak ki, így a COPD-jük lényegében kezeletlennek tekinthető.

A kezelt COPD-s betegek között több a nő, ami a regisztrált betegeknek leírtakkal egyezik [10], és a nemzetközi irodalomban tapasztaltakkal is egybevág. A Marshall és munkacsoportja által végzett tanulmány alapján az Európai Unió tagállamaiban 2001 és 2019 között a COPD prevalenciája összességében nőtt a nők kö-

3. táblázat | Retard orális teofillinkészítményt kiváltó COPD-s betegek, fő (összes beteg %-a)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	p-Érték
≥90 napra kiváltott terápia	26 194 (32,2)	31 691 (31,6)	34 380 (30,4)	36 477 (29,0)	38 094 (27,6)	38 971 (26,7)	38 286 (25,1)	38 094 (24,0)	36 853 (23,0)	<0,001
<90 napra kiváltott terápia	10 618 (13,1)	12 603 (12,6)	13 363 (11,8)	14 383 (11,4)	15 902 (11,5)	14 908 (10,2)	15 525 (10,2)	15 318 (9,6)	14 445 (9,0)	
Nem váltott ki terápiát	44 496 (54,7)	55 874 (55,8)	65 191 (57,7)	74 911 (59,6)	83 876 (60,8)	92 298 (63,1)	98 901 (64,8)	105 604 (66,4)	108 943 (68,0)	

Az adatokat  $\chi^2$ -próbával elemeztük

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség

rében, míg a férfiaknál csökkent, és egyes országokban a nők prevalenciája már meghaladta a férfiakét [15]. Habár az elmúlt évtizedekben tapasztalt növekvő dohányzási arány összefüggésbe hozható a COPD női gyakoriságának növekedésével, a kapcsolat bonyolultabb lehet, és olyan további tényezőket is magában foglalhat, mint a dohányzásra való eltérő érzékenység, az alacsony jövedelmű országokban a beltéri levegőszennyezésnek való nagyobb kitettség, az anatómiai és hormonális különbségek [16].

2019-ben a legtöbb beteget Budapesten, Pest, Borsod-Abaúj-Zemplén és Szabolcs-Szatmár-Bereg vármegyékben kezelték. Ezek az adatok összecsengenek a Korányi Bulletin ezen évi adataival a regisztrált betegek tekintetében [10]. 2011 és 2019 között a prevalenciaértékek megoszlása szerint Borsod-Abaúj-Zemplén, Zala és Szabolcs-Szatmár-Bereg vármegyékben volt a legnagyobb a kezelt betegek számának növekedése, de minden vármegyében emelkedést észleltünk. Ez és a betegek fiatalabb életkorra való eltolódása is azt mutatja, hogy a COPD felismerése hatékonyabb, és a fenntartó kezelést is egyre nagyobb számú beteg váltja ki.

A fenntartó inhalációs kezelési sémák változása következtében a nemzetközi irányelvben foglaltakat [1]. A hosszú hatású mono-hörgőtágítók, különösen a LABA- és az ICS/LABA kiváltások aránya csökkent, míg a kettős bronchodilatátorok alkalmazása a 2015. évi bevezetést követően folyamatosan növekedett. Az ICS/LABA/LAMA tripla kombinációk csak a megfigyelési időszak végén, 2018 óta érhetők el hazánkban, de a kiváltások gyors emelkedést mutatott, feltételezhetően elsősorban az ICS/LABA használatának csökkenésével párhuzamosan.

A COPD kezelésének alappillére a fenntartó inhalációs terápia, és nagy hangsúlyt kell helyezni a betegek adherenciájára is [17]. Az adherencia mérésére több módszer áll rendelkezésre (kérdőívek, a gyógyszerkiváltások vagy a gyógyszerhasználat mértéke [18]), de a jó adherencia tekintetében nincs egységes definíció. Vizsgálatunk azt mutatta, hogy 2019-ben a COPD-s betegek közül minden harmadik kevesebb mint 3 hónapra vonatkozó fenntartó inhalációs kezelést váltott ki (2. táblázat), és az adherencia csak a betegek közel felében volt jónak mondható az általunk felállított definíció alapján (>180 terápiás vektorral lefedett nap) (2. ábra). Ez hasonló eredmény, mint amit egy korábbi, kis betegszámú (N = 170) hazai tanulmány mutatott kérdőíves módszerrel, amelyben a COPD-s betegek 58%-ában találtak optimális adherenciát [19]. Ezek a szerzők rámutattak arra, hogy rosszabb az adherencia a fiatalabb és a dohányzó betegek esetében, illetve akkor, ha többféle és napi többszöri adagolású gyógyszert kell használni. Mivel ismert, hogy a betegség negatív kimenetelei összefüggnek a fenntartó inhalációs kezeléssel szembeni rosszabb adherencia mértékével [20], ennek javítása a hazai betegek körében is kiemelt fontosságú (például megfelelő indikáció esetén az egy eszközben elérhető kombinációs

készítmények alkalmazásával, a betegoktatással, a dohányzásleszokás támogatásával, a háziorvosok és a tüdőgyógyász szakorvosok közötti szorosabb együttműködéssel). Ebben nyújthat segítséget a hatékony telemedicina lehetőségének jobb kihasználása is.

Habár a kis dózisú orális teofillinkészítmények adása kiegészítő terápiaként kismértékben javítja a spirometriával mérhető FEV<sub>1</sub>- és FVC-értékeket stabil COPD-s betegekben [1], az exacerbációt csökkentő hatásukat nem igazolták [21]. A szűk, a toxikus dózishoz közeli terápiás tartomány és a kedvezőtlen és súlyos mellékhatásprofil miatt a jelenleg érvényben lévő ajánlások sem javasolják alkalmazásukat COPD-ben [1]. Ennek ellenére a vizsgálati időszakban a retard orális teofillint kiváltó COPD-s beteg száma stabil maradt, 2019-ben továbbra is a betegek egynegyede váltott ki rendszeresen ilyen típusú készítményt (>90 nap évi kiváltás). Tekintettel arra, hogy a COPD-s betegeknek gyakoriak a cardiovascularis társbetegségek [22], a teofillin által kiváltott ritmuszavarok rizikója miatt is indokolt e készítmények alkalmazásának visszaszorítása, és a szakmai ajánlásoknak megfelelően az inhalációs kezelés preferált minden betegnél. Adatbázisunkban nem azonosítható, hogy milyen szakterületen dolgozó orvos írta fel az adott gyógyszert, de a teofillinkészítményt felírók között a tüdőgyógyászokon kívül feltehetően a háziorvosok és egyéb szakorvosok is szerepelnek, ezért elengedhetetlen a COPD kezelésének irányelveiről a folyamatos, széles körű szakmai továbbképzés.

Vizsgálatunknak számos limitációja van. A tág prevalens betegkör azonosítására a J44-es kódra felírt fenntartó inhalációs gyógyszerre vonatkozó vénykiváltást használtuk, és feltételeztük, hogy e készítmények felírása csak a COPD diagnózisának verifikálása után történt, és a klinikai diagnózis helyes volt. A NEAK-adatbázisban nem rögzítik a diagnózis alapjául szolgáló spirometriás vizsgálat eredményét, így a diagnózis helyességének ellenőrzésére nincs lehetőség. A betegek inhalációs terápiájára vonatkozó adatokat (hatóanyagcsoport, terápiás lefedettség) a vénykiváltási adatok alapján számoltuk, ami nem biztosítja, hogy a beteg ténylegesen használja-e a készítményt, illetve nem zárható ki, hogy a betegek egyéb (például kórházi kezelés során biztosított) inhalációs szert ezen kívül is használtak.

## Következtetés

Eredményeink alapján megállapítható, hogy az évi minimum 90 napra elegendő fenntartó inhalációs kezelést kiváltó COPD-s betegek száma elmarad a tüdőgyógyászati hálózatban regisztrált COPD-s betegek számától 2011 és 2019 között. 2019-ben a betegek mindössze kétharmada használt rendszeresen fenntartó inhalációs készítményt, és csak a betegek fele esetén volt jó az adherencia, ami hozzájárulhat a betegség okozta nagy arányú hazai halálozáshoz is. A jövőben a terápiára vonatkozó szakmai ajánlások követése, így a retard orális

teofilinkészítmények felírásának visszaszorítása, valamint a fenntartó inhalációs készítmények iránti adherencia javítása elengedhetetlen a betegség kimenetelének javításához.

**Anyagi támogatás:** A cikk megjelenését a Chiesi Hungary Kft. szponzorálta.

**Szerzői munkamegosztás:** A hipotézis kidolgozása: B. M., L. Zs., S. B., V. K. Adatgyűjtés: A. P., K. M., S. B. A kézirat vázlatának elkészítése: L. Zs. Statisztikai elemzés: A. P., K. M. A táblázatok és ábrák készítése: K. M., L. Zs., S. B. A kézirat megszövegezése: B. M., L. Zs., S. B., V. K. A cikk végleges változatát Andriská Péter kivételével (posztumusz szerző) valamennyi szerző elővasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek a cikk megírására vonatkozóan nincs érdekeltsgük.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak a vizsgálati protokoll összeállításáért és az értékes tudományos diszkusszióért az Explore-2 kutatócsoport tagjainak: dr. Baranya Erika, dr. Dombai Brigitta, dr. Nagy Viktória, dr. Polivka Lőrinc, dr. Ruzsics István, dr. Vaskó Attila.

## Irodalom

- [1] Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2023; 61: 2300239.
- [2] Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2015; 373: 111–122.
- [3] Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; 400(10356): 921–972.
- [4] Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015; 20: 1160–1171.
- [5] Bogos K, Berta J, Cselkó Zs, et al. The impact of the COVID–19 epidemic on the course of the most common respiratory diseases. [A COVID–19-járvány hatása a leggyakoribb légzőszervi megbetegedések lefolyására.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 51–56. [Hungarian]
- [6] Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, López-Campos JL, et al. International trends in COPD mortality, 1995–2017. *Eur Respir J.* 2019; 54: 1901791.
- [7] Soriano JB, Alfageme I, Miravitlles M, et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol.* 2021; 57: 61–69.
- [8] Bhattarai B, Walpola R, Mey A, et al. Barriers and strategies for improving medication adherence among people living with COPD: a systematic review. *Respir Care* 2020; 65: 1738–1750.
- [9] Andréka L, Csenteri O, Andréka P, et al. Health status and cardiovascular risk of Roma and non-Roma population in underprivileged settlements. [Egészségi állapot és cardiovascularis kockázat roma és nem roma populációban hátrányos helyzetű településeken.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 792–799. [Hungarian]
- [10] Böszörményi NGy. COPD. [COPD.] *Korányi Bulletin*, 2022; 24–29. [Hungarian]
- [11] Szilasi M, Varga J, Kovács G. Development of outpatient pulmonary rehabilitation in Hungary. [Az ambuláns tüdőgyógyászati rehabilitáció fejlesztése Magyarországon. Finanszírozási szempontok.] *Med Thorac.* 2020; 73: 180–184. [Hungarian]
- [12] Hungarian Central Statistical Office. Available from: <https://www.ksh.hu/?lang=en> [accessed: Febr 1, 2023].
- [13] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1204–1222. Erratum: *Lancet* 2020; 396(10262): 1562.
- [14] Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systemic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10: 447–458.
- [15] Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, et al. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001–2019. *BMC Pulm Med.* 2022; 22: 289.
- [16] Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 1145–1154.
- [17] Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med.* 2014; 9: 60.
- [18] Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2013; 107: 1481–1490.
- [19] Ágh T, Inotai A, Mészáros Á. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; 82: 328–334.
- [20] Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64: 939–943.
- [21] Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with COPD: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320: 1548–1559.
- [22] Bikov A, Horváth A, Tomisa G, et al. Changes in the burden of comorbidities in patients with COPD and asthma – COPD overlap according to the GOLD 2017 recommendations. *Lung* 2018; 196: 591–599.

(Lázár Zsófia dr.,  
Budapest, Tömő u. 25–29., 1083  
e-mail: lazar.zsofia@med.semmelweis-univ.hu)