

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DISERTAČNÍ PRÁCE

Analýza kontextu adherence k léčbě u pacientů  
po transplantaci ledviny

Contextual analysis of medication adherence in patients  
after kidney transplantation

Autorka: Mgr. Barbora Košťálová  
Školitel: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením svého školitele). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Mgr. Barbora Košťálová

Dne

Tato práce vznikla za podpory Specifického vysokoškolského výzkumu (SVV 260 551).

## **Poděkování**

Za odborné vedení děkuji panu doc. Josefu Malému a skvělé konzultantce dr. Kateřině Malé. Z celého srdce děkuji paní profesorce Sylvii Dusilové Sulkové, paní profesorce Sabině De Geest a mojí mamce – třem ženám, které jsou pro mě po pracovní i osobní stránce tou největší inspirací. Děkuji také ostatním členům Katedry sociální a klinické farmacie, Hemodialyzačnímu středisku Fakultní nemocnice Hradec Králové a své rodině.

# OBSAH

ABSTRAKT .....	6
ABSTRACT .....	8
SEZNAM ZKRATEK .....	10
<b>1 ÚVOD .....</b>	<b>11</b>
<b>2 CÍL .....</b>	<b>13</b>
<b>3 TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>14</b>
3.1 KONCEPT ADHERENCE K LÉČBĚ .....	14
3.1.1 Vymezení pojmů .....	14
3.1.2 Prevalence non-adherence k léčbě v oblasti orgánové transplantologie .....	16
3.1.3 Důsledky non-adherence k léčbě v oblasti orgánové transplantologie .....	17
3.2 HODNOCENÍ ADHERENCE K LÉČBĚ .....	17
3.2.1 Výběr vhodné metody na základě mezinárodního konsenzu .....	20
3.2.2 Výběr vhodné metody v oblasti orgánové transplantologie .....	21
3.3 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ADHERENCI K LÉČBĚ .....	23
3.3.1 Behaviorální model .....	23
3.3.2 Sociálně-ekologický model .....	24
3.4 INTERVENCE NA PODPORU ADHERENCE K LÉČBĚ .....	27
3.4.1 Typy intervencí v oblasti orgánové transplantologie .....	27
3.4.2 Dosavadní poznatky o účinnosti intervencí v oblasti orgánové transplantologie .....	29
3.4.3 Zavedení intervencí do klinické praxe .....	35
3.5 ZÁKLADY IMPLEMENTAČNÍ VĚDY .....	36
3.5.1 Klíčové elementy implementační vědy .....	36
3.5.2 Výstupy implementační vědy .....	39
3.5.3 Hodnocení studií pomocí kritérií implementační vědy .....	40
3.5.4 Implementační věda v oblasti adherence k léčbě .....	41
<b>4 PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>42</b>
4.1 ANALÝZA KONTEXTU ADHERENCE K LÉČBĚ PO TRANSPLANTACI LEDVINY V ČESKÉ REPUBLICE .....	42
4.1.1 Cíle průřezové studie .....	49
4.1.2 Metodika .....	49
4.1.3 Výsledky .....	55
4.1.4 Diskuze .....	67

4.2	ANALÝZA INFORMACÍ DŮLEŽITÝCH PRO IMPLEMENTACI INTERVENČÍ NA PODPORU ADHERENCE K LÉČBĚ V TRANSPLANTOLOGII .....	77
4.2.1	<i>Cíl přehledu</i> .....	77
4.2.2	<i>Metodika</i> .....	77
4.2.3	<i>Výsledky</i> .....	79
4.2.4	<i>Diskuze</i> .....	82
<b>5</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>86</b>
<b>6</b>	<b>SEZNAMY TABULEK, GRAFŮ A OBRÁZKŮ</b> .....	<b>91</b>
6.1	SEZNAM TABULEK .....	91
6.2	SEZNAM GRAFŮ .....	91
6.3	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	92
<b>7</b>	<b>PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI</b> .....	<b>93</b>
7.1	PUBLIKACE V ČASOPISE S IMPAKTNÍM FAKTOREM.....	93
7.2	OSTATNÍ PUBLIKACE .....	94
<b>8</b>	<b>PŘEHLED DALŠÍ ODBORNÉ ČINNOSTI</b> .....	<b>95</b>
8.1	ÚSTNÍ SDĚLENÍ.....	95
8.2	POSTEROVÁ SDĚLENÍ.....	98
8.3	ZAPOJENÍ DO PROJEKTŮ .....	100
8.4	DALŠÍ ODBORNÁ ČINNOST.....	101
8.5	PEDAGOGICKÁ ČINNOST .....	102
<b>9</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>103</b>

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

**Autorka:** Mgr. Barbora Košťálová

**Školitel:** doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

**Název práce:** Analýza kontextu adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledviny

**Úvod:** Striktní adherence k imunosupresivní léčbě (IS) je u pacientů po orgánové transplantaci nezbytná z důvodu minimalizace rizika rejekce štěpu. Rostoucí počet randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) ukazuje účinnost intervencí zaměřených na adherenci k léčbě po transplantaci, zavedení těchto intervencí do klinické praxe však zůstává velkou výzvou. Cílem práce bylo analyzovat adherenci k léčbě v kontextu vybraných klinických a behaviorálních parametrů u českých ambulantních pacientů po transplantaci ledviny a posoudit rozsah informací dostupných v RCT k podpoře zavedení účinných intervencí zaměřených na adherenci k léčbě do klinické praxe.

**Metodika:** **1)** Průřezová studie byla provedena v období od dubna do prosince 2019 v Transplantační poradně Fakultní nemocnice Hradec Králové. Osloveni byli všichni dospělí ambulantní pacienti během plánované návštěvy poradny. Data byla získána prostřednictvím pacientem vyplněných dotazníků a revizí zdravotnické dokumentace. Analýza dat zahrnovala: **a)** určení prevalence adherence k IS pomocí českého překladu mezinárodního dotazníku BAASIS<sup>®</sup>; **b)** srovnání různých výpočtů variability koncentrace takrolimu v krvi pomocí modelů regresní analýzy; **c)** zhodnocení změn v adherenci a ve vnímání IS během tříletého období u pacientů, kteří se zároveň zúčastnili předchozí studie v poradně; **d)** analýzu vztahu mezi vnímáním IS a de-novo malignitou nebo fungováním štěpu pomocí generalizovaného lineárního modelu; **e)** zjištění znalosti a míry fotoprotekce; **f)** určení výskytu a identifikace rizikových faktorů rakoviny kůže. **2)** Systematický přehled zahrnoval intervenční RCT, které byly zaměřeny na jakoukoli fázi adherence k léčbě u dospělých pacientů po transplantaci orgánů nebo kmenových buněk a které byly publikovány v období od ledna 2015 do listopadu 2020. Data byla dále získávána z registrů a z použité literatury zahrnutých studií. Informace související s implementací byly vyhodnoceny pomocí modifikovaných Petersových kritérií za použití semaforového systému hodnocení barev.

**Výsledky:** **1)** Do studie bylo zahrnuto všech 410 pacientů evidovaných v poradně. Dotazníkového šetření se zúčastnilo 361 (93 %) z 390 pacientů splňujících vstupní kritéria. **a)** Non-adherence k IS dle BAASIS<sup>®</sup> byla zaznamenána u 137 (38 % z 361) pacientů. Nejproblematičtějším aspektem bylo užívání IS v pravidelném čase. **b)** Takrolimus užívalo

243 (67 %) pacientů. Pacientem reportovaná non-adherence k IS byla spojena s vyšším koeficientem, resp. časově váženým koeficientem variability takrolimu. Zároveň byl nalezen nelineární vztah mezi dávkou a koncentrací takrolimu v krvi, kdy nižší koncentrace byly spojeny s non-adherencí. **c)** Dlouhodobá data o adherenci a vnímání IS byla dostupná u 134 (37 %) pacientů. Zjištěn byl pokles vnímání důležitosti léčby IS, a naopak nárůst obav z IS v čase. **d)** Počáteční vyšší obavy z IS byly spojeny s non-adherencí a s de-novo malignitou, zatímco počáteční větší vnímání důležitosti IS bylo spojeno s průměrně lepší funkcí štěpu. Obě zjištění zůstala signifikantní i po zahrnutí věku do analýzy. **e)** Ze 361 respondentů dotazníkového šetření měla přibližně čtvrtina pacientů bez diagnózy rakoviny kůže a téměř polovina pacientů s touto diagnózou světlý fototyp (I nebo II). Přibližně třetina pacientů uvedla, že se pohybuje téměř každý den na přímém slunci déle než 30 minut. Používání opalovacích krémů uvedlo 239 (66 %) respondentů, nicméně téměř třetina na tuto otázku neodpověděla. **f)** Posttransplantační nádorové onemocnění bylo zaznamenáno u 123 (30 % z 410) pacientů. Nejčastěji se jednalo o kožní nádory. Rizikovým faktorem pro výskyt kožních nádorů bylo užívání cyklosporinu ihned po transplantaci ( $p < 0,05$ ), vyšší věk v době transplantace ( $p < 0,001$ ) a delší doba po transplantaci. Obdobně jako v běžné populaci měl na výskyt kožních nádorů vliv také biologický věk pacienta. **2)** Na základě posouzení názvu a abstraktu 17 004 článků bylo nalezeno 23 RCT, které zahrnovaly 2 339 pacientů ( $n = 19–209$ ). Všechny zahrnuté studie měřily adherenci k léčbě ve fázi zavedení léčby. Nejčastěji reportovaná Petersova kritéria byla studie proveditelnosti (43 %), reprezentativní vzorek populace (17 %) a provedení studie v reálném prostředí (17 %). Nejméně reportovaný byl kontext studie (9 %), dále implementační strategie (4 %) a paralelní zhodnocení procesu (4 %).

**Závěr:** Non-adherence k IS je u pacientů po transplantaci ledviny běžná. K pravidelnému monitoringu adherence mohou zdravotníci využít český překlad dotazníku BAASIS<sup>®</sup>, a to i v kombinaci s výpočtem koeficientu variability koncentrace takrolimu v krvi. V klinické praxi by mělo být uváženo klesající vnímání důležitosti IS na jedné straně a vzrůstající obavy z dlouhodobých důsledků IS na straně druhé. Zároveň je nezbytné klást důraz i na další aspekty postojů pacientů k užívané farmakoterapii včetně mezioborové edukace pacientů ohledně pravidelné fotoprotekce v rámci minimalizace rizika kožních nádorů. K implementaci intervencí na podporu adherence k léčbě však zatím nejsou dostupné dostatečné informace. To brání jejich skutečnému zavedení do běžné transplantační praxe. Integrace principů implementační vědy již na začátku plánování studie může zvýšit tempo zavedení těchto intervencí a tím snížit množství výzkumného odpadu.

**Zkratky:** IS: imunosupresivní léčba; RCT: randomizovaná kontrolovaná studie.

# ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Social and Clinical Pharmacy

**Candidate:** Mgr. Barbora Košťálová

**Supervisor:** doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

**Title:** Contextual analysis of medication adherence in patients after kidney transplantation

**Introduction:** Strict adherence to immunosuppressive medication (IS) is essential for organ transplant patients to minimize the risk of graft rejection. Growing number of randomized controlled trials (RCTs) shows the effectiveness of interventions to enhance medication adherence in transplantation, however, the real-world implementation is still a major challenge. The objective of the thesis was to analyze medication adherence in the context of selected clinical and behavioral aspects in Czech kidney transplant outpatients and to evaluate the range of information available in RCTs to support real-world implementation of adherence-enhancing interventions.

**Methods:** **1)** The cross-sectional study was conducted between April and December 2019 in the Transplant clinic of the University Hospital Hradec Králové. All adult outpatients were approached during their scheduled visit at the clinic. Data was collected via patient-administered questionnaires and the review of medical documentation. Data analysis involved: **a)** prevalence of self-reported adherence to IS measured by the Czech translation of the international BAASIS<sup>®</sup> questionnaire; **b)** the comparison of different calculations of tacrolimus blood concentration's intra-patient variability using regression analysis modelling; **c)** evaluation of changes in adherence and beliefs about IS over the three-year period including patients who participated in the previous study at the clinic; **d)** investigation of relation between beliefs and de-novo malignancy or graft functioning using a generalized linear model; **e)** assessment of patients' awareness and level of photoprotection; **f)** evaluation of skin cancer incidence and related risk factors. **2)** The systematic review included RCTs of interventions that targeted any phase of medication adherence in adult solid organ or allogeneic stem cell transplantation recipients and were published between January 2015 and November 2020. Relevant trial registries as well as traced references backward and citations forward were also identified. Implementation-relevant information was evaluated by adapted versions of Peters' criteria using a stoplight color-rating system.

**Results:** **1)** All 410 patients enrolled in the clinic were included in the study. The questionnaire survey completed 361 (93%) out of 390 addressed patients. **a)** Non-adherence to IS according to BAASIS<sup>®</sup> was recorded in 137 (38% or 361) patients. The most frequent problem was



the wrong timing of IS. **b)** Total of 243 (67%) patients were on tacrolimus-based immunosuppression. Self-reported non-adherence was predicted by higher coefficient of variability, even if time-weighted. A nonlinear relationship between tacrolimus dose and tacrolimus blood concentrations was observed, finding generally lower concentrations for patients admitting non-adherence. **c)** Longitudinal data on adherence and beliefs were available for 134 (37%) patients. Over time, their perceived treatment necessity beliefs of IS decreased, while concerns about taking them increased. **d)** Higher baseline treatment concerns were associated with non-adherence and with de-novo malignancy whereas higher baseline treatment necessity beliefs corresponded with better kidney functioning. Both results remained significant after adjusting for age. **e)** Out of 361 respondents, the bright phototype (I or II) was detected in approximately a quarter of patients without a diagnosis of skin cancer and in almost half of patients with this diagnosis. About a third of patients reported moving in direct sunlight for more than 30 minutes almost every day. The use of sunscreens was reported by 239 (66%) patients, but almost a third did not answer this question. **f)** Posttransplant cancer was reported in 123 (30% of 410) patients. The most common were skin tumors. The risk factors for the occurrence of their occurrence were use of cyclosporine immediately after transplantation ( $p < 0.05$ ), older age at the time of transplantation ( $p < 0.001$ ) and longer time after transplantation. As in the general population, the patient's biological age also affected the incidence of skin tumors. **2)** Screening of 17 004 titles/abstracts resulted in 23 eligible RCTs, including 2 339 patients ( $n = 19-209$ ). All included studies were focused on the implementation phase of medication adherence. The best-reported criteria were feasibility study (43%), representative sample (17%) and conducted in a real-world-setting (17%). Least reported were study context (9%), implementation strategies (4%) and process evaluation (4%).

**Conclusion:** Non-adherence to IS is common in kidney transplant patients. For regular adherence monitoring, the clinicians may use the Czech translation of the BAASIS<sup>®</sup> questionnaire alone or in the combination with the coefficient of variability of tacrolimus concentration. Decreasing treatment necessity beliefs on one hand, and increasing treatment concerns on the other, should be considered in clinical practice. It is also necessary to emphasize other aspects of patients' attitudes toward pharmacotherapy, including interdisciplinary education of patients regarding regular photoprotection in order to minimize the risk of skin tumors. To implement medication adherence enhancing interventions, we do not have sufficient information in the literature. This hinders their translation to real-world transplant settings. Integrating implementation science principles early in the conceptualization of RCTs would fuel real-world-translation, reducing research waste.

**Abbreviations:** IS: immunosuppressive medication, RCTs: randomized-controlled trials.

## SEZNAM ZKRATEK

ABC	Ascertaining Barriers for Compliance
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews
BAASIS-CZ	Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale, česká verze
BMQ-CZ	Beliefs about Medicines Questionnaire
CI	95% confidence interval, 95% konfidenční interval
CV	coefficient of variability
ČR	Česká republika
eGFR	odhadovaná glomerulární filtrace
EMERGE	ESCOMP Medication Adherence Reporting Guideline
ESCOMP	International Society for Medication Adherence
FaF UK	Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova
FNHK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
IF	impaktní faktor
IRODaT	International Registry in Organ Donation and Transplantation
MARS-CZ	Medication Adherence Report Scale, česká verze
MEMS	Medication Event Monitoring System
MeSH	medical subject heading
NCD	necessity-concern differential
OR	odds ratio, poměr šancí
RCT	randomizovaná kontrolovaná studie
RR	risk ratio, poměr rizik
WoS	Web of Science

# 1 ÚVOD

V České republice (ČR) podstoupí ročně transplantaci ledviny přibližně 800 pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin. S výjimkou roku 2020, kdy byl počet transplantací omezen v důsledku pandemie covid-19, je dlouhodobě pozorován vzestupný trend počtu transplantací i re-transplantací. Ledviny jsou také nejdéle a nejčastěji transplantovaným orgánem. [1]

Určitou daní za život s novou ledvinou je doživotní riziko rejekce štěpu. Ztráta funkce transplantované ledviny vede ke zhoršení zdravotního stavu, potřebě re-transplantace či zahájení náhradních eliminačních metod. Zatímco transplantace obvykle navrácí pacienta zpět do plnohodnotného života, případná rejekce štěpu kvalitu života zhoršuje.

Pacienti po jakékoliv orgánové transplantaci jsou tak indikováni k imunosupresivní terapii, kterou užívají po celou dobu funkce transplantovaného orgánu. V současné době jsou dostupná vysoce účinná léčiva, která jsou užívána v různých imunosupresivních režimech a která, pokud jsou užívána správně a pravidelně, úspěšně potlačují riziko rejekce štěpu.

Každodenní pravidelné užívání imunosupresiv a další ko-medikace však může být pro řadu pacientů problematické. Z výzkumu vyplynulo, že je u imunosupresiv vyžadována striktní adherence k léčbě, kdy již i malé odchylky v užívání mohou vést k negativním důsledkům na organismus, na kvalitu života pacienta. [2] Imunosupresiva je také nutné užívat v určitém vztahu k jídlu a v pravidelném čase, což opět zvyšuje nároky na pacienta. Důležitá je proto podpora ze strany rodiny a zdravotníků. Kromě motivace zde hraje velkou roli také edukace pacienta zdravotníky, která musí být srozumitelná a se zpětnou vazbou. V ČR nejsou dostupné dostatečné informace či data o prevalenci adherence k léčbě a o edukaci u této skupiny pacientů.

Při managementu adherence k léčbě je nejprve důležité identifikovat pacienty v riziku non-adherence k léčbě. Nejjednodušší možností je položit pacientovi při každé návštěvě lékaře či lékárny otázky na užívání léčiv nebo mu poskytnout dotazník k vyplnění. U pacientů po orgánových transplantacích mohou lékaři v rámci dispenzární péče zhodnotit koncentrace některých imunosupresiv v krvi pacienta měřených v pravidelných intervalech. Rizikovým pacientům mohou být následně nabídnuty intervence na podporu adherence k léčbě, které by měly odpovídat individuálním potřebám. Zvláštní pozornost je potřeba věnovat handicapovaným osobám s poruchami smyslových orgánů a seniorům. Tyto intervence mají prokázaný pozitivní vliv na adherenci k léčbě, v dostupné literatuře však chybí informace o jejich zavedení do klinické praxe a jejich dlouhodobé udržitelnosti.

Non-adherence pacienta k léčbě představuje v dnešní době celosvětový problém, který lze v různé míře pozorovat u všech nosologických jednotek. Přesto není prozatím v ČR

systematicky řešena. Aktuálně je z veřejného zdravotního pojištění hrazena jedna přímá intervence na podporu adherence k léčbě, a to inhalátor se senzorem, který může lékař specialista od května roku 2021 předepsat pacientům na udržovací léčbě astmatu. V Seznamu zdravotních výkonů Ministerstva zdravotnictví ČR platném k 1. 10. 2021 jsou uvedeny tři výkony, u kterých je zmíněna podpora užívání léčiv: edukace sestrou pro péči v psychiatrii (kód 914, délka 75 min jedenkrát ročně, počet bodů 269,53, pouze ambulantně), reedukace sestrou pro péči v psychiatrii (kód 914, délka 45 min max 6x ročně, počet bodů 161,72, pouze ambulantně) a ověření účinnosti stanoveného plánu racionalizace farmakoterapie pacienta klinickým farmaceutem (kód 006, délka 20 min max dvakrát za jednu hospitalizaci, počet bodů 187,70). Dále jsou uvedeny výkony hrazené všeobecným sestrami nebo lékaři zaměřené na nácvik používání diabetických a inhalačních pomůcek. [3] Problematika adherence k léčbě je součástí pregraduální výuky, a dále specializačního a celoživotního vzdělávání farmaceutů. S ohledem na její význam a celospolečenský dopad by bylo vhodné diskutovat nad dalším posílením hrazených výkonů. V ideálním případě by se měl podpoře adherence k léčbě věnovat každý lékař již při preskripci a každý farmaceut při dispensaci.

Samotnými pacienty a zdravotníky je adherence k léčbě neustále podceňována, což pravděpodobně vede k nedostatečně vyvíjenému tlaku na vyšších úrovních zdravotního systému. Základním předpokladem pro zlepšení této situace je dostatečná znalost kontextu adherence k léčbě v České republice, která by mohla přinést zdravotníkům, výzkumníkům i odborným společnostem jasné argumenty pro diskuzi se zákonodárci a plátcí zdravotní péče.

## 2 CÍL

Cílem teoretické části práce bylo shrnutí aktuálních poznatků o adherenci k léčbě v oblasti orgánové transplantologie. Uvedena je prevalence a prokázané důsledky non-adherence k léčbě, dále metody hodnocení, ovlivňující faktory a intervence na podporu adherence k léčbě. Poslední část se zabývala možným zavedením intervencí do klinické praxe.

Cílem prvního bloku praktické části bylo analyzovat adherenci k léčbě v kontextu vybraných klinických a behaviorálních parametrů v rámci jednoho transplantcentra u ambulantních pacientů po transplantaci ledviny.

Ve druhém bloku praktické části byla zpracována systematická rešerše, jejímž cílem bylo posoudit rozsah informací dostupných v publikovaných randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT), které zahrnovaly dospělé pacienty po transplantaci orgánů nebo kmenových buněk, a to k podpoře zavedení účinných intervencí zaměřených na adherenci k léčbě do klinické praxe.

## 3 TEORETICKÁ ČÁST

### 3.1 KONCEPT ADHERENCE K LÉČBĚ

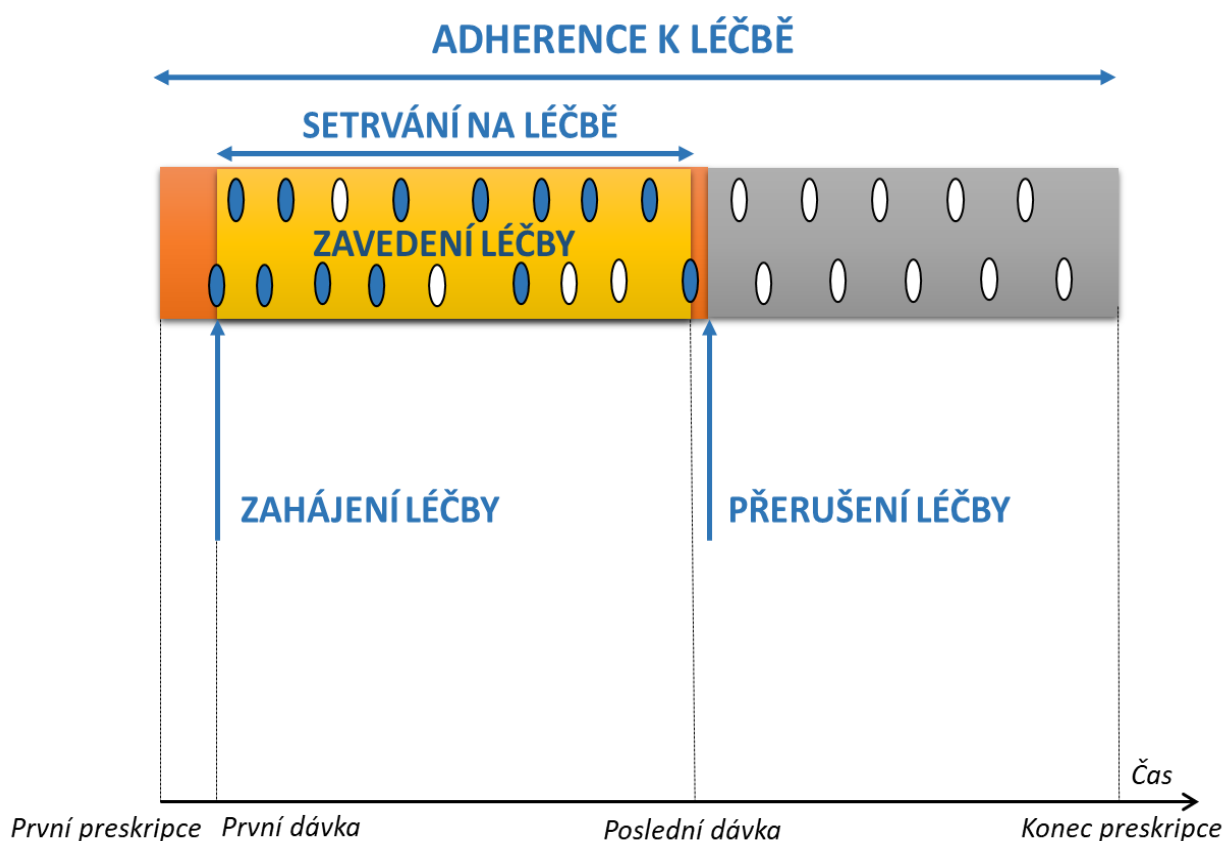
#### 3.1.1 VYMEZENÍ POJMŮ

Podle aktuální definice uznávané mezinárodní společností pro adherenci k léčbě (*International Society for Medication Adherence*, akronym ESPACOMP) je adherence „proces, během něhož pacienti užívají svá léčiva podle předepsaného režimu.“ [4,5] Dle této tzv. *Ascertaining Barriers for Compliance* (ABC) taxonomie se adherence skládá ze tří vzájemně souvisejících fází: *zahájení, zavedení a přerušeni léčby*. [4,5] Opakem adherence je tzv. non-adherence k léčbě.

Adherence k léčbě je důležitá v kontextu každého onemocnění. Jelikož jsou její základní aspekty shodné napříč nosologickými jednotkami i národnostmi, budou v této práci diskutovány obecně a v souladu s nejnovějšími poznatky v této vědecké oblasti. V návaznosti na obecné informace budou podrobněji uvedeny poznatky v oblasti adherence k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích. Transplantace je léčebnou metodou, kdy dochází k přenosu tkání nebo orgánů, které nahradí jejich funkci postiženou úrazem nebo nemocí. [1] U pacientů po orgánové transplantaci se odlišuje adherence k imunosupresivům a adherence ke ko-medikaci, kam patří léčba komorbidit či léčba/prevence nežádoucích účinků užívaných léčiv.

Koncept tzv. ABC taxonomie je uveden v Obrázku 1. *Zahájení léčby* (angl. *initiation*) značí užití první dávky léčiva pacientem a je chápána jako binární proměnná. Protože k prvnímu užití imunosupresiv po orgánové transplantaci obvykle dochází v průběhu hospitalizace po samotném výkonu, je měření *zahájení léčby* relevantní pouze pro nově nasazenou ko-medikaci (např. antibiotika, antihypertenziva). *Zavedení léčby* (angl. *implementation*) je míra, do jaké skutečné užívání léčby pacientem odpovídá předepsanému režimu, od zahájení až do užití poslední dávky. Problémy v *zavedení léčby* mohou představovat pozdní, vynechané, snížené, extra navíc dávky nebo tzv. lékové prázdniny. *Zavedení léčby* tak řeší kromě samotného užívání léčiva i časování, dávkování, odstupy mezi jednotlivými dávkami, vztah k jídlu atd. *Přerušeni léčby* (angl. *discontinuation*) je opět chápáno jako dichotomická proměnná a značí vynechání následující dávky léčiva podle předepsaného režimu, kdy již nejsou žádné další dávky pacientem užity. Vedle adherence k léčbě stojí termín *setrvání na léčbě* (angl. *persistence*), který odráží dobu mezi zahájením léčby a poslední dávkou před ukončením léčby. [4,5,6,7]

Podle mezinárodních standardů (*ESPAComp Medication Adherence Reporting Guideline*, EMERGE) je tzv. ABC taxonomie doporučována ve výzkumu i pro použití v běžné klinické praxi. [8] Na tomto základě vznikla mezinárodní iniciativa, jejíž je naše výzkumná skupina Klinická & sociální farmacie a dějiny farmacie součástí. Jejím cílem je připravit standardizovanou terminologii v národních jazycích a tím pomoci zpřehlednit výzkum v oblasti adherence k léčbě, zvýšit reprodukovatelnost a zlepšit srovnání výsledků jednotlivých studií. Na základě metodiky připravené pro německý a francouzský jazyk Haag et al. [9] byla recentně připravena terminologie v českém jazyce pomocí rešerše české literatury a dotazníkového šetření tzv. delfskou metodou. Výsledky jsou mimo jiné součástí diplomové práce Mgr. Elišky Voříškové s názvem *Konsenzus české terminologie v problematice adherence k léčbě*. [5]



**Obrázek 1 Grafické znázornění tzv. ABC taxonomie [4,5,7]**

I přes snahy posledních let o sjednocení terminologie jsou v praxi stále používána různá synonyma (např. *compliance*), anebo jsou termíny chápány více způsoby. Například Světová zdravotnická organizace definuje adherenci k léčbě jako rozsah, ve kterém chování jednotlivce koresponduje s odsouhlasenými doporučeními zdravotníka, a to nejen v oblasti užívání léčiv, ale také při dodržování pravidel individuálně vhodné diety a/nebo realizování změn v životním stylu. [10] U pacientů po orgánových transplantacích se tak jedná kromě užívání léčiv také o úpravy v jídelníčku, interakční potenciál grapefruitu, fotoprotekci nebo odvykání kouření. [11]

### 3.1.2 PREVALENCE NON-ADHERENCE K LÉČBĚ V OBLASTI ORGÁNOVÉ TRANSPLANTOLOGIE

Recentní systematická rešerše zahrnující pacienty po transplantaci ledviny stanovila široký rozsah prevalence non-adherence k léčbě (36–55 %), [12] nicméně blíže nespécifikovala jednotlivé fáze dle tzv. ABC taxonomie [4] ani zaměření na imunosupresiva/ko-medikaci. Jako hlavní důvod širokého rozmezí byla stanovena právě nejednotnost terminologie.

Zatímco non-adherence k léčbě ve fázi *zahájení léčby* se u chronických onemocnění pohybuje okolo 15 %, žádná data nejsou aktuálně k dispozici u pacientů po transplantaci orgánů. [13] Podle mezinárodní průřezové studie BRIGTH zahrnující 1397 pacientů po transplantaci srdce se ve fázi *zavedení léčby* vyskytovala non-adherence k léčbě u 34,1 % pacientů. [14] Neužití ve smyslu vynechání dávky imunosupresiva bylo zjištěno u 17,4 % pacientů a ke ko-medikaci u 23,9 % pacientů. [15,16] Obdobná prevalence byla zjištěna v další studii zahrnující 238 pacientů po transplantaci jater, srdce a plic. Konkrétněji, non-adherence ve smyslu vynechání dávky imunosupresiva byla zjištěna u 12,7 % vs. chybějící dávky ko-medikace u 27,5 % pacientů. Non-adherence ve smyslu nesprávného časování imunosupresiva byla zjištěna u 20,0 % vs. nesprávného časování ko-medikace u 36,3 % pacientů. [17] *Přerušeni léčby* imunosupresivy se podle BRIGTH studie pohybovalo okolo 0,5 % a ko-medikace u 2,6 % pacientů. [15]

V ČR jsou dostupná data z průřezové studie zahrnující přibližně polovinu pacientů po transplantaci ledviny v Transplantační poradně Fakultní nemocnice Hradec Králové (FNHK). [11,18] V průběhu jednoho roku (březen 2016 až březen 2017) byly s pacienty vedeny strukturované rozhovory a probíhal sběr dat ze zdravotnické dokumentace. K subjektivnímu posouzení adherence k imunosupresivům ve fázi *zavedení léčby* byl použit mezinárodní dotazník validovaný na české prostředí *Medication Adherence Report Scale (MARS-CZ)*. [19, 20] Jako další ukazatel adherence k léčbě byly sbírány koncentrace měřených imunosupresiv v krvi. Data byla hodnocena pomocí deskriptivní statistiky a vybraných korelačních a regresních analýz, včetně metody rozhodovacího stromu. [18] Studie se zúčastnilo 211 pacientů v průměrném věku  $55,0 \pm 12,4$  let a průměrně  $6,6 \pm 5,9$  let po transplantaci ledviny. Maximální počet bodů v hodnocení adherence k léčbě byl zaznamenán u 173 (82,0 %) pacientů. Koncentrace imunosupresiv byly u většiny pacientů ve stanoveném terapeutickém rozmezí, nicméně užívání cyklosporinu bylo spojeno s výrazně vyšším kolísáním koncentrace v krvi ( $p < 0,001$ ). [18]



### 3.1.3 DŮSLEDKY NON-ADHERENCE K LÉČBĚ V OBLASTI ORGÁNOVÉ TRANSPLANTOLOGIE

U pacientů po transplantaci orgánů je vyžadována zejména striktní adherence k imunosupresivům, kde již užití méně než 95 % dávek může vést k negativním dopadům vedoucím až ke ztrátě funkce transplantovaného orgánu. [2]

Non-adherence k imunosupresivům je opakovaně spojována s poklesem funkce transplantovaného orgánu, [21] tvorbou donor-specifických protilátek, [22,23] častějším výskytem pozdní akutní a chronické rejekce štěpu, [21,24,25] vyšší frekvenci selhání štěpu [23,24,26,27] a mortalitou. [24] Díky tomu dochází k častějším a delším hospitalizacím a zvyšují se finanční náklady na zdravotní péči. [26] Aktuálně nejsou k dispozici studie zabývající se dopady non-adherence ke ko-medikaci u transplantovaných pacientů, nicméně lze předpokládat nedosahování cílů léčby obdobně jako při neužívání těchto léčiv mimo oblast orgánových transplantací. [7,10]

## 3.2 HODNOCENÍ ADHERENCE K LÉČBĚ

V současnosti neexistuje optimální metoda, která by spolehlivě stanovila míru adherence k léčbě a zároveň nezatížila měření chybami. Základní dělení dle Světové zdravotnické organizace zahrnuje metody subjektivní (např. dotazníková šetření), objektivní (např. elektronické monitorování užití léčiva) a biochemické (např. monitoring koncentrace léčiva v krvi). [10] Výhody a limity jednotlivých způsobů měření jsou podrobněji popsány v diplomové práci autorky. [11]

Při výběru konkrétní metody hodnocení adherence k léčbě by mělo být zváženo pět základních aspektů: [6,28]

- fáze adherence k léčbě dle tzv. ABC taxonomie,
- kontext použití (klinické hodnocení vs. rutinní klinická praxe),
- účel použití (pozorovací vs. intervenční),
- spolehlivost a obsáhlost naměřených údajů,
- preference pacientů.

### Fáze adherence k léčbě dle tzv. ABC taxonomie

Detailní přehled metod hodnocení adherence k léčbě rozdělených podle jednotlivých fází byl recentně publikován Eliasson et al. [29] Tato práce navazuje na tzv. ABC taxonomii a doporučení EMERGE. [4,8] Základní výsledky přehledu jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1 Metody hodnocení adherence k léčbě v kontextu tzv. ABC taxonomie [29]

Metoda měření	Příklad	Zahájení léčby	Zavedení léčby	Přerušení léčby
<b>Přímé pozorování</b>	Užití léčiva pacientem před zdravotníkem	✓✓	✓✓	✓✓
<b>Počítání tablet</b>	Počet neužitých tablet v balení od posledního výdeje	X	✓ Možné zkreslení ( <i>social desirability bias</i> )	X
<b>Výpověď pacienta</b>	Pacientem vyplněný dotazník, např. <i>Medication Adherence Report Scale</i> ®	✓ Možné zkreslení ( <i>social desirability bias</i> )	✓ Možné zkreslení ( <i>recall bias</i> )	✓ Možné zkreslení ( <i>social desirability bias</i> )
<b>Monitoring koncentrace léčiva nebo metabolitu</b>	Výpočet kolísání koncentrace léčiva nebo jeho metabolitu, např. <i>coefficient of variability</i>	X	(✓) Možné zkreslení ( <i>white coat adherence bias</i> )	X
<b>Elektronické monitorování</b>	Lékovka s čipem zaznamenávajícím otevření, např. <i>Medication Event Monitoring System</i> ®	✓✓ Vyžaduje zaškolení pacienta	✓✓	✓✓
<b>Digitální tableta</b>	Spolknutelný senzor, který lze sledovat i po užití, např. <i>Smart pill</i> ®	✓✓ Vyžaduje zaškolení pacienta	✓✓	✓✓
<b>Záznamy o preskripci nebo výdeji</b>	Výpočet pokrytých dní léčivem nebo poměru potřeby a reálních zásob, např. <i>medication possession ratio</i>	✓ Datum prvního předpisu / vyzvednutí léčiva není zahájení léčby	(✓)	(✓)

## Kontext a účel použití

Na zachycení signálu non-adherence k léčbě v rutinní klinické praxi obvykle postačí pacientem vyplněná dotazníková šetření, která jsou snadno aplikovatelná, levná a jednoduchá na interpretaci či porovnání napříč šetřeními. Hlavní nevýhodou dotazníkových šetření je vysoké riziko zkreslení ze strany respondenta, které vede obvykle k nadhodnocení výsledků. [29]

Naproti tomu hromadná anonymizovaná data získaná z různých registrů, jako jsou např. analýzy záznamů o preskripci (angl. *prescription refill*) nebo výdeji (angl. *pharmacy refill*), poskytují informace o adherenci k léčbě u určité skupiny pacientů. Při testování účinnosti intervencí v klinickém výzkumu jsou upřednostňovány nákladné metody jako elektronické monitorování nebo digitální tablety, které jsou schopné změřit individuální adherenci k léčbě s vysokou přesností. [29] Příkladem elektronického zařízení zaznamenávajícího vyjmutí léčiva z primárního nebo sekundárního obalu je *Medication Event Monitoring System (MEMS®)*. [30]

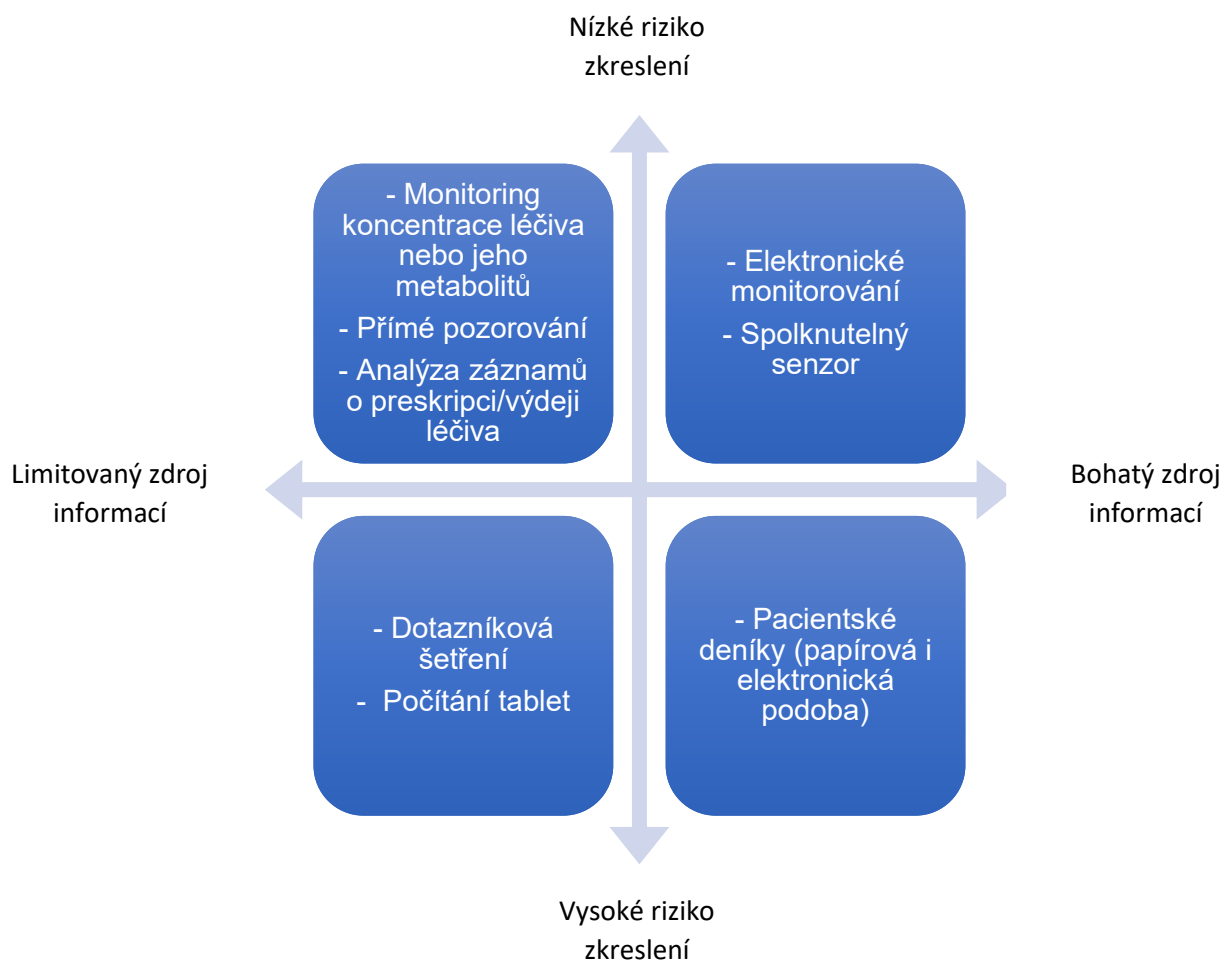
## Spolehlivost a obsáhlost naměřených údajů

Je-li cílem hodnocení adherence k léčbě zachytit jen minimální odchylky v užívání léčiv, je primárním aspektem dostatečná citlivost metody (angl. *sensitivity*). Pro zajištění obdobných výsledků při opakovaném použití je potřeba dostatečná spolehlivost metody (angl. *reliability*). Na Obrázku 2 jsou jednotlivé způsoby měření umístěné podél dvou os: vertikální osa znázorňuje přechod od zkreslenějších ke spolehlivějším metodám a horizontální osa vyjadřuje bohatost údajů. [31]

Dotazníková šetření jsou v kontextu tohoto obrázku chápána jako limitovaný zdroj informací s vysokým rizikem zkreslení. Bohatším zdrojem informací mohou být detailní dotazníková šetření, která buď obsahují otevřené otázky umožňující respondentovi plně se vyjádřit, nebo jsou uskutečněná ve formě strukturovaného rozhovoru. Pro minimalizaci rizika zkreslení výsledků jsou tak jednotlivé dotazníky ověřovány pomocí klíčových indikátorů kvality, jako je validita a spolehlivost. [31] Příkladem bohatého zdroje informací s vysokým rizikem zkreslení jsou pacientské deníky, které jsou oproti dotazníkům časově náročnější a méně porovnatelné.

## Preference pacientů

Jednotlivé metody hodnocení adherence k léčbě se liší v míře zapojení pacientů do samotného průběhu měření. Na jedné straně stojí metody shromažďující anonymizovaná data z různých registrů, u kterých není ani vyžadován souhlas pacienta se vstupem do studie. Na druhé straně mohou být například rozsáhlá dotazníková šetření vnímána některými pacienty jako obtěžující. V současné době je také čím dál více posuzováno etické hledisko hodnocení adherence k léčbě, a to zejména v široce se rozvíjející oblasti spolknutelných senzorů, elektronického monitorování a mobilních aplikací. [29]



**Obrázek 2 Přehled metod používaných k hodnocení adherence k léčbě [31]**

### 3.2.1 VÝBĚR VHODNÉ METODY NA ZÁKLADĚ MEZINÁRODNÍHO KONSENZU

V roce 2019 byl pro přetrvávající nejednotnost a metody první volby byl představen mezinárodní konsenzus hodnocení adherence k léčbě. [32] Pomocí tzv. delfské metody bylo nejprve identifikováno 30 expertů v dané oblasti a na základě rešerše literatury definovány různé metody měření adherence k léčbě. Následovala dvě kola dotazníkových šetření, která byla prostřednictvím e-mailu zaslána všem vybraným expertům s cílem najít potřebný konsenzus. [32]

Jednoduché pacientem vyplněné dotazníky byly dle výsledků šetření nejčastěji hodnoceny jako „celkem přijatelné“ pro měření adherence k léčbě, a to jak v oblasti výzkumu, tak v klinické praxi. Elektronické monitorování pomocí tzv. MEMS® bylo určeno jako optimální metoda pro měření non-adherence k léčbě ve fázi *zavedení léčby*, zejména pro zachycení chybějící dávky, extra dávky nebo nesprávného časování užití léčiva. Analýzy záznamů o preskripci nebo

výdeji byly určeny jako efektivní nástroj pro záchyt non-adherence k léčbě ve fázi *zahájení a přerušeni léčby*, a také pro zjištění pozdního vyzvednutí léčiv vázaných na lékařský předpis. Přímé pozorování pacienta, kterého se nejčastěji využívá v přísně kontrolovaném klinickém výzkumu, bylo doporučovanou metodou k zachycení nesprávného způsobu užití léčiva. V klinické praxi tak může být vhodným nástrojem při prvním podání léčiva přímo před zdravotníkem (např. nácvik inhalační techniky). [32]

### 3.2.2 VÝBĚR VHODNÉ METODY V OBLASTI ORGÁNOVÉ TRANSPLANTOLOGIE

Díky vysoké prevalenci a negativním dopadům non-adherence k léčbě je podle odborné skupiny zabývající se ovlivnitelnými rizikovými faktory u pacientů po transplantaci jater a ledviny (*Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation Group*) doporučován pravidelný management adherence k léčbě, a to po celou dobu funkce transplantovaného orgánu. [33] Za nejvhodnější způsob hodnocení se považuje kombinace objektivních a subjektivních metod. [34]

Příkladem objektivní metody snadno použitelné v oblasti transplantologie je **hodnocení koncentrace imunosupresiva v krvi**. Téměř každý pacient po orgánové imunosupresi užívá alespoň jedno imunosupresivum, u kterého se provádí pravidelný terapeutický monitoring (tj. takrolimus, cyklosporin, sirolimus, everolimus). [35] Tyto hodnoty však odpovídají pouze aktuální koncentraci léčiva v krvi, která může být ovlivněna řadou faktorů a odráží pouze krátké období od užití léčiva. Neposkytuje tak dostatečné informace o problémech se *zavedením léčby* (např. krátkodobé vynechání dávek).

V oblasti výzkumu jsou proto preferovány různé metody výpočtů kolísání koncentrace imunosupresiv v krvi v závislosti na čase (angl. *intra-patient variability*), jako například *Medication Level Variability Index* (MLVI) nebo *Coefficient of Variability* (CV). [31] MLVI se vypočítá jako směrodatná odchylka mezi alespoň třemi měřeními, kde hodnota  $> 2$  je již spojována s negativními zdravotními dopady [36,37]. CV dělí vypočtenou hodnotu MLVI průměrnou koncentrací pacienta, což umožňuje srovnání mezi pacienty s různými cílovými koncentracemi imunosupresiva v krvi. V současné době je výpočet CV preferenční metodou stanovení variability takrolimu v krvi jako možného ukazatele adherence k léčbě. [38] Pro dichotomické rozdělení adherence vs. non-adherence k léčbě se nejčastěji používá hodnota 30 %, kde  $CV > 30 \%$  je opakovaně spojována s negativními zdravotními dopady. [38,39] Tyto jednoduché výpočty jsou snadno použitelné, avšak neodrážejí časté změny dávky a různou dobu mezi měřeními. Novější metody se pokoušejí zpřesnit výpočet kolísání koncentrace právě zahrnutím těchto proměnných do rovnice. [31,29]

Nejpoužívanější subjektivní metodou je **dotazníkové šetření**. Příkladem mezinárodního dotazníku vhodného pro hodnocení adherence k chronické medikaci je již zmíněný MARS-CZ. [19] Tento dotazník byl do českého jazyka přeložen pro pacienty užívající hypolipidemika [20] a následně byl využit také u pacientů po transplantaci ledviny [11,18], kde byla prokázána jeho dostatečná vnitřní spolehlivost (Cronbachovo alpha,  $\alpha = 0,67$ ). [18] Později byla v rámci naší výzkumné skupiny přeložena do češtiny také nejnovější verze dotazníku *Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale* (BAASIS-CZ). [40] Tento dotazník zahrnuje otázky na všechny tři fáze adherence k léčbě dle tzv. ABC taxonomie a je zaměřen přímo na imunosupresiva, u kterých je vyžadováno, kromě samotného užívání, i například přísné dodržování odstupů jednotlivých dávek. [41] V Tabulce 2 je uvedeno základní porovnání obou dotazníků.

**Tabulka 2 Porovnání dotazníku MARS-CZ a BAASIS-CZ [42]**

Fáze adherence k léčbě		MARS-CZ	BAASIS-CZ
Zavedení léčby	Užívání	Občasné zapomenutí. Vynechání dávky.	Vynechání dávky v posledních čtyřech týdnech.
	Časování		Užití více než dvě hodiny před / po obvyklé době v posledních čtyřech týdnech.
	Dávkování	Úprava dávky. Užití méně, než je předepsáno.	Změna dávky v posledních čtyřech týdnech.
Přerušování léčby		Přerušování léčby na nějaký čas.	Přerušování užívání v průběhu posledního roku.
Non-adherence k léčbě		Alespoň jedna odpověď "Nikdy".	Alespoň jedna odpověď "Ano".
BAASIS-CZ: česká verze dotazníku Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale, MARS-CZ: česká verze dotazníku Medication Adherence Report Scale			

### 3.3 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ADHERENCI K LÉČBĚ

Jak již bylo zmíněno, výzkum v oblasti adherence k léčbě i její hodnocení v klinické praxi je komplikováno nejednotným vymezením pojmů a absencí zlatého standardu hodnocení. Adherence k léčbě je tak často pro zjednodušení interpretována jako dichotomická proměnná (adherence vs. non-adherence k léčbě). Díky tomu je možná identifikace pacientů v riziku non-adherence k léčbě, na které mohou být zacíleny potřebné intervence.

Ve skutečnosti se však jedná o kontinuální proměnnou, která se může měnit v čase a je závislá na mnoha faktorech. [4] Jednotlivé faktory mohou mít také odlišný význam mezi jednotlivci či napříč různými léčbami jednoho pacienta. [43] Před samotným zavedením intervencí je důležité tyto rizikové faktory identifikovat a určit jejich relevanci. K tomu byly vytvořeny různé teoretické modely. Mezi nejrozšířenější patří behaviorální a sociálně-ekonomický model.

#### 3.3.1 BEHAVIORÁLNÍ MODEL

Behaviorální modely popisují chování pacienta vzhledem k jeho léčbě. Nejvíce uznávané modely vznikly na University College London ve Velké Británii. Jedná se o *COM-B Model* profesorky zdravotnické psychologie Susan Michie [44] a *Perceptions and Practicalities Approach* profesora behaviorálních věd Roba Horneho. [43] Podle prvního modelu pacientovo chování (angl. *behaviour*) ovlivňuje vzájemně propojený vztah mezi třemi složkami – schopností (angl. *capability*), příležitostí (angl. *opportunity*) a motivací (angl. *motivation*). Každá složka může ovlivňovat chování přímo, navíc různé příležitosti a schopnosti mohou ovlivňovat pacientovu motivaci a tím také měnit jeho chování. [44]

Ve druhém modelu navazuje Horne et al. na svůj přechodí *Necessity-Concerns Framework*, [45, 46] který vychází z předpokladu, že chování jednotlivce vzhledem ke své léčbě je výsledkem jeho vlastního přesvědčení (angl. *beliefs about medicines*). Popisuje tak, jak důležité je, aby pacient věřil v důležitost své léčby (angl. *necessity beliefs*) v poměru k tomu, jaké obavy má z jejich užívání (angl. *concern beliefs*). [45] Pacientovy potřeby a obavy z léčby lze posoudit například pomocí specifické podškály dotazníku *Beliefs about Medicines Questionnaire*, který byl validován také v českém jazyce (BMQ-CZ). [45,47] Ve srovnání s jinými chronickými onemocněními vnímají pacienti po transplantaci ledviny důležitost svých imunosupresiv a uvádějí a relativně vyšší obavy ohledně jejich užívání. [48,49] Obdobná zjištění byla nalezena v naší průřezové studii, kde byl s 211 pacienty po transplantaci ledviny vyplněn dotazník BMQ-CZ formou strukturovaného rozhovoru. Výsledky této studie ukázaly vyšší míru obav z imunosupresiv u pacientů s delší dobou po transplantaci ( $p < 0,05$ ). Vyšší obavy z léčby byly také spojeny s horším vnímáním svého zdravotního stavu a výskytem nežádoucích účinků imunosupresiv ( $p < 0,001$ ). [18] Meta-analýza zahrnující 94 studií

z 18 zemí poukazovala právě na souvislost mezi adherencí k léčbě u chronických onemocnění a individuálním vnímání důležitosti a obav z léčby. [50]

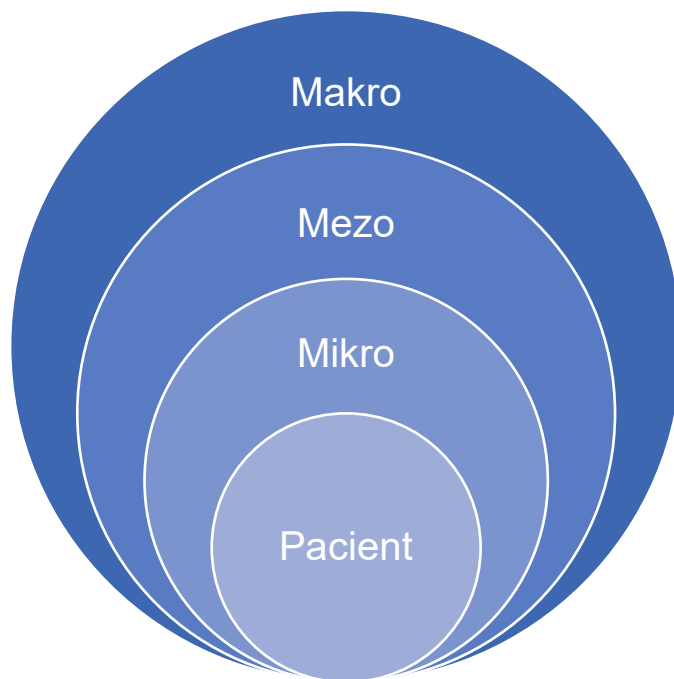
S tím souvisí také jednoduché dělení non-adherence k léčbě na úmyslnou a neúmyslnou. [51] V prvním případě by pacient svá léčiva užívat chtěl, ale není to možné kvůli konkrétním praktickým překážkám (angl. *practical barriers*). Paralelu u COM-B modelu lze nalézt ve schopnostech jednotlivce. U pacientů po orgánových transplantacích se jedná například o zapomínání při komplikovaném dávkovém režimu nebo problémy s jemnou motorikou při manipulaci s hygroskopickou (takrolimus) či malou (prednison) lékovou formou. Ve druhém případě by pacient svá léčiva užívat mohl, ale brání mu v tom jeho vlastní vnímání léčby (angl. *perceptual barriers*). Tato část zhruba odpovídá příležitostem jednotlivce v COM-B modelu. U pacientů po transplantaci jsou například časté obavy z nežádoucích účinků léčby, zejména při terapii kortikosteroidy. [11, 43,44]

### 3.3.2 SOCIÁLNĚ-EKOLOGICKÝ MODEL

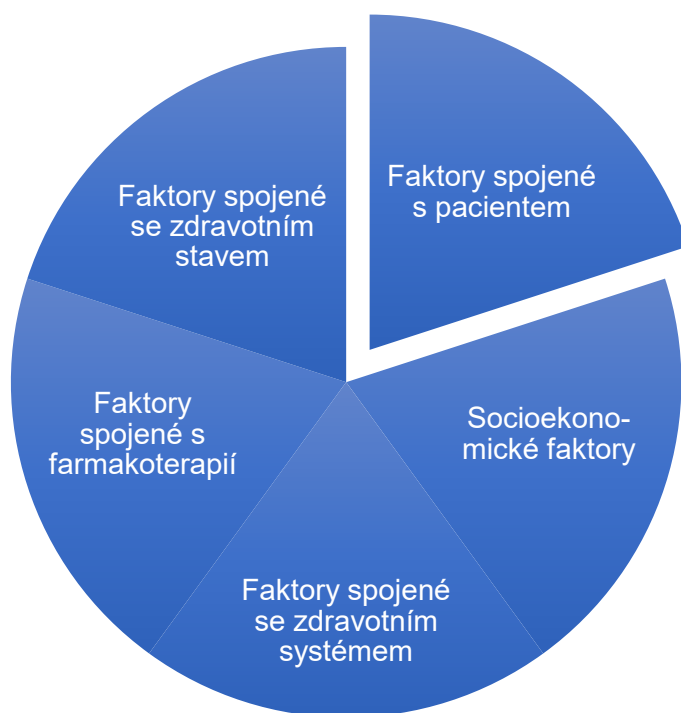
Podle Bronfenbrennerova sociálně-ekologického modelu [ 52 ] jdou faktory ovlivňující adherenci k léčbě nad rámec těch, které se týkají samotného pacienta. Rozděluje tak faktory do více úrovní zdravotního systému, v jejichž středu stojí právě pacient (Obrázek 3). Na *mikro* úrovni na něj působí jeho nejbližší okolí, jakým je jeho zdravotník a rodina, na *mezo* úrovni poskytovatel zdravotní péče nebo organizace zdravotní péče a na *makro* úrovni celkový systém zdravotní péče a národní politika. [14,31] Nejnovější výzkum v této oblasti ukazuje, že patrně největší vliv na adherenci k léčbě mají faktory na *mezo* úrovni, jako je například čas vymezený na konzultaci pacienta se zdravotníkem. [14,52] V rámci jednoho zdravotnického zařízení se však faktory na vyšších úrovních zdravotní péče neliší. [42]

Alternativní model od Světové zdravotnické organizace vymezuje pět základních dimenzí adherence k léčbě (Obrázek 4), [10] který je zároveň detailněji popsán v diplomové práci. [11] V podstatě se však jedná o obdobné determinanty jako v předchozím modelu, pouze v jiném uspořádání.





**Obrázek 3 Sociálně-ekologický model determinant adherence k léčbě [52]**



**Obrázek 4 Pět dimenzí ovlivňujících adherenci k léčbě [10]**

V konečném důsledku není podstatný samotný model, ale uvědomění si víceúrovňové podstaty ovlivňujících faktorů a analyzování adherence k léčbě v kontextu celého zdravotního systému. [14] Současná literatura v oblasti orgánových transplantací se však téměř výlučně zaměřuje pouze na úroveň pacienta. [31] Nalezeny byly jen dvě studie analyzující faktory ovlivňující adherenci k léčbě založené na ekologickém modelu: mezinárodní studie BRIGHT zahrnující pacienty po transplantaci srdce [14] a metodologicky podobná multicentrická studie ADHERE BRAZIL zahrnující pacienty po transplantaci ledviny. [53] V rámci druhé zmíněné studie byla publikována analýza faktorů nezávisle spojených s non-adherencí k imunosupresivům, při které byly zjištěny asociace s faktory na úrovni pacienta i na úrovni zdravotnického systému. [53] Konkrétní výsledky jsou prezentovány jako poměr šancí (angl. *odds ratio*, OR) s odpovídajícím 95% konfidenčním intervalem (angl. *confidence interval*, CI).

#### Úroveň pacienta:

- stabilní partner (OR: 0,75; CI: 0,58–0,97);
- non-adherence k návštěvám lékaře (OR: 2,98; CI: 2,03–4,39);
- non-adherence k doporučením fyzické aktivity (OR: 1,84; CI: 1,38–2,46).

#### Úroveň zdravotnického zařízení:

- spokojenost s organizací návštěvy (OR: 0,54; CI: 0,42–0,71);
- konzultace > 30 minut (OR: 1,60; CI: 1,19–2,14);
- přiměřenost frekvence návštěv (OR: 0,62; CI: 0,43–0,90);
- transplantáční centra s > 500 lůžky (OR: 0,58; CI: 0,46–0,73). [53]

### 3.4 INTERVENCE NA PODPORU ADHERENCE K LÉČBĚ

#### 3.4.1 TYPY INTERVENČÍ V OBLASTI ORGÁNOVÉ TRANSPLANTOLOGIE

Adherence k léčbě není v čase konstantní. Změnu v průběhu času způsobují různé faktory na více úrovních zdravotní péče, které ji mohou ovlivnit negativně (výše zmíněné příčiny non-adherence k léčbě), ale také pozitivně prostřednictvím cílených intervencí. Vzhledem k vysoké prevalenci non-adherence k léčbě a jejím negativním důsledkům u pacientů po transplantaci orgánů, je proto věnována stále větší pozornost intervencím na podporu adherence k léčbě.

Intervence na podporu adherence k léčbě jsou zaměřeny především na pacienty. Cílovou skupinou však může být také zdravotnické zařízení nebo systém zdravotní péče. [54] Tyto intervence lze obecně rozdělit do třech kategorií na edukační neboli kognitivní (zaměřeny na znalosti), konzultační neboli behaviorální (zaměřeny na chování) a psychologické neboli afektivní (zaměřeny na emoce). [54] Konkrétní příklady jsou uvedeny v Tabulce 3, ve které jsou pro přehlednost navíc vyčleněny intervence lékové a finanční. Rozdělení intervencí ani jejich výčet však není definitivní a může docházet k jejich vzájemnému prolínání. [55]

Při plánování intervencí na podporu adherence k léčbě je dále nutné tuto léčbu specifikovat, aby bylo patrné, k čemu se adherence přesně vztahuje. Nejčastěji je v oblasti orgánových transplantací zkoumána adherence k imunosupresivům, protože je jako jediná spojena s lepší funkcí štěpu. Výhodou je také již zmíněné pravidelné monitorování koncentrací některých imunosupresiv v krvi.

Doporučená délka intervencí a jejich účinnost není opět nijak standardizována. Dle některých studií je pozitivním výsledkem změna v tzv. behaviorálních parametrech, kam lze zařadit i samotnou adherenci k léčbě, znalost své léčby, zdravotní gramotnost, postoje k léčbě a kvalitu života. Jiné studie považovaly intervenci za účinnou až při změně v tzv. transplantačních parametrech, jako jsou stabilní funkce štěpu, nižší počet rejekcí a ztrát transplantátu, méně retransplantací a úmrtí. [56] Primární studie testující účinnost jednotlivých intervencí jsou následně shrnovány v přehledech, publikovaných zejména v posledních letech. Tyto přehledy se odlišují výběrem vstupních kritérií a metodikou zpracování dat. [55]

**Tabulka 3 Rozdělení a příklady intervencí na podporu adherence k léčbě [55]**

Typ	Příklad	Výhody	Nevýhody
<b>1. Intervence personální</b>			
<b>Edukační (kognitivní)</b>	Posttransplantační edukace Tištěné materiály Audio-vizuální materiály Edukace rodiny Edukace zdravotníků	Znalost léčby a způsobu užívání léčiv Znalost self-monitoringu Znalost důvodů užívání léčiv Dohledání informací doma Potřebné informace z kvalitních zdrojů	Neporozumění instrukcím Jednotné materiály neodrážející individuální potřeby
<b>Konzultační (behaviorální)</b>	Posttransplantační konzultace Přímý kontakt na zdravotníka Léková kartička Připomínátka* Pořadač (např. dávkovač na léky)	Řešení individuálních bariér Motivace pacienta Podpora samostatnosti Nastavení rutiny v užívání léčiv Podpora self-monitoringu	Strach nebo nechuť spolupracovat Některá léčiva mají být vyjmuta z blistru až těsně před užitím Náročná příprava léčiv do dávkovače Neschopnost nastavení časovače u připomínátek Technologické požadavky připomínátek
<b>Psychologické (afektivní)</b>	Posttransplantační podpora Zahrnutí člena rodiny Pacientská organizace	Začlenění pacienta do týmu Budování důvěry	Strach nebo nechuť spolupracovat Personální náročnost
<b>2. Intervence finanční</b>			
	Plná úhrada léčby Příspěvek na zdravý životní styl**	Snížení finanční zátěže pro pacienta Podpora změn v životním stylu	Etický aspekt při výběru pacientů
<b>3. Intervence lékové</b>			
	Zjednodušení nebo modifikace dávkového schématu	Pacientem odsouhlasené dávkové schéma	Lékové prázdniny při méně častém dávkování Nežádoucí účinky spojené s novým léčebným režimem
* Např. ve formě pravidelných textových zpráv, mobilní aplikace, alarmu na lékovém pořadači aj.			
** Např. na pohybovou aktivitu, na odvykání kouření, na přípravky s vysokým ochranným UV faktorem aj.			

### 3.4.2 DOSAVADNÍ POZNATKY O ÚČINNOSTI INTERVENČÍ V OBLASTI ORGÁNOVÉ TRANSPLANTOLOGIE

Podle systematické rešerše a meta-analýzy publikované v roce 2020 bylo do prosince 2019 uskutečněno 26 RCT testujících intervence na podporu adherence k léčbě u celkem 715 pacientů po orgánových transplantacích. Důležitým výsledkem této meta-analýzy bylo prokázání účinnosti intervencí jako takových. Konkrétně došlo v intervenční skupině ke zlepšení celkové adherence k léčbě (poměr rizik (angl. *risk ratio*, RR): 1,17; CI: 1,07–1,28;  $p=0,0006$ ) a ve fázi *zavedení léčby* k většímu dodržování správných dávek imunosupresiv (RR: 1,21; CI: 1,08–1,36;  $p = 0,001$ ) a jejich časování (RR: 1,16; CI: 1,03–1,29;  $p = 0,01$ ). Vztah s koncentrací imunosupresiva v krvi však nebyl prokázán. Nejvíce účinné byly intervence vedené multidisciplinárním týmem. [57]

Před publikováním této rozsáhlé systematické rešerše, spojené s meta-analýzou, bylo připraveno pro českou odbornou společnost shrnutí poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledviny, srdce, jater, plic nebo kombinace zmíněných orgánů v sekundárních přehledech literatury publikovaných do června 2018. Vyhledávání probíhalo v databázích PubMed, Embase a Cochrane Database of Systematic Reviews za použití klíčových slov „adherence“ nebo „compliance“, „transplant“ a „interven“. Kvalita publikací byla hodnocena nástrojem AMSTAR 2 (angl. *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*). Detailní metodika přehledu je popsána v příslušném článku v časopise *Klinická farmakologie a farmacie*. [55]

Do českého přehledu bylo zahrnuto pět systematických přehledů [54,56,58,59,60], jeden systematický přehled spojený s meta-analýzou [61] a jedno systematické tzv. *scoping review*. [62] Poslední zmíněná rešerše byla zahrnuta z důvodu kvalitně zpracované metodiky rešerše pomocí struktury Arksey a O'Malley a detailně prezentovaných výsledků diskutovaných v širším měřítku, než dovoluje klasický systematický přehled.

První přehled byl publikován v roce 2009 a zahrnoval intervenční studie u všech tehdejších typů orgánových transplantací, tj. ledviny, srdce, plic a jater. [54] Hlavní odlišností ostatních publikací, z nichž tři byly vydány v roce 2015 a tři v roce 2017, byla právě vstupní kritéria. Celkem šest studií zahrnovalo pacienty po transplantaci ledvin, z toho pouze dvě i další orgánové transplantace. V přehledu Marcelino et al. byly analyzovány studie s pacienty po transplantaci srdce nebo srdce a plic [59]. Všechny přehledy obsahovaly studie na dospělých pacientech a čtyři zároveň i na dětech. Charakteristiky jednotlivých přehledů shrnuje Tabulka 4.

Systematické přehledy zahrnovaly různý počet studií (min. 3; max. 41), což po odstranění duplicit představovalo 46 intervenčních primárních studií publikovaných do května 2017.

Stejný počet studií byl nalezen v tzv. *scoping review*. V něm však nebyl uveden přesný seznam těchto studií a jejich výsledky tak nemohly být podrobněji přezkoumány. Ze studií publikovaných v systematických přehledech bylo 26 RCT nebo pseudo-RCT. Hlavní výsledky jednotlivých přehledů a z nich vycházející závěrečná doporučení znázorňuje Tabulka 5.

Zastoupeny byly všechny typy intervencí, často v kombinacích. Účinnost intervencí byla hodnocena různými způsoby, nicméně na příkladu Duncan et al. [56] byly studie rozděleny na ty, které prokazatelně zlepšují transplantační parametry, studie zlepšující behaviorální parametry a studie s neprokázaným účinkem. V daném přehledu nedošlo u zastoupených (pseudo)randomizovaných studií ke zlepšení transplantačních parametrů, nebo tyto parametry nebyly vůbec testovány. Ke statisticky významnému poklesu míry rejekce u intervenční skupiny došlo pouze ve třech nerandomizovaných studiích provedených na malém počtu pacientů, z toho dvě studie byly provedeny na pediatrické populaci. Ke zvýšení adherence k léčbě, zdravotní gramotnosti, kvality života nebo jiných behaviorálních aspektů došlo ve 24 studiích. Žádná z intervencí nebyla prokazatelně účinnější než jiná.

Systematické přehledy byly podle kritérií AMSTAR 2 hodnoceny jako málo (tři studie) nebo velmi málo kvalitní (dvě studie). Výjimku představoval přehled Marcelino et al., [59] který velmi podrobně uvedl strategii vyhledávání a nalezené výsledky. Tato kritéria nesplňovalo ani tzv. *scoping review*, a to právě v bodech, ve kterých se metodologicky lišilo od klasického systematického přehledu. Jednalo se o způsob výběru studií, kdy byla vstupní a vyřazovací kritéria definována post hoc na základě nalezených zdrojů a panelové diskuze a dále v absenci detailního popisu nalezených studií. [56]

**Tabulka 4 Charakteristiky přehledů literatury zabývajících se intervencemi na podporu adherence k léčbě v transplantologii a publikovaných do roku 2017 [55]**

Hlavní autor, rok vydání	Stát	Kvalita dle AMSTAR 2	Metoda rešerše	Doba vyhledávání	Zdroj vyhledávání	Hodnocení rizika zkreslení	Počet zahrnutých studií	Typ zahrnutých studií	Min-max počtu pacientů	Věková skupina pacientů	Transplantovaný orgán
<b>Mathes T, 2017</b>	NĚM	Nízká	PRISMA	do 5/2016	CINAHL, Embase, Medline, PsycINFO	Cochrane risk of bias tool	12	RCT (8), CT (1), kohort (3)	24–1830	A (9); D (2); A/D (1)	L
<b>Duncan S, 2017</b>	USA	Velmi nízká	PRISMA	do 5/2017	PsycINFO, PubMed, ScienceDirect, Scopus	Publikační bias, selekční bias	41	RCT (21), CT (8), kohort (11), další (1)	13–519	A (31); D (10)	L (25); J (8); S (1); P (4); mix. (3)
<b>Zhu Y, 2017</b>	Čína	Velmi nízká	-	do 10/2016	Cochrane, Embase, Google Scholar, Medline	Cochrane risk of bias tool	8	RCT (6), CT (2)	15–130	A (7); D (1)	L
<b>Marcelino CA, 2015</b>	BRA	Vysoká	JBIMASTARI	do 1/2014	CINAHL, Embase, Medline/PubMed, PsycINFO, ScienceDirect, Scopus, Web of Science aj.	JBIMASTARI	3	CT (3)	23–76	A	S (2); S/P (1)
<b>Low JK, 2015</b>	AUS	Nízká	PRISMA	do 11/2013	CINAHL, Embase, Medline/PubMed, PsycINFO, ScienceDirect, Scopus, Web of Science	CONSORT pro RCT, TREND	12	RCT (8); kohort (2); další (2)	5–519	A	L
<b>De Bleser L, 2009</b>	BEL	Nízká	-	do 8/2008	CINAHL, Medline, PsycINFO, Evidence-Based Medicine Reviews	CONSORT pro RCT, Kvalitu hodnotící dotazník dle Forbes A (2002)	12	RCT (5); CT (3); další (4)	18–110	A (8); D (4)	L (7); J (3); S/P (2)
<b>Oberlin SR, 2015</b>	USA	Nelze hodnotit	Arksey a O'Malley	od 2005 do 2015	500 aktivních zdrojů via MNCAT Discovery	Selekční bias	46	-	-	-	L

AUS: Austrálie; BEL: Belgie; BRA: Brazílie; NĚM: Německo, USA: Spojené státy americké, PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis protocols, JBIMASTARI: Joanna Briggs Institute Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument, CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials, TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs, RCT: randomizovaná kontrolovaná studie, CT: kontrolovaná studie, kohort: kohortová studie, A: dospělý, D: dítě, L: ledviny, J: játra, S: srdce, P: plíce

**Tabulka 5 Hlavní výsledky přehledů literatury a z nich vyplývající doporučení [55]**

Hlavní autor, rok vydání	Zhodnocení výsledků rešerše
<p><b>Mathes T, 2017</b></p>	<p><b>Výsledek rešerše</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Všech 11 studií hodnotících edukační a/nebo behaviorální intervence zaznamenáno alespoň mírné zlepšení adherence k léčbě.</li> <li>✓ Všechny studie se statisticky signifikantním zlepšením adherence použily multimodální intervence.</li> <li>✓ Lepší výsledky u studií s individuálním přístupem (např. diskuze bariér konkrétního pacienta) a/nebo s intenzivnějším intervenčním režimem (př. delší interval intervencí, častější schůzky s pacientem).</li> <li>✓ Pouze jedna studie hodnotila připomínátka, ke zlepšení adherence však nedošlo.</li> <li>✓ Žádná studie necílila současně na úmyslnou (např. zpětná vazba) a neúmyslnou (např. připomínátka) non-adherenci k léčbě.</li> <li>✓ Obě studie na dětech vykazovaly statisticky významné zlepšení adherence.</li> <li>✓ Riziko zkreslení bylo u většiny studií vysoké.</li> </ul> <p><b>Závěrečné doporučení</b></p> <p>Multimodální intervence cílené na konkrétního pacienta vykazují slibné výsledky. Jsou potřeba další randomizované kontrolované studie, které by měly být zaměřeny pouze na non-adherentní pacienty.</p>
<p><b>Duncan S, 2017</b></p>	<p><b>Výsledek rešerše</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Z 21 RCT pouze deset studií hodnotilo vliv intervencí na transplantační parametry. U žádné z nich nebyl potvrzen efekt intervencí, i přesto, že u většiny došlo ke zlepšení adherence k terapii (měřeno nepřímými metodami). V jedné studii byl signifikantně zvýšený počet ztrát štěpu v intervenční skupině a dvě studie zaznamenaly vyšší počet závažných vedlejších účinků (úmrť, cerebrovaskulární příhoda) v intervenční skupině.</li> <li>✓ Pouze tři nerandomizované studie (dvě u pediatrické populace) zaznamenaly zlepšení přímých transplantačních parametrů (riziko rejekce štěpu), další studie na dětech měla ambivalentní výsledky.</li> </ul> <p><b>Závěrečné doporučení</b></p> <p>Dosavadní studie zlepšily behaviorální parametry nikoliv transplantační. Intervence je třeba cílit na non-adherentní pacienty a měly by být intenzivní. Adherence by měla být měřena pomocí přímých metod.</p>



<p><b>Zhu Y, 2017</b></p>	<p><b>Výsledek rešerše a meta-analýzy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ V intervenčních skupinách (šest z osmi studií) byla signifikantně vyšší míra adherence než v kontrolní skupině (OR = 2,36, CI 1,22 až 4,58, p = 0,011). Dle citlivostní analýzy se jedná o robustní zjištění.</li> <li>✓ V intervenčních skupinách (tři z osmi studií) bylo signifikantně vyšší skóre adherence než v kontrolní skupině (vážený průměrný rozdíl = 1,71, CI 0,35 až 3,07, p = 0,014). Výsledky jedné studie však velmi ovlivnily celkovou analýzu. Po jejím vyřazení již signifikance nebyla významná.</li> </ul> <p><b>Závěrečné doporučení</b> Intervenční studie na podporu adherence k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledviny jsou obecně účinné.</p>
<p><b>Marcelino CA, 2015</b></p>	<p><b>Výsledek rešerše</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ V první studii bylo zjištěno, že přechod z dávkování 2x denně na jednodenní režim měl pozitivní vliv na adherenci k imunosupresivům.</li> <li>✓ Ve druhé studii nebyl potvrzen rozdíl v adherenci ke spirometrii mezi intervenční skupinou (edukace) a kontrolní skupinou (standardní péče).</li> <li>✓ Ve třetí studii nebyl potvrzen rozdíl v adherenci k léčbě mezi intervenční skupinou (multimodální intervence založené na interaktivních online workshopech) a kontrolní skupinou (standardní péče).</li> </ul> <p><b>Závěrečné doporučení</b> Účinnost intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po transplantaci srdce nebyla potvrzena. Tyto intervence by měly být používány s rozvahou, neboť zvyšují náklady na zdravotní péči. U imunosupresiv by mělo být upřednostňováno dávkování 1x denně (JBI doporučení síla „B“).</p>
<p><b>Low JK, 2015</b></p>	<p><b>Výsledek rešerše</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pozitivní vliv intervencí na adherenci k léčbě byl zaznamenán u pěti studií z 12. Jedna studie použila behaviorální intervence založené na podpoře self-monitoringu a soběstačnosti v přípravě léčiv (dávkovač na léky, připomínátka, tonometr). Ostatní čtyři studie zahrnovaly multimodální intervence zaměřené na chování pacienta, zdravotní gramotnost a emoce. Délka intervencí byla alespoň šest měsíců.</li> <li>✓ Individuální intervence byly účinnější než univerzální, které byly shodné pro všechny pacienty.</li> <li>✓ Multimodální intervence byly účinnější než programy finanční podpory a jednorázová zpětná vazba zdravotní sestrou.</li> <li>✓ Zjednodušení dávkovacího režimu (přechod na 1x denně) dočasně zlepšilo adherenci, nicméně u pacientů s jednodávkovým režimem bylo zaznamenáno více tzv. lékových prázdnin (vynechání léčiva na více než jeden den).</li> <li>✓ Společným znakem většiny úspěšných studií bylo zapojení zdravotní sestry nebo farmaceuta do týmu.</li> </ul> <p><b>Závěrečné doporučení</b> Efektivní intervence cílily na behaviorální aspekty adherence nebo zahrnovaly kombinaci behaviorálních, edukačních a emočních aspektů. Účinnost intervencí může být dále podpořena zahrnutím pacienta do procesu jejich přípravy.</p>

<p><b>De Bleser L, 2009</b></p>	<p><b>Výsledek rešerše</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Zlepšení adherence zaznamenalo pět z 12 studií.</li> <li>✓ Tři studie testovaly edukační/kognitivní intervence. Ke zlepšení adherence k léčbě došlo u jedné studie, ve druhé bylo zaznamenáno nižší kolísání koncentrací takrolimu v plazmě a ve třetí studii se zvýšila znalost léčby, ale adherence nikoliv.</li> <li>✓ Jedna studie testovala behaviorální/konzultační intervence, výsledky jen deskriptivního charakteru.</li> <li>✓ Pět studií testovalo kombinace různých intervencí, z nichž u jedné došlo ke zvýšení adherence k léčbě. Ostatní zaznamenaly jiné pozitivní výsledky jako zvýšení kvality života, snížení deprese a úzkosti nebo zlepšení znalosti o léčivech.</li> </ul> <p><b>Závěrečné doporučení</b></p> <p>U žádné z intervencí nebyla prokázána vyšší účinnost. Nejvíce prospěšný je multidimenzionální a týmový přístup. Intervence by měly být použity v kombinaci. Studie by měly být randomizované, kontrolované a kvalitní (CONSORT kritéria).</p>
<p><b>Oberlin SR, 2015</b></p>	<p><b>Výsledek rešerše</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Žádná intervence není v účinnosti nadřazená jiné.</li> <li>✓ Intervence, které se zdají být účinnější (např. hledání rizikových pacientů, osobní poradce (peer mentor)), byly v transplantačních centrech používány méně často, protože jsou časově a finančně náročnější.</li> <li>✓ Vhodnější jsou intervence multidimenzionální, s častým zapojením pacienta, cílící pouze na pacienty s non-adherencí.</li> </ul> <p><b>Závěrečné doporučení</b></p> <p>Stavět základy důvěry mezi pacientem a zdravotníkem. Začlenit více typů intervencí cílených na konkrétního pacienta. Seskupit pacienty s podobnými potřebami/bariérami. Rozvíjet partnerství založené na spolupráci. Začlenit management lékové adherence do politiky zdravotnického zařízení.</p>
<p>JB1: Joanna Briggs Institute, CI: 95% konfidenční interval, CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials, OR: poměr šancí, RCT: randomizovaná kontrolovaná studie</p>	

### 3.4.3 ZAVEDENÍ INTERVENČÍ DO KLINICKÉ PRAXE

Přes vzrůstající pozornost, která je v posledních letech věnována tvorbě intervencí na podporu adherence k léčbě, stále chybí důkazy o účinnosti těchto intervencí nad rámec klinického výzkumu, stejně jako chybí informace o jejich používání v běžné klinické praxi. Zpoždění v zavedení účinných intervencí je způsobené řadou faktorů, z nichž nejvýraznější je nedostatek prostředků finančních i lidských. Malá přenositelnost již otestovaných intervencí na jiná pracoviště je mimo jiné dána také nedostatkem sdílených informací ze samotných klinických studií. [31]

Tento problém se však netýká pouze transplantovaných pacientů. Již v roce 2011 byla publikována rešerše, ze které vyplynulo, že pouze přibližně 14 % vědeckých poznatků je převedeno do klinické praxe, a to průměrně až za 17 let od jejich vytvoření. [63] Kromě generování obrovského výzkumného odpadu (angl. *research waste*) toto zpoždění brání ve zkvalitnění zdravotní péče, v horším případě pak prodlužuje vystavování pacientů neúčinným či dokonce škodlivým postupům. [31]

Proces ztráty teoretických vědeckých poznatků zavedených do klinické praxe si lze představit jako ubývání vody při průtoku děravým potrubím, kde každá díra v potrubí představuje typ výzkumného odpadu (angl. *leaky research pipeline*). [64] První kategorie výzkumného odpadu vzniká na základě nedostatečně zpracovaných studií, nepublikovaných studií nebo studií s metodickými chybami. Tento problém je v současnosti řešen prostřednictvím různých registračních portálů, které informují o plánovaném a probíhajícím výzkumu (např. PROSPERO pro systematické rešerše a ClinicalTrials.gov pro klinické studie) nebo zapojením do specializovaných mezinárodních multidisciplinárních týmů. Nesprávné interpretaci dat lze zabránit pomocí tzv. *reporting guidelines* (např. PRISMA pro systematické rešerše). [64] Do druhé kategorie vědeckého odpadu patří studie, které měly problém se zavedením do běžné klinické praxe, např. nebyly přijaty zdravotníky nebo nebyly mimo vědecké prostředí udržitelné. Touto problematikou se zabývá nová oblast výzkumu, tzv. implementační věda (angl. *implementation science*). [64]

### 3.5 ZÁKLADY IMPLEMENTAČNÍ VĚDY

Implementační vědu lze definovat jako „vědecké studium metod na podporu integrace výsledků výzkumu a intervencí založených na důkazech do politiky a praxe v oblasti zdravotní péče.“ [65] Jejím cílem je překonat propast mezi kontrolovaným prostředím klinického výzkumu a klinickou praxí v reálném životě. Pomocí teoretických poznatků se snaží podpořit implementaci (1) efektivních intervencí do běžného života.

#### 3.5.1 KLÍČOVÉ ELEMENTY IMPLEMENTAČNÍ VĚDY

Implementace intervencí je možná pouze tehdy, jsou-li dostupné dostatečné *důkazy o jejich účinnosti a bezpečnosti*. [66] Jak je uvedeno na Obrázku 5, nezbytný je *mezioborový přístup a zapojení všech zúčastněných stran* do každé části výzkumného procesu. [67] Tím se zvyšuje pravděpodobnost, že intervence odpovídá potřebám koncových uživatelů. Pacienti a jejich zdravotníci se tak mohou stát součástí týmu a přijmout projekt za svůj vlastní. [64]



**Obrázek 5 Klíčové elementy implementační vědy [64]**

<sup>1</sup> Poznámka: Implementační věda používá termín „implementace“ ve smyslu zavedení intervence do rutinní klinické praxe, který není zaměnitelný s termínem vyjadřujícím implementační fázi adherence k léčbě.

Nedílnou součástí implementační vědy je *analýza kontextu* (angl. *contextual analysis*), jejímž cílem je porozumět všem aspektům daného pracoviště, stejně jako postojům, znalostem a chování všech zúčastněných stran. [64] Kontext je v tomto smyslu chápán jako soubor charakteristik a okolností ovlivňujících danou intervenci i následnou implementaci. [68] Zjednodušeně řečeno, pomocí analýzy kontextu lze zjistit, kde a jak nejlépe zasadit své semínko (tj. intervenci), aby vyrostl zdravý statný strom (tj. účinná a udržitelná intervence).

K popisu kontextu je možné využít observační studie a/nebo různé teoretické modely. Často jsou také využívány smíšené kvalitativní a kvantitativní studie (angl. *mixed method study design*). Sedmnáct různých teoretických modelů bylo porovnáno v tzv. *scoping review* publikovaném v roce 2019. [69] Na základě těchto modelů bylo určeno 12 základních složek kontextu, které byly aplikovány na sociálně-ekonomický model:

#### *Mikro úroveň:*

- pacient – např. osobní preference, očekávání, znalosti, postoje a potřeby.

#### *Mezo úroveň:*

- kultura a klima pracoviště – např. sdílené vize, hodnoty a očekávání;
- připravenost pracoviště na změnu – např. flexibilita, časové vypětí a inovativnost;
- struktura pracoviště – např. organizace práce, komplexnost poskytované péče a počet zaměstnanců na určitý počet pacientů;
- podpora na pracovišti – např. konzultace, kontinuální vzdělávání a dostupnost odborných materiálů.

*Makro úroveň* – např. organizace zdravotní péče, národní politika, legislativa a odborná doporučení.

#### *Nezařazené, resp. ovlivňující více úrovní najednou:*

- sociální vztahy a jejich podpora – např. komunikace, spolupráce a vztahy na pracovišti;
- finanční zdroje – např. systém financování a odměňování;
- vedení – např. vedení na pracovišti;
- časové možnosti;
- zpětná vazba – např. průběžné vyhodnocování různých indikátorů;
- fyzické prostředí – např. vybavení pracoviště a pomůcky pro pacienty. [69]

V identifikovaných teoretických modelech byla nejčastěji zastoupena podpora na pracovišti, finanční zdroje, vedení, sociální vztahy a jejich podpora. [69]

Výsledky analýzy kontextu slouží také k identifikaci účinných strategií pro provádění intervencí a k přizpůsobení měnitelných složek intervence stanovenému cíli. Podle analogie doktora Geoffreyho M. Currana, z amerického Centra pro implementační vědu si pod pojmem intervence představme jednu konkrétní „věc“. *Implementační strategie* jsou pak všechny činnosti, které děláme, abychom pomohli lidem/pracovišti danou „věc“ uskutečnit. (2) Příkladem takové implementační strategie je zaškolení personálu, který bude intervenci provádět.

V běžné klinické praxi se obvykle kombinuje několik implementačních strategií najednou, např. vedle zaškolení personálu mohou být čerpány finanční prostředky na podporu motivace personálu a vytvoření edukačního materiálu. Přehled 73 jednotlivých strategií publikovala v roce 2015 odborná skupina (*Expert Recommendations for Implementing Change*). [70] Výhodou použití implementačních strategií ve výzkumu je možnost přesnějšího testování účinnosti konkrétních strategií a zároveň jednodušší porovnání různých intervencí mezi sebou.

Dalším klíčovým elementem implementační vědy je *duální zaměření studií* nejen na účinnost intervencí, ale také na výstupy implementační vědy. Zatímco studie zaměřené pouze na účinek (angl. *efficacy*) nebo účinnost intervence (angl. *effectiveness*) testují, zda daná „věc“ funguje, studie zaměřené na implementaci se zabývají tím, jak nejlépe lidem/pracovišti pomoci, aby bylo možné danou „věc“ provést. (2) V implementační vědě jsou proto často využívány tzv. hybridní modely studie (angl. *effectiveness-implementation design*). [64] První typ hybridního modelu studie se primárně zaměřuje na testování účinnosti intervence a je využíván především při zavádění zcela nové intervence nebo té, jejíž účinnost ještě nebyla zcela prokázána. Druhý typ hybridního modelu studie je zaměřen stejnou měrou na testování účinnosti a implementace intervence. Obvykle se jedná o navazující výzkum, kdy byl již prokázán účinek intervence na testované parametry. Třetí typ hybridního modelu studie je využíván velmi málo, zaměřuje se primárně na implementaci a lze jej využít u prokazatelně účinných intervencí. Příkladem takové intervence je omezení kouření v rámci kardiovaskulární prevence. [71]

---

<sup>2</sup> Převzato z přednášky doktora Geoffreyho M. Currana, Ph.D. na konferenci ESPACOMP v roce 2019.

### 3.5.2 VÝSTUPY IMPLEMENTAČNÍ VĚDY

Nad rámec typických poznatků klinických studií jsou v kontextu implementační vědy sledovány další výstupy, které podporují zavedení intervencí do běžné klinické praxe. Některé výstupy jsou hodnoceny již při plánování studie, například jestli se koncovým uživatelům zdá intervence jako vhodná. Jiné výstupy jsou sledovány i delší dobu po dokončení studie, například udržitelnost intervence v praxi. [64] Lze opět použít analogii doktora G. M. Currana, implementační výstupy říkají, jak dobře lidé/pracoviště „věc“, tedy danou intervenci, provádí. (3) Základní výstupy implementační vědy jsou seřazeny v čase jejich analýzy na Obrázku 6.

*Přijatelnost intervence* (angl. *acceptability*) je vnímání zúčastněných stran projektu, že jsou schopni danou léčbu, službu, praxi nebo inovaci přijmout. Nejčastěji se hodnotí pomocí dotazníkových šetření vyplněných pacienty a jejich zdravotníky v rámci pilotování projektu. *Vhodnost intervence* (angl. *appropriateness*) je posuzována zvláště pro dané pracoviště, poskytovatele zdravotní péče a pacienty. Jedná se o zjištění kompatibility s běžně zavedeným postupem. V odborné literatuře se termín vhodnosti intervence často překrývá s koncepčně podobným termínem přijatelnosti intervence.

Především na úrovni vedoucího pracovníka zdravotnického zařízení nebo pracoviště, kde má být intervence implementována, je dále zjišťováno *osvojení si intervence* (angl. *adoption*). Jedná se o činnosti vedoucí ke skutečnému použití intervence na daném pracovišti. S podmínkami pro skutečné použití intervence souvisí také *analýza finančních nákladů* (angl. *cost*). Skutečné náklady na zavedení intervence do rutinní praxe závisí na ceně dané intervence, použité implementační strategii a konkrétním místě použití.

*Proveditelnost intervence* (angl. *feasibility*) je definována jako míra, do jaké lze na daném pracovišti úspěšně použít nebo provést intervenci. Zatímco proveditelnost souvisí s vhodností, oba konstrukty jsou koncepčně odlišné. Například program může být kompatibilní s požadavky a očekáváním a tím tak být vhodný pro dané pracoviště, nemusí být však dlouhodobě proveditelný kvůli nedostatku finančních nebo lidských zdrojů.

*Původnost intervence* (angl. *fidelity*) je míra, do jaké byla intervence implementována v původním formátu, tedy tak, jak byla původně zamýšlena. Původnost bývá měřena častěji než ostatní výstupy implementační vědy, a to obvykle porovnáním původní plánované intervence a té, která byla skutečně implementována. Zjišťuje se dodržování protokolu projektu, množství předané intervence a kvalita poskytované služby.

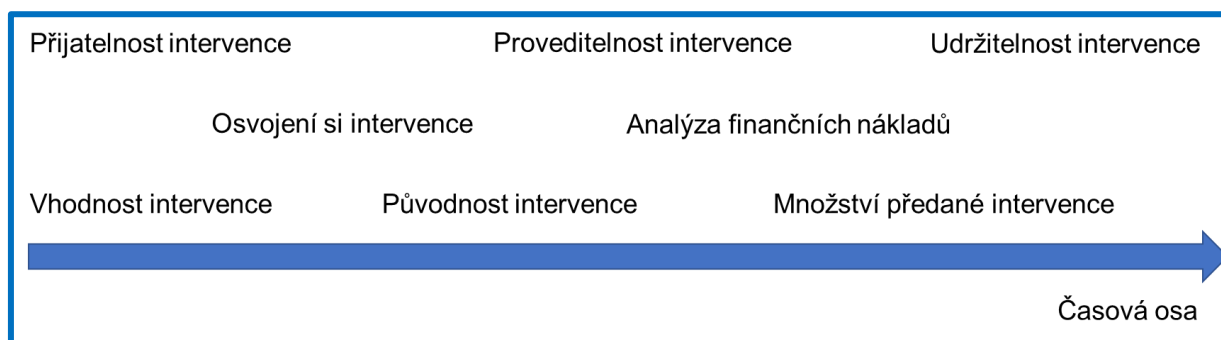
Množství předané intervence hodnotí také další výstup implementační vědy, kterým je *dosah intervence* (angl. *penetration*). Lze ji vypočítat například pomocí počtu zdravotníků, kteří

---

<sup>3</sup> Převzato z přednášky doktora Geoffrey M. Currana, Ph.D. na konferenci ESPACOMP v roce 2019.

poskytují danou intervenci, vydělený celkovým počtem zdravotníků vyškolených v poskytování intervence nebo těch, u nichž se očekává, že ji budou poskytovat.

Posledním výstupem je *udržitelnost intervence* (angl. *sustainability*), kterou lze definovat jako rozsah, ve kterém je nově implementovaná intervence skutečně využívána nebo zavedena na daném pracovišti. Udržitelnost by měla být zjišťována pravidelně a dlouhodobě. Účinná intervence udržitelná v klinické praxi je cílem, kterého se snaží implementační věda dosáhnout. [72,73]



**Obrázek 6 Proximální a distální výstupy implementační vědy [73]**

### 3.5.3 HODNOCENÍ STUDIÍ POMOCÍ KRITÉRIÍ IMPLEMENTAČNÍ VĚDY

Klinické studie mohou být posuzovány v kontextu informací důležitých pro následné zavedení intervencí do běžné rutinní klinické praxe. Tato kritéria implementační vědy připravená Petersem et al. [74] a adaptovaná Zulligovou et al. [75] odrážejí klíčové elementy implementační vědy. Jedná se o kontext, zapojení všech zúčastněných stran, implementační strategie a výstupy implementační vědy. [64,66] Petersova kritéria se rovněž zaměřují na to, zda byla klinická studie provedena v reálném prostředí na dostatečném vzorku populace a zda jí přecházela studie proveditelnosti, která umožňuje doladit intervenční i implementační strategie (pokud jsou použity) pro následné testování. Pro pochopení průběhu implementace je také relevantní hodnocení procesu prováděného souběžně s hodnocením výsledků. [70,76]

Konkrétně bylo definováno deset kritérií:

- *zdravotní a organizační kontext* – ve studii by měla být popsána běžná klinická praxe na daném pracovišti a organizační struktura pracoviště;
- *sociální/ekonomický/politický kontext* – ve studii by měl být popsán systém zdravotní péče včetně úhrad za zdravotní péči, demografické a sociální charakteristiky;
- *zapojení pacientů vč. rodinných příslušníků* – v ideálním případě by se pacienti měli sami podílet na přípravě studie a být součástí jejího vyhodnocení;



- *zapojení dalších relevantních osob* – do každé části procesu by také měli být zahrnuti zdravotníci a vedení pracoviště;
- *reprezentativnost sledované populace* – do studie by měl být zahrnut dostatečně velký soubor pacientů, který se neliší od ostatních pacientů na pracovišti;
- *reálné prostředí* – ve studii by mělo být minimalizováno ovlivnění běžné klinické praxe;
- *studie proveditelnosti* – pilotní studie je nezbytná pro zjištění, zda je intervence správně nastavena, může pomoci odhalit například nepřiměřené nároky na lidské nebo finanční zdroje;
- *implementační strategie* – určení přesných strategií může pomoci porovnat intervence mezi sebou a testovat účinnost konkrétních postupů;
- *paralelní hodnocení procesu a výsledků* – hodnocení průběhu studie umožňuje porozumět tomu, proč intervence selhává nebo funguje a je nezbytné pro následnou reprodukovatelnost v jiném prostředí;
- *Výstupy implementační vědy* – ve studii by měly být předem definovány výstupy, které budou před/v průběhu/po skončení studie hodnoceny. [74,75]

#### 3.5.4 IMPLEMENTAČNÍ VĚDA V OBLASTI ADHERENCE K LÉČBĚ

Zmíněná Petersova kritéria byla použita v přehledu Zulligové et al. publikovaném v roce 2019. [75] Přehled, do kterého byly zahrnuty vysoce kvalitní RCT zabývající se intervencemi na podporu adherence k léčbě u chronicky nemocných pacientů (ne transplantovaných), poukázal na absenci klíčových elementů implementační vědy ve většině klinických studiích. Studie se zabývaly primárně účinností intervencí, ne jejich následnou implementací do klinické praxe. [75]

Vzhledem k prokázaným negativním dopadům non-adherence k imunosupresivům na zdravotní stav po orgánové transplantaci budou i v budoucnu pokračovat snahy o maximální zkvalitnění zdravotní péče u těchto pacientů. Lze proto předpokládat zájem o účinné intervence, které by mohly být jednoduše upraveny pro potřeby konkrétního pracoviště. Klíčové elementy implementace účinných intervencí zaměřených na podporu adherence k léčbě u pacientů po orgánových nebo jiných transplantacích však dosud nebyly analyzovány.

## 4 PRAKTICKÁ ČÁST

### 4.1 ANALÝZA KONTEXTU ADHERENCE K LÉČBĚ PO TRANSPLANTACI LEDVINY V ČESKÉ REPUBLICE

#### Transplantační aktivita v České republice

Transplantační medicína má v ČR dlouholetou tradici. První transplantace ledviny se uskutečnila na Urologické klinice ve FNHK již v roce 1961. [77] První úspěšná transplantace ledviny, po níž pacient žil další tři roky, následovala o pět let později v Institutu klinické a experimentální medicíny. V roce 2003 bylo založeno Koordinační středisko transplantací, které je organizační složkou státu v přímé řídicí působnosti Ministerstva zdravotnictví ČR. Koordinační středisko netransplantuje, ale nezávisle zajišťuje koordinaci odběru orgánů a tkání, alokaci orgánů k transplantaci, vedení a správu různých registrů, jako jsou například čekací listiny aj. Zároveň také koordinuje všechna transplantcentra, která již provádí samotné chirurgické zákroky a v některých případech také zajišťují péči o transplantované pacienty v průběhu hospitalizace a následné dispenzarizace v transplantační poradně/ambulanci. [1]

V současné době je v ČR sedm transplantačních center, a to konkrétně dvě v Praze, dále v Plzni, Brně, Hradci Králové, Ostravě a Olomouci. V největším transplantcentru, pražském Institutu klinické a experimentální medicíny, jsou transplantovány ledviny, játra, srdce, slinivka břišní, tenké střevo a děloha. V druhém pražském transplantcentru, které je součástí Fakultní nemocnice v Motole, jsou transplantovány plíce, dále ledviny a srdce u pediatrické populace. Transplantcentrum ve Fakultní nemocnici Brno je do počtu zákroků druhé největší a jsou zde prováděny transplantace srdce, jater a ledviny. Ostatní transplantcentra jsou zaměřená výhradně na ledviny. [1]

Ledviny jsou také nejčastěji transplantovaný orgán. V ČR je ročně uskutečněno přes osm set orgánových transplantací, z toho více než polovinu tvoří právě ledviny. Dlouhodobě vzrůstající trend v počtu zákroků (od 595 v roce 2006 k 872 v roce 2019) přerušila pandemická situace způsobená nemocí covid-19. V roce 2020 tak bylo celkově provedeno 765 orgánových transplantací, z toho 443 ledvin, 172 jater, 72 srdcí, 37 pankreatu, 35 plic a jedno tenké střevo. Do finálního počtu je zahrnuto navíc ještě pět transplantací Langerhansových ostrůvků. [1]

U transplantace jater a ledviny se dále rozlišuje typ dárce. V ČR v souladu se zbytkem světa převládají orgány od zemřelého dárce (tzv. kadaverózní), dalším možným donorem je žijící osoba, která může být s pacientem v příbuzenském vztahu. V počtu kadaverózních transplantací ledviny se dlouhodobě pohybujeme celosvětově na prvních příčkách. Nejaktuálnější údaje jsou dostupné pro rok 2018 v mezinárodním registru (angl. *International*

*Registry in Organ Donation and Transplantation*, akronym IRODaT), kde se naše země s počtem 43,45 transplantací ledviny pohybuje na páté příčce v přepočtu na jeden milion obyvatel za Španělskem, Francií, Spojenými státy americkými a Finskem. [78]

### **Péče o pacienty po transplantaci ledviny**

Všichni pacienti po transplantaci ledviny jsou indikováni k imunosupresi po celou dobu funkce štěpu. V současné době jsou rozlišovány tři typy imunosupresivních režimů: indukční, udržovací a antirejekční. Iniciální imunosupresivní terapie je stanovena individuálně již v předtransplantačním období, kdy je pacient zařazován na čekací listinu. V současnosti se do různých udržovacích imunosupresivních režimů mohou kombinovat tato léčiva: inhibitory kalcineurinu (cyklosporin, takrolimus), inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus), mykofenolát (ve formě esteru mofetilu nebo sodné soli), azathioprin a prednison. První volbou udržovací imunosuprese je v souladu s mezinárodními doporučeními trojkombinace takrolimu, mykofenolátu a prednisonu. [35]

Co se týká následné zdravotní péče o transplantované pacienty, každý pacient je po propuštění z nemocnice dispenzarizován v transplantační poradně/ambulanci, kam dochází na pravidelné kontroly k lékaři specialistovi. Tato ambulance může být součástí transplantcentra, ale může také spadat pod jiné pracoviště přilehlé nemocnice. V průběhu hospitalizace je nastavena již určená imunosupresivní a další terapie. Specifická pro každé transplantcentrum je edukace pacientů stran nové farmakoterapie. V pražském Institutu klinické a experimentální medicíny například pacienti dostávají edukační příručku. V průběhu hospitalizace pacienty dále edukuje koordinátorka péče o pacienty po transplantaci ledviny, která je následně dostupná na telefonu pro jakékoliv dotazy. [79]

### **Transplantace ledviny v Hradci Králové**

Mezioborové transplantační centrum FNHK funguje samostatně od roku 2017. Předtím bylo transplantcentrum dlouhé roky součástí Urologické kliniky. Jak již bylo zmíněno, jeho činnost je zaměřena na transplantace ledviny a tuto péči poskytuje pro pacienty Královéhradeckého a Pardubického kraje a pro region České Lípy. Ročně je zde transplantováno přibližně 30 pacientů. Například v roce 2018 se jednalo o 36 transplantací ledviny, z toho jedna od žijícího dárce, v roce 2019 o 32 transplantací, z nichž dvě byly od žijícího dárce a v roce 2020 bylo provedeno celkem 27 transplantací, z nichž jedna byla od žijícího dárce. [1] Specifickým zaměřením jsou transplantace ledviny u pacientů s anomáliemi dolních cest močových, a to díky spolupráci s urologickým pracovištěm. Dalšími hlavními subjekty zapojenými do transplantačního programu je Hemodialyzační středisko, oddělení cévní chirurgie Chirurgické kliniky a 3. interní gerontometabolická klinika FNHK. [80]

Po propuštění z nemocnice probíhá ambulantní sledování pacienta v Transplantační poradně Hemodialyzačního střediska FNHK. Četnost návštěv časně po transplantaci je jedenkrát týdně. Tento interval se postupně prodlužuje až na tři měsíce, pokud je nekomplikovaný průběh a funkce transplantované ledviny stabilní. Na každé návštěvě je kontrolována její funkce, měří se koncentrace imunosupresiv v krvi a řeší se komplikace spojené s dalšími onemocněními pacienta. K tomu jsou individuálně řešeny doplňkové kontroly u dalších lékařů specialistů. Nejméně jednou ročně je vyžadováno rentgenové vyšetření srdce a plic, vyšetření stolice na skryté krvácení, ultrazvukové vyšetření břicha a ledvin atd. U žen jsou doporučovány pravidelné návštěvy gynekologa a mamografie. [80]

V roce 2016 začala spolupráce Hemodialyzačního střediska FNHK s Katedrou sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy (FaF UK) s cílem optimalizovat adherenci k léčbě u pacientů po transplantaci ledviny. Adherence k léčbě byla do té doby řešena prostřednictvím náhodných otázek lékařů specialistů směrem k pacientovi na užívání jeho léčiv a dále pomocí pravidelného sledování koncentrace takrolimu, cyklosporinu, sirolimu a everolimu v krvi.

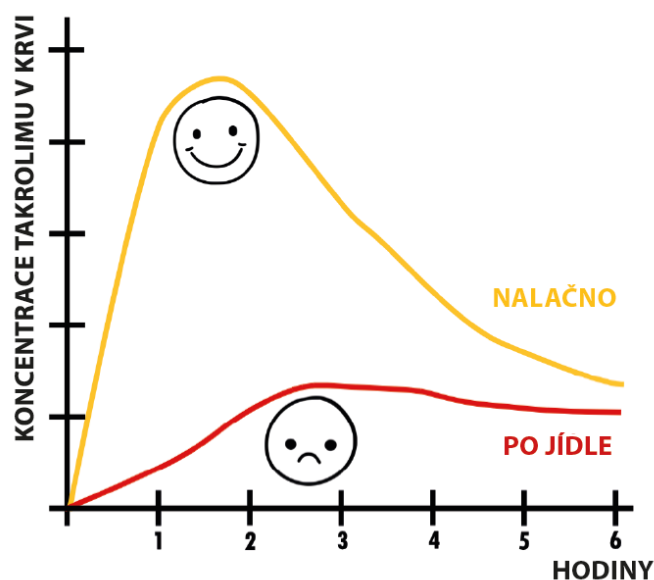
Prvním společným výstupem obou pracovišť byla průřezová studie již zmíněná v kapitolách *3.1.2 Prevalence non-adherence k léčbě v oblasti orgánové transplantologie* a *3.3.1 Behaviorální model*. V rámci této studie bylo uskutečněno 211 strukturovaných rozhovorů pregraduálního studenta FaF UK s pacientem, při kterých byly zaznamenány odchylky v adherenci k léčbě u 18 % pacientů. Častěji byly zjištěny nedostatky ve způsobu užívání imunosupresiv, například takrolimus užívalo pravidelně dle platného souhrnu údajů o přípravku nalačno pouze 35 % pacientů a prednison po jídle 80 % pacientů. Další nedostatky byly zjištěny v oblasti self-managementu, kde se jednalo zejména o fotoprotekci. [11,18]

Na základě této studie vznikla iniciativa podpořit adherenci k léčbě u pacientů po transplantaci ledviny dispenzarizovaných v Transplantační poradně FNHK. Jedním z výstupů byla navazující průřezová studie zahrnující všechny pacienty v poradně. Druhým hlavním výstupem této spolupráce byla edukační knížka pro pacienty publikovaná v roce 2021, která obsahuje informace o správném užívání imunosupresiv a prevenci dlouhodobých důsledků imunosuprese.

## Světlem léků po transplantaci – kniha pro pacienty

Tato publikace vznikla ve spolupráci s Hemodialyzačním střediskem FNHK a týmem lékařů, zdravotních sester, koordinátorek programu transplantací a pacientské organizace Sdružení Alžběta. První vydání bylo publikováno v roce 2021 v nákladu 1000 výtisků. [80,81,82] Knižka je dostupná všem pacientům po transplantaci ledviny, kteří jsou dispenzarizováni v Transplantační poradně FNHK a je ušita přímo na míru uvedeného pracoviště.

Obsah knihy byl zvolen na základě rozhovorů se zdravotníky a pacienty. Informace v ní obsažené jsou čerpány z objektivních dat a zkušeností zdravotníků. V kapitole *Léky po transplantaci* je nejvíce prostoru věnováno imunosupresivní léčbě. Jsou zde vysvětleny důvody, proč je nutné imunosupresiva po transplantaci užívat, jak přesně v těle fungují a jak se monitoruje jejich účinek. Například Obrázek 7 doplňuje na přání pacientské organizace text o důležitosti užívání kapslí takrolimu nalačno.



Obrázek 7 Rozdíl koncentrace takrolimu v krvi při užití nalačno a po jídle [80]

V průběhu rozhovorů s pacienty byla často patrná nejistota, proč někdo užívá jiné imunosupresivum než daný pacient anebo proč jej užívá v jiné dávce. Proto byla část této kapitoly věnovaná popisu různých imunosupresivních režimů a upravování dávek léčiv na základě individuálních potřeb každého pacienta. Pro každé imunosupresivum byl dále uveden krátký přehled nejdůležitějších informací o tom, jak jej správně užívat, v jakém vztahu k jídlu a v jaké denní době.

Tato kapitola pokračovala souhrnem nejčastějších nežádoucích účinků imunosupresiv, a to s vysvětlením, proč je dobré, aby o nich byl pacient poučen a měl přehled o tom, jak je

řešit. Pacient byl opakovaně podporován v komunikaci se svými zdravotníky, zejména pak s ošetřujícím nefrologem, který by měl být o jakémkoliv podezření na nežádoucí účinek léčiva upozorněn. Snahou bylo vysvětlit základní podstatu možných nežádoucích účinků a zpřehlednit tak informace dostupné v příbalových letácích imunosupresiv. Pro mnoho pacientů mohou být podrobné informace uvedené v těchto oficiálních dokumentech zdrojem obav a vést až k non-adherenci k léčbě. V této části bylo kromě základního vysvětlení příčiny možného vzniku vybraných onemocnění i informace, jak daný symptom rozpoznat, kdy ho hlásit lékaři a jaká jsou dostupná preventivní opatření. Například Obrázek 8 shrnuje zásady prevence infekce.

V podkapitole *Interakce imunosupresiv* byla pozornost věnována především volně prodejným léčivým přípravkům, doplňkům stravy a potravě. Pacient byl motivován, aby při zahájení nové léčby požádal svého lékaře nebo lékárníka o dodatečnou kontrolu vhodnosti kombinace se současně užívanými léčivy. Poslední část kapitoly *Léky po transplantaci* byla věnována dalším léčivům, která jsou po transplantaci nejčastěji užívána.

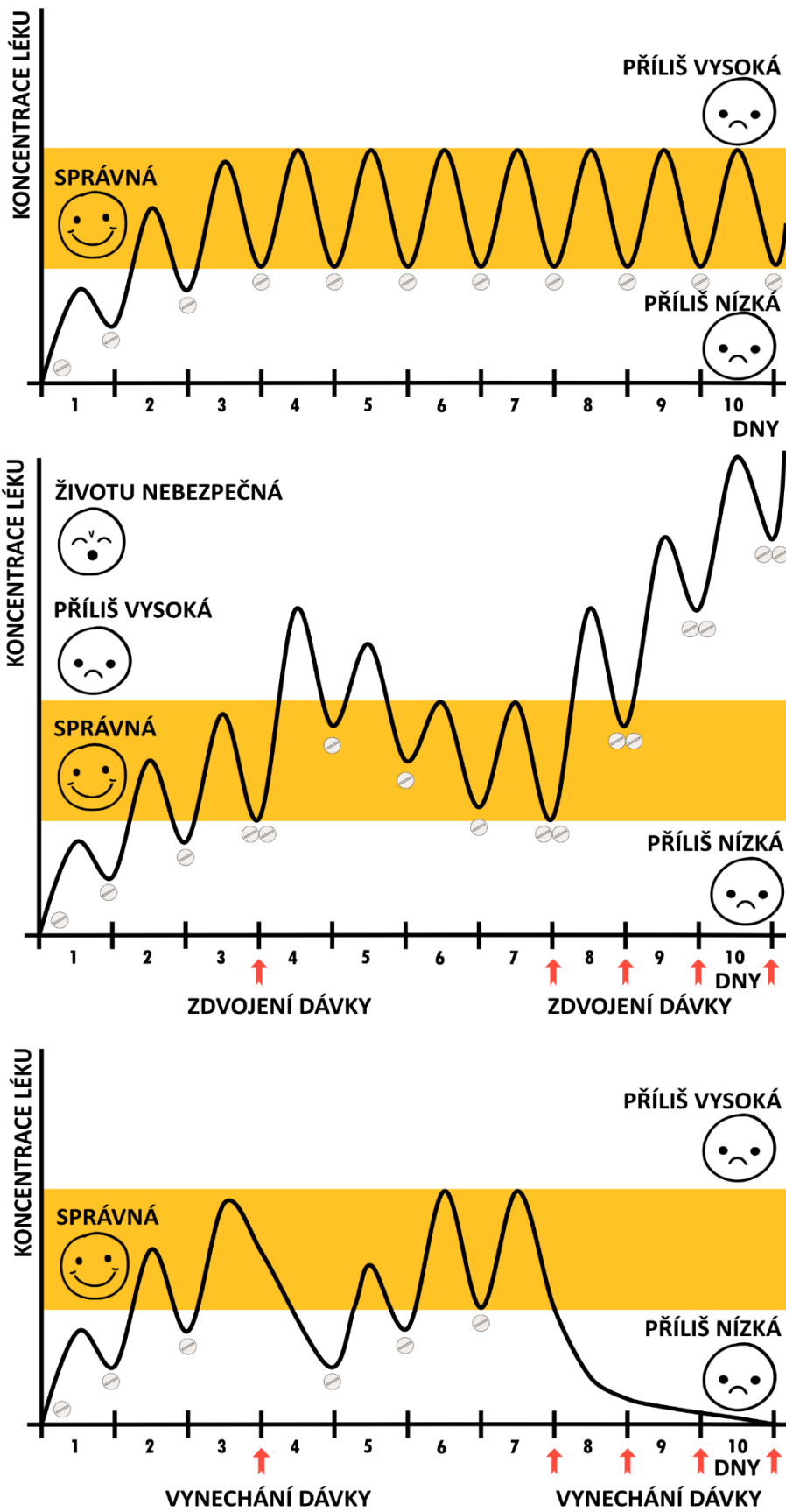
Z rozhovorů s pacienty dále vyplynula potřeba zahrnout do knížky obecné informace o léčivech, receptu, či tipy, jak si usnadnit užívání svých léčiv. Této problematice se věnuje kapitola *Obecně k lékům*. Dále je zde zmíněno, jak se během dne mění koncentrace léčiva v těle, pokud je užíván pravidelně, a jak se mění, pokud je užíván z jakýchkoli důvodů nepravidelně (Obrázek 9). U každého grafu je na vodorovné ose čas ve dnech a na svislé ose koncentrace léčiva v těle. Užití léčiva je v grafech označeno bílou tabletkou. Kolísání koncentrace léčiva v čase je vidět na čáře spojující jednotlivá užití léčiva. Pro účely knížky pro pacienty bylo zvoleno imaginární léčivo, jehož správná dávka je jedna tableta užitá jedenkrát denně. Podkapitola s názvem *Jak si usnadnit užívání svých léků* shrnuje praktické tipy, které mohou pomoci pacientovi užívat léčbu pravidelně podle předepsaného režimu. Zahrnuje například radu nosit u sebe seznam léčiv a denní zásobu, mít přehled a aktivně se zajímat o svou léčbu, domluvit se s lékařem na vlastním denním režimu, vytvořit si rutinu v užívání léčiv, kontrolovat sám sebe a kontrolovat dostatečnou zásobu do další návštěvy lékaře, připomínat si užívání léčiv, pravidelně si připravovat svou léčbu dopředu a psát si poznámky s otázkami.

Součástí knížky jsou také tzv. lékové karty, tedy volně vložené listy s fotografiemi sekundárních obalů a lékových forem imunosupresiv od různých výrobců a v různých silách. Karty mají sloužit jako pomůcka pro edukaci nově transplantovaných pacientů a pacienti si do nich mohou doplnit své poznámky související s jejich léčbou. Knížka také obsahuje slovníček odborných termínů, odkazy na další zajímavé zdroje informací a všechny potřebné kontakty.

## ZÁSADY PREVENCE INFEKCE

JAK SE CHOVAT	 	ČEMU SE VYHNOUT
V RIZIKOVÝCH PROSTORECH POUŽÍVEJTE ROUŠKU	 	ODLOŽTE NÁVŠTĚVY HROMADNÝCH AKCÍ
PŘIJÍMEJTE POUZE ZDRAVÉ NÁVŠTĚVY	 	VYHNĚTE SE KONTAKTU S NEMOCNÝMI
DODRŽUJTE ZÁKLADNÍ HYGIENICKÁ PRAVIDLA	 	VYHNĚTE SE TEPELNĚ NEUPRAVENÉMU MASU
OVOCE A ZELENINU VŽDY OMYJTE A POKUD MOŽNO OLOUPEJTE	 	VYHNĚTE SE PLÍŠŇOVÝM SÝRŮM A UZENINÁM

Obrázek 8 Zásady prevence infekce [80]



Obrázek 9 Znárodnění koncentrace léčiva v krvi, pokud je užíván pravidelně, pokud se dávka občas zdvojí nebo vynechá [80]



#### 4.1.1 CÍLE PRŮŘEZOVÉ STUDIE

- a) Určit prevalenci adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledviny.
- b) Porovnat různé metody výpočtu kolísání koncentrace takrolimu v krvi jako možného ukazatele non-adherence k léčbě a zhodnotit vztah této proměnné s adherencí k léčbě měřenou dotazníkovým šetřením.
- c) Zhodnotit vývoj adherence k léčbě a vývoj ve vnímání imunosupresiv pacientů po transplantaci ledviny v čase.
- d) Analyzovat možný vztah mezi vnímáním imunosupresiv a vybranými negativními důsledky potenciální dlouhodobé nedostatečné či nadměrné imunosuprese.

Součástí průřezové studie byla také data, která byla primárně součástí dvou diplomových prací. Cílem těchto prací bylo:

- e) Určit výskyt kožních nádorů jako možný důsledek dlouhodobé imunosuprese u pacientů po transplantaci ledviny a analyzovat rizikové faktory, které s těmito onemocněními souvisí. [83]
- f) Zjistit znalosti a míru fotoprotekce jako možné prevence rakoviny kůže u pacientů po transplantaci ledviny. [84]

#### 4.1.2 METODIKA

##### Design studie a vstupní kritéria

Tato průřezová studie probíhala od 15. 4. 2019 do 31. 12. 2019 v Transplantační poradně Hemodialyzačního střediska FNHK. Před začátkem sběru dat byla studie schválená Etickou komisí FNHK.

Vstupní kritéria zahrnovala:

- Věk nad 18 let.
- Transplantaci ledviny nejpozději do 24. 4. 2019.
- Alespoň jednu návštěvu poradny v době sběru dat.
- Podpis informovaného souhlasu se vstupem do studie.

Ze studie byli naopak vyřazeni pacienti s výrazně zhoršeným kognitivním nebo zdravotním stavem, který byl takto vyhodnocen zdravotní sestrou poradny.

## Sběr dat

Data byla získána pomocí dotazníkového šetření a ze zdravotnické dokumentace zaznamenané v Nemocničním informačním systému FNHK.

Pacienti, kteří v době sběru dat navštívili transplantační poradnu, byli zdravotní sestrou posouzeni stran zdravotního stavu a následně osloveni ke vstupu do studie. V případě kladné odpovědi pacienti podepsali informovaný souhlas a dostali dotazník, který vyplnili v době mezi odběry krve a kontrolou u lékaře. Dotazníkové šetření obsahovalo otázky zaměřené na:

- *Základní socio-demografické charakteristiky* (pracovní status, nejvyšší dosažené vzdělání).
- *Aktuálně užívaná imunosupresiva* (výběr názvu konkrétního léčivého přípravku z nabídky, doba užívání, způsob užití ve vztahu k jídlu).
- *Sebeposouzení zdravotního stavu* (aktuální stav pomocí pětistupňové škály (výborné až špatné) a stav před rokem pomocí třístupňové škály (lepší, stejné, horší)).
- *Adherenci k léčbě se zaměřením na imunosupresiva* (mezinárodní dotazník BAASIS®). Dotazník je složený z pěti otázek na fázi *zavedení léčby* imunosupresivy v posledních čtyřech týdnech (pravidelné užívání, časování, dávkování), *přerušení léčby* imunosupresivy a *zahájení léčby* konkomitantního léčiva v posledním roce. U každé otázky je možnost odpovědi ano/ne, kdy kladná odpověď znamená non-adherenci k léčbě. V případě kladné odpovědi u otázky na změnu v užívání či časování následuje doplňující otázka na frekvenci. Detailnější popis je uveden v Tabulce 1. Dotazník BAASIS® byl přeložen z anglického do českého jazyka v souladu s doporučeními ISPOR® [85] a pilotován na 20 respondentech.
- *Vnímání imunosupresiv* (specifická podškála mezinárodního dotazníku BMQ-CZ). Dotazník obsahuje jedenáct tvrzení, se kterými respondenti vyjadřují míru souhlasu (1 bod = plně nesouhlasím, 5 bodů = plně souhlasím). Pět otázek je zaměřeno na vnímání důležitosti léčby (angl. *necessity*) a šest otázek na obavy (angl. *concern*) z léčby. Z toho je prostým sečtením bodů a vydělením počtem otázek zjištěno skóre (rozmezí 1 až 5) zvláště pro důležitost a obavy z léčby s tím, že vyšší skóre odpovídá silnějšímu vnímání důležitosti léčby a větším obavám z léčby. Odečtením těchto dvou skóre od sebe se získá jeden číselný indikátor, který určuje, jak jednotliví respondenti posuzují své potřeby vzhledem k obavám z léčby (angl. *necessity-concern differential*, NCD®, v rozmezí -4 až 4)).
- *Ochranu před slunečním zářením* (ochranný oděv, četnost používání, výběr a způsob aplikace opalovacích krémů, návštěvy dermatologa).
- *Expozici slunečnímu záření* (četnost pohybu na přímém slunci včetně místa a délky pobytu, využívání umělých zdrojů slunečního záření (např. solárium)).

- *Určení fototypu pacienta* (kombinace otázky na reakci kůže na slunci a obrázku odpovídajícímu čtyřem základním fototypům dle Fitzpatricka, se kterými se setkáváme na území ČR).
- *Doplňující otázky* na zájem o nové informace a zdroje popřípadě odkud pacienti čerpají znalosti o své léčbě.

Ze zdravotnické dokumentace byly sbírány následující parametry:

- *Základní demografické údaje* (věk a pohlaví pacienta).
- *Rodinná anamnéza* sledována u nejbližší pokrevní rodiny (rodiče, sourozenci a děti). Zjišťované bylo onemocnění ledvin, kardiovaskulárního systému a výskyt nádorů.
- *Příčina selhání ledvin* (základní onemocnění ledvin, dialyzační léčení).
- *Transplantace ledviny* (datum transplantace, typ transplantace, typ dárce, nástup funkce štěpu, výskyt rejekce).
- *Funkce štěpu* měřená pomocí odhadované glomerulární filtrace (eGFR) vypočtené metodou *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. U každého pacienta bylo získáno šest po sobě jdoucích hodnot z období 24. 1. 2017 do 15. 8. 2019 v závislosti na frekvenci návštěv transplantační poradny.
- *Celkový počet užívaných léčiv* počítaný pro každou sílu léčivého přípravku zvlášť.
- *Imunosuprese*, která byla užívána v době sběru dat; dále údaje o případné indukční či antirejekční imunosupresi a iniciální udržovací imunosupresi nastavené ihned po transplantaci.
- *Koncentrace hlavního imunosupresiva v krvi*. Zaznamenána byla dávka léčiva, název léčivého přípravku, datum měření a údolní koncentrace. U každého pacienta bylo získáno až sedm po sobě jdoucích hodnot. Nestandardní situace, jako například změna imunosupresiva, konkomitantní užívání potenciálně interagujícího léčiva nebo nesprávné užití imunosupresiva těsně před odběrem bylo doplněno do poznámky.
- *Výskyt nádorového onemocnění* před a po transplantaci se zaměřením na kožní nádory.
- *Další klinické údaje* (např. výskyt nenádorových kožních onemocnění).

## **Analýza dat**

Každý pacient byl při vstupu do studie označen unikátním kódem, díky kterému byly spárovány údaje z dotazníkového šetření a ze zdravotnické dokumentace při zachování anonymity. Získaná data byla přes Microsoft Forms převedena do Microsoft Excel, kde byla zpracována pomocí deskriptivní statistiky. Nominální kategorické proměnné (např. pohlaví) byly prezentovány ve formě absolutní četnosti s uvedením relativní četnosti v závorce (%). Numerické proměnné (např. věk) byly uvedeny ve formě průměru a směrodatné odchylky. Za statisticky významný výsledek byla považována p hodnota  $< 0,05$ . Jednotlivé podstudie byly analyzovány samostatně.

### **a) Prevalence adherence k léčbě po transplantaci ledviny**

Prevalence adherence k léčbě byla hodnocena v souladu s doporučeným postupem autorů mezinárodního dotazníku BAASIS<sup>®</sup>. Adherence k léčbě byla určena dichotomicky (adherence vs. non-adherence k léčbě) sumárně pro všech pět otázek dotazníku a dále pro každou fázi adherence k léčbě zvlášť. Prevalence představuje podíl výskytu daného jevu (non-adherence k léčbě) v určité populaci a v určitém čase. V naší studii byla prevalence vztažena na populaci všech pacientů transplantační poradny k 1. 6. 2019.

### **b) Porovnání různých způsobů výpočtu variability koncentrace takrolimu v krvi ve vztahu k adherenci k léčbě**

Různé způsoby výpočtu variability koncentrace takrolimu v krvi byly analyzovány ve spolupráci s externím statistikem dr. Krisem Denhaerynckem Ph.D., RN ze švýcarské Basilejské univerzity v programu SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) a v programu R 4.0.0. za použití balíčku *Mixed GAM Computation Vehicle*. Do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti, kteří užívali v době sběru dat imunosupresivum takrolimus.

Konkrétní výpočty variability byly vybrány na základě literární rešerše. Jednalo se o výpočty MLVI a CV, které byly blíže popsány v kapitole 3.2.2 *Výběr vhodné metody v oblasti transplantologie*. Tyto jednoduché a používané výpočty byly porovnány s komplexnějšími metodami zahrnujícími další proměnné do rovnice. Jednalo se o časově vážený CV (angl. *time-weighted*), který se vypočítá jako podíl časově vážené směrodatné odchylky a časově váženého průměru koncentrace takrolimu [86] a tzv. *dose-adjusted variability*, který je založen na předpokladu nelineárního vztahu mezi dávkou takrolimu a jeho koncentrací v krvi. [87]

Koncentrace takrolimu v krvi byly modelovány pomocí regresní analýzy, která byla doplněna o odhad standardní chyby zohledňující opakované měření jedné proměnné u jednoho pacienta (angl. *generalized estimated equations*). Jako nezávislá proměnná byla zvolena dávka

takrolimu a non-adherence k léčbě dle dotazníku BAASIS-CZ (analyzována mohla být pouze otázka na užívání a časování imunosupresiva).

### **c) Změny v adhezenci k léčbě a ve vnímání imunosupresiv v průběhu času po transplantaci ledviny**

Změny v adhezenci k léčbě a ve vnímání imunosupresiv v průběhu času byly analyzovány ve spolupráci se statistikem Mgr. Alešem Kuběnou, Ph.D., v programu Wolfram Mathematica 12.0. Do analýzy byly zahrnuti pouze pacienti, kteří se zúčastnili obou studií v Transplantační poradně FNHK, během kterých vyplnili dotazník na vnímání potřeby a obav z imunosupresiv (BMQ-CZ) a adhezenci k léčbě (při prvním měření MARS-CZ, při druhém měření BAASIS-CZ) s maximálně jednou chybějící odpovědí v každém z dotazníků.

U numerických proměnných byly změny mezi dvěma pozorováními u jednoho pacienta testovány pomocí Wilcoxonova párového testu. Rozdíl v opakovaných měřeních byl uveden ve formě krabicového grafu Box-Whisker.

### **d) Vnímání imunosupresiv v průběhu času a vybrané klinické výstupy**

Vztah mezi vnímáním potřeb a obav z imunosupresiv měřených pomocí dotazníku BMQ-CZ a vybranými klinickými výstupy byl opět analyzován ve spolupráci se statistikem Mgr. Alešem Kuběnou, Ph.D., v programu Wolfram Mathematica 12.0. Do analýzy byly zahrnuti stejní pacienti jako v předchozím bodu.

Jako ukazatel negativního dopadu potenciální dlouhodobé nedostatečné imunosuprese byl na základě literární rešerše zvolen pokles funkce štěpu. Časová řada šesti hodnot eGFR byla u každého pacienta převedena na vážený průměr (angl. *time-weighted average*) zahrnující do výpočtu také individuální dobu mezi jednotlivými měřeními. Změny ve funkci štěpu ve spojitosti s vnímáním imunosupresiv byly hodnoceny obecným lineárním modelem pro opakovaná měření (angl. *generalized linear model*).

Jako ukazatel negativního dopadu potenciální dlouhodobé nadměrné imunosuprese byl na základě literární rešerše zvolen výskyt nádorového onemocnění v období přibližně tří let (mezi prvním a druhým měřením). Pokud se u pacienta objevil stejný typ nádoru jako v předtransplantačním období, byl považován za rekurentní a z tohoto důvodu nebyl zahrnut do analýzy. Predikce malignity ve spojení s vnímáním imunosupresiv byla hodnocena obecným lineárním modelem a odhadem RR.

Změny v adhezenci k léčbě, změny ve vnímání imunosupresiv a analýza vztahu mezi potřebami a obavami z imunosupresiv a potenciálními negativními důsledky nedostatečné či nadměrné imunosuprese byly zaslány do mezinárodního časopisu s impaktním faktorem (IF). [42]

### **e) Výskyt kožních nádorů po transplantaci ledviny**

Posttransplantační kožní nádory byly analyzovány ve spolupráci se statistikem Mgr. Alešem Kuběnou, Ph.D., a se studentkou pregraduálního studia PharmDr. Kristínou Sidorovou. Vypočítány byly základní epidemiologické údaje o výskytu posttransplantačních kožních nádorů ve sledované populaci. Prevalence byla vztažena na populaci všech pacientů transplantační poradny k 1. 6. 2019. Incidence vyjadřující výskyt určitého jevu v určitém čase a populaci a byla vypočítána pro rok 2018 stejně jako *incidence rate*, která vyjadřuje počet nových případů ve stále se měnící populaci. Nejdříve byla vypočítána doba strávená ve studii pro každého pacienta zvlášť, která začínala datem poslední transplantace a končila buď výskytem sledovaného jevu, nebo k datu 1. 6. 2019. Následně byl spočítán celkový osobočas všech pacientů ve studii dohromady.

Na základě literární rešerše byly předem identifikovány rizikové faktory výskytu kožních nádorů, mezi které patřil světlý kožní fototyp, expozice slunečnímu záření, vyšší věk a mužské pohlaví. U pacientů po transplantacích je rizikový také vyšší věk v době transplantace, dále intenzita a typ imunosuprese (cyklosporin, azathioprin). [83] V této podstudii byl analyzován věk, pohlaví, doba po transplantaci ledviny a imunosuprese. Tzv. analýzy přežití (angl. *time-to-event analyses*) byly použity pro bližší zhodnocení časové souvislosti výskytu sledovaného jevu. Konkrétně se jednalo o Kaplan Meierovu analýzu, která je obvykle využívána pro grafické vyjádření výskytu jevu v čase.

Data z této podstudie jsou součástí diplomové práce dr. Sidorové, kde je také podrobně uveden teoretický základ této problematiky a kde jsou diskutovány všechny výsledky. [83]

### **f) Znalosti a míra fotoprotekce po transplantaci ledviny**

Poslední podstudie zabývající se znalostmi a mírou fotoprotekce u pacientů po transplantaci ledviny byla uskutečněna ve spolupráci se studentkou pregraduálního studia PharmDr. Zuzanou Hajšelovou.

Pomocí deskriptivní statistiky byly popsány ostatní známé rizikové faktory výskytu rakoviny kůže jako světlý kožní fototyp a expozice slunečnímu záření. Dále byla popsána fotoprotekce zvlášť u pacientů s diagnózou kožního nádoru po transplantaci a zvlášť pro pacienty bez této diagnózy.

Data z této podstudie jsou součástí diplomové práce dr. Hajšelové, kde je také podrobně uveden teoretický základ této problematiky a kde jsou diskutovány všechny výsledky. [84]

### 4.1.3 VÝSLEDKY

V době sběru dat bylo v Transplantační poradně FNHK evidováno celkem 410 dospělých pacientů transplantovaných do 24. 4. 2019. Data ze zdravotnické dokumentace byla získána a analyzována od všech 410 pacientů. Dotazníkové šetření bylo nabídnuto 390 pacientům. Zbýlých 17 pacientů se podle zdravotních sester nacházelo ve výrazně špatném zdravotním stavu omezujícím jejich schopnost samostatně vyplnit dotazník (např. poruchy intelektu), jeden pacient byl přiveden vězeňskou službou na kontrolu bez možnosti vyplnit dotazník, jeden pacient neuměl česky a jeden pacient byl veden v této transplantační poradně, ale navštěvoval jinou. Celkem dotazníkové šetření vyplnilo 361 (92,6 % z 390) pacientů, ostatní pacienti buď dotazník vyplnit nechtěli, nebo jej neodevzdali.

#### Základní charakteristiky sledované populace

V základním souboru 410 pacientů byli častěji muži s ukončeným středoškolským vzděláním. Průměrný věk byl  $57,0 \pm 12,2$  let (minimum 24; maximum 79). Další charakteristiky jsou uvedené v Tabulce 6.

**Tabulka 6 Vybrané socio-demografické charakteristiky (N = 410)**

		Absolutní četnost	Relativní četnost
<b>Pohlaví</b>	Muž	264	64,4 %
	Žena	146	35,6 %
<b>Nejvyšší dosažené vzdělání</b>	Základní	45	11,0 %
	Středoškolské	266	64,9 %
	Vyšší odborné	14	3,4 %
	Vysokoškolské	34	8,3 %
	Nevyplněno**	51	12,4 %
<b>Aktuální pracovní status*</b>	Pracující	132	32,2 %
	Invalidní důchod	146	35,6 %
	Starobní důchod	142	34,6 %
	Jiné (např. student)	6	1,5 %
	Nevyplněno**	49	12,0 %
<b>Rodinná anamnéza*</b>	Onemocnění ledvin	113	27,6 %
	Nádorové onemocnění	108	26,3 %
	Kardiovaskulární onemocnění	139	33,9 %

N: denominátor (100,0 %)  
\* Součet relativních četností převyšuje 100,0 %, protože je možných více odpovědí najednou.  
\*\* Respondent se buď neúčastnil dotazníkového šetření, nebo na danou otázku neodpověděl.

Nejčastější příčinou selhání ledvin byla chronická glomerulonefritida diagnostikovaná u 164 (40,0 %) pacientů. Dále se jednalo o polycystózu ledvin a chronickou tubulointericiální nefritidu. Průměrně byli pacienti  $8,2 \pm 6,2$  let (minimum 0,1; maximum 34,8) po poslední transplantaci ledviny, u třech čtvrtin nastoupila funkce štěpu ihned po transplantaci. Pro většinu pacientů se jednalo o první transplantaci ledviny, pro 45 (11,0 %) o re-transplantaci a pro dva

(0,5 %) o druhou re-transplantaci. Detailnější popis transplantačních charakteristik je uveden v diplomové práci dr. Sidorové, ze které je převzata a přeložena Tabulka 7. [83]

Ve sledovaném období měli pacienti průměrně mírně sníženou funkci transplantované ledviny (odpovídající rozmezí eGFR 1,0–1,49 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>). Stádium selhání ledvin (< 25 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) nebo výrazně sníženou funkci (0,25–0,49 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) mělo dohromady 57 (13,9 %) pacientů.

Každý pacient užíval denně v průměru 11,9 ± 3,3 léčiv denně (minimum 4; maximum 24). Monokomponentní udržovací imunopresiv užívali čtyři (1,0 %), dvojkombinaci 90 (22,0 %) a trojkombinaci 316 (77,0 %) pacientů. Nejčastěji se jednalo o kombinaci takrolimus, mykofenolát a prednison. Téměř všichni pacienti užívali dle zdravotnické dokumentace kortikosteroid v kombinaci s jiným imunopresivem (prednison 377 (92,0 %) a methylprednisolon tři (0,7 %)) a většina užívala také mykofenolát 329 (80,2 %).

Údaje o ostatních imunopresivních režimech, jako je udržovací imunoprese ihned po transplantaci, případná indukční či antirejekční imunoprese, jsou detailněji uvedeny v diplomové práci dr. Sidorové. [83]

Z výsledků dotazníkového šetření vychází Tabulka 8, ve které je uvedena znalost a způsob užití imunopresiv. Znalost konkrétního imunopresiva byla zjišťována u každého respondenta zvláště pomocí výběru z nabídky léčivých přípravků používaných v transplantační poradně. Doporučené užívání nalačno dle souhrnu údajů o přípravku u takrolimu uvedla necelá polovina pacientů. Naopak nedoporučený způsob užití kortikosteroidů nalačno uvedlo téměř pětina pacientů.

Pacienti, kteří se účastnili dotazníkového šetření, svůj zdravotní stav obvykle hodnotili jako „dobrý“ a „stejný“ oproti stavu před rokem. Poslední část dotazníku měla za cíl zjistit, jaký je u respondentů zájem o nové informace a odkud čerpají nové informace o své léčbě a životu po transplantaci. Více než dvě třetiny pacientů uvedlo, že mají zájem o nové informace alespoň v jedné z uvedených kategorií, nejčastěji v oblasti životosprávy. Z pěti pacientů uvedlo konkrétní zájem o informace ohledně rostlinných preparátů, jeden o dietní opatření a jeden o metody na zlepšení psychického stavu. Hlavním zdrojem informací byla transplantační poradna, během jejíž návštěvy respondenti vyplňovali dotazník. Poměrně málo frekventovaným zdrojem informací byla lékárna a internet. Konkrétní odpovědi jsou shrnuty v Tabulkách 9 a 10.



**Tabulka 7 Vybrané transplantační charakteristiky (N = 410) [83]**

		Absolutní četnost	Relativní četnost
<b>Příčina selhání ledvin*</b>			
Alportův syndrom		10	2,4 %
Diabetická nefropatie		33	8,0 %
Chronická glomerulonefritida		164	40,0 %
	Z toho IgA nefropatie	59	14,4 %
	Z toho folikulo-segmentální glomeruloskleróza	10	2,4 %
Chronická tubulointericiální nefritida		62	15,1 %
	Z toho chronická pyelonefritida	11	2,7 %
	Z toho refluxní nefropatie	11	2,7 %
Polycystóza ledvin		71	17,3 %
Nejasná příčina, nebo jiné onemocnění		70	17,1 %
<b>Pravidelné dialyzační léčení</b>			
Preemptivní transplantace		34	8,3 %
Typ dialýzy	Hemodialýza	309	75,4 %
	Hemodiafiltrace	1	0,2 %
	Peritoneální dialýza	66	16,1 %
<b>Typ dárce transplantované ledviny</b>			
Kadaverózní		386	94,1 %
Žijící	Nepříbuzenská	6	1,5 %
	Příbuzenská	18	4,4 %
<b>Nástup funkce transplantované ledviny*</b>			
Ihned		310	75,6 %
Opožděný		30	7,3 %
Rejekce**		47	11,5 %
Suspektní rejekce**		4	1,0 %
Akutní tubulární nekróza**		17	4,1 %
Jiný problém krátce po transplantaci		3	0,7 %
<b>Pořadí transplantace</b>			
První		363	88,5 %
Druhá		45	11,0 %
Třetí		2	0,5 %
<b>Důvod selhání předchozí transplantace (N = 47)*</b>			
Rejekce		24	51,1 %
Septický stav		2	4,3 %
Nefunkční štěp		2	4,3 %
Infekce štěpu		2	4,3 %
Pyelonefritida		2	4,3 %
Kalcineurinová toxicita		2	4,3 %
Ostatní nebo neuvedené		13	27,7 %
IgA: imunoglobulin A, N: denominátor (100,0 %)			
* Součet relativních četností převyšuje 100,0 %, protože je možných více odpovědí najednou.			
** V prvním měsíci po transplantaci.			

**Tabulka 8 Přehled užívaných imunosupresiv dle výpovědi pacienta (N = 361)**

		Absolutní četnost	Relativní četnost**
<b>Azathioprin</b>	Předepsán v NIS	4	100,0 %
	Užíván dle pacienta	4	100,0 %
	Užíván před jídlem*	0	0
<b>Cyklosporin</b>	Předepsán v NIS	92	100,0 %
	Užíván dle pacienta	73	79,3 %
	Užíván před jídlem*	12	13,0 %
<b>Everolimus</b>	Předepsán v NIS	6	100,0 %
	Užíván dle pacienta	6	100,0 %
	Užíván před jídlem*	1	16,7 %
<b>Kortikosteroid</b>	Předepsán v NIS	336	100,0 %
	Užíván dle pacienta	256	76,2 %
	Užíván před jídlem*	61	18,2 %
<b>Mykofenolát</b>	Předepsán v NIS	295	100,0 %
	Užíván dle pacienta	254	81,1 %
	Užíván před jídlem*	72	24,4 %
<b>Sirolimus</b>	Předepsán v NIS	61	100,0 %
	Užíván dle pacienta	42	68,9 %
	Užíván před jídlem*	6	9,8 %
<b>Takrolimus</b>	Předepsán v NIS	243	100,0 %
	Užíván dle pacienta	228	93,8 %
	Užíván před jídlem*	103	42,4 %

N: denominátor (100,0 %); NIS: nemocniční informační systém.  
 \* Alespoň 30 minut před jídlem.  
 \*\* Relativní četnost byla vypočítána pro každé léčivo zvlášť, kdy denominátor 100 % odpovídal počtu pacientů, kteří měli léčivo předepsáno dle nemocničního informačního systému.

**Tabulka 9 Sebeposouzení zdravotního stavu (N = 361)**

		Absolutní četnost	Relativní četnost
<b>Aktuální stav</b>	Výborné	24	6,6 %
	Velmi dobré	81	22,4 %
	Dobré	168	46,6 %
	Ucházející	74	20,5 %
	Špatné	10	2,8 %
	Neodpovědělo	4	1,1 %
<b>Oproti stavu před rokem</b>	Lepší	73	20,2 %
	Stejně	236	65,4 %
	Horší	47	13,0 %
	Neodpovědělo	5	1,4 %

N: denominátor (100,0 %)

**Tabulka 10 Nové informace o léčbě a životu po transplantaci (N = 361)**

		Absolutní četnost	Relativní četnost
<b>Zdroj informací*</b>	Pouze své zkušenosti	32	8,9 %
	V ordinaci	321	88,9 %
	V lékárně	83	23,0 %
	Od rodiny/kamaráda	11	3,0 %
	Od pacientské organizace	5	1,4 %
	Na internetu	30	8,3 %
	V příbalovém letáku	95	26,3 %
	V jiných tištěných materiálech	8	2,2 %
<b>Zájem o nové informace v oblasti*</b>	Imunosupresiva	121	33,5 %
	Léčiva na recept	72	19,9 %
	Léčiva bez receptu**	39	10,8 %
	Životospráva	122	33,8 %
	Jiné	5	1,4 %
	Neodpovědělo	105	29,1 %

N: denominátor (100,0 %)  
\* Součet relativních četností převyšuje 100,0 %, protože je možných více odpovědí najednou.  
\*\* Otázka byla položena konkrétněji na volně prodejné přípravky nebo doplňky stravy zakoupené v lékárně nebo na internetu.

**a) Prevalence adherence k léčbě po transplantaci ledviny**

Dotazník BAASIS-CZ zaměřený na adherenci k léčbě vyplnilo všech 361 pacientů. Non-adherence k léčbě, kdy respondent uvedl alespoň jednu odchylku v užívání imunosupresiv, byla zaznamenána u 137 (38,0 % z 361) pacientů. Konkrétní odpovědi jsou uvedeny v Tabulce 11.

Prevalence non-adherence ve fázi *zahájení léčby* mohla být zjištěna pouze u 98 pacientů, kterým bylo v posledním roce předepsáno nové léčivo. Všechny 98 (100,0 % z 98) pacientů uvedlo, že si své nové léčivo vyzvedli v lékárně a začali jej užívat dle předepsaného režimu.

Prevalence non-adherence ve fázi *zavedení léčby* byla 137 (38,0 %). Určena byla jako součet otázek na pravidelné užívání, časování a dávkování imunosupresiva dohromady. Nejproblematičtější aspektem bylo tzv. správné časování, kdy 46 (12,7 %) pacientů uvedlo, že jedenkrát v posledních čtyřech týdnech užili své imunosupresivum více než dvě hodiny před nebo po obvyklé době, 41 (11,4 %) dvakrát až třikrát, 27 (7,5 %) přibližně jednou týdně, čtyři (1,1 %) několikrát do týdne a tři (0,8 %) téměř denně.

Ze 48 (13,3 %) pacientů, kteří vynechali jednu dávku imunosupresiva v posledních čtyřech týdnech, neužilo léčivo jedenkrát 36 (11,4 %), dvakrát devět (2,5 %), třikrát jeden (0,3 %) a více než čtyřikrát jeden (0,3 %) pacient. Z těchto respondentů dále 13 (3,6 %) uvedlo vynechání více než dvou dávek imunosupresiva za sebou, a to jedenkrát sedm (1,9 %), dvakrát pět (1,4 %) a více než čtyřikrát jeden (0,3 %) pacient.

Prevalence non-adherence ve fázi *přerušování léčby* byla jedna (0,3 %).

**Tabulka 11 Prevalence non-adherence k léčbě imunosupresivy (N = 361)**

Fáze adherence k léčbě		Absolutní četnost	Relativní četnost	
<b>Zahájení léčby</b>				
	Nevyzvednutí nového léčiva v lékárně nebo nezahájení užívání.	0	0	
<b>Zavedení léčby</b>	<b>Užívání</b>	Vynechání dávky v posledních čtyřech týdnech.	48	13,3 %
	<b>Časování</b>	Užití více než dvě hodiny před nebo po obvyklé době v posledních čtyřech týdnech.	122	33,8 %
	<b>Dávkování</b>	Změna dávky v posledních čtyřech týdnech.	3	0,8 %
<b>Přerušování léčby</b>				
	Přerušování užívání v průběhu posledního roku.	1	0,3 %	
<b>Non-adherence k léčbě</b>				
	Alespoň jedna odpověď "Ano".	137	38,0 %	
N: denominátor (100,0 %)				

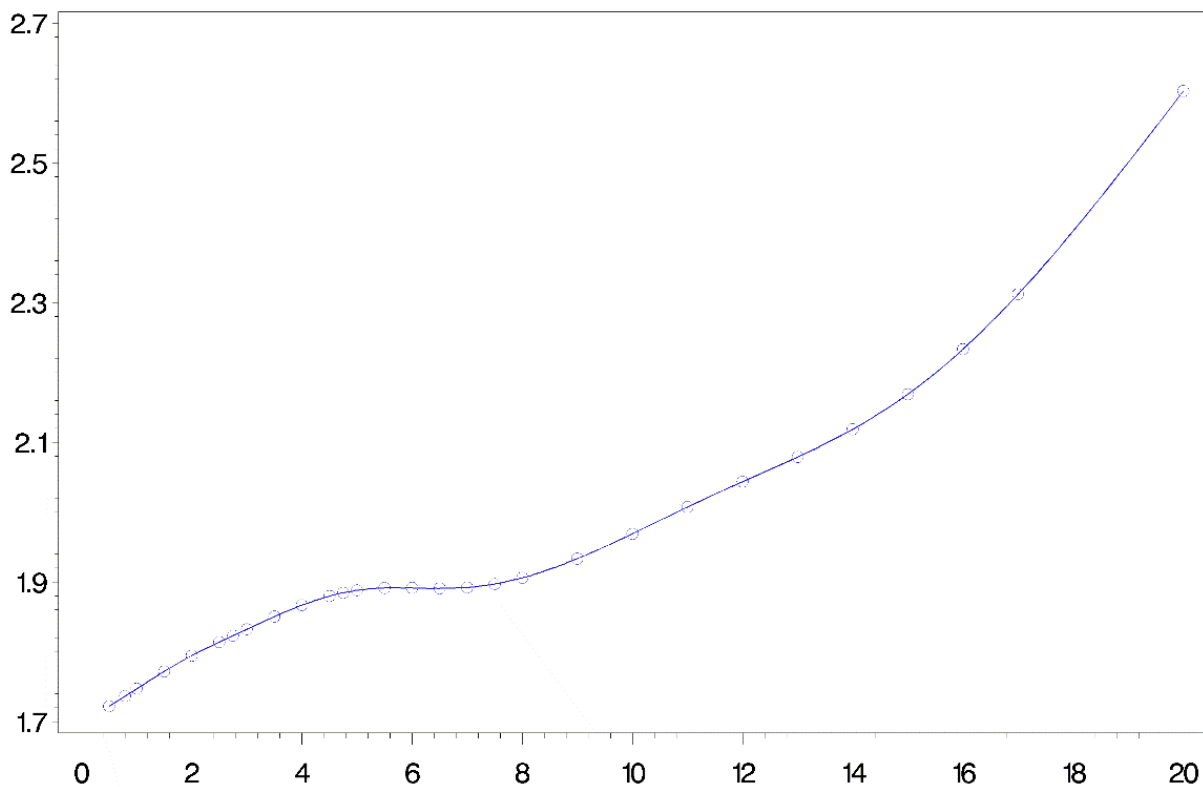
### **b) Porovnání různých způsobů výpočtu variability koncentrace takrolimu v krvi ve vztahu k adherenci k léčbě**

Do analýzy bylo zahrnuto 243 pacientů, kteří ve sledovaném období užívali imunosupresivum takrolimus a zároveň se zúčastnili dotazníkového šetření. Non-adherence k léčbě dle BAASIS-CZ byla zjištěna u 102 (42,0 %) z nich.

Variabilita koncentrace takrolimu v krvi byla vypočítána ze sedmi po sobě jdoucích naměřených hodnot. Délka mezi měřeními odpovídala frekvenci návštěv transplantační poradny. Nejkratší období mezi první a poslední hodnotou bylo 67 dní a nejdelší 644 dní. V patnácti případech bylo do analýzy zahrnuto pouze šest měření: deset pacientů léčivo nesprávně užílo těsně před odběrem, tři pacienti byli v průběhu sledování převedeni na sirolimus z důvodu nádorového onemocnění, jeden pacient byl převeden na jiný léčivý přípravek takrolimu a jeden pacient přerušil léčbu na doporučení lékaře kvůli možné lékové interakci s nově nasazeným léčivem diltiazemem. U jednoho pacienta bylo zahrnuto pouze pět hodnot, a to opět kvůli převedení z takrolimu na sirolimus. Změna dávky takrolimu byla provedena ve sledovaném období ve 102 (42,0 %) případech – u 79 pacientů jedenkrát a u 23 pacientů vícekrát.

Empirický průzkum vztahu mezi dávkou takrolimu a koncentracemi takrolimu odhalil nelineární křivku (Graf 1). Koeficient determinace  $R^2$  odpovídal přibližně 3 %. Tento nelineární vztah lze dále regresní analýzou modelovat zahrnutím dávky takrolimu, jejích kvadratických parametrů a parametrů třetího řádu do rovnice. Významně nižší koncentrace v krvi byly zjištěny, pokud respondenti uvedli problém s užíváním takrolimu (RR = -0,08; CI -0,15 až -0,01; p = 0,0313) nebo s časováním takrolimu (RR = -0,02; CI -0,04 až -0,00; p = 0,0201). Problém s dávkováním takrolimu nemohl být vyhodnocen kvůli malému počtu těchto případů.

Při porovnání jednotlivých výpočtů variability takrolimu v krvi byla zjištěna souvislost mezi adhezencí k léčbě dle BAASIS-CZ a CV nebo časově váženým CV. Respondenti, kteří uvedli problém s užíváním takrolimu, měli vyšší CV (RR = 0,21; CI 0,04–0,37; p = 0,0128) a vyšší časově vážené CV (RR = 0,22; CI 0,01–0,43; p = 0,0359). Korelace s výpočtem MLVI nebyla zjištěna.



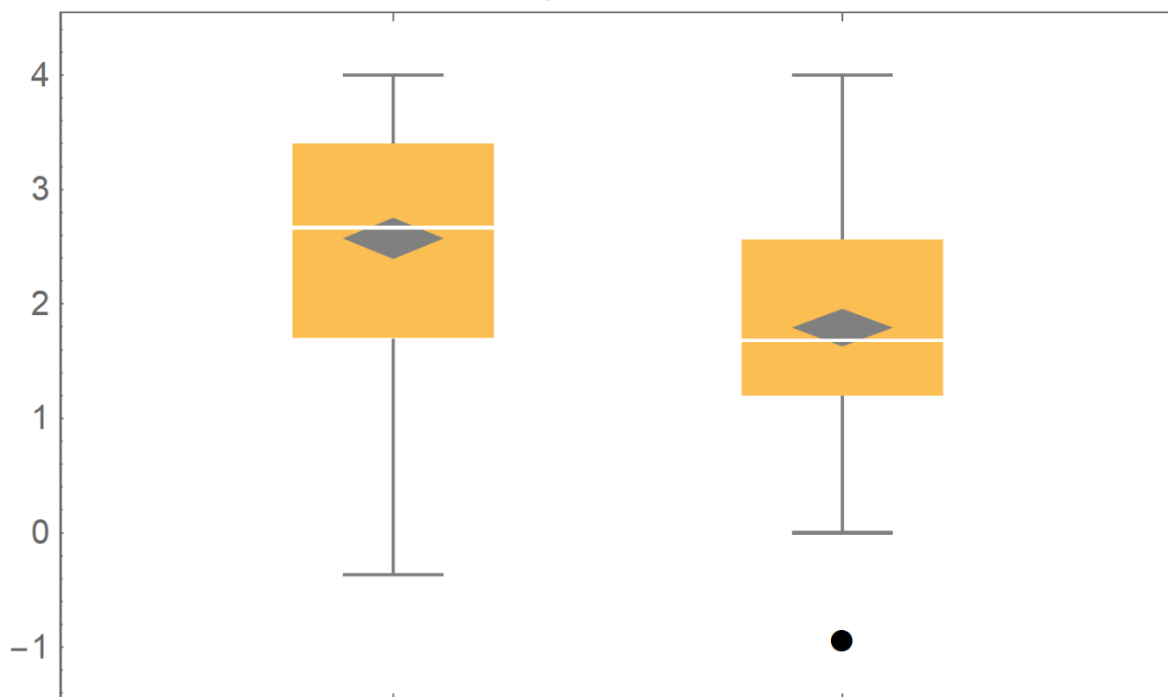
**Graf 1 Nelineární vztah mezi dávkou a koncentrací takrolimu (N = 243)**

Legenda: N = denominátor (100,0 %); osa x = dávka takrolimu; osa y = predikovaná koncentrace takrolimu v krvi (logartmizovaná).

### c) Změny v adhezenci k léčbě a ve vnímání imunosupresiv v průběhu času po transplantaci ledviny [42]

Do analýzy bylo zahrnuto 134 pacientů po transplantaci ledviny, kteří se zúčastnili obou studií v Transplantační poradně FNHK.

Průměrné skóre vnímání důležitosti léčby bylo při prvním sběru dat v roce 2016 (měření I)  $4,7 \pm 0,5$  a při druhém sběru dat v roce 2019 (měření II)  $4,3 \pm 0,5$ . V porovnání s fází I kleslo vnímání důležitosti léčby imunosupresivy u 84 pacientů a vzrostlo u 13 pacientů. Průměrné skóre obav z léčby bylo  $2,2 \pm 1,0$  (měření I) a  $2,5 \pm 0,7$  (měření II). Obavy z dlouhodobých důsledků léčby imunosupresivy se zvýšily u 80 pacientů a snížily u 43 pacientů. Wilcoxonův párový test odhalil signifikantní pokles vnímání důležitosti léčby ( $p < 0,001$ ) a vzestup vnímání obav z léčby ( $p < 0,001$ ) v průběhu času. To se odrazilo ve významném poklesu NCD<sup>®</sup> ( $p < 0,001$ ), což je znázorněno v Grafu 2. Tyto změny nebyly ovlivněny pohlavím, věkem ani dobou po transplantaci. NCD<sup>®</sup> spojující obě škály dohromady zůstalo pozitivní ( $2,6 \pm 1,0$  vs.  $1,8 \pm 1,0$ ). Vnímání důležitosti léčby i tak u většiny respondentů převažovalo nad obavami z léčby.



**Graf 2 Krabicový graf znázorňující zhoršení vnímání léčby imunosupresivy v průběhu času (N = 134) [42]**

Legenda: N = denominátor (100,0 %); osa y = necessity-concern differential (- 4 = nízká důležitost, velké obavy; 4 = vysoká důležitost, malé obavy); vlevo měření I; vpravo měření II.

Non-adherence k léčbě byla v obou měřeních srovnatelná. Konkrétně ve fázi *zavedení léčby* vynechalo alespoň jednu dávku imunosupresiva 17 (12,7 %) pacientů (měření I) vs. 15 (11,2 %) pacientů (měření II) a užilo jinou než předepsanou dávku imunosupresiva pět (3,7 %) pacientů (měření I) a jeden (0,7 %) pacient (měření II). Užívání imunosupresiva v jiném než předepsaném čase bylo zjišťováno pouze při druhém měření, kde bylo uvedeno u 52 (38,8 %) pacientů.

Počáteční non-adherence k léčbě (měření I) byla pomocí Wilcoxonova párového testu spojena s významně vyššími obavami z léčby ( $p = 0,0445$ ) a na hranici signifikance spojena s nižším vnímáním důležitosti léčby ( $p = 0,0526$ ). Tyto asociace nebyly zjištěny u druhého měření adherence k léčbě.

#### **d) Vnímání imunosupresiv v průběhu času a vybrané klinické výstupy [42]**

Tato analýza navazuje na změny v adherenci k léčbě a ve vnímání imunosupresiv v průběhu času po transplantaci ledviny.

Kompletní data o eGFR byla získána u 130 z 134 pacientů. Vyšší počáteční vnímání důležitosti léčby (měření I) bylo spojeno s lepší funkcí ledvin v průběhu času (měření II) ( $p = 0,0206$ ), a to i pokud byl obecný lineární model adjustován na věk pacienta ( $p = 0,0059$ ). To znamená, že jeden bod v celkové škále důležitosti léčby znamenal zvýšení průměrné vážené funkce ledvin o 0,15 ml/s.

Celkem 80 (59,7 %) pacientů nemělo na konci sledovaného období diagnostikované nádorové onemocnění. U jednoho pacienta se v období mezi měřeními vyskytl stejný nádor jako v předtransplantačním období, a proto nebyl zahrnut do analýzy. Nové nádorové onemocnění bylo v průběhu času diagnostikováno u 20 (14,9 %) pacientů, z toho se nejčastěji jednalo o kožní nádory. Počáteční obavy z léčby (měření I) byly spojeny s vyšším výskytem nádorového onemocnění (RR = 1,55 na mezikvartilové rozpětí; CI = 1,00–2,33;  $p = 0,0337$ ), a to opět i po zahrnutí věku jako hlavního zavádějícího faktoru do analýzy (RR = 1,52 na mezikvartilové rozpětí; CI = 1,00–2,31;  $p = 0,0493$ ).

Asociace s ostatními proměnnými nebyla prokázána.

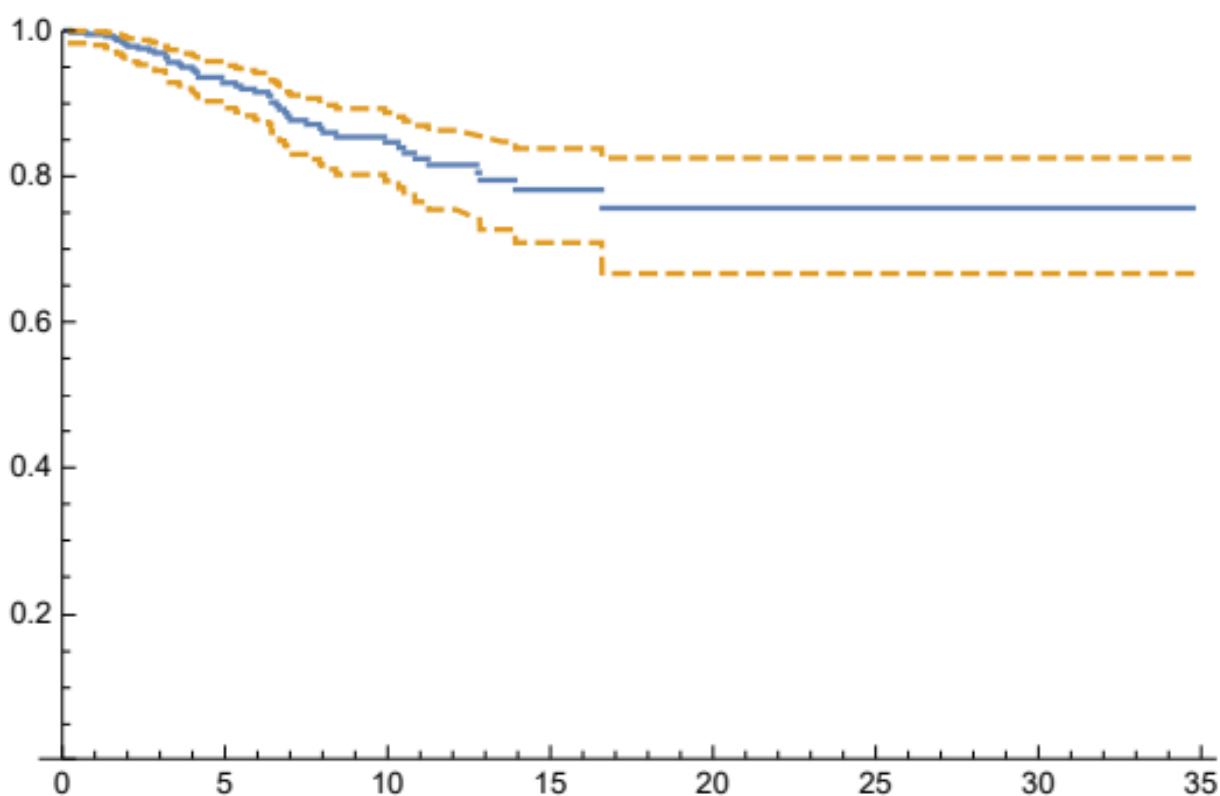
#### **e) Výskyt kožních nádorů po transplantaci ledviny [83]**

Do analýzy bylo zahrnuto všech 410 pacientů po transplantaci ledviny.

U 77 (18,8 %) pacientů se vyskytlo nádorové onemocnění již v předtransplantačním období, z maligních nádorů se jednalo nejčastěji o nádory ledvin. Posttransplantační nádory byly zjištěny u 123 (30,0 %) pacientů a nejčastěji se jednalo právě o kožní nádory.

Kožní nádory se vyskytly u 49 pacientů, což odpovídá prevalenci 12,0 %. U všech pacientů se jednalo o maligní onemocnění, u dvou z nich se zároveň vyskytlo benigní onemocnění kůže (epiteliom a melanocytární névy). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 1,2 % pro rok 2018, *incidence rate* 16,0 případů na 1 000 osoboroků. Nejčastěji se jednalo o nemelanomový skvamózní karcinom, který se vyskytoval v poměru 1,04:1 k bazocelulárnímu karcinomu. Nejčastější místo výskytu byla tvář, dále trup a ruce.

Diagnóza kožního nádoru byla průměrně zaznamenána  $71 \pm 45$  měsíců po poslední transplantaci ledviny. Pacienti transplantovaní ve vyšším věku (nad mediánem 50,9 let) se nacházeli ve vyšším riziku výskytu posttransplantačního kožního nádoru ( $p < 0,001$ ). Také se vzrůstající dobou po transplantaci rostl výskyt těchto nádorů (prevalence u pacientů transplantovaných v posledních pěti letech byla 3,9 %; 5–10 letech 14,0 %; 10–15 letech 15,5 % a před více jak 15 lety 23,1 %). Grafické znázornění této tendence je uvedeno pomocí křivky Kaplan Meier (Graf 2). [83]



**Graf 3 Doba po transplantaci a poměr počtu pacientů, u kterých se kožní nádor nevyskytl (N = 410) [83]**

Legenda: N: denominátor (100,0 %); žlutá přerušovaná čára = konfidenční interval; modrá plná čára = hlavní výsledek; osa x = doba po transplantaci (v letech); osa y = poměr počtu pacientů, u kterých se kožní nádor nevyskytl.



Pomocí Kaplan Meierovy analýzy byla zjištěna souvislost mezi výskytem kožních nádorů a užíváním cyklosporinu ( $p < 0,05$ ), nicméně tito pacienti byli také významně starší oproti pacientům na jiné imunosupresi ( $p < 0,001$ ). Azathioprin nebyl překvapivě spojen s vyšším výskytem nádorů, signifikance však pravděpodobně nebyla zjištěna z důvodu malého počtu pacientů užívajících toto léčivo (ze sedmi pacientů na azathioprinu se kožní nádory vyskytly u třech z nich). [83]

#### **f) Znalosti a míra fotoprotekce po transplantaci ledviny [84]**

Do analýzy bylo zahrnuto všech 361 pacientů účastnících se dotazníkového šetření. Zároveň všech 49 (13,6 % z 361) pacientů, u kterých se v posttransplantačním období vyskytlo kožní nádorové onemocnění, bylo součástí této studie.

Polovina pacientů byla fototypu III (dle reakce kůže na slunce 189 (52,4 %) pacientů; dle vzhledu 195 (54,0 %) pacientů). Světlý fototyp (I nebo II) byl zjištěn oběma způsoby přibližně u čtvrtiny pacientů bez diagnózy rakoviny kůže. U pacientů s touto diagnózou byl zjištěn mnohem častěji – oběma způsoby měření shodně u 22 (44,9 % z 49) pacientů.

Konkrétní odpovědi na expozici slunečnímu záření a fotoprotekci jsou uvedeny v Tabulce 12, která vychází z diplomové práce dr. Hajšelové. [84] Přibližně třetina pacientů uvedla, že se pohybuje téměř každý den na přímém slunci déle než 30 minut. Více pacientů s diagnózou kožního nádoru uvedlo, že se téměř nikdy nepohybuje na přímém slunci. Dva pacienti navštěvovali pravidelně solárium, oba bez diagnózy kožního nádoru v anamnéze. Bližší analýza dat v době psaní práce nebyla provedena.

Používání opalovacích krémů jako prevenci kožních nádorů uvedlo 239 (66,2 %) pacientů, nicméně téměř třetina na tuto otázku neodpověděla. Jasně nepoužívání opalovacích krémů uvedlo pouze 12 (3,8 % z 312) pacientů bez diagnózy kožního nádoru a tři (6,1 % z 49) pacienti s touto diagnózou. Druhým nejčastějším způsobem fotoprotekce bylo nošení pokrývky hlavy u 164 (52,6 % z 312) pacientů bez diagnózy kožního nádoru a 34 (69,4 % z 49) pacientů s touto diagnózou.

Podle výpovědí uvedených v dotazníkovém šetření absolvovalo alespoň jednu návštěvu dermatologa 136 (37,7 %) pacientů a pravidelně ho navštěvovalo 130 (36,0 %) pacientů. Pravidelné návštěvy dermatologa uvedlo 38 (77,6 % z 49) pacientů s diagnózou kožního nádoru.

**Tabulka 12 Fotoprotekce a expozice slunečnímu záření u pacientů po transplantaci (N = 361) [84]**

		Bez Dg kožního nádoru (N = 312)		S Dg kožního nádoru (N = 49)	
		AČ	RČ	AČ	RČ
<b>Četnost pohybu na přímém slunci*</b>					
Téměř nikdy		46	14,7 %	12	24,5 %
Méně než jedenkrát týdně		62	19,8 %	8	16,3 %
Více než jedenkrát týdně		97	31,1 %	12	24,5 %
Téměř denně		95	30,4 %	17	34,7 %
Neodpovědělo		12	3,8 %	0	0
<b>Používání opalovacích krémů</b>					
Ne		12	3,8 %	3	6,1 %
Ano	Pouze jaro/léto při delším pobytu venku	86	27,6 %	9	18,5 %
	Pouze na dovolené u vody	67	21,5 %	5	10,2 %
	Po celý rok při delším pobytu venku	34	10,9 %	4	8,2 %
	Téměř denně	25	8,0 %	9	18,4 %
Neodpovědělo		88	28,2 %	19	38,7 %
<b>Používání opalovacích krémů v konkrétních situacích**</b>					
Při pobytu u vody		137	43,9 %	16	32,7 %
Při práci na zahradě		94	30,1 %	20	40,8 %
Při sportu		82	26,3 %	14	28,6 %
Při opalování***		60	19,2 %	6	12,2 %
Při pobytu na horách		58	18,6 %	10	20,4 %
Neodpovědělo/nepoužívalo		107	34,3 %	18	36,7 %
<b>Četnost aplikace opalovacích krémů**</b>					
Jedenkrát denně		101	32,4 %	18	36,7 %
Při pobytu na slunci každé dvě až tři hodiny		84	26,9 %	7	14,3 %
Vždy znovu po koupání		55	17,6 %	4	8,2 %
Neodpovědělo/nepoužívalo		114	36,5 %	23	46,9 %
<b>Kritéria výběru opalovacích krémů**</b>					
Kvalita a UV faktor (30+, 50+)		158	50,6 %	24	49,0 %
Voděodolnost		52	16,7 %	2	4,1 %
Neřeší, pouze domácí zásoby		24	7,7 %	2	4,1 %
Nízká cena		4	1,3 %	1	2,0 %
Neodpovědělo/nepoužívalo		114	36,5 %	23	46,9 %
<b>Používání ochranného oděvu**</b>					
Pokrývka hlavy		164	52,6 %	34	69,4 %
Sluneční brýle s UV filtrem		149	47,8 %	21	42,9 %
Oblečení s dlouhým rukávem		91	29,2 %	20	40,8 %
Neodpovědělo		12	3,8 %	0	0
AČ: absolutní četnost, Dg: diagnóza, N: denominátor (100,0 %), n: absolutní četnost, RČ: relativní četnost, UV: ultrafialové záření					
* Pobyt na slunci delší než 30 minut.					
** Součet relativních četností převyšuje 100,0 %, protože je možných více odpovědí najednou.					
*** Pacienti po orgánových transplantacích by se neměli cíleně opalovat.					

#### 4.1.4 DISKUZE

Dotazníkového šetření se zúčastnilo 361 (92,6 %) z oslovených 390 pacientů po transplantaci ledviny. Celkově bylo do studie zahrnuto všech 410 pacientů evidovaných v poradně. Non-adherence k léčbě, kdy respondent uvedl v dotazníku BAASIS-CZ alespoň jednu odchylku v užívání imunosupresiv, byla zaznamenána u 137 (38,0 % z 361) pacientů. Nejproblematictějším aspektem bylo tzv. správné časování (užití imunosupresiva více než dvě hodiny před nebo po obvyklé době). U pacientů užívajících takrolimus byla adherence k léčbě dále zhodnocena pomocí různých výpočtů kolísání koncentrace takrolimu v krvi (angl. *intra-patient variability*). Nalezen byl nelineární vztah mezi dávkou takrolimu a koncentrací takrolimu v krvi, kdy nižší koncentrace byly spojeny s non-adherencí k léčbě dle dotazníku BAASIS-CZ. To se také projevilo ve vyšší variabilitě CV a časově váženého CV u těchto respondentů.

Součástí dotazníkového šetření byla specifická podškála dotazníku BMQ-CZ zaměřená na individuální vnímání potřeb a obav z imunosupresiv. Pro detailnější analýzu změn adherence k léčbě a vnímání potřeb a obav v čase byly porovnány hodnoty s předchozí průřezovou studií na daném pracovišti. Adherence k léčbě byla srovnatelná v obou obdobích, v každé fázi však byla měřena jiným způsobem a pomocí jiného dotazníku. V průběhu přibližně tří let byl zjištěn pokles vnímání důležitosti imunosupresiv a zároveň nárůst obav z imunosupresiv. Počáteční vyšší vnímání důležitosti imunosupresiv bylo spojeno s průměrně lepší funkcí transplantovaného orgánu. Na druhou stranu bylo u pacientů s počátečními vyššími obavami z dlouhodobých důsledků imunosuprese opravdu diagnostikováno více nádorových onemocnění v průběhu sledovaného období.

Posttransplantační nádorové onemocnění bylo zaznamenáno u 123 (30,0 % z 410) pacientů. Nejčastěji se jednalo o kožní nádory. Rizikovým faktorem pro výskyt kožních nádorů bylo užívání cyklosporinu ihned po transplantaci, vyšší věk v době transplantace a delší doba po transplantaci. Obdobně jako v běžné populaci měl na výskyt kožních nádorů vliv také biologický věk pacienta. Dotazník zaměřený na fotoprotekci a určení fototypu pacienta vyplnilo všech 361 respondentů. Světlý fototyp (I nebo II) byl zjištěn přibližně u čtvrtiny pacientů bez diagnózy rakoviny kůže a téměř u poloviny pacientů s touto diagnózou. Přibližně třetina pacientů uvedla, že se pohybuje téměř každý den na přímém slunci déle než 30 minut. Používání opalovacích krémů jako prevenci kožních nádorů uvedlo 239 (66,2 % z 361) pacientů, nicméně téměř třetina na tuto otázku neodpověděla.

## Interpretace výsledků

Pro zhodnocení adherence k léčbě byla v této studii použita psaná forma mezinárodního dotazníku BAASIS-CZ. Dotazníkové šetření bylo zvoleno kvůli své časové a finanční nenáročnosti. Zároveň se jednalo o observační studii v rámci rutinní klinické praxe, kde bylo výhodou malé zatížení respondenta a zdravotnického personálu oproti jiným metodám. [32] Důvodem pro zvolení konkrétního dotazníku BAASIS-CZ bylo jeho primární zaměření na imunosupresiva a unikátní set otázek zahrnující všechny tři fáze adherence k léčbě dle ABC taxonomie. [4]

Dotazník BAASIS® byl k 29. 4. 2020 uveden v 64 publikacích. [40] V naprosté většině se jednalo o studie zaměřené na pacienty po transplantaci ledviny. V menší míře studie zahrnovaly pacienty po dalších orgánových transplantacích nebo s jinými chronickými onemocněními (např. rakovina plic [88], arteriální hypertenze [89], chronická myeloidní leukemie [90]). Dotazník byl v roce 2019 revidován a doplněn o poslední otázku zaměřenou na *zahájení léčby* ko-medikací. V naší studii byl použit český překlad nové verze dotazníku. V současné době je také připravována rozsáhlá validační studie, jejíž součástí jsou data z naší studie.

V dostupné literatuře nebylo prozatím nalezeno, v jaké míře se vyskytuje non-adherence k léčbě ve fázi *zahájení léčby* v oblasti orgánové transplantologie. V naší studii uvedlo 98 respondentů, že jim bylo v průběhu posledního roku nasazeno nové léčivo. Všichni zároveň potvrdili, že si dané léčivo vyzvedli v lékárně a začali jej užívat. V roce 2018 byla publikovaná meta-analýza 24 studií zahrnující pacienty s různými chronickými onemocněními, kde byla non-adherence k léčbě ve fázi *zahájení léčby* zjištěna u 14,6 % (95% CI: 13,1–16,2) pacientů. [13]

V porovnání s jinými chronickými onemocněními je tedy pravděpodobné, že pacienti po orgánových transplantacích více dodržují doporučení zdravotníků. Důvodem může být vyšší frekvence návštěv poradny a silnější vnímání svého zdravotního stavu. Často se jedná o pacienty, kteří byli dlouhodobě dispenzarizováni v nefrologické poradně a pravidelně docházeli na hemodialyzační léčení. Všichni také podstoupili úspěšnou a život prodlužující transplantaci ledviny. V naší studii mohlo mít vliv také samotné pracoviště. O pacienty s chronickým onemocněním ledvin až po pacienty s transplantovanou ledvinou se starají stejní nefrologové, se kterými si pacienti a mnohdy jejich rodinní příslušníci budují dlouholetý vztah. V Transplantační poradně FNHK je také dlouhodobě stabilní personál včetně dvou specializovaných zdravotních sester. Tento fakt podtrhuje také skutečnost, že se dotazníkového šetření zúčastnilo více než 90 % oslovených pacientů.

Prevalence non-adherence k léčbě ve fázi *zavedení léčby* byla v naší studii 38,0 %. Srovnatelné hodnoty byly nalezeny v multicentrické průřezové studii BRIGHT. Tato studie zahrnovala 1397 pacientů po transplantaci srdce a pro měření adherence k léčbě využila dotazník BAASIS<sup>®</sup>. Celkově byla non-adherence k léčbě v této fázi zjištěna u 34,1 %. [14] Metodologicky podobná multicentrická studie ADHERE BRAZIL zahrnovala 1105 pacientů po transplantaci ledviny. Non-adherence k léčbě ve fázi zavedení léčby byla dle dotazníku BAASIS<sup>®</sup> zjištěna u 39,7 % pacientů. [91]

Vzhledem k použití stejného mezinárodního dotazníku v těchto studiích je možné porovnat jednotlivé aspekty fáze *zavedení léčby*. V naší studii byl zjištěn problém v tzv. užívání imunosupresiv u 13,3 %, ve studii BRIGHT u 17,4 % [15] a ve studii ADHERE BRAZIL u 14,3 % [91] pacientů. Obdobně problém s tzv. časováním imunosupresiv byl v naší studii zaznamenán u 33,8 % pacientů a u studie ADHERE BRAZIL u 30,6 % [91] pacientů. Nižší hodnoty byly zjištěny ve studii BRIGHT, kde 26,5 % [14] pacientů uvedlo užití imunosupresiva více než dvě hodiny před nebo po obvyklé době. Změna dávky imunosupresiva bez souhlasu lékaře byla v naší studii zaznamenána u 0,8 %, ve studii ADHERE BRAZIL u 5,4 % [91] pacientů. Tato data nebyla k dispozici pro studii BRIGHT. Porovnatelné výsledky napříč kontinenty naznačují, že i přes odlišné faktory na vyšších úrovních zdravotní péče, více než desetina pacientů občas neužije své imunosupresivum a přibližně třetina pacientů nemá dostatečně vytvořenou rutinu na pravidelné užití imunosupresiva ve stejnou denní dobu.

Non-adherence k léčbě ve fázi *přerušení léčby* byla v naší studii zaznamenána pouze u jednoho pacienta, což odpovídá 0,3 % z celkového souboru. Také ve studii BRIGHT byla zjištěna prevalence non-adherence k léčbě v této fázi pouze u 0,5 % pacientů. [15] Takto nízké hodnoty jsou opět specifické pro oblast orgánových transplantací. Například v kohortě 16907 chronicky nemocných pacientů z 95 studií přerušilo léčbu v průběhu jednoho roku téměř 40 % pacientů. [92] Pacienti po orgánových transplantacích jsou však pravidelně sledováni – jsou jim měřeny koncentrace hlavního imunosupresiva v krvi i funkce transplantovaného orgánu. Je tedy velmi pravděpodobné, že pokud se pacient po transplantaci rozhodne přestat užívat svá imunosupresiva, bude o tom lékař rychle informován. U zmíněného pacienta z naší studie byl skutečně potvrzen sestupný trend koncentrace takrolimu v krvi v čase a navyšování dávky nefrology. Z důvodu závažnosti situace byla o tomto zjištění informována vedoucí lékařka.

U pacientů užívajících takrolimus byla dále vypočítána variabilita jeho koncentrace v krvi v čase. Takrolimus je v současné době první volbou hlavního imunosupresiva, které je nasazováno do 24 hod po ukončení chirurgického zákroku a je užíváno po celou dobu funkce transplantovaného orgánu. [35] K takrolimu je obvykle do kombinace přidán mykofenolát a prednison. Na rozdíl od těchto dvou léčiv, jejichž dávka je v určité době

po transplantaci pevně stanovená a v průběhu času obvykle neměnná, je dávka takrolimu velmi individuální. Dávkování takrolimu je založeno na klinickém odhadu rejekce štěpu a míry tolerance. [93]

Vodítkem pro odhad individuální dávky jsou výsledky monitorování údoľní koncentrace takrolimu v krvi. [93] U stabilních pacientů delší dobu po transplantaci jsou koncentrace měřeny každé tři měsíce v rámci pravidelných kontrol u nefrologa. U pacientů krátce po transplantaci a u pacientů v riziku rejekce či v jiném akutním zdravotním stavu jsou koncentrace kontrolovány ještě častěji. Díky tomu je možné monitorovat efektivitu léčby a minimalizovat toxicitu takrolimu. Doporučené cílové koncentrace takrolimu v krvi jsou v prvním měsíci po transplantaci 10–15 µg/L, později 5–8 µg/L. [94]

Aktuální koncentrace takrolimu v krvi je ovlivňována řadou faktorů. Je to především klinický stav pacienta, změny ve farmakokinetice v průběhu doby po transplantaci a současně podávaná farmakoterapie. Absorpci takrolimu také významně ovlivňuje potrava. Perorální biologická dostupnost se snižuje, pokud je podán po jídle. Všechny perorální léčivé přípravky je proto doporučováno užívat každý den ve stejnou dobu, a to alespoň jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle. Takrolimus je také z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4. Poločas eliminace takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců se pohybuje okolo 43 hodin, u pacientů po transplantaci ledviny se zkracuje na 15,6 hodiny. [93,94]

Z výše uvedeného vyplývá, že vliv na variabilitu koncentrace takrolimu v krvi má kromě adherence k léčbě také řada dalších faktorů. V naší studii bylo snahou vliv těchto faktorů minimalizovat. Hodnoty proto byly zpracovávány v souvislosti s dalšími informacemi od pacienta (např. způsob užití ve vztahu k jídlu) a ze zdravotnické dokumentace (např. zahájení léčby léčivem s potenciálním rizikem lékové interakce v době sledování, současné užívání rizikových léčiv). U každé významně odchýlené koncentrace bylo dohledáno možné vysvětlení. Vysoké koncentrace způsobené nesprávným užitím takrolimu v den plánovaných odběrů byly z analýzy vyřazeny.

Stanovení koncentrace léčiva v krvi je základním krokem v procesu terapeutického monitorování hladin léčiva (angl. *therapeutic drug monitoring*), na jejímž podkladě některá pracoviště tvoří tzv. farmakokinetické modely. V udržovací imunosupresivní léčbě pacientů po transplantaci ledviny však tyto modely obvykle dostupné nejsou a lékaři získávají pouze jednu aktuální hodnotu. Dlouhodobý vývoj v čase tak mohou ukázat právě výpočty variability takrolimu v krvi.

V naší studii byly porovnány základní výpočty variability (CV, MLVI) se sofistikovanějšími metodami zahrnujícími do rovnice různá časová období mezi měřeními nebo měnící se dávku

v průběhu času. Souvislost s adherencí k léčbě byla nalezena u výpočtu CV a časově váženého CV, kdy vyšší variabilita odpovídala non-adherenci k léčbě dle BAASIS-CZ. Nezávisle na zvoleném výpočtu však koeficient determinace  $R^2$  odpovídal pouze 3 %. To znamená, že byla pomocí zvoleného modelu regresní analýzy vysvětlena pouze malá část podílu variability.

Naše výsledky potvrdily, že jednoduchý výpočet CV není inferiorní vzhledem ke komplexnějším metodám a jsou v souladu se závěry systematické rešerše Schumacher et al. z roku 2020. V této rešerši bylo na základě množství dostupné literatury, jednoduchém způsobu výpočtu a standardizaci interpretaci výsledků doporučeno používat CV jako preferenční metodu stanovení variability takrolimu v krvi jako možného ukazatele non-adherence k léčbě. [38]

Možností je využít časově vážený CV, jehož výhodou by mělo být snížení efektu častých měření v krátkém časovém úseku (např. v průběhu hospitalizace) na výslednou hodnotu. Ve studii Rozen-Zvi et al. byla na kohortě 803 pacientů po transplantaci ledviny zjištěna nepřímá asociace mezi časově váženým CV a délkou přežití štěpu (poměr rizik (angl. *hazard ratio*): 1,74; CI: 1,14–2,63;  $p = 0,01$ ). Hlavním limitem této studie však byla absence hodnocení adherence k léčbě. [86] V naší studii byl zjištěn vyšší časově vážený CV u pacientů, kteří uvedli problém s tzv. užíváním a správným časováním imunosupresiv.

Další přístup předpokládal nelineární vztah mezi dávkou takrolimu a koncentrací takrolimu v krvi. Díky následnému regresnímu modelování by tak mělo být zajištěno reálnější prostředí (např. neustále se měnící variabilita v čase, nepravidelné sledování pacienta). Tento postup byl testován Kim et al. na 960 pacientech po transplantaci ledviny. [87] V naší studii byl nelineární vztah mezi dávkou a koncentrací takrolimu také nalezen, navíc byly nižší koncentrace spojeny s non-adherencí k léčbě dle dotazníku BAASIS-CZ.

Díky předchozí studii na daném pracovišti bylo také možné porovnat adherenci k léčbě v období přibližně tří let. Celkem 134 pacientů vyplnilo oba dotazníky zaměřené na adherenci k léčbě. V prvním sledovaném období byl použit dotazník MARS-CZ ve formě strukturovaného rozhovoru. [18] Ve druhém sledovaném období byla zvolena písemná forma dotazníku BAASIS-CZ. Srovnání obsahu obou těchto dotazníků je uvedeno v Tabulce 2.

Výsledky naší studie ukázaly stabilní adherenci k léčbě v čase – odchylky v užívání imunosupresiv byly zjištěny přibližně u 12 % pacientů v obou sledovaných obdobích. [42] Do tohoto výsledku nebyl zahrnut problém s tzv. časováním, který nebyl dotazníkem MARS-CZ zjišťován. Tento výsledek je poměrně překvapivý, neboť z dostupné literatury vyplývá, že adherence k léčbě se u pacientů s chronickým onemocněním, ale také u pacientů po orgánových transplantacích, v průběhu času snižuje. [16,95,96,97]

Vysvětlením stabilní adherence k léčbě v čase v naší kohortě pacientů může být krátká doba mezi jednotlivými měřeními, ale také ovlivnění výsledků zvolenou metodikou. Zatímco v prvním sledovaném období byl s pacientem veden strukturovaný rozhovor, který probíhal v oddělené místnosti a tazatel-farmaceut nebyl součástí transplantační poradny, ve druhém sledovaném období měly dotazníky na starosti přímo zdravotní sestry z poradny. V prvním případě také farmaceut nejprve krátce představil studii, získal si důvěru pacienta a teprve až poté společně vyplnili dotazníkové šetření. Ve druhém případě nelze vyloučit větší zkreslení ze strany respondenta, který nemusel chtít přiznat své selhání (neužití léčby) svému vlastnímu zdravotníkovi.

Skutečnou změnu chování v průběhu sledovaného období je možné lépe určit pomocí druhého použitého dotazníku BMQ<sup>®</sup>. Tento dotazník zahrnuje 11 tvrzení týkajících se vnímání důležitosti léčby imunosupresivy (angl. *necessity beliefs*) a obav z důsledků této léčby (angl. *concern beliefs*) a je založen na Horneho et al. behaviorálním modelu *Necessity-Concerns Framework*. [43,45,50,51] Podle Horneho je chování pacientů vzhledem ke své léčbě výsledkem jejich vlastního přesvědčení. Meta-analýza zahrnující 94 studií z 18 zemí poukázala právě na souvislost mezi adherencí k léčbě u chronických onemocnění a individuálním vnímání důležitosti a obav z léčby. [50] Na rozdíl od předchozího dotazníku zaměřeného na adherenci k léčbě jsou zde uvedeny různé postoje, se kterými respondent vyjadřuje míru svého souhlasu. Nelze tak jednoznačně určit, která odpověď je správná a žádaná ze strany zdravotníka. V obou sledovaných obdobích byl také použit stejný český překlad BMQ-CZ.

Srovnání výsledků BMQ-CZ v čase ukázalo klesající vnímání důležitosti a rostoucí obavy z léčby imunosupresivy. NCD<sup>®</sup> zůstal téměř vždy pozitivní, to znamená, že u většiny pacientů benefity z léčby dlouhodobě převládaly nad vnímanými riziky léčby. [42] Tyto výsledky byly v souladu s prospektivní studií Massey et al., kde byly použity dotazníky BAASIS<sup>®</sup> a BMQ<sup>®</sup> šest týdnů, šest měsíců a 18 měsíců po transplantaci ledviny. [97]

V dostupné literatuře byly dále nalezeny průřezové studie, které popisovaly vztah mezi vnímáním potřeb a obav imunosupresiv, adherencí k léčbě a vybranými faktory. Z jejich výsledků však není možné určit vývoj v čase. Například v předchozí průřezové studii uskutečněné v Transplantační poradně FNHK byly vyšší obavy spojeny s delší dobou po transplantaci, dále s horším vnímáním svého zdravotního stavu a s výskytem nežádoucích účinků imunosupresiv. [18] Ve studii Bünemannové et al. bylo nižší vnímání důležitosti léčby spojeno s vyšším věkem v době měření, vyšší mírou úzkosti a deprese. Byla také zjištěna souvislost mezi nižším vnímáním důležitosti léčby, vyššími obavami z léčby a nízkou adherencí k léčbě. [98]



Z výsledků dotazníku BMQ-CZ je patrný negativní trend ve vnímání imunosupresiv v čase. I když tato změna nebyla v naší studii statisticky významně spojena s adherencí k léčbě, lze na základě metodologicky podobných prací a logické úvahy předpokládat vzrůstající riziko non-adherence k léčbě ve fázi *zavedení léčby* s delší dobou po transplantaci. [50,97] Analýza dat mohla být ovlivněna již zmíněnou odlišnou metodikou měření adherence k léčbě v obou sledovaných obdobích, ale také poměrně silným stropovým efektem, kdy většina respondentů dosáhla plného skóre.

Adherence k léčbě přitom musí být striktní v průběhu celé doby po transplantaci. Dle Butlera et al. může vést užívání méně než 95 % dávek imunosupresiv již ke ztrátě funkce transplantovaného orgánu. [2] Dlouhodobá non-adherence k imunosupresivům, ať už je měřena pomocí objektivních či subjektivních metod, je také opakovaně spojována s poklesem funkce transplantovaného orgánu. [21] V naší studii byl jako ukazatel funkce štěpu zvolen eGFR, resp. časově vážený průměr šesti měření eGFR. Respondenti, kteří na začátku sledovaného období více vnímali důležitost své léčby imunosupresivy, měli v průběhu času stabilnější funkci transplantované ledviny. [42]

Kromě nedostatečné imunosuprese může mít škodlivý vliv na zdraví pacienta i nadměrná imunosuprese. Dlouhodobé přílišné potlačení imunitního systému vede k vyššímu riziku infekcí či častějšímu výskytu nádorových onemocnění. V klinické praxi se proto míra imunosuprese nastavuje individuálně podle plazmatické koncentrace hlavního imunosupresiva a klinického stavu pacienta. Pro nedostatek informací o aktuálním zdravotním stavu pacientů nemohly být v naší studii koncentrace imunosupresiv v krvi v tomto kontextu hodnoceny. Na druhou stranu bylo u pacientů s počátečními vyššími obavami z dlouhodobých důsledků imunosuprese opravdu diagnostikováno více nádorových onemocnění v průběhu sledovaného období. [42] V RCT Foster et al. byl zjištěn vyšší výskyt cytomegalovirových infekcí u pacientů, kteří absolvovali intervenci na podporu adherence k léčbě a kteří měli významně vyšší adherenci k léčbě než pacienti v kontrolní skupině. [121] V kohortové studii Yadav et al. bylo dokonce zjištěno nejvíce nádorových onemocnění u pacientů s nejvyšší adherencí k léčbě. Do této studie bylo zahrnuto 195 pacientů po transplantaci ledviny, kterým byla mezi lety 1998 a 2006 elektronicky monitorována adherence k léčbě. Pacienti byli následně rozděleni do třech skupin podle míry adherence k léčbě (>97,9 %; 91–97,8 %; <91 %). Odhadovaná desetiletá kumulativní incidence nádorových onemocnění byla v první skupině 59,4 %, ve druhé skupině 36,1 % a ve třetí skupině 38,1 %. [99] Výsledky všech zmíněných studií podtrhují důležitost individualizace farmakoterapie. Adherence k léčbě je v této souvislosti zcela zásadní – bez spolupráce pacienta se zdravotníkem je obtížné optimální imunosupresi udržet v průběhu času.

Poslední část naší studie se zabývala výskytem kožních nádorů a mírou fotoprotekce u pacientů po transplantaci ledviny. Toto téma bylo zvoleno na základě výsledků předchozí studie v Transplantační poradně FNHK, kdy byla zjištěna nedostatečná míra ochrany před slunečním zářením. [18] Je to zároveň oblast péče o transplantované pacienty, která je stejně jako podpora adherence k léčbě zdravotníky často opomíjena.

Podle meta-analýzy Wang et al. zahrnující 11 prospektivních kohortových studií dochází po transplantaci ledviny oproti běžné populaci k výrazně vyššímu výskytu všech nádorových onemocnění, s výjimkou rakoviny dělohy a prostaty. [100] Nejčastěji se v západních zemích jedná právě o nemelanomovou rakovinu kůže se standardním incidenčním poměrem (angl. *standard incidence ratio*) 12.14 (CI: 6,37–23,13;  $p < 0,001$ ). Kožní melanomy, které jsou nebezpečnější formou rakoviny kůže, jsou diagnostikovány méně často (2,48; CI: 1,08–5,67;  $p = 0,032$ ). [100] Vyšší výskyt melanomů byl popsán v meta-analýze Green et al., která zahrnovala pacienty po orgánových transplantacích z celkem 20 studií (RR: 2,71; CI: 2,23–3,30;  $p < 0,001$ ). [101] Možným vysvětlením rozdílných výsledků těchto meta-analýz je odlišná geografická poloha zahrnutých studií, kdy vyšší riziko je uváděno v Austrálii a v severských krajinách. Mezi rizikové faktory rakoviny kůže patří světlý kožní fototyp, expozice slunečnímu záření, vyšší věk a mužské pohlaví. [102] V oblasti orgánových transplantací má vliv dále typ, délka a intenzita imunosuprese. Největší výskyt kožních nádorů je spojován s léčbou cyklosporinem a azathioprinem, méně s takrolimem a mykofenolátem. Protektivní vliv na výskyt nemelanomové rakoviny kůže je naopak uváděn u sirolimu a jeho derivátu everolimu. [103] Při užívání imunosuprese po dobu jednoho roku vzrůstá kumulativní riziko o 7 %, po dvaceti letech užívání až o 82 %. [104]

V naší studii byla rakovina kůže diagnostikována 49 (12,0 % z 410) pacientům. Incidence nemelanomové rakoviny kůže byla pro rok 2018 1,2 % s *incidence rate* 16,0 případů na 1000 osoboroků. V současné době byla provedena pouze částečná analýza získaných dat, která je součástí diplomové práce dr. Sidorové. [83] V souladu s vědeckými poznatky byl zjištěn vyšší výskyt kožních nádorů u pacientů ve vyšším věku a delší dobu po transplantaci a u pacientů užívajících cyklosporin. Průměrný věk všech 410 pacientů byl  $57,0 \pm 12,2$  let. Azathioprin nebyl spojen s vyšším výskytem nádorů, pravděpodobně však z důvodu malého počtu pacientů užívajících toto léčivo (ze sedmi pacientů na azathioprinu se kožní nádory vyskytly u třech z nich). Téměř dvě třetiny sledované populace tvořili muži. [83] Ostatní rizikové faktory byly pomocí deskriptivní statistiky popsány v diplomové práci dr. Hajšelové. [84] Světlý fototyp byl zjištěn přibližně u čtvrtiny pacientů bez diagnózy rakoviny kůže a téměř u poloviny pacientů s touto diagnózou. Třetina pacientů uvedla, že se pohybuje v podstatě denně na přímém slunci déle než 30 minut. Přibližně dvě třetiny uvedly pravidelné používání opalovacích krémů. [84]

Výsledky těchto podstudí potvrdily vliv známých rizikových faktorů na výskyt rakoviny kůže. Jejich hlavním přínosem je ale získání povědomí o informovanosti pacientů po transplantaci ledviny v této oblasti. Jedná se o první takovou studii v ČR. V dostupné literatuře byla nalezena pouze jedna prospektivní slovenská studie, která zahrnovala 211 pacientů po transplantaci ledviny. V této studii byl zjištěn zvýšený výskyt nemelanomové rakoviny kůže a nedostatečné dodržování fotoprotektivních opatření. [105] Je tedy velmi pravděpodobné, že edukaci těchto rizikových pacientů stran fotoprotekce je věnována nedostatečná pozornost. Dlouhodobá a opakovaná edukace by měla být zaměřena na vysvětlení dopadů dlouhodobé a časté expozice slunečnímu záření a měla by zdůraznit racionální způsoby fotoprotekce. Nezastupitelnou úlohu zde hrají farmaceuti při výdeji imunosupresiv v lékárně či při poskytování individuálních konzultací v lékárně, kteří mají znalosti rizikových léčiv i sortimentu bariérové fotoprotekce.

### **Silné stránky studie**

Významným benefitem studie bylo vyplnění dotazníkového šetření více než 90 % z oslovených pacientů (nízké riziko tzv. selekčního bias). Data ze zdravotnické dokumentace byla získána od všech pacientů, kteří v době sběru dat navštěvovali Transplantační poradnu FKHK. Lze tedy předpokládat, že získaná data odpovídala reálnému prostředí.

Silnou stránkou studie bylo hodnocení adherence k léčbě připravené v souladu s nejnovějšími mezinárodními doporučeními. [4,48] Adherence k léčbě byla primárně měřena pomocí dotazníku BAASIS-CZ. Tento dotazník byl naší výzkumnou skupinou přeložen a je nyní připraven pro další studie či klinickou praxi. Použití české verze mezinárodního dotazníku navíc umožnilo přesnější srovnání výsledků s jinými studiemi. V neposlední řadě byl díky přípravě českého překladu navázán kontakt s autory dotazníku, na jehož základě vznikla spolupráce na rozsáhlé validační studii BAASIS®.

Pro ČR byly získány unikátní informace o adherenci k léčbě a míře fotoprotekce u pacientů po transplantaci ledviny. Důležitá pro mezinárodní odbornou společnost byla řada subanalýz, která pomohla doplnit bílá místa v dostupné literatuře. Například je již známo, že obdobně jako u jiných chronicky nemocných pacientů také u pacientů po orgánových transplantacích postupně vzrůstá riziko non-adherence k léčbě v čase. Doposud však chyběla data o změnách ve vnímání potřeb a obav imunosupresiv u těchto pacientů. Kolísání koncentrace takrolimu bylo často v literatuře diskutováno jako možný ukazatel adherence k léčbě, právě v naší studii byly porovnány nejpoužívanější výpočty a dány do kontextu adherence k léčbě měřené pomocí mezinárodního dotazníku.

## Limity studie

V rámci analýzy kontextu adherence k léčbě v ČR bylo nejprve potřebné získat přehled o situaci na jednom pracovišti. Přesto lze za hlavní limit označit unicentrický průřezový design studie. Sběr dat v jednom čase omezoval analýzu dat, kdy nebylo možné určit příčinu a následek. Výjimku tvoří podstudie zabývající se změnami ve vnímání imunosupresiv, kdy byla data porovnána s předchozí studií na stejném pracovišti. Tento design byl zvolen pro svoji časovou, finanční i personální nenáročnost.

Pro úplnost je nutné studii zhodnotit v kontextu doby sběru dat. Průřezová studie byla dokončena v prosinci 2019 a měla být iniciálním krokem v projektu TAKTIS (*developing, implementing, and testing of an integrated care model for adults after kidney transplantation*). V době probíhající pandemie covid-19 musel být tento projekt pozastaven kvůli vysokému pracovnímu vytížení zdravotníků a omezení kontaktu s imunosuprimovanými pacienty, kteří se nacházeli ve velmi vysokém riziku komplikovaného průběhu onemocnění. Na druhou stranu byl získaný čas využit pro řadu subanalýz a pro dokončení knížky pro pacienty.

Limitem studie může být považována metoda měření adherence k léčbě ve formě dotazníkového šetření. Dotazníky jsou obecně zatíženy vysokým rizikem zkreslení ze strany respondenta, ať už z jejich vlastního rozhodnutí nepřiznat své pochybení nebo z neschopnosti vybavit si své konkrétní jednání v minulosti. V naší studii všichni respondenti vyplnili dotazník samostatně a byli ujištěni, že jejich odpovědi budou anonymizovány a použity pouze pro vědecké účely. (4) Vliv ze strany tazatele (tzv. observační bias) byl minimalizován použitím psané formy dotazníku. Nízké riziko tzv. recall bias bylo zajištěno zvoleným dotazníkem BAASIS-CZ, ve kterém jsou otázky zaměřeny na krátké časové období čtyř týdnů. Přesto nelze zkreslení ze strany respondenta zcela vyloučit a je s ním počítáno při interpretaci výsledků.

Díky psané formě šetření nebylo možné doptat se respondentů na konkrétní odpovědi ani pomoci jim s vyplněním dotazníku. Ve zdravotnické dokumentaci také nebyly vždy dohledány potřebné informace (např. ohledně iniciální udržovací imunosuprese u pacientů delší dobu po transplantaci).

---

<sup>4</sup> Tento fakt byl z etických důvodů jedenkrát porušen, a to u pacienta, který zcela přestal užívat svá imunosupresiva. Následně u něj byly dohledány koncentrace imunosupresiva v krvi a pro závažnost situace byla informována vedoucí lékařka.

## 4.2 ANALÝZA INFORMACÍ DŮLEŽITÝCH PRO IMPLEMENTACI INTERVENČÍ NA PODPORU ADHERENCE K LÉČBĚ V TRANSPLANTOLOGII

Tato práce byla vytvořena ve spolupráci se studentkou doktorského studia Janette Ribaut, MScN, z Univerzity v Basileji ve Švýcarsku a byla publikována v časopise *Transplantation Reviews*. [106]

### 4.2.1 CÍL PŘEHLEDU

Cílem přehledu bylo posoudit rozsah informací dostupných v publikovaných RCT, které zahrnovaly dospělé pacienty po transplantaci orgánů nebo kmenových buněk, a to k podpoře zavedení účinných intervencí zaměřených na adherenci k léčbě do reálné klinické praxe.

### 4.2.2 METODIKA

#### Design studie a vstupní kritéria

Systematická rešerše byla registrována v databázi PROSPERO (5) a byla připravena v souladu s mezinárodními doporučeními (angl. *Cochrane Guidelines for Systematic Reviews* [107]). Do rešerše byly zahrnuty RCT testující intervence na podporu adherence k léčbě publikované v období 1. 1. 2015–11. 11. 2020. Důvodem pro toto rozhodnutí byl aktuální výrazný rozvoj implementační vědy – např. termín americké Národní lékařské knihovny (angl. *medical subject heading*, MeSH) „*implementation science*“ byl indexován v roce 2019. [108]

Vstupní kritéria byla následující:

- Zaměření na pacienty po transplantaci srdce, jater, ledviny, plíce, slinivky, allogenní transplantaci kmenových buněk nebo kombinované transplantaci.
- Dospělá nebo smíšená populace (např. v rámci přechodu z pediatrické péče).
- Hodnocení fáze adherence k léčbě dle tzv. ABC taxonomie. [4]
- Publikace v angličtině, francouzštině, němčině, holandštině, španělštině, italštině, portugalštině, češtině nebo slovenštině.
- Dostupný plný text hlavní publikace zahrnující výsledky RCT.

Vyloučeny byly naopak práce:

- Bez publikované kvantitativní analýzy dat (např. abstrakta na konferenci).
- Jiné než RCT (např. observační studie).
- Zaměřené na transplantaci dělohy, Langerhansových ostrůvků, tenkého střeva, oční rohovky, ruky, nohy, obličeje nebo autologní transplantaci kmenových buněk.
- Zaměřené výhradně na pediatrickou populaci.

---

<sup>5</sup> CRD42020161710, [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=161710](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=161710)

## Způsob vyhledávání

Studie byly vyhledávány v pěti databázích (MEDLINE OvidSP, CENTRAL (přes Cochrane), Embase OvidSP, CINAHL EBSCOhost a Web of Science (WoS)) a registrech klinického hodnocení (clinicaltrials.gov, WHO trial registry). Informace byly dále získávány z již publikovaných rešerší zabývajících se obdobným tématem a z použité literatury zahrnutých studií. Vyhledávací strategie byla vytvořena ve spolupráci s daným specialistou Basilejské univerzity nejdříve pro databázi MEDLINE za pomoci MeSH termínů a volných klíčových slov a následně byla adaptována pro další databáze. Přesná strategie vyhledávání pro MEDLINE je součástí přílohy článku. [106]

## Sběr dat

Nalezené studie byly zkontrolovány nezávisle dvěma řešiteli a neshody konzultovány s třetím řešitelem. U RCT splňujících vstupní kritéria byly manuálně dohledávány doprovodné články (např. protokoly studie či pilotní studie), které mohly být publikovány před rokem 2015.

## Analýza dat

Kvalita jednotlivých studií byla posouzena nezávisle dvěma řešiteli pomocí mezinárodního nástroje (angl. *Cochrane risk of bias tool for RCTs, version 2* [109]). Kvantitativní analýza zahrnovala shrnutí základních informací o prvním autorovi, roku vydání, zemi, délce a provedení studie, velikosti sledovaného souboru, intervenční a kontrolní skupině, fázi a způsobu měření adherence k léčbě, klinické parametry uvedené v článku a další výstupy.

Studie byly posuzovány nezávisle dvěma řešiteli v kontextu informací důležitých pro následné zavedení intervencí do běžné rutinní klinické praxe, a to za použití kritérií implementační vědy připravených Petersem et al. [74] a modifikovaných Zulligovou et al. [75] Tato kritéria jsou uvedena v kapitole 3.5.3 *Hodnocení studií pomocí kritérií implementační vědy* a detailněji popsána v příloze článku. [106] Výsledky tohoto posouzení byly shrnuty do tabulky za použití tzv. semaforového systému: zelená barva značila kritérium jasně reportované a adresované; oranžová barva byla zvolena u kritérií jen částečně reportovaných nebo nedostatečně či nejasně adresovaných; červená barva byla použita, pokud kritérium nebylo v žádném publikovaném článku daného RCT reportováno. V případě neshody byl přizván třetí řešitel k získání požadovaného konsenzu.

### 4.2.3 VÝSLEDKY

#### Výběr studií

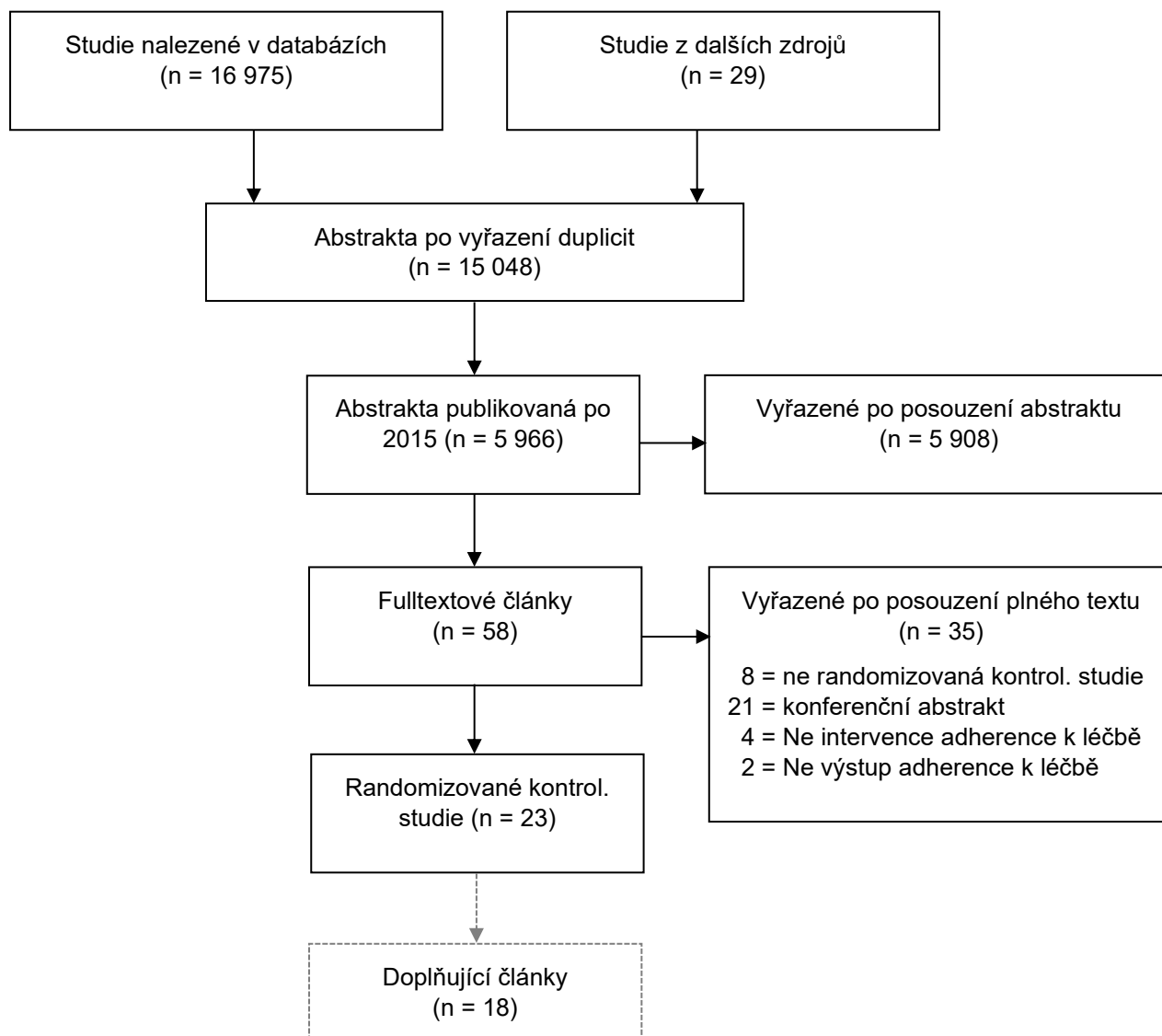
Ze 17 004 článků byly nejprve vyřazeny duplicity a vybrány studie publikované po roce 2015. Na základě posouzení názvu a abstraktu bylo získáno 58 článků, u kterých byla provedena analýza plného textu. Do finálního souboru bylo vybráno 23 RCT [110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132], ke kterým bylo nalezeno 18 doprovodných článků (např. protokoly studie, pilotní studie, doktorské práce). Selektivní proces znázorňuje Obrázek 10.

#### Charakteristika studií

Přibližně dvě třetiny RCT pocházely ze Spojených států amerických, Kanady, Jižní Korey nebo Brazílie. Celkem RCT zahrnovaly 2 339 pacientů (19 až 209 na studii). Nejčastěji se jednalo o pacienty po transplantaci ledviny a žádná z RCT nezahrnovala pacienty po alogenní transplantaci kmenových buněk. Doba podávané intervence se pohybovala od 2 týdnů po 12 měsíců, méně než polovina studií zahrnovala další období sledování i po dokončení intervence.

Adherence k léčbě byla téměř vždy měřena ve fázi *zavedení léčby*, i když většina RCT tento termín explicitně nepoužila v kontextu tzv. ABC taxonomie. [4] Nejčastěji byla pro hodnocení adherence k léčbě použita dotazníková šetření, dále koncentrace imunosupresiva v krvi a elektronické monitorování. Intervence byly zaměřeny na edukaci, poskytnutí zpětné vazby a různých pomůcek na podporu adherence k léčbě (např. připomínátka, mobilní aplikace), řešení problémů a cílené poradenství. U více než poloviny RCT došlo v intervenční skupině ke zlepšení adherence k léčbě. [110,113,114,116,117,119,120,121,123,127,128,130,131] Klinické výstupy byly hodnoceny pouze v 18 studiích, z nichž k signifikantnímu zlepšení došlo u třech studií (lépe kompenzovaný krevní tlak, [130] snížené riziko rejekce štěpu, [115] snížené riziko neplánovaných hospitalizací a zkrácení délky této hospitalizace [120]).

Vysoké riziko zkreslení výsledků bylo zjištěno u deseti studií, střední riziko u devíti studií a malé riziko u zbývajících čtyřech studií. Nejvíce problematickou doménou byly chybějící údaje ve výsledcích např. nebyly uvedeny informace o všech randomizovaných pacientech.



**Obrázek 10** Schéma znázorňující vyhledávání relevantních studií [106]

### Informace důležité pro implementaci intervencí do klinické praxe

Na základě zhodnocení modifikovaných Petersových kritérií bylo zjištěno, že studie obecně neobsahovaly dostatek informací potřebných pro následné zavedení intervencí do běžné rutinní klinické praxe. Jak je uvedeno v Tabulce 13, pouze jedna studie jasně splňovala více než polovinu kritérií [114] a naopak jedna studie nesplnila žádné kritérium. [125] Nejčastěji reportovaným kritériem byla studie proveditelnosti.

Detailní kvantitativní i kvalitativní popis jednotlivých studií včetně podrobné analýzy kritérií implementační vědy je uveden v článku. [106]



**Tabulka 13 Posouzení informací důležitých pro implementaci intervencí na podporu adherence k léčbě po transplantaci ve studiích publikovaných mezi lety 2015–2020 [106]**

	Garcia et al. 2015 [110]	Yang et al. 2015 [111]	Bessa et al. 2016 [112]	Breu-Dejean et al. 2016 [113]	DeVito Dabbs et al. 2016 [114]	Henriksson et al. 2016 [115]	Cukor et al. 2017 [116]	Dobbels et al. 2017 [117]	Harrison et al. 2017 [118]	Reese et al. 2017 [119]	Schmid et al. 2017 [120]	Foster et al. 2018 [121]	Cote et al. 2019 [122]	Grady et al. 2019 [123]	Han et al. 2019 [124]	Levine et al. 2019 [125]	Low et al. 2019 [126]	Paterson et al. 2019 [127]	Guldager et al. 2020 [128]	Jung et al. 2020 [129]	McGillivuddy et al. 2020 [130]	Russel et al. 2020 [131]	Taber et al. 2020 [132]	
1 Zdravotní/organizační kontext																								
2 Sociální/ekonomický/politický kontext																								
3 Zapojení pacientů do studie																								
4 Zapojení dalších relevantních osob do studie																								
5 Reprezentativnost vzorku																								
6 Provedení v reálném prostředí																								
7 Studie proveditelnosti přecházela provedení studie																								
8 Implementační strategie																								
9 Hodnocení procesu prováděné souběžně s hodnocením výsledků																								
10 Výstupy implementační vědy																								

■ Zelená = jasně reportované   
 ■ oranžová = částečně reportované   
 ■ červená = nereportované kritérium.

#### 4.2.4 DISKUZE

Do přehledu bylo zahrnuto 23 RCT zabývajících se intervencemi na podporu adherence k léčbě u pacientů po transplantaci orgánů nebo kmenových buněk. U více než poloviny studií byl prokázán pozitivní vliv intervencí na vývoj adherence k léčbě. Informace důležité pro následné zavedení těchto intervencí do běžné klinické praxe však často nebyly sbírány nebo nebyly reportovány.

##### **Interpretace výsledků**

Určení účinnosti intervencí nebylo cílem tohoto přehledu. Přesto se jedná o základní předpoklad, bez kterého nemá smysl řešit implementaci do klinické praxe. V souladu s dalšími systematickými přehledy lze na základě nalezených informací v zahrnutých RCT považovat intervence na podporu adherence k léčbě za účinné ve smyslu zlepšení behaviorálních parametrů (tj. samotné adherence k léčbě). [56,57,58,60,61,133] Pouze u dvou studií byl zjištěn také pozitivní vliv na klinické parametry (systolický krevní tlak [130] a výskyt rejekce [115]). U jedné studie byl prokázán snížený počet a kratší délka neplánovaných hospitalizací. [120] Některé systematické přehledy zabývající se primárně účinností intervencí na podporu adherence k léčbě v oblasti orgánových transplantací, proto vyhodnotily efekt těchto intervencí na transplantační parametry jako nulový či dokonce potenciálně škodlivý. [56,59] Jiné přehledy naopak nedospěly k jednoznačnému závěru, ale spíše se klonily k pozitivnímu vlivu intervencí. [54,60,133] Hlavním zdrojem nejistoty v přehledech byla velká heterogenita a nízká kvalita studií. Do našeho souboru byly zahrnuty pouze RCT, přesto se studie lišily v délce trvání, způsobu měření adherence k léčbě a dalších parametrech. Střední délka trvání studie (RCT a období sledování) byla pouze 26 týdnů, což mohlo vést k falešně pozitivnímu zkreslení krátkodobé adherence k léčbě, ale také k falešně negativnímu zkreslení dlouhodobých transplantačních parametrů (např. rejekce).

Negativní vliv non-adherence k imunosupresivům na výskyt rejekce transplantovaného orgánu je nicméně dlouhodobě prokázán. [2] Management adherence k léčbě je proto doporučován na každém klinickém pracovišti. [33] Zahrnutých 23 RCT poskytuje detailní popis různých možností podpory adherence k léčbě u dané populace. Ani jedna z těchto studií však nepodala informace o všech deseti Petersových kritériích, které jsou důležité pro následnou implementaci intervencí do klinické praxe. Zatímco informace o provedení pilotních studií byly poměrně běžné, velmi málo informací bylo nalezeno ohledně zapojení dalších relevantních osob (např. zdravotníků) do studie, použitých implementačních strategií a paralelním hodnocení procesu studie. Žádná studie dostatečně nepopsala sociální/ekonomický/politický kontext. Tato zjištění byla v souladu s metodologicky obdobnou studií Zulligové et al.

zahrnující vysoce kvalitní RCT zaměřené na intervence na podporu adherence k léčbě (mimo oblast orgánových transplantací). [75]

V souladu s principy implementační vědy by měl být každý projekt zahájen detailní *analýzou kontextu*, díky které mohou být integrovány různé intervence přesně podle potřeb konkrétního pracoviště. Správná analýza kontextu je vedená teorií a obvykle zahrnuje smíšenou kvalitativní a kvantitativní studii (angl. *mixed method study design*). Ta mapuje relevantní informace o kontextu (např. geografické, epidemiologické, právní) na *mikro*, *mezo* i *makro* úrovni a zároveň poskytuje informace o běžných podmínkách na pracovišti (např. motivace a vedení zdravotníků). [68]

Cílem analýzy kontextu je porozumět všem aspektům, které by mohly usnadnit nebo naopak ztížit následné zavedení intervencí do běžné praxe. Potenciální bariéry může dále odhalit *studie proveditelnosti*, která by měla předcházet samotnému provedení studie. Pilotní studie byly provedeny u téměř poloviny RCT zahrnutých do přehledu, nicméně se často jednalo o jediné reportované kritérium implementační vědy.

V návaznosti na dostatečné množství informací z dostupné literatury o účinnosti dané intervence vyžaduje implementační věda také *zapojení všech zúčastněných stran* v průběhu celého výzkumného cyklu. Například to znamená zapojení pacientů, zdravotníků a dalších relevantních osob již do plánování projektu a do každé jeho následné fáze. Z našeho přehledu vyplynulo, že pouze dvě studie uvedly aktivní zapojení koncových uživatelů intervence, jako jsou pacienti a jejich zdravotníci, do průběhu RCT.

Spíše než potřeba ovlivňovat či eliminovat reálné prostředí je snahou implementační vědy porozumět podmínkám běžné praxe a pracovat v souladu s nimi. [66] V našem přehledu pouze několik RCT zahrnovalo *reprezentativní vzorek sledované populace a/nebo* bylo provedeno v *reálném prostředí*. Obvykle studie testovaly intervenci na malém počtu vybraných pacientů, kteří se dobrovolně rozhodli zapojit do projektu a kteří byli pravděpodobně v dobrém vztahu se svým zdravotníkem. Problematickým pro následné zavedení do běžné praxe bylo také poskytování intervencí osobou, která nebyla součástí pracoviště. Všechny tyto aspekty v konečném důsledku limitují zevšeobecnění získaných výsledků.

Dlouhodobá ambulantní zdravotní péče o chronicky nemocné pacienty, kam patří i pacienti po transplantaci, trpí obvykle limitovaným počtem personálu a omezenými finančními prostředky. To je také důvod, proč je implementační vědou preferováno využívání konkrétních *implementačních strategií*, které byly výzkumem ověřeny a které byly pro potřeby pracoviště upraveny na základě analýzy kontextu. Díky tomu je možné porovnat intervence mezi sebou a testovat účinnost konkrétních postupů. Přesně definovaná intervence také snižuje nároky

na personál a minimalizuje finanční ztráty. Intervence byly pomocí implementačních strategií popsány pouze u jednoho RCT.

Průběžné *hodnocení procesu studie*, kdy jsou například sledovány přesné důvody odchodu pacientů ze studie, umožňuje porozumět tomu, proč intervence selhává nebo funguje a usnadňuje následnou reprodukovatelnost a přenositelnost dat na jiné pracoviště. V neposlední řadě implementační věda vyžaduje duální hodnocení nejen účinnosti intervence (např. změnu behaviorálních nebo transplantačních parametrů), ale také postupné hodnocení *výstupů implementační vědy* (např. přijatelnost a vhodnost intervence, analýza finančních nákladů). Na rozdíl od klasických studií by měly být sbírány a vyhodnocovány informace i po skončení sledovaného období (např. udržitelnost intervence).

Integrace principů implementační vědy již na začátku plánování studie může přinést skutečnou změnu minimálně ve dvou aspektech. Zaprvé může podpořit zavedení intervencí na podporu adherence k léčbě a tím optimalizovat management adherence k léčbě na pracovištích. Za druhé může pomoci zvýšit tempo zavedení těchto intervencí a tím snížit množství výzkumného odpadu. Obojí navíc výrazně zvyšuje finanční i společenskou návratnost investic do výzkumu.

Příkladem vědeckého projektu, který je od začátku duálně zaměřen na účinnost a zavedení intervencí do klinické praxe, je probíhající studie SMILE pod záštitou Basilejské univerzity ve Švýcarsku. (6) Tato studie má za cíl vyvinout, implementovat a otestovat integrovaný model dlouhodobé zdravotní péče u pacientů po transplantaci kmenových buněk. Komplexní intervence zahrnuje vlastní mobilní aplikaci propojenou se zdravotní sestrou přímo z daného pracoviště a jedním ze základních modulů je právě zachycení non-adherence k léčbě, resp. podpora adherence k léčbě. Studie SMILE se drží základních principů implementační vědy. [134,135,136]

### **Silné stránky přehledu**

Silnou stránkou tohoto přehledu bylo zahrnutí všech RCT publikovaných ve sledovaném období a dohledávání relevantních doprovodných publikací. Nalezené výsledky jsou robustní a lze předpokládat, že shrnují nejdůležitější práce testující intervence na podporu adherence k léčbě v oblasti transplantologie. Sledovaná populace zahrnovala pacienty po všech orgánových transplantacích a po transplantaci kmenových buněk.

Tento přehled s výhodou navázal na předchozí práci Zulligové et al., kde byla adaptována Petersova kritéria. [75] Přesná metodika hodnocení klíčových elementů implementační vědy umožnila porovnat rozsah informací dostupných v jednotlivých RCT.

---

<sup>6</sup> <https://smile.nursing.unibas.ch>

## Limity přehledu

Právě zaměření pouze na RCT je také jedním z hlavních limitů tohoto přehledu, protože další typy studií (např. kvazi-experimentální typ) jsou v oblasti výzkumu adherence k léčbě běžné. Důvodem pro toto rozhodnutí byla orientace na studie poskytující silnější kvalitu důkazu. Oproti jiným typům studií také vykazují RCT obecně nižší riziko zkreslení výsledků. [137]

Za limit je možné považovat zahrnutí pouze dospělých pacientů nebo pacientů, kteří byli v průběhu studie převedeni na dospělé oddělení, a to i přesto, že je podpora adherence k léčbě nesmírně důležitá rovněž v pediatrii. Rozhodnutí bylo založeno na předpokladu, že prostředí pediatrie je velmi specifické a musí brát v úvahu jiné aspekty než prostředí pro dospělé pacienty (např. zapojení rodičů).

Vyhledávány byly pouze RCT publikované od roku 2015. Jak bylo uvedeno výše, implementační věda, i když není novým oborem, se v posledních letech exponenciálně rozrůstá. Postupně jsou vytvářeny teoretické modely a publikována doporučení, jak efektivně zlepšit zavedení intervencí do klinické praxe. [64] Při zahrnutí delšího časového období by naše výsledky byly pravděpodobně stejné nebo dokonce horší.

Vzhledem k tomu, že se tento přehled soustředil na dostupné informace o implementaci intervencí, nebyla primárně analyzována jejich účinnost. Existují další systematické přehledy a meta-analýzy, které byly zaměřeny právě na účinnost intervencí na podporu adherence k léčbě. [12,54,56,57,58,59,60,61,62,133]

V neposlední řadě je nutné podotknout, že přehled zahrnoval pouze informace, které byly nalezeny v odborné literatuře. Není tak možné vyloučit, že některé studie používaly metody implementační vědy, aniž by je uváděly ve svých publikacích kvůli omezenému počtu slov. Nekontaktovali jsme autory zahrnutých studií, abychom tuto možnost zkontrolovali, ale hledali jsme doprovodné dokumenty, které by mohly doplnit chybějící místa.

## 5 ZÁVĚR

Předkládaná disertační práce se zabývá adherencí k léčbě v oblasti orgánové transplantologie. V teoretické části byly shrnuty aktuální poznatky o adhezenci k léčbě a uvedeny základní aspekty implementační vědy. V navazující praktické části byly v prvním bloku prezentovány a diskutovány výsledky z české průřezové studie zaměřené na adhezenci k léčbě u pacientů po transplantaci ledviny. Ve druhém bloku byly uvedeny výstupy systematické rešerše shrnující informace v kontextu implementační vědy, které byly dostupné v RCT testujících intervence na podporu adherence k léčbě u pacientů po transplantaci orgánů nebo kmenových buněk.

V souladu s dostupnou literaturou byla zjištěna non-adherence k léčbě ve fázi *zavedení léčby* imunosupresivy u více než třetiny pacientů. Nejrizikovějším aspektem bylo nesprávné užití léčiva v jiném než předem určeném čase. Neužití alespoň jedné dávky imunosupresiva v posledních čtyřech týdnech bylo zaznamenáno u 13,3 % pacientů. Hlavním závěrem průřezové studie je poukázání na riziko non-adherence k léčbě i u tak kontrolované populace, jakou jsou pacienti po transplantaci ledviny v ČR.

Non-adherence k léčbě imunosupresivy je nejčastějším ovlivnitelným rizikovým faktorem rejekce transplantovaného orgánu, přesto většinou klinických pracovišť není systematicky řešena. Jedním z možných přístupů je pravidelný monitoring adherence k léčbě a nabídka účinných a udržitelných intervencí na podporu adherence k léčbě rizikovým pacientům.

Dostupnou metodou pro pravidelné zhodnocení adherence k léčbě je dotazníkové šetření, které může být použito v písemné formě nebo ve formě rozhovoru zdravotníka s pacientem. Příkladem vhodného dotazníku je BAASIS-CZ, který byl v této práci přeložen a použit u 361 pacientů po transplantaci ledviny. Další možností je kontrola hladin těch imunosupresiv, jejichž koncentrace v krvi jsou pravidelně měřeny. Různé výpočty variability mohou ukázat dlouhodobý vývoj koncentrací v čase. Tyto výpočty jsou prozatím využívány pouze u takrolimu, což je ale také imunosupresivum první volby předepisované lékaři u většiny u pacientů po orgánových transplantacích. V této práci bylo ukázáno, že jednoduchý výpočet CV není inferiorní vzhledem ke komplexnějším metodám. Výsledky této práce jsou také v souladu s recentním přehledem Schumacher et al. [38]

V odborné literatuře je popisován sestupný trend adherence k léčbě v čase. [16] Při porovnání výsledků průřezové studie s předchozí menší studií na stejném pracovišti nebyl tento klesající trend adherence k léčbě v čase prokázán. Analýza dat však byla limitována odlišnou metodikou sběru dat v obou časových obdobích. Na druhou stranu dotazník zaměřený na vnímání potřeb a obav z imunosupresiv u transplantovaných odhalil klesající trend

ve vnímání důležitosti své léčby a rostoucí obavy z nežádoucích účinků léčby imunosupresivy. Individuální vnímání důležitosti a obav z léčby má přitom vliv na konečnou adherenci k léčbě. [50] Dotazník BMQ-CZ by tak mohl být další možností nepřímého monitoringu adherence k léčbě, na jehož základě lze hledat důvody, proč pacienti svou léčbu odmítají nebo z čeho mají největší obavy.

Pacientům, kteří jsou v riziku non-adherence k léčbě, mohou být následně nabídnuty intervence na podporu adherence k léčbě, které by měly odpovídat osobním potřebám pacientů s individuálním přístupem zdravotníků. Jednotlivé typy intervencí byly popsány v nesystematické rešerši publikované v časopise Klinická farmacie a farmakologie. [55] Detailnímu zhodnocení RCT testujících intervence na podporu adherence k léčbě v oblasti transplantací orgánů a kmenových buněk se věnovala systematická rešerše, která byla součástí druhého bloku praktické části. [106] V tomto přehledu byl u více než poloviny z 23 zahrnutých RCT prokázán pozitivní vliv intervencí na vývoj adherence k léčbě. Informace důležité pro následné zavedení těchto intervencí do klinické praxe však často nebyly sbírány nebo nebyly reportovány. Přitom jakékoliv zdržení v zavedení prokazatelně účinných intervencí je významným zdrojem výzkumného odpadu bránícím ve zkvalitnění zdravotní péče.

Průřezová studie také obsahovala část zaměřenou na výskyt kožních nádorů jako důsledek dlouhodobé imunosuprese a míru fotoprotekce u pacientů po transplantaci ledviny. Rakovina kůže byla ve sledované populaci diagnostikována u 12,0 % pacientů a byly zjištěny nedostatky v ochraně před slunečním zářením. Výsledky těchto dílčích studií byly součástí dvou diplomových prací dr. Sidorové a dr. Hajšelové. [83,84]

Jednou z bariér ve spolupráci pacientů, zdravotníků a výzkumníků v oblasti adherence k léčbě je přetrvávající terminologická nejednotnost. Z tohoto důvodu byla připravena rešerše české literatury na téma terminologie adherence k léčbě. Ta ukázala, že jsou čeští autoři dosud v používání jednotlivých termínů a definic výrazně nejednotní nemají ve zvyku používat standardní taxonomické rozdělení pojmů a definic. Na tomto základě byl připraven konsenzus české terminologie týkající se užívání léčiv, který byl metodicky ve shodě s mezinárodními postupy odborné společnosti ESPACOMP. Výsledky rešerše a ustanovení konsenzu bylo součástí diplomové práce Mgr. Voříškové. [5]

### **Pokračování vědecké práce**

V návaznosti na výsledky prezentované v této práci bude v blízké době dokončen článek zabývající se různými výpočty variability takrolimu v krvi a bude připravena analýza dat zabývající se fotoprotekcí a dalšími rizikovými faktory rakoviny kůže u pacientů po transplantaci ledviny. Ve spolupráci se studentkou pregraduálního studia bude připravena

diplomová práce na téma Samoléčení u imunosuprimovaného pacienta. V případě příznivé epidemiologické situace je možné pokračování projektu TAKTIS (*developing, implementing, and testing of an integrated care model for adults after kidney transplantation*), jehož dalším krokem je víceúrovňová analýza faktorů ovlivňujících adherenci k léčbě (v souladu se sociálně-ekologickým modelem dle Bronfenbrennera [52]) a rozšíření analýzy kontextu na všechna transplantační centra v ČR.

Dále se bude rozvíjet spolupráce s Basilejskou univerzitou, jež byla navázána na tříměsíční stáži v rámci doktorského studia, a to zaprvé dokončením validačního projektu BAASIS® a za druhé výzkumem navazujícím na systematickou rešerši. V plánovaném výzkumu budou osloveni samotní řešitelé zahrnutých RCT. Informace od autorů mohou podrobněji objasnit skutečné přijetí testovaných intervencí a jejich udržitelnost v každodenní klinické praxi.

### **Přínos práce**

Adherence k léčbě a prevence kožních nádorů jsou témata, která jsou zdravotníky i pacienty stále podceňována. Publikování výsledků průřezové studie v národních odborných časopisech může zvýšit zájem zdravotníků věnovat se více této problematice. Dostatečná motivovanost a erudovanost zdravotníků se dále odrazí při poskytování lékařské, ošetrovatelské nebo farmaceutické péče a může v konečném důsledku ovlivnit chování pacientů. Farmaceut je nedílnou součástí zdravotní péče a hraje v této oblasti důležitou roli. Pro ně byly dílčí výsledky této práce prezentovány na Symposiu klinické farmacie René Macha a na Kongresu praktického lékařství. Zároveň byl ve spolupráci s Českou lékárnickou komorou připraven webinář zaměřený na adherenci k léčbě u pacientů užívajících imunosupresiva.

Podpora adherence k léčbě má prokazatelný prospěšný vliv na zdraví pacientů, na prevenci komplikací a vede ke zvýšení efektivity léčby s příznivým ekonomickým dopadem. Tento fakt může mít přesah i do sociální oblasti, jelikož pacient bez komplikací je schopný pracovat a plně se zapojit do společnosti.

Praktickým přínosem této a předchozí studie v Transplantační poradně FNHK z roku 2016/2017 je vzniklá spolupráce se zdravotníky tohoto pracoviště, na jejímž základě byla připravena knížka pro pacienty Světem léků po transplantaci. Tato knížka si klade za cíl pomoci nově transplantovaným pacientům zorientovat se ve své léčbě a v doporučených režimových a dietních opatřeních. Je také dostupná pacientům delší dobu po transplantaci, kteří zde mohou nalézt odpovědi na své otázky. Část knížky je přímo věnována tipům, jak lze usnadnit užívání svých léčiv ve snaze podpořit adherenci k léčbě.

V neposlední řadě přináší předkládaná disertační práce unikátní informace o kontextu adherence k léčbě v ČR. Znalost kontextu je nezbytná pro následnou přípravu intervencí na podporu adherence k léčbě a jejich případné zavedení do běžné klinické praxe.



## Možný vývoj v oblasti adherence k léčbě v České republice

Trendem současné doby je stále větší zapojování pacientů do své léčby. Pacienti jsou podporováni, aby se zajímali o svůj zdravotní stav a aktivně se podíleli na své léčbě. V každé zemi je tento proces různě daleko, přesto lze konstatovat, že se poskytování zdravotní péče postupně mění z pasivního předávání informací v rovnocennou diskusi zdravotníka s pacientem. Adherence k léčbě s tímto trendem přímo souvisí. Čím více bude pacient orientovaný ve své léčbě a motivovaný v ní pokračovat, tím spíše lze předpokládat, že ji bude také dlouhodobě a správně užívat.

Adherenci k léčbě by se měl při poskytování zdravotní péče věnovat lékař, všeobecná sestra i farmaceut. V ideálním případě by měli pracovat jako tým mající jeden společný cíl – spokojeného pacienta bez komplikací. K tomu je potřebná dostatečná podpora ze strany vedení pracoviště a ze všech vyšších úrovní zdravotnického systému. Odborné společnosti mohou například připravit praktická doporučení pro management adherence k léčbě u různých skupin pacientů. Pregraduální i postgraduální vzdělávání může být více zacíleno na sociální aspekty zdravotní péče a na mezioborovou spolupráci mezi zdravotníky. Ministerstvo zdravotnictví ČR může na dané téma vydat metodické pokyny a zajistit, aby byl zdravotník za podporu adherence k léčbě finančně ohodnocen.

Z veřejného zdravotního pojištění je od května 2021 hrazen inhalátor se senzorem, který může lékař specialista předepsat přímo na podporu adherence k léčbě pacientům na udržovací léčbě astmatu. V současnosti je za určitých podmínek je hrazena (re)edukace všeobecnými sestrami nebo lékaři u pacientů využívajících diabetické pomůcky, inhalační pomůcky a v psychiatrii. [3] Od roku 2022 bude platný výkon Konziliární zhodnocení medikace ambulantního pacienta klinickým farmaceutem.

Z výše uvedeného vyplývá, že v ČR nejsou pro většinu lékařských odborností ani pro farmaceuty dostupné patřičné výkony, které by byly hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Podpora adherence k léčbě včetně edukace pacientů je tak prozatím brána jako automatická součást jejich zdravotní péče. Jiné je to například ve Švýcarsku, kde mohou zdravotníci využít cílené intervence na podporu adherence k léčbě u těch pacientů, u kterých mají podezření na non-adherenci k léčbě. Před více než 25 lety zde byl spuštěn mezioborový program, tzv. Terapie přímého pozorování (angl. *Direct Observed Therapy*), v rámci kterého pacienti dochází do lékárny a užívají své léčivo před určeným farmaceutem až do té doby, dokud není farmaceut nebo lékař přesvědčen o dostatečné adherenci k léčbě. Přibližně před 20 lety byl spuštěn program týdenní přípravy léčiv do lékových pořadačů farmaceuty nebo všeobecnými sestrami. Od roku 2022 má být ve Švýcarsku spuštěn program myCare Start, který má za cíl podpořit zahájení chronické léčby pomocí opakovaných konzultací s farmaceuty. Vzhledem ke

zaměření této práce lze uvést ještě maďarský program zaměřený na edukaci a motivaci pacientů po orgánových transplantacích. Tento výčet však není definitivní, další příklady hrazených nebo jinak státem podporovaných intervencí zaměřených na adherenci k léčbě je možné nalézt například v Estonsku, Nizozemsku nebo Norsku. [138]

## 6 SEZNAMY TABULEK, GRAFŮ A OBRÁZKŮ

### 6.1 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Metody hodnocení adherence k léčbě v kontextu tzv. ABC taxonomie [28].....	18
Tabulka 2 Porovnání dotazníku MARS-CZ a BAASIS-CZ [41].....	22
Tabulka 3 Rozdělení a příklady intervencí na podporu adherence k léčbě [54] .....	28
Tabulka 4 Charakteristiky přehledů literatury zabývajících se intervencemi na podporu adherence k léčbě v transplantologii a publikovaných do roku 2017 [54].....	31
Tabulka 5 Hlavní výsledky přehledů literatury a z nich vyplývající doporučení [54].....	32
Tabulka 6 Vybrané socio-demografické charakteristiky (N = 410) .....	55
Tabulka 7 Vybrané transplantační charakteristiky (N = 410) [82].....	57
Tabulka 8 Přehled užívaných imunosupresiv dle výpovědi pacienta (N = 361).....	58
Tabulka 9 Sebeposouzení zdravotního stavu (N = 361) .....	58
Tabulka 10 Nové informace o léčbě a životu po transplantaci (N = 361).....	59
Tabulka 11 Prevalence non-adherence k léčbě imunosupresivy (N = 361).....	60
Tabulka 12 Fotoprotekce a expozice slunečnímu záření u pacientů po transplantaci (N = 361) [83] .....	66
Tabulka 13 Posouzení informací důležitých pro implementaci intervencí na podporu adherence k léčbě po transplantaci ve studiích publikovaných mezi lety 2015–2020 [105]...	81

### 6.2 SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Nelineární vztah mezi dávkou a koncentrací takrolimu (N = 243).....	61
Graf 2 Krabicový graf znázorňující zhoršení vnímání léčby imunosupresivy v průběhu času (N = 134) [42] .....	62
Graf 3 Doba po transplantaci a poměr počtu pacientů, u kterých se kožní nádor nevyskytl (N = 410) [83] .....	64

### 6.3 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Grafické znázornění tzv. ABC taxonomie [4,5,7] .....	15
Obrázek 2 Přehled metod používaných k hodnocení adherence k léčbě [31] .....	20
Obrázek 3 Sociálně-ekologický model determinant adherence k léčbě [52].....	25
Obrázek 4 Pět dimenzí ovlivňujících adherenci k léčbě [10] .....	25
Obrázek 5 Klíčové elementy implementační vědy [64].....	36
Obrázek 6 Proximální a distální výstupy implementační vědy [73].....	40
Obrázek 7 Rozdíl koncentrace takrolimu v krvi při užití nalačno a po jídle [80] .....	45
Obrázek 8 Zásady prevence infekce [80] .....	47
Obrázek 9 Znázornění koncentrace léčiva v krvi, pokud je užíván pravidelně, pokud se dávka občas zdvojí nebo vynechá [80] .....	48
Obrázek 10 Schéma znázorňující vyhledávání relevantních studií [106] .....	80

## 7 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

### 7.1 PUBLIKACE V ČASOPISE S IMPAKTNÍM FAKTOREM

1. Kostalova B\*, Ribaut J\*, Dobbels F, Gerull S, Mala-Ladova K, Zullig LL, De Geest S. Medication adherence interventions in transplantation lack information on how to implement findings from randomized controlled trials in real-world settings: A systematic review. *Transplant Rev.* 2022; 36(1): 100671.  
[IF 3,943 dle WoS pro rok 2020; JIF kvartil: Q2]
2. Kostalova B, Mala-Ladova K, Kubena A, Horne R, Dusilova Sulkova S, Maly J. Changes in beliefs about post-transplant immunosuppressants over time and its relation to medication adherence and kidney graft dysfunction: a follow-up study.  
[podáno do mezinárodního časopisu 17. 10. 2021]
3. Vankova B, Mala-Ladova K, Kubena AA, Maly J, Dusilova Sulkova S. Immunosuppressive therapy related adherence, beliefs and self-management in kidney transplant outpatients. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12: 2605–2613.  
[IF 2,097 dle WoS pro rok 2018; JIF kvartil: Q2]

## 7.2 OSTATNÍ PUBLIKACE

1. Voříšková E, Košťálová B, Malý J, Malá K. Přehled české literatury zaměřený na terminologii adherence k léčbě.  
[v recenzním řízení časopisu Vnitřní lékařství od 26. 10. 2021] (SCOPUS)
2. Košťálová B, Dusilová-Sulková S, Guňka I, Malá-Ládová K, Malý J, Matysková Kubišová M, Šafránek R. Světem léků po transplantaci. Hradec Králové. Tegis. 2020. 103 s. ISBN 978-80-87323-16-8.
3. Vaňková B, Malá-Ládová K, Dusilová Sulková S, Malý J. Přehled poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích. Klin Farmakol Farm. 2019; 33(1): 4–11. (SCOPUS)
4. Vosátka J, Vaňková B, Dvořáčková S, Malý J. Léčivé přípravky a doplňky stravy ovlivňující nežádoucí symptomy klimakteria. Prakt. Lékáren. 2018; 14(4): 162–169.
5. Vaňková B., Malý J., Malá-Ládová K., Dusilová-Sulková S. Analýza lékových problémů u pacientů po transplantaci ledvin–kazuistiky. Aktuality v nefrologii. 2017; 23(4): 191–201. (SCOPUS)

## 8 PŘEHLED DALŠÍ ODBORNÉ ČINNOSTI

### 8.1 ÚSTNÍ SDĚLENÍ

1. Dusilová Sulková S, Košťálová B. Aktuální problémy farmakoterapie v ambulantní i nemocniční transplantologii. XXIII. hybridní symposium klinické farmacie farmacie René Macha. ISBN: 978-80-908308-0-6. Hradec Králové. 2021.
2. Kostalova B, Mala-Ladova K, Denhaerynck K, Dusilova Sulkova S, Maly J. Comparison of different methods to assess tacrolimus intra-patient variability and its relation to medication adherence. 25th ESPACOMP (International Society for Medication Adherence) Annual Meeting. Online. 2021.
3. Voříšková E, Košťálová B, Malá K. Konsenzus české terminologie v problematice adherence k léčbě. XXVIII. studentská vědecká konference, FaF UK. 2021.
4. Kostalova B, Mala-Ladova K, Kubena A, Horne R, Dusilova-Sulkova S, Maly J. Adherence and Beliefs About Immunosuppressants in Patients After Kidney Transplantation: Results from Unicentric Follow-Up Study. 11th Postgraduate and Postdoc Conference. Online. 2021.
5. Malá K, Košťálová B. Pacient po Tx ledviny – máme se obávat non-adherence pacienta? XXII. symposium klinické farmacie farmacie René Macha. ISBN 978-80-906644-6-3. Online. 2020.
6. Kostalova B\*, Ribaut J\*, Dobbels F, Mala-Ladova K, Zullig L, Gerull S, De Geest S. Limited information for implementation of medication adherence interventions in real-world-transplantation-settings: A systematic review of RCTs. 24th ESPACOMP (International Society for Medication Adherence) Annual Meeting. Online. 2020.
7. Denhaerynck K, Kostalova Vankova B, Dobbels F, De Geest S. Validity and reliability of the Basel Assessment of Adherence with Immunosuppressive Medications Scale (BAASIS®). Leuven-Basel Research group meeting. Online. 2020.
8. Košťálová Vaňková B. Pacient po orgánové transplantaci v lékárně. 14. kongres Praktického lékařství. ISBN 978-80-7471-315-6. Olomouc. 2020.
9. Vankova B\*, Ribaut J\*, Dobbels F, Mala-Ladova K, Zullig L, Gerull S, De Geest S. Translation from the Trial to the Real World: Implementation research elements reported in medication adherence intervention studies in transplantation – Preliminary results of a systematic review. Leuven-Basel Research group meeting. Online. 2020.

10. Vankova B, Mala-Ladova K, Dusilova-Sulkova S, Maly J. Development, implementation and testing of medication adherence enhancing intervention in kidney transplant outpatients: Effectiveness–implementation study (TAKTIS). 10th Postgraduate and Postdoc Conference. FaF UK. 2020.
11. Vankova B, Mala-Ladova K, Dvorackova S, Dusilova Sulkova S, Maly J. Analysis of drug-related problems in patients after kidney transplantation. 48th European Society of Clinical Pharmacy conference. Ljubljana. 2019. Meeting abstract: PT003.
12. Vankova B, Mala-Ladova K, Dusilova-Sulkova S, Maly J. Development, implementation and testing of medication adherence enhancing intervention in kidney transplant outpatients: effectiveness–implementation study (TAKTIS). Leuven-Basel Research group meeting. Leuven. 2019.
13. Vankova B, Mala-Ladova K, Dusilova-Sulkova S, Maly J. Development and implementation of interventions to promote medication adherence in kidney transplant patients. 9th Postgraduate and Postdoc Conference. FaF UK. 2019.
14. Vaňková B, Malá-Ládová K, Dvořáčková S, Dusilová Sulková S, Malý J. Lékové problémy včetně non-adherence u pacientů po transplantaci ledvin. XX. symposium klinické farmacie René Macha. Mikulov. 2018. ISBN 978-80-906644-2-5.
15. Vaňková B, Malý J, Ládová K, Navrátil P, Dusilová-Sulková S. Medication Adherence and Self-Management in Kidney Transplant Recipients. Nadnárodní kolo Studentské vědecké konference. Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity Brno. 2017.  
– 2. místo v Sekci ostatních farmaceutických věd
16. Vaňková B, Malý J, Ládová K, Navrátil P, Dusilová-Sulková S. Medication Adherence and Self-Management in Kidney Transplant Recipients. XXV. studentská vědecká konference, FaF UK. 2017.  
– 1. místo v Sekci sociálních a technologických věd
17. Vaňková B, Malý J, Ládová K, Navrátil P, Dusilová-Sulková S. Medication adherence in patients after kidney transplantation. XXIV. studentská vědecká konference, FaF UK. 2016.  
– Cena České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně



18. Vaňková B, Malý J, Dusilová-Sulková S, Pavlíková Z, Kudláčková Z. Changes of MPV during end-stage renal failure: A link between platelet size, inflammation and main causes of chronic kidney disease. XXIII. studentská vědecká konference, FaF UK. 2015.

## 8.2 POSTEROVÁ SDĚLENÍ

1. Voříšková E, Košťálová B, Malý J, Malá K. Konsenzus české terminologie v problematice adherence k léčbě podle ABC taxonomie. XXIII. hybridní sympozium klinické farmacie farmacie René Macha. ISBN: 978-80-908308-0-6. Hradec Králové. 2021.
2. Mala-Ladova K, Voriskova E, Kostalova B, Maly J. 25th ESPACOMP (International Society for Medication Adherence) Annual Meeting. Online. 2021.
3. Ágh T, Ortner Hadžiabdić M, Garuolienė K, Barnestein Fonseca P, Menditto E, Košťálová B, Aarnio E, Kardas P. EUREcA - exploring reimbursement models for medication adherence enhancing interventions in European countries: a survey protocol. ISPOR (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research) Meeting. Online. 2021.  
  
Ribaut J, Košťálová B, Dobbels F, Gerull S, Malá-Ládová K, Zullig LL, De Geest S. Lack of information in randomized controlled trials to guide translation of medication adherence interventions to clinical practice: Systematic review. 20th ESOT (European Society for Organ Transplantation's) Annual Meeting. Milan. 2021.
4. Košťálová B, Hajšelová Z, Sidorová K, Malá-Ládová K, Dusilová-Sulková S, Malý J. Fotoprotekce a výskyt kožních nádorů u pacientů po transplantaci ledviny. XXII. sympozium klinické farmacie farmacie René Macha. ISBN 978-80-906644-6-3. Online. 2020.
5. Mala-Ladova K, Kostalova B, Kubena AA, Dusilova Sulkova S, Maly J. Change in beliefs about immunosuppressants in kidney transplant patients related to adherence and clinical outcomes. 24th ESPACOMP (International Society for Medication Adherence) Annual Meeting. Online. 2020.
6. Vankova B, Mala-Ladova K, Hajselova Z, Sidorova K, Dusilova-Sulkova S, Maly J. Development and implementation of intervention program tailored to non-adherent patients after kidney transplantation: primary results. 23th ESPACOMP (European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence) Annual Meeting. Porto. 2019. Meeting abstract P.62.
7. Vaňková B, Dvořáčková S, Malá-Ládová K, Dusilová-Sulková S, Malý J. Analýza lékových problémů u pacientů po transplantaci ledviny. XXI. sympozium klinické farmacie René Macha. ISBN 978-80-906644-5-6. Mikulov. 2019.

8. Vankova B, Maly J, Mala-Ladova K, Kubena A, Navratil P, Dusilova-Sulkova S. Adherence, self-management, and beliefs about immunosuppressives in kidney transplant outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Praha. 2018. Suppl 2: 301–302. Meeting abstract 656.
9. Vankova B, Mala-Ladova K, Dusilova-Sulkova S, Maly J. Impact of educational and reminder-based intervention on medication adherence in kidney transplant outpatients: a randomized controlled trial. 22th ESPACOMP (European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence) Annual Meeting. Dublin. 2018. Meeting abstract 0037.
10. Vaňková B, Malý J, Malá-Ládová K, Dusilová-Sulková S, Navrátil P. Adherence k imunosupresivům a self-management–pacienti po transplantaci ledvin. XIX. symposium klinické farmacie René Macha. ISBN 978-80-906644-1-8. Mikulov. 2017.
11. Vaňková B, Malý J, Malá-Ládová K, Navrátil P, Dusilová-Sulková S. Medication Adherence and Self-Management in Kidney Transplant Recipients. 54th ERA EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) Annual Meeting, Madrid. 2017.
12. Vaňková B, Malý J, Malá-Ládová K, Navrátil P, Dusilová-Sulková S. Adherence k imunosupresivní terapii u pacientů po transplantaci ledvin. XVIII. symposium klinické farmacie René Macha. ISBN 978-80-906644-0-1. Mikulov. 2016.

### 8.3 ZAPOJENÍ DO PROJEKTŮ

#### **Projekt „Translation of the ABC Taxonomy“ ve spolupráci s organizací ESPACOMP**

- Datum: od roku 2020 do současnosti
- Vedoucí projektu: prof. Dyfrig Hughes
- Odkaz: <https://www.espacomp.eu/2020/03/13/translation-of-abc-taxonomy-in-various-languages/>

#### **Projekt „European Network do Advance Best practices & technoLOGY on medication AdherencE (ENABLE)“, pracovní skupina 3**

- Datum: od roku 2020 do současnosti
- Vedoucí skupiny: Tamás Ágh, Ph.D.
- Odkaz: [www.cost.eu/actions/CA19132/#tabs|Name:overview](http://www.cost.eu/actions/CA19132/#tabs|Name:overview)

#### **Projekt „Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale“ (BAASIS<sup>®</sup>) ve spolupráci s Univerzitou v Basileji, Švýcarsko**

- Datum: od roku 2019 do současnosti
- Vedoucí projektu: prof. Dr. Sabina M. De Geest, Ph.D., RN, FAAN, FRCN, FEANS
- Odkaz: [www.baasis.nursing.unibas.ch](http://www.baasis.nursing.unibas.ch)

#### **Výzkumná skupina „Transplant Group“ na Univerzitě v Basileji, Švýcarsko**

- Datum: od roku 2019 do současnosti
- Vedoucí skupiny: prof. Dr. Sabina M. De Geest, Ph.D., RN, FAAN, FRCN, FEANS

#### **Výzkumná skupina „Leuven Basel Research Group“, Basilej, Švýcarsko a Lovan, Belgie**

- Datum: od roku 2019 do současnosti
- Vedoucí skupiny: prof. Dr. Sabina M. De Geest, Ph.D., RN, FAAN, FRCN, FEANS

#### **Výzkumná skupina „Klinická & sociální farmacie a dějiny farmacie“**

- FaF UK
- Datum: od roku 2017 do současnosti
- Vedoucí skupiny: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.
- Odkaz: <https://portal.faf.cuni.cz/Groups/Clinical-And-Social-Pharmacy/>

## **8.4 DALŠÍ ODBORNÁ ČINNOST**

### **Zahraníční stáž na Univerzitě v Basileji ve Švýcarsku v rámci doktorského studia**

- Datum: září–prosinec 2019
- Školitel: prof. Dr. Sabina M. De Geest, Ph.D., RN, FAAN, FRCN, FEANS
- Konzultant: Dr. Kris Denhaerynck, Ph.D., RN

### **Lékárenská praxe**

- Veřejná lékárna 2017–2019
- Nemocniční lékárna FNHK od roku 2020

### **Člen Lékového informačního centra FaF UK a FNHK**

- Od roku 2017

### **Člen představenstva Okresního sdružení lékárníků v Hradci Králové, Česká lékárnická komora**

- Od roku 2019

**Webinář adherence II: Management adherence k léčbě u imunosuprimovaného pacienta po transplantaci** pořádaný Českou lékárnickou komorou v roce 2021 pod odbornou garancí PharmDr. Kateřiny Malé, Ph.D.

### **Popularizace oboru farmacie**

- Např. akce pro veřejnost pořádané Univerzitou Karlovou, Den otevřených dveří botanické zahrady FaF UK, provázení ve Farmaceutickém muzeu na Kuksu

## **8.5 PEDAGOGICKÁ ČINNOST**

### **Konzultantka diplomových prací**

#### **Riziko kožných nádorov a lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov po transplantácii obličiek**

Autorka: PharmDr. Kristína Sidorová

Školiteľ: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

#### **Fotoprotekcia u pacientov po transplantácii obličiek**

Autorka: PharmDr. Zuzana Hajšelová

Školiteľ: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

#### **Konsenzus české terminologie v problematice adherence k léčbě**

Autorka: Mgr. Eliška Voříšková

Školiteľ: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Rok obhajoby: 2021

#### **Samoléčení pacientů užívajících imunosupresiva**

Autorka: Veronika Zouharová

Školiteľ: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Předpokládaný rok obhajoby: 2022

### **Zapojení do pregraduální výuky studijního oboru Farmacie v rámci předmětů vyučovaných na Katedře sociální a klinické farmacie.**

## 9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

---

- 1 Koordinační středisko transplantací. [Online]. Dostupné na: [www.kst.cz](http://www.kst.cz) [citováno 15/3/2021].
- 2 Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004; 77(5): 769–776.
- 3 Databáze zdravotních výkonů. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. [Online]. Dostupné na: <https://www.szv.mzcr.cz> [Citováno 19/10/2020].
- 4 Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British journal of clinical pharmacology*. 2012; 73(5): 691–705.
- 5 Voříšková E. Konsenzus české terminologie v problematice adherence k léčbě. Diplomová práce. 2021. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.
- 6 De Geest SM, Ribaut J, Denhaerynck K, Dobbels F. Adherence management in transplantation. *Psychosocial Aspects of Chronic Kidney Disease*: Elsevier; 2020: 409–48.
- 7 Láďová K. Význam hodnocení adherence k léčbě pomocí výpovědi pacienta v posouzení účinnosti farmakoterapie. Disertační práce. 2015. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.
- 8 De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). *Ann Intern Med*. 2018; 169(1): 30–35.
- 9 Haag M, Lehmann, A, Hersberger KE, Schneider MP, Gauchet A, Vrijens B et al. The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 1–11.
- 10 Sabaté, E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. [Online]. 2003. Geneva: WHO Library.
- 11 Vaňková B. Adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledvin. Diplomová práce. 2017. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.
- 12 Gokoel SRM, Gombert-Handoko KB, Zwart TC, van der Boog PJM, Moes DJAR, de Fijter JW. Medication non-adherence after kidney transplantation: A critical appraisal and systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020; 34(1): 100511.
- 13 Lemstra M, Nwankwo C, Bird Y, Moraros J. Primary nonadherence to chronic disease medications: a meta-analysis. *Patient preference and adherence*. 2018; 12: 721.

- 
- 14 Denhaerynck K, Berben L, Dobbels F, Russell CL, Crespo-Leiro MG, Poncelet AJ, De Geest S; BRIGHT study team. Multilevel factors are associated with immunosuppressant nonadherence in heart transplant recipients: The international BRIGHT study. *Am J Transplant*. 2018; 18(6): 1447–1460.
- 15 Helmy R, de Almeida SS, Denhaerynck K, Berben L, Dobbels F, Russell CL, et al. Prevalence of Medication Nonadherence to Co-medication Compared to Immunosuppressants in Heart Transplant Recipients: Findings From the International Cross-sectional BRIGHT Study. *Clinical therapeutics*. 2019; 41(1): 130–6.
- 16 De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, Berben L, Glass TR, Denhaerynck K, et al. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: The Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int*. 2014; 27(7): 657–66.
- 17 De Bleser L, Dobbels F, Berben L, Vanhaecke J, Verleden G, Nevens F, et al. The spectrum of nonadherence with medication in heart, liver, and lung transplant patients assessed in various ways. *Transpl Int*. 2011; 24(9): 882–91.
- 18 Vankova B, Mala-Ladova K, Kubena AA, Maly J, Sulkova SD. Immunosuppressive therapy related adherence, beliefs and self-management in kidney transplant outpatients. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 2605–2613.
- 19 Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: Exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychol Health*. 2002; 17(1): 17–32.
- 20 Láďová K, Matoulková P, Zadák Z, Macek K, Vyroubal P, Vlček J, Morisky DE. Self-reported adherence by MARS-CZ reflects LDL cholesterol goal achievement among statin users: validation study in the Czech Republic. *J Eval Clin Pract*. 2014; 20(5): 671–7.
- 21 Vlaminc H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *American Journal of transplantation*. 2004; 4(9): 1509–13.
- 22 Malheiro J, Santos S, Tafulo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, et al. Correlations between donor-specific antibodies and non-adherence with chronic active antibody-mediated rejection phenotypes and their impact on kidney graft survival. *Human Immunology*. 2018; 79(6): 413–23.
- 23 Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *American Journal of Transplantation*. 2012; 12(2): 388–99.
- 24 Nevins TE, Thomas W. Quantitative patterns of azathioprine adherence after renal transplantation. *Transplantation*. 2009; 87(5): 711.
- 25 Eid L, Tuchman S, Moudgil A. Late acute rejection: Incidence, risk factors, and effect on graft survival and function. *Pediatric transplantation*. 2014; 18(2): 155–62.



- 
- 26 Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *American journal of transplantation*. 2009; 9(11): 2597–606.
- 27 Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, Sageshima J, Hanson L, Roth D, et al. Graft Failure Due to Noncompliance Among 628 Kidney Transplant Recipients With Long-term Follow-up: A Single-Center Observational Study. *Transplantation*. 2014; 97(9): 925–33.
- 28 Whalley Buono E, Vrijens B, Bosworth HB, Liu LZ, Zullig LL, Granger BB. Coming full circle in the measurement of medication adherence: opportunities and implications for health care. *Patient Prefer Adherence*. 2017; 11: 1009.
- 29 Eliasson, L, Clifford, S, Mulick, A, Jackson, C, Vrijens, B. How the EMERGE guideline on medication adherence can improve the quality of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86: 687–697.
- 30 Patient adherence and measurement analysis. [Online] Dostupné na: <http://www.mwvaardex.com/Products/DataCollection/MEMSCap/index.htm> [Citováno 6/5/2021].
- 31 Cukor D, Cohen SD, Kimmel PL. *Psychosocial Aspects of Chronic Kidney Disease: Exploring the Impact of CKD, Dialysis, and Transplantation on Patients*. Elsevier. 2021. ISBN: 0128170816, 9780128170816. 576 s.
- 32 Kronish IM, Thorpe CT, Voils CI. Measuring the multiple domains of medication nonadherence: findings from a Delphi survey of adherence experts. *Transl Behav Med*. 2021; 11(1): 104–113.
- 33 Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101(4S Suppl 2): S1–S56.
- 34 Gustavsen MT, Midtvedt K, Lønning K, Jacobsen T, Reisæter AV, Geest SD, et al. Evaluation of tools for annual capture of adherence to immunosuppressive medications after renal transplantation. *Transplant International*. 2019; 32(6): 614–25.
- 35 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157.
- 36 Shemesh E, Bucuvalas JC, Anand R, Mazariegos GV, Alonso EM, Venick RS, et al. The medication level variability index (MLVI) predicts poor liver transplant outcomes: a prospective multi-site study. *American Journal of Transplantation*. 2017; 17(10): 2668–78.
- 37 Supelana C, Annunziato RA, Schiano TD, Anand R, Vaidya S, Chuang K, et al. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2014; 20(10): 1168–77.
- 38 Schumacher L, Leino AD, Park JM. Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: A multiorgan perspective. *Pharmacotherapy*. 2021; 41(1): 103–118.

---

39 Rodrigo E, San Segundo D, Fernández-Fresnedo G, López-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-patient variability in tacrolimus blood levels predicts kidney graft loss and donor-specific antibody development. *Transplantation*. 2016; 100(11): 2479–85.

40 Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale. [Online] Dostupné: <https://baasis.nursing.unibas.ch/> [Citováno 15/7/2021].

41 Dobbels F, Berben L, De Geest S, et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. *Transplantation*. 2010; 90(2): 205–19.

42 Kostalova B, Mala-Ladova K, Kubena A, Horne R, Dusilova Sulkova S, Maly J. Changes in beliefs about post-transplant immunosuppressants over time and its relation to medication adherence and kidney graft dysfunction: a follow-up study. [Podáno 17. 10. 2021].

43 Horne R, Cooper V, Wileman V, Chan A. Supporting adherence to medicines for long-term conditions: A perceptions and practicalities approach based on an extended common-sense model. *European Psychologist*. 2019; 24(1); 82–96.

44 Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011; 6: 42.

45 Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health*. 1999; 14; 1–24.

46 Leventhal H, Phillips LA, Burns E. The Common-Sense Model of Self-Regulation (CSM): a dynamic framework for understanding illness self-management. *J Behav Med*. 2016; 39(6): 935–946.

47 Matoulková P, Krulichová IS, Macek K, Vlček J, Bastecka D, Prixová M, Horne R. Chronically ill Czech patients' beliefs about medicines: the psychometric properties and factor structure of the BMQ-CZ. *Ther Innov Regul Sci*. 2013; 47(3): 341–8.

48 Griva K, Davenport A, Harrison M, et al. Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: intent vs. forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med*. 2012; 44(1): 85–93.

49 Chisholm-Burns M, Pinsky B, Parker G, et al. Factors related to immunosuppressant medication adherence in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012; 26: 706–13.

50 Horne R, Chapman SC, Parham R, et al. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One*. 2013; 8(12): e80633.

51 Horne R, Clatworthy J. Adherence to advice and treatment. In: French D, Vedhara K, Kaptein ADA, Weinman J. *Health psychology*. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley and Sons; 2010: 175–88.

- 
- 52 Berben L, Dobbels F, Engberg S, Hill MN, De Geest S. An ecological perspective on medication adherence. *West J Nurs Res.* 2012; 34(5): 635–653.
- 53 Sanders-Pinheiro H, Colugnati FAB, Denhaerynck K, Marsicano EO, Medina JOP, De Geest S; ADHERE BRAZIL Study Team. Multilevel Correlates of Immunosuppressive Nonadherence in Kidney Transplant Patients: The Multicenter ADHERE BRAZIL Study. *Transplantation.* 2021; 105(1): 255–266.
- 54 De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int.* 2009; 22(8): 780–797.
- 55 Vaňková B, Malá-Ládová K, Dusilová Sulková S, Malý J. Přehled poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích. *Klin Farmakol Farm* 2019; 33(1): 4–11.
- 56 Duncan S, Annunziato RA, Dunphy C, LaPointe Rudow D, Shneider BL, Shemesh E. A systematic review of immunosuppressant adherence interventions in transplant recipients: Decoding the streetlight effect. *Pediatr Transplant.* 2018; 22(1): 10.1111/ptr.13086.
- 57 Shi YX, Liu CX, Liu F, Zhang HM, Yu MM, Jin YH, Shang SM, Fu YX. Efficacy of Adherence-Enhancing Interventions for Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 578887.
- 58 Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(1): 102–8.
- 59 Marcelino CA, Díaz LJ, da Cruz DM. The effectiveness of interventions in managing treatment adherence in adult heart transplant patients: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2015; 13(9): 279–308.
- 60 Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(5): 752–61.
- 61 Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *J Investig Med.* 2017; 65(7): 1049–1056.
- 62 Oberlin SR, Parente ST, Pruett TL. Improving medication adherence among kidney transplant recipients: Findings from other industries, patient engagement, and behavioral economics-A scoping review. *SAGE Open Med.* 2016; 4: 2050312115625026.
- 63 Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med.* 2011; 104(12): 510–20.

- 
- 64 De Geest S, Zúñiga F, Brunkert T, Deschodt M, Zullig LL, Wyss K, Utzinger J. Powering Swiss health care for the future: implementation science to bridge "the valley of death". *Swiss Med Wkly*. 2020; 150: w20323.
- 65 Eccles MP, Mittman BS. Welcome to implementation science. *Implementation Science*. 2006; 1(1).
- 66 Peters DH, Tran NT, Adam T. *Implementation research in health: a practical guide*: World Health Organization. 2013.
- 67 INVOLVE. Briefing notes for researchers: involving the public in NHS, public health and social care research. Eastleigh: INVOLVE. 2012.
- 68 Pfadenhauer LM, Gerhardus A, Mozygemba K, Lysdahl KB, Booth A, Hofmann B, Wahlster P, Polus S, Burns J, Brereton L, Rehfuss E. Making sense of complexity in context and implementation: the Context and Implementation of Complex Interventions (CICI) framework. *Implement Sci*. 2017; 12(1): 21.
- 69 Nilsen P, Bernhardsson S. Context matters in implementation science: a scoping review of determinant frameworks that describe contextual determinants for implementation outcomes. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19(1): 189.
- 70 Powell, B.J., Waltz, T.J., Chinman, M.J. et al. A refined compilation of implementation strategies: results from the Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) project. *Implementation Sci*. 2015; 10: 21.
- 71 Curran GM, Bauer M, Mittman B, Pyne JM, Stetler C. Effectiveness-implementation hybrid designs: combining elements of clinical effectiveness and implementation research to enhance public health impact. *Med Care*. 2012; 50(3): 217–26.
- 72 Proctor E, Silmere H, Raghavan R, Hovmand P, Aarons G, Bunger A, Griffey R, Hensley M. Outcomes for implementation research: conceptual distinctions, measurement challenges, and research agenda. *Adm Policy Ment Health*. 2011; 38(2): 65–76.
- 73 McKay, H., Nettlefold, L., Bauman, A. et al. Implementation of a co-designed physical activity program for older adults: positive impact when delivered at scale. *BMC Public Health*. 2018; 18: 1289.
- 74 Peters DH, Adam T, Alonge O, Agyepong IA, Tran N. Implementation research: what it is and how to do it. *Bmj*. 2013; 347: f6753.
- 75 Zullig LL, Deschodt M, Liska J, Bosworth H, De Geest S. Moving from the trial to the real world: improving medication adherence using insights of implementation science. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2019; 59: 423–45.
- 76 Leeman, J., Birken, S., Powell, B.J. et al. Beyond "implementation strategies": classifying the full range of strategies used in implementation science and practice. *Implementation Sci*. 2017; 12: 125.

---

77 Viklický O. Kaleidoskop vzpomínek na 50 let programu transplantací ledvin v Krči. 1. vyd. Praha: Triton. 2016. ISBN 978-80-7553-023-3. 156 s.

78 International Registry in Organ Donation and Transplantation. [Online]. Dostupné na: [www.irodat.org](http://www.irodat.org) [Citováno 10/8/2021].

79 Informace pro pacienty před a po transplantaci ledviny. [Online]. Dostupné na: [www.ikem.cz](http://www.ikem.cz) [Citováno 11/8/2021].

80 Košťálová B, Dusilová-Sulková S, Guňka I, Malá-Ládová K, Malý J, Matysková Kubišová M, Šafránek R. Světem léků po transplantaci. Tigis. 2020. ISBN 978-80-87323-16-8. 103 s.

81 Jedinečný průvodce světem léků po transplantaci. Zpráva pro veřejnost. [Online]. 2021. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Dostupné na: <https://www.faf.cuni.cz/Verejnost/Zpravy/2021/Jedinecny-pruvodce-Svetem-leku-po-transplantaci/?lang=cs-cz> [Citováno 10/7/2021].

82 Pacientům po transplantaci ledviny ve FN HK pomůže nová publikace o léčích. Tisková zpráva. [Online]. 2021 Fakultní nemocnice Hradec Králové. Dostupné na: <https://www.parlamentnilisty.cz/zpravy/tiskovezpravy/FN-Hradec-Kralove-Pacientum-po-transplantaci-ledviny-pomuze-nova-publikace-o-lecich-656584> [Citováno 10/7/2021].

83 Sidorová K. Riziko kožních nádorů a lymfoproliferativních onemocnění u pacientů po transplantaci ledvin. Diplomová práce. 2020. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.

84 Hajšelová Z. Fotoprotekce u pacientů po transplantaci ledvin. Diplomová práce. 2020. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.

85 Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005; 8(2): 94–104.

86 Rozen-Zvi B, Schneider S, Lichtenberg S, Green H, Cohen O, Gafter U, Chagnac A, Mor E, Rahamimov R. Association of the combination of time-weighted variability of tacrolimus blood level and exposure to low drug levels with graft survival after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(2): 393–399.

87 Kim J, Wilson S, Undre NA, Shi F, Kristy RM, Schwartz JJ. A Novel, Dose-Adjusted Tacrolimus Trough-Concentration Model for Predicting and Estimating Variance After Kidney Transplantation. *Drugs R D*. 2019; 19(2): 201–212.

88 Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, Russo P, Ferrau F, Tralongo P, Borsellino N. Treatment monitoring program for implementation of adherence to second-line erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2013; 14(4): 390–8.

---

89 Abraham I, Van Camp Y, Villa L, Denhaerynck K, Sun D, Vancayzeele S, Brie H, Aerts A, Hermans C, MacDonald K. Hierarchical modeling of patient and physician determinants of blood pressure outcomes in adherent vs nonadherent hypertensive patients: pooled analysis of 6 studies with 14,646 evaluable patients. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2013; 15(9): 663–73.

90 Leader A, Benyamini N, Gafter-Gvili A, Dreyer J, Calvarysky B, Amitai A, Yarchovsky-Dolberg O, Sharf G, Tousset E, Caspi O, Ellis M, Levi I, De Geest S, Raanani P. Effect of Adherence-enhancing Interventions on Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia (TAKE-IT): A Quasi-experimental Pre-Post Intervention Multicenter Pilot Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(11): e449–e461.

91 Marsicano-Souza EO, Colugnati F, Geest S, Sanders-Pinheiro H. Nonadherence to immunosuppressives and treatment in kidney transplant: ADHERE BRAZIL Study. *Rev Saude Publica*. 2021; 55: 33.

92 Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012; 52: 275–301.

93 Mikro-verze Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků. 2013.3 Souhrn údajů o přípravk Advagraf. [Datum poslední revize textu 13/4/2012].

94 Konsenzus IKEM; Viklický O. Imunosuprese po transplantaci ledviny. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2010; 24(2): 98–102.

95 Couzi L, Moulin B, Morin MP, Albano L, Godin M, Barrou B, Alamartine E, Morelon E, Girardot-Seguín S, Mendes L, Misdrahi D, Cassuto E, Merville P. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. *Transplantation*. 2013; 95(2): 326–32.

96 Villeneuve C, Rousseau A, Rerolle JP, Couzi L, Kamar N, Essig M, Etienne I, Westeel PF, Büchler M, Esposito L, Thierry A, Marquet P, Monchaud C. Adherence profiles in kidney transplant patients: Causes and consequences. *Patient Educ Couns*. 2020; 103(1): 189–198.

97 Massey EK, Tielen M, Laging M, Timman R, Beck DK, Khemai R, van Gelder T, Weimar W. Discrepancies between beliefs and behavior: a prospective study into immunosuppressive medication adherence after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015; 99(2): 375–80.

98 Bünemann M, Bauer-Hohmann M, Klewitz F, Kyaw Tha Tun EM, Tegtbur U, Pape L, Schiffer L, Schiffer M, de Zwaan M, Nöhre M. Beliefs about immunosuppressant medication and correlates in a German kidney transplant population. *J Psychosom Res*. 2020; 132: 109989.

99 Yadav K, Vock MV, Matas AJ, et al. Medication adherence is associated with an increased risk of cancer in kidney transplant recipients: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(2): 364–70.

- 
- 100 Wang Y, Lan GB, Peng FH et al. Cancer risks in recipients of renal transplants: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget*. 2017; 9(20): 15375–15385.
- 101 Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95(8): 923–7.
- 102 Ulrich C, Arnold R, Frei U et al. Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(11): 188–94.
- 103 Stasko T, Hanlon A. Epidemiology and risk factors for skin cancer in solid organ transplant recipients. [Online]. UpToDate®. Datum poslední revize textu 28/2/2018. [Citováno 3/4/2019].
- 104 Krajsová I et al. Maligní kožní nádory: průvodce diagnostikou a léčbou nemelanomových kožních nádorů a melanomu. Mladá fronta a.s. 2017. ISBN 978-80-204-4186-7.
- 105 Urbanček S, Mečiarová P, Lacková E. Výskyt a prevencia karcinómov kože u pacientov po renálnej transplantácii. *Dermatol. Prax*. 2012. 6(2): 74–76.
- 106 Kostalova B\*, Ribaut J\*, Dobbels F, Gerull S, Mala-Ladova K, Zullig LL, De Geest S. Medication adherence interventions in transplantation lack information on how to implement findings from randomized controlled trials in real-world settings: A systematic review. *Transplant Rev*. 2022;36(1):100671. Online ahead of print.
- 107 Higgins JP, Green SE. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Vol. 4). [Online]. 2011. Dostupné na: <http://handbook-5-1.cochrane.org/> [Citováno 10/12/2019]
- 108 Implementation Science 2019 [MeSH subject heading scope note]. [Online]. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=implementation+science>. [Citováno 12/1/2020]
- 109 Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*. 2019; 366.
- 110 Garcia MFFM, Bravin AM, Garcia PD, Contti MM, Nga HS, Takase HM, et al. Behavioral measures to reduce non-adherence in renal transplant recipients: a prospective randomized controlled trial. *International Urology and Nephrology*. 2015; 47(11): 1899–905.
- 111 Yang SS, Choi JY, Cho WT, Park JB, Kim SJ. A single center, open-label, randomized pilot study to evaluate the safety and efficacy of tacrolimus modified release, Advagraf, versus tacrolimus twice daily, Prograf, in stable renal recipients (single). *Transplant Proc*. 2015; 47(3): 617–21.
- 112 Bessa AB, Felipe CR, Hannun P, Sayuri P, Felix MJ, Ruppel P, et al. Prospective Randomized Trial Investigating the Influence of Pharmaceutical Care on the Intra-Individual Variability of Tacrolimus Concentrations Early After Kidney Transplant. *Ther Drug Monit*. 2016; 38(4): 447–55.
- 113 Breu-Dejean N, Driot D, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M, Rostaing L. Efficacy of Psychoeducational Intervention on Allograft Function in Kidney Transplant Patients: 10-Year

---

Results of a Prospective Randomized Study. *Experimental and clinical transplantation*. 2016; 14(1): 38–44.

114 DeVito Dabbs A, Song MK, Myers BA, Li R, Hawkins RP, Pilewski JM, et al. A Randomized Controlled Trial of a Mobile Health Intervention to Promote Self-Management After Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2016; 16(7): 2172–80.

115 Henriksson J, Tyden G, Hoijer J, Wadstrom J. A Prospective Randomized Trial on the Effect of Using an Electronic Monitoring Drug Dispensing Device to Improve Adherence and Compliance. *Transplantation*. 2016; 100(1): 203–9.

116 Cukor D, Ver Halen N, Pencille M, Tedla F, Salifu M. A Pilot Randomized Controlled Trial to Promote Immunosuppressant Adherence in Adult Kidney Transplant Recipients. *Nephron*. 2017; 135(1): 6–14.

117 Dobbels F, De Bleser L, Berben L, Kristanto P, Dupont L, Nevens F, et al. Efficacy of a medication adherence enhancing intervention in transplantation: The MAESTRO-Tx trial. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 36(5): 499–508.

118 Harrison JJ, Badr S, Hamandi B, Kim SJ. Randomized Controlled Trial of a Computer-Based Education Program in the Home for Solid Organ Transplant Recipients: Impact on Medication Knowledge, Satisfaction, and Adherence. *Transplantation*. 2017; 101(6): 1336–43.

119 Reese PP, Bloom RD, Trofe-Clark J, Mussell A, Leidy D, Levsky S, et al. Automated Reminders and Physician Notification to Promote Immunosuppression Adherence Among Kidney Transplant Recipients: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(3): 400–9.

120 Schmid A, Hils S, Kramer-Zucker A, Bogatyreva L, Hauschke D, De Geest S, et al. Telemedically Supported Case Management of Living-Donor Renal Transplant Recipients to Optimize Routine Evidence-Based Aftercare: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2017; 17(6): 1594–605.

121 Foster BJ, Pai ALH, Zelikovsky N, Amaral S, Bell L, Dharnidharka VR, et al. A Randomized Trial of a Multicomponent Intervention to Promote Medication Adherence: The Teen Adherence in Kidney Transplant Effectiveness of Intervention Trial (TAKE-IT). *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(1): 30–41.

122 Cote J, Fortin MC, Auger P, Rouleau G, Dubois S, Boudreau N, et al. Web-Based Tailored Intervention to Support Optimal Medication Adherence Among Kidney Transplant Recipients: Pilot Parallel-Group Randomized Controlled Trial. *JMIR Form Res*. 2018; 2(2): e14.

123 Grady KL, Andrei AC, Shankel T, Chinnock R, Miyamoto SD, Ambardekar AV, et al. Pediatric Heart Transplantation: Transitioning to Adult Care (TRANSIT): Feasibility of a Pilot Randomized Controlled Trial. *J Card Fail*. 2019; 25(12): 948–58.

124 Han A, Min SI, Ahn S, Min SK, Hong HJ, Han N, et al. Mobile medication manager application to improve adherence with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2019; 14(11): e0224595.



- 
- 125 Levine D, Torabi J, Choinski K, Rocca JP, Graham JA. Transplant surgery enters a new era: Increasing immunosuppressive medication adherence through mobile apps and smart watches. *American Journal of Surgery*. 2019; 218(1): 18–20.
- 126 Low JK, Manias E, Crawford K, Walker R, Mulley WR, Toussaint ND, et al. Improving medication adherence in adult kidney transplantation (IMAKT): A pilot randomised controlled trial. *Sci*. 2019; 9(1): 7734.
- 127 Paterson TSE, Demian M, Shapiro RJ, Loken Thornton W. Impact of Once- Versus Twice-Daily Tacrolimus Dosing on Medication Adherence in Stable Renal Transplant Recipients: A Canadian Single-Center Randomized Controlled Trial. *Can*. 2019; 6: 2054358119867993.
- 128 Guldager TB, Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. An E-Learning Program Improves Patients' Knowledge After Lung Transplantation. *Telemed J E Health*. 2021; 27(7): 800–806.
- 129 Jung HY, Jeon Y, Seong SJ, Seo JJ, Choi JY, Cho JH, Park SH, Kim CD, Yoon YR, Yoon SH, Lee JS, Kim YL. ICT-based adherence monitoring in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020; 20(1): 105.
- 130 McGillicuddy JW, Chandler JL, Sox LR, Taber DJ. Exploratory Analysis of the Impact of an mHealth Medication Adherence Intervention on Tacrolimus Trough Concentration Variability: Post Hoc Results of a Randomized Controlled Trial. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020; 54(12): 1185–93.
- 131 Russell CL, Hathaway D, Remy LM, Aholt D, Clark D, Miller C, et al. Improving medication adherence and outcomes in adult kidney transplant patients using a personal systems approach: SystemCHANGE™ results of the MAGIC randomized clinical trial. *Am J Transplant*. 2020; 20(1): 125–36.
- 132 Taber DJ, Posadas-Salas A, Su Z, Rao V, Rohan V, Nadig S, et al. Preliminary assessment of safety and adherence to a once-daily immunosuppression regimen in kidney transplantation: Results of a randomized controlled pilot study. *Clin Transplant*. 2020; 34(4): e13844.
- 133 Tang J, James L, Howell M, Tong A, Wong G. eHealth Interventions for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplantation*. 2020; 104(8): e224–e235
- 134 Leppla L, Mielke J, Kunze M, Mauthner O, Teynor A, Valenta S, et al. Clinicians and patients perspectives on follow-up care and eHealth support after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A mixed-methods contextual analysis as part of the SMILE study. *Eur J Oncol Nurs*. 2020; 45: 101723.
- 135 Ribaut J, Leppla L, Teynor A, Valenta S, Dobbels F, Zullig LL, et al. Theory-driven development of a medication adherence intervention delivered by eHealth and transplant team in allogeneic stem cell transplantation: the SMILE implementation science project. *BMC Health Serv Res*. 2020; 20(1): 1–22.

---

136 Leppla L, Hobelsberger S, Rockstein D, Werlitz V, Pschenitza S, Heidegger P, De Geest S, Valenta S, Teynor A; SMILe study team. Implementation Science Meets Software Development to Create eHealth Components for an Integrated Care Model for Allogeneic Stem Cell Transplantation Facilitated by eHealth: The SMILe Study as an Example. *J Nurs Scholarsh.* 2021; 53(1): 35–45.

137 Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG.* 2018;125(13):1716.

138 Setkání pracovní skupiny 3 projektu ENABLE. COST Action. Lodz. 2021.