

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra sociální a klinické farmacie

Doktorský studijní program Klinická a sociální farmacie

Kandidátka / kandidát **Mgr. Barbora Košťálová**

Školitelka / školitel doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultantka / konzultant

Název disertační 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©; 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© byla zaznamenána u 137 (38 % z 361) pacientů. Nejproblematictějším 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©, 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.