

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra	Katedra sociální a klinické farmacie
Kandidát	Mgr. Tereza Toušková
Školitel	PharmDr. Magda Vytršísalová, PhD.
Název dizertační práce	KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ASPEKTY ADHERENCE V LÉČBĚ OSTEOPORÓZY

Následuje stručný souhrn záměrů práce, použitých metod, dosažených výsledků a učiněných závěrů.

Úvod: Non-adherence na poli osteoporózy (OP) je značná a je potřeba se jí zabývat především proto, že dostatečná adherence k terapii vede prokazatelně ke snížení rizika zlomenin, počtu hospitalizací a nákladů na zdravotní péči. Monitorování adherence je proto zásadní a nedílnou součástí péče o pacienty. Problémem u osteoporotických pacientů je to, že třetina až polovina nedodrжуje doporučení ohledně správného užívání léčiva, což je například u léčby perorálními bisfosfonáty (p.o. BIS) nezbytné. Navzdory dostupnosti účinné farmakoterapie přibližně polovina pacientů s OP není adherentních k léčebnému režimu a/nebo přeruší léčbu během prvního roku užívání. K měření adherence je používáno mnoho různorodých metod, následkem čehož jsou získané výsledky těžko porovnatelné. Stále neexistuje tzv. “zlatý standard” v měření adherence, který by byl plošně používán a díky němuž by bylo možné získat relevantní data o adherenci pacientů k léčbě. Pro získání validních výsledků a ucelenější představy o adherenci/non-adherenci pacienta, je doporučeno jednotlivé metody vhodně kombinovat. Nedílnou součástí managementu OP není jen adherence pacientů k léčbě, ale i adherence zdravotníků. Cílem tohoto managementu je docílit racionální léčby u pacienta, a potažmo maximalizovat účinek a minimalizovat rizika terapie. Klíčovou roli v tomto managementu hrají praktičtí lékaři.

Cíle: (1) Srovnat adherenci k p.o. BIS užívaným v týdenním nebo měsíčním režimu s důrazem na pokyny k dávkování; (2) U perzistentních pacientek užívajících fixní kombinaci Ca/D studovat adherenci se zaměřením se na charakter non-adherence, srovnat tři různé metody měření adherence (elektronické monitorování pomocí Medication Event Monitoring System (MEMS), počítání tablet a dotazníkové šetření), studovat adherence získanou pomocí MEMS

v průběhu času a zkoumat, zda a jakým způsobem je adherence ovlivněna vstupem do studie a návštěvami u lékaře. (3) Zhodnotit adherenci praktických lékařů k managementu OP, jejich znalost rizikových faktorů OP, management osteoporotických zlomenin a potenciální bariéry managementu OP a výsledky srovnat s prvotní studií, která byla provedena v roce 2007.

Metodika: (1) Byla provedena multicentrická prospektivní průřezová studie, která probíhala formou anonymního dotazníkového šetření. Do studie bylo zařazeno 5 zdravotnických zařízení v České republice, která se specializovala na péči o pacienty s OP. Do studie byly zahrnuty ženy starší 55 let s diagnózou OP nebo osteopénie, které byly léčeny p.o. BIS v týdenním nebo měsíčním režimu. Pomocí 5ti jednoduchých otázek byla hodnocena adherence k doporučením výrobce k zajištění bezpečnosti a dostatečné absorpce p.o. BIS. Na základě odpovědí na jednotlivé otázky byla počítána 4 skóre adherence: adherence ke všem pěti doporučením, adherence k doporučením zajišťujícím dostatečnou absorpci, adherence k doporučením předcházejícím vedlejším účinkům, adherence k doporučením týkajících se časového intervalu. Byly hodnoceny také postoje pacientek k léčbě. Tyto postoje zahrnovaly oblast vnímání nezbytnosti léčby a obavy z léčby (koncept „nezbytnost/obavy“) a byly klasifikovány pomocí dotazníku Beliefs about Medicines Questionnaire - Specific (BMQ-S). BMQ-S obsahoval 10 otázek s 5 alternativami odpovědí od plně souhlasím (5 bodů) po zásadně nesouhlasím (1 bod). (2) Do 1. kola observační studie bylo zařazeno 73 pacientek, které byly léčeny p.o. ibandronátem a suplementací Ca/D. Analyzováno bylo 49 pacientek, které splnily podmínku perzistence. Adherence byla hodnocena po dobu 3. měsíců pomocí elektronického monitorovacího zařízení Medication Event Monitoring System (MEMS), počítání tablet a dotazníkového šetření na základě vlastní výpovědi. Po 12 měsících proběhlo srovnání adherence. 1. kolo studie probíhalo 3 měsíce v roce 2013, v tomto roce pacientky v rámci kontroly podepsovaly informovaný souhlas se vstupem do studie, 2. kolo navazovalo po zhruba 12 měsících a začínalo běžnou návštěvou pacientky u osteologa. (3) Provedli jsme průřezovou studii mezi praktickými lékaři se sběrem dat pomocí dotazníku. Dotazník zahrnoval oblasti týkající se role praktického lékaře v boji proti OP, znalosti o OP, managementu týkajícího se osteoporotických zlomenin, bariér managementu OP, které souvisely zejména se systémem a pacienty.

Výsledky: (1) Do studie se zapojilo 363 žen (průměrný věk 69 let), které byly léčeny buď týdenními (37 %) nebo měsíčními (63 %) formami p.o. BIS. 66 pacientek bylo léčeno risedronátem (18%) a 67 pacientek alendronátem (19%). Pouze 44% respondentů bylo adherentní současně ke všem doporučením. 40%, 14% a 1% pacientek bylo non-adherentní v jednom, dvou nebo všech pěti doporučeních. Adherence k doporučením, která závisí na

časovém intervalu (lačnění a setrvání ve vzpřímené poloze), činila 71 % u týdenních a 52 % u měsíčních forem ($P < 0.001$). Průměrné skóre oblasti nezbytnosti léčby (18.4 bodů) bylo vyšší než skóre obav (13.3 bodů). (2) V 1. kole studie byla na základě MEMS zjištěna adherence k léčbě 71%. 71% pacientek absolvovalo během sledování alespoň jednu lékovou prázdninu, adherence u těchto pacientek byla pouze 59% a byla nižší v pátek a o víkendu. Adherence vyšší než 75% byla pozorována u 59% (MEMS), 100% (počítání tablet) a 87% (self-report) pacientek. Adherence získaná po 12 měsících byla 68% - signifikantně se nelišila od 1.kola. Při porovnání jednotlivých měsíců observance byla adherence v 1. měsíci sledování (v rámci 1. kola) signifikantně vyšší než v měsíci 2. a zároveň byla vyšší i při porovnání s 1. měsícem sledování v rámci 2. kola. Vzorce chování a aspekty související s adherencí byly po roce sledování velmi podobné. Více než 2/3 pacientek absolvovalo v obou kolech sledování lékovou prázdninu. (3) Do studie se zapojilo 551 respondentů (průměrný věk 53 let, 37% muži). Úloha praktického lékaře v léčbě OP byla hodnocena jako nezbytná u 28% mužů a 37% žen ($P = 0,012$). Přibližně 60% respondentů se řídilo doporučenými postupy, tj. opakovaně je používalo. Znalost některých rizikových faktorů OP byla velmi dobrá, avšak doporučený denní příjem vápníku správně uvedlo pouze 41% respondentů a doporučený denní příjem vitamínu D pouze 40% respondentů. Tři čtvrtiny uvedly, že po zlomenině provádějí aktivní kroky. Polovina respondentů se zaměřuje na prevenci pádů. Nejčastěji byly hlášeny bariéry „související se systémem“, jako je nemožnost předepisování vybraných léčiv (61%) a finanční limity stanovené zdravotní pojišťovnou (44%). Byly také běžné bariéry „související s pacientem“, jako je non-adherence pacientů (29%) a neochota pacienta navštívit specialistu (18%).

Diskuze a závěr: (1) Většina respondentů se neřídí doporučeními ohledně správného užívání, adherence k dodržování doporučení pro zajištění bezpečnosti a dostatečné absorpce p.o. BIS byla nízká. Zásadním problémem je potřebný hodinový interval mezi užitím ibandronátu a potravy/ostatních léčiv a potřeba setrvání ve vzpřímené poloze po stejnou dobu. V klinické praxi může být očekávána snížená biologická dostupnost, především u ibandronátu užívaného v měsíční formě. Dostatečnou edukací pacientů a vysvětlením konkrétních důvodů, proč jednotlivá doporučení dodržovat (protekce před nežádoucími účinky, dostatečná absorpce léčiva), může být adherence k doporučením zvýšena. Benefitem edukace může být navíc i to, že obavy pacientů z léčby budou sníženy a dojde k vyššímu porozumění ohledně nezbytnosti léčby, což může zvýšit celkovou adherenci k léčbě. (2) Byla zjištěna dobrá adherence ($\geq 80\%$) k suplementační léčbě Ca/D u 60% pacientek, nejvýznamnějším aspektem non-adherence byla přítomnost lékových prázdnin. V běžné klinické praxi by měl být kladen důraz na podporu zajištění každodenního příjmu suplementace u pacientů s rizikem osteoporotické fraktury. Jak

metoda počítání tablet, tak metoda dotazníkového šetření velmi nadhodnocovaly získanou adherenci a neposkytovaly reálný obraz o adherenci pacientek oproti výsledkům získaným elektronickým monitorováním. Adherence byla nedostatečná (přibližně 70%) ať už na začátku sledování pacientek (1. kolo), tak i v návazném sledování po 12 měsících. V jednotlivých měsících se výrazně neměnila. Zdá se, že podpis informovaného souhlasu působí jako bias více než běžná lékařská prohlídka, tento fenomén je ale potřeba nadále zkoumat. (3) Znalost rizikových faktorů osteoporotické zlomeniny a následná péče po proběhnuvší zlomenině byla relativně vysoká. Významným problémem je stále omezení možnosti předepisovat vybraná léčiva a uváděná non-adherence pacientů k léčbě. Vzhledem k nízké znalosti doporučeného denního příjmu vápníku a vitamínu D je potřeba edukace v tomto směru.