

Oponentský posudek
doktorské disertační práce Terezy Touškové
Kvalitativní a kvantitativní aspekty adherence v léčbě osteoporózy

Autorka předložila práci o celkovém rozsahu 142 stran. Z toho je 103 stran textu disertace + 37 stran příloh. Po formální stránce sestává disertace ze tří hlavních částí: 1. teoreticko-přehledové části, 2. komentářů k autorčiným publikovaným článkům (cíle práce, výzkumné hypotézy), 3. příloh, které obsahují čtyři originální články, jež vyšly v impaktovaných časopisech (*Frontiers in Pharmacology*, *Patient Preference and Adherence*, *Climacteric*).

Oddíl nazvaný Reference obsahuje 257 položek. Nejde o abecední seznam prací, nýbrž o odkazy na práce citované v textu podle pořadí, v němž se v textu objevují. Autorka pracuje s recentními zdroji: v posledních pěti letech (2013-2017) bylo publikováno 95 citovaných prací, tj. 37 %.

Aktuálnost zvoleného tématu. Autorka zvolila téma, jehož závažnost si uvědomuje celá zdravotnická veřejnost, zejména pak lékaři a farmaceuti čím dál naléhavěji. Jedná se o non-adherenci pacientů k doporučené léčbě chronických onemocnění, v daném případě k léčbě osteoporózy.

Zmíněné téma má nejméně pět podob, které *zvýrazňují* jeho aktuálnost: 1. populační (se stárnutím naší populace bude právě tento problém narůstat), 2. věcnou (zvyšuje se riziko fraktur, stoupá nutnost hospitalizace většího počtu starších osob a nutnost léčby dlouhodobých následků zlomenin), 3. finanční (zvyšují se náklady na léčbu a rehabilitaci), 4. metodologickou (u chronicky nemocných pacientů neexistuje „zlatý standard“ pro zjišťování míry lékové adherence), 5. edukační (bez lékařova důkladného a přesvědčivého vysvětlení, proč má pacient dodržovat léčebný režim, je samo stanovení léčeného plánu nedostačující).

Teoreticko-přehledová část disertace zaujímá 43 stran textu a je členěna do těchto tří základních částí:

- a) Osteoporóza (charakteristika; epidemiologie; etiologie a patogeneze; klinická manifestace; definice; diagnostika; léčba)
- b) Adherence obecně (historie a současnost; pojmy: compliance, adherence, perzistence, konkordance; kvantitativní a kvalitativní aspekty adherence; měření adherence)
- c) Adherence k léčbě osteoporózy.

V teoreticko-přehledové části autorka prokázala hlubokou znalost obou základních témat své práce, jimiž jsou samotné onemocnění (osteoporóza) jakož i komplikovaná terminologie a metodologie měření pacientova dodržování či nedodržování léčebného režimu. Velmi oceňuji zejména pasáže věnované problematice adherence, neboť jde o problematiku, která se stále ještě vyvíjí, je mezinárodně neujednocená a terminologicky „rozostředná“. Autorka prostudovala, promyslela, utřídila a srozumitelně vyložila náročnou problematiku, včetně otázek různých měřících postupů. Zjistila také, že výzkumy adherence pacientů k léčbě osteoporózy jsou ve světě vzácné (s. 58) a že využití elektronických monitorovacích zařízení se při výzkumech adherence k léčbě osteoporózy vyskytují jen vzácně (s. 59). To dokládá přínos disertační práce.

V teoreticko-přehledové části se autorka nevyvarovala dílčích nepřesností. Jsou shrnuty pod titulkem Dílčí věcné připomínky.

Dílčí věcné připomínky:

- Na s. 15 se uvádí, že v praxi vidíme: podceňování problematiky osteoporózy a někdy i nedostatečné znalosti o osteoporóze ze strany *lékařů* (Jde o přílišné zobecnění na všechny lékaře. Které skupiny lékařů se to reálně týká?)
- Na s. 17 se píše: *Incidence* osteoporotických fraktur je před 50. rokem nízká ... (Jde skutečně o incidenci nebo spíše o prevalenci v populaci?)
- Na s. 20-21 autorka uvádí přehled tří typů rizik zlomenin. Podle kterých kritérií jsou v rámci každé skupiny řazeny jednotlivé rizikové faktory? (Podle medicínské závažnosti? Podle četnosti výskytu v populaci? Nebo podle něčeho jiného? Ve výkladovém textu to není uvedeno.)
- Na s. 54 se píše *Hawthornově* efektu. Správné označení ovšem nesouvisí s konkrétní osobou, ale s lokalitou, s názvem jednoho města ve státě Illinois. Proto se mluví *Hawthornským* efektu. Vznikl v souvislosti se sociálně psychologickým výzkumem efektivity práce dělníků v továrně na výrobu telefonů. Experimenty totiž ukázaly, že dělníci nereagují tolik na varianty různých pracovních podmínek ve výrobě, ale na to, že jsou středem pozornosti, že je někdo sleduje.

Po pečlivém pročetí teoreticko-přehledové části disertace chci upozornit na tři důležité problémy textu a prosím, aby se k nim autorka disertace při obhajobě vyjádřila:

Obecnější připomínky:

1. Je jistě rozdíl v podobě i v účinnosti různých typů *prevence* osteoporózy – primární, sekundární a terciární. O tomto rozdílu je zmínka pouze na s. 27, ale širší a systematictější výklad rozdílů jsem v textu nenašel.
2. V medicíně se v posledních letech věnuje značná pozornost *individualizaci léčebných postupů*, neboť pacienti stejného věku, stejného pohlaví, stejné fáze onemocnění reagují na samotnou léčbu v řadě případů rozdílně. Není zanedbání tohoto faktoru (tj. individuálních rozdílů mezi pacienty) jednou z příčin non-adherence pacienta k léčbě? O individualizaci léčby je v textu zmínka pouze na s. 30.
3. V práci postrádám úvahu o vlivu *interkulturních rozdílů* na výsledky studií, které jsou v práci citovány a referují o rizicích osteoporózy, o její léčbě a adherenci k léčbě. Existují přece rozdíly v životním stylu osob, v jejich stravovacích návycích (s. 34), v návštěvě zdravotnických zařízení, v zdravotnických systémech různých zemí a různých kontinentů. Není tedy možné jednoduše přebírat bez určitého komentáře všechny zahraniční výsledky.

Problém neřeší ani velmi pracný a velmi rozsáhlý výčet doporučených postupů, který je disertaci uveden: Asie-Pacifik (17), Evropa (30), Latinská Amerika (4), Střední Východ a Afrika (6), Severní Amerika (6). Jde totiž pouze o názvy doporučujících materiálů. Problém nestačí odbýt formulací: „Prevalence, aspekty prevence, diagnostiky a dostupná léčiva se v každé zemi a na každém kontinentě *mírně liší*.“ (s. 34). Chybí alespoň vybrané příklady rozdílů mezi doporučeními různých zemí.

Výzkumná část disertace je postavena na čtyřech originálních článcích, v nichž je uchazečka dvakrát prvním autorem: viz časopisy *Patient Preference and Adherence* (IF=1,718), *Frontiers in Pharmacology* (IF=4,418) a dvakrát druhým autorem: *Climacteric* (IF=2,492), *Frontiers in Pharmacology* (IF=4,418). To už samo vypovídá o kvalitě textů, které musely projít náročným recenzním řízením.

Články popisují empirické výzkumy věnované: adherenci pacientek k doporučením výrobce léčiv; adherenci postmenopauzálních perzistujících pacientek k suplementaci Ca/D, pohledu všeobecných praktických lékařů na péči o osteoporotické pacienty.

Cíle výzkumné části disertace jsou různé úrovně obecnosti: 1. Srovnat adherenci k léčbě perorálními bisfosfonáty při jejich užívání v týdenním nebo měsíčním režimu (s důrazem na pokyny k dávkování). 2. U perzistentních pacientek užívajících fixní kombinaci Ca/D studovat adherenci a zaměřit se charakter non-adherence; porovnat tři různé metody měření adherence (elektronické monitorování, počítání tablet, dotazníkové šetření); u elektronického monitorování longitudinálně sledovat adherenci a její ovlivnění vstupem do studie a návštěvami lékaře. 3. Zhodnotit adherenci praktických lékařů k léčbě osteoporózy, dále jejich znalost rizikových faktorů a změny u souboru lékařů ve dvou časových řezech 2007 a 2016.

Autorka formulovala tyto **hypotézy**:

1. Adherence závislá na časovém intervalu je vyšší u týdenního režimu.
2. U perzistentních pacientek, které užívají fixní kombinaci Ca/D:
 - 2a) Více než $\frac{3}{4}$ pacientek vykazují dobrou adherenci (tj. $\geq 80\%$) k suplementační léčbě vápníkem a vitamínem D; nejčastější charakterem non-adherence jsou lékové prázdniny.
 - 2b) Metody počítání tablet a dotazníkové šetření výrazně nadhodnocují adherenci oproti elektronickému monitorování.
 - 2c) Vzhledem k perzistentní populaci je adherence po 12 měsících sledování (jde o 2. kolo studie) podobná jako na začátku studie (tj. po 1. kole).
 - 2d) Podpis informovaného souhlasu při vstupu do studie neovlivňuje adherenci více, než běžná návštěva lékaře.
3. U praktických lékařů adherence k *lege artis* managementu osteoporózy, jejich znalost rizikových faktorů osteoporózy, management osteoporotických zlomenin jsou lepší, než v roce 2007. Potenciální bariéry managementu osteoporózy jsou nižší, než v roce 2007.

Zvolené metody. Ve výzkumu byla použita *smíšená* metodologie, která kombinuje kvalitativní a kvantitativní přístup. Pokud jde o kvalitativní přístup, autorka zvolila výpověď pacientů o tom, jak dodržují předepsanou léčbu, sledovala časový odstup braní léku před jídlem a dodržení vzpřímené polohy těla po užití léku.

U kvantitativního přístupu autorka využila dotazník pro měření adherence pacientů k dávkovému režimu léčby perorálními bisfosfonáty, Moriskyho dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy, postojový dotazník Beliefs about Medicines Questionnaire, elektronické sledování braní léku pomocí Medication Event Monitoring System (jde o první *klinické* využití této metody v ČR), dotazník pro všeobecné praktické lékaře (znalosti lékařů o osteoporóze, využívání informačních zdrojů, hodnocení míry rizika, léčba osteoporózy u jejich pacientů apod.).

Oceňuji promyšlenou volbu metodologických přístupů. Rád kvituji, že si je autorka vědoma limitů svého výzkumu a dokáže je výstižně popsát (s. 69, 70, 71-72).

Splnění stanovených cílů a potvrzení hypotéz. Všechny tři stanovené cíle disertace byly autorkou splněny.

Pokud jde o formulované hypotézy, pak hypotéza č. 1 byla potvrzena. Adherence k doporučením, která závisí na časovém intervalu, byla menší, než 75 %; u týdenních forem činila 71 %, u měsíčních forem 52 %. Hypotéza 2a) byla potvrzena jen částečně. Dobrou adherenci k suplementační léčbě vykazovalo jen 60 % pacientek. Nejčastějším projevem non-adherence byly lékové prázdniny. Hypotéza 2b) a 2c) byla potvrzena. Hypotéza 2d) byla vyvrácena. Podepsání informovaného souhlasu ovlivňuje adherenci pacienta více, než návštěva lékaře. Hypotéza č. 3 byla potvrzena jen částečně. Adherence k managementu osteoporózy jsou sice nižší, ale potenciální bariéry naopak vzrostly.

Dílčí připomínka:

- Podle údajů VZP je v České republice 12 pracovišť, která se specializují na léčbu osteoporózy. V Praze to jsou: Revmatologický ústav, Všeobecná fakultní nemocnice, Ústřední vojenská nemocnice, Mediscan Group, s. r. o. V českých krajích jde o tato zdravotnická zařízení: Fakultní nemocnice Hradec Králové, Fakultní nemocnice Plzeň, Pardubická krajská nemocnice, a. s., Nemocnice České Budějovice, a.s. . V moravských krajích jde o tato zařízení: Fakultní nemocnice Brno, Fakultní nemocnice Olomouc, Fakultní nemocnice Ostrava, Mediekos Labor s. r. o. - interna, Zlín. V disertaci autorka na s. 64 píše, že do studie bylo zahrnuto **5 zdravotnických zařízení**, která se se v ČR specializují na léčbu osteoporózy. Podle kterých kritérií byl výběr učiněn? (Není to uvedeno ani v komentáři na s. 64, ani v článku na s. 609.)

Význam disertace pro rozvoj vědy. Za přínos disertace k vědeckému zkoumání považuji v teoretické části práce ucelený přehled vývoje názorů a současný stav adherence k léčbě.

Ve výzkumné části pak:

- zjištění non-perzistence pacientek při suplementační léčbě vápníkem a vitamínem D
- v populaci perzistentních pacientek, jež dostávají suplementační léčbu vápníkem a vitamínem D, není problémem jednotlivé vynechávání medikace, ale lékové prázdniny
- zlepšení adherence k léčbě u pacientů závisí spíše na podepsání informovaného souhlasu, než na jejich obavách z návštěvy u lékaře
- pacientky chybují nesprávným způsobem užití léků ve vztahu k potravě; jen 44 % pacientek respektovalo všech 5 doporučení
- při elektronickém monitorování je vhodné analyzovat adherenci bez počátečních dní po vstupu do studie
- potvrdilo se, že jak vlastní výpověď pacienta o užívání léků, tak počítání tablet nadhodnocuje adherenci k léčbě
- mezi hlavní determinanty non-adherence patří: asymptomatická povaha onemocnění, nekomfortní způsob užívání léků, výskyt nežádoucích účinků léků
- vytvoření efektivních systémů a modelů adherence vyžaduje velké studie a kombinování kvalitních měřících nástrojů.

Význam disertace pro praxi.

- Monitorování non-adherence musí být nedílnou součástí lékařské péče o pacienty.
- Při léčení osteoporózy je třeba stále hledat způsoby, jak maximalizovat účinek léčby a minimalizovat rizika terapie. Velmi důležitá je zde kvalitní edukace pacientů

(vysvětlení konkrétních důvodů, proč dodržovat jednotlivá doporučení, snížení obav z léčby).

- Výzkum ukazuje, že nejde jen o samotné užívání léků, ale vytvoření zvyku každodenně užívat léky po dlouhou dobu. Občasné vynechávání totiž často přechází do lékových prázdnin.
- V uplatnění těchto praktických doporučení hraje významnou roli odborně připravený farmaceut.

Závěr

Předložená disertace T. Touškové představuje velmi cenný příspěvek ke zkoumání procesů, které probíhají při léčbě osteoporózy. Současně na konkrétním příkladu ukazuje, jak náročný je seriózní výzkum lékové adherence.

I přes drobné kritické připomínky konstatuji:

1. Autorka prokázala schopnost syntetizovat vědecké poznatky v komplikované výzkumné oblasti.
2. Autorka velmi dobře zvládla empirické výzkumné metody; dokázala účelně kombinovat kvantitativní a kvalitativní přístup. Její užití metody MEMS -Medication Event Monitoring Systém v reálné klinické (nikoli jen pro výzkumné účely) zaslouží ocenění.
3. Disertace obohacuje naše poznání v konkrétní oblasti, ale současně může posloužit jako příklad hodný následování při výzkumu adherence u jiných chronických onemocnění.

Na základě uvedených skutečností a po úspěšné obhajobě disertační práce **doporučuji**, aby Mgr. T. Touškové byl **udělen titul Ph.D. v oboru Klinická a sociální farmacie**.

V Hradci Králové dne 8. října 2017

Prof. PhDr. Jiří Mareš, CSc.

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Ústav sociálního lékařství