Přehled poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích

Barbora Vaňková¹, Kateřina Malá-Ládová¹, Sylvie Dusilová Sulková², Josef Malý¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Hemodialyzační středisko, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod a cíl: Non-adherence k imunosupresivní léčbě může vést u pacientů po transplantaci až k rozvoji rejekce transplantovaného orgánu. Cílem tohoto sdělení bylo zhodnotit poznatky o účinnosti intervencí na podporu adherence k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledvin, srdce, jater, plic nebo kombinace zmíněných orgánů v dosud publikovaných sekundárních přehledech literatury.

Metodika: Vyhledávání probíhalo v databázích PubMed, Embase a Cochrane Database of Systematic Reviews za použití klíčových slov „adherence“ nebo „compliance“, „transplant*“ a „interven*“. Vyhledávány byly systematické přehledy a meta-analýzy publikované do června 2018. Kvalita publikací byla hodnocena nástrojem AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews).

Výsledky: Nalezeno bylo 7 prací, ze kterých byl vytvořen přehled zahrnující 46 primárních studií. Z nich bylo sníženo riziko rozvoje rejekce štěpu u pacientů v intervenční skupině zaznamenáno ve 3 studiích. Pozitivní vliv intervencí na zlepšení adherence k imunosupresivům nebo na změnu v jiných behaviorálních aspektech léčby, jako jsou například zdravotní gramotnost nebo kvalita života, byl zjištěn ve 24 studiích. Nejúčinnější strategií bylo použití multimodálních intervencí zaměřených na více rizikových faktorů non-adherence. Přehledy byly podle kritérií AMSTAR 2 hodnoceny s výjimkou jednoho jako málo nebo velmi málo kvalitní. **Závěr:** Ačkoli v systematických přehledech nebyla prokázána účinnost konkrétních intervencí stran zvýšení adherence, v klinické praxi mohou mít různé intervence pozitivní vliv na adherenci, zvláště při aplikaci individuálního přístupu a výběru nejvhodnějšího typu/kombinace intervencí pro konkrétního pacienta. K ověření účinnosti tohoto postupu je však potřeba dalších robustních kontrolovaných studií.

Klíčová slova: transplantace, imunosupresiva, adherence k léčbě, intervence, systematický přehled, metaanalýza.

Review analyzing the effectiveness of interventions to promote medication adherence in patients after solid organ transplantation

Introduction and objective: Non-adherence to immunosuppressive therapy may lead to graft rejection in transplanted patients. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of interventions to promote adherence to immunosuppressives in patients after transplantation of kidney, heart, liver, lung, or combination of the above mentioned organs in previously published secondary literature reviews.

Methods: PubMed, Embase and Cochrane Database of Systematic Review were searched using the following search terms: “adherence”, or “compliance”, “transplant*” and “interven*”. The systematic reviews published until June, 2018 were analyzed. Quality of them was evaluated by AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews).

Results: Seven studies were included with a total of 46 primary studies. Reduced risk of developing graft rejection in patients receiving the intervention was found in 3 studies. Positive effect of interventions on the improvement of adherence to immunosuppressives or change in other behavioral aspects of the treatment, such as health literacy or quality of life, was found in 24 studies. The most effective strategy was to use multimodal interventions focused on multiple risk factors of non-adherence. Except of one review, the quality according to AMSTAR 2 tool was low or very low.

Conclusion: Although the effectiveness of interventions to increase adherence has not been established, in the clinical practice,

various interventions may have a positive effect on adherence, particularly based on individualized approach to each patient. However, additional robust, controlled studies are needed to verify the effectiveness of this procedure.

Key words: transplantation, immunosuppressive, medication adherence, intervention, systematic review, metaanalysis.

Úvod

Úspěšná orgánová transplantace dokáže navrátit pacienta zpět do plnohodnotného společenského a mnohdy i pracovního života. Trendem ve světě, a stejně tak v České republice (ČR), je proto zvyšování počtu těchto výkonů. Za posledních 10 let se podle českého Koordinačního střediska transplantací počet zákroků téměř zdvojnásobil. Zatímco v roce 2008 bylo provedeno 566 orgánových transplantací za celý rok, od ledna do července 2018 se uskutečnilo již 521 transplantací. Nejčastějším transplantovaným orgánem jsou ledviny, dále játra, srdce, plíce a slinivka břišní. Ve výjimečných případech je v ČR transplantována děloha a tenké střevo (1).

Společným aspektem každé posttransplantační zdravotní péče je pravidelná imunopresivní farmakoterapie (IS), která je indikována po celou dobu funkce štěpu. Imunosuprese brání odmítnutí transplantovaného orgánu imunitním systémem a liší se v časně fázi po výkonu, v udržovací fázi i v době rejekce. Dlouhodobě jsou užívána tzv. bazální IS, a to nejčastěji trojkombinace inhibitoru kalcineurinu (takrolimus, cyklosporin) nebo inhi-

bitoru mTOR (sirolimus, everolimus), antiproliferativního léčiva (mykofenolát mofetil, mykofenolová kyselina, azatioprin) a kortikosteroidu (prednison). Současně s touto terapií užívají pacienti další léčiva k léčbě nebo prevenci nežádoucích účinků léčiv nebo komorbidit (např. antihypertenziva nebo gastroprotektiva). Komplexní posttransplantační péče zahrnuje také úpravy v jídelníčku a v životním stylu, jako jsou např. dodržování zásad fotoprotekce a pravidelný self-monitoring funkce štěpu (2, 3).

Všechny výše zmíněné aspekty léčby zaštiťuje termín adherence k léčbě, který Světová zdravotnická organizace definuje jako míru, ve které se chování jednotlivce shoduje s odsouhlasenými doporučeními zdravotníků ohledně farmakoterapie, stravy a životního stylu (4). Adherence k léčbě je klíčem k terapeutickému úspěchu. Nedodržování těchto doporučení, tedy non-adherence, je naopak spojováno s vyššími náklady způsobenými vyšší nemocností, hospitalizací a úmrtností (5). Například u pacientů po transplantaci ledvin bylo zjištěno, že riziko pozdní rejekce štěpu je sedmkrát vyšší právě u pacientů s non-adherencí k IS (< 95 % užitých dávek) (6).

Úskalí studií zaměřených na adherenci k léčbě všeobecně spočívá v absenci zlatého standardu ve způsobu jejího měření, nejednotné hranici definující non-adherenci a mnoha faktorech, které ji individuálně a v závislosti na čase ovlivňují. U pacientů po orgánových transplantacích je proto odhadována v širokém rozmezí 22–68 % v závislosti na typu studie (2). Fakt, že adherence k léčbě není neměnná, však také znamená, že je možné ji podpořit vhodnými intervencemi.

Intervence na podporu adherence k léčbě již byly testovány i na populaci transplantovaných pacientů. Ty byly v roce 2009 kolektivem autorů pod vedením Dr. De Bleser rozděleny do třech kategorií na edukační neboli kognitivní (zaměřeny na znalost), konzultační neboli behaviorální (zaměřeny na chování) a psychologické neboli afektivní (zaměřeny na emoce) (7), které později Dr. Low a kol. doplnila o intervence finanční (8). Dr. De Bleser zároveň definovala cílové skupiny, na které jsou intervence zaměřeny. Mohou to být pacienti, zdravotnická zařízení nebo systém zdravotní péče. Příklady jednotlivých intervencí jsou uvedeny v Tabulce 1. Intervence zde jsou pro pře-

Tab. 1. Intervence na podporu adherence k léčbě – rozdělení a příklady

Typ	Příklad	Výhody	Nevýhody
1. Intervence personální			
Edukační/kognitivní	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
Konzultační/behaviorální	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 blistry až těsně před užitím Náročná příprava léčiv do dávkovače Neschopnost nastavení časovače u připomínátek Technologické požadavky připomínátek
Psychologické/afektivní	Posttransplantační podpora Zahrnutí člena rodiny Pacientská organizace	Začlenění pacienta do týmu Budování důvěry	Strach nebo nechuť spolupracovat Personální náročnost
2. Intervence finanční			
	Plná úhrada léčby Příspěvek na zdravý životní styl**	Snížení finanční zátěže pro pacienta Podpora změn v životním stylu	Etický aspekt při výběru pacientů
3. Intervence lékové			
	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. *** Dočasné přerušení léčby.			

hlednost rozděleny do třech úrovní podle zaměření na změnu v aspektech personálních, finančních a lékových. Intervence na personální úrovni zahrnují rozdělení do kategorií dle Dr. De Bleser. Rozdělení intervencí ani jejich výčet však není definitivní a může docházet k jejich vzájemnému prolínání.

U studií zaměřených na adherenci k léčbě je dále nutné tuto léčbu specifikovat, aby bylo patrné, k čemu se adherence přesně vztahuje. Nejčastěji je v této oblasti zkoumána adherence k IS, protože je jako jediná spojena s lepší funkcí štěpu. U některých IS je také standardně prováděno terapeutické monitorování hladin léčiv (přímé měření adherence k léčbě) (9). Doporučená délka intervencí a jejich účinnost není opět nijak standardizována. Dle některých studií je pozitivním výsledkem změna v tzv. behaviorálních parametrech, kam lze zařadit 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 progresse dysfunkce štěpu, počet rejekcí, ztrát transplantátu, počet retransplantací a úmrtí (9). 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.

Cíl

Cílem tohoto sdělení bylo zhodnotit poznatky o účinnosti intervencí na podporu adherence k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledvin, srdce, jater, plic nebo kombinace zmíněných orgánů v dosud publikovaných sekundárních přehledech literatury.

Metodika

Přehled literatury byl připraven v souladu s nástrojem PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols), který obsahuje 17 kritérií usnadňujících přípravu robustního protokolu (10). Klinická otázka byla definována pomocí PICO metody, tzn., byly vyhledány studie s pacienty po orgánových transplantacích (ledviny, srdce, plíce, játra, slinivka břišní, děloha, tenké střevo nebo kombinace), ve kterých byly testovány intervence na podporu adherence k IS (a případně dalším aspektům léčby) v porovnání s výchozím stavem nebo kontrolní skupinou. Účinnost intervencí byla měřena pomocí změn v behaviorálních

Schéma 1. Znázornění vyhledávání relevantních studií

nebo transplantačních parametrech před a po zavedení intervence.

Vyhledávány byly studie publikované od založení databáze do června 2018 v databázích Embase, PubMed (1946–6/2018) a Cochrane Database of Systematic Reviews za použití následujících klíčových slov: (adherence or compliance) and transplant* and interven*. Zahrnuty byly studie v anglickém jazyce a provedené pouze na lidech. V databázi PubMed byly vyhledávány neindexované termíny v titulu/abstraktu a jim odpovídající termíny MeSH (Medical Subject Headings) v celém textu. Vyhledávání bylo stratifikováno pouze na systematické přehledy nebo meta-analýzy na dané téma, naopak originální práce vč. nesystematických přehledů a krátkých sdělení byly ze studie vyřazeny. Relevantní studie byly identifikovány také na základě seznamu referencí jednotlivých publikací (viz Schéma 1).

Nejdříve byly jedním autorem (BV) vyřazeny duplicity a primární studie na základě posouzení abstraktu a názvu. U ostatních studií byla provedena analýza plného textu (BV). Finální výběr byl konzultován s druhým autorem (KML). Kvalita publikací byla oběma autory hodnocena nástrojem AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) a výsledné hodnocení bylo vytvořeno na základě vzájemného konsenzu (11).

Zjišťována byla například metodika zpracování (způsob vyhledávání, management rizika zkreslení apod.) a získané výsledky rešerše (počet a design intervenčních studií apod.). AMSTAR 2 obsahuje 16 položek, z toho 7 autoři považovali za zásadní pro kvalitní rešerši. Přehledy nesplňující maximálně jedno kritérium ze zbylých 9 položek byly definovány jako vysoce kvalitní, více nedostatků určilo střední kvalitu. Pokud přehledy nesplnily alespoň jedno zásadní kritérium, byla jim přisouzena nízká kvalita, více zásadních nedostatků definovalo velmi nízkou kvalitu.

U identifikovaných systematických přehledů byla posouzena a sjednocena závěrečná doporučení stran typů a účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě. Meta-analýza nebyla provedena z důvodu vysoké heterogenity nalezených primárních studií.

Výsledky

Celkem vstupní kritéria splnilo pět systematických přehledů (7, 8, 9, 12, 13) a jeden systematický přehled spojený s meta-analýzou (14). Do finálního souboru bylo zahrnuto i jedno systematické tzv. scoping review (15), a to 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.

Tab. 2. Základní charakteristiky zahrnutých přehledů

#	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 ve studiích	Věková skupina pacientů	Transplantovaný orgán
12	Mathes T, 2017	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
9	Duncan S, 2017	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)
14	Zhu Y, 2017	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
13	Marcelino CA, 2015	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)
8	Low JK, 2015	AUS	Nízká	PRISMA	do 11/2013	CINAHL, Embase, Medline/ PubMed, PsycINFO, ScienceDirect	CONSORT pro RCT, TREND	12	RCT (8), kohort (2), další (2)	5–519	A	L
7	De Bleser L, 2009	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)
15	Oberlin SR, 2015	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, #: číslo zdroje.

Hodnocení kvality přehledů

Systematické přehledy byly podle kritérií AMSTAR 2 hodnoceny jako málo (3 studie) nebo velmi málo kvalitní (2 studie). Výjimku představoval přehled Marcelino a kol., který velmi podrobně uvedl strategii vyhledávání a nalezené výsledky (13). Kromě tohoto přehledu žádný jiný neuvedl seznam studií vyřazených na základě analýzy plného textu, který je podle AMSTAR 2 kritériem zásadním. V žádném z přehledů nebylo shrnuto, jakým způsobem byly financovány primární studie.

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.

Typ transplantace a sledované populace

První přehled byl publikován v roce 2009 a zahrnoval intervenční studie u všech typů orgánových transplantací (7). Hlavní odlišností ostatních publikací, z nichž 3 byly vydány v roce 2015 a 3 v roce 2017, byla právě vstupní kritéria. Celkem 6 studií zahrnovalo pacienty po transplantaci ledvin, z toho pouze dvě i další orgánové transplan-

tace. V přehledu Marcelino a kol. byly analyzovány studie s pacienty po transplantaci srdce nebo srdce a plic. Všechny přehledy obsahovaly studie na dospělých pacientech a 4 zároveň i na dětech. Detailní porovnání shrnuje Tabulka 2.

Počet primárních studií zahrnutých do přehledů

Hlavní výsledky jednotlivých přehledů a z nich vycházející závěrečná doporučení znázorňuje Tabulka 3. 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 randomizovaných nebo pseudorandomizovaných kontrolovaných studií.

Hodnocení účinnosti intervence

Zastoupeny byly všechny typy intervencí, často v kombinacích. Účinnost intervencí byla hodnocena různými způsoby, proto jsme použili příklad rozdělení dle Dr. Duncan a kol., a to na studie prokazatelně zlepšující transplantační parametry, studie zlepšující behaviorální parametry a studie s neprokázaným účinkem. V daném přehledu nedošlo ze 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 3 nerandomizovaných studiích provedených na malém počtu pacientů, z toho 2 studie byly provedeny na pediatrické populaci (9). 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.

Meta-analýza

Ze všech systematických přehledů pouze jeden, který byl zároveň spojen s meta-analýzou, definoval intervence na podporu adherence k léčbě obecně jako účinné. V něm Dr. Zhu a kol. uskutečnili kvantitativní analýzu osmi studií na pacientech po transplantaci ledvin a porovnali míru adherence nebo skóre adherence (podle použité metody měření adherence v primárních studiích) u skupiny

pacientů se standardní posttransplantační péčí s těmi, kteří obdrželi farmaceutem vedené intervence, kontinuální edukační intervence nebo byli jinak zahrnuti do intervenčních skupin (14).

Diskuze

Non-adherence k léčbě je tématem diskutovaným napříč všemi nozologickými jednotkami. Jak vyplývá z výsledků nalezených systematických přehledů, je jí věnována pozornost i v oblasti orgánových transplantací. Ačkoli intervence na podporu adherence k léčbě byly obecně prokázány jako účinné (16), konkrétní strategie řešení non-adherence k posttransplantační IS nebyla doposud stanovena. V klinické praxi lze využít plošného zavedení souboru intervencí zaměřených na více rizikových faktorů non-adherence k léčbě (např. pravidelné konzultace zaměřené na motivaci, edukaci a tvorbu rutiny v užívání léčiv) nebo

Tab. 3. Hlavní výsledky zahrnutých přehledů

#	Hlavní autor, rok vydání	Zhodnocení výsledků řešerše
12	Mathes T, 2017	Výsledek řešerše - Všech 11 studií hodnotících edukační a/nebo behaviorální intervence zaznamenalo alespoň mírné zlepšení adherence k léčbě. - Všechny studie se statisticky signifikantním zlepšením adherence použily multimodální intervence. - Lepší výsledky u studií s individuálním přístupem (př. diskuze bariér konkrétního pacienta) a/nebo s intenzivnějším intervenčním režimem (př. delší interval intervencí, častější schůzky s pacientem). - Pouze jedna studie hodnotila připomínátka, ke zlepšení adherence však nedošlo. - Žádná studie necítila současně na úmyslnou (např. zpětná vazba) a neúmyslnou (např. připomínátka) non-adherenci k léčbě. - Obě studie na dětech vykazovaly statisticky významné zlepšení adherence. - Riziko zkrácení bylo u většiny studií vysoké. Závěrečné doporučení 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.
9	Duncan S, 2017	Výsledek řešerše - Z 21 RCT pouze 10 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 1 studii byl signifikantně zvýšený počet ztrát štěpu v intervenční skupině a 2 studie zaznamenaly vyšší počet závažných vedlejších účinků (úmrtí, cerebrovaskulární příhoda) v intervenční skupině. - Pouze 3 nerandomizované studie (2 u pediatrické populace) zaznamenaly zlepšení přímých transplantačních parametrů (riziko rejekce štěpu), další studie na dětech měla ambivalentní výsledky. Závěrečné doporučení 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.
14	Zhu Y, 2017	Výsledek řešerše a meta-analýzy - V intervenčních skupinách (6 z 8 studií) byla signifikantně vyšší míra adherence než v kontrolní skupině (OR = 2,36, 95 % CI 1,22 až 4,58, p = 0,011). Dle citlivostní analýzy se jedná o robustní zjištění. - V intervenčních skupinách (3 z 8 studií) bylo signifikantně vyšší skóre adherence než v kontrolní skupině (vážený průměrný rozdíl = 1,71, 95 % CI 0,35 až 3,07, p = 0,014). Výsledky jedné studie však velmi ovlivnily celkovou analýzu. Po jejím vyřazení již signifikance nebyla významná. Závěrečné doporučení Intervenční studie na podporu adherence k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledvin jsou obecně účinné.
13	Marcelino CA, 2015	Výsledek řešerše - V první studii bylo zjištěno, že přechod z dávkování 2x denně na jednodenní režim měl pozitivní vliv na adherenci k imunosupresivům. - Ve druhé studii nebyl potvrzen rozdíl v adherenci ke spirometrii mezi intervenční skupinou (edukace) a kontrolní skupinou (standardní péče). - 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). Závěrečné doporučení 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“).

8	Low JK, 2015	Výsledek rešerše ■ Pozitivní vliv intervencí na adherenci k léčbě byl zaznamenán u 5 studií z 12. Jedna studie použila behaviorální intervence založené na podpoře self-monitoringu a soběstačnosti v přípravě léčiv (dávkováč na léky, připomínátka, tonometr). Ostatní 4 studie zahrnovaly multimodální intervence zaměřené na chování pacienta, zdravotní gramotnost a emoce. Délka intervencí byla alespoň 6 měsíců. ■ Individuální intervence byly účinnější než univerzální, které byly shodné pro všechny pacienty. ■ Multimodální intervence byly účinnější než programy finanční podpory a jednorázová zpětná vazba zdravotní sestrou. ■ 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). ■ Společným znakem většiny úspěšných studií bylo zapojení zdravotní sestry nebo farmaceuta do týmu. Závěrečné doporučení 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.
7	De Bleser L, 2009	Výsledek rešerše ■ Zlepšení adherence zaznamenalo 5 z 12 studií. ■ Tři studie testovaly edukační/kognitivní intervence. Ke zlepšení adherence k léčbě došlo u jedné studie, ve druhé bylo zaznamenáno nižší kolísání hladin takrolimu v plazmě a ve třetí studii se zvýšila znalost léčby, ale adherence nikoliv. ■ Jedna studie testovala behaviorální/konzultační intervence, výsledky jen deskriptivního charakteru. ■ 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. Závěrečné doporučení 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).
15	Oberlin SR, 2015	Výsledek rešerše ■ Žádná intervence není v účinnosti nadřazená jiné. ■ 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. ■ Vhodnější jsou intervence multidimenzionální, s častým zapojením pacienta, cílící pouze na pacienty s non-adherencí. Závěrečné doporučení 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.

RCT: randomizovaná kontrolovaná studie, OR: odds ratio, CI: confidence interval, JBI: Joanna Briggs Institute, CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials, #: číslo zdroje.

individuálního přístupu zahrnujícího identifikaci rizikových pacientů a jejich příčin non-adherence k léčbě a následné zavedení cílených intervencí pouze těmto non-adherentním pacientům.

Na základě provedené meta-analýzy byly intervence na podporu adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledvin prokázány jako účinné (14). Účinností jednotlivých typů intervencí se však zabývali až autoři ostatních 6 přehledů. Společným znakem úspěšných studií bylo použití cílených intervencí na základě individuálního posouzení každého pacienta (9, 12, 15). To znamená, že byli nejdříve detekováni riziková pacienta, zjištěny možné příčiny non-adherence k léčbě a následně provedeny intervence.

A právě intervencím na úrovni pacienta byla věnována největší pozornost. Všechny přehledy znamenaly pozitivní vliv behaviorálních intervencí, zejména byly-li použity v kombinaci s edukačními. Žádná konkrétní strategie nebyla v účinnosti nadřazenější jiné, výhodnější byl naopak multimodální přístup zaměřený současně na více rizikových faktorů non-adherence, včetně postojů pacienta k léčbě a zdravotní gramotnosti. Příkladem těchto intervencí je nastavení úzké spolupráce mezi zdravotníkem a pacientem stran behaviorálních aspektů léčby (17), nastavení individuálního plánu

na zvýšení pacientovy samostatnosti (18) nebo opakovaná konzultace ohledně léčby (19). Dle Dr. Low a kol. je navíc účinnost intervencí zvýšena zapojením pacienta do procesu jejich přípravy (8).

Samostatnou podskupinu intervencí představují připomínáče (angl. reminder) a lékové pořadače, které lze zařadit mezi behaviorální intervence na úrovni pacienta a zároveň mezi lékové intervence. Připomínáče mohou fungovat samostatně např. pomocí pravidelných textových zpráv nebo jako součást mobilních aplikací zahrnujících současně edukaci či kontakt na zdravotníka. Mohou být také součástí lékovek nebo lékových pořadačů a ve výjimečných případech mohou samy měřit adherenci k léčbě. Stejně tak pořadač na léčiva může mít podobu klasického dávkače, automatického zásobníku (angl. automatic pill dispenser) nebo farmaceutem předplněných jednodávkových obalů. Doposud byly publikovány dvě studie na transplantovaných pacientech, z toho pozitivní vliv dávkače na léčiva s alarmem byl potvrzen pouze u jedné z nich (20, 21). Tyto ambivalentní výsledky korespondovaly s nejnovější randomizovanou kontrolovanou studií na 53480 pacientech léčených antidepressivy nebo léčivy ovlivňujícími kardiiovaskulární systém, která zkou-

mala vliv tří cenově dostupných připomínáčů na adherenci k léčbě. Účinnost samostatně použitých připomínáčů nebyla prokázána, nicméně studie poukázala na jejich potenciál při použití v kombinaci s dalšími intervencemi zaměřenými na více rizikových faktorů najednou (22).

Zjednodušení dávkovacího schématu je dalším častým příkladem lékových intervencí a zahrnuje převedení na monoterapii, jednodenní dávkování nebo použití tablet s prodlouženým účinkem. Ve studiích byl testován vliv konverze takrolimu dávkování 2x denně na 1x denně (23, 24, 25). U všech studií bylo zaznamenáno zvýšení adherence k léčbě, zejména eliminací večerní dávky léčiva. Na druhou stranu Dr. Kuypers a kol. poukázal na zvýšenou četnost tzv. lékových prázdnin u pacientů s méně častým dávkováním, které může výrazně ovlivnit kolísání hladin IS v plazmě (23).

Pouze dvě primární studie z publikovaných přehledů se zabývaly finančními intervencemi. Jednalo se o studie s malým počtem pacientů a bez kontrolní skupiny, které porovnávaly adherenci k IS v závislosti na čase. Intervence zahrnovaly bezplatnou IS farmakoterapii po dobu 12 měsíců. Výsledky obou studií zlepšení adherence k léčbě nepotvrdily (26, 27).

Vlivem intervencí na změnu v transplantačních parametrech se ve svém přehledu věnoval Dr. Duncan a kol. Podle jeho názoru je adherence k léčbě pouze sekundárním výsledkem, který nedokazuje účinnost intervencí na snížení morbiditu, mortality nebo finančních nákladů. Z analyzovaných 41 primárních studií měřilo transplantační parametry 20 studií. K prokazatelnému zlepšení míry rejekce došlo jen u třech z nich. Naproti tomu 22 studií zaznamenalo statisticky významné zlepšení adherence k IS nebo jiných behaviorálních parametrů (9).

Tato diskrepance mezi zlepšením adherence k léčbě, ale nezlepšením transplantačních parametrů, byla autory odůvodněna špatným provedením studií spíše než nefunkčností intervencí. Výzkum v této oblasti je podle nich zatížen tzv. observačním bias, kdy jsou intervence testovány na nevhodném souboru pacientů za použití málo citlivých metod měření účinnosti. Výsledky studií mohou být také negativně ovlivněny tzv. selekčním bias. To znamená, že se vstupem do studie snadněji souhlasí pacienti, kteří jsou adherentní k léčbě. Intervence u již adherentních pacientů tak logicky nemůže být prokázána jako účinná. Naproti tomu s non-adherentními pacienty je spolupráce výrazně těžší a nejsou proto často do studií ani zařazeni (9). Nejnovější přehledy proto navrhuji zavést intervence pouze pacientům s identifikovaným rizikem non-adherence k léčbě. To však významně limituje počet pacientů po orgánových transplantacích zahrnutých do studie (28).

Studie definující účinné intervence pouze na základě pozitivních změn v behaviorálních parametrech mohou mít navíc přehnaně optimistické výsledky oproti reálné situaci, například z důvodu použití nepřímého způsobu

měření adherence k léčbě a krátkému sledovacímu období (9). Na rozdíl od transplantačních parametrů, které jsou v rámci posttransplantační péče pravidelně a dlouhodobě měřeny, zlepšení behaviorálních parametrů je často prokázáno jen v krátké době po zavedení intervencí. Podle nesystematického přehledu Dr. Nevinse a kol. by proto měly být intervence implementovány v ideálním případě trvale, aby bylo možné dosáhnout pozitivních změn i v klinické praxi (2, 28).

Jak poukázal tento přehled, existuje mnoho způsobů, jak lze ovlivnit adherenci k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích. Dr. Berben a kol. se proto zabýval použitím těchto intervencí ve standardní posttransplantační péči a zjistil, že ty, které jsou považovány za účinné, jsou používány nejméně. Nejčastěji jsou využívány tištěné materiály spolu s jednorázovou edukací v časně fázi po transplantaci. Jak poukazuje Dr. Berben shodně se všemi doposud publikovanými přehledy, edukace samotná nemusí být u všech pacientů dostačující (29). Na místě je proto zavedení dalších typů intervencí do standardní posttransplantační péče, které ovlivňují spíše pacientovy návyky, chování nebo emoce. Doporučené je také ustanovení zodpovědné osoby v péči o pacienta a vyškoleného týmu zdravotníků (2).

V dnešní době je zájem o tuto problematiku značný, což dokládají hned tři systematické přehledy publikované v roce 2017. V témže roce byl také publikován rozsáhlý soubor doporučení zabývající se ovlivnitelnými rizikovými faktory u pacientů po transplantaci jater a ledvin, ve kterém byla non-adherenci k léčbě věnována zvláštní kapitola (2). Na základě vyhodnocení kvality však nalezené systematické přehledy

ani meta-analýza neodpovídaly moderním požadavkům. Přitom tento typ publikací patří na hierarchickém žebříčku mezi ty nejvýznamnější, proto by na jejich kvalitu měl být kladen velký důraz. Výjimku představoval přehled Marcelino a kol., který však do finální analýzy zahrnul pouze tři primární studie na pacientech po transplantaci srdce. Důvodem nízké kvality přehledů může být nedostatečná kvalita již primárních prací. V přehledech bylo shodně diskutováno vysoké riziko zkreslení výsledků, a to zejména vlivem absence nebo nedostatečné randomizace pacientů do intervenčních skupin, malých počtů zahrnutých pacientů a krátkého sledovaného období.

Závěr

Publikované systematické přehledy dosud neprokázaly účinnost vybrané konkrétní intervence u pacientů po orgánových transplantacích, nicméně poukázaly na přínos kombinace více intervencí zacílených současně na několik faktorů non-adherence k léčbě. Intervenční režim by měl být intenzivní, to znamená prováděn důsledně a po dostatečně dlouhou dobu, a účinnost navržených intervencí by měla být pravidelně měřena sledováním změn v behaviorálních a transplantačních parametrech. I přes velké množství publikovaných studií je však třeba jejich závěry interpretovat s opatrností a v budoucnu věnovat větší důraz kvalitě výzkumných prací, které by účinnost navržených intervencí potvrdily nebo vyvrátily. Na místě je vytvořit robustní kontrolované studie s dostatečnou délkou sledování.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 417).

LITERATURA

1. Transplantační aktivita v ČR. In: Koordinační středisko transplantací [On-line]. [citováno 30. 8. 2018]. Dostupné z: <http://www.kst.cz/wp-content/uploads/2016/02/Transplantacni-aktivita-v-CR-20167.pdf>
2. 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 Apr; 101(4S Suppl 2): S1–S56.
3. Vankova B, Maly J, Mala-Ladova K, Sulkova Dusilova S. Analysis of drug-related problems in patients after kidney transplantation - case reports. *Aktuality v nefrologii*. 2017; 23(4): 191–201.
4. Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization [WHO], Geneva, Switzerland: 2003.
5. NICE 2009 Medicines adherence: Involving patients in de-

- cision about prescribed medicines and supporting adherence. London, Royal College of General Practitioners (UK): 2009.
6. 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 Mar 15; 77(5): 769–776.
7. 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 Aug; 22(8): 780–797.
8. 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 May; 30(5): 752–761.
9. Duncan S, Annunziato RA, Dunphy C, LaPointe Rudow D, Shneider BL, Shemesh E. A systematic review of immu-

- nosuppressant adherence interventions in transplant recipients: Decoding the streetlight effect. *Pediatr Transplant*. 2018 Feb; 22(1).
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep; 21; 358: j4008.
12. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014 Feb; 40(1): 102–108.
13. 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 Sep; 13(9): 279–308.

14. 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 Oct; 65(7): 1049–1056.

15. 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 Jan 21; 4: 2050312115625026.

16. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, et al. ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. Drugs. 2013; 73: 545–562.

17. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Graff Zivin J, Lee JK, Sredzinski E, Tolley EA. Improving outcomes of renal transplant recipients with behavioral adherence contracts: a randomized controlled trial. Am J Transplant. 2013 Sep; 13(9): 2364–2373.

18. Russell C, Conn V, Ashbaugh C, Madsen R, Wakefield M, Webb A, Coffey D, Peace L. Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized contro-

lled trial in adult kidney transplant recipients. Clin Transplant. 2011 Nov-Dec; 25(6): 864–870.

19. Garcia MF, Bravin AM, Garcia PD, Contti MM, Nga HS, Takase HM, de Andrade LG. Behavioral measures to reduce non-adherence in renal transplant recipients: a prospective randomized controlled trial. Int Urol Nephrol. 2015 Nov; 47(11): 1899–1905.

20. Henriksson J, Tydén G, Höjjer J, Wadström J. A Prospective Randomized Trial on the Effect of Using an Electronic Monitoring Drug Dispensing Device to Improve Adherence and Compliance. Transplantation. 2016 Jan; 100(1): 203–209.

21. Reese PP, Bloom RD, Trofe-Clark J, et al. Automated Reminders and Physician Notification to Promote Immunosuppression Adherence Among Kidney Transplant Recipients: A Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2017 Mar; 69(3): 400–409.

22. Choudhry NK, Krumme AA, Ercole PM, et al. Effect of Reminder Devices on Medication Adherence: The REMIND Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2017 May 1; 177(5): 624–631.

23. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, et al. ADMIRAD Study Team. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. Transplantation. 2013 Jan 27; 95(2): 333–340.

24. Cassuto E, Pageaux GP, Cantarovich D, et al. OSIRIS investigators. Adherence to and Acceptance of Once-Daily Tacrolimus After Kidney and Liver Transplant: Results From OSIRIS, a French Observational Study. Transplantation. 2016 Oct; 100(10): 2099–2106.

25. Doesch AO, Mueller S, Akyol C, et al. Increased adherence eight months after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation. Drug Des Devel Ther. 2013 Oct 21; 7: 1253–1258.

26. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. Transplantation. 2000 Oct 27; 70(8): 1240–1244.

27. Chisholm MA, Mulloy LL, DiPiro JT. Comparing renal transplant patients' adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. Clin Transplant. 2005 Feb; 19(1): 77–82.

28. Nevins TE, Nickerson PW, Dew MA. Understanding Medication Nonadherence after Kidney Transplant. J Am Soc Nephrol. 2017 Aug; 28(8): 2290–2301.

29. Berben L, Dobbels F, Kugler C, Russell CL, De Geest S. Interventions used by health care professionals to enhance medication adherence in transplant patients: a survey of current clinical practice. Prog Transplant. 2011 Dec; 21(4): 322–331.