

Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou

K. LÁDOVÁ, M. VYTŘÍSKALOVÁ, J. VLČEK

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

SOUHRN

Ládová K., Vytřískalová M., Vlček J.: **Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou**

Nedostatečná adherence k léčbě je všeobecným problémem v terapii chronických onemocnění, zejména těch s asymptomatickým charakterem. Způsobem, jak toto riziko eliminovat, nebo alespoň kontrolovat, je monitorování adherence. K vlastnímu měření adherence jsou využívány metody, které hodnotí objektivní či subjektivní parametry pacientova přístupu k léčebnému plánu. Adherence k léčbě osteoporózy je obvykle měřena pomocí nepřímých metod. Mezi nejjednodušší a v praxi snadno aplikovatelné nástroje patří výpovědi pacienta, včetně dotazníkových šetření a počítání tablet. Obě metody však zatěžuje významné riziko nadhodnocení adherence. Přislíbem dalšího pokroku ve výzkumu adherence u osteoporózy jsou dotazníky specificky zaměřené na toto metabolické onemocnění. Za referenční standard nepřímých metod je nyní často považováno elektronické monitorování. Zejména prostřednictvím monitorovacích zařízení typu MEMS (Medication Event Monitoring System) je možné velmi přesně monitorovat adherenci k aktuálně probíhající terapii a sledovat konkrétní datum i čas užití léčiva. S úspěchem je toho využíváno například u specifického režimu antiresorpční terapie osteoporózy. Analýzy záznamů o výdeji léčiv odráží dlouhodobé trendy léčby chronických onemocnění a přináší nejvěrnější obrázek o perzistenci.

V předkládaném článku jsou uvedené nepřímé metody podrobněji popsány. Dále jsou diskutovány jejich výhody a nevýhody a možnosti využití v měření adherence k léčbě osteoporózy.

Klíčová slova: *adherence, compliance, perzistence, elektronické monitorování, dotazník, počítání tablet, databáze, osteoporóza*

SUMMARY

Ládová K., Vytřískalová M., Vlček J.: **Measures of adherence to therapy in patients with osteoporosis**

Poor adherence to therapy is a widespread problem in the treatment of chronic diseases, particularly asymptomatic conditions. This risk may be eliminated, or at least controlled, by measuring the adherence. There are several methods which can evaluate objective and subjective parameters of the patient's approach to a treatment plan. Adherence to the therapy of osteoporosis is usually measured by indirect methods. Self-reports and pill counts, belonging to the simplest instruments, are easily applicable in clinical practice but there is a high risk of overestimation of the adherence. In the research of adherence to osteoporosis treatment, specific questionnaires on this metabolic disease seem to be very promising. Electronic monitoring is frequently considered a reference standard for indirect methods. Particularly the Medication Event Monitoring System can precisely assess adherence to current therapy by monitoring dates and times of drug administration. This has been successfully used, for example, in specific dosage regimes in antiresorptive therapy for osteoporosis. Prescription refill analysis reflects long-term trends in the therapy of chronic diseases and provides accurate assessment of persistence.

The article provides a description of the above indirect methods, including their advantages and disadvantages and their potential use in measuring adherence to the therapy of osteoporosis.

Keywords: *adherence, compliance, persistence, electronic monitoring, questionnaire, pill counts, database, osteoporosis*

Osteologický bulletin 2013;18(1):16–21

Adresa: MUDr. Kateřina Ládová, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: ladok5aa@faf.cuni.cz

Došlo do redakce: 3. 10. 2012

Přijato k tisku: 21. 1. 2013

Úvod

Termín adherence lze definovat jako rozsah, ve kterém se pacient řídí doporučeními zdravotníka nebo standardními léčebnými postupy [1]. Adherence může být chápána jako synonymum compliance [2] nebo může zahrnovat compliance i perzistenci [3,4]. Různorodé chápání těchto pojmů je závislé na oboru, nemoci a na dalších klinických aspektech

a spolupráce pacienta se zdravotníkem nemusí vždy vyjadřovat stupeň aktivity pacienta ve spolurozhodování o léčebném režimu [3,4]. V kontextu s chronickým onemocněním je velmi důležitý termín perzistence, neboli doba trvání léčby od počátku do konce, případně do ukončení pozorování v rámci studie. Významným problémem je pak předčasné přerušení léčby, tzv. non-perzistence. Správná terminologie

a relevantní metodika měření adherence jsou potřebné pro vzájemnou kompatibilitu výzkumných prací a použití v praxi se všemi farmakoeconomickými aspekty [2].

V klinických studiích je adherence obecně vyšší než v běžné klinické praxi, ovšem nelze standardně definovat, jaké procento tvoří adekvátní adherenci k léčbě. U některých závažných onemocnění (např. HIV infekce) se považuje za adekvátní adherence přesahující 95 %, u ostatních onemocnění může být přijatelná kolem 80 % [3,5]. S klesající adherencí roste morbidita a mortalita a také náklady na léčbu [3].

Tak jako není adherence jednoznačně definována, není k dispozici standardní metoda pro její hodnocení. Mezi běžně používané nepřímé metody měření adherence k léčbě patří výpověď pacienta (často dotazníková šetření), elektronická monitorovací zařízení, počítání tablet a vyhodnocování záznamů z databází o výdeji léčiv. Pro úplnost problematiky jsou zde uvedeny i přímé metody měření adherence (monitorování léčiva či jeho metabolitů, monitorování biologických markerů léčiva, přímé pozorování pacienta), pomocí nichž lze sledovat aktuálně užívanou medikaci. Dále však v článku nejsou diskutovány [6].

Specifika adherence u osteoporózy

Osteoporóza (OP) patří mezi chronická onemocnění s velmi často bezpříznakovým průběhem. Asymptomatická podstata tohoto onemocnění je jedním z faktorů, které mohou negativně ovlivnit pacientovo chování ve vztahu k užívání léčiv. Dalšími aspekty, přispívajícími k non-adherenci v léčbě OP, jsou dlouhodobá léčba, specifický způsob užívání léčiv ve vztahu k potravě a denní době (např. bisfosfonáty), nežádoucí účinky vyskytující se v souvislosti s terapií, složitý léčebný režim (např. potřeba komedikace vápníkem a vitamínem D), chybějící možnosti pro tzv. self-monitoring a v neposlední řadě aspekty spojené s osobností pacienta [4,5]. Přibližně 50 % pacientů s OP nedodrží léčebný režim a/nebo přeruší léčbu během prvního roku [7] a třetina až polovina pacientů se neřídí doporučeními o správném užívání medikace [8]. Přitom dostatečná adherence k léčbě prokazatelně vede ke snížení rizika zlomenin, počtu hospitalizací a nákladů na zdravotní péči [8,9].

Cílem sdělení je shrnout poznatky o použití vybraných metod měření adherence s jejich výhodami a limity a představit je jako nástroje pro měření adherence k léčbě OP.

Elektronická monitorovací zařízení

Elektronická monitorovací zařízení (EMZ) patří k metodám sledujícím datum a čas, kdy pacient užil svou dávku léčiva (tzv. timing compliance). K tomu jsou uzpůsobeny lékovky, blistrová balení, inhalační dávkovače či oční kapky detekující zmíněné parametry pomocí elektronických mikroprocesorů. Nejčastěji používanými EMZ je Medication Event Monitoring System (MEMS; AARDEX group, Švýcarsko). Představuje víčka se zabudovaným mikročipem, který zaznamenává otevírání příslušné lékovky pro perorální terapii. Nashromážděná data jsou při další návštěvě lékaře ze zařízení přenesena do počítače a analyzována.

Pomocí MEMS je možné sledovat nejen denní dávky, které pacient vynechává, ale také jak často a v jakých interva-

lech, a umožňuje porovnávat různé dávkové režimy. Poskytuje informace o poddávkování léčiva, užití nadbytečných dávek nebo o lékových prázdninách. Jejich použití je vhodné také u složitých dávkových režimů a k identifikování specifického chování pacienta, jako např. „syndrom bílého pláště“, kdy pacient značně zvýší adherenci před naplánovanou návštěvou lékaře. Vedle měření adherence nabízí MEMS možnost vlastního monitoringu prostřednictvím modelů s LCD displejem. Pacient si může sám kontrolovat počet užitých dávek během posledních 24 hodin a čas od posledního otevření lékovky. Jedním z úskalí MEMS je otevírání lékovky bez následné aplikace léčiva – pacient omylem či záměrně otevře nádobku s léčivem, aniž by léčivo užil. Dále MEMS nemonitoruje, zda pacient užil správnou dávku léčiva, a lékovky s čipem mohou být pro pacienta i jinak nevhodné (zvyk užívat léčivo z jiné nádoby či blistru včetně používání dávkovačů na léky). K selhání metody může také vést vědomí, že je pacient neustále kontrolován prostřednictvím elektronického zařízení, či nepraktičnost při cestování. Předjít těmto nevýhodám lze např. informováním pacientů o metodě [6,10,11]. Přestože se měření adherence prostřednictvím MEMS řadí mezi metody poskytující spolehlivá, konzistentní a kontinuální data o přístupu pacienta k terapii, především finanční náročnost celé metody znesnadňuje její aplikaci v klinické praxi a stejně tak v dlouhodobých studiích s velkým počtem pacientů [6,12].

První záznamy o používání EMZ v klinických studiích se začaly objevovat v polovině 90. let 20. století. Výsledky nepřímých metod nasvědčovaly, že adherence zjištěná pomocí EMZ je nižší, a postavily tuto metodu do pozice referenčního standardu [6]. Review z roku 2010 srovnávalo vzájemnou korelaci mezi EMZ a výpověďmi pacientů a výsledky potvrdily známá fakta. I přes rozdílnost uspořádání jednotlivých studií byla adherence hodnocená výpověďmi pacienta samotného vyšší (80 %) než adherence měřená pomocí EMZ (66 %). Většina studií prokázala střední až vysokou vzájemnou korelaci výsledků těchto metod. Nejčastěji se jednalo o studie léčby HIV, psychóz, hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění, diabetu mellitu či léčby u transplantovaných pacientů. Ve všech případech byla zahrnuta zejména dospělá populace [13]. U dětí užívajících především léčiva v tekutých lékových formách je využití MEMS omezené. Pro astmatické pacienty jsou určeny přístroje typu DOSER nebo MDILog, které měří změnu hmotnosti uniklého léčiva z odpovídající nádoby [10,12]. Pokud nemohou být některé perorální tablety jednoduše přeplněny do MEMS kvůli zachování stability léčiva v blistru, může být blister do MEMS nastříhán nebo mohou být použity EMZ pro blistrová balení. Ta se však ukazují v měření adherence jako méně přesná [14].

Použití MEMS v hodnocení adherence k léčbě OP není časté. V prospektivní roční multicentrické randomizované studii IMPACT [15] byly použity MEMS k měření adherence k léčbě perorálními bisfosfonáty (BIS) podávanými jednou denně u žen s postmenopauzální OP. Každé tři měsíce bylo víčko s mikroprocesorem přesunuto na nově naplněné lékovky. Metoda elektronického monitorování zde byla použita u pacientů randomizovaných do dvou skupin, z nichž jedna obdržela výsledky stanovení markerů kostní resorpce. Na první návštěvě byla zaznamenána vyšší adherence (pro-

cento pacientů, kteří byli zároveň perzistentní i compliantní) u pacientů, kteří obdrželi výsledky. Vynechávání dávek u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, se v celkovém hodnocení adherence projevilo u obou skupin podobně, stejně jako se přibližně shodovala perzistence. Ta byla u podávání BIS jednou denně v průběhu jednoho roku zhruba 80 %. Vědomí, že je pacient monitorován, mohlo adherenci zvýšit. Studie také potvrdila nezbytnost kombinovat metody hodnocení adherence u chronických onemocnění. Poskytnutí informace o pozitivních výsledcích stanovení markerů (zlepšení) bylo spojeno se zvýšením perzistence, ale jiné výsledky (setrvalý stav, zhoršení) perzistenci neovlivnily nebo snížily. Znalost negativních výsledků se tedy stala pro pacienty překážkou v pokračování léčby [15].

Další šetření se zabývalo změnami hodnot kostní denzity (BMD) v oblasti bederní páteře při užívání risedronátu jednou denně před snídaní nebo během dne (detailněji *tab. 1*). MEMS zde byly využity pro monitorování specifického režimu typického pro BIS a cílem bylo zjistit, zda je účinnost a bezpečnost léčiva podávaného v různých denních režimech porovnatelná. Užívání před snídaní (MEMS zaznamenaly čas mezi 4:00 až 8:59) bylo spojeno s výraznějším navýšením BMD bederní páteře, nicméně rovnocenného efektu by dosáhli i pacienti užívající risedronát během dne, pokud by léčivo užívali přesně dle instrukcí. Různé přírůstky BMD mohly být dále ovlivněny kulturními a stravovacími zvyklostmi, nikoliv však výskytem nežádoucích účinků. Jejich incidence byla u obou režimů stejná [15,16].

Strategií vedoucí ke zlepšení adherence k léčbě je mimo jiné prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami. Je snaha srovnávat adherenci k týdenním, měsíčním nebo ročním aplikacím léčiva [5]. Kendler a kol. [17] sledovali v roční studii adherenci k léčbě denosumabem (60 mg) podávaným subkutánně v půlročních intervalech vzhledem k alendronátu (70 mg) v týdenní dávce. Alendronát byl dispenzován v MEMS a non-adherence po 12 měsících byla o 42 % vyšší než u denosumabu. Pacient byl adherentní k léčbě, pokud splnil kritéria zároveň pro compliance a per-

zistenci: obdržel obě dávky denosumabu v 1. a 6. měsíci studie a dostavil se na další návštěvu ve 12. měsíci v určeném termínu, nebo užil alespoň 80 % tablet alendronátu, alespoň 2 tablety v posledním měsíci a dostavil se na další návštěvu ve 12. měsíci v určeném termínu. Adherence k léčbě alendronátem byla vyšší (77 %) než v dříve publikovaných studiích [7,9], což je opět možné vysvětlit povědomím pacienta o elektronické kontrole léčebného režimu. K zajištění účinnosti (snížení rizika zlomenin) stanovili tedy autoři u denosumabu potřebu 100% compliance i perzistence, zatímco u alendronátu se předpokládala vyšší variabilita ovlivnění účinnosti adherencí (hranice 80 %). Pokud by ale byla vyžadována i u alendronátu 100% adherence, klesla by adherence z výše uvedených 77 % na pouhých 19 % [17].

Dotazníková šetření

Tradiční nepřímou metodou měření adherence k léčbě je vlastní výpověď pacienta (tzv. self-report), kam patří dotazníky, deníky vedené pacienty nebo rozhovory s pacienty (osobní nebo telefonické interview). Představují levné, snadno aplikovatelné a časově nenáročné nástroje, které lze použít i v dlouhodobých průzkumech s velkým počtem probandů. Avšak právě subjektivita výpovědi pacienta často znemožňuje získat relevantní výsledky, proto je vhodná kombinace s jinými metodami. Hlavní nevýhodou je především nejistota, do jaké míry respondenti odpovídají pravdivě na kladené otázky. Vysoká adherence zde může být známkou nadhodnocení adherence. V rozhovorech se objevuje zejména problém ve schopnosti konstruovat otázky a klást je srozumitelně bez citového zaujetí a v interpretaci odpovědí. Negativně formulované otázky tak mohou významně ovlivnit odpověď respondenta [6,7].

Morisky a kol. vytvořili 4-otázkový dotazník Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), často používaný v klinických studiích, a to i v kombinaci s ostatními nástroji pro měření adherence. Dotazník byl původně zkonstruován jako screeningový nástroj nízké adherence k antihyper-

Tabulka 1
Nárůst BMD v oblasti bederní páteře v závislosti na compliance k léčbě risedronátem 5 mg jednou denně v různých dávkových režimech

Studie	Trvání (měsíce); zařazení do skupin	Počet center	Populace	Zvýšení BMD v % (počet pacientů)	
				před snídaní ^a	během dne ^b
FLEXIBLE DOSING study Kendler et al. ¹⁶	6; randomizace	49 (USA, Kanada)	celý soubor	2,9 (289)	1,5 (263)
			celý soubor	4,4 (829)	3,2 (201)
IMPACT study Delmas et al. ^{15, 16}	12; osobní preference	172 (Amerika,	compliance > 85 % ^c	4,5 (765)	3,6 (151)
		Evropa, Afrika,	compliance > 99 % ^c	4,4 (546)	4,2 (70)
		Austrálie)	důslednost v době užití ^d	4,4 (507)	4,2 (96)

^a před snídaní – 30 minut před prvním jídlem nebo pitím; ^b během dne – odstup alespoň 2 hod. od jakéhokoli jídla kromě snídaně a alespoň 30 minut před spaním; ^c počet užitých tablet; ^d léková MEMS otevřena během definovaného intervalu 1,5 hod.

Tabulka 2
Dotazníky specificky zaměřené na hodnocení adherence k léčbě osteoporózy

Dotazníkový instrument	ADEOS	OS-MMAS
Oblast hodnocení, koncept	přesvědčení, vnímání, chování, informovanost	převážně chování
Počet otázek	12	8
Odpovědi	ano/ne, 3stupňová Likertova škála	ano/ne, 5stupňová Likertova škála (1 položka)
Možné skóre	0–22	0–8
Korelace výsledků s ostatními metodami	MMAS, MPR (databáze), persistence po dobu 9 měsíců	jiné SR – spokojenost s léčbou, potřeba v terapii OP
Jazyk validované verze	angličtina, francouzština	angličtina

ADEOS – Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment; MMAS – Morisky Medication Adherence Scale; MPR – Medication Possession Ratio; OP – osteoporóza; OS-MMAS – Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale; SR – Self Report

tenzní terapii. Již sami autoři předpokládali, díky jeho jednoduchosti a snadné aplikovatelnosti, použití i u jiných chronických onemocnění. Senzitivita dotazníku, vyjadřující míru pravděpodobnosti zjištění adherence u adherentního pacienta, byla 81 %. Specifita, udávající míru pravděpodobnosti zjištění non-adherence u non-adherentního pacienta, byla pouze 44 % a celková přesnost dotazníku předpovědět nízkou adherenci k léčbě 69 % [18]. Podle review Shi a kol. byl tento dotazník druhým nejčastěji používaným dotazníkem v příslušné literatuře a ukázal dobrou validitu s MEMS [13]. MMAS byl později rozšířen o další 4 otázky zaměřené na chování pacienta (MMAS-8), s 93% senzitivitou a 53% specifitou [19]. Pomocí MEMS byl validován například i dotazník the Brief Medication Questionnaire obsahující tři okruhy otázek týkající se léčebného režimu, důvěry v léčbu a zapomnětlivosti s ohledem na léčebný režim [20].

Jedním z modelů založených na důvěře a postojích pacienta je i teorie plánovaného chování. Jeví se perspektivně v hodnocení adherence k léčbě a prostřednictvím nepřímého dotazování může nadhodnocení adherence omezit [21].

Výpověď pacienta vykazuje střední až silnou korelaci s EMZ a s ostatními nástroji měření adherence. Z toho interview je nejméně kompatibilní s jinými metodami měření adherence (např. nelze vždy zajistit anonymitu) [22]. Nejčastěji byly používány the Adult/Pediatric AIDS Clinical Trial Group, MMAS, the Brief Medication Questionnaire a Vizuální analogová škála. Všechny vykazovaly dobrou validitu s MEMS. Ve srovnání s výše uvedenými instrumenty korelovaly výsledky zjištěné pomocí nepojmenovaných nestandardizovaných dotazníků s MEMS jen slabě. Jejich validita může být tedy shledána jako nedostatečná pro další použití [13].

Ani jeden z uvedených instrumentů nebyl primárně určen pro zjišťování adherence u osteoporotické populace. K měření adherence k léčbě OP byly v nedávné době validovány 2 dotazníkové instrumenty: Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment, ADEOS [23] a Osteoporosis Specific Morisky Medication Adherence Scale, OS-MMAS [24], viz tab. 2. Jedná se o konkurenceschopné průkopníky v hodno-

cení adherence postmenopauzálních žen k chronické perorální léčbě OP a mohou sloužit k získání nových poznatků o adherenci k léčbě OP, které byly dosud zjišťovány jen pomocí nespecifických metod.

Počítání tablet

Počítání tablet, tzv. pill counts, je další tradiční nepřímou metodou měření adherence k léčbě. Počítání tablet bylo označováno jako referenční standard pro ostatní metody, ačkoliv přesnost (tzn. podíl pacientů, kteří jsou správně identifikováni jako adherentní nebo non-adherentní) je obecně srovnatelná, respektive není větší než u ostatních metod [6]. Počítání tablet se spolu s dotazníky používalo k měření adherence již od 70. let minulého století a ani jeden nástroj neprokázal dostatečně vysokou specifitu a senzitivitu. Naopak byla detekována až 40% neshoda mezi oběma metodami [6]. Počítání tablet je kvantitativní metodou, kdy jsou spočítány zbylé dávky léčiva, které pacient nevyužil od posledního výdeje. Nezbytné je u této metody určit přesné datum, odkdy je zahájeno užívání léčiva [25]. Slabou stránkou metody jsou zejména samotní pacienti, kteří mohou záměrně manipulovat léčivem, resp. s počtem tablet. Podílet se na tom může jejich vědomí, že neužívané tablety jsou známkou non-adherence nebo fakt že jsou monitorováni. Nežádoucí chování pacienta může souviset i s vlastním onemocněním [6,26].

Pro počítání tablet je příznačné nadhodnocení adherence k léčbě. Nepraktičnost a časová náročnost metody znesnadňuje její uplatnění v běžné klinické praxi. Dále metoda neumožňuje odhalit příčinu non-adherence či určit do jaké míry (ne)koresponduje pacientovo chování s navrženým dávkovým režimem. Jako technologický pokrok v počítání tablet lze označit EMZ, které samy zaznamenávají užití léčiva, případně vytvoření tzv. i-pill aplikací, které by mohly zjednodušit manipulaci, poskytnout validnější hodnoty a aktivněji zapojit pacienta do péče o své onemocnění. Alternativou počítání tablet je vážení inhalačních přípravků nebo kapek k počtu inhalací, respektive odkapaným kapkám [3,6,26].

Tabulka 3

Nejčastější ukazatele adherence (compliance a persistence) užívané v analýzách vyzvednutých receptů

Aspekt adherence	Ukazatel	Nejčastěji uváděné výstupy
Compliance	MPR = období pokryté sledovanou	MPR v definovaném časovém období
	medikací/sledované období	% pacientů s MPR ≥ 80 % během definovaného období
Persistence	% pacientů setrvávajících	% pacientů setrvávajících na předepsané medikaci za 12 měsíců
	na předepsané medikaci	křivky persistence ukazující % pacientů setrvávajících na terapii v průběhu 1–2 let (persistence curves)

MPR – Medication Possession Ratio

Počítání tablet je mimo jiné vhodnou doplňující metodou k měření adherence k antiosteoporotické medikaci. Ve studii IMPACT byla detekována průměrná adherence k suplementaci vápníkem a vitamínem D 99 %, nicméně autoři tuto skutečnost nediskutovali, proto lze předpokládat nadhodnocení adherence [15]. Ve studii analyzující adherenci k léčbě denosumabem a perorálními BIS vyšla signifikantní korelace ($p < 0,001$) mezi adherencí měřenou pomocí MEMS (77 %) a počítáním tablet (78 %), což potvrdilo, že pacienti užívali léčivo z MEMS dle pokynů [17].

Analýza záznamů o výdeji léčiv

Metoda známá jako „prescription refill analysis“ představuje velmi přesné měření primární adherence k léčbě (vyzvednutí léčiva v lékárně na základě lékařského předpisu, „willingness to comply“). Analýzy pocházejí nejčastěji z USA, Kanady nebo evropských zemí (např. Nizozemsko), které mají propracovaný systém shromažďování údajů o zdravotní péči. Do velké míry jsou závislé na systému poskytování zdravotních služeb, způsobu preskripce a na úhradách ze zdravotního pojištění. Výhodou metody je sledování obrovského počtu pacientů v delším časovém období (populační studie). Většinou ale není možný monitoring volně prodejných léčiv, léčiv podávaných během hospitalizace a alternativních způsobů distribuce léčiv. Na rozdíl od vlastní výpovědi pacienta, kdy může být adherence monitorována již během počátečních kontaktů s pacientem, lze analýzu záznamů vydaných léčiv provést až s určitým zpožděním. Přestože výdej léčiva negarantuje skutečné užití léčiva, tento typ studie velmi dobře ukazuje dlouhodobé trendy v přístupu k léčbě. Jedná se o nejvhodnější metodu měření persistence [7,9,27,28,29].

V případě léčby antiosteoporotiky tato metoda odhalila nízkou persistence (po roce léčby často menší než 50 %) a delší prodlevy v léčbě [5]. Stále intenzivněji diskutované dlouhodobé přetrvání účinku (snížené rizika zlomenin určitou dobu po přerušení léčby) může zmírňovat negativní důsledky nízké persistence [30]. Zásadním problémem, který vzhledem k prolongovaným dávkovým intervalům u bisfosfonátů nabývá ještě většího významu, je tedy definování prodlevy (refill gap) ve vyzvednutí receptu, která je ještě přípustná a neznamená přerušení léčby. Dalším důležitým aspektem, který je třeba metodicky řešit, je záměna jednoho léčiva za druhé. Většinou jsou sledováni noví uživatelé léci-

va, protože riziko přerušení léčby je nejvyšší na počátku terapie a postupně klesá. Výběr pacientů začínajících s určitou terapií (podle definovaných kritérií) tak omezuje selekční bias (sledování persistence „v perzistentní populaci“). Je definováno časové okno (drug-free period) před sledovaným obdobím, ve kterém pacient nemá záznam o vyzvednutí sledované medikace [31]. Metodou analýzy záznamů o výdeji léčiv bohužel nelze dostatečně přesně popsat adherenci k suplementaci vápníkem a vitamínem D. Roli hraje nejen dostupnost léčivých přípravků ve formě volně prodejných léčiv a doplňků stravy, ale i míra úhrady léčivých přípravků ze zdravotního pojištění [32]. Situace může být komplikována i neexistencí lékových záznamů v lékárně nebo omezenou možností sdílení zdravotnické dokumentace. Velkou výhodou metody je naopak používání standardních výstupních ukazatelů compliance a persistence (tab. 3).

Závěr

Existují různé nástroje k měření adherence k léčbě, žádný se však neukazuje jako dostatečně vhodný pro hodnocení všech hledisek spojených s (non)adherencí. Metody jsou často nepraktické, finančně náročné a nedostatečně objektivní. Pro získání validních výsledků, které by mimo jiné sloužily k odhalení důvodů non-adherence a přispěly k její eliminaci, je nezbytné tyto nástroje kombinovat. Osteoporóza je onemocnění, jehož často „tichý“ charakter oslabuje vnímání rizika nemoci a snižuje motivaci pacientů ke spolupráci se zdravotníky. Je třeba vytvořit jednoduché strategie k detekci non-adherence se zaměřením na zpětnou vazbu, která umožní vnímat a pochopit postoje pacienta k léčbě. Metodou s pravděpodobně největším potenciálem pro měření adherence jsou monitorovací zařízení založená na IT technologiích, která hodnotí nejen míru adherence k perorální léčbě, ale také mohou usnadnit pacientovi kontrolu nad dávkovým režimem. Nejvýznamnějším současným představitelem těchto technologií jsou zařízení typu MEMS, využitelná i u antiosteoporotické terapie. Nadějně se při sledování adherence jeví zejména jejich kombinace s dotazníky specificky zaměřenými na OP.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze (SVV 265 005).

Literatura

1. Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organisation 2003. [online]. c2012 [cit. 2012-06-20]. http://www.who.int/topics/family_planning/en/.
2. Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health. 2008;11:44–47.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487–497.
4. Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. Remedica. 2009;19:225–230.
5. Cadarette SM, Burden AM. Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. Curr Opin Rheumatol 2010;22:397–403.
6. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clin Ther 1999;21:1074–1090.
7. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. Mayo Clin Proc 2007;82:1493–1501.
8. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. Bone 2006;38:922–928.
9. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2010;21:1943–1951.
10. Ingerski LM, Hente EA, Modi AC et al. Electronic measurement of medication adherence in pediatric chronic illness: a review of measures. J Pediatr 2011;159:528–534.
11. van den Boogaard J, Lyimo RA, Boeree MJ et al. Electronic monitoring of treatment adherence and validation of alternative adherence measures in tuberculosis patients: a pilot study. Bull World Health Organ 2011;89:632–639.
12. Müller AD, Jaspan HB, Myer L et al. Standard measures are inadequate to monitor pediatric adherence in a resource-limited setting. AIDS Behav 2011;15:422–431.
13. Shi L, Liu J, Koleva Y et al. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. Pharmacoeconomics 2010;28:1097–1107.
14. De Bleser L, De Geest S, Vandebroek S et al. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure medication adherence. Sensors (Basel) 2010;10:1652–1660.
15. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1296–1304.
16. Kendler DL, Ringe JD, Ste-Marie LG et al. Risedronate dosing before breakfast compared with dosing later in the day in women with postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2009;20:1895–1902.
17. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. Osteoporos Int 2011;22:1725–1735.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986;24:67–74.
19. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008;10:348–354.
20. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. Patient Educ Couns 1999;37:113–124.
21. Ajzen I. The theory of planned behaviour: reactions and reflections. Psychol Health 2011;26:1113–1127.
22. Garber MC, Nau DP, Erickson SR et al. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. Med Care 2004;42:649–652.
23. Breuil V, Cortet B, Cotté FE et al. Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment (ADEOS) questionnaire for osteoporotic post-menopausal women. Osteoporos Int 2012;23:445–455.
24. Reynolds K, Viswanathan HN, O'Malley CD et al. Psychometric properties of the Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale in postmenopausal women with osteoporosis newly treated with bisphosphonates. Ann Pharmacother 2012;46:659–670.
25. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;43, Suppl 1:S79–87.
26. Spoelstra SL, Given CW. Assessment and measurement of adherence to oral antineoplastic agents. Semin Oncol Nurs 2011;27:116–132.
27. Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G et al. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis—a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. Osteoporos Int 2011;22:1537–1546.
28. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, et al. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int 2010;21:145–155.
29. Ziller V, Kostev K, Kyvernitakis I et al. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis—analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. Int J Clin Pharmacol Ther 2012;50:315–322.
30. Kanis JA, Cooper C, Hilgsmann M et al. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. Osteoporos Int 2011;22:2565–2573.
31. Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. Manag Care 2001;10:42–45.
32. Informace pro pacienty a zdravotníky. SUKL. [online]. c2012 [cit. 2012-9-27]. <http://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-pacienty-a-zdravotnicke-pracovniky>.