

Sławomir Lizakowski¹, Izabela Dudek², Bolesław Rutkowski¹¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
²Diaverum Polska

Możliwości poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych i wpływ tych działań na losy przeszczepionego narządu

How to improve the adherence in patients after solid organ transplantation and influence of this improvement on the patients and organ survival

ABSTRACT

Non-adherence to immunosuppression therapy constitutes a major barrier to posttransplant care. Failure of transplant recipients take prescribed drugs properly may result in decreased quality of life, increased healthcare cost, proportion of acute rejection and morbidity. Despite obvious importance of adherence to immunosuppressant therapy, nonadherence is frequent among transplant recipients, with rates ranging from 15% to 60%.

The manuscript discusses several issues concerning adherence to immunosuppressive therapy of solid organ transplant recipients and suggests strategies that may be used to enhance medication adherence. One among them is usage of drugs with modified release as tacrolimus once daily for instance.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 3, 189–197

Key words: adherence, solid organ transplant, immunosuppression treatment, improve

WSTĘP

Sukces terapeutyczny, jakim w przypadku chorych poddawanych transplantacji narządów jest długotrwałe przeżycie pacjenta i przeszczepionego narządu, zależy od wielu czynników. Wśród nich ogromnie ważną rolę odgrywa prawidłowo prowadzone leczenie immunosupresyjne. Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat obserwuje się wyraźny postęp w tym zakresie, ponieważ wprowadzono wiele nowych leków immunosupresyjnych umożliwiających indywidualizację schematów immu-

nosupresyjnych. Jedną rzeczą natomiast się nie zmieniła, a mianowicie to, że nie działają leki, których chory nie przyjmuje lub które przyjmuje nieregularnie. Zatem istotnym elementem prowadzonego leczenia jest właściwa współpraca personelu medycznego i pacjenta w tym zakresie. Współpracę chorego z lekarzem w procesie terapeutycznym określa kilka pojęć używanych powszechnie w literaturze przedmiotu o zasięgu międzynarodowym [1]:

— *compliance* — przestrzeganie zaleceń lekarskich w odniesieniu do odsetka przyjmowanych dawek leków;

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Sławomir Lizakowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
e-mail: sliza@gumed.edu.pl

- *persistence* — nieprzerywanie terapii, czyli trwanie przy zapisanej terapii;
- *concordance* — współpraca pacjenta i lekarza w dokonaniu wyboru terapii i współodpowiedzialność za podejmowanie decyzji terapeutycznych.

Obecnie rzadziej już używa się pojęć *compliance/non-compliance* („przestrzeganie/brak przestrzegania zaleceń lekarskich” lub „współpraca/brak współpracy pacjenta”) ze względu na to, że w ich ramach cała wina za niesystematyczne leczenie leży po stronie pacjenta i narzucają one paternalistyczną relację między lekarzem i pacjentem [2]. Wydaje się, że całość zagadnienia przestrzegania zaleceń terapeutycznych najlepiej opisuje termin *adherence*, który według definicji zaproponowanej przez Briana Haynesa w szerszym znaczeniu oznacza „zakres, do jakiego zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi w odniesieniu do przyjmowania leków, przestrzegania diety i dokonywania zmian w stylu życia”, natomiast w węższym znaczeniu wiąże się ze zgodnym z zaleceniami stosowaniem odpowiedniej dawki i czasem przyjęcia leków. Według Kardasa termin „nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych” wydaje się najtrafniejszym tłumaczeniem preferowanego obecnie w literaturze światowej terminu *adherence* [2]. W polskiej literaturze próbuje się wprowadzać pojęcie adherencji, co w przekonaniu autorów niniejszej pracy nie do końca jest szczęśliwym określeniem tego terminu. W dalszej części opracowania będzie zatem stosowany angielski zwrot *adherence*.

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (*non-adherence*) może wystąpić na każdym etapie procesu terapeutycznego: od chwili wykupienia/niewykupienia leku do kontynuowania/zaprzestania terapii, co może prowadzić do niepowodzenia prawidłowo zalecanej terapii. Ponadto nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich może mieć charakter nieświadomy bądź świadomy.

Pacjenci po transplantacji są grupą chorych szczególnie predysponowaną do *non-adherence*. Schematy immunosupresyjne charakteryzują się dużą złożonością i wymagają od pacjentów szczególnego zaangażowania i sumienności w zakresie ilości przyjmowanych leków, pory ich przyjmowania, związku przyjętej dawki z posiłkiem lub innymi lekami. Poza tym należy pamiętać, że leki immunosupresyjne charakteryzują się dość dużą liczbą działań niepożądanych, które sumują się przy polipragmazji. Tym samym są one

w niektórych grupach pacjentów szczególnie trudne do zaakceptowania (np. nastolatki i młodzi dorośli, u których *non-adherence* przekracza nawet 50%).

Non-adherence u chorych po transplantacji narządu, podobnie jak w przypadku innych przewlekłych chorób, może wynikać z kilku czynników [3]:

- długotrwałości (przewlekłości) terapii, z tendencją do wzrostu wraz z upływem czasu;
- sporadycznego omijania dawek leku;
- omijania kolejnych dawek leku;
- przyjmowania nieprawidłowych dawek leku;
- przyjmowania leku o nieprawidłowej porze;
- niewłaściwego przyjmowania leku (np. z posiłkiem lub poza nim, z innymi lekami);
- czasowego lub stałego przerywania terapii.

EPIDEMIOLOGIA

Zjawisko *non-adherence* jest bardzo powszechne, jak wskazują bowiem raporty *Food and Drug Administration* (FDA), około 60% chorych ma problem z podaniem nazwy przyjmowanych leków, 30–50% nie przestrzega ściśle zaleceń lekarza, natomiast około 20% stosuje niezaordynowane leki [4]. Przyjmuje się, że po 6 miesiącach terapii tylko połowa pacjentów przestrzega zaleceń lekarskich [5]. Stopień *non-adherence* u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych jest również znaczący, dotyczy bowiem od 15% do 60% pacjentów (ryc. 1). Z całą pewnością w niektórych z opracowań jest on niedoszacowany, a skala błędu ściśle zależy od stosowanej metody badania tego zjawiska. Należy przy tym zaznaczyć, że chorzy po przeszczepieniu narządu są grupą, dla której nawet niewielkie odstępstwo od zaleconych schematów terapeutycznych może mieć istotny wpływ na dalsze losy przeszczepionego narządu (ostre odrzucanie). Dla większości schorzeń przewlekłych uznaje się, że pacjent przestrzega zaleceń, jeżeli przyjmuje prawidłowo co najmniej 80% zalecanych dawek leków. W przypadku leków immunosupresyjnych 20-procentowy margines nieprzestrzeganych zaleceń zwykle nie może być akceptowany, a do tego istotne jest, aby chorzy przyjmowali leki o wyznaczonych porach. Dla przykładu 5-dniowe zaprzestanie leczenia immunosupresyjnego daje w ciągu miesiąca dobry wynik procentowego przestrzegania zaleceń (83%), natomiast zwykle jest postępowaniem bardzo niebezpiecznym w aspekcie ryzyka odrzucania.

▶▶ Stopień *non-adherence* u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych jest znaczący ◀◀

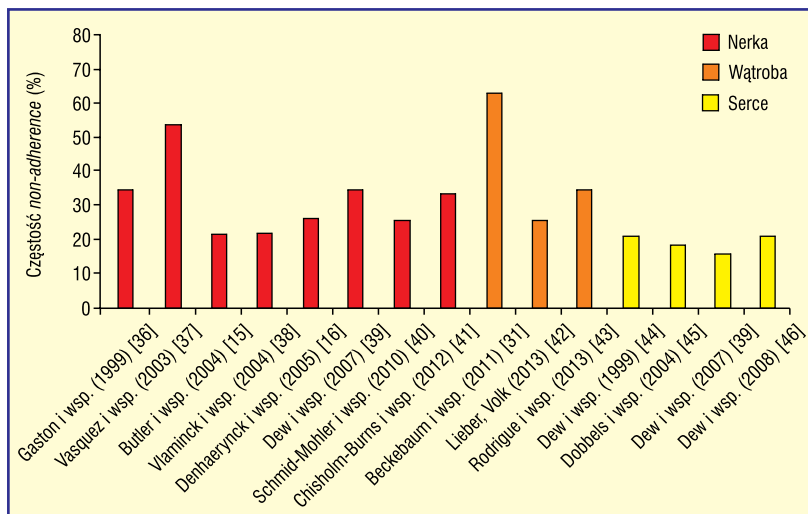
▶▶ Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (*non-adherence*) może wystąpić na każdym etapie procesu terapeutycznego, co może prowadzić do niepowodzenia prawidłowo zalecanej terapii ◀◀

METODY OCENY PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH

Adherence można mierzyć przy użyciu kilku metod (tab. 1), warto jednak pamiętać, że tylko niektóre z nich są możliwe do zastosowania w warunkach codziennej praktyki i te właśnie metody są zwykle obarczone największym błędem [4]. W badaniach naukowych odsetek tabletek, rzeczywiście przyjętych przez chorego w odniesieniu do liczby, którą powinien był wziąć w ściśle określonym czasie, jest mierzona za pomocą urządzeń elektronicznych odnotowujących otwarcie opakowania. W próbach klinicznych dokonuje się także liczenia tabletek w opakowaniach zwróconych przez pacjenta (*pill count*), a nadmiar leku świadczy o nieprzestrzeganiu zaleceń. W systemach zdrowotnych odnotowujących wystawienie recepty, do których nam coraz bliżej, *adherence* można wyliczyć na podstawie obliczenia tzw. wskaźnika posiadania leku (MPR, *medication possession ratio*). Współczynnik ten wskazuje na liczbę dni, podczas których chory posiadał lek, w stosunku do czasu, który upłynął od przepisania leku. Oceny przestrzegania zaleceń można również dokonać na podstawie metod bezpośrednich: przez ocenę działania leku lub oznaczenie stężenia leku we krwi. Bardzo łatwo ocenić efekty działania leków hipotensyjnych lub przeciwcukrzycowych, natomiast w przypadku transplantacji bezpośrednim efektem braku działania leku może być odrzucanie narządu, a więc sytuacja, która jest ze wszech miar niepożądana i w wielu przypadkach nieodwracalna w skutkach. Dla większości leków immunosupresyjnych istnieje możliwość oceny ich stężenia we krwi (szczególnie często wykorzystywane i niezbędne w przypadku stosowania inhibitorów kalcyneuryny). Natomiast nawet w tych przypadkach nie można wykluczyć przyjmowania zaleconego leku jedynie w czasie poprzedzającym wizytę. Metody stosowane w codziennej praktyce do oceny *adherence* są oparte na ankietach, spośród których najbardziej rozpowszechniony jest test samooceny stopnia współpracy Morisky'ego-Greena (tab. 2), lub na raportach uzyskiwanych od pacjenta i/lub jego rodziny, które zdaniem znawców przedmiotu są najmniej wiarygodne [6, 7].

PRZYCZYNY NIEPRZESTRZEGANIA ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH

Wśród przyczyn powodujących *non-adherence* wymienia się czynniki związane z pa-



Rycina 1. Częstość *non-adherence* u chorych po przeszczepieniu narządów [15, 16, 31, 36–46]

Tabela 1. Metody oceny przestrzegania zaleceń terapeutycznych [4]

Raportowanie przez pacjenta
Raportowanie przez rodzinę/przyjaciół
Dzienniczek
Analiza kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta lub jego rodzinę
Badania laboratoryjne (stężenia leków i/lub ich metabolitów)
Kliniczna ocena odpowiedzi na farmakoterapię
Analiza rejestrów aptecznych
Liczenie tabletek w opakowaniach zwróconych przez pacjenta
Elektroniczne urządzenia monitorujące

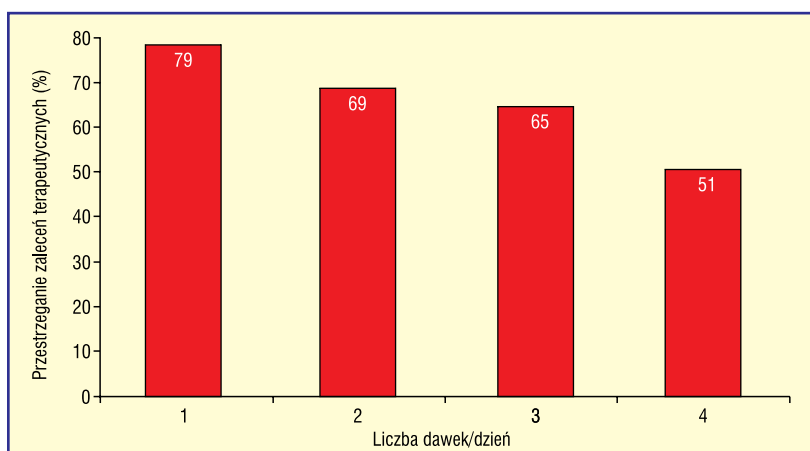
Tabela 2. Test Morisky'ego-Greena [7]

Pytanie
Jak często zdarza Ci się zapomnieć o przyjęciu leku?
Czy zdarza Ci się nie przestrzegać godzin przyjmowania leków?
Czy pomijasz kolejną dawkę leku, jeśli dobrze się czujesz?
Czy pomijasz kolejną dawkę leku, jeśli źle się czujesz?
5 — nigdy; 4 — rzadko; 3 — czasami; 2 — często; 1 — bardzo często

cientem, z personelem prowadzonym leczenie (duża rola personelu lekarskiego), systemem opieki medycznej oraz warunkami socjoekonomicznymi (tab. 3) [8–10]. Na niektóre z wymienionych czynników lekarz sprawujący nad pacjentem opiekę nie ma wpływu. Wymienić tu można status socjoekonomiczny, nieprawidłowe zachowania społeczne czy też pochodzenie etniczne. Niektóre z nich są w pewien sposób

Tabela 3. Czynniki ryzyka nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych [9, 10]

Zależne od pacjenta	Zależne od terapii	Zależne od personelu leczącego	Socjoekonomiczne
Zapominanie	Częstotliwość dawkowania	Słaba komunikacja z lekarzem	Status socjoekonomiczny
Przekonania zdrowotne	Dawka wieczorna	Słaba relacja pacjent–lekarz	Słabe funkcjonowanie społeczne
<i>Non-adherence</i> w przeszłości	Działania niepożądane leków	Źle zaplanowana opieka po wypisie ze szpitala	Pochodzenie etniczne
Nalogi			



Rycina 2. Wpływ liczby dawek leku stosowanych na dobę na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

▶▶ Pacjenci preferują przyjmowanie leków w godzinach porannych i dla takich schematów stopień *adherence* jest najwyższy◀◀

▶▶ Jak wskazują duże badania, niewygodny i wymagający wobec pacjenta reżim terapii pogarsza przestrzeganie zaleceń terapeutycznych◀◀

modyfikowalne, jednak z różnych powodów często nie wnosi to zbyt wiele do poprawy *adherence*. Należą do nich między innymi poprawa relacji pacjent–lekarz, wprowadzenie pomocy redukujących ilość zapomnianych dawek leku czy też pomoc w przewyciężaniu uzależnień. Dwa spośród wymienionych elementów są dość łatwo modyfikowalne i możliwe do korekty — a mianowicie dobową ilość dawek leku oraz konieczność stosowania dawki wieczornej. Jak wskazują duże badania, niewygodny i wymagający wobec pacjenta reżim terapii pogarsza przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [9, 11]. Zależność ta dotyczy zwłaszcza częstości dawkowania leków, ponieważ z każdą kolejną dawką dobową spada odsetek pacjentów, którzy spełniają zalecenia (ryc. 2).

PROBLEM *ADHERENCE* U CHORYCH PO PRZESZCZEPNIENIU NARZĄDU UNACZYNIONEGO

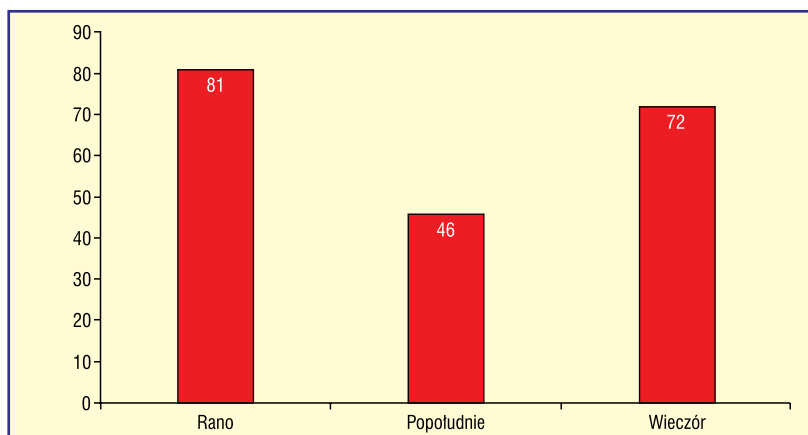
Jak wcześniej wspomniano, chorzy po transplantacji narządów unaczynionych są grupą, u których stosuje się duże ilości leków. Badania Moralesa i wsp. [11] wskazują, że

u 82% chorych po przeszczepieniu nerki i 43% po przeszczepieniu wątroby stosuje 2 i więcej leków immunosupresyjnych, a łączna liczba przyjmowanych tabletek to odpowiednio średnio 11,4 i 6,9 na dobę. Należy przy tym zaznaczyć, że większość pacjentów (54,2%) preferuje schemat terapeutyczny wymagający przyjmowania leku raz na dobę [12]. Jak się okazuje, również pora przyjmowania leku również nie pozostaje bez znaczenia dla stopnia przestrzegania zaleceń. Pacjenci preferują przyjmowanie leków w godzinach porannych i dla takich schematów stopień *adherence* jest najwyższy (ryc. 3) [13, 14]. Na przykład Kuypers i wsp. [9] wskazują, że dawka wieczorna jest zapomniana w 14,2% versus 11,7% zapomnianych dawek porannych ($p = 0,0035$), natomiast cytowane już badanie Ichimaru i wsp. [12] potwierdziło, że poranna dawka jest przyjmowana regularnie w 87,5% przypadków, natomiast wieczorna 76,7%. Jak wskazują badania Henrikssona i wsp., pacjenci najczęściej zapominają przyjąć leki w czwartki i soboty. Głównymi przyczynami *non-adherence* u chorych po przeszczepieniu nerki są:

- zapomnienie przyjęcia dawki/dawek leku (64%);
- wyjście z domu bez leku (9%);
- przekonanie, że zalecana dawka nie jest konieczna;
- niechęć do wydawania lub brak pieniędzy (po 2,3%) [14].

Jak widać z tego opracowania, nieumyślne przyczyny są głównym powodem *non-adherence*, co stwarza duże ryzyko osiągnięcia suboptimalnych stężeń leków w tej grupie pacjentów (OR 8,4; $p = 0,004$). Mając to na uwadze, nie budzą zdziwienia dane, że nieprzestrzeganie zaleceń jest niekorzystnym czynnikiem przeżycia przeszczepionej nerki. Jak wynika z zestawienia badań przedstawionego w tabeli 4, odsetek utraconych graftów w grupie chorych nieprzestrzegających zaleceń wynosi 16–52%

[15–20]. Butler i współpracownicy w przeprowadzonej metaanalizie wykazują, że ryzyko utraty nerki przeszczepionej jest 7-krotnie wyższe u pacjentów *non-adherence* w porównaniu z grupą *adherence* [15]. Badania ostatnich lat, a także poznanie mechanizmów odrzucania nerki przeszczepionej wskazują, że duża część tych przypadków może wynikać z odrzucania humoralnego (AbMR, *antibody mediated rejection*) spowodowanego w głównej mierze nieadekwatną immunosupresją [21]. Jak wskazują między innymi badania Wiebe i wsp. [22, 23], istotną rolę w tym procesie odgrywiają przeciwciała przeciw ludzkim antygenom leukocytarnym (anty-HLA, *against human leukocyte antigen*), specyficzne dla dawcy powstające *de novo* (dnDSA, *de novo donor-specific antibodies*). Grupa ta poszukiwała również czynników determinujących utratę przeszczepu u biorców z subklinicznymi dnDSA. Badaniem objęto 508 biorców nerki, niskiego ryzyka immunologicznego, spośród których u 64 stwierdzono dnDSA, średnio 49 miesięcy po przeszczepieniu nerki (6–143 mies.). Biorcy z dnDSA, u których w momencie ich stwierdzenia wykonano biopsję nerki, w 76% mieli cechy ostrego AbMR, z czego 48% miało charakter subkliniczny, a 52% manifestowało się pogorszeniem funkcji przeszczepu. Wykazano również, że pojawienie się dnDSA (zwłaszcza z klinicznym fenotypem) jest czynnikiem wyraźnie pogarszającym przeżycie przeszczepionej nerki (przeciwciała te są zarazem markerem i wykonawcą alloodpowiedzi). Wykazano, że w grupie chorych określanych jako *non-adherence* dnDSA stwierdzano u 84% chorych w porównaniu z 43% przestrzegających zaleceń ($p < 0,001$). W badaniu tym wskazano, że pacjenci nieprzestrzegający zaleceń stanowili aż 32% chorych, którzy utracili graft, natomiast w grupie chorych z czynną nerką przeszczepioną było tylko 3% takich pacjentów. Oznacza to, że pacjenci *non-adherence* pojawiają 10-krotnie częściej wśród chorych tracących nerkę niż w grupie z czynnym graftem. Analiza ponad 1000 biopsji nerki przeszczepionej wykazała, że niezależnymi predyktorami przewlekłej glomerulopatii (obraz typowy dla przewlekłego AbMR) była obecność dnDSA i czas ich wystąpienia, natomiast nie były one predyktorami włóknienia śródmiąższowego i zaniku cewek (IF/TA, *interstitial fibrosis/tubular atrophy*). W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami ryzyka IF/TA były: wczesne odrzucanie T-komórkowe (TCMR, *T cell-mediated rejection*), niestosowanie się pacjentów do zaleceń i czas



Rycina 3. Wpływ pory przyjmowania leków na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Tabela 4. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych jako znaczący czynnik ryzyka utraty nerki przeszczepionej [15–20]

Badanie	Utrata graftu związana z <i>non-adherence</i> (%)
Butler i wsp., 2004 [15]	36
Denhaerynck i wsp., 2005 [16]	16
Brown i wsp., 2009 [17]	26
Prendergast i wsp., 2010 [18]	36
Guera i wsp., 2011 [19]	45
Gaynor i wsp., 2014 [20]	52

po transplantacji, natomiast niezależne czynniki ryzyka przeżycia przeszczepu to opóźniona funkcja przeszczepu, niestosowanie się pacjentów do zaleceń, średnia intensywność fluorescencji dla dnDSA, obecne w biopsji nerki cechy zapalenia cewek i glomerulopatia. Jak widać z tej analizy, niestosowanie się pacjenta do zaleceń terapeutycznych było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia IF/TA oraz skróconego przeżycia przeszczepionej nerki. Oznacza to, że *non-adherence* jest istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka utraty nerki przeszczepionej, jak wskazują bowiem omówione badania Wiebe i wsp. [23], ryzyko utraty graftu u pacjentów nieprzestrzegających zaleceń jest ponad 5-krotnie większe niż u chorych stosujących się do nich [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 5,56; 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*): 2,3–15,1]. Trzeba nadmienić, że nieprzestrzeganie zaleceń stwierdzono u 90% chorych z klinicznym fenotypem dnDSA, a także obserwowano je w tej grupie u 72% chorych po 10 latach od przeszczepienia (vs 19% chorych stosujących się do zaleceń, $p < 0,0001$).

►► *Non-adherence* jest istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka utraty nerki przeszczepionej ◀◀

Nieprzestrzeganie zaleceń ma szczególnie istotne znaczenie również dla losów pacjentów po przeszczepieniu narządów innych niż nerka. O'Carroll i wsp. [24] oceniają, że *non-adherence* może być przyczyną 10,2% zgonów chorych po przeszczepieniu wątroby oraz przewlekłego odrzucania obserwowanego u 30,6% pacjentów. Również chorzy po przeszczepieniu wątroby z powodu marskości poalkoholowej, u których stwierdzono późne ostre odrzucanie, znacząco częściej nie przestrzegali zaleceń terapeutycznych [25]. Ostre odrzucanie stwierdzano bowiem u 21% pacjentów nieprzestrzegających zaleceń w porównaniu z 5%, którzy stosowali się do nich ($p = 0,0079$). *Non-adherence* jest również bardzo dużym problemem u dzieci poddawanych transplantacji. Ocenia się, że 17–38% dzieci poddanych transplantacji wątroby nie przestrzega zaleceń, czego konsekwencją jest późne odrzucanie i konieczność retransplantacji [26–29].

MOŻLIWOŚCI POPRAWY W ZAKRESIE PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH

Działania zmierzające do poprawy *adherence* obejmują 4 główne kierunki: uproszczenie schematów dawkowania, zwiększenie systematyczności wizyt lekarskich, poprawa komunikacji między pacjentem a osobami tworzącymi zespół terapeutyczny, w tym lekarzem i farmaceutą, oraz edukacja pacjenta (tab. 5) [4].

Obserwacje potwierdzające, że uproszczenie schematów immunosupresyjnych, w tym możliwość stosowania leku raz na dobę, zwłaszcza w godzinach porannych, poprawia stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przyczyniły się do wprowadzenia w 2007 roku nowej formy takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu do stosowania jeden raz na 24 godziny (Advagraf® firmy Astellas). Wiele dotychczasowych badań porównujących formę takrolimusu do stosowania 2 razy na dobę (TTD, *tacrolimus twice daily*) z formą o przedłużonym działaniu do stosowania raz na dobę (TOD, *tacrolimus once daily*) wykazało, że obie formy leku są równoważne po względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u chorych po przeszczepieniu nerki, wątroby i serca [9, 30, 31]. Jak natomiast wskazują liczne badania, uproszczenie schematu dawkowania takrolimusu spowodowało istotną poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych i jest bardziej akceptowane przez pacjentów. Wieloośrodkowe, randomizowane bada-

Tabela 5. Strategie poprawy *adherence* u chorych po przeszczepieniu narządu

Identyfikacja czynników decydujących o niskim stopniu <i>adherence</i>
Uświadomienie pacjenta o wpływie stopnia stosowania się do zaleceń na powodzenie farmakoterapii (długość przeżycia narządu przeszczepionego)
Sformułowanie pisemnych, jasnych zaleceń odnośnie do stosowania przepisanych leków
Pozyskanie pomocy ze strony rodziny, znajomych lub organizacji społecznych dla pacjenta
Wprowadzenie systemów przypominających o konieczności przyjęcia leku
Uproszczenie schematów dawkowania
Ograniczenie liczby zalecanych leków
Stosowanie postaci leków o przedłużonym działaniu

nie *Adherence Measurement In Stable Renal Transplant Patients Following Conversion from Prograf to Advagraf* (ADMIRAD) miało na celu porównanie w tym zakresie dwóch form leku przy użyciu elektronicznego systemu potwierdzającego przyjęcie leku [9]. Obserwacja dotyczyła 220 pacjentów (zrandomizowani do grup TTD:TOD w stosunku 2:1) ze średnim czasem po transplantacji wynoszącym 3 lata. Po 6 miesiącach obserwacji w grupie TOD pozostało 81,5%, a w grupie TTD 71,5% pacjentów. Zalecaną liczbę dawek przyjmowało 88,2% pozostałych pacjentów z grupy TOD i 78,8% pacjentów z grupy TTD ($p = 0,0009$). Należy również zaznaczyć, że pacjenci przyjmujący lek w 2 dawkach pomijali 11,7% dawek porannych oraz 14,2% dawek wieczornych ($p = 0,0035$). Autorzy tego badania podkreślili, że zmiana formy leku ma niezwykle istotny wpływ na stopień *adherence*, jednak nie jest ona jedynym czynnikiem sprawczym poprawy terapii. Należy zawsze dążyć do identyfikacji oraz eliminacji innych czynników, które mogą zaburzać *adherence*. Badania van Boekela i wsp. [32] wskazują, że uproszczenie schematu dawkowania takrolimusu i konwersja do formy TOD u chorych po przeszczepieniu nerki spowodowały poprawę satysfakcji pacjentów z 66% na 78,5% ocenianych w skali TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) oraz, co najważniejsze, uzyskano poprawę raportowanego przez pacjentów *adherence* z 79,7% na 94,6% ($p < 0,001$). Jak wskazują badania z użyciem elektronicznego monitorowania przyjęcia leku, poprawę przestrzegania zaleceń obserwowano zarówno w zakresie liczby przyjętych dawek (*taking adherence*),

►► Uproszczenie schematu dawkowania takrolimusu spowodowało istotną poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych i jest bardziej akceptowane przez pacjentów ◀◀

jak też czasu przyjęcia leku (*timing adherence*) [9]. Podobną zależność stwierdzono również u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których konwersja na TOD spowodowała spadek *timing non-adherence* z 63,6% do 27,3% ($p < 0,0001$) oraz *taking non-adherence* z 20% do 8,2% ($p < 0,005$). Całkowity odsetek *non-adherence* obniżył się w tej grupie pacjentów z 66,4% do 30,9% ($p < 0,0001$) [31].

Prawdopodobnie jedną z przyczyn poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych po zmianie takrolimusu z formy TTD na TOD jest to, że terapia lekiem podawanym raz na dobę jest bardziej preferowana przez pacjentów. Potwierdza to badanie Guirado i wsp. [30], w którym konwersji TOD na TTD dokonano u 1832 chorych i większość z nich (99,4%) preferowała formę TOD, przy zachowanym bezpieczeństwie tej postaci leku. Podobnie w innym badaniu żaden z 34 pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których dokonano konwersji z TTD na TOD, nie wyraził ochoty na powrót do leczenia formą do stosowania 2-krotnie w ciągu dnia [33].

Innymi elementami poprawiającymi stopień przestrzegania zaleceń mogą być przyjazne dla pacjenta formy leków, wygodne opakowania, niska cena leku oraz elektroniczne systemy przypominające o konieczności przyjęcia leku (pudełka z alarmem, aplikacje na telefony komórkowe). W prospektywnym badaniu Henrikssona i wsp. zastosowania elektronicznego systemu przypominającego o konieczności przyjęcia leków u chorych po przeszczepieniu nerki wykazano, że w grupie interwencyjnej częstość ostrego odrzucania była 3-krotnie mniejsza ($p = 0,02$) [34]. Nie stwierdzono co prawda różnic w stężeniu kreatyniny w porównywanych grupach w trakcie rocznej obserwacji, jednak wystąpienie odrzucania jest jednym z czynników ryzyka długoterminowych wyników przeszczepiania nerki.

PODSUMOWANIE

Jak wskazują liczne badania, u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych

nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych (*non-adherence*) jest zjawiskiem bardzo często obserwowanym. Wykazano, że jest ono czynnikiem pogarszającym długoterminowe rokowanie w tej grupie pacjentów, a zatem jest istotnym elementem mającym wpływ na wyniki przeszczepiania narządów unaczynionych. Oznacza to, że bardzo ważne jest, aby w początkowym okresie terapii identyfikować pacjentów mających predyspozycje do *non-adherence* i podjąć działania mające na celu poprawienie współpracy w zakresie stosowania się do zaleceń terapeutycznych. Wiadomo bowiem, że *non-adherence* może prowadzić wprost do ostrego odrzucania narządu. Natomiast znacząco lepsze jest unikanie ryzyka ostrego odrzucania przeszczepionego narządu niż leczenie rozwiniętego odrzucania. Wiadomo, że terapia taka jest trudna, kosztowna i wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań. Działania podjęte w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych mogą przynieść w konsekwencji bardzo pożądane efekty w postaci poprawy przeżycia narządu przeszczepionego przy stosunkowo małym nakładzie kosztów.

Powody, dla których pacjenci nie stosują się do zaleceń lekarskich, są bardzo różnorodne, a pośród nich istotne znaczenie ma duża liczba zaleconych leków, skomplikowany schemat terapeutyczny oraz działania niepożądane leczenia immunosupresyjnego. Jak w większości chorób przewlekłych pacjenci po transplantacji preferują schemat leczenia polegający na stosowaniu leków raz na dobę z jak najmniejszą liczbą tabletek koniecznych do przyjęcia. Niewątpliwie dobrym krokiem w tym kierunku było wprowadzenie formy takrolimusu do stosowania raz na dobę. Stworzyło ono możliwość poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich, co jest poświadczane w wielu omówionych badaniach dotyczących tego problemu. Warto podkreślić, że ogromnie ważnym elementem wpływającym na poprawę *adherence* jest edukacja pacjentów oraz ich rodzin [35].

►►Prawdopodobnie jedną z przyczyn poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych po zmianie takrolimusu z formy TTD na TOD jest to, że terapia lekiem podawanym raz na dobę jest bardziej preferowana przez pacjentów◀◀

STRESZCZENIE

Brak przestrzegania zaleceń lekarskich stanowi istotną barierę opieki potransplantacyjnej. Nieprawidłowe przyjmowanie przepisanych leków przez pacjentów po przeszczepieniu narządów może prowadzić do pogorszenia jakości życia, podwyższenia kosztów leczenia, zwiększając ryzyko ostrego odrzucania i śmiertelność. Pomimo oczywistego znaczenia przestrzegania leczenia immunosupresyjnego *non-adherence* jest powszechne u biorców przeszczepów, z częstością ocenianą na 15–60%.

W niniejszej pracy omówiono kwestie dotyczące przestrzegania zaleceń leczenia immunosupresyjnego u biorców narządów unaczynionych oraz strategię zmierzającą do ich poprawy. Pośród nich jest możliwość stosowania leków raz na dobę, jaką na przykład daje postać takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 3, 189–197

Słowa kluczowe: przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, przeszczepianie narządów unaczynionych, leczenie immunosupresyjne, poprawa

Piśmiennictwo

1. Vrijens B., De Geest S., Hughes DA. i wsp. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73: 691–705.
2. Gaciong Z., Kardas P. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Naukowa Fundacja Polpharmy, Warszawa 2015.
3. Bunzel B., Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* 2000; 70: 711–716.
4. Jasińska M., Kurczewska U., Orszulak-Michalak D. Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Farm. Pol.* 2009; 65: 765–771.
5. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. i wsp. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 1689–1699.
6. Morrissey P., Flynn M.L., Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs* 2007; 67: 1463–1481.
7. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care* 1986; 24: 67–74.
8. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296–1310.
9. Kuypers D.R.J., Peeters P.C., Sennesael J.J. i wsp. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients. *Transplant. J.* 2013; 95: 333–340.
10. Chapman J.R. Compliance: the patient, the doctor, and the medication? *Transplantation* 2004; 77: 782–786.
11. Morales J.M., Varo E., Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin. Transplant.* 2012; 26: 369–376.
12. Ichimaru N., Kakuta Y., Abe T. i wsp. Treatment adherence in renal transplant recipients: a questionnaire survey on immunosuppressants. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 1362–1365.
13. Straka R., Fish J., Benson S., Suh J. Magnitude and nature of noncompliance with treatment using isosorbide dinitrate in patients with ischemic heart disease. *J. Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 587–594.
14. Vascuez E.M., Tanzi M., Benedetti E., Pollak R. Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am. J. Heal Syst. Pharm.* 2003; 60: 266–269.
15. Butler J., Roderick P., Mullee M., Mason J.C., Peveler R.C. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77: 769–776.
16. Denhaerynck K., Dobbels F., Cleemput I. i wsp. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl. Int.* 2005; 18: 1121–1133.
17. Brown K.L., El-Amm J.M., Doshi M.D. i wsp. Outcome predictors in African-American deceased-donor renal allograft recipients. *Clin. Transplant.* 2009; 23: 454–461.
18. Prendergast M.B., Gaston R.S. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1305–1311.
19. Guerra G., Ciancio G., Gaynor J.J. i wsp. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 1758–1768.
20. Gaynor J.J., Ciancio G., Guerra G. i wsp. Graft failure due to noncompliance among 628 kidney transplant recipients with long-term follow-up. *Transplantation* 2014; 97: 925–933.
21. Sellares J., De Freitas D.G., Mengel M. i wsp. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 388–399.
22. Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D. i wsp. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1157–1167.
23. Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D. i wsp. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 2921–2930.
24. O'Carroll R., McGregor L., Swanson V., Masterton G., Hayes P. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1862–1868.
25. Berlakovich G.A., Langer F., Freundorfer E. i wsp. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl. Int.* 2000; 13: 129–135.
26. Falkenstein K., Flynn L., Kirkpatrick B., Casa-Melley A., Dunn S. Non-compliance in children post-liver transplant. Who are the culprits? *Pediatr. Transplant.* 2004; 8: 233–236.
27. Rumbo C., Shneider B.L., Emre S.H. Utility of azathioprine metabolite measurements in post-transplant recurrent autoimmune and immune-mediated hepatitis. *Pediatr. Transplant.* 2004; 8: 571–575.

28. Berquist R.K., Berquist W.E., Esquivel C.O. i wsp. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* 2006; 10: 304–310.
29. Berquist R.K., Berquist W.E., Esquivel C.O. i wsp. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* 2008; 12: 194–200.
30. Guirado L., Cantarell C., Franco A. i wsp. Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 1965–1971.
31. Beckebaum S., Iacob S., Sweid D. i wsp. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl. Int.* 2011; 24: 666–675.
32. Van Boekel G.A.J., Kerkhofs Ch.H.H., Hilbrands L.B. Treatment satisfaction in renal transplant patients taking tacrolimus once daily. *Clinical Therapeutics* 2013; 35 (11).
33. Valente G., Rinaldi L., Sgambato M., Piai G. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in stable liver transplant patients: effectiveness in a real-world setting. *Transplant. Proc.* 2013; 45: 1273–1275.
34. Henriksson J., Tydén G., Höijer 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; 100: 203–209.
35. Dębska-Ślizień A., Śledzinski Z., Rutkowski B. *Jak żyć z przeszczepioną nerką. Poradnik dla pacjentów i ich bliskich.* Wyd. III. Czelej, Lublin 2015.
36. Gaston R.S., Hudson S.L., Ward M. i wsp. Late renal allograft loss: noncompliance masquerading as chronic rejection. *Transplant. Proc.* 1999; 31 (4A): 21S–23S.
37. Vasquez E.M., Tanzi M., Benedetti E., Pollak R. Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2003; 60: 266–269.
38. Vlaminck H., Maes B., Evers G. i wsp. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 1509–1513.
39. Dew M.A., DiMartini A.F., De Vito Dabbs A. i wsp. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 858–873.
40. Schmid-Mohler G., Thut M.P., Wüthrich R.P., Denhaerynck K., De Geest S. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the Integrative Model of Behavioral Prediction: a cross-sectional study. *Clin. Transplant.* 2010; 24: 213–222.
41. Chisholm-Burns M., Pinsky B., Parker G. i wsp. Factors related to immunosuppressant medication adherence in renal transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2012; 26: 706–713.
42. Lieber S.R., Volk M.L. Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58: 824–834.
43. Rodrigue J.R., Nelson D.R., Hanto D.W., Reed A.I., Curry M.P. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. *Prog. Transplant.* 2013; 23: 319–328.
44. Dew M.A., Kormos R.L., Roth L.H., Murali S., DiMartini A., Griffith B.P. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 549–562.
45. Dobbels F., De Geest S., van Cleemput J., Droogne W., Vanhaecke J. Effect of late medication non-compliance on outcome after heart transplantation: a 5-year follow-up. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23: 1245–1251.
46. Dew M.A., Dimartini A.F., De Vito Dabbs A. i wsp. Adherence to the medical regimen during the first two years after lung transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 193–202.