

Adherence k léčbě u roztroušené sklerózy

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
MS centrum, Neurologická klinika FN Ostrava

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) je adherence definována jako rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv, dodržování režimových opatření) shoduje s doporučeními poskytovatele zdravotní péče nebo s léčebnými standardy. Vysoká míra adherence je nezbytná zvláště při léčbě chronických onemocnění. Následující text pojednává o adherenci k léčbě u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní (RS), zvláště se zaměřením na léky první volby (tzv. DMD), které jsou injekční a je nutno je aplikovat pravidelně a dlouhodobě. Jsou uvedeny některé metody, kterými je možno adherenci měřit, faktory, které ji snižují, a naopak způsoby, jak docílit jejího zvýšení. V běžné klinické praxi je nutno adherenci neustále podporovat. Jakékoli zvýšení efektivity procesů a faktorů ovlivňujících adherenci k jednotlivým terapeutickým postupům může mít mnohem větší dopad na zdraví populace než jakékoli zlepšení jednotlivých medicínských postupů (Haynes et al., 2005).

Klíčová slova: roztroušená skleróza, adherence, léky ovlivňující přirozený průběh nemoci, injekční terapie.

Adherence to treatment in multiple sclerosis

According to Health Organization (WHO) adherence is defined as the extent to which the patients behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes – corresponds with agreed recommendations from a healthcare provider. High level of adherence is necessary in the treatment of chronic diseases. Following article deals with adherence in the treatment of multiple sclerosis, especially focusing on the disease modifying drugs of first choice, that are all injections, and need to be taken long term and regularly. Some methods, how to measure adherence are discussed, as well as factors leading to non-adherence and some recommendations how to increase adherence. It is necessary to support adherence all the time in everyday clinical practice. Increasing the effectiveness of adherence interventions may have a far greater impact on the health of the population than any improvement in specific medical treatments.

Key words: multiple sclerosis, adherence, disease modifying drugs, injections.

Neurol. praxi 2012; 13(3): 155–158

Seznam zkratk

- DMD – léky ovlivňující přirozený průběh nemoci (disease modifying drugs)
- WHO – Světová zdravotnická organizace
- RS – roztroušená skleróza
- EDSS – expanded disability Status scale

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, které typicky postihuje zejména mladé jedince v produktivním věku. Asi u 85 % pacientů nemoc zpočátku probíhá v atakách. U této relaps-remitentní formy kromě přímého ovlivnění jednotlivých symptomů a krátkých pulzů kortikosteroidů během jednotlivých relapsů používáme zejména tzv. léky ovlivňující přirozený průběh nemoci (DMD's – disease modifying drugs), které byly vyvinuty na základě pokroku v porozumění patogenetickým a imunologickým procesům, které se u RS uplatňují. Od těchto léků očekáváme, že sníží počet a tíži relapsů, tvorbu nových lézí na magnetické rezonanci, případně zpomalí progresi neurologického postižení. Vzhledem k tomu, že ireverzibilní neurodegenerace se bohužel objevuje již v časně fázi nemoci, je důležité léčbu DMD preparáty první linie (interferony beta a glatiramer-acetát) zahájit co nejdříve. I v České

republice je lze v současné době indikovat již po první atace nemoci ve fázi tzv. klinicky izolovaného syndromu. Všechny tyto léky první volby jsou injekční a po zaučení v MS centrech si je pacienti aplikují sami, případně s pomocí rodinných příslušníků. Léčba je dlouhodobá, většinou po řadu let, a aby byla účinná, musí být pravidelná. To klade na nemocné obrovské nároky. Nejen, že se právě dozvěděli ortel své nemoci, ale navíc je po nich žádáno, aby si v pravidelných intervalech dlouhodobě aplikovali injekce, a to často v situaci, kdy se po odeznění příznaků klinicky izolovaného syndromu cítí být prakticky zdraví. Kromě toho je obecně známo, že DMD léky také mají své nežádoucí účinky, a to jak lokální v místě vpichu, tak i celkové, i když díky neustálému zdokonalování aplikačních forem jednotlivých léků ze strany farmaceutických firem jejich frekvence i tíže obecně

ubývá. I tak ale injekce s neúprosnou pravidelností pacientům připomínají jejich nemoc a přinášejí nepohodlí spojené nejen se samotnou aplikací, ale i se skladováním, převozech při cestování apod. K zajištění správné aplikace léčiva ve stanovených intervalech je nezbytná tzv. adherence k léčbě ze strany pacienta.

Adherence k léčbě

Podle WHO je adherence definována jako rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv, dodržování režimových opatření) shoduje s doporučeními poskytovatele zdravotní péče nebo s léčebnými standardy (Sabaté, 2003). Tento obecný pojem zahrnuje 3 subkategorie – přijetí, vytrvání a ochotu spolupracovat při léčbě. Pro adherenci je nezbytný souhlas nemocného s léčebnými doporučeními, přičemž

Tabulka 1. Možnosti nepřímého posouzení adherence

Metoda	Výhody	Nevýhody
Sdělení pacienta	lze snadno získat	nespolehlivé; pacienti často nadhodnocují spolupráci
Počítání tablet/injekcí	relativně snadná procedura	nespolehlivé; může vést k nadhodnocení
Data z lékárny	spolehlivější; možnost získat data většího počtu pacientů	není schopna určit, zda jsou léky užívány správně
Lékové monitorovací systémy	spolehlivé; mohou identifikovat datum a čas dávky; mohou zlepšit adherenci	nejdou schopny určit, zda pacient léky aktuálně užívá

je zvláště zdůrazněna možnost svobodné volby pacienta, zda bude tato doporučení dodržovat, nebo ne. Obecně je upřednostňována před tzv. compliance, která s sebou nese určitou pasivitu pacienta v rozhodovacím procesu.

Je zřejmé, že léky, které pacient neužívá, nemohou účinkovat. Špatná nebo žádná adherence může takto mít za následek selhání léčby s dlouhodobými komplikacemi a progresí nemoci, což se mimo jiné odrazí i ve zvýšených nákladech na zdravotní péči. Míru adherence nemocného při léčbě je možno hodnotit různými metodami (tabulka 1). Pro jejich použití v běžné klinické praxi je však nutno si uvědomit nejen uvedené procedurální výhody a nevýhody jednotlivých metod, ale i jejich časovou a finanční náročnost.

Adherence u roztroušené sklerózy

První linie léků ovlivňujících přirozený průběh nemoci (tzv. DMD – disease modifying drugs) jsou injekční preparáty, které si nemocní podle druhu preparátu aplikují 1x denně až 1x týdně (subkutánně nebo intramuskulárně). Tato terapie je dlouhodobá a k dosažení žádoucího efektu je nezbytná její pravidelnost. V současné době je tato kategorie léků indikována u pacientů v časně fázi nemoci, nejlépe již po jejím prvním projevu (klinicky izolovaném syndromu). Řada těchto nemocných má po první atace minimální, případně vůbec žádný neurologický deficit. V této situaci nebývá vždy jednoduché pacienty přesvědčit o nutnosti časného zavedení léčby, která je injekční a může potenciálně mít i nežádoucí účinky, a to nejen celkové, ale i lokální (kožní). Tyto bývají někdy přijímány negativně zvláště mladou generací nemocných, která chce „žít naplno“ nejen ve svém pracovním, ale i volném čase. Z řady provedených studií přitom vyplynul jasný dlouhodobý efekt na průběh nemoci při zahájení DMD terapie již po klinicky izolovaném syndromu (Comi et al., 2001, Comi et al., 2009; Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006; Zapolletalová, 2009). Obecně injekční terapie může přinášet zejména následující obtíže:

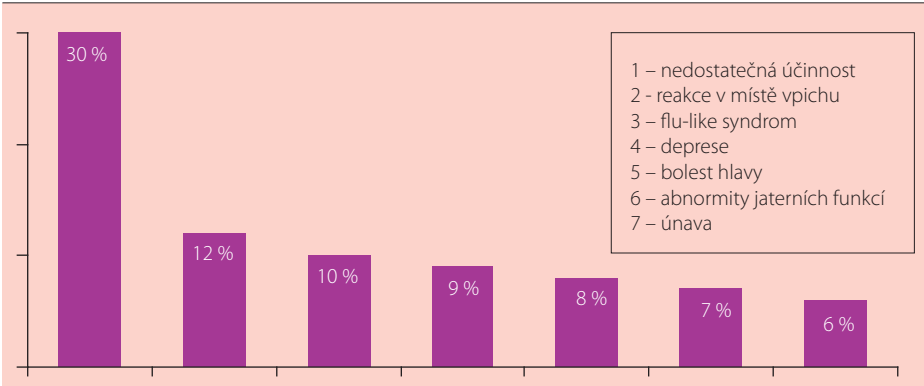
- až 22 % populace pociťuje fobii z jehly (injekce), což významně snižuje adherenci u pacientů léčených DMD (Cox a Stone, 2006; Mohr et al., 2001)
- samostatná aplikace injekcí může být pro pacienty náročná a zhoršovat se s progresující poruchou motoriky horních končetin (Cohen a Rieckmann, 2007)
- v důsledku špatné aplikační techniky mohou být injekce více bolestivé
- lokální reakce v místě vpichu přispívají k nespokojenosti s léčbou a ovlivňují často celko-

vou adherenci k parenterální léčbě (Cramer et al., 2006; Tremlett a Oger, 2003)

- injekce narušují životní styl pacientů – jsou pro ně nepohodlné, pravidelně jim připomínají jejich zdravotní stav a mohou zvyšovat i jejich cestovní náklady (Cohen a Rieckmann, 2007; Stone, 2001)

Část pacientů léčených DMD nakonec léčbu předčasně ukončí, resp. přeruší. Obvykle je větší procento přerušivších v běžné klinické praxi než v klinických studiích. Tam bývají pacienti zřejmě více motivováni k pokračování léčby. Jsou v rámci studie podrobněji sledováni a s vědomím, že dostávají „něco víc“ než v běžné klinické praxi (nový zkoušený lék), jsou schopni se více soustředit na správné užívání léku. Z těch, kteří léčbu předčasně ukončí, jich tak většina učiní během prvních 6 měsíců. V tomto období jsou hlavním důvodem nežádoucí účinky, zatímco u déle léčených nemocných je to nedostatečná účinnost léčby. Větší tendenci k přerušení léčby během prvních 6 měsíců mají pacienti s vyšším počátečním EDSS (expanded disability status scale). Poměr jednotlivých důvodů k ukončení léčby je uveden v grafu 1 (Tremlett a Oger, 2003). Práh tolerance pacienta k případným nežádoucím efektům a jeho setrvání na léčbě může také výrazně ovlivňovat obecná dostupnost léku v dané zemi a míra jeho úhrady zdravotní pojišťovnou.

Graf 1. Důvody k ukončení léčby interferonem beta v běžné klinické praxi



Tabulka 2. Vnitřní a zevní faktory non-adherence

Vnitřní	Zevní
Přístup pacienta k sobě a své nemoci	Vztah mezi pacientem a poskytovatelem zdravotní péče
Předchozí anamnéza adherence	Sociální/rodinná podpora
Psychické komorbidity	Zaměstnání
Stres, schopnost jeho zvládnání	Socio-ekonomické faktory
Odmítnutí	Vzdálenost od poskytovatele péče
Víra ve zdraví	
Náboženské a kulturní faktory	
Jazykové a kulturní bariéry	
Kognitivní postižení	

Faktory non-adherence

- Lze je rozdělit do 3 skupin:
- faktory týkající se léku – nežádoucí účinky, nedostatečný léčebný efekt, složitost aplikace
 - vnitřní faktory – týkají se osoby nemocného a jsou uvedeny v tabulce 2 (Brandes et al., 2009)
 - zevní faktory – týkají se okolí, resp. prostředí, ve kterém nemocný žije, a jsou rovněž vyjmenovány v tabulce 2 (Brandes et al., 2009).

Možnosti, jak zlepšit adherenci k léčbě

V prvé řadě je nutno pečlivým anamnestickým rozbořem identifikovat, které faktory se u jednotlivého nemocného na non-adherenci podílejí. Samozřejmostí by měla být snaha ovlivnit všechny skupiny faktorů non-adherence. Zlepšení těch, které se týkají léku, je úkol, který leží zejména na bedrech farmaceutických firem. Vývoj léčiv pro RS je v posledních několika málo desetiletích velmi dynamický a jistě je potěšující skutečnost, že kromě stále více vyhovujících způsobů a technik aplikace injekčních preparátů, které vedou ke zmírnění některých nežádoucích efektů, jsme nyní svědky příchodu tabletových forem účinných léků na farmaceutický trh, což může významně vylepšit adherenci nemocných. Úlohou lékaře je ovlivnění faktorů non-adherence, které se týkají pacienta, případně jeho okolí, a to nejlépe již od

prvního kontaktu. Někdy je výhodné zpočátku na nemocného „nespěchat“ a dopřát mu určitý čas na to, aby se emočně ztotožnil se svou nemocí a s nutností zahájení léčby. Pacient by měl být dobře informován o nepředvídatelném průběhu nemoci a potřebě pravidelné a dlouhodobé léčby i v situaci, kdy ještě nemá žádné potíže. Měly by mu být nabídnuty všechny dostupné možnosti terapie. Je nutno dostatečně odůvodnit příslušné léčebné postupy, nastínit realistická očekávání, ale i seznámit nemocného s případným rizikem nežádoucích účinků včetně možností jejich ovlivnění. Včasná reakce na ně spočívající v zavedení opatření k jejich odstranění nebo alespoň zmírnění či případná změna léčby v situaci, kdy vedlejší reakce nejsou pro pacienta svým charakterem nebo intenzitou přijatelné, může adherenci opět významně zvýšit. Přizpůsobení léčebných schémat životnímu stylu a potřebám pacienta rovněž pomůže zvýšit adherenci k léčbě. Diskuze o otázkách adherence by měla být součástí každé návštěvy nemocného u lékaře, jehož úkolem je také předvídat „únavu“ z léčby, která může nemocného vést k vynechávání dávek až k postupnému vysazení léčby. Zcela nezbytné pak je s pacientem otevřít otázku dalšího pokračování v léčbě po každém relapsu, kdy víra v účinnost dlouhodobé léčby může být značně nalomena („píchám si injekce, je mi z nich špatně a stejně ještě dostanu ataku“). V takové situaci je potřeba zvážit i změnu dlouhodobé léčby, pokud k ní je indikace. U řady nemocných s RS se v průběhu nemoci v různé míře vyskytují depresivní stavy, které zvláště na počátku nemoci, kdy je zahájení léčby obvykle plánováno, jsou umocněny reakcí na nově zjištěnou chorobu. Depresi je nutno rozpoznat a léčit, což nám také umožní zvýšit adherenci k léčbě. Je-li důvodem občasného, nebo i častějšího vynechání dávek pacientem referovaná „zapomnětlivost“, musíme se zabývat otázkou, zda se již nejedná spíše o počínající kognitivní deficit. Obecně je třeba dosáhnout spokojenosti pacienta s léčbou, která ovlivňuje nejen zdraví a rozhodování o léčbě, ale sekundárně i adherenci (Atkinson et al., 2004). Spokojenost ovlivňuje zejména následující faktory (Horne, 2006; Cohen, 2006):

- očekávání efektivity léčby
- vnímání aktuální efektivity léčby
- komfort a přijatelnost léčby
- tolerabilita
- cena (v podmínkách ČR jsou DMD preparáty plně hrazeny z veřejného pojištění)

Výhodné se jeví zapojení rodinných příslušníků, případně přátel a ošetřovatelů do celého

terapeutického procesu. Nejen, že s postiženou osobou žijí ve společné domácnosti a prožívají tak společně s ní veškeré strasti spojené s chronickým onemocněním, ale výrazně se mohou podílet na zlepšení některých faktorů ovlivňujících adherenci. Navíc řada z nich aplikuje nemocným injekce. Účinnost léčby kromě biologických vlastností léčiva a správnosti jeho indikace pro danou formu nemoci závisí především na schopnosti pacienta správně lék užívat (compliance) v průběhu času (perzistence, vytrvání). Obecně lze říci, že jakékoli zvýšení efektivity procesů a faktorů ovlivňujících adherenci k jednotlivým terapeutickým postupům může mít mnohem větší dopad na zdraví populace než jakékoli zlepšení jednotlivých medicínských postupů (Haynes et al., 2005). I velmi jednoduché léčebné přístupy mohou mít u nemocného dramatický pozitivní efekt, pokud jsou u něj aplikovány správně, naopak použití velmi sofistikovaných léčebných postupů se u nespokojeného pacienta nemusí setkat se žádoucí odezvou. Klíčové je nalezení faktorů spojených s „adherentními“ versus „non-adherentními“ vzorci pacientova přístupu k užívání léků. To nám umožňuje předvídat obtíže, které nemocní mohou mít s určitými terapeutickými postupy, zejména s auto-aplikací injekcí, a snažit se včas optimalizovat léčbu tak, aby z ní pacient skutečně profitoval (Treadaway et al., 2009). Významným prediktorem chování nemocného ve vztahu k užívání léku je očekávání účinku léčby. Zvláště pacienti s příznivým a optimistickým pohledem na způsob ovlivnění jejich nemoci medikací, kterou užívají, vykazují mnohem větší míru adherence než ti, kteří na nemoc a možnost jejího ovlivnění pohlížejí s pesimismem (Cohen, 2006). Non-adherence má nejen dopad na průběh nemoci pacienta (častější a těžší relapsy, progres neurologického deficitu), ale i významné socioekonomické důsledky. Bylo prokázáno zvýšení rizika ataky RS se snižující se mírou adherence. Pacienti vykazující vyšší adherenci zaznamenali naopak méně návštěv u lékaře a také menší riziko hospitalizace, i když ne všechny výsledky dosáhly statistického významu (Steinberg et al., 2010). Americká studie stanovila pro rok 2002 cenu relapsu v rozmezí 248 USD (lehká ataka) až 12 870 USD (těžká ataka) v závislosti na farmakologické léčbě a potřebě hospitalizace (O'Brien et al., 2003). Další výdaje pak vyžaduje omezení pracovní schopnosti nemocného, případně i ztráta zaměstnání, čerpání pomůcek a sociálních výhod, ošetřovatelské péče, nehledě na zhoršení kvality života postiženého jedince.

Závěr

I když existují různé metody měření adherence pacienta k léčbě, použití řady z nich je v běžné klinické praxi omezené, ať už z důvodu jejich procedurální nevhodnosti, nebo přílišné časové či finanční zátěže. Navíc mohou v nemocném vyvolat určitý pocit nedůvěry v jeho spolupráci ze strany poskytovatele zdravotní péče. Hlavní možností, jak ovlivnit spolupráci pacienta, která je však pro úspěch léčby chronického onemocnění zcela zásadní, tak zůstává opakovaný kontakt zdravotníka s nemocným, založený na principu vzájemné důvěry. V jeho rámci je nutno jednak trpělivě a vnímavě naslouchat a rozpoznat důvody případné nižší adherence a jednak stejně trpělivě vysvětlovat nejen principy jednotlivých terapeutických postupů a jejich úskalí, ale hlavně základní smysl celé léčby.

Literatura

1. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. Validation of a general measure of treatment satisfaction, The Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*, 2004; 2: 12.
2. Brandes DW, Callender T, Lathi E, O'Leary S. A review of disease-modifying therapies for MS: maximizing adherence and minimizing adverse events. *Curr Med Res Opin*, 2009; 25: 77–92.
3. Cohen B. Adherence to disease modifying therapy for multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2006; 8: 32–37.
4. Cohen BA, Rieckmann P. Emerging oral therapies for multiple sclerosis. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1922–1930.
5. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Hartung HP, Seeldrayers P, Soelberg Sørensen P, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR and the Early Treatment of MS Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis; a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–1582.
6. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola M, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M for the PreCISE study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, Volume 374, Issue 9700, Pages 2009; 31: 1503–1511.
7. Cox D, Stone J. Managing self-injection difficulties in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2006; 38(3): 167–171.
8. Cramer JA, Cuffel BJ, Divan V, Al-Sabhaq A, Glassman M. Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(3): 156–162.
9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschield CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW and the CHAMPS Study Group. Intramuscular Interferon Beta-1A Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
10. Haynes RB, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD000011.
11. Horne R. Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006; 130(Suppl 1): 65-72.

12. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R and for the BENEFIT Study Group. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.

13. Mohr DC, Boudewyn AC, Likosky W, Levine E, Goodkin DE. Injectable medication for the treatment of multiple sclerosis: the influence of self-efficacy expectations and injection anxiety on adherence and ability to self inject. *Ann Behav Med* 2001; 23(2): 125–132.

14. O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR. Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States. *BMC Health Serv Res* 2003; 3: 17.

15. Sabaté E, et al. Adherence to Long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: Health organization, 2003.

16. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to Interferons in the treatment of multiple sclerosis. A Non-Experimental, Retrospective, Cohort Study. *Clin Drug Investig* 2010; 30(2): 89–100.

17. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6): 865–872.

18. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J, Jeffery D, Cohen B, Mankowski K, Guarnaccia J, Schaeffer L, Kanter R, Brandes R, Kaufman Ch, Duncan D, Marder E, Allen A, Harney J, Cooper J, Woo D, Stüve O, Racke M, Frohman EM. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol* 2009; 256: 568–576.

19. Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy: stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003; 6(4): 551–554.

20. Zapletalová O. Léčba časných stadií roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Remedia* 2009; 19: 198–204.

Článek doručen redakci: 10. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2012

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.

*MS centrum, Neurologická klinika
FN Ostrava*

*17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
pavel.hradilek@fno.cz*

