

Oponentský posudek na práci Mgr Barbory Košťálové „Analýza kontextu adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledvin

Jde o velmi podrobnou zprávu na cca 100 stránkách zhuštěného textu (odhaduji že možná by jedna stránka zaplnila dvě normostránky – a pro čtenáře mého typu by bylo výhodnější použít obě stránky listu a snížit množství textu na stránce – počet listů by se tak nezvýšil a bylo by to komfortnější pro čtenáře). Co se týká významu jde o důležitý počin v odhalování lékových problémů u pacientů s transplantovanými ledvinami.

Práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části se autorka zabývá konceptem lékové adherence a na podkladě literární rešerše popisuje metodiku vědeckého sledování lékové adherence. Jednu její podkapitolu pak věnuje základům implementační vědy. Tuto kapitolu bych vydělil z konceptu lékové adherence a uvedl bych ji jako samostatnou kapitolu, protože se netýká jen lékové adherence. Dle mého soudu je teoretická část velmi dobře zpracována a proti praktické části se vyznačuje lepší přehledností. Oceňuji, že autorka si vytýčila cíle i pro teoretickou část, což není obvyklé u mnoha prací. Sám to také doporučuji, protože to ukazuje na myšlení studenta, čeho chce v literární části dosáhnout. Výhodné pak je i uvést metodiku získávání jednotlivých informačních zdrojů, což však už studentka neprovedla.

Cíl teoretické části autorka naplnila a ukazuje, že problematiku lékové adherence zná dobře. Oceňuji i kapitolu o implementační vědě, protože analýza reálné praxe a vlivu na výstupy farmakoterapie je i úkolem pracoviště, ze kterého autorka pochází a je nutno využívat takové nástroje, které umožní toto zásadní, ale velmi těžké téma, uchopit a zpracovat na úrovni umožňující publikaci v předních vědeckých periodících.

Teoretická část vychází nejen z poznatků z různých informačních zdrojů, ale i z poznatků vědecké organizace ESPACOMP, která řeší výzkumné metody sloužící rozkrývání zákonitostí a implementace lékové adherence do klinických studií. Autorka se však zastavila na základních výstupech a nepokusila se lékovou adherencí dát do kontextu maximalizace účinku a minimalizace rizik ve zdravotní péči a ani se nepokusit zpracovat signály lékové adherence, které umožní predikovat problémy s lékovou adherencí v klinické praxi v současnosti u jednotlivých populačních skupin. I když se toto téma na jejím pracovišti rozvíjí, přesto se striktně držela pouze výstupů z ESPACOMP a výstupů pracoviště v Basileji, kde stážovala. Toto je trochu typické pro česká farmaceutická pracoviště, nepropagovat vlastní školu. Také fáze zahájení, zavedení a přerušování léčby při hodnocení lékové adherence navržené ABC terminologií na půdě ESPACOMP nelze brát v klinické praxi dogmaticky, protože se i ve fázi zavedení léčby setkáváme se stejnými problémy jako při zahájení léčby anebo ty problémy se teprve vyskytnou až po ukončení fáze zahájení léčby. Je však jasné, že vědecké metody se musí stále snažit zjednodušovat tu kořatost reálné praxe.

Až na menší výhrady však teoretickou část velmi oceňuji, protože je psána svižně, přehledně a je dobrým východiskem i pro další směřování projektů v této problematice.

Praktická část je rozdělena na tři části – 1/ Seznámení se s brožurkou pro pacienty, 2/ Analýza lékové adherence v klinické praxi a 3/ Výsledky systémové rešerše. U obou posledních částí je uvedena diskuze, silné a slabé stránky a netradičně interpretace výsledků (ta by vždy měla být součástí celé diskuze a není ji potřeba pak věnovat vlastní subkapitolu).

Cílem druhé praktické části bylo analyzovat lékovou adherenci ve vztahu ke klinickým a behaviorálním parametrům pacientů transplantcentra po transplantaci ledviny. Cílem třetí části -

systematické rešerše bylo sledovat v literatuře intervence ke zlepšení lékové adherence u transplantovaných pacientů. Mohu konstatovat, že cíle byly naplněny.

Praktická část trochu dle mého názoru neobratně začíná „Analýzou kontextu adherence k léčbě po transplantaci ledviny v ČR“ a text dělí do částí, které už neočíslovala ve stylu jako číslování základních kapitol, ale uvádí je pouze nadpisem. (Stejně tak toto používá i v diskusi a myslím si, že by mohla pokračovat v číslování podkapitol tak jak začala a uvést to do obsahu). Zvýšilo by to přehlednost a dohledatelnost textu. V úvodu kapitoly 4. „Praktická část“ je uvedena kapitola 4.1. „Analýza kontextu adherence k léčbě po transplantaci ledviny v ČR,“ a do ní vřazena trochu neharmonicky neočíslovaná subkapitola „Transplantační aktivita v ČR“ a to podle mě patří do teoretické části. V experimentální části očekáváme za definicí cílů hned metodiku a pak výsledky, aby nebyl čtenář rozptylován informacemi, které jsou důležité až pro diskusi. Já osobně bych tento text umístil do teoretické části, anebo by to mohla být součást diskuse. Takto to snižuje dynamiku metodické části. Další neočíslovanou subkapitolou v kapitole 4.1. se stejně nešťastnou lokalizací v praktické části je podkapitola nazvaná „Světlem léků po transplantaci – kniha pro pacienty“. Domnívám se, že tento text měl být zařazen jako suplement, a do praktické části jen uvést, jak byly sbírány informace, které pak byly podkladem pro zpracování této příručky. Souhlasím, že je velmi žádoucí, abychom ovlivňovali chování pacientů a to i tištěním příruček. Není mi však jasné, zda příručka vznikla už před začátkem průřezové studie a nebo nezávisle na ní. Také nevíme zda byla provedena studie míry srozumitelnosti a přehlednosti a jaký je další záměr s příručkou. Knižka mohla sloužit i jako jedna forma intervence v edukaci pacienta a bohužel se o ní v tomto kontextu nepíše, i když není cílem práce intervenční studie. Je však i známo, že tištěné zdroje jsou mnohdy přehlíženy anebo špatně interpretovány pro známe problémy přijímání informací v informačním věku. Tento text dost neharmonizuje s dalšími kapitolami praktické části disertační práce a v tomto formátu bych ho tam raději nedával. Poslední námitku vzhledem ke srozumitelnosti mám k vysvětlování zkratk. I když jsem to systematicky nesledoval tak zkratky MLVI a IS nejsou v seznamu zkratk vysvětleny.

Oba základní projekty práce mají ještě dál detailněji specifikovaný cíl průřezové studie a systematického přehledu. Cílem průřezové studie bylo sledovat prevalenci k léčbě pacientů a sledovat tento parametr v čase spolu se změnou vnímání imunosupresivní léčby a analyzovat sledování TDM takrolimu jako možného ukazatele non-adherence. Domnívám se, že cíle byly naplněny. Výhradu k této části práce mám jen pro určitou menší připomínku k přehlednosti řazení textu. Součástí projektů zabývajících se tématem disertační práce byly i výsledky dvou diplomových prací (autorka je vedla jako školitel specialista) a jejichž cílem bylo na dané kohortě pacientů analyzovat výskyt kožních nádorů u pacientů a analyzovat znalosti a míru používání fotoprotekce při prevenci rakoviny kůže u nemocných s transplantovanými ledvinami. Výsledky těchto dvou prací byly zařazeny do textu a formou odkazů na primární zdroj byla uvedena metodika, a tak neumožňovaly komplexní zhodnocení a trochu zhoršily přehlednost metodických postupů. Bylo by asi výhodnější stručnou metodiku použít i v této práci. Myslím, že by to bylo snazší i pro autorku, a navíc takto to v textu působilo rušivě, stejně jako uvádění jmen statistiků – sám bych to nedělal a soustředil se na metodiku sběru dat a statistické zhodnocení bez dalších informací a pak v samostatné kapitole bych uvedl jména participujících pregraduálních studentů a statistiků a dalších osob a určil jejich podíly. V současné době týmová práce spíše zvyšuje hodnotu projektu, a proto jejich účast nevidím jako překážku v obhájení. Uvedení jejich podílu mimo hlavní text metodiky by umožnil čtenáři lépe se koncentrovat pouze na metodické postupy a následné výstupy. Také odkazy v metodice na kapitoly v teoretické části není u tohoto typu prací obvyklé (zde to byl odkaz na koeficient variability takrolimu) a je lépe odkaz provést na konkrétní literární zdroj. Přesto je vhodné základní zásady výpočtu či metody pro čtenáře zopakovat. I toto pomůže, aby se čtenář na metodiku mohl koncentrovat.

Pro čtenáře musí být komfortní i čtení tabulek a grafů. I když u tabulek je to v pořádku včetně uvádění denominátorů a dostatečné legendy, tak u grafů nejsou uvedeny jednotky: u graf 1 jednotky koncentrace a dávky takrolimu a u grafu 3 jednotky doby po transplantaci. Sám mám pocit, protože autorka pracovala s mnoha daty, že ji to trochu stresovalo, jak vše zpracovat. Mohu však říct, že se jí to i přes tyto připomínky podařilo a věřím, že i pro ní přemýšlení jak uspořádat data, byla velká výzva a zkušenost a proto to v posudku zmiňuji.

V metodice studentka dobře definovanou kohortu pacientů a využila současné nástroje dotazníkového typu jako CZ- Mars a BMQ – CZ a BAASIS-CZ z části upravené pro pacienty po transplantaci (není z pochopitelných důvodů jejich znění uvedeno v práci). Výsledky dotazníků spojovala s klinickými daty získané z dokumentace včetně osobní a lékové anamnézy. Ukazuje nezanedbatelnou non-adherence imunosupresív a je schopna vidět i možné konsekvence k dosahování cílů a minimalizace rizika imunosupresivní léčby a problému non compliance životního stylu při minimalizaci rizika rozvoje nádorů. Oceňuji zapojení sledování kognitivních vztahů pacientů k léčbě pomocí BMQ dotazníkového šetření, protože nepřímo nás může informovat o adherenci přes vnímání pacienta o prospěšnosti a obav z léčby (přímá výpověď o non-adherence může totiž být zatížena falešně negativní informační bias) a rozkrývá i možné příčiny. Velmi proto oceňuji, že tuto metodiku prof. Horna doktorandka dobře metodicky zvládla..

Doktorandka v práci jasně ukázala na problém non-adherence imunosupresiv a tím potvrdila i literárně prokázaný fakt, že non-adherence imunosupresiv bývá jednou z příčin rejekce štěpu. To je velmi důležitá informace pro pacienty i zdravotníky s tím, že je nutno rychle identifikovat rizikové faktory non-adherence a implementovat metody pro její předcházení v rámci maximalizace účinku. Hlavní příčinou bylo nedodržování terapeutického schématu pacienty. Už v této studii se ukázalo, že častější kontakt s pacientem a kontinuální monitorování adherence pomocí BAASIS-CZ a TDM takrolimu mohou zvýšit lékovou adherenci. Také je důležité si uvědomit další výstup práce pro implementační fázi: Vnímání důležitosti léčby klesá s časem a naopak vzrůstají obavy z použití imunosupresív, a je nutné s touto informací pracovat v klinické praxi.

Zajímavé bylo i hodnocení výskytu nádorů u pacientů po transplantaci ledviny a na to nasedající znalosti o fotoprotekci a její aplikace. Tyto výsledky podpoří další výzkum v dané oblasti. Bylo by dobré znát názory kontrolní skupiny pacientů na fotoprotekci, kde nejsou specificky aplikovaná doporučení v rámci minimalizace rizika a porovnat rozdíly mezi oběma skupinami. Pak by se pravděpodobně lépe dalo změřit na efektivitu edukace pacientů ošetřujícími zdravotníky a míra setrvání těchto poznatků v myslích pacienta v čase. Navíc je vhodné vědět zda edukace fotoprotekce je standardní součástí péče ošetřujícího lékaře a zda skutečně u nemocných, kteří ji aplikují toto riziko snižuje.

Systematická rešerše je vzorová a je i dobře diskutována a ukazuje na různé studie týkající se implementační vědy. I zde autorka prokázala, že je schopná dobře provést rešeršní práci, dobře pracovat s textem a výsledky shrnout do obecnější podoby.

Součástí praktické části ve farmakoepidemiologických studiích je diskuse. Zdá se mi, že studentka velmi dobře přistoupila k diskuzi a dané výsledky byly diskutovány uměřeně nálezům a současným poznatkům a ukázala i na limity v interpretaci práce.

Při komplexním posouzení práce mohou konstatovat, že doktorandka prokázala jednak schopnost pracovat s literaturou, schopnost provádět farmakoepidemiologický výzkum a dobře interpretovat výsledky své právě a v kontextu s dalším podobným výzkumem. Prokázala i svoje organizační schopnosti nejen při pomocném vedení dvou diplomových prací, ale i organizačně zvládla sběr

v transplantačním centru. Výtky uvedené v posudku mají posunout doktorandku dál, ale nejsou rázu k zamítnutí další fáze obhajoby. Doporučuji přijmout práci k obhajobě

V Hradci Králové 23.12.2021

Prof. Dr. Jiří Vlček, CSc.

Dotazy k diskusi

Z jakých podkladů kniha pro pacienty vyšla a zda byla už před sledováním adherence? Jaké jsou plány v rámci výzkumu lékové adherence u pacientů po transplantaci ledviny?

2/ I když byl omezen počet pacientů, kteří odmítli se zapojit do studie – víme jejich důvody a zda to nemohlo ovlivnit interpretaci výsledků?

3/ Pacienti s nádorovými onemocněními měli vyšší míru obav z NÚ imunosupresiv, ty obavy se vyskytly před Dg nádorového onemocnění a nebo po Dg? Pacienti s nádory užívaly fotoprotekci méně a nebo byly signály dalších ovlivnitelných rizikových faktorů? Jak se měnily znalosti o fotoprotekci u pacientů od různých ošetřujících lékařů a zda se tyto znalosti a dovednosti u pacienta měnily v čase.

4/ Jak proběhla validace české verze použitých dotazníků? Prosím o základní postup a zda byl použit dostatečný počet respondentů? V diskusi toto dle mého soudu není dostatečně diskutováno

5/ Jak si vysvětluje autorka zvyšování obav a snižování důležitosti imunosupresiv v implementační fázi? – co by to mohlo zlepšit?