

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Προσκόλληση ασθενών στη θεραπεία για ιογενή ηπατίτιδα C

Η παρούσα εργασία είχε ως σκοπό τον προσδιορισμό της υπάρχουσας γνώσης σχετικά με τα ποσοστά συμμόρφωσης των ασθενών με ιογενή ηπατίτιδα C στη συνιστώμενη θεραπευτική αγωγή. Δύο ερευνητές πραγματοποίησαν την αναζήτηση στη βάση δεδομένων Medline για το χρονικό διάστημα από Ιανουάριο 1974 έως Μάιο 2011, χρησιμοποιώντας ως λέξεις ευρετηρίου (Mesh terms) "medication adherence" ή "patient compliance" ή "compliance" και "hepatitis viruses" ή "hepatitis C" και "interferons" ή "ribavirin" ή "lamivudine" ή "entecavir". Η αναζήτηση οδήγησε στη συλλογή 139 συνολικά μελετών, από τις οποίες 126 απορρίφθηκαν με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού. Στην εργασία συμπεριλήφθηκαν τελικά 9 μελέτες, στις οποίες προστέθηκαν ακόμη 4, έπειτα από μελέτη των βιβλιογραφικών παραπομπών των ανασκοπήσεων. Συνολικά, έχουν διεξαχθεί 7 προοπτικές μελέτες, 3 κλινικές δοκιμές, 2 αναδρομικές προοπτικές και μία συγχρονική μελέτη. Από το σύνολο των μελετών προέκυψε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ελλιπή συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή (<80%), ενώ φαίνεται ότι τα ποσοστά συμμόρφωσης είναι μεγαλύτερα για την ιντερφερόνη συγκριτικά με τη ριμπαβιρίνη. Τα ποσοστά των ασθενών που δεν συμμορφώνονται ήταν υψηλά, αν και ο μικρός αριθμός μελετών στο θέμα, καθώς και η μεθοδολογική ανεπάρκεια του προσδιορισμού της συμμόρφωσης στις υπάρχουσες μελέτες, θέτουν την αναγκαιότητα μελλοντικής έρευνας στο πεδίο αυτό.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιογενής ηπατίτιδα C (HCV) αποτελεί τα τελευταία χρόνια ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφού >180 εκατομμύρια άτομα έχουν μολυνθεί από τον ιό HCV.¹ Από υπολογισμούς του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) προκύπτει ότι η λοίμωξη από HCV αποτελεί την πιο συχνή αιματογενώς μεταδιδόμενη λοίμωξη στην Αμερική και επηρεάζει περίπου 3,2 εκατομμύρια του πληθυσμού,² με 17.000 νέα περιστατικά ετησίως.³ Με την πάροδο των ετών, τουλάχιστον το 75% των ασθενών μεταπίπτουν σε χρόνια λοίμωξη,⁴ ενώ 20% των χρονίως πασχόντων αναπτύσσουν κίρρωση ήπατος και άλλες επιπλοκές, όπως ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.⁵ Συγκεκριμένα, σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία το ποσοστό των ασθενών με κίρρωση ήπατος θα αυξηθεί από 16–20% μέχρι το 2020, το ποσοστό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος θα αυξηθεί σε 81% και οι σχετιζόμενοι με ηπατική νόσο θάνατοι θα αυξηθούν κατά 180%.⁶

Στις υπάρχουσες θεραπευτικές αγωγές για χρόνια HCV-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(2):226–232
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(2):226–232

Ε. Πατελάρου,¹
Η. Μπροκαλάκη,²
Ι. Ελευσινώτης,²
Σ. Ντουράκης³

¹Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο
²Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα
³Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Ιπποκράτειο», Αθήνα

Patient adherence to therapy
for hepatitis C

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντι-ική αγωγή
Ιογενείς ηπατίτιδες
Προσκόλληση
Συμμόρφωση

Υποβλήθηκε 2.8.2011
Εγκρίθηκε 17.8.2011

λοίμωξη περιλαμβάνονται οι συνδυασμοί πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης (PEG-IFN) με ριμπαβιρίνη (RBV), ιντερφερόνης (IFN) με RBV, καθώς και οι μονοθεραπείες PEG-IFN ή IFN ή RBV. Αν και έχει υπάρξει μεγάλη πρόοδος τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία της HCV-λοίμωξης, απαιτείται περαιτέρω βελτίωση των ποσοστών σταθερής ιολογικής απόκρισης (sustained virologic response, SVR), των ποσοστών υποτροπής και μη ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι υπάρχουσες θεραπείες έχουν συσχετιστεί επίσης με υψηλά ποσοστά επιπλοκών που συχνά οδηγούν σε χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης, διακοπή της θεραπείας και μείωση της απαιτούμενης δοσολογίας.

Ο όρος «προσκόλληση» (adherence) είναι συνώνυμος με τον όρο «συμμόρφωση» (compliance), αλλά χρησιμοποιείται εναλλακτικά ως πιο δόκιμος όρος γιατί εμπεριέχει την έννοια της θετικής ενεργητικής συνεργασίας του ασθενούς στη θεραπευτική αγωγή, την οποία ασπάζεται και δεν αποδέχεται παθητικά επειδή απλά την επιβάλλει ο θεράπων.⁷ Η μη προσκόλληση/συμμόρφωση του ασθενούς με τη

θεραπευτική αγωγή εκφράζεται με «απωλεσθείσες δόσεις» και έχει μελετηθεί σε ένα σύνολο χρόνιων καταστάσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η αρθρίτιδα και οι χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις.⁸ Οι πρώτες μελέτες συμμόρφωσης αρχίζουν με μελέτες συμμόρφωσης σε αντι-HIV αγωγή περί τα τέλη του 1980 και έκτοτε παρατηρείται αλματώδης αύξηση του επιστημονικού ενδιαφέροντος. Οι μελέτες για τη συμμόρφωση σε HCV θεραπεία δεν είναι πολλές σε αριθμό, ενώ από πρόσφατα ευρήματα μελετών φαίνεται ότι η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή για HCV-λοίμωξη δεν υπερβαίνει το 79%.⁹

Σε γενικές γραμμές, δεν υπάρχει σαφής και ακριβής μεθοδολογία για τις μεθόδους μέτρησης της προσκόλλησης/ συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή για HCV-λοίμωξη. Με στόχο την αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας για HCV-λοίμωξη και με οδηγό την υπάρχουσα γνώση από μελέτες συμμόρφωσης σε αντι-HIV αγωγή, είναι αναγκαία η εκπόνηση τέτοιου είδους μελετών στην καθημερινή κλινική πράξη. Σκοπό αυτού του άρθρου αποτελεί η συστηματική ανασκόπηση όλων των μελετών που έχουν εξετάσει τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή ασθενών που πάσχουν από ιογενή ηπατίτιδα C.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Βασιζόμενοι στις διεθνείς οδηγίες για την πραγματοποίηση αναζήτησης της βιβλιογραφίας,¹⁰ δύο ερευνητές προέβησαν σε αναζήτηση στη βάση δεδομένων Medline χρησιμοποιώντας ως λέξεις-κλειδιά (Mesh terms) “medication adherence” ή “patient compliance” ή “compliance” και “hepatitis viruses” ή “hepatitis C” και “interferons” ή “ribavirin” ή “lamivudine” ή “entecavir”.

Η αναζήτηση βασίστηκε στα παρακάτω κριτήρια συμπερίληψης μιας μελέτης στην ανασκόπηση:

- *Η γλώσσα:* άρθρα μόνο στην ελληνική και στην αγγλική γλώσσα
- *Ο χρόνος δημοσίευσης:* άρθρα που δημοσιεύτηκαν έως το Μάιο του 2011
- *Το περιεχόμενο και το είδος της μελέτης:* επιδημιολογικές μελέτες που αφορούσαν μόνο σε ανθρώπινους πληθυσμούς και όχι σε πειραματικές μελέτες
- *Η νόσος:* όσοι πάσχουν από ιογενή ηπατίτιδα C.

Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν ήταν δυνατή η πρόσβαση στο πλήρες κείμενο κάποιου άρθρου διενεργήθηκε περαιτέρω αναζήτηση του τεύχους του περιοδικού σε βιβλιοθήκες. Επί πλέον, οι κατάλογοι των βιβλιογραφικών παραπομπών των άρθρων και των ανασκοπήσεων που προέκυψαν από την αναζήτηση μελετήθηκαν μία προς

μία για τον εντοπισμό περαιτέρω άρθρων.

Αντίστοιχα, κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν:

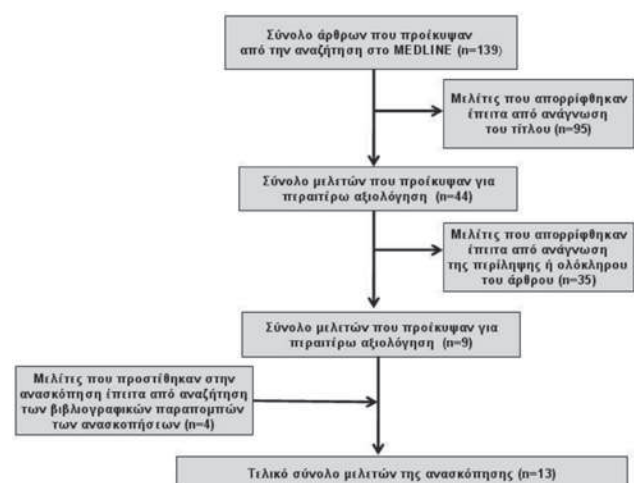
- Οι μελέτες σε πειραματόζωα
- Μελέτες που διεξήχθησαν εκτός του χρονικού διαστήματος που είχε οριστεί
- Μελέτες που δεν ήταν δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά στο Medline.

3. ΣΥΝΟΨΗ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑΣ ΓΝΩΣΗΣ

3.1. Υπάρχουσες μελέτες

Η εικόνα 1 δείχνει τα βήματα που ακολουθήθηκαν, καθώς και τον ακριβή αριθμό των άρθρων που εντοπίστηκαν σε καθένα από αυτά ώστε να καταλήξουμε στην τελική επιλογή των άρθρων, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση. Η αναζήτηση με βάση τις λέξεις-κλειδιά οδήγησε στην αρχική επιλογή 139 άρθρων. Από τις μελέτες αυτές απορρίφθηκαν 130 μελέτες, από τις οποίες οι 95 απορρίφθηκαν αμέσως μετά την ανάγνωση του τίτλου του άρθρου και οι 35 έπειτα από μελέτη της περιλήψης ή και του άρθρου συνολικά, γιατί δεν ανταποκρίνονταν στα προκαθορισμένα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη.

Συνολικά, 9 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, στις οποίες προστέθηκαν άλλες 4 μελέτες που προέκυψαν μετά από αξιολόγηση των ανασκοπήσεων οι οποίες είχαν εντοπιστεί στην αρχική αναζήτηση και από τη διεξοδική μελέτη των βιβλιογραφικών παραπομπών όλων των επιλεγμένων άρθρων. Ο τελικός αριθμός των μελετών της παρούσας ανασκόπησης ήταν 13 μελέτες.



Εικόνα 1. Απεικόνιση των βημάτων της αναζήτησης της βιβλιογραφίας.

3.2. Είδη μελετών

Στον πίνακα 1^{7-9,11-17,20} συνοψίζονται όλες οι μελέτες κατά χρονολογική σειρά δημοσίευσης, καθώς και τα βασικά χαρακτηριστικά κάθε μελέτης και, συγκεκριμένα, το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, το είδος της μελέτης, ο τρόπος που έγινε ο προσδιορισμός της συμμόρφωσης και τα σημαντικότερα ευρήματα για κάθε μια από αυτές.

Συνολικά, έχουν πραγματοποιηθεί 7 προοπτικές μελέτες,^{7,13,15-17,19,20} 3 κλινικές δοκιμές,^{8,11,14} 2 αναδρομικές προοπτικές μελέτες,^{12,18} και μία συγχρονική μελέτη.⁹ Επτά μελέτες πραγματοποίησαν προσδιορισμό της συμμόρφωσης με αυτο-αναφορά,^{7,12,14-17,19,20} 6 χρησιμοποίησαν τον κανόνα 80/80/80,^{11,12,14-16,19} 3 βασίστηκαν σε δεδομένα από βάσεις φαρμακείων,^{13,16,18} 3 έκαναν μέτρηση δισκίων,^{15,16,19} και μία ηλεκτρονική επιτήρηση της χρήσης των κουτιών των φαρμάκων.⁸ Αξίζει να σημειωθεί ότι από την ανασκόπηση δεν προέκυψε κάποια ελληνική μελέτη στο συγκεκριμένο θέμα.

3.3. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων των μελετών συμμόρφωσης

Η μελέτη των Kontorinis et al,¹⁴ που διεξήχθη σε 81 ασθενείς με χρόνια HCV-λοίμωξη, έδωσε ποσοστό συμμόρφωσης στη θεραπεία που ανερχόταν στο 98%, ενώ μόλις 7% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία πρόωρα λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντίστοιχα, οι Fumaz et al¹⁷ σε μια μελέτη 63 ασθενών εντόπισαν ότι 23% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπευτική αγωγή πρόωρα, ενώ ποσοστό 98% όσων συνέχισαν τη θεραπεία δήλωσαν συμμόρφωση στην αγωγή με PEG-IFN και RBV τις τελευταίες δύο εβδομάδες στη 12η, στην 24η και στην 48η εβδομάδα θεραπείας. Αντίστοιχη μελέτη των Smith et al⁸ εφάρμοσε δύο διαφορετικούς τρόπους για τη μέτρηση της συμμόρφωσης, με αυτο-αναφορά και με ηλεκτρονική επιτήρηση. Από τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης βρέθηκε ότι τουλάχιστον 95% των ασθενών δήλωσαν ότι ελάμβαναν όλες τις ενέσεις IFN τις τελευταίες 4 εβδομάδες για την 4η, τη 12η, την 24η, την 36η και την 48η εβδομάδα θεραπείας, ενώ για τη θεραπεία με RBV βρέθηκε ότι τα ποσοστά συμμόρφωσης ελαττώνονταν με την πάροδο του χρόνου (91% στην 4η, 85% στη 12η, 83% στην 24η, 76% στην 36η και 75% στην 48η εβδομάδα θεραπείας). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ποσοστά αυτά ήταν ακόμη μικρότερα, ειδικά για τη θεραπεία με RBV όταν η επιτήρηση έγινε ηλεκτρονικά. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των ασθενών που δήλωσε συμμόρφωση στη θεραπεία με PEG-IFN μειώθηκε από 92% στην 4η εβδομάδα θεραπείας σε 74% στην 48η και, αντίστοιχα, για τη θεραπεία με RBV από 74% στο 43%.

Η συγχρονική μελέτη των Weiss et al⁹ κατέδειξε ποσοστό

7% μη συμμόρφωσης στη θεραπεία με PEG-IFN τις τελευταίες 4 εβδομάδες της θεραπείας και 21%, αντίστοιχα, στη θεραπεία με RBV για τις τελευταίες 7 ημέρες. Η μελέτη των Casoub et al⁷ όρισε ως συμμόρφωση στη θεραπεία με την PEG-IFN τη χορήγηση τουλάχιστον 3 ενέσεων από τις 4, κατά το χρονικό διάστημα των τελευταίων 4 εβδομάδων, και για τη θεραπεία με RBV τη λήψη τουλάχιστον 22 από τα 28 δισκία τις τελευταίες 7 ημέρες. Σύμφωνα με αυτούς, 80% των ασθενών συμμορφώνονταν με την αγωγή στην PEG-IFN και 70-74% στη RBV στους 3 μήνες θεραπείας και 69-78% στην PEG-IFN και 56-70% στη RBV στους 6 μήνες θεραπείας. Στη μελέτη των Lo Re 3rd et al,¹⁸ που βασίστηκε σε δεδομένα φαρμακείων, φάνηκε ότι ποσοστό 26% είχαν συμμόρφωση <100% στην PEG-IFN και 31% στη θεραπεία με RBV. Τέλος, οι Rodis et al²⁰ σε μια πρόσφατη μελέτη βρήκαν ποσοστά συμμόρφωσης 99,8% για IFN/RBV κατά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας.

Ένας αριθμός μελετών προσδιόρισε τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή με τη χρήση του κανόνα 80/80/80, που ορίζει ως συμμόρφωση τη λήψη τουλάχιστον του 80% της αγωγής με IFN, κατ' ελάχιστον το 80% της αγωγής με RBV για τουλάχιστον 80% του απαιτούμενου χρονικού διαστήματος λήψης του προτεινόμενου θεραπευτικού σχήματος. Πιο συγκεκριμένα, οι McHutchison et al¹¹ παρατήρησαν 62% ποσοστό συμμόρφωσης των ασθενών στο θεραπευτικό σχήμα. Αντίστοιχα, οι Jeong et al¹² βρήκαν 64,3% και 57,6% συμμόρφωση σε IFN και RBV, αντίστοιχα. Οι Raptoroulou et al¹³ παρατήρησαν 71,0% συμμόρφωση στον πληθυσμό της μελέτης τους και αντίστοιχα ευρήματα σε ποσοστό 76,0% είχαν και οι Sola et al.¹⁵ Ολοκληρώνοντας, οι δύο πλέον πρόσφατες μελέτες που έκαναν χρήση του κανόνα 80/80/80 δίνουν ποσοστά 68% και 90,6%, 90,6%, 88,3% για την 4η, τη 12η και την 24η εβδομάδα θεραπείας, αντίστοιχα.^{16,19}

4. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Από τη μελέτη των αποτελεσμάτων όλων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία προκύπτει ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν αγωγή για HCV-λοίμωξη δεν συμμορφώνονται με τη θεραπεία, ενώ από τα ποσοστά φαίνεται ότι η συμμόρφωση είναι ακόμη μικρότερη για τη θεραπεία με RBV συγκριτικά με IFN.

Τα τελευταία χρόνια, ένας αριθμός μελετών εξετάζει τις έννοιες της μείωσης της δοσολογίας, της διακοπής της θεραπείας και της μη συμμόρφωσης με τη θεραπευτική αγωγή ασθενών με HCV-λοίμωξη, καθώς και της συσχέτισης αυτών των εννοιών με την ανοσιακή απόκριση των ασθενών.²¹ Αυτές οι έννοιες και ειδικότερα εκείνη της συμμόρφωσης ή διαφορετικά της προσκόλλησης στη θεραπεία πρέπει να

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών συμμόρφωσης των ασθενών με θεραπευτική αγωγή για ηπατίτιδα C.

Συγγραφέας	Χαρακτηριστικά της μελέτης	Θεραπευτικό σχήμα	Προσδιορισμός της συμμόρφωσης	Κύρια ευρήματα
McHutchison et al ¹⁷	Τρεις κλινικές δοκιμές Πληθυσμός μελέτης: 1.521	IFN ή PEG-IFN/RBV	Τήρηση ημερολογίου από ασθενή και μέτρηση δισκίων Κανόνας 80/80/80	62,0% συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα
Jeong et al ¹²	Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 965	IFN ή και RBV	Ερωτηματολόγιο αυτο-αναφοράς Κανόνας 80/80/80	64,3% συμμόρφωση για IFN 57,6% συμμόρφωση για RBV
Kontorinis et al ¹³	Προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 81	IFN/RBV	Βασισμένη σε δεδομένα φαρμακείων	98,0% συμμόρφωση στη θεραπεία
Raptopoulou et al ¹⁴	Κλινική δοκιμή Πληθυσμός μελέτης: 301	IFN/RBV	Ερωτηματολόγιο αυτο-αναφοράς Κανόνας 80/80/80	71,0% συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα
Solà et al ¹⁵	Προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 157	IFN/RBV	Μέτρηση δισκίων Ερωτηματολόγιο αυτο-αναφοράς Κανόνας 80/80/80	76,0% συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα
Sylvestre & Clements ¹⁶	Προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 71	IFN/RBV	Επιστροφή άδειων φιαλιδίων Μέτρηση δισκίων Ερωτηματολόγιο αυτο-αναφοράς Κανόνας 80/80/80	68,0% συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα
Fumaz et al ¹⁷	Προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 63	PEG-IFN/RBV	Ερωτηματολόγιο αυτο-αναφοράς	98,0–99,0% δηλώνουν 100% συμμόρφωση σε PEG-IFN και RBV στη 12η, στην 24η, στην 48η εβδομάδα θεραπείας
Smith et al ⁸	Κλινική δοκιμή Πληθυσμός μελέτης: 401	PEG-IFN/RBV	Ερωτηματολόγιο αυτο-αναφοράς Ηλεκτρονική επιτήρηση (microchips)	PEG-IFN Αυτο-αναφορά: 98,0% συμμόρφωση τις τελευταίες 4 εβδομάδες στην 4η και 97,0% στην 48η εβδομάδα θεραπείας MEMS: 92,0% συμμόρφωση τις τελευταίες 4 εβδομάδες στην 4η και 74,0% στην 48η εβδομάδα θεραπείας RBV Αυτο-αναφορά: 91,0% συμμόρφωση τις τελευταίες 4 εβδομάδες στην 4η και 75,0% στην 48η εβδομάδα θεραπείας MEMS: 74,0% συμμόρφωση τις τελευταίες 4 εβδομάδες στην 4η και 43,0% στην 48η εβδομάδα θεραπείας
Weiss et al ⁹	Συγχρονική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 180	PEG-IFN/RBV	Ερωτηματολόγιο αυτο-αναφοράς	93,0% δηλώνουν ότι έλαβαν και τις 4 τελευταίες ενέσεις IFN 79,0% δηλώνουν ότι έλαβαν όλα τα δισκία RBV τις τελευταίες 7 ημέρες
Cacoub et al ⁷	Προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 674	PEG-IFN/RBV	Ερωτηματολόγιο αυτο-αναφοράς	80,0% και 69,0–78,0% δηλώνουν ότι έλαβαν τουλάχιστον 4 από τις 4 ενέσεις PEG-IFN τους τελευταίους 3 και 6 μήνες αντίστοιχα 70,0–74,0% και 56,0–70,0% δηλώνουν ότι λαμβάνουν 22 από τα 28 δισκία RBV τους τελευταίους 3 και 6 μήνες αντίστοιχα
Lo Re 3rd et al ¹⁸	Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 188	PEG-IFN/RBV	Βάση δεδομένων από φαρμακεία	69,0% συμμόρφωση τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας
Alam et al ¹⁹	Προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 503	RBV	Μέτρηση δισκίων Ερωτηματολόγιο αυτο-αναφοράς Κανόνας 80/80/80	90,6%, 90,6% και 88,3% συμμόρφωση στη RBV για την 4η, τη 12η και την 24η εβδομάδα θεραπείας, αντίστοιχα
Rodis & Kibbe ²⁰	Προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 17	IFN/RBV	Αυτο-αναφορά μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης	99,8% δηλώνουν συμμόρφωση στους 3 μήνες θεραπευτικής αγωγής

εξεταστούν διεξοδικότερα με τη χρήση, που αναμένεται, των νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη θεραπεία της HCV-λοίμωξης. Απώτερο σκοπό των συγκεκριμένων μελετών θα αποτελέσει ο προσδιορισμός της συσχέτισης της συμμόρφωσης με τη σταθερή ιολογική και ανοσιακή απόκριση των ασθενών στη θεραπεία.²² Οι επαγγελματίες υγείας καλούνται να αρχίσουν τη μελέτη της συμμόρφωσης, δηλαδή τα ποσοστά των δόσεων που απωλέσθηκαν και την τήρηση ή μη της θεραπείας από τα πρώτα στάδια έναρξης της θεραπείας. Επί πλέον, η συμμόρφωση θα πρέπει να μετράται από κάποιο άτομο, διαφορετικό από το θεράποντα ή τη θεραπευτική ομάδα, με τη χρήση σταθμισμένων κλιμάκων/ερωτηματολογίων αυτο-αναφοράς της συμμόρφωσης. Επίσης, σε κλινικές δοκιμές μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέθοδοι ηλεκτρονικής επιτήρησης (χρήση microchips στα κουτιά των φαρμάκων) ή μέτρησης των δισκίων, που έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια.^{23,24} Η καθιέρωση μεθόδων μέτρησης και αξιολόγησης της συμμόρφωσης, οι οποίες να είναι σταθμισμένες και αξιόπιστες, καθίσταται αναγκαία. Με αυτόν τον τρόπο θα είναι εφικτός ο προσδιορισμός των ποσοστών συμμόρφωσης με μεγαλύτερη ακρίβεια, με στόχο την ανεύρεση σε επόμενο στάδιο των πραγματικών αιτιών που πιθανόν να οδηγούν σε μη συμμόρφωση και σταδιακά σε διακοπή της θεραπείας από την πλευρά των ασθενών.

Η γνώση των αιτιών που σχετίζονται με τη μη συμμόρφωση των ασθενών στη συνιστώμενη θεραπευτική αγωγή θα συμβάλει στην ανάπτυξη στρατηγικών για την αύξηση της συμμόρφωσης. Οι στρατηγικές αυτές θα περιλαμβάνουν την εκπαίδευση του ασθενούς, την ενίσχυση του υποστηρικτικού δικτύου, την ενίσχυση της σχέσης των επαγγελματιών υγείας και του ασθενούς, καθώς και την ενίσχυση της πρόσβασης του ασθενούς στις υπάρχουσες υπηρεσίες υγείας.²⁵ Από τη σκοπιά της δημόσιας υγείας και

της πολιτικής υγείας, η έρευνα στο πεδίο της συμμόρφωσης των ασθενών με την αγωγή στην HCV θεραπεία είναι ο μόνος τρόπος που μπορεί να εξασφαλίσει μακροπρόθεσμα στρατηγικές τεκμηριωμένες σε αποδείξεις για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας στη θεραπευτική αγωγή.²⁵ Άλλωστε, η γνώση των ποσοστών συμμόρφωσης σε κάθε θεραπεία, οι λόγοι μη συμμόρφωσης και τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων από τους θεράποντες και είναι ένα πεδίο για το οποίο απαιτείται άμεση διερεύνηση στον ελλαδικό χώρο.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των υπαρχόντων δεδομένων προκύπτει ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή για HCV-λοίμωξη δεν φαίνεται να συμμορφώνονται με την αγωγή τους, είτε παραλείποντας δόσεις φαρμάκων είτε διακόπτοντας εντελώς τη θεραπεία τους είτε μειώνοντας την απαιτούμενη δοσολογία του φαρμάκου. Ωστόσο, τα δεδομένα δεν είναι πολλά, ενώ παράλληλα δεν υπάρχει ομοιογένεια στη μεθοδολογική προσέγγιση του θέματος από τους ερευνητές. Οι μεθοδολογίες που εφαρμόστηκαν, οι μέθοδοι προσδιορισμού της συμμόρφωσης, ο ορισμός της συμμόρφωσης και η παρουσίαση των αποτελεσμάτων διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των μελετών. Συμπερασματικά, απαιτείται ο σχεδιασμός μελετών με μεθοδολογία ακριβή, καθώς και η τήρηση πρωτοκόλλων που θα μετρούν τη συμμόρφωση με ακρίβεια, ώστε τα σχετικά ευρήματα να ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα και να είναι εφικτή η διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τα αίτια που ενδέχεται να οδηγούν σε ελαττωμένη συμμόρφωση, καθώς και τους τρόπους αντιμετώπισής τους.

ABSTRACT

Patient adherence to therapy for hepatitis C

E. PATELAROY,¹ H. BROKALAKI,² I. ELEFSINIOTIS,² S. DOURAKIS³

¹Department of Social Medicine, University of Crete, Heraklion, ²Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, ³Second Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Hippocraton" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(2):226–232

This is a literature review of the current knowledge regarding compliance with treatment among patients with hepatitis C virus infection. Two researchers performed a Medline search of publications from January 1974 to May 2011 using the key words (Mesh terms): "Medication adherence" or "patient compliance" or "compliance" and "hepatitis viruses" or "hepatitis C" and "interferons" or "ribavirin" or "lamivudine" or "entecavir". The literature search revealed 139 publications, 126 of which were excluded according to specific exclusion criteria. The review finally included 9 stud-

ies and additional 4 were added after appraising the cited references of the retrieved reviews. In total, 7 prospective studies, 3 clinical trials, 2 retrospective cohorts and 1 cross-sectional study have been documented. Among these studies a high percentage of patients with inadequate adherence to treatment (i.e., <80% compliance) was identified; the percentages of adherence appeared to be higher for interferon than for ribavirin therapy. The percentages of patients that are non-compliant with their treatment were high, but the small number of studies in this field and their methodological inadequacy indicate the necessity for future research in this area.

Key words: Adherence, Antivirus therapy, Compliance, Hepatitis C virus

Βιβλιογραφία

1. GLOBAL BURDEN OF HEPATITIS C WORKING GROUP. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004, 44:20–29
2. ARMSTRONG GL, WASLEY A, SIMARD EP, McQUILLAN GM, KUHNERT WL, ALTER MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006, 144:705–714
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Surveillance for acute viral hepatitis – United States, 2007. Surveillance summaries, May 22, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58:(SS-3)
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Hepatitis surveillance report no 59. CDC, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, 2004
5. DI BISCEGLIE AM. Natural history of hepatitis C: Its impact on clinical management. *Hepatology* 2000, 31:1014–1018
6. DAVIS GL, ALBRIGHT JE, COOK SF, ROSENBERG DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003, 9:331–338
7. CACOUB P, OUZAN D, MELIN P, LANG JP, ROTILY M, FONTANGES T ET AL. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol* 2008, 14:6195–6203
8. SMITH SR, WAHED AS, KELLEY SS, CONJEEVARAM HS, ROBUCK PR, FRIED MW ET AL. Assessing the validity of self-reported medication adherence in hepatitis C treatment. *Ann Pharmacother* 2007, 41:1116–1123
9. WEISS JJ, BHATTI L, DIETERICH DT, EDLIN BR, FISHBEIN DA, GOETZ MB ET AL. Hepatitis C patients' self-reported adherence to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28:289–293
10. STROUP DF, BERLIN JA, MORTON SC, OLKIN I, WILLIAMSON GD, RENNIE D ET AL. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000, 283:2008–2012
11. McHUTCHISON JG, MANNS M, PATEL K, POYNARD T, LINDSAY KL, TREPO C ET AL. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002, 123:1061–1069
12. JEONG SW, KIM JD, WOO HY, YOU CR, LEE SW, SONG MJ ET AL. Impact of adherence to peginterferon-ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients on achieving a sustained virologic response. *Korean J Hepatol* 2009, 15:338–349
13. RAPTOPOULOU M, TSANTOULAS D, VAFIADI I, KETIKOGLOU I, PARASKEVAS E, VASSILIADIS T ET AL. The effect of adherence to therapy on sustained response in daily or three times a week interferon alpha-2b plus ribavirin treatment of naive and nonresponder chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2005, 12:91–95
14. KONTORINIS N, GARAS G, YOUNG J, SPEERS D, CHESTER BP, MACQUILLAN GC ET AL. Outcome, tolerability and compliance of compassionate use interferon and ribavirin for hepatitis C infection in a shared care hospital clinic. *Intern Med J* 2003, 33:500–504
15. SOLÀ R, GALERAS JA, MONTOLIU S, TURAL C, FORCE L, TORRA S ET AL. Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and HCV-coinfected patients is not due to lower adherence to treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006, 22:393–400
16. SYLVESTRE DL, CLEMENTS BJ. Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007, 19:741–747
17. FUMAZ CR, MUÑOZ-MORENO JA, BALLESTEROS AL, PAREDES R, FERRER MJ, SALAS A ET AL. Influence of the type of pegylated interferon on the onset of depressive and neuropsychiatric symptoms in HIV-HCV coinfecting patients. *AIDS Care* 2007, 19:138–145
18. LO REV 3rd, AMOROSA VK, LOCALIO AR, O'FLYNN R, TEAL V, DOREY-STEIN Z ET AL. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis* 2009, 48:186–193
19. ALAM I, STAINBROOK T, CECIL B, KISTLER KD. Enhanced adherence to HCV therapy with higher dose ribavirin formulation: Final analyses from the ADHERE registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 32:535–542
20. RODIS JL, KIBBE P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010, 33:368–373
21. CASTERA L, CONSTANT A, HENRY C, CHAMPBENOIT P, BERNARD PH, DE LEDINGHEN V ET AL. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24:1223–1230
22. SIMONI JM, AMICO KR, PEARSON CR, MALOW R. Strategies for promoting adherence to antiretroviral therapy: A review of the literature. *Curr Infect Dis Rep* 2008, 10:515–521
23. PATERSON DL, POTOSKI B, CAPITANO B. Measurement of adherence to antiretroviral medications. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31(Suppl 3):S103–S106
24. GOSSEC L, TUBACH F, DOUGADOS M, RAVAUD P. Reporting of ad-

herence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: A systematic literature review. *Am J Med Sci* 2007, 334:248–254

25. WEISS JJ, BRÄU N, STIVALA A, SWANT, FISHBEIN D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C – building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral

adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 30:14–27

Corresponding author:

E. Patelarou, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, GR-714 14 Heraklion, Greece
e-mail: patelarou@edu.med.uoc.gr

