



Sodelovanje in vztrajanje bolnikov z multiplo sklerozo pri zdravljenju z zdravili

Medication adherence and persistence in persons with multiple sclerosis

Maj Jožef,¹ Igor Locatelli,² Gregor Brecl Jakob,³ Mitja Kos,⁴ Uroš Rot^{3,5}

Izveček

Multipla skleroza (MS) je kronična, vnetna in demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja, ki predstavlja drugi najpogostejši vzrok invalidnosti pri populaciji med 20. in 40. letom starosti. Farmakoterapija MS obsega starejša parenteralna injekcijska imunomodulirajoča (IMT) zdravila in je s prihodom novejših peroralnih IMT zdravil dosegla pomemben napredek. Sodelovanje pri zdravljenju z zdravili je opredeljeno kot jemanje zdravil v skladu z dogovorom med bolnikom in zdravstvenimi delavci. Vztrajanje sodi v spekter sodelovanja pri zdravljenju in obsega obdobje od prvega do vključno zadnjega prejetega odmerka predpisanega in izdanega zdravila. Mere sodelovanja pri zdravljenju temeljijo na razpoložljivosti in časovni vrzeli med izdajami zdravil. Sodelovanje bolnikov z MS pri zdravljenju z zdravili je zapleteno, saj je bolezen kronična in obsega tudi zahtevnejše načine aplikacij zdravil. Nekoliko boljše je sodelovanje pri zdravljenju s peroralnimi zdravili v primerjavi s klasičnimi injekcijskimi parenteralnimi zdravili. Slabše je sodelovanje pri mlajših bolnicah s krajšim trajanjem bolezni in pomembno upade 6 mesecev po začetku zdravljenja. Vpliv nevrološke prizadetosti na sodelovanje je nejasen. Glavni dejavniki nesodelovanja s stališča zdravljenja so neželeni učinki, odpor do injiciranja in pogostost odmerjanja zdravil. Najpogostejši dejavniki za nesodelovanje pri bolniku so pozabljenost, depresija in utrudljivost. Nesodelovanje je povezano s slabšimi zdravstvenimi izidi in ekonomskimi rezultati bolezni. Intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju imajo za cilj doseganje optimalnih zdravstvenih izidov. Pri bolnikih z MS so intervencije kompleksne ter prilagojene posamezniku in so usmerjene k premagovanju odpora do injiciranja, spoprijemanju z neželenimi učinki in ozaveščanju o koristih zdravljenja.

¹ Splošna bolnišnica Jesenice, Jesenice, Slovenija

² Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Center za multiplo sklerozo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁵ Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Maj Jožef, e: majjozef@gmail.com

Ključne besede: farmakoterapija; jemanje zdravil; implementacija; prekinitev; intervencije

Key words: pharmacotherapy; medication-taking behaviour; implementation; discontinuation; interventions

Prispelo / Received: 16. 10. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 14. 5. 2024

Citirajte kot/Cite as: Jožef M, Locatelli I, Brecl Jakob G, Kos M, Rot U. Sodelovanje in vztrajanje bolnikov z multiplo sklerozo pri zdravljenju z zdravili. Zdrav Vestn. 2024;93(Epub ahead of print):1–16. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3506>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, and demyelinating disease of the central nervous system that presents the second highest cause of disability among young adults in their thirties. Medication treatments are based on parenteral and novel oral disease-modifying therapies (DMTs) for their simple dosage form, increased efficacy, and safety. Medication adherence (MA) assesses the extent to which patients' medication administration corresponds with the agreed-upon treatment recommendations from health-care providers. Medication persistence (MP) is part of the MA continuum and defined as the interval between the initiation and last dose of the applied medication immediately preceding discontinuation. Adherence measures are based on medication availability and gaps over the period it is dispensed. Medication adherence in persons with MS is complex due to disease chronicity and more demanding routes of administration. Adherence is higher in patients on oral compared to older injectable parenteral treatment. Younger age, female gender, and longer disease course are key risk factors leading to lower adherence, which declines substantially after six months of treatment. The association of disability with adherence remains unknown. The major adherence barriers in the course of treatment are adverse effects, injectophobia, and dosage frequency. Common non-adherence reasons among patients are forgetfulness, depression, and fatigue. Medication non-adherence is associated with lower health and economic outcomes. Interventions for increasing MA in persons with MS are complex and individualized. Overcoming adherence barriers in MS should be aimed at injectophobia, coping with adverse effects, and increasing beliefs towards treatment necessity.

1 Uvod

Multipla skleroza (MS) je kronična, vnetna in demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja, ki predstavlja drugi najpomembnejši vzrok invalidnosti pri populaciji med 20. in 40. letom starosti. V svetu ima MS približno 2,8 milijona ljudi. V starostni skupini 20–40 let so ženske prizadete 3-krat pogosteje kot moški (1). Najpogostejša je recidivno-remitentna oblika (RRMS, 85 %), ki poteka v zagonih. Če se ne zdravi, preide v obdobju 10–15 let v sekundarno napredujočo (progresivno) obliko (SPMS).

Farmakoterapija MS je tradicionalno temeljila na parenteralnih imunomodulirajočih (IMT) zdravilih iz skupine interferonov beta (IFN β) in na glatiramer acetatu (GA). Skupna značilnost teh zdravil je zmerna učinkovitost in relativna varnost. Zmanjšajo letno število zagonov za okoli eno tretjino, radiološko aktivnost približno za polovico, a pomembneje ne vplivajo na napredovanje prizadetosti. Najpogostejši neželeni učinki so simptomi in znaki, podobni gripi, reakcije na mestu vboda pri IFN β ter pri GA lipoatrofija in dispnea.

Peroralno zdravljenje z IMT je v zadnjih letih postalo pomemben del zdravljenja MS. Glavni predstavniki zdravil so teriflunomid (TFL), dimetilfumarat (DMF), ponesimod, fingolimod (FLY) in kladribin, ki se največkrat uporablja za zdravljenje zelo aktivnih in hitro napredujočih oblik bolezni. Siponimod je edino registrirano zdravilo za zdravljenje SPMS. Prednosti peroralnih zdravil sta enostavno odmerjanje in nekoliko večja učinkovitost. DMF, FLY, ponesimod in kladribin zmanjšajo letno število zagonov v primerjavi s placebom v 40–60 %, napredovanje invalidnosti v 30–40 %

in radiološko aktivnost bolezni v 60–85 %. TFL je podobno učinkovit, kot so parenteralna zdravila (IFN β , GA). Najpogostejši neželeni učinki so prehodne gastrointestinalne (GI) motnje in vročično obilvanje pri DMF, diareja, patološki hepatogram in alopecija pri TFL in limfopenija pri FLY in kladribinu. Motnje srčnega ritma so redke neželeni učinek pri FLY in ponesimodu.

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) opredeljuje sodelovanje pri zdravljenju z zdravili kot skladnost jemanja zdravil z dogovorom med bolnikom in zdravstvenimi delavci. V ospredju je terapevtski odnos med zdravstvenim delavcem in bolnikom, ki ima aktivno vlogo pri odločitvah v vseh fazah zdravljenja. Pri bolnikih z MS predstavlja ta odnos poseben izziv, saj je bolezen kronična in vključuje zahtevnejše načine aplikacij zdravil (2). Pri peroralnem zdravljenju je sodelovanje bolnikov nekoliko boljše kot pri parenteralnem zdravljenju. Mere sodelovanja temeljijo na spremljanju razpoložljivosti in časovni vrzeli med izdajami zdravil. Zlati standard vrednotenja sodelovanja pri zdravljenju ni znan, saj ima vsaka mera svoje prednosti in slabosti. Podatki iz literature so nekonsistentni zaradi različnih opredelitev in načinov vrednotenja sodelovanja, ki so med seboj težje primerljivi. Slabše sodelovanje vodi do zvečanja pojavnosti zagonov, večjega števila hospitalizacij in višjih stroškov zdravljenja (3).

Namen prispevka je opredeliti in razložiti sodelovanje in vztrajanje bolnikov z MS pri zdravljenju z zdravili, vpliv na zdravstvene izide in ekonomske rezultate bolezni ter opredeliti temeljne intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju.

2 Sodelovanje pri zdravljenju

2.1 Opredelitev sodelovanja pri zdravljenju z zdravili

Sodelovanje pri zdravljenju z zdravili pri epidemio-
loškem vidiku predstavlja kontinuum, ki je sestavljen iz
več časovnih točk oz. faz, medtem ko se dogovor med
bolnikom in zdravstvenim delavcem vrednoti posebej
(4). Inicijacija je dogodek, ko bolnik vzame prvi odmerek
prej predpisanega in izdanega zdravila. Prekinitev (*angl.*
discontinuation) je dogodek, ko bolnik iz poljubnega
razloga vzame zadnji odmerek zdravila. Implementacija
(*angl.* *implementation*) je čas od iniciacije do zadnjega
odmerka in predstavlja fazo doslednega jemanja zdra-
vila. Vztrajanje (*angl.* *persistence*) je obdobje, ki traja
od iniciacije do vključno prekinitve jemanja zdravila.
V literaturi se pri obravnavi sodelovanja pri zdravljenju
nekonistentno uporabljajo pojmi »adherenca«, »kom-
plianca« in »perzistenca«. V skladu s tem »adherenca«
pomeni implementacijo, »perzistenca« pa vztrajanje pri
zdravljenju. Izraz vodljivost za »komplianco« uporablja-
mo za dosledno jemanje zdravil po navodilih izbranega
zdravnika, čeprav se ta izraz opušča, saj bolnika postavlja
v pasivni položaj. Časovnica sodelovanja pri zdravljenju
z zdravili je prikazana na Sliki 1.

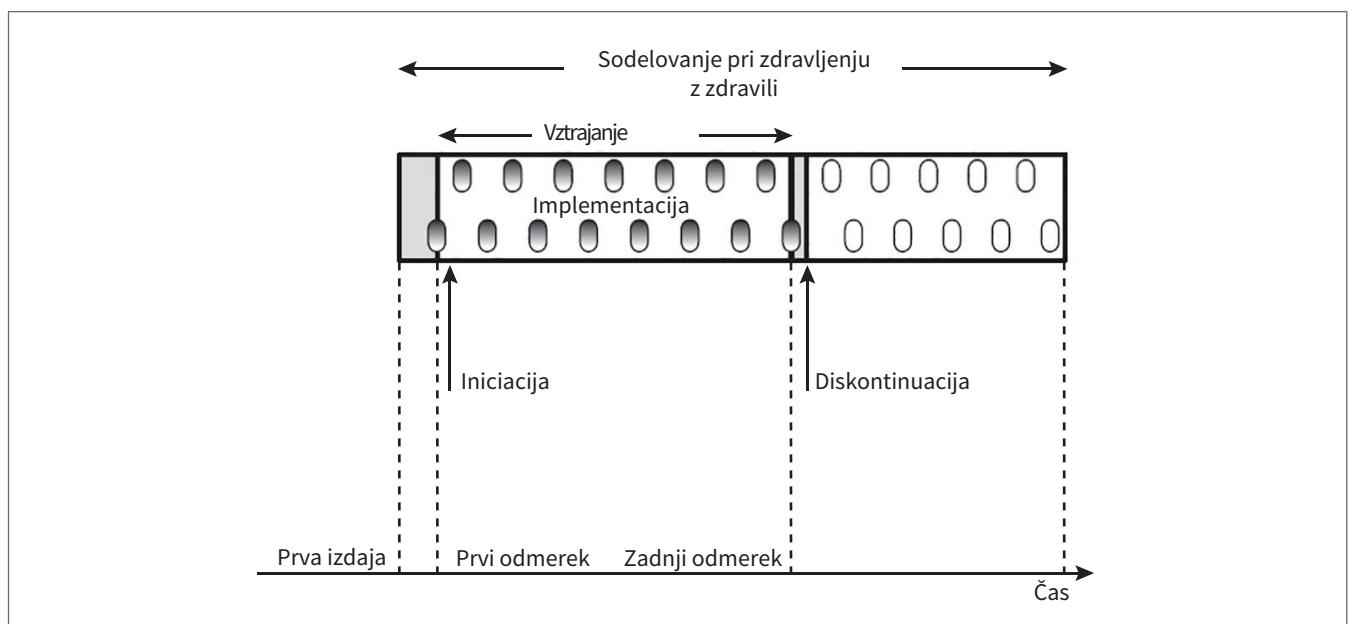
Sodelovanje pri zdravljenju je pri kroničnih boleznih
izziv, saj gre največkrat za doživljenjsko jemanje zdra-
vil. Metaanaliza sodelovanja pri zdravljenju pri različ-
nih kroničnih boleznih je pokazala povprečno vrednost

sodelovanja pri okoli 75 %. Najbolj sodelujoči so bolniki
s HIV z antiretrovirusnim zdravljenjem, sledijo jim bol-
niki z revmatoidnim artritisom, malignimi novotvorba-
mi in epilepsijo. Pri zdravljenju najslabše sodelujejo bol-
niki z motnjami spanja, diabetesom in boleznimi dihal
(5).

Prag dobrega sodelovanja pri zdravljenju z zdravili je
težko opredeliti. Strokovna literatura bolnike opredeljuje
kot dobro sodelujoče, če vzamejo vsaj 80 % odmerkov
zdravila v izbranem opazovalnem oknu. Meja 80 % te-
melji na pozitivnem trendu sodelovanja in zdravstvenih
izidov. Antiretrovirusna farmakoterapija, pri kateri je
sodelovanje pri zdravljenju zelo dobro raziskano, za do-
seganje optimalnih kliničnih izidov zahteva vsaj 95-od-
stotno sodelovanje. Sodelovanje pod 85 % že vodi do
pojava zvečane odpornosti na zdravila (6).

2.2 Metode vrednotenja sodelovanja in vztrajanja pri zdravljenju z zdravili

Vrednotenje sodelovanja pri zdravljenju je možno na
več načinov, ki imajo svoje prednosti in slabosti (Tabela
1). V praksi metode vrednotenja delimo na neposredne
in posredne (2). Neposredne metode (meritve plazem-
skih koncentracij učinkovin, njihovih metabolitov ali
bioloških označevalcev bolezni) so najbolj objektivne,
natančne in zanesljive, vendar so drage, zamudne in ne-
prijetne za bolnika. Posredne metode delimo na objek-
tivne (merjenje fizioloških spremenljivk, vrednotenje
kliničnih izidov, štetje tablet, izdaje zdravil v lekarnah,



Slika 1: Časovni spekter sodelovanja in vztrajanja pri zdravljenju z zdravili. Prirejeno po Vrijens B, et al., 2012 (4).

Tabela 1: Načini vrednotenja sodelovanja pri zdravljenju z zdravili.

Način vrednotenja	Prednosti	Slabosti
Neposredne metode		
neposredno opazovanje aplikacije zdravila	točnost	bolnik skriva tableto pod jezik in jo izpljune
merjenje plazemskih koncentracij učinkovin in presnovkov	objektivnost	razlike v presnovi, vpliv bele halje
biološki označevalci	objektivnost	cena in shranjevanje bioloških vzorcev
Posredne metode		
štetje tablet	objektivnost, enostavnost	bolnik zavrže tablete
vprašalniki	enostavnost in nizka cena	napake pri daljših intervalih med pregledi
izdaje zdravil	objektivnost, enostavnost	izdaja še ne pomeni jemanja
klinični odziv	enostavnost	sodelovanje ni edini dejavnik učinkovitosti
elektronsko beleženje	natančno in enostavno štetje	cena, potrebni so večkratni pregledi
fiziološki kazalniki	enostavno vrednotenje	odsotnost zaradi slabšega odziva, zaradi presnove, biološke uporabnosti
dnevniki	pomoč pri slabšem spominu	vpliv bolnika

elektronsko beleženje) in subjektivne načine, ki zajemajo informacije iz zdravstvene dokumentacije in informacije, pridobljene od bolnika (intervjuji, dnevniki, vprašalniki). Metaanaliza Di Mattea je pokazala, da se pri posrednem vrednotenju sodelovanja v približno 40 % uporabljajo objektivne (štetje tablet, elektronsko beleženje) in v približno 60 % subjektivne metode (podatki iz zdravstvene dokumentacije, poročila oz. vprašalniki) (5).

Najenostavnejši način vrednotenja sodelovanja je štetje tablet v vsebnikih, vendar glavne zadržke pomenita možnost zamenjave tablet med različnimi vsebniki ter možnost, da bolnik zavrže tablete pred vrednotenjem (7). Prav tako ne nudi vpogleda v konsistentnost jemanja zdravil (*angl.* drug holiday) oz. sodelovanja na račun »bele halje« (*angl.* white coat adherence), saj so bolniki značilno bolj sodelujoči 5 dni pred zdravniškim pregledom in 5 dni po njem (8).

Pogosto uporabljena metoda so vprašalniki, ki lahko vrednotijo vedênje, povezano s sodelovanjem, ovire glede sodelovanja in ozaveščanje o koristih sodelovanja (9). Glavne prednosti te metode so enostavnost, nizka cena in takojšen dostop do podatkov. Njena poglobitna slabost pa je subjektivnost, saj se zaradi pristranskosti pri priklicu podatkov (*angl.* recall bias) in družbeno sprejemljivih odgovorov (*angl.* social desirability bias) sodelovanje lahko preceni (10,11). Za uporabo v klinični praksi mora biti vprašalnik validiran. Di Matteo je v metaanalizi poročal, da je bilo sodelovanje, ovrednoteno s pomočjo vprašalnikov, primerljivo z objektivnejšimi metodami (5).

Posredne metode vrednotenja sodelovanja v retrospektivnih raziskavah največkrat temeljijo na merah sodelovanja, ki jih izračunamo na podlagi informacij o izdajah, pridobljenih iz podatkovnih zbirk o porabi zdravil. Pravzaprav gre za farmakoekonomske parametre brez dodatnih podatkov o bolnikih. Delimo jih na osnovi razpoložljivosti zdravila (*angl.* continuous multiple-interval measures of medication availability, CMA) in časovne vrzeli (*angl.* continuous multiple-interval measures of medication gaps, CMG) med izdajami, ki največkrat zajema 100–200 % obdobja enkratne zaloge zdravila (12). Standardizirane mere še ni na voljo. Prag sodelovanja predstavlja najpogosteje vrednost 80 %, kar pomeni, da so dobro sodelujoči tisti bolniki, ki vzamejo vsaj 80 % odmerkov v izbranem časovnem oknu (*angl.* follow-up window). Temeljna razlika med obema konceptoma je v predpostavki, da se zdravilo ob upoštevanju časovne vrzeli po izdajah jemlje natančno tako, kot je bilo predpisano, s čimer upoštevamo, kolikšen je doprinos zdravila (*angl.* carryover) med posameznimi izdajami. V prvi skupini se najpogosteje uporablja količnik posesti zdravila MPR (*angl.* Medication Possession Ratio), opredeljen kot razmerje med celotnim številom dni razpoložljivosti zdravila v izbranem opazovalnem oknu (*angl.* observation window), ki največkrat traja 1 leto (12). Glavna prednost je enostaven izračun, slabost pa neupoštevanje časovne konsistentnosti med izdajami zdravila, kar lahko vodi do lažno zvišanih vrednosti. V drugi skupini se največkrat uporablja mera delež razpoložljivih

dni zdravila v odstotkih (*angl.* Proportion of Days Covered, PDC), ki predstavlja delež sodelujočih dni v izbranem opazovalnem oknu. Število sodelujočih dni izračunamo iz razlike med celotnim številom dni in vsote dni časovnih vrzeli v opazovalnem oknu. Največja prednost je večja natančnost zaradi konsistentnosti med izdajami zdravil, slabost pa zapletenost izračuna (13). V literaturi se redko uporablja tudi delež izpuščenih odmerkov (*angl.* Missed Dose Ratio, MDR), ki temelji na utéženih merah in vključuje variabilnost režimov odmerjanja zdravil glede na njihovo pogostnost. En izpuščen odmerek v tedenskem odmernem intervalu i. m. aplikacije zdravila IFN β 1-a ima v enem mesecu utéženo mero 7,5 ($7,5 \times 4 = 30$ dni), medtem ko ima 1 izpuščen odmerek v dnevnem odmernem intervalu GA v enem mesecu utéženo mero 1 ($1 \times 30 = 30$ dni) (14).

Vztrajanje pri zdravljenju največkrat ovrednotimo s povprečnim časom prekinitve zdravljenja ali z deležem bolnikov, ki vztrajajo pri zdravljenju po določenem obdobju. V podatkovnih zbirkah se lahko prekinitve zdravljenja opredeljuje tudi s prekoračenjem časovne vrzeli. V primeru, da bolnik ponovno začne zdravljenje, lahko vztrajanje ovrednotimo v posameznih epizodah, ki temeljijo na osnovi trajanja časovne vrzeli (12).

3 Sodelovanje in vztrajanje bolnikov z multiplo sklerozo pri zdravljenju z zdravili

Sodelovanje bolnikov z MS pri zdravljenju z zdravili je poseben izziv, saj je bolezen kronična in obsega tudi zahtevnejše načine aplikacij zdravil. Sodelovanje ni optimalno pri več kot 50 % bolnikov z MS (15). Kritično obdobje predstavljata prvi 2 leti zdravljenja, saj sodelovanje pomembno upade 6 mesecev po začetku zdravljenja. V 6 mesecih zdravljenja je 1 odmerek izpustilo 75 % bolnikov, medtem ko je zdravljenje povsem prekinilo do 25 % bolnikov (16). Rezultati raziskav v strokovni literaturi so nekonsistentni in med seboj težko primerljivi zaradi različnih opredelitev in metod vrednotenja sodelovanja. Pomembna je tudi kritičnost interpretacije rezultatov, saj se različni pojmi, zlasti sodelovanje in vztrajanje, zmotno enačijo. Večina prospektivnih raziskav temelji na poročilih bolnikov, ta pa so ob prisotnosti depresije in ob kognitivnem upadu lahko netočna. Retrospektivne raziskave temeljijo na analizah podatkovnih zbirk porabe zdravil, ki pa ne zagotavljajo podatka, da je bolnik zdravilo dejansko tudi vzel. Mero sodelovanja največkrat predstavljata MPR in PDC, mero vztrajanja pa povprečni čas prekinitve zdravljenja ali delež bolnikov, ki vztrajajo pri zdravljenju v določenem obdobju. Prag sodelovanja v literaturi največkrat znaša 80 %. Časovna vrzel obsega

razpon med 1- do 3-kratnikom števila dni ene izdaje zdravila, kar v praksi najpogosteje pomeni 30–60 dni, vendar je izbrana arbitrarno in med raziskavami variira, kar je lahko poglavitni razlog neprimerljivosti rezultatov sodelovanja, saj je trajanje časovne vrzeli sorazmerno z boljšima sodelovanjem in vztrajanjem (17–21). Dodatna omejitev je lahko tudi trajanje opazovalnega okna. MPR z opredeljenim opazovalnim oknom omogoča konsistentno primerljivost med raziskavami, vendar ne upošteva prekinitve, kar lahko vodi v netočno oceno sodelovanja pri zdravljenju. Na ta način je lahko vrednost MPR prevelika glede na mero PDC, saj vsebuje število dni posesti zdravila in število dni zadnje zaloge, ki si jo lahko bolnik zagotovi tudi prej (12,13). Dihotomni pristopi ne zajemajo stopnje nesodelovanja, saj nesodelujoče bolnike uvrstijo v eno kategorijo ne glede na število izpuščenih odmerkov.

3.1 Sodelovanje in vztrajanje pri zdravljenju s parenteralnimi imunomodulirajočimi zdravili

Sistematični pregled Menzina in sod. je pokazal, da je razpon sodelovanja pri zdravljenju s klasičnimi samoinjekcijskimi parenteralnimi IMT zdravili 41–88 %. Sodelovanje se je izkazalo boljše pri prospektivnem (72,8 %) kot pri retrospektivnem tipu raziskav (53,8%) in je bilo obratnosorazmerno s pogostnostjo injiciranja. Razpon vrednosti sodelovanja je znašal pri i. m. injekciji IFN β -1a (okoli 70 %), pri injekciji s. c. IFN β -1a (60–65 %), injekciji s. c. pri IFN β -1b (okoli 60 %) in pri GA (55–60 %) (22). Vrednotenje sodelovanja je temeljilo na osnovi mere MPR in MDR. Po 2 letih spremljanja med omenjenimi zdravili ni bilo več značilnih razlik. Kanadska retrospektivna populacijska raziskava registrov porabe zdravil je na osnovi mere PDC pokazala 76,4-odstoten delež dobro sodelujočih bolnikov nad 80-odstotnim pragom po 1 letu zdravljenja. Mediana vrednosti časa do prekinitve zdravljenja je znašala 4,9 let. Po 1 letu je IMT zdravljenje prekinil vsak 5. bolnik (17,6 %) (23). Bolniki z MS so se izkazali za bolj sodelujoče v primerjavi z bolniki z drugimi kroničnimi boleznimi (sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija), pri katerih se sodelovanje ocenjuje na približno 50 % (2). Nemška retrospektivna kohortna raziskava je v obdobju spremljanja 24 mesecev pokazala povprečne vrednosti (SD) mere MPR 0.56 (± 0.37) za IFN β -1a, 0.55 (± 0.36) za s. c. IFN β -1b, 0.55 (± 0.36) za s. c. IFN β -1a in 0.54 (± 0.36) za GA. Delež bolnikov nad 80-odstotnim pragom sodelovanja je znašal 39,9 %, po 24 mesecih zdravljenja je na terapiji vztrajalo še 32,3 % bolnikov (24). Rezultati ameriške prospektivne kohortne raziskave so v obdobju spremljanja 24 mesecev pokazali

povprečno vrednost (SD) MPR 0,90 (\pm 0,20) s 63,8-odstotnim deležem bolnikov nad pragom 90 % (25). Zaradi manjše pogostnosti odmerjanja se je injekcija i. m. izkazala za primernejšo kot injekcija s. c. (26-28). Sodelovanje pri zdravljenju je obratnosorazmerno s trajanjem bolezni in je primerljivo pri bolnikih s primarno terapijo in pri tistih, ki so opravili preklap z alternativnega parenteralnega zdravila IMT (29).

3.2 Sodelovanje in vztrajanje pri zdravljenju s peroralnimi imunomodulirajočimi zdravili

Podatkov o sodelovanju in vztrajanju bolnikov z MS pri peroralnem zdravljenju je manj, saj so ta zdravila na trgu prisotna šele krajši čas. V prispevku ne omenjamo novejših IMT zdravil z različnimi režimi odmerjanja, ker so za vrednotenje sodelovanja med seboj neprimerljiva. Kladribin obsega 2 epizodi zdravljenja, ki trajata 4–5 dni v časovnem presledku enega leta z enkratnim dnevno odmerkom, na osnovi bolnikove telesne mase (30). Zdravljenje z okrelizumabom in ofatumumabom obsega 2 kratkotrajni intravenski infuziji v časovnem presledku 6 mesecev oz. 1 injekcijo s. c. na mesec (31,32). Za ponesimod zaradi kratke prisotnosti na tržišču še ni dovolj podatkov.

Nicholasova in sod. so v metaanalizi navedli povprečno vrednost sodelovanja 83,3 % oz. 76,5 % na osnovi mer MPR oz. PDC. Približno 25 % bolnikov je po 1 letu prekinilo zdravljenje (33). Največ podatkov je dostopnih za FLY, saj je sorazmerno najdlje na tržišču. Rezultati prospektivne kohortne raziskave Zimmerja in sod. so pokazali visoko povprečno vrednost mere PDC (98,5 %, 95 % IZ: 98,3–99,0) po 2 letih zdravljenja, ob tem ko je zdravljenje prekinilo 19,4 % bolnikov (34). Metaanaliza Kantorja in sod. je pokazala, da je pri zdravljenju s FLY po 1 letu vztrajalo 82 % bolnikov (95 % IZ: 79–85 %) (35). DMF je najpogosteje predpisano peroralno zdravilo IMT in edino z 2 odmerkoma na dan. Podatki kanadske retrospektivne raziskave so pokazali visok delež (90,4 %) dobro sodelujočih bolnikov na osnovi 80-odstotnega praga mere MPR. Po 2 letih zdravljenja je vztrajalo 57 % bolnikov (36). Danska kohortna raziskava je pokazala 72,7-odstoten delež bolnikov, ki so po 1 letu vztrajali pri zdravljenju s TFL (37). Ameriška primerjalna raziskava časovnih trajektorij sodelovanja je pokazala, da imajo bolniki, ki se zdravijo s TFL in z DMF na osnovi PDC, slabši časovni potek sodelovanja in večje obete za hitro prekinitev zdravljenja v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo s FLY (38). Po podatkih ameriške retrospektivne opazovalne raziskave je delež dobro sodelujočih bolnikov nad 80-odstotnim pragom MPR za FLY, DMF in TFL po

enem letu znašal 88,7 %, 70,6 % in 72,6 %. Po 12 mesecih zdravljenja je bilo pri bolnikih, ki se zdravijo s TFL in DMF večje tveganje za nesodelovanje kot pri bolnikih, ki se zdravijo s FLY. Po 1 letu je pri zdravljenju s FLY, DMF in TFL vztrajalo 74,4 %, 55,9 % in 49,7 % bolnikov (17). Najpogostejši vzrok za prekinitev zdravljenja so bili neželeni učinki (18,19).

3.3 Primerjava sodelovanja in vztrajanja med zdravljenjem s parenteralnimi in peroralnimi zdravili

Bolniki na peroralnem zdravljenju z IMT so se izkazali za bolj sodelujoče v primerjavi z bolniki na parenteralnem zdravljenju, medtem ko pri vztrajanju med obema skupinama ni bilo pomembnih razlik (40). Mardan in sod. so v metaanalizi poročali o značilno večji povprečni vrednosti mere MPR pri bolnikih s peroralnim (91 %) v primerjavi z bolniki s parenteralnim zdravljenjem z IMT (77 %) po 12 mesecih zdravljenja ($\beta = -0.146$; 95 % IZ: $-0.263 - (-0.029)$). Delež bolnikov, ki so po 12 mesecih prekinili zdravljenje, je pri peroralnem načinu aplikacije znašal 24 % (95 % IZ: 17,0 %–31,0 %), pri parenteralnem pa 27 % (95 % IZ: 19,0 %–34,0 %) (39). Kanadska retrospektivna analiza podatkov iz registrov zdravil je 6, 12 in 24 mesecev po začetku zdravljenja na osnovi MPR pokazala značilno boljše sodelovanje pri peroralnem zdravljenju s FLY (75 %, 75 %, 70 %), z DMF (71 %, 68 %, 56 %), s TFL (76 %, 77 %, 68 %) v primerjavi s parenteralnimi zdravili za injiciranje iz skupine IFN β , GA (53 %, 47 %, 35 %). Tudi deleži bolnikov, ki so po 6, 12 in 24 mesecih prekinili peroralno zdravljenje, so bili značilno manjši od deležev tistih, ki so po enem letu prekinili zdravljenje s parenteralnimi zdravili (20). Munsell in sod. v retrospektivni kohortni raziskavi na podlagi 80-odstotnega praga MPR ne ugotavljajo značilnih razlik v deležu bolnikov, ki dobro sodelujejo (54 proti 53 %) in vztrajajo (26,6 proti 28,2 %) pri parenteralnem oz. peroralnem zdravljenju z IMT 12 mesecev po začetku zdravljenja (40). Retrospektivna analiza francoskega nacionalnega registra v obdobju 2014–2017 je na osnovi MPR pokazala po 24 mesecih zdravljenja značilne večje vrednosti sodelovanja pri zdravljenju s TFL (60 %) in DMF (55 %) v primerjavi z IFN β /GA (39 %) (41). Podatki retrospektivne kohortne raziskave na finskih bolnikih so pokazali boljše sodelovanje pri zdravljenju s TFL in DMF v primerjavi z IFN β in GA. Delež bolnikov nad 80-odstotnim pragom PDC je za TFL, DMF, IFN β in GA znašal 91,7 %, 86,9 %, 81,3 % in 78,4 %. Bolniki, zdravljeni s TFL in DMF, so imeli tudi večjo verjetnost vztrajanja kot tisti na IFN β in GA (21).

3.4 Vrednotenje sodelovanja pri zdravljenju z vprašalniki

Pri vrednotenju sodelovanja z vprašalniki in poročili bolnikov je manjša primerjalna raziskava pokazala primerljivo sodelovanje med bolniki na parenteralnem in peroralnem zdravljenju pri vrednotenju sodelovanja z vprašalnikom Morisky-Green (42). Sanchez Martinezo-va in sod. so v pilotni raziskavi ugotovili boljše sodelovanje in kakovost življenja pri preklopu s parenteralnega na peroralno zdravljenje z IMT zdravili (43). Multiple Sclerosis Treatment Experience Questionnaire (MSTEQ) je validirano poročilo bolnikov o sodelovanju in izkušnjah pri zdravljenju (44). Raziskava o sodelovanju pri zdravljenju z zdravili pri slovenskih bolnikih z MS na parenteralnem zdravljenju z IMT je na osnovi vrednotenja MSTEQ pokazala 81,5- oz. 96,6-odstotni delež dobro sodelujočih bolnikov. Prag sodelovanja je bil opredeljen pri 25 % izpuščenih odmerkov glede na izbrano parenteralno zdravilo. Neželeni učinki niso bili značilno povezani s slabšim sodelovanjem pri zdravljenju (45).

4 Dejavniki, ki vplivajo na sodelovanje in vztrajanje pri zdravljenju

Svetovna zdravstvena organizacija deli dejavnike sodelovanja v 5 domen (2): psihofizične lastnosti bolnika, zdravstveno stanje bolnika, zdravljenje, zdravstveni sistem in družbeno-ekonomski dejavniki (Tabela 2). V epidemiološki luči dejavnike nesodelovanja delimo na tiste, na katere lahko vplivamo z intervencijami (slabo

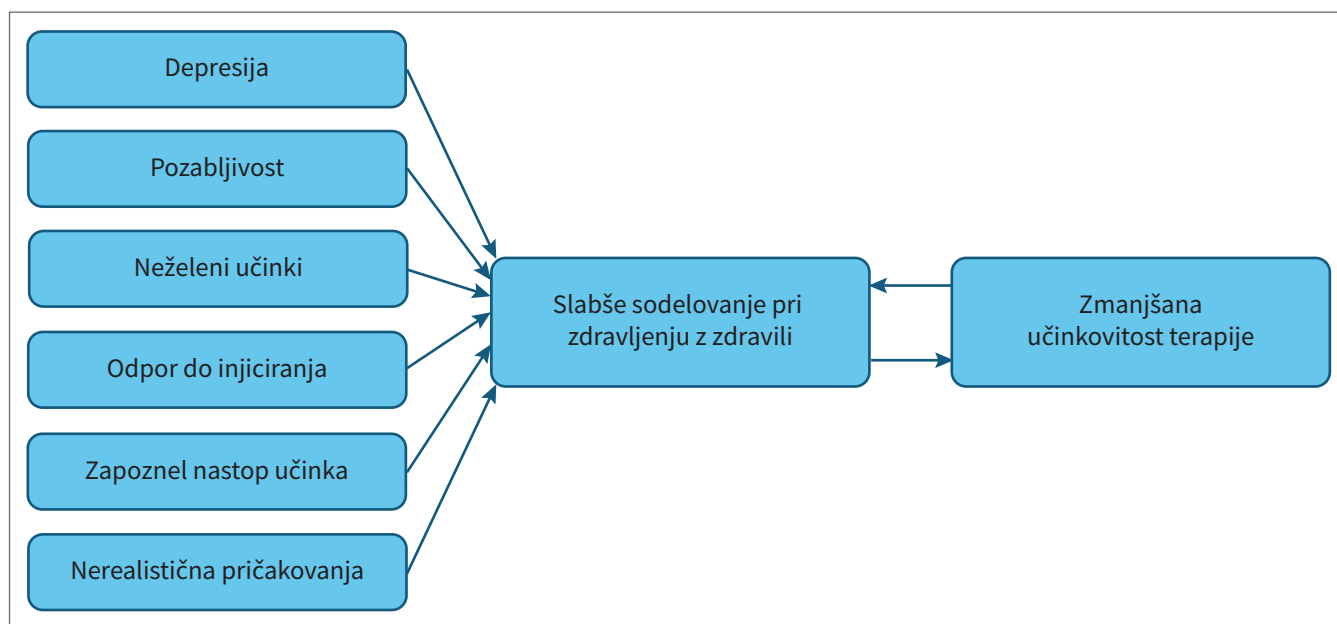
poznavanje zdravil, slabo razumevanje navodil, visoka cena zdravil), in tiste, na katere ne moremo vplivati zaradi bolezni same, neželenih učinkov zdravil ali intrinzičnih lastnosti bolnika (alergijske reakcije, hudi neželeni učinki, hitrost presnove). V klinični praksi so ovire za sodelovanje povezane z boleznijo in bolnikom. Vzroke za nesodelovanje, povezane z bolnikom, lahko še dodatno razdelimo na namerne in nenamerne. Namerno nesodelovanje je zavestna odločitev, pred katero bolnik tehta med prednostmi in slabosti zdravljenja. Nenamerno nesodelovanje je največkrat odraz bolezni in ni neposredno vzročno povezano z zavestnimi odločitvami. Najpogostejši nenamerni vzroki za slabše sodelovanje pri zdravljenju, povezano z boleznijo oz. bolnikom, so neželeni učinki in pozabljenost.

5 Dejavniki, ki vplivajo na sodelovanje in vztrajanje bolnikov z multiplo sklerozo pri zdravljenju

Dejavniki sodelovanja bolnikov z MS pri zdravljenju so kompleksni in se med seboj prepletajo. Slika 2 prikazuje pregled pglavitnih dejavnikov nesodelovanja bolnikov z MS pri zdravljenju z zdravili.

5.1 Nenamerni dejavniki nesodelovanja

Najpogostejši nenamerni dejavniki slabšega sodelovanja z vidika zdravljenja z IMT so neželeni učinki, ki so največkrat prisotni v začetni fazi zdravljenja in po nekaj tednih spontano izzvenijo. Po 8 letih zdravljenja



Slika 2: Poglavitni dejavniki nesodelovanja bolnikov z multiplo sklerozo pri zdravljenju z zdravili.

Tabela 2: Dejavniki sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. Povzeto po Sabaté E, 2003 (2).

Družbeno-ekonomska domena	Terapija
jezikovne ovire	zapleteni režim odmerjanja zdravil
zdravstvena nepismenost	parenteralna aplikacija zdravil
nezadostna podpora svojcev	trajanje zdravljenja
brezdomstvo	pogosto spreminjanje zdravljenja
prenaporen dnevni urnik	zapoznili nastop učinka zdravila
omejen dostop do zdravstvenih storitev	družbena stigma zdravil
zdravstveno zavarovanje	neželjeni učinki
slab dostop zdravil v lekarnah	sprememba življenjskega sloga zaradi zdravljenja
visoka cena zdravil	bolnik
kulturološki pogled na bolezen in zdravljenje	telesni dejavniki
zloraba starostnikov	slepota
zdravstveni sistem	gluhost
terapevtski odnos med bolnikom in zdravnikom	kognitivni upad
komunikacijske veščine zdravnika	invalidnost
neskladje prepričanosti v zdravljenje med bolnikom in zdravnikom	motnje požiranja
slabo izobraževanje zdravstvenega sistema	psihični dejavniki
pomanjkanje spodbujanja zdravnika	poznavanje bolezni
slabo poznavanje intervencij za sodelovanje pri zdravljenju	tveganje pri zdravljenju
zapletena navodila bolnikom	razumevanje potrebe po zdravljenju
prepogosto menjavanje zdravil	pričakovanja zdravljenja
visoka cena zdravstvenih storitev	pričakovana korist zdravljenja
slab dostop do zdravstvenih storitev	samozavest pri zdravljenju
čakalne dobe	motivacija
nezadostna kontinuiranost zdravljenja	strah pred neželenimi učinki
zdravstveno stanje bolnika	strah pred odvisnostjo
kronična bolezen	strah pred družbeno označenostjo (stigma)
depresija	razočaranost pri sporazumevanju z zdravnikom
psihoza	jeza in tesnoba
duševna manjrazvitost	alkoholizem in boleznin odvisnosti
odsotnost simptomov	
hudi simptomi	

z IFN β so prisotni le še pri 12 % bolnikov (46,47). Pomemben dejavnik nenamerne nesodelovanja je tudi kompleksnost režimov odmerjanja zdravil. Kot najpomembnejši dejavnik tveganja se je izkazalo večje

število parenteralnih aplikacij oz. dnevni odmerki pri peroralnih IMT zdravilih (48,49). Sodelovanje pri zdravljenju z GA je bilo zaradi vsakodnevnega injiciranja pomembno slabše kot pri zdravljenju z IFN β , ki

zahteva injiciranje 3-krat tedensko (50). Iz tega razloga je v zadnjem času na trgu GA v farmacevtski obliki, ki se aplicira 3-krat tedensko. Ker najbolje sodelujejo bolniki z injiciranjem IFN β 1-a i. m., lahko sklepamo, da sta najpomembnejša dejavnika nesodelovanja pogostnost injiciranja in reakcije na mestu vboda, ki so bolj izražene pri pripravkih za s. c. aplikacijo. Od peroralnih zdravil podobno velja za FLY; ta ima enkratni dnevni odmerek v primerjavi z DMF, ki se jemlje 2-krat dnevno. Ker pa je peroralno zdravljenje z IMT kljub odsotnosti injiciranja povečalo sodelovanje le od 15 % na 20 %, sta najpomembnejša nenamerna dejavnika nesodelovanja najverjetneje neželeni učinki in pogostnost odmerjanj.

5.2 Demografski dejavniki

Pri vplivu demografskih dejavnikov na sodelovanje je sistematični pregled Washingtonove in sod. navaja starost in spol kot pomembna napovedna dejavnika sodelovanja (51). Raziskave so pokazale, da moški pri zdravljenju bolj sodelujejo kot ženske. Higuera in sod. navajajo okoli 5 % slabše sodelovanje pri ženskah (16), medtem ko so rezultati finske in 2 ameriških retrospektivnih opazovalnih raziskav pokazali 15 % oz. 30 % večje obete za sodelovanje pri moških (16,21,52). Tudi starost se je izkazala kot pomemben in konsistenten napovedni dejavnik sodelovanja. Podatki iz literature kažejo, da starejši bolniki bolje sodelujejo kot mlajši. Po podatkih iz literature so bolniki, starejši od 45 let, značilno bolje sodelujejo v primerjavi s starostno skupino 18–34 let (16). Munsell in sod. so ugotovili, da bolniki, starejši od 34 let, bolje sodelujejo kot mlajši (40). Tudi rezultati finskih raziskovalcev so pokazali, da bolniki, starejši od 30 let, bolje sodelujejo pri zdravljenju v primerjavi z mlajšimi (21).

5.3 Klinični dejavniki

Pri vplivu kliničnih dejavnikov na sodelovanje v literaturi ni zaslediti soglasja. Washingtonova in sod. so pokazali, da sta depresija in kognitivni upad pomembna dejavnika nesodelovanja pri bolnikih z MS (51). Trajanje bolezni je povezano z večjim tveganjem za nesodelovanje. McKayova in sod. (53) so ugotovili, da imajo bolniki s trajanjem bolezni ≥ 5 let značilno večje obete za nesodelovanje v primerjavi z mlajšimi bolniki (razmerje obetov (OR) = 2,23; 95 % IZ 1,10–4,52). Pri vplivu prizadetosti na sodelovanje so si podatki iz literature nasprotujoči. Li in sod. (52) so poročali o negativni korelaciji med prizadetostjo in sodelovanjem. Tudi rezultati italijanske multicentrične raziskave TRACER so pokazali,

da imajo bolniki z oceno EDSS ≥ 4 večje obete za nesodelovanje (OR = 0,29, 95 % IZ 0,1–0,8; p = 0,015). Na drugi strani so McKay in sod. (53) ugotovili, da so nižje vrednosti EDSS (0–2,5) povezane s slabšim sodelovanjem. Tudi rezultati Zeccove in sod. (54) so pokazali, da so imeli bolniki z višjo oceno EDSS značilno večje obete za boljše sodelovanje (OR = 1,94, 95 % IZ 1,120–1,94, p = 0,008). Med pomembne klinične dejavnike sodelovanja sodijo tudi kognitivni upad, utrudljivost in depresija. Blaga kognitivna motnja se pri 55–60 % bolnikov z MS pojavlja že v zgodnji fazi bolezni (55,56). Razpoloženske in kognitivne motnje predstavljajo poseben izziv, saj se s časom spreminjajo. Pogosto prezrti simptom MS je utrudljivost, čeprav se pojavlja pri okoli 74 % bolnikov (57). Zaradi subjektivnosti dožemanja simptoma je vrednotenje težavno. Depresija in anksioznost znatno prispevata k nesodelovanju pri zdravljenju. Pojavita se lahko v sklopu klinične slike MS ali pri spoprijemanju z boleznijo. Mohr in sod. so v presečni kohortni raziskavi 6 mesecev po začetku zdravljenja z IFN β ugotovili depresijo pri 41 % bolnikov. Kar 86 % bolnikov je vztrajalo pri zdravljenju po antidepresivnem zdravljenju, le 38 % bolnikov pa je nadaljevalo zdravljenje brez jemanja antidepresivov (58).

5.4 Dejavniki nesodelovanja, odvisni od bolnika

Z dejavniki nesodelovanja, povezanih z boleznijo samo, ne moremo v celoti razložiti variabilnosti sodelovanja pri zdravljenju v populaciji. Zato se je treba zavedati pomena dejavnikov nesodelovanja, ki so odvisni od bolnika samega, zlasti iz komunikacijskih (informacijskih) in motivacijskih vidikov ter zaradi pozabljivosti kot najpogostejšega nenamernega dejavnika nesodelovanja. Bolniki z MS so mlajši, v reproduktivni dobi in na vrhuncu delazmožnosti, zaradi česar je ob napornem dnevnem urniku verjetnost za pozabljivost večja. To predstavlja omejitev pri izbiri zdravljenja z večkratnim odmerjanjem dnevno (DMF).

5.5 Namerni dejavniki nesodelovanja

Najpogostejša namerna razloga za nesodelovanje pri bolnikih sta odpor do injiciranja in slaba ozaveščenost o koristih zdravljenja. Odpor do injiciranja ima približno 1/5 svetovnega prebivalstva (2). V začetni fazi MS so bolniki med zagoni lahko povsem brez simptomov. IMT zdravila imajo zapoznili nastop učinka (6–8 tednov), zaradi česar bolniki učinka ne občutijo takoj, kot je to značilno npr. za antihipertenzivna zdravila in olajševalna

zdravila pri astmi (znižanje krvnega tlaka, izboljšanje dispneje). Nasprotno pa velja za neželene učinke, ki jih bolniki najbolj občutijo v začetnih tednih zdravljenja, s čimer lahko razložimo večjo pogostnost prekinitev v prvih mesecih po začetku zdravljenja. Dodatna težava so tudi različna pričakovanja pri zdravljenju (59). Iz tega razloga začnejo bolniki jemati zdravila po lastni presoji (reverzno sodelovanje), kar dolgoročno še poslabša sodelovanje pri zdravljenju. Posredni kazalnik slabe ozaveščenosti o koristih zdravljenja je tudi visok delež alternativnih oblik zdravljenja, npr. nekritična uporaba pripravkov kanabinoidov, ki jih pri bolnikih z MS sicer občasno uporabljamo za zdravljenje bolečine in spastičnosti. Nekateri bolniki z MS pa sploh nikoli ne začnejo z dogovorjenim zdravljenjem (*angl.* non-starters). Norveška raziskava je pokazala, da je takih bolnikov približno kar ena četrtnina (60). Glavna razloga sta visoka starost in napredovala faza bolezni.

Sodelovanje pri zdravljenju je neločljivo povezano tudi s pričakovanji bolnika. Samoumevno se zdi, da so pozitivna pričakovanja pri zdravljenju povezana z boljšim sodelovanjem. Toda koncept pričakovanj je večplasten. Eden prvih psiholoških modelov za oceno sodelovanja pri zdravljenju (*angl.* Health Beliefs Model) temelji na 4 postavkah o pričakovanjih pri zdravljenju bolezni: resnost bolezni, ranljivost bolezni, koristi zdravljenja, ovire sodelovanja (61). Po podatkih iz literature ima 57 % bolnikov, ki se zdravijo z IFN β , nestvarna pričakovanja glede učinkovitosti, zlasti ko se pojavijo zagoni (62). Turner in sod. so v raziskavi na osnovi telefonskih anket poročali, da je sprotno poudarjeno ozaveščanje o koristih zdravljenja v obdobju 6 mesecev spremljanja vodilo do značilno boljšega sodelovanja in zadovoljstva pri zdravljenju (63).

Eden najpomembnejših dejavnikov sodelovanja pri zdravljenju z vidika bolnika (*angl.* Patient-Related Outcomes) je zadovoljstvo pri zdravljenju. Temelja zadovoljstva pri zdravljenju sta zaupen odnos in ustrezna komunikacija med bolnikom in zdravstvenimi delavci, kar bolniku zagotavlja ozaveščenost o koristih in tveganjih zdravljenja. Dobro ozaveščeni bolniki, ki so večkrat v stiku z izbranim zdravnikom (ambulantni pregledi, telefonski ali elektronski posveti), bolje sodelujejo pri zdravljenju (64). Poleg interdisciplinarnega in posamezniku prilagojenega pristopa pri komunikaciji igra pomembno vlogo tudi družbena podpora. Metaanaliza Di Mattea je pokazala, da je tveganje za nesodelovanje pri zdravljenju pri bolnikih brez družbene podpore (svojci, družabni krog) 3,6-krat večje (65).

Vzajemno sprejemanje odločitev (*angl.* shared decision making, SDM) je pomemben del zadovoljstva bolnika

pri zdravljenju in obsega sodoben koncept odnosa med bolnikom in zdravstvenimi delavci, ki bolniku dopušča aktivno vlogo z možnostjo vzajemnih oz. avtonomnih odločitev na vseh ravneh zdravstvene obravnave (66-68). SDM zmanjša nesorazmerno količino informacij in bolje vpliva na povezanost med bolnikom in zdravnikom (69). Nemška prospektivna kohortna raziskava je pri 283 bolnikih z MS pokazala 90-odstotni delež bolnikov, ki so želeli vzajemno ali avtonomno sodelovati pri sprejemanju odločitev o zdravljenju z IMT (70).

6 Vpliv sodelovanja in vztrajanja bolnikov z multiplo sklerozo pri zdravljenju z zdravili na zdravstvene izide in ekonomske rezultate

Sodelovanje bolnikov z MS pri zdravljenju pomembno vpliva na zdravstvene izide in ekonomske rezultate obravnave bolezni. Podatki temeljijo na analizah podatkovnih baz o izdajanju zdravil in stroških zdravljenja. Rezultati sistematičnega pregleda Lizana in sod. so pokazali, da boljše sodelovanje in daljše vztrajanje pri zdravljenju s parenteralnimi zdravili IMT za 30 % zmanjša obete za zagon, za 40 % zmanjša obete za hospitalizacijo, celotne stroške zdravljenja pa zmanjša za približno 22 % (3). Rezultati nemške retrospektivne analize so pokazali, da je boljše sodelovanje pri zdravljenju s peroralnimi zdravili IMT povezano z manjšim tveganjem za hospitalizacijo (71). Kanadska retrospektivna analiza registrov zdravil je pokazala večjo pogostnost ambulantnih pregledov in posvetovanj s specializirano medicinsko sestro pri preklonu s klasičnih zdravil za samoinjiciranje na FLY (72). Burks in sod. so v analizi ameriške podatkovne baze porabe zdravil pokazali, da so imeli bolniki na peroralnem ali parenteralnem zdravljenju z IMT po 12 mesecih zdravljenja za 42 % manjšo verjetnost zagona, za 52 % manjšo verjetnost hospitalizacije in za 30 % manjšo potrebnost ambulantnih obravnav (73). Druga analiza ameriškega registra je pokazala, da je bila pri bolnikih s časovno vrzeljo, daljšo od 90 dni, značilno večja pojavnost zagonov v primerjavi z bolniki z vrzeljo, krajšo od 90 dni (74). Rezultati slovenske retrospektivne opazovalne raziskave so pokazali pomemben vpliv sodelovanja na zmanjšanje napredovanja bolezni pri bolnikih z MS, ki se zdravijo z DMF na osnovi radioloških preiskav (75).

Neposredni stroški zdravljenja obsegajo ambulantne in urgentne obravnave ter hospitalizacije, v analize pa ne vključujejo cen zdravil IMT, ki predstavljajo približno 25-odstotni delež. Posredni stroški zdravljenja vključujejo finančno breme posledic bolezni (invalidnost, zmanjšana delazmožnost oz. odsotnost z delovnega mesta).

Raziskava Burksa in sod. je pokazala zmanjšanje celotnih stroškov za skoraj 6.000 USD na bolnika po 12 mesecih zdravljenja s parenteralnimi ali peroralnimi zdravili IMT (73). Rezultati raziskave Ivanove in sod. so po 2 letih zdravljenja pokazali manjše celotne stroške pri bolnikih, ki dobro sodelujejo pri zdravljenju ($MPR \geq 80\%$) v primerjavi s slabše sodelujočimi bolniki. Najbolj so se zmanjšali posredni stroški in stroški hospitalizacij (76), kar velja za mlajšo in delovno aktivno populacijo bolnikov z MS. Retrospektivna analiza registrov Freedmana in sod. je pokazala manjše stroške obravnave in zdravljenja zagonov pri preklopu od zdravil za samoinjiciranje na FLY (72).

7 Intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju

Intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju so javnozdravstveni ukrepi, ki vodijo do optimalnih zdravstvenih izidov. Pristop pri načrtovanju in izvedbi je večstopenjski in prilagojen specifičnosti populacije bolnikov z določeno boleznijo. Za načrtovanje intervencij je ključnega pomena poznavanje dejavnikov nesodelovanja pri zdravljenju (Tabela 2). Intervencije so učinkovitejše pri kratkotrajnem zdravljenju. Potrebna je kritična presoja, pri katerih bolnikih bi bile intervencije sploh lahko učinkovite. Idealna intervencija je kompleksna, prilagojena posamezniku in temelji na interdisciplinarnem pristopu z rabo modernih informacijskih tehnologij in ustreznega načina komunikacije, v katerem igra aktivno vlogo tudi bolnik. Podatki iz literature so nekonsistentni, zato je pri interpretaciji potrebna previdnost. Pogosto je velikost naključnega vzorca premajhna in vključuje bolnike, ki že sicer dobro sodelujejo pri zdravljenju, zaradi česar intervencije večkrat opredelijo kot neučinkovite.

Podatki iz literature kažejo, da pri izvajanju intervencij vloga zdravnika ne zadošča (77). Pomembno vlogo pri izvajanju intervencij ima tudi farmacevt v lekarni. Metaanaliza Rubio Valereove in sod. je pokazala, da imajo bolniki z depresijo, ki so deležni farmacevtovih intervencij, za skoraj 2/3 večje obete za sodelovanje pri zdravljenju v primerjavi z bolniki brez tovrstnih intervencij (78).

Zaradi boljše preglednosti delimo intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju v 4 osnovne skupine:

- poenostavitev režima odmerjanja zdravil,
- vpliv na vedenje bolnika,
- izobraževanje in socialna podpora bolniku,
- sporazumevanje med bolnikom in izbranim zdravnikom oz. zdravstvenim delavcem.

Režim odmerjanja zdravil poenostavimo s predpisom zdravil s kombinacijo učinkovin in farmacevtskimi oblikami s prirejenim sproščanjem, ki omogočajo manjšo pogostnost odmerjanja.

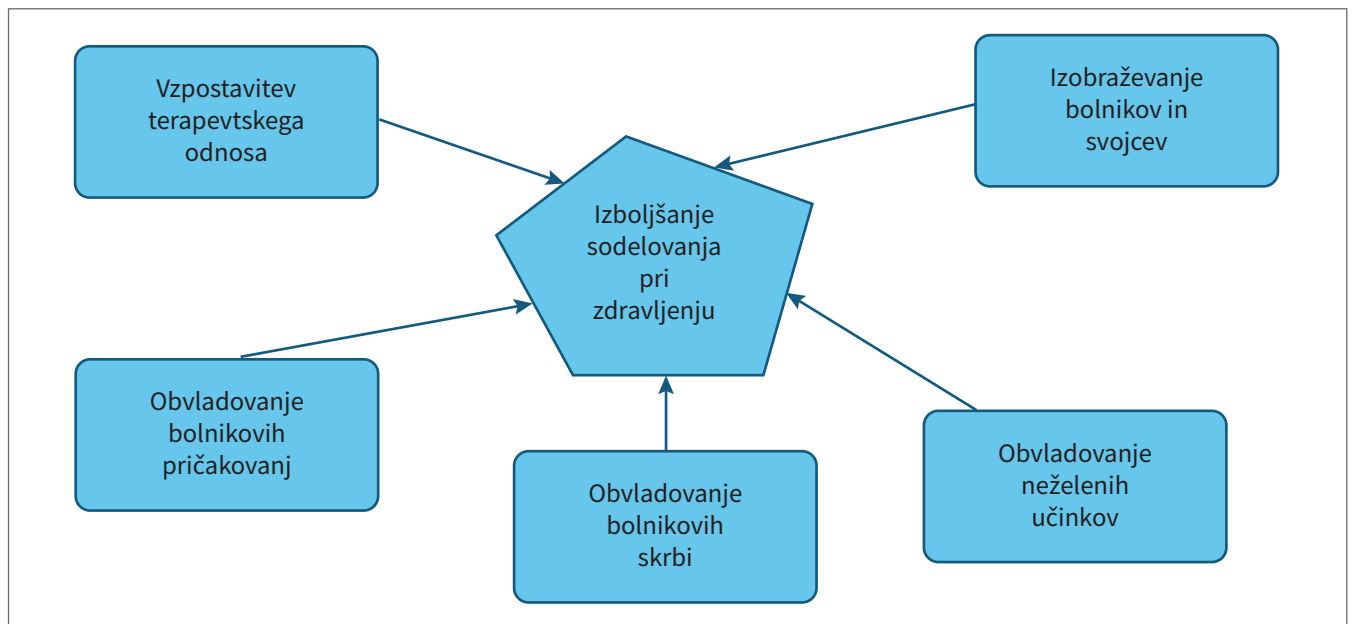
Glavni vedenjski dejavnik slabšega sodelovanja pri zdravljenju je pozabljenost. Intervencije zoper pozabljenost obsegajo opomnike v obliki elektronske pošte oz. kratkih SMS-sporočil. Sodelovanje lahko izboljša tudi ovojnina, ki vsebuje pretisne omote z dnevnimi odmerki zdravil, kar je koristno pri starostnikih, bolnikih s večjim številom zdravil za kronično terapijo in pri bolnikih duševnimi boleznimi (79,80).

Izobraževanje bolnikov je namenjeno poznavanju bolezni, režimu odmerjanja in pravilnemu načinu aplikacije zdravil. Pomembno je poudariti koristi zdravljenja ter vlogo neželenih učinkov pri tem. Glavni načini so individualna ali skupinska srečanja oz. pisna navodila s predstavitvijo. Rezultati iz literature kažejo, da je izobraževanje najučinkovitejše pri bolnikih s hiperholesterolemijo in arterijsko hipertenzijo (81,82).

Socialna podpora bolnikom obsega družbeno-ekonomske dejavnike sodelovanja in v zdravljenje vključujejo podporo svojcev. Pomembne so zlasti pri boleznih, ki vključujejo družbeno zaznamovanost (HIV/aids, duševne bolezni). Podpora bližnjih izboljša sprejemanje in soočanje z boleznijo ter zmanjša pojavnost motenj razpoloženja.

Informacijska tehnologija omogoča razvoj tehničnih intervencij, ki vključujejo tudi določena tveganja. Elektronsko beleženje (*angl.* Medication Event Monitoring System, MEMS) omogoča vpogled v zgodovino odmerjanja in je odlična intervencija zoper pozabljenost ter je hkrati tudi posredna metoda za vrednotenje sodelovanja. Vendar pa ta način ne zagotavlja, da je bilo zdravilo dejansko tudi aplicirano. Po drugi strani podatki iz literature kažejo, da celo spodbuja bolnike k jemanju zdravil in tako lahko preceni sodelovanje pri zdravljenju (83). Spletne aplikacije je možno brezplačno pretočiti k bolniku in vsebujejo opomnike in dnevnik aplikacij zdravil. Pilotna raziskava pri adolescentih z diabetesom tipa 1 je pokazala visok delež (88 %) zadovoljnih uporabnikov (84).

Najboljše rezultate kažejo intervencije za poenostavitev režimov odmerjanja, izobraževanje bolnikov ter kompleksne intervencije, ki zajemajo več elementov ali kombinacijo osnovnih intervencij, saj lahko vplivajo na sodelovanje pri zdravljenju na različnih ravneh. Slika 3 prikazuje temeljne strategije intervencij za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju.



Slika 3: Temeljni koncepti intervencij za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju.

8 Intervencije za izboljšanje sodelovanja bolnikov z multiplo sklerozo pri zdravljenju

Intervencije za izboljšanje sodelovanja bolnikov z MS so pomemben del optimizacije zdravstvenih izidov. Temeljijo na nenehni podpori in izobraževanju, ki ju izvaja interdisciplinarni tim, sestavljen iz zdravnika nevrologa, specializirane medicinske sestre, psihologa in občasno fizioterapevta in delovnega terapevta pri zdravljenju spastičnosti oz. utrudljivosti. Vodilno vlogo pri koordinaciji in dobri komunikaciji zdravstvenega tima ima specializirana medicinska sestra, saj je bolnikom bolj dostopna (85). V luči načrtovanja intervencij je treba pri izbiri zdravila poznati ovire za sodelovanje pri posameznem bolniku. Tako se zaradi teratogenosti in alopecije teriflunomid predpisuje starejšim moškim z blago prizadetostjo in z dolgoletnim stabilnim potekom bolezni.

Podatki iz literature opozarjajo na pomemben vpliv z dokazi podprtih programov za intervencije. Stocklova in sod. so v opazovalni raziskavi pri bolnikih z MS dokazali prednosti multidisciplinarnih programov za intervencije, ki so temeljili na telefonskih posnetkih, izobraževalnih programih in sklenjenem terapevtskem načrtu med bolnikom, zdravnikom in farmacevtom (86). Rezultati druge ameriške retrospektivne raziskave, ki je vrednotila vpliv programov za intervencije (elektronsko pošiljanje publikacij, telefonski posveti bolnika z medicinsko sestro), so pokazali značilno bolj sodelujoče bolnike v skupini, ki je bila deležna intervencij (86 %), v primerjavi s kontrolno skupino (64 %) (87).

Odpor do injekcij je eden najpomembnejših dejavnikov nesodelovanja. Intervencije obsegajo demonstracijo pravilne rabe peresnikov, kar izvaja diplomirana medicinska sestra. Pri spoprijemanju z neželenimi učinki je treba bolnika spodbujati k vztrajanju pri zdravljenju, saj so neželeni učinki prisotni le nekaj tednov po začetku zdravljenja. Pri intervencijah za zmanjšanje reakcij na mestu vboda je potreben prikaz pravilne tehnike injiciranja:

- injekcijska raztopina naj se pred vbrizgavanjem ogreje na sobno temperaturo,
- ledeni obkladek naj se namešča izključno po injiciranju,
- vbod z iglo naj bo pravokotno na kožo in naj kožo povsem prebode;
- vbodna mesta naj se menjavajo.

Intervencije zoper simptome in znake, podobne gripi, pri bolnikih s parenteralnim zdravljenjem so titriranje odmerkov, aplikacija zdravila pred spanjem in preventivno predpisovanje enega od nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID). Zaradi neželenih GI učinkov pri bolnikih, ki se zdravijo z dimetilfumaratom (DMF), naj 3 tedne po začetku terapije jemljejo polovični dnevni odmerek skupaj z obrokom, bogatim z maščobami. Pri intervencijah za poenostavitev režima odmerjanja parenteralnih in peroralnih zdravil je ključni vidik pogostnost odmerjanja. Manjša pogostnost aplikacij je povezana z boljšim sodelovanjem in vztrajanjem pri zdravljenju, kar dosežemo s peroralnimi farmacevtskimi oblikami s prirejenim sproščanjem ali različnimi parenteralnimi dostavnimi

sistemi, npr. IFN β , pri katerem se kot vehikel uporablja polietilenglikol (PEG). Posebno pozornost je treba nameniti intervencijam za izboljšanje ozaveščenosti o koristih zdravljenja. Izobraževanje bolnikov je najpomembnejše v času postavitve diagnoze multipla skleroza, saj velja ta čas za mejnik pri bolnikovem sprejemanju bolezni, ki vpliva na vse kasnejše faze zdravljenja. Problem predstavljajo tudi intervencije, ki so povezani z bolnikovimi pričakovanji, povezanimi z zdravljenjem. Podatki iz literature kažejo, da je delež bolnikov z nestvarnimi pričakovanji, povezanimi z učinkovitostjo zdravljenja, kljub intervencijam zelo visok (36 %) (62).

Intervencije za izboljšanje motivacije pri zdravljenju morajo biti prilagojene specifičnemu dejavniku nesodelovanja. Osnovni pristop je spodbujanje bolnika k sprejemanju odgovornosti pri zdravljenju. Spodbujanje osebne zavezanosti k spremembam je ključni koncept motivacijskega pogovora, ki temelji na empatičnem sodelovanju, intrinzični motivaciji, izogibanju občutkom krivde in posvečanju bolnikovi ambivalentnosti v odnosu do sodelovanja pri zdravljenju. Motivacijski intervju je bil vključen pri kohortni raziskavi telefonskih intervencij, ki je pri 366 bolnikih z MS, ki so se zdravili z IFN β , pokazala značilno večji delež dobro sodelujočih bolnikov (98,8 %) v primerjavi s kontrolno skupino (91,3 %) (88).

Najsodobnejša tehnična intervencija je razvoj pametnih elektronskih injekcijskih peresnikov. Njihova glavna prednost je enostavna in priročna uporaba, saj bolnika skozi proces injiciranja vodi algoritem na ekranu. Alarm ga opomni na ustrezen čas in različna mesta aplikacije; igla je skrita v zaporki, kar zmanjša odpor pred injiciranjem; odmerki pa se elektronsko beležijo. Mednarodni opazovalni raziskavi MEASURE in BRIDGE sta po 12 tednih sledenja pokazali visoke deleže sodelujočih bolnikov (91,8 %, oz. 88,2 %) s parenteralnim zdravljenjem z IFN β (89,90). Med spletnimi aplikacijami se najbolj uporablja myBETApp. Nemška pilotna raziskava je pokazala 96-odstotni delež dobro sodelujočih bolnikov po 6 mesecih uporabe (91).

9 Zaključek

Sodelovanje in vztrajanje bolnikov z MS pri zdravljenju z zdravili je neoptimalno in je še vedno pomemben izziv za farmakoterapijo MS. Nesodelovanje je povezano s slabšimi zdravstvenimi izidi in ekonomskimi rezultati bolezni. Podatki iz strokovne literature kažejo, da je težko pričakovani prihod novih peroralnih IMT zdravil izboljšal sodelovanje le za 15–20 %. Najpogostejši nenamerni dejavniki nesodelovanja so neželeni učinki, pozabljivost in pogostnost odmerjanja. Med namernimi sta v ospredju odpor do injiciranja in slaba ozaveščenost o koristih zdravljenja. Mere sodelovanja temeljijo na razpoložljivosti in časovni vrzeli med izdajami zdravil in so med seboj težko primerljive. Rezultati večine raziskav niso v skladu zaradi različnih metodoloških pristopov, zato je potrebno razviti standardizirane mere sodelovanja s poenotenim časovnim oknom opazovanja in časovno vrzeljo med izdajami zdravil. Najpomembnejše intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju so kompleksne, prilagojene posamezniku in usmerjene k premagovanju odpora do injiciranja, k spoprijemanju z neželenimi učinki in zlasti k ozaveščanju o koristih zdravljenja.

Izjava o navzkrižju interesov

Maj Jožef: Nima navzkrižja interesov.

Igor Locatelli: podpora pri izobraževanju, raziskovalnem delu, konzultacije: Novartis.

Gregor Brecl Jakob: podpora pri izobraževanju, raziskovalnem delu, konzultacije: Biogen, Janssen, Lek, Merck, Novartis, Pliva/Teva, Roche, Sanofi Genzyme, Swixx.

Mitja Kos: podpora pri izobraževanju, raziskovalnem delu, konzultacije: Krka, Vizera, Clinres, Phamaline, Astra Zeneca.

Uroš Rot: podpora pri izobraževanju, raziskovalnemu delu, konzultacije: Bayer, Biogen, Sanofi-Genzyme, Janssen, Lek, Merck, Pliva/Teva, Novartis, Roche.

Literatura

- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-21. DOI: 10.1177/1352458520970841 PMID: 33174475
- Sabaté E. Adherence to long-term therapies : evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003 [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>.
- Lizán L, Comellas M, Paz S, Poveda JL, Meletiche DM, Polanco C. Treatment adherence and other patient-reported outcomes as cost determinants in multiple sclerosis: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1653-64. PMID: 25525341
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al.; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x PMID: 22486599

5. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42(3):200-9. DOI: [10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9](https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9) PMID: [15076819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076819/)
6. Kim SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. 2014;28(13):1945-56. DOI: [10.1097/QAD.0000000000000316](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000316) PMID: [24845154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24845154/)
7. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Mitchell WD, Titus C, et al. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens.* 1988;1(3 Pt 1):309-12. DOI: [10.1093/ajh/1.3.309](https://doi.org/10.1093/ajh/1.3.309) PMID: [3291897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3291897/)
8. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304-14. DOI: [10.4065/mcp.2010.0575](https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0575) PMID: [21389250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389250/)
9. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):427-45. DOI: [10.1111/bcp.12194](https://doi.org/10.1111/bcp.12194) PMID: [23803249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803249/)
10. Wagner GJ, Rabkin JG. Measuring medication adherence: are missed doses reported more accurately than perfect adherence? *AIDS Care.* 2000;12(4):405-8. DOI: [10.1080/09540120050123800](https://doi.org/10.1080/09540120050123800) PMID: [11091773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11091773/)
11. Barfod TS, Sørensen HT, Nielsen H, Rodkjaer L, Obel N. 'Simply forgot' is the most frequently stated reason for missed doses of HAART irrespective of degree of adherence. *HIV Med.* 2006;7(5):285-90. DOI: [10.1111/j.1468-1293.2006.00387.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2006.00387.x) PMID: [16945072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945072/)
12. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res.* 2012;12(1):155. DOI: [10.1186/1472-6963-12-155](https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-155) PMID: [22691240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691240/)
13. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(1):105-16. DOI: [10.1016/S0895-4356\(96\)00268-5](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(96)00268-5) PMID: [9048695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9048695/)
14. Siegel S, Turner A, Haselkorn J. Adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: does caregiver social support matter? *Rehabil Psychol.* 2008;53(1):73-9. DOI: [10.1037/0090-5550.53.1.73](https://doi.org/10.1037/0090-5550.53.1.73)
15. Yoon EL, Cheong WL. Adherence to oral disease-modifying therapy in multiple sclerosis patients: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:104-8. DOI: [10.1016/j.msard.2018.12.025](https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.025) PMID: [30590239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590239/)
16. Higuera L, Carlin CS, Anderson S. Adherence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(12):1394-401. DOI: [10.18553/jmcp.2016.22.12.1394](https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.12.1394) PMID: [27882830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882830/)
17. Johnson KM, Zhou H, Lin F, Ko JJ, Herrera V. Real-world adherence and persistence to oral disease-modifying therapies in multiple sclerosis patients over 1 year. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(8):844-52. DOI: [10.18553/jmcp.2017.23.8.844](https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.8.844) PMID: [28737986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737986/)
18. Nazareth T, Friedman HS, Navaratnam P, Herriott DA, Ko JJ, Barr P, et al. Persistency, medication prescribing patterns, and medical resource use associated with multiple sclerosis patients receiving oral disease-modifying therapies: a retrospective medical record review. *BMC Neurol.* 2016;16(1):187. DOI: [10.1186/s12883-016-0698-9](https://doi.org/10.1186/s12883-016-0698-9) PMID: [27683214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27683214/)
19. Hersh CM, Love TE, Bandyopadhyay A, Cohn S, Hara-Cleaver C, Bermel RA, et al. Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 24-month follow-up. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017;3(3). DOI: [10.1177/2055217317715485](https://doi.org/10.1177/2055217317715485) PMID: [28890796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890796/)
20. Duquette P, Yeung M, Mouallif S, Nakhaipour HR, Haddad P, Schecter R. A retrospective claims analysis: compliance and discontinuation rates among Canadian patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies. *PLoS One.* 2019;14(1). DOI: [10.1371/journal.pone.0210417](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210417) PMID: [30640935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30640935/)
21. Lahdenperä S, Soilu-Hänninen M, Kuusisto HM, Atula S, Junnila J, Berglund A. Medication adherence/persistence among patients with active multiple sclerosis in Finland. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(6):605-12. DOI: [10.1111/ane.13301](https://doi.org/10.1111/ane.13301) PMID: [32559310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559310/)
22. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(1):S24-40. DOI: [10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24](https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24) PMID: [23383731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23383731/)
23. Evans C, Marrie RA, Zhu F, Leung S, Lu X, Melesse DY, et al. Adherence and persistence to drug therapies for multiple sclerosis: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;8:78-85. DOI: [10.1016/j.msard.2016.05.006](https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.05.006) PMID: [27456879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27456879/)
24. Hansen K, Schüssell K, Kieble M, Werning J, Schulz M, Friis R, et al. Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2015;10(7). DOI: [10.1371/journal.pone.0133279](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133279) PMID: [26214805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214805/)
25. Cohen BA, Coyle PK, Leist T, Oleen-Burkey MA, Schwartz M, Zwibel H. Therapy Optimization in Multiple Sclerosis: a cohort study of therapy adherence and risk of relapse. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(1):75-82. DOI: [10.1016/j.msard.2014.09.214](https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.09.214) PMID: [25787057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25787057/)
26. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al.; GAP Study Group. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):69-77. DOI: [10.1111/j.1468-1331.2010.03110.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03110.x) PMID: [20561039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561039/)
27. Halpern R, Agarwal S, Dembek C, Borton L, Lopez-Bresnahan M. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:73-84. DOI: [10.2147/PPA.S15702](https://doi.org/10.2147/PPA.S15702) PMID: [21423591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21423591/)
28. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):663-74. DOI: [10.1185/03007990903554257](https://doi.org/10.1185/03007990903554257) PMID: [20070144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070144/)
29. Zwibel H, Pardo G, Smith S, Denney D, Oleen-Burkey M. A multicenter study of the predictors of adherence to self-injected glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2011;258(3):402-11. DOI: [10.1007/s00415-010-5766-2](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5766-2) PMID: [20922405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20922405/)
30. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2018;24(12):1594-604. DOI: [10.1177/1352458517727603](https://doi.org/10.1177/1352458517727603) PMID: [28870107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870107/)
31. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2022;82(3):323-34. DOI: [10.1007/s40265-022-01672-9](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01672-9) PMID: [35192158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35192158/)
32. Kang C, Blair HA. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2022;82(1):55-62. DOI: [10.1007/s40265-021-01650-7](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01650-7) PMID: [34897575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34897575/)
33. Nicholas JA, Edwards NC, Edwards RA, Dellarole A, Grosso M, Phillips AL. Real-world adherence to, and persistence with, once- and twice-daily oral disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2020;20(1):281. DOI: [10.1186/s12883-020-01830-0](https://doi.org/10.1186/s12883-020-01830-0) PMID: [32664928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32664928/)
34. Zimmer A, Coslovsky M, Abraham I, Décard BF. Adherence to fingolimod in multiple sclerosis: an investigator-initiated, prospective, observational, single-center cohort study. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1815-30. DOI: [10.2147/PPA.S140293](https://doi.org/10.2147/PPA.S140293) PMID: [29118575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118575/)
35. Kantor D, Johnson K, Vieira MC, Signorovitch J, Li N, Gao W, et al. Real-world persistence with fingolimod for the treatment of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2018;388:168-74. DOI: [10.1016/j.jns.2018.03.018](https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.03.018) PMID: [29627016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627016/)
36. Thompson MT, Virginia D, Nick B, Melissa G, Engineer N, Shen C, et al. Adherence and discontinuation rates in patients on Tecfidera™ (dimethyl fumarate): long-term Canadian experience from the Biogen ONE™ support program. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;67. DOI: [10.1016/j.msard.2022.104080](https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104080) PMID: [35973386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973386/)

37. Papp V, Buron MD, Siersma V, Rasmussen PV, Illes Z, Kant M, et al. Real-world outcomes for a complete nationwide cohort of more than 3200 teriflunomide-treated multiple sclerosis patients in The Danish Multiple Sclerosis Registry. *PLoS One*. 2021;16(5). DOI: [10.1371/journal.pone.0250820](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250820) PMID: 34003862
38. Earla JR, Li J, Hutton GJ, Johnson ML, Aparasu RR. Comparative adherence trajectories of oral disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Pharmacotherapy*. 2023;43(6):473-84. DOI: [10.1002/phar.2810](https://doi.org/10.1002/phar.2810) PMID: 37157135
39. Mardan J, Hussain MA, Allan M, Grech LB. Objective medication adherence and persistence in people with multiple sclerosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(9):1273-95. DOI: [10.18553/jmcp.2021.27.9.1273](https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.9.1273) PMID: 34464209
40. Munsell M, Frean M, Menzin J, Phillips AL. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Prefer Adherence*. 2016;11:55-62. DOI: [10.2147/PPA.S118107](https://doi.org/10.2147/PPA.S118107) PMID: 28115831
41. Vermersch P, Suchet L, Colamarino R, Laurendeau C, Detournay B. An analysis of first-line disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using the French nationwide health claims database from 2014-2017. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46. DOI: [10.1016/j.msard.2020.102521](https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102521) PMID: 32977077
42. Corallo F, Bonanno L, Di Cara M, Rifici C, Sessa E, D'Aleo G, et al. Therapeutic adherence and coping strategies in patients with multiple sclerosis: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29). DOI: [10.1097/MD.00000000000016532](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016532) PMID: 31335734
43. Sánchez Martínez I, Cerdán Sánchez M, López Román J, et al. Possible Influence of the Route of Treatment Administration on Treatment Adherence in Patients With Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2020;42(5):e87-e99. DOI: [10.1016/j.clinthera.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.005) PMID: 32362347
44. Wicks P, Massagli M, Kulkarni A, Dastani H. Use of an online community to develop patient-reported outcome instruments: the Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire (MS-TAQ). *J Med Internet Res*. 2011;13(1). DOI: [10.2196/jmir.1687](https://doi.org/10.2196/jmir.1687) PMID: 21266318
45. Ožura A, Kovač L, Segá S. Adherence to disease-modifying therapies and attitudes regarding disease in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:S6-11. DOI: [10.1016/j.clineuro.2013.09.013](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.09.013) PMID: 24321157
46. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001;56(12):1628-36. DOI: [10.1212/WNL.56.12.1628](https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1628) PMID: 11425926
47. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Erölinna JP, Forrester F, Jongen P, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006;67(6):944-53. DOI: [10.1212/01.wnl.0000237994.95410.ce](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237994.95410.ce) PMID: 17000959
48. Bubalo J, Clark RK, Jr, Jiing SS, Johnson NB, Miller KA, Clemens-Shipman CJ, et al. Medication adherence: pharmacist perspective. *J Am Pharm Assoc*. 2010;50(4):394-406. DOI: [10.1331/JAPhA.2010.08180](https://doi.org/10.1331/JAPhA.2010.08180) PMID: 20452915
49. Wicks P, Brandes D, Park J, Liakhovitski D, Koudinova T, Sasane R. Preferred features of oral treatments and predictors of non-adherence: two web-based choice experiments in multiple sclerosis patients. *Interact J Med Res*. 2015;4(1). DOI: [10.2196/ijmr.3776](https://doi.org/10.2196/ijmr.3776) PMID: 25749630
50. Cox D, Stone J. Managing self-injection difficulties in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2006;38(3):167-71. DOI: [10.1097/01376517-200606000-00005](https://doi.org/10.1097/01376517-200606000-00005) PMID: 16817668
51. Washington F, Langdon D. Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: systematic review. *J Neurol*. 2022;269(4):1861-72. DOI: [10.1007/s00415-021-10850-w](https://doi.org/10.1007/s00415-021-10850-w) PMID: 34676448
52. Li P, Ladage VP, Berger J, Chahin S, Jhaveri M, Geremakis C, et al. Disease-modifying therapy adherence and associated factors in a national sample of medicare patients with multiple sclerosis. *Value Health*. 2020;23(3):328-34. DOI: [10.1016/j.jval.2019.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.10.011) PMID: 32197728
53. McKay KA, Tremlett H, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Fiest K, et al.; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. *Mult Scler*. 2017;23(4):588-96. DOI: [10.1177/1352458516657440](https://doi.org/10.1177/1352458516657440) PMID: 27357507
54. Zecca C, Disanto G, Mühl S, Gobbi C. Subjective patient-reported versus objective adherence to subcutaneous interferon β -1a in multiple sclerosis using RebiSmart®: the CORE study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):171. DOI: [10.1186/s12883-017-0952-9](https://doi.org/10.1186/s12883-017-0952-9) PMID: 28870152
55. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(1):2-8. DOI: [10.1177/1352458508096684](https://doi.org/10.1177/1352458508096684) PMID: 18805842
56. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med*. 2010;33(3):219-27. DOI: [10.1007/s10865-010-9247-y](https://doi.org/10.1007/s10865-010-9247-y) PMID: 20127401
57. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M; North American Research Committee on Multiple Sclerosis. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):100. DOI: [10.1186/1477-7525-6-100](https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-100) PMID: 19014588
58. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1997;54(5):531-3. DOI: [10.1001/archneur.1997.00550170015009](https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550170015009) PMID: 9152109
59. Clerico M, Barbero P, Contessa G, Ferrero C, Durelli L. Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching. *J Neurol Sci*. 2007;259(1-2):104-8. DOI: [10.1016/j.jns.2006.05.075](https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.075) PMID: 17376486
60. Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Johnsen GB, Wehus R, Lund C, et al. Stoppers and non-starters of disease-modifying treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(2):133-40. DOI: [10.1111/j.1600-0404.2012.01708.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01708.x) PMID: 22924678
61. Becker MH. The health-belief model and personal health behavior. *Thorofare*: Charles B. Slack; 1974.
62. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler*. 2012;18(7):932-46. DOI: [10.1177/1352458511433302](https://doi.org/10.1177/1352458511433302) PMID: 22249762
63. Turner AP, Kivlahan DR, Sloan AP, Haselkorn JK. Predicting ongoing adherence to disease modifying therapies in multiple sclerosis: utility of the health beliefs model. *Mult Scler*. 2007;13(9):1146-52. DOI: [10.1177/1352458507078911](https://doi.org/10.1177/1352458507078911) PMID: 17967842
64. de Seze J, Borgel F, Brudon F. Patient perceptions of multiple sclerosis and its treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:263-73. PMID: 22536062
65. DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol*. 2004;23(2):207-18. DOI: [10.1037/0278-6133.23.2.207](https://doi.org/10.1037/0278-6133.23.2.207) PMID: 15008666
66. Colligan E, Metzler A, Tiryaki E. Shared decision-making in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(2):185-90. DOI: [10.1177/1352458516671204](https://doi.org/10.1177/1352458516671204) PMID: 27663871
67. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making—pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med*. 2012;366(9):780-1. DOI: [10.1056/NEJMp1109283](https://doi.org/10.1056/NEJMp1109283) PMID: 22375967
68. Wilson L, Loucks A, Bui C, Gipson G, Zhong L, Schwartzburg A, et al. Patient centered decision making: use of conjoint analysis to determine risk-benefit trade-offs for preference sensitive treatment choices. *J Neurol Sci*. 2014;344(1-2):80-7. DOI: [10.1016/j.jns.2014.06.030](https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.030) PMID: 25037284
69. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med*. 1997;44(5):681-92. DOI: [10.1016/S0277-9536\(96\)00221-3](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(96)00221-3) PMID: 9032835

70. Kasper J, Köpke S, Mühlhauser I, Nübling M, Heesen C. Informed shared decision making about immunotherapy for patients with multiple sclerosis (ISDIMS): a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1345-52. DOI: [10.1111/j.1468-1331.2008.02313.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02313.x) PMID: 19049552
71. Ziemssen T, Kurzeja A, Muresan B, Haas JS, Alexander J, Driessen MT. Real-world patient characteristics, treatment patterns and costs in relapsing multiple sclerosis patients treated with glatiramer acetate, dimethyl fumarate or teriflunomide in Germany. *Neurodegener Dis Manag*. 2022;12(2):93-107. DOI: [10.2217/nmt-2021-0031](https://doi.org/10.2217/nmt-2021-0031) PMID: 34931528
72. Freedman MS, Duquette P, Grand'Maison F, Lee L, Vorobeychik G, Lara N, et al. The clinical and cost impact of switching to fingolimod versus other first line injectable disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(5):767-76. DOI: [10.1080/03007995.2019.1565818](https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1565818) PMID: 30614288
73. Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:251-60. DOI: [10.2147/CEOR.S130334](https://doi.org/10.2147/CEOR.S130334) PMID: 28496344
74. Al-Sabbagh A, Bennet R, Kozma C, Dickson M, Meletiche D. Medication gaps in disease-modifying therapy for multiple sclerosis are associated with an increased risk of relapse: findings from a national managed care database. *J Neurol*. 2008;255:S79.
75. Jožef M, Locatelli I, Brecl Jakob G, Rot U, Kos M. Medication adherence and health outcomes in persons with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;72. DOI: [10.1016/j.msard.2023.104615](https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104615) PMID: 36933300
76. Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, Phillips AL, Stewart M, Meletiche DM. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J Med Econ*. 2012;15(3):601-9. DOI: [10.3111/13696998.2012.667027](https://doi.org/10.3111/13696998.2012.667027) PMID: 22376190
77. Cutrona SL, Choudhry NK, Stedman M, Servi A, Liberman JN, Brennan T, et al. Physician effectiveness in interventions to improve cardiovascular medication adherence: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2010;25(10):1090-6. DOI: [10.1007/s11606-010-1387-9](https://doi.org/10.1007/s11606-010-1387-9) PMID: 20464522
78. Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belío J, Fernández A, García-Campayo J, Pujol MM, et al. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011;45(1):39-48. DOI: [10.1345/aph.1P429](https://doi.org/10.1345/aph.1P429) PMID: 21205952
79. Conn VS, Ruppert TM, Chan KC, Dunbar-Jacob J, Pepper GA, De Geest S. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(1):145-60. DOI: [10.1185/03007995.2014.978939](https://doi.org/10.1185/03007995.2014.978939) PMID: 25333709
80. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9). DOI: [10.1002/14651858.CD005025.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005025.pub3) PMID: 21901694
81. Schedlbauer A, Schroeder K, Fahey T. How can adherence to lipid-lowering medication be improved? A systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*. 2007;24(4):380-7. DOI: [10.1093/fampra/cmm030](https://doi.org/10.1093/fampra/cmm030) PMID: 17630270
82. Gwady-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health*. 2013;16(5):863-71. DOI: [10.1016/j.jval.2013.03.1631](https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.03.1631) PMID: 23947982
83. Shellmer DA, Zelikovsky N. The challenges of using medication event monitoring technology with pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2007;11(4):422-8. DOI: [10.1111/j.1399-3046.2007.00681.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00681.x) PMID: 17493224
84. Cafazzo JA, Casselman M, Hamming N, Katzman DK, Palmert MR. Design of an mHealth app for the self-management of adolescent type 1 diabetes: a pilot study. *J Med Internet Res*. 2012;14(3). DOI: [10.2196/jmir.2058](https://doi.org/10.2196/jmir.2058) PMID: 22564332
85. Ward-Abel N, Mutch K, Huseyin H. Demonstrating that multiple sclerosis specialist nurses make a difference to patient care. *Br J Neurosci Nurs*. 2010;6(7):319-24. DOI: [10.12968/bjnn.2010.6.7.79225](https://doi.org/10.12968/bjnn.2010.6.7.79225)
86. Stockl KM, Shin JS, Gong S, Harada AS, Solow BK, Lew HC. Improving patient self-management of multiple sclerosis through a disease therapy management program. *Am J Manag Care*. 2010;16(2):139-44. PMID: 20148619
87. Tan H, Yu J, Tabby D, Devries A, Singer J. Clinical and economic impact of a specialty care management program among patients with multiple sclerosis: a cohort study. *Mult Scler*. 2010;16(8):956-63. DOI: [10.1177/1352458510373487](https://doi.org/10.1177/1352458510373487) PMID: 20595246
88. Berger BA, Liang H, Hudmon KS. Evaluation of software-based telephone counseling to enhance medication persistency among patients with multiple sclerosis. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)*. 2005;45(4):466-72. DOI: [10.1331/1544345054475469](https://doi.org/10.1331/1544345054475469) PMID: 16128502
89. Devonshire V, Feinstein A, Enciu C. MEASURE: a multi-centre, single-arm, observational, 96 week, Phase IV study to evaluate treatment adherence when using RebiSmart for self-injection of subcutaneous interferon-beta 1a in multi-dose cartridges in subjects with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258:S265-6.
90. Lugaresi A, Florio C, Brescia-Morra V, Cottone S, Bellantonio P, Clerico M, et al.; BRIDGE study group. Patient adherence to and tolerability of self-administered interferon β -1a using an electronic autoinjection device: a multicentre, open-label, phase IV study. *BMC Neurol*. 2012;12(1):7. DOI: [10.1186/1471-2377-12-7](https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-7) PMID: 22390218
91. Limmroth V, Hechenbichler K, Müller C, Schürks M. Assessment of Medication Adherence Using a Medical App Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Interferon Beta-1b: Pilot Digital Observational Study (PROmyBETAapp). *J Med Internet Res*. 2019;21(7). DOI: [10.2196/14373](https://doi.org/10.2196/14373) PMID: 31359863