

Multipl Skleroz Hastalarında Hastalık Modifiye Edici Tedavilere Uyumu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Emine Rabia KOÇ, Furkan SARIDAŞ, Ömer Faruk TURAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Multipl skleroz, dünya çapında yaklaşık 2,3 milyon insanı etkileyen, en sık genç yetişkinlerde görülen, edinilmiş sakatlığa yol açan nörolojik bir hastalıktır. MS kronik bir hastalık olduğundan hastaların uzun süreli tedavi kullanması gerekmektedir. Hastaların tedaviye uyumu hastalığın seyrini ve uzun dönem prognozu etkilediğinden öncelikli olarak dikkate alınması gereken bir konudur. Tedavi uyumunu etkileyen birçok faktör vardır. Olumsuz faktörlerin tespiti ve düzeltilmesi tedavi etkinliği ve güvenilirlik sonuçlarını ve hastalık sonlanımını etkiler. Bu çalışmada MS polikliniğinde takip edilen hastaların hastalık modifiye edici tedavilere uyumuna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmaya 209 MS hastası dahil edildi ve hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, eğitim düzeyi, geliri, ilaç kullanımı ve ilaç uygulanma şekli kaydedildi. MS hastalarına Morisky İlaç Uyum Ölçeği-8 (MMAS-8) uygulandı. Ortalama MMAS-8 puanı $6,05 \pm 1,94$ idi. Tedavi uyumu %31 düşük ($n=66$), %36,4 orta ($n=76$) ve %32,1 yüksek ($n=67$) idi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, gelir düzeyi, hastalığı değiştirici tedaviler, bu tedavilerin türü ve uygulanma şekline göre tedaviye uyum açısından farklılık saptanmadı ($p= 0,074, 0,070, 0,600, 0,976, 0,940, 0,356, 0,249, 0,053, 0,701$). Çalışmamızda MS hastalarında yaş, eğitim düzeyi, hastalık süresi, tedavi seçeneği veya uygulama şeklinin hastalık değiştirici tedaviye uyumu etkilemediği görüldü. Çalışma sonuçlarımız MS hastalarında ilaç uyumunu etkileyen farklı faktörlerin açıklanması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz. Hastalık modifiye edici tedavi. İlaç uyumu.

Evaluation of Factors Affecting Compliance With Disease-Modifying Treatments in Multiple Sclerosis Patients

ABSTRACT

Multiple sclerosis is an acquired disabling neurological disease that affects approximately 2.3 million people worldwide, most commonly in young adults. Since MS is a chronic disease, patients need to use long-term treatment. Patients' compliance with treatment is an issue that should be taken into consideration as a priority since it affects the course of the disease and long-term prognosis. Many factors affect treatment compliance. Identifying and correcting adverse factors affects treatment efficacy, safety, and disease outcomes. In this study, we aimed to evaluate the factors affecting the compliance of patients followed in an MS clinic to disease-modifying treatments. 209 MS patients were included in the study, and their age, gender, disease durations, education level, income, medication usage, and the administered way were recorded. The Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8) was applied to the patients with MS. The mean MMAS-8 score was 6.05 ± 1.94 . Treatment compliance was 31% low ($n=66$), 36.4% moderate ($n=76$), and 32.1% high ($n=67$). No difference was detected in terms of treatment compliance according to age, gender, disease duration, income level, disease-modifying treatments, and the type and administration way of these treatments ($p= 0.074, 0.070, 0.600, 0.976, 0.940, 0.356, 0.249, 0.053, 0.701$, respectively). In our study, age, education level, disease duration, treatment option, or route of administration did not affect compliance with disease-modifying treatment in MS patients. Our study results indicate that different factors affecting medication adherence in MS patients need to be explained.

Keywords: Multiple sclerosis. Disease-modifying therapy. Medication adherence.

Geliş Tarihi: 21.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 26.Ocak.2024

Emine Rabia KOÇ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0505 502 59 15
E-posta: erabiakoc@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Emine Rabia KOÇ: 0000-0002-0264-7284
Furkan SARIDAŞ: 0000-0001-5945-2317
Ömer Faruk TURAN: 0000-0002-2092-0504

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemini etkileyen öncelikle demiyelinizasyon ile karakterize ancak aynı zamanda akson kaybının da olduğu nörodejeneratif bir hastalıktır¹. Günümüzde kullanılan hastalık modifiye edici tedaviler (HMT'ler) hastalığın seyrini değiştirmiştir. Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi, MS'in yönetimi de hastanın HMT uyumu nedeniyle birtakım zorluklar içermektedir. Tedaviye zayıf uyum, HMT'lerin etkinliğini, yan etki yaşama olasılığını ve hastalığın prognozunu etkileyebilecek en önemli olumsuz faktörlerden biridir². MS hastalarında HMT'ye uyumun önünde birçok engel olsa da özellikle enjeksiyon tedavileri ile ilişkili korku, ilaçların etkinliği ile endişeler ve ilaçlarla ilgili olası

yan etkiler önceki çalışmalarda en yaygın sorunlar olarak belirlenmiştir³. Biz de çalışmamızda, MS hastalarının hastalık modifiye edici tedavilere uyumuna etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi ve Verilerin İşlenmesi

Demiyelinizan Hastalıklar Polikliniği'mizde 01.01.2022 - 01.06.2023 tarihleri arasında takip ettiğimiz toplam 209 Multipl Skleroz tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik verileri ve klinik özellikleri demiyelinizan hastalıklar konusunda deneyimli iki ayrı nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilerek kaydedildi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm hastaların; yaşları, hastalık ortalama süreleri, kullandıkları ilaçlar ve ilaçların uygulanma yolları, eğitim düzeyleri, gelir düzeyleri kaydedildi ve hastalara Morisky İlaç Uyum Ölçeği-8 (MMAS-8) uygulandı⁴. Kullanılan HMT'lere göre infüzyon tedavisi, enjektabl tedaviler ve oral tedaviler üç ayrı grupta, aralıklı tedavi ile uzun süreli modifikasyon beklentisi olan kladribin (toplam dört doz tedavi ile 4 yıllık modifikasyon etkisi) ve alemtuzumab (toplam 2 doz tedavi protokolü ile 5 yıllık modifikasyon etkisi) tedavisi alan hastalar ile diğer tedavileri alan hastalar arasında ve son olarak kladribin ve diğer oral tedaviler arasında karşılaştırma yapıldı.

Morisky ilaç uyum ölçeği (MMAS) ilk olarak Morisky ve ark. tarafından geliştirilmiş ve hipertansiyonlu hastalarda ilaç uyumunu değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu ölçek, artık diğer kronik hastalık gruplarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. MMAS ölçeği 8 sorudan oluşur ve ölçekten alınan toplam puan 0 ile 8 puan arasında değişmektedir; 8 puan yüksek uyumu, 7 veya 6 puan orta uyumu, <6 ise düşük uyumu yansıtır⁵. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hacıhasanoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır⁴.

İstatistiksel analiz

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sonuçlar ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans ve % olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen veriler için veriler Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni testi kullanıldı. Eşleştirilmiş veriler Wilcoxon işaretli sıralama testi kullanılarak analiz edildi. Tekrarlanan ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılması, başlangıç ölçümüne göre % değişim değeri (yüzde değişim=(son ölçüm - ilk ölçüm)/ilk ölçüm) hesaplanarak yapıldı. Kategorik değişkenler gruplar arası Pearson ki-kare testi ve Fisher kesin testi

kullanılarak karşılaştırıldı. P<0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS ver.28.0 (IBM Corp. Yayınlandı 2021. IBM SPSS İstatistikleri for Windows, Sürüm 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ile gerçekleştirildi.

Demografik veriler ve kullandıkları HMT'lere göre uygulanan MMAS-8 skorları arasında gruplar arasındaki farklılıklar tespit edilerek tedavi uyumunu etkileyen faktörler değerlendirildi. Kullanılan HMT'lere göre infüzyon tedavisi, enjektabl tedaviler ve oral tedaviler üç ayrı grupta, aralıklı tedavi ile uzun süreli modifikasyon beklentisi olan kladribin (toplam dört doz tedavi ile 4 yıllık modifikasyon etkisi) ve alemtuzumab (toplam 2 doz tedavi protokolü ile 5 yıllık modifikasyon etkisi) tedavisi alan hastalar ile diğer tedavileri alan hastalar arasında ve son olarak kladribin ve diğer oral tedaviler arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular

150 kadın 59 erkek olmak üzere çalışmaya toplam 209 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 39.74±10,76 (19-66), hastalık süresi ortalama 8.52±6.83 yıl (0-35) idi. HMT olarak hastaların %23.9'u (n=50) enjeksiyon veya infüzyon, %76.1'i (n=159) ise oral tedavi almaktaydı. Hastaların %10.5'i düşük (n=22), %78.5'i orta (n=164) ve %11'i yüksek gelir (n=23) düzeyine sahipti. Hastaların MMAS-8 ortalama puanı 6.05±1.94'tü. Tedavi uyumu %31 düşük (n=66), %36.4 orta (n=76) ve %32.1 yüksekti(n=67) (Tablo I). Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, gelir düzeyi, kullanılan hastalık modifiye edici tedaviler ve bu tedavilerin türüne ve uygulama şekline göre tedavi uyumu açısından fark saptanmadı (sırasıyla; p= 0.074, 0.070, 0.600, 0.976, 0.940, 0.356, 0.249, 0.053, 0.701), (Tablo II).

Tablo I. MS hasta popülasyonunun tanımlayıcı özellikleri

Değişken	N (%)	Mean (SD)
Yaş		39.74±10.76
Kadın	150 (71.7)	
Hastalık Süresi		8.52±6.83
Aylık Gelir		
Düşük < 10.000 TL	22 (10.5)	
Orta 10.000-30.000 TL	164 (78.5)	
Normal >30.000 TL	23 (11)	
Hastalık Süresi		8.52±6.83
MMAS-8 ortalama puanı		6.05±1.94
Tedavi Uyumu		
Düşük	66 (31)	
Orta	76 (36.4)	
Yüksek	67 (32.1)	
HMT türü		
Enjeksiyon veya infüzyon	50 (23.9)	
Oral	159 (76.1)	

MS Hastalarında Tedaviye Etki Eden Faktörler

Tablo II. MS hastalarının demografik özellikleri ve kullandıkları HMT'ler ile ilaç uyumu arasındaki ilişki

	Tedavi Uyumu - P (MMAS-8 Düşük/Orta/Yüksek)
Yaş	0.074
Cinsiyet	0.070
Hastalık Süresi	0.600
Gelir Düzeyi	0.976
Tüm HMT'ler	0.940
Enjektabl/İnfüzyon – Oral Tedaviler	0.356
Enjektabl – İnfüzyon – Oral Tedaviler	0.249
KLD – Diğer Oral Tedaviler	0.053
KLD & ALZ – Diğer Tedaviler	0.701

Tartışma ve Sonuç

Son yıllarda MS'in tedavisine yönelik yeni oral ve infüzyon HMT'ler geliştirildikçe, bu tedavilere uyumu ve kalıcılığı etkileyebilecek nedenlerin anlaşılması giderek daha önemli hale gelmiştir. Literatürde tedavi uyumu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda tedavi uyumunu etkileyebilecek faktörler başlıca hastalar ile ilgili faktörler, hastalık ile ilişkili faktörler, ilaçlar ile ilgili faktörler, sağlık bakım faktörleri ve maliyet ile ilgili faktörler olarak gruplanabilir. Hasta özelliklerinden erkek cinsiyet, ileri yaş, medeni durumun bekar olması ve orta veya yüksek gelir düzeyi tedaviye uyumu olumlu etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir⁶⁻⁸. Diğer taraftan hastalığın süresi uzadıkça, şiddeti arttıkça, komorbiditeler çoğaldıkça ve dolayısı ile ilaç kullanım miktarı arttıkça uyumun azaldığı vurgulanmıştır⁷. Medikasyon uygulama yolu değerlendirildiğinde ise özellikle sık enjeksiyon uygulamaları, kullanılan tedavide yan etki gelişmesi ve gözetim altında sağlık kuruluşunda uygulanması gereken infüzyon tedavileri tedavi uyumunu olumsuz etkileyen faktörlerden olabileceği belirtilmiştir. Bunların dışında hastanın hastalığı ile ilgili bilgi edinmesinde zorlanması, güven duygusunun sarsılması, kendisine tedavi tercihi sunulmaması ve butercihleri sonradan öğrenmesi özetle hasta ile işbirlikçi bir yaklaşım içinde tedaviye başlanmaması da uyumu olumsuz etkiler. Ayrıca hastanın gelir durumu veya sağlık hizmeti sağlayıcısı otoritenin değişken kısıtlamaları da başka olumsuz faktörlerdendir.

Ben-Zacharia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri yaş ve daha önce HMT kullanımı artan uyum ve/veya devamlılık ile ilişkilendirilmiştir. Atak sayısının ve şiddetinin artması tedaviye uyumun artmasıyla ilişkilendirilmiştir⁹.

Yukarıda belirttiğimiz bütün bu faktörlerden bağımsız olarak hastaların kendilerine özgü kişilik özelliklerinin olduğu da unutulmamalıdır. Kişilerin bu yönlerini tanımak, MS'li hastalarda tedaviye bağlılığı teşvik etmek için daha bireyselleştirilmiş stratejiler geliştirmemize imkan verir. Yapılan bir çalışmada, 332 hastanın %77,1'ine DMT önerilmiş ve %31,3'ü bu tavsiyeye uymamıştır. Hastaların tedaviye başlamamasının nedenlerine bakıldığında kişisel tercihin %46,2 oranı ile ilk sırada yer aldığı belirtilmiştir. Medikal tedaviden ziyade daha muhafazakar bir yaklaşım kullanmak isteme %22,5 ve tamamlayıcı tıbbi yaklaşımlara yönelme %18,8 olarak vurgulanmıştır. Tedaviye başlanan hastaların takibinde uyumsuzluk değerlendirildiğinde ise en sık tedavinin oluşturduğu yan etkiler (%61,8) ve kişisel tercih (%19,0) ön plana çıkmaktadır. Ayrıca tanıda gecikmenin tedavi uyumu ile ters ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Aşırı muhafazakar yaklaşımlar ve alternatif tıpa yönelimin altta yatan nedenlerine bakıldığında ise kendi hastalıklarına bakış açıları önemli rol oynamaktadır¹⁰. Biz çalışmamızda literatürde belirtilen olumsuz faktörleri saptamadık.

Tüm bu veriler ışığında çalışmamızı değerlendirdiğimizde MS hastalarının tedavi uyumunun diğer hastalıklara göre görece biraz daha iyi olduğunu söyleyebiliriz (MMAS-8: 6.05). Bunun nedeni MS'li bireylerin hastalık ve tedavi yararı ile ilgili algılarından kaynaklanabilir. Bu nedenle MS hastalarında tedaviye uyumu değerlendirmek için hastaların hastalık algısını da değerlendirmek ilaç uyumunu etkileyen faktörlerin açıklanmasına katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamız ile MS hastalarında hastalık modifiye edici tedaviye uyumda, yaşın, eğitim düzeyinin, hastalık süresinin, tedavi seçeneğinin ya da uygulama yolunun etkisinin olmadığı; tedaviye uyumu etkileyen çok daha başka sebeplerin açıklanması gerektiğini ortaya koymuştur.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 23 Kasım 2022
Karar No: 2022-18/25

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: E.R.K., F.S., Ö.F.T.; Veri toplama ve işleme: E.R.K., F.S., Ö.F.T.; Analiz ve verilerin yorumlanması: E.R.K., F.S., Ö.F.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.R.K., F.S., Ö.F.T.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. 2019;26:27-40.

2. Burkhard A, Toliver J, Rascati K. Association between multiple sclerosis disease severity and adherence to disease-modifying therapies. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27:915-923.
3. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med.* 2008;10:225.
4. Hacıhasanoğlu Aşlar R, Gözüm S, Çapık C, Morisky DE. Reliability and validity of the Turkish form of the eight-item Morisky medication adherence scale in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14:692-700.
5. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:348-54.
6. Koltuniuk A, Chojdak-Lukasiewicz J. Adherence to Therapy in Patients with Multiple Sclerosis-Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:2203.
7. Bustos K, Navarra J, Godoy M, González M. Personality styles and adherence to treatment in adult patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Apr;60:103699.
8. Minden S, Hoaglin D, Jureidini S, et al. Disease-modifying agents in the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *Mult Scler.* 2008;14:640–655.
9. Ben-Zacharia AB, Walker B, Ross AP, Tornatore C, Edwards NC, Lipman Y, Phillips AL. Factors Associated With Disease-Modifying Therapy Adherence and Persistence in Multiple Sclerosis: A Scoping Literature Review. *Int J MS Care.* 2023;25(5):188-195.
10. Stratos K, McGarragle K, Thistle J, Vyas MV, Lee L. Non-compliance with disease modifying therapies in patients with Multiple Sclerosis: A qualitative analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jun;41:102016.