



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**Διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των
ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση στις ενέσιμες
Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες**

Έλενα Κκολού

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Χριστάλλα Πιθαρά

Ιούλιος 2013

Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου
Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης

**Διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών με
Πολλαπλή Σκλήρυνση στις ενέσιμες Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες**

Έλενα Κκολού

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Χριστάλλα Πιθαρά

Ιούλιος, 2013

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	vi
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	vii
SUMMARY.....	viii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	ix
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	xi
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	xiii
Κεφάλαιο Πρώτο – Εισαγωγή.....	1
1.1 Εισαγωγή.....	1
1.2 Καταγραφή προβλήματος.....	4
1.3 Σημασία και αναγκαιότητα της μελέτης.....	5
1.4 Σκοποί και στόχοι.....	6
Κεφάλαιο Δεύτερο – Βιβλιογραφική ανασκόπηση.....	8
2.1 Πολλαπλή Σκλήρυνση.....	8
2.1.1 Ιστορία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	8
2.1.2 Περιγραφή της νόσου.....	9
2.1.3 Επιδημιολογία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	10
2.1.4 Μορφές Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	13
2.2 Φαρμακολογική Αντιμετώπιση Πολλαπλής Σκλήρυνσης.....	15
2.2.1 Μηχανισμός δράσης Ανοσοτροποποιητικών Θεραπειών.....	17
2.3 Συμμόρφωση.....	19
2.3.1 Εισαγωγή.....	19
2.3.2 Ορισμοί συμμόρφωσης.....	19
2.3.3 Μορφές μη συμμόρφωσης.....	20
2.4 Μέθοδοι Υπολογισμού της Συμμόρφωσης.....	20
2.5 Συμμόρφωση στις χρόνιες παθήσεις.....	23

2.5.1 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση	24
2.5.2 Συνέπειες μη-συμμόρφωσης.....	27
2.6 Συμμόρφωση στην Πολλαπλή Σκλήρυνση	29
2.6.1 Ποσοστά συμμόρφωσης στις Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες	30
2.6.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στις ενέσιμες Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες	30
2.6.3 Συνέπειες	34
2.7 Κυπριακή πραγματικότητα	35
Κεφάλαιο Τρίτο-Μεθοδολογία	37
3.1 Σκοπός - Στόχοι	37
3.2 Ερευνητικά ερωτήματα	37
3.3 Σχεδιασμός.....	38
3.4 Πληθυσμός – Δείγμα	39
3.4.1 Πληθυσμός	39
3.4.2 Κριτήρια ένταξης.....	39
3.5 Μέθοδος συλλογής δεδομένων.....	40
3.5.1 Δείκτες μέτρησης.....	40
3.5.1.1 Δημογραφικές πληροφορίες.....	40
3.5.1.2 Κλίμακα αξιολόγησης των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση στις ενέσιμες Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες (Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire -MS-TAQ)	40
3.5.1.3 Hospital anxiety and depression scale (HADS)	44
3.5.1.4 Υπολογισμός συμμόρφωσης στη θεραπεία.....	45
3.5.2 Διαδικασία	46
3.6 Ηθικές Προεκτάσεις	48
3.7 Ανάλυση αποτελεσμάτων	49
3.8 Διαπίστευση εργαλείου μέτρησης	49
Κεφάλαιο τέταρτο – Αποτελέσματα.....	52
4.1 Συμμετέχοντες	52

4.2 Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων	53
4.2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά	53
4.2.2 Χαρακτηριστικά ασθενών που άπτονται της χορηγούμενης θεραπείας.....	56
4.2.3 Εμπόδια, δυσκολίες και περιορισμοί στη χορήγηση της θεραπείας	60
4.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες θεραπείας.....	63
4.2.5 Στρατηγικές αντιμετώπισης ανεπιθύμητων ενεργειών.....	64
4.2.6 Ψυχολογικοί Παράγοντες.....	65
4.3 Συμμόρφωση	69
4.5 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση	75
Κεφάλαιο 5 – Συζήτηση	79
5.1 Συζήτηση	79
5.2 Περιορισμοί της μελέτης	90
5.3 Προτεινόμενο Πρόγραμμα προαγωγής της συμμόρφωσης – Ο ρόλος του φαρμακοποιού	91
5.4 Συμπεράσματα.....	93
5.5 Εισηγήσεις για μελλοντικές μελέτες	95
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	98
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	104
Παράρτημα Α: Ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση στις ενέσιμες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες.....	105
Παράρτημα Β: Multiple Sclerosis Treatment Experience Questionnaire (MSTEQ)	111
Παράρτημα Γ: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	117
Παράρτημα Δ: Νοσοκομειακή Μέτρηση Άγχους και Κατάθλιψης.....	119
Παράρτημα Ε: Έντυπο ενημέρωσης γιατρού.....	125
Παράρτημα Ζ: Έντυπο ενημέρωσης ασθενούς	128
Παράρτημα Η: Έντυπο συγκατάθεσης.....	130
Παράρτημα Θ: Απόφαση Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου	132
Παράρτημα Ι: Απόφαση Γραφείου Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα	134

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου Δρ Χριστάλλα Πιθαρά για το ειλικρινές της ενδιαφέρον και την πρακτική της υποστήριξη σε κάθε βήμα κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής μου. Στον στατιστικολόγο Σάββα Ζαννέτο για την εισαγωγή μου στο θαυμαστό κόσμο της στατιστικής ανάλυσης.

Στο Διευθυντή της Νευρολογικής Κλινικής Δρ Θεόδωρο Κυριακίδη για την παροχή άδειας για πραγματοποίηση της έρευνας στα εξωτερικά Ιατρεία του Ινστιτούτου Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου. Σε όλους τους νευρολόγους του ΙΝΓΚ για την βοήθεια τους στη διεξαγωγή της μελέτης. Στον Δρ Μάριο Παντζαρή ιδιαίτερα για τις ατέρμονες συμβουλές, παραινέσεις και παρατηρήσεις του με σκοπό τη βελτιστοποίηση του ερευνητικού αποτελέσματος, την πρόθυμη μεταβίβαση των γνώσεων του και την πολύτιμη συμβολή του στη συλλογή των ερευνητικών δεδομένων.

Σε όλους του Νευρολόγους της Κύπρου που μου εμπιστεύτηκαν για λίγο τους ασθενείς τους. Στον Δρ Μιχάλη Πρωτοπαπά ιδιαίτερα για την ενεργό συμμετοχή του στη συλλογή των ερευνητικών δεδομένων.

Στους συναδέλφους μου στο ΙΝΓΚ: Τις επιστημονικούς γραμματείς Χριστίνα Χατζηγιάννη και Έλενα Πολυκάρπου για τον ηράκλειο άθλο της επεξεργασίας και επιμέλειας της διατριβής μου. Την επιδημιολόγο Δρ Χριστιάνα Δημητρίου για τη βοήθεια της στην εκμάθηση του στατιστικού προγράμματος SPSS και τον γενετιστή Ανδρέα Χ'Σάββα που μου τη σύστησε και μου την 'δάνεισε' για λίγες πολύτιμες ώρες. Τον προγραμματιστή Άριστο Αριστοδήμου για την κατασκευή του προγράμματος που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της συμμόρφωσης. Τη γραμματέα της κλινικής Μαρία Συμεού και την κόρη της ψυχολόγο Joanna Symeou για τη βοήθεια τους στις εμπρός-πίσω μεταφράσεις του εργαλείου μέτρησης. Τη συνάδερφο φαρμακοποιό Άντρη Πλουτάρχου για τη βοήθεια της στη συλλογή των δεδομένων και την υπομονή της κατά το διάστημα διεξαγωγής της μελέτης.

Στο Διευθυντή των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών Κον Αρτούρο Ισσέγιεκ και τη συνάδερφο Χριστιάνα Κοντεμενιάτου για την διάθεση πληροφοριών που αφορούν τη χρήση των ΑΤΘ στην Κύπρο. Στους συναδέλφους όλων των νοσοκομείων της Κύπρου για την πρόθυμη και άμεση παροχή πολύτιμων στοιχείων διαθέσιμων μόνο στα κατά τόπους φαρμακεία.

Σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς με ΠΣ που μου εμπιστεύτηκαν προσωπικές τους πληροφορίες και μοιράστηκαν μαζί μου τις ανησυχίες και τους προβληματισμούς τους. Εύχομαι η μελέτη αυτή να αποτελέσει ένα έστω μικρό λιθαράκι στη βελτίωση της υγείας τους και της ποιότητας ζωής τους.

Τέλος, στο χώρο που εργάζομαι, το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, του οποίου οι αρχές (Αριστεία, Καινοτομία, Επαγγελματισμός, Κοινωνική Προσφορά, Ομαδικότητα) με παροτρύνουν συνεχώς για επίτευξη περισσότερων και μεγαλύτερων στόχων!

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια εκφυλιστική νόσος από την οποία πάσχουν περίπου 2000 άτομα στην Κύπρο. Χαρακτηρίζεται από σταδιακή επιδείνωση της αναπηρίας και συνακόλουθο κοινωνικό κόστος. Παρότι δεν έχει μέχρι σήμερα βρεθεί οριστική θεραπεία της νόσου, οι ενέσιμες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες (ΑΤΘ) όπως είναι οι βήτα-ιντερφερόνες και η οξική γλατιραμέρη έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη συχνότητα και σοβαρότητα των υποτροπών της νόσου και επιβραδύνουν την έλευση της αναπηρίας. Πρόκληση για την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος αποτελεί η συμμόρφωση των ασθενών στις οδηγίες χορήγησης της θεραπείας τους.

Σκοπός: Η διερεύνηση του ποσοστού συμμόρφωσης των Κύπριων ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ στις ενέσιμες ΑΤΘ και η ταυτοποίηση των παραγόντων που την επηρεάζουν.

Μεθοδολογία: Δείγμα 228 από σύνολο 396 ασθενών με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα ΠΣ που λαμβάνουν ΑΤΘ προσκλήθηκε να συμμετέχει στη μελέτη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν στην ομάδα χαμηλής συμμόρφωσης με λόγο κατοχής φαρμάκου (MPR) μικρότερο του 85% για τους τελευταίους 6 μήνες προ της έναρξης της μελέτης σύμφωνα με τις εκδόσεις των φαρμακείων, και στην ομάδα υψηλής συμμόρφωσης με MPR μεγαλύτερο του 85%. Οι πιθανοί παράγοντες επηρεασμού της συμμόρφωσης προήλθαν από δημογραφικές ερωτήσεις, από το ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης ασθενών στις ενέσιμες ΑΤΘ MS-TAQ και από τη νοσοκομειακή κλίμακα μέτρησης άγχους και κατάθλιψης HADS. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του στατιστικού πακέτου κοινωνικών επιστημών SPSS.

Αποτελέσματα: 200 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη (ποσοστό ανταπόκρισης 88,6%). Ποσοστό 69,5% των ασθενών είχε MPR>85%. Η συμμόρφωση φάνηκε να επηρεάζεται από το άγχος και την κατάθλιψη στη σκέψη χορήγησης της θεραπείας, την παρεμβολή της θεραπείας στις δραστηριότητες του ασθενή, τη δυσκολία χορήγησης της θεραπείας, το φόβο για τις βελόνες, την κούραση από τη θεραπεία και την απροθυμία για χορήγηση της θεραπείας.

Συμπεράσματα: Οι κλίμακες MS-TAQ και HADS αποδείχθηκαν εύχρηστα και αποτελεσματικά εργαλεία στη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στις ΑΤΘ. Εξατομικευμένες δράσεις στην κατεύθυνση των παραγόντων αυτών θα θέσουν τα θεμέλια για προαγωγή της συμμόρφωσης και, συνεπώς, της βελτιστοποίησης του θεραπευτικού αποτελέσματος.

SUMMARY

Background: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease affecting about 2000 people in Cyprus and is characterized by increasing patient disability and burden on society. While there is no cure for MS, pharmaceutical treatments can limit the frequency and severity of relapses and slow disease progression. One such class of agents used to treat MS are the disease-modifying treatments (DMT) beta interferons and Glatiramer Acetate. Since patients must take these injectable medications regularly to achieve optimal clinical outcomes, compliance to therapy becomes an important challenge that must be addressed to maximize benefits of therapy.

Aim: The aim of this study was to use a self-report questionnaire to quantify compliance to DMTs and explore factors affecting compliance amongst patients with Relapsing-Remitting MS.

Methods: A sample of 228 patients was drawn from the Cyprus MS patient population (n=396). Subjects were separated into two groups (compliant and non-compliant patients) based on a measure of medication possession ratio (MPR) as calculated by pharmacy prescriptions. Compliance was defined as $MPR > 85\%$ for a period of 6 months before study initiation. Key outcome variables included factors affecting compliance as defined by a demographic questionnaire, the multiple sclerosis treatment adherence questionnaire (MS-TAQ) and the hospital anxiety and depression scale (HADS). Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS).

Results: A total of 200 patients participated in the study. Response rate was 88,6%. In the 6 months before study initiation, the mean MPR was 88,5%. 69,5% of our patients were considered compliant (i.e. had an $MPR > 85\%$). The most common reasons for non-compliance were feeling anxious, depressed or nervous about taking the medication, not wanting the medication to interfere with other activities, being tired of taking or not wanting to take medication, difficulty in taking the medication according to physicians instructions and fear of needles.

Conclusions: Identifying factors affecting compliance of MS patients to injectable DMTs is the first step in optimizing compliance and maximizing the effect of therapy. MS-TAQ and HADS scales proved to be simple and effective methods for identifying the barriers to compliance which may then be targeted through personalized interventions.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Συνηθέστερες μορφές μη-συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή	20
Πίνακας 2: Κατά φύλο κατανομή του δείγματος	53
Πίνακας 3: Κατά ηλικία κατανομή του δείγματος	53
Πίνακας 4: Κατά εκπαίδευση κατανομή του δείγματος	54
Πίνακας 5: Κατά απασχόληση κατανομή του δείγματος	55
Πίνακας 6: Κατά Ετήσιο Εισόδημα Νοικοκυριού κατανομή του δείγματος	55
Πίνακας 7: Κατά Οικογενειακή Κατάσταση κατανομή του δείγματος.....	56
Πίνακας 8: Κατά θεραπεία κατανομή του δείγματος.....	57
Πίνακας 9: Χρήση προηγούμενης ΑΤΘ.....	57
Πίνακας 10: Κατανομή του δείγματος κατά χρήση προηγούμενων ΑΤΘ	57
Πίνακας 11: Κατανομή του δείγματος κατά διάρκεια θεραπείας.....	58
Πίνακας 12: Κατανομή του δείγματος κατά χρήση αυτόματου εγχυτή για τη χορήγηση της θεραπείας.....	59
Πίνακας 13: Κατανομή δείγματος κατά ανάγκη βοήθειας από άλλο πρόσωπο στη χορήγηση της θεραπείας.....	60
Πίνακας 14: Εμπόδια, δυσκολίες και περιορισμοί στη χορήγηση της θεραπείας.....	61
Πίνακας 15: Κατανομή δείγματος κατά βαθμό δυσκολίας στη χορήγηση της θεραπείας σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες.....	62
Πίνακας 16: Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των ΑΤΘ	63
Πίνακας 17: Συχνότερες στρατηγικές αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών των ΑΤΘ.....	64
Πίνακας 18: Κατανομή δείγματος κατά ικανοποίηση από τη θεραπεία	65
Πίνακας 19: Κατανομή δείγματος ανάλογα με τις προσδοκίες από τη θεραπεία	66
Πίνακας 20: Κατανομή δείγματος ανάλογα με τις προσλήψεις και πεποιθήσεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας	67
Πίνακας 21: Αποτελέσματα νοσοκομειακής κλίμακας άγχους και κατάθλιψης.....	68
Πίνακας 22: Κατανομή δείγματος κατά γνώση θεραπευτικού σχήματος	70

Πίνακας 23: Συμμόρφωση ανά θεραπεία βάση της αυτό-αξιολόγησης για τις τελευταίες 4 εβδομάδες	71
Πίνακας 24: Συμμόρφωση ανά θεραπεία βάσει της μεθόδου MPR για τους τελευταίους 6 μήνες ..	72
Πίνακας 25: Κατανομή ασθενών κατά συμμόρφωση στη θεραπεία.....	74
Πίνακας 26: Χορηγούμενη θεραπεία.....	75
Πίνακας 27: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού σκορ της διάστασης ‘εμπόδια, δυσκολίες και περιορισμοί που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία’	76

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Απομυελίνωση παρατηρούμενη σε νευρικά κύτταρα ατόμων με ΠΣ	9
Εικόνα 2: Παγκόσμιος Χάρτης Επιπολασμού Πολλαπλής Σκλήρυνσης	10
Εικόνα 3: Επιπολασμός Πολλαπλής Σκλήρυνσης στην Ευρώπη.....	11
Εικόνα 4: Επιπολασμός Πολλαπλής Σκλήρυνσης στην Ευρώπη.....	11
Εικόνα 5: Μορφές και Πορεία Πολλαπλής Σκλήρυνσης	14
Εικόνα 6: Συμπτωματική Αντιμετώπιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης	16
Εικόνα 7: Κατανομή ηλικίας έναρξης της ΠΣ στην Κύπρο	35
Εικόνα 8: Κατά φύλο κατανομή του δείγματος	53
Εικόνα 9: Κατά ηλικία κατανομή του δείγματος	53
Εικόνα 10: Κατά εκπαίδευση κατανομή του δείγματος	54
Εικόνα 11: Κατά απασχόληση κατανομή του δείγματος	55
Εικόνα 12: Κατά Ετήσιο Εισόδημα Νοικοκυριού κατανομή του δείγματος	55
Εικόνα 13: Κατά Οικογενειακή Κατάσταση κατανομή του δείγματος.....	56
Εικόνα 14: Κατά θεραπεία κατανομή του δείγματος	57
Εικόνα 15: Κατανομή του δείγματος κατά χρήση προηγούμενων ΑΤΘ	58
Εικόνα 16: Κατανομή του δείγματος κατά διάρκεια θεραπείας.....	58
Εικόνα 17: Κατανομή του δείγματος κατά χρήση αυτόματου εγχυτή για τη χορήγηση της θεραπείας.....	59
Εικόνα 18: Κατανομή δείγματος κατά ανάγκη βοήθειας από άλλο πρόσωπο στη χορήγηση της θεραπείας.....	60
Εικόνα 19: Κατανομή δείγματος κατά βαθμό δυσκολίας στη χορήγηση της θεραπείας σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες.....	62
Εικόνα 20: Κατανομή δείγματος κατά ικανοποίηση από τη θεραπεία	65
Εικόνα 21: Κατανομή δείγματος ανάλογα με τις προσδοκίες από τη θεραπεία	66
Εικόνα 22: : Κατανομή δείγματος ανάλογα με τις προσλήψεις και πεποιθήσεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας	67

Εικόνα 23: Βαθμός κλίμακας κατάθλιψης	68
Εικόνα 24: Βαθμός κλίμακας άγχους	68
Εικόνα 25. Συσχέτιση βαθμούς κλίμακας άγχους με βαθμό κλίμακας κατάθλιψης	69
Εικόνα 26: Κατανομή δείγματος κατά γνώση θεραπευτικού σχήματος	70
Εικόνα 27: Συσχέτιση συμμόρφωσης ανά θεραπεία βάση της αυτό-αξιολόγησης για τις τελευταίες 4 εβδομάδες	72
Εικόνα 28: Συσχέτιση συμμόρφωσης ανά θεραπεία βάσει της μεθόδου MPR για τους τελευταίους 6 μήνες.....	73
Εικόνα 29: Συμμόρφωση κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες μέσω αυτό-αξιολόγησης.....	73
Εικόνα 30: Συμμόρφωση κατά τους τελευταίους 6 μήνες μέσω των εκδόσεων των φαρμακείων ...	73
Εικόνα 31: Κατανομή ασθενών κατά συμμόρφωση στη θεραπεία.....	75
Εικόνα 32: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό σκορ εμποδίων	76
Εικόνα 33: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό σκορ ανεπιθύμητων ενεργειών	77
Εικόνα 34: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό σκορ στρατηγικών αντιμετώπισης.....	77
Εικόνα 35: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό βαθμό κατάθλιψης.....	78
Εικόνα 36: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό βαθμό άγχους	78

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΕ	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
ΑΠΚΥ	Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου
ΑΤΘ	Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες
ΙΝΓΚ	Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΠΣ	Πολλαπλή Σκλήρυνση
ANOVA	Analysis of Variance
GA	Glatiramer Acetate
GAP	Global Adherence Project
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ISPOR	International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research
MDR	Missed Dose Ratio
MEMS	Medication Event Monitoring Systems
MPR	Medication Possession Ratio
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MS-TAQ	Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire
PDC	Proportion of Days Covered
IFN β	Interferon beta
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
RPMS	Relapsing Progressive Multiple Sclerosis

RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis
SD	Standard Deviation
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SQL	Structured Query Language

Κεφάλαιο Πρώτο – Εισαγωγή

1. Εισαγωγή

1.1 Εισαγωγή

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση προοδευτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) η οποία πλήττει ολοένα και περισσότερα νεαρά άτομα στην εποχή μας (Fox et al, 2006). Χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και βλάβες στη μυελίνη και τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων. Στα αρχικά στάδια της νόσου, η φλεγμονή είναι παροδική και γίνεται κατορθωτή η επαναμυελίνωση των νευραξόνων και κατά συνέπεια η επαναφορά της φυσιολογικής νευρολογικής λειτουργίας. Με την πάροδο, όμως, του χρόνου, οι παθολογικές μεταβολές έχουν ως συνέπεια τον εκτεταμένο και μόνιμο εκφυλισμό των νευρώνων με αποτέλεσμα την προοδευτική συσσώρευση αναπηρίας (Compston & Coles, 2008).

Η έναρξη της Πολλαπλής Σκλήρυνσης φέρεται να είναι αποτέλεσμα έκθεσης ατόμων με γενετική προδιάθεση στη νόσο σε συγκεκριμένους επιβαρυντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Τα άτομα που προσβάλλονται από τη νόσο αντιμετωπίζουν αβεβαιότητα τόσο στην πρόγνωση τους όσο και στην αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών. Παρότι δεν έχει βρεθεί ακόμη οριστική θεραπεία, αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικά στην επιβράδυνση της επιδείνωσης της υποτροπιάζουσας μορφής της νόσου, με αμφιλεγόμενα όμως

αποτελέσματα στη μακροχρόνια συσσώρευση της αναπηρίας (Compston & Coles, 2008, Fox et al, 2006, Miller, 2004, Wingerchuk, 2008).

Μια σημαντική κατηγορία των σκευασμάτων αυτών είναι οι ενέσιμες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες (ΑΤΘ) στις οποίες περιλαμβάνονται οι βήτα-Ιντερφερόνες (Ιντερφερόνη βήτα-1-α [Avonex®], Ιντερφερόνη βήτα-1-α [Rebif®], Ιντερφερόνη βήτα-1-β [Betaferon®]) και η Οξική Γλατιραμέρη (Copaxone®) (Fox et al, 2006, Miller, 2004, Wingerchuk, 2008).

Οι ανοσοτροποποιητικές θεραπείες έχουν σημαντική επίδραση στη εξέλιξη της ΠΣ, καθότι έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες ότι μειώνουν την ανάπτυξη νέων απομυελινωτικών εστιών στο ΚΝΣ, μειώνουν την συχνότητα και σοβαρότητα των υποτροπών και καθυστερούν την επιδείνωση της νόσου (Fox et al, 2006, Miller, 2004, Wingerchuk, 2008).

Όλες οι ΑΤΘ διατίθενται σε ενέσιμη μορφή και απαιτούν επιμόρφωση και εξάσκηση του ασθενή όσον αφορά την προετοιμασία, τη χορήγηση και την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ενημέρωση των ασθενών κατά την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου γίνεται από τον φαρμακοποιό δεδομένου ότι αυτός εργάζεται σε εξειδικευμένο κέντρο και έχει λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση. Ο ασθενής ενημερώνεται για το φάρμακο του, σε ποια μορφή διατίθεται, πως γίνεται η ανασύσταση, τις συνθήκες φύλαξης και μεταφοράς, τον τρόπο χρήσης του εγχυτή. Επίσης πληροφορείται για τυχόν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή το αλκοόλ, τις συχνότερα απαντώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και για τρόπους (φαρμακευτικούς και άλλους) με τους οποίους μπορεί να τις προλάβει ή να τις αντιμετωπίσει. Ενημερώνεται ότι θα λαμβάνει τη φαρμακευτική του αγωγή μακροχρόνια και ότι η χρήση της θα αξιολογείται περιοδικά από το θεράπων ιατρό του σε συνάρτηση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της και τη διαθεσιμότητα εναλλακτικών μορφών θεραπείας.

Η πρώτη τουλάχιστον χορήγηση της θεραπείας γίνεται υπό την επίβλεψη εκπαιδευμένων νοσηλευτών είτε στο θάλαμο νοσηλείας εξειδικευμένου κέντρου είτε στο χώρο του ασθενή από νοσηλευτές που εργοδοτούνται από φαρμακευτικές εταιρίες. Ασθενείς με ήδη περιορισμένες φυσικές ή γνωστικές λειτουργίες και χωρίς καμιά προϋπάρχουσα ιατρική γνώση μαθαίνουν να αναγνωρίζουν τα σημεία του σώματος στα οποία πρέπει να εισέλθει η βελόνα, να τοποθετούν τη σύριγγα του φαρμάκου στον εγχυτή, να κάνουν τις απαραίτητες ρυθμίσεις και να λαμβάνουν τη θεραπεία τους με συχνότητα που κυμαίνεται ανάλογα με το είδος της θεραπείας από μια φορά την εβδομάδα μέχρι και μια φορά την ημέρα.

Καθότι δεν υπάρχει άμεση επίδραση στα συμπτώματα της νόσου ούτε δείκτες που μετρούν την αποτελεσματικότητά τους, οι ασθενείς είναι αναγκασμένοι να χρησιμοποιούν σχετικά πολύπλοκες και επώδυνες θεραπείες οι οποίες στερούνται άμεσων και απτών αποτελεσμάτων. Το γεγονός αυτό έχει προεκτάσεις τόσο στις πεποιθήσεις των ασθενών για τη νόσο και τη θεραπεία τους, όσο και στην έκταση στην οποία η χρήση και η χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής συνάδει με τις οδηγίες που έχουν δοθεί από τον θεράποντα ιατρό, δηλαδή στη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία τους (Devonshire et al, 2011, DiMatteo, 2004).

Η μέση συμμόρφωση των ασθενών με χρόνιες παθήσεις στις ανεπτυγμένες χώρες έχει εκτιμηθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2003) να κυμαίνεται γύρω στο 50%, με πολύ χαμηλότερα ποσοστά στις υπό ανάπτυξη χώρες. Η χαμηλή συμμόρφωση αποτελεί την κυριότερη αιτία για την ανεπαρκή κλινική αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας. Προκαλεί ιατρικές και ψυχοκινητικές επιπλοκές στην πορεία της νόσου, χειροτερεύει την ποιότητα ζωής του ασθενή και κατασπαταλά πολύτιμους υγειονομικούς πόρους. Ο συνδυασμός των πιο πάνω πλήττει ανεπανόρθωτα τη δυνατότητα του συστήματος υγείας κάθε χώρας να επιτύχει τους στόχους που έχει θέσει όσον αφορά το προσδοκώμενο επίπεδο υγείας του πληθυσμού (WHO, 2003).

Η συμμόρφωση των ασθενών με ΠΣ στις ενέσιμες ΑΤΘ, όπως διαφαίνεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, κυμαίνεται σε ποσοστά ανάμεσα στο 60 και 90% (Fernandez et al, 2012). Ποσοστά συμμόρφωσης κάτω του 85% έχει αποδειχθεί ότι έχουν ως συνέπεια μεγαλύτερο αριθμό ετήσιων υποτροπών της νόσου, περισσότερες εισαγωγές σε μονάδες εσωτερικής νοσηλείας, μεγαλύτερη επιδείνωση του βαθμού αναπηρίας και αυξημένα κόστη ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης (Bruce et al, 2010, Treadaway et al, 2009, Wicks et al, 2011). Επιπλέον, ασθενείς με χαμηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης έχουν συνδεθεί με χειρότερη ποιότητα ζωής και περισσότερα νευροψυχιατρικά προβλήματα (Bruce et al, 2010).

Ως εκ τούτου, η συμμόρφωση στη θεραπεία διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην πορεία και στην εξέλιξη της νόσου. Όπως αναφέρεται στην εισήγηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η βελτίωση στη συμμόρφωση των ασθενών στις θεραπείες τους θα είχε μεγαλύτερη επίδραση στην υγεία και την κοινωνία από ότι η πρόοδος της ιατρικής επιστήμης και η ανακάλυψη νέων θεραπειών (Bruce et al, 2010).

Το ποσοστό συμμόρφωσης των ασθενών στη φαρμακευτική τους αγωγή μπορεί να υπολογιστεί με τη μέθοδο της αυτό-αξιολόγησης (self reporting), μέσω της επιβλεπόμενης χορήγησης, των ιατρικών αρχείων, της μέτρησης βιολογικών δεικτών, της ηλεκτρονικής συσκευασίας των φαρμάκων και μέσω των εκδόσεων του φαρμακείου (DiMatteo, 2004). Ο υπολογισμός της συμμόρφωσης μέσω των εκδόσεων του φαρμακείου συνδυάζει αξιοπιστία και ευκολία στη χρήση και επιτυγχάνεται είτε μέσω του υπολογισμού του λόγου κατοχής της φαρμακευτικής αγωγής (medication possession ratio-MPR) είτε μέσω του υπολογισμού της αναλογίας των ημερών που καλύπτονται από τη φαρμακευτική αγωγή (Proportion of Days Covered-PDC). Αμφότεροι οι τρόποι υπολογισμού συνιστώνται από τη Διεθνή Κοινότητα Φαρμακοοικονομίας και Εφαρμοσμένης Έρευνας (International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research-ISPOR) (Scott Leslie, 2008).

Η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία τους εξαρτάται από δημογραφικούς και κοινωνικό-οικονομικούς παράγοντες, από την προσωπικότητα του ατόμου, και, τέλος, από το πώς αντιλαμβάνεται το άτομο την έννοια της υγείας γενικότερα. Ειδικότερα σε ασθενείς με ΠΣ, οι κυριότερες αιτίες μη συμμόρφωσης στις ενέσιμες ΑΤΘ όπως έχουν καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία είναι η αδυναμία του ασθενή να θυμηθεί τη χορήγηση της θεραπείας του, η ψυχολογική κούραση από τη μακροχρόνια θεραπεία, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, το άγχος και ο φόβος της ένεσης, η αδυναμία πρόσβασης σε άτομα που να μπορούν να βοηθήσουν τον ασθενή στη χορήγηση της θεραπείας του, η νοητική υστέρηση, η κατάθλιψη κ.α. (Bruce et al, 2010, Treadaway et al, 2009).

Στη συνέχεια του 1^{ου} κεφαλαίου ακολουθεί ο ορισμός της συμμόρφωσης, η καταγραφή των προβλημάτων που συνεπάγονται της μειωμένης συμμόρφωσης των ασθενών με ΠΣ στις ΑΤΘ και επισημαίνονται οι λόγοι που καθιστούν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης σημαντικά και αναγκαία για τη εξέλιξη της πορείας της νόσου. Προσδιορίζονται επίσης οι σκοποί και οι στόχοι της μελέτης.

1.2 Καταγραφή προβλήματος

Η συμμόρφωση των ασθενών με ΠΣ στις ΑΤΘ, όπως διαπιστώνεται από τη βιβλιογραφία, κυμαίνεται μεταξύ 60% και 90% (Fernandez et al, 2012).

Το χαμηλό ποσοστό συμμόρφωσης συνεπάγεται μειωμένη αποδοτικότητα και αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής και, ακολούθως, δυσμενείς επιπτώσεις στην πορεία και την έκβαση της νόσου (WHO, 2003). Υψίστης σημασίας είναι επίσης οι οικονομικές επιπτώσεις της αγοράς φαρμάκων μεγάλου κόστους τα οποία λόγω λανθασμένης χρήσης δεν προσδίδουν τα αναμενόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα στους ασθενείς (Ivanova et al, 2012).

Παρά τη γενική παραδοχή ότι η συμμόρφωση των ασθενών με ΠΣ στις ΑΤΘ είναι χαμηλή, η αντιμετώπιση του φαινομένου έχει μέχρι σήμερα περιοριστεί στην εισήγηση και εφαρμογή πρακτικών που να μειώνουν τον πόνο που προέρχεται από την εισαγωγή της βελόνας στο σώμα (Cramer et al, 2006, Freedman et al, 2008, Jaber et al, 2008). Ασθενοκεντρικές, κοινωνιολογικές και ψυχολογικές προσεγγίσεις έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί, χωρίς όμως, μέχρι πρόσφατα, τη χρήση σταθμισμένων εργαλείων αξιολόγησης της συμμόρφωσης (Freedman et al, 2008, Jaber et al, 2008, Mohr et al, 2001, Mohr et al, 2002, Mohr et al, 2005). Πρόσφατη βιβλιογραφική επισκόπηση τονίζει την αναγκαιότητα του καθορισμού των παραγόντων που επηρεάζουν την συμμόρφωση των ασθενών με ΠΣ στη θεραπεία τους, εντοπίζοντας παράλληλα το μεγάλο κενό που υπάρχει στη βιβλιογραφία σχετικά με το θέμα αυτό (Devonshire et al, 2011).

1.3 Σημασία και αναγκαιότητα της μελέτης

Η παρούσα μελέτη θα οδηγήσει στην ανάδειξη των ποσοστών συμμόρφωσης των Κύπριων ασθενών με ΠΣ στις ενέσιμες Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες και θα συμβάλει στον εμπλουτισμό της επιστημονικής γνώσης σχετικά με τους παράγοντες που την επηρεάζουν. Ο προσδιορισμός των παραγόντων αυτών θα αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο στο σχεδιασμό και την οργάνωση αποτελεσματικών προγραμμάτων υγείας με απώτερο στόχο τη προαγωγή τη συμμόρφωσης.

Η επιτυχής εφαρμογή σχετικών προγραμμάτων θα έχει ευνοϊκές επιπτώσεις:

1. Στην υγεία των ασθενών μέσω της μεγιστοποίησης της αποδοτικότητας και αποτελεσματικότητας των φαρμάκων ως συνέπεια της ορθής χρήσης τους,
2. στη συγκράτηση του κόστους του παροχέα (κράτους), τόσο μέσω της ελαχιστοποίησης της απώλειας θεραπειών μεγάλου κόστους, όσο και μέσω της μείωσης στα νοσήλια και τις αντισταθμιστικές θεραπείες που συνεπάγονται της λανθασμένης χρήσης, και,

3. στο φαρμακολογικό προφίλ αποτελεσματικότητας του ίδιου του φαρμάκου όπως θα αναδεικνύεται στις μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης.

1.4 Σκοποί και στόχοι

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη του βαθμού συμμόρφωσης των Κύπριων ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση στις ενέσιμες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες.

Οι στόχοι της μελέτης είναι:

1. Η σύγκριση δύο διαφορετικών μεθόδων υπολογισμού της συμμόρφωσης (αυτό- αξιολόγηση και εκδόσεις φαρμακείων) ως προς τα ποσοστά που αναδεικνύονται χρησιμοποιώντας τη κάθε μία.
2. Η σύγκριση των ποσοστών συμμόρφωσης μεταξύ των μελετώμενων ΑΤΘ.
3. Η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των Κυπρίων ασθενών με ΠΣ στις ενέσιμες ΑΤ θεραπείες.
4. Η εισήγηση προγράμματος προαγωγής υγείας μέσω της βελτίωσης της συμμόρφωσης.

Στο κεφάλαιο 2 που ακολουθεί περιλαμβάνεται η βιβλιογραφική ανασκόπηση, περιγράφεται η Πολλαπλή Σκλήρυνση και οι μορφές στις οποίες παρουσιάζεται. Γίνεται αναφορά στην ιστορία, επιδημιολογία και αιτιολογία της νόσου και παρατίθενται οι θεραπείες που διατίθενται για την αντιμετώπιση της. Στη συνέχεια ορίζεται η έννοια της συμμόρφωσης στη θεραπεία και επεξηγούνται οι πλέον συνήθεις τρόποι υπολογισμού της. Τέλος, παρατίθενται πληροφορίες που αφορούν την έκταση, την κατανομή και την αντιμετώπιση της νόσου στην Κύπρο.

Στο 3^ο κεφάλαιο περιγράφονται ο σχεδιασμός της μελέτης, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, η δειγματοληψία, η διαδικασία συλλογής δεδομένων και ο τρόπος ανάλυσης των αποτελεσμάτων. Επίσης αναφέρονται οι ηθικοί προβληματισμοί που διέπουν τη μελέτη.

Στο 4^ο κεφάλαιο παρατίθενται τα αποτελέσματα της μελέτης.

Τέλος, στο 5^ο κεφάλαιο τα αποτελέσματα της μελέτης συγκρίνονται με τη υπάρχουσα βιβλιογραφία. Ακολουθεί ο σχολιασμός των αποτελεσμάτων, τα συμπεράσματα και εισηγήσεις για πρόγραμμα προαγωγής της συμμόρφωσης με βάση τα ευρήματα της μελέτης. Περιγράφονται επίσης οι περιορισμοί της μελέτης.

Κεφάλαιο Δεύτερο – Βιβλιογραφική ανασκόπηση

2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

2.1 Πολλαπλή Σκλήρυνση

2.1.1 Ιστορία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Η πρώτη πλήρης περιγραφή της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) και των παθολογικών μεταβολών που τη συνοδεύουν καταγράφηκε το 1868 από τον καθηγητή Νευρολογίας στο Πανεπιστήμιο του Παρισιού Jean-Martin Charcot. Η νόσος πήρε το αρχικό της όνομα, Κατά Πλάκας Σκλήρυνση (Sclerosis en plaque), από τις εστίες φλεγμονής οι οποίες σε τομές εγκεφάλων ομοιάζαν με σκληρές πλάκες. Αργότερα, η νόσος μετονομάστηκε σε Πολλαπλή Σκλήρυνση (Multiple Sclerosis), όρος ο οποίος χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα (Compston, 1988, Παντζαλής, 2010).

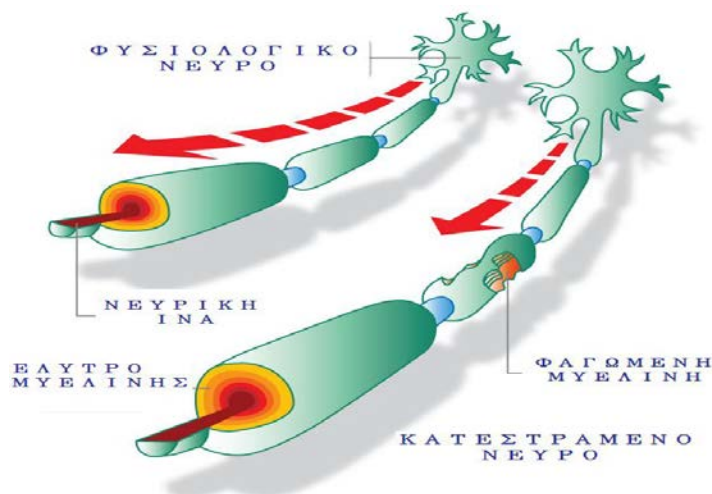
Για πολλά χρόνια, η ΠΣ αποτελούσε μια αινιγματική, αθεράπευτη εκφυλιστική νόσο που βαθμιαία οδηγούσε στη αναπηρία και κατέληγε στο θάνατο (Compston, 1988, <http://www.newsitamea.gr/>, Παντζαλής, 2010). Η κατανόηση της νόσου συντελέστηκε μέσα στις τρεις τελευταίες δεκαετίες μέσω της αλματώδους προόδου της έρευνας στον τομέα της τεχνολογία υγείας (health technology) και της απεικονιστικής ιατρικής.

Προέλευση της ΠΣ εικάζεται ότι ήταν η Βόρεια Σκανδιναβία. Από κει, οι Βίκινγκς με τα καράβια τους κατά τη μακρόχρονη κυριαρχία τους στις θάλασσες, τη συμμετοχή τους στο στρατό του

Βυζαντίου και τις σταυροφορίες, φαίνεται ότι μετέφεραν γενετικά και άλλα στοιχεία που είχαν σαν αποτέλεσμα την εξάπλωση της νόσου στον υπόλοιπο κόσμο (Compston, 1988, Παντζαρή, 2010)

2.1.2 Περιγραφή της νόσου

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) θεωρείται ότι είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, μια νόσος δηλαδή στην οποία διαταράσσεται η αυτοανοσία, με αποτέλεσμα την επίθεση του οργανισμού απέναντι στα ίδια του τα κύτταρα και την καταστροφή των νευρώνων. Ως συνέπεια έχουμε πολυεστιακή φλεγμονή, απομυελίνωση (απώλεια του περιβλήματος του νευρικού κυττάρου), αξονική βλάβη των νευρώνων, γλοίωση στη λευκή ουσία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και δημιουργία χαρακτηριστικών πλακών απομυελίνωσης (Εικόνα 1). Η συνεπακόλουθη νευρολογική βλάβη χαρακτηρίζεται από διασπορά στο χώρο (απαντάται δηλαδή σε διάσπαρτα σημεία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού), και από διασπορά στο χρόνο (περιοδική εμφάνιση των υποτροπών) (Compston & Coles, 2008, <http://www.newsitamea.gr/>).



Εικόνα 1: Απομυελίνωση παρατηρούμενη σε νευρικά κύτταρα ατόμων με ΠΣ

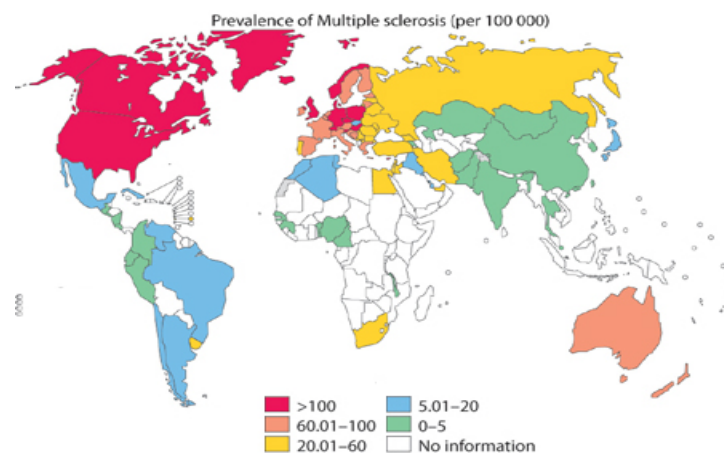
Η ΠΣ εμφανίζεται συνήθως σε νεαρούς ενήλικές και λιγότερο στη μέση ηλικία. Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων υπολογίζεται μεταξύ των 25,3 και 31,8 ετών με μέσο όρο γύρω στα 29,2 έτη. Στις περιοχές της ανατολικής μεσογείου παρατηρείται η μικρότερη μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου (26,9 έτη) ενώ στις περιοχές κοντά στον δυτικό ειρηνικό ωκεανό η μεγαλύτερη (33,3 έτη) (MS Atlas 2008). Ποσοστό 5% των ασθενών παγκόσμια διαγιγνώσκεται σε ηλικία μικρότερη των 16 ετών ενώ ένα ποσοστό 2% σε ηλικία μικρότερη των 10 ετών (Compston & Coles, 2008).

Τα κυριότερα συμπτώματα που σηματοδοτούν την έναρξη της περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, σε αδυναμία σε ένα ή περισσότερα άκρα, αστάθεια και διαταραχές της ισορροπίας (40% των ασθενών), οπτική νευρίτιδα (25% των ασθενών), διαταραχές της αισθητικότητας (21%), και διπλωπία (12%). Λιγότερο συχνά παρατηρούνται διαταραχές της κύστης, ίλιγγος, καυσαλγία, αίσθημα ηλεκτρικής εκκένωσης στη σπονδυλική στήλη και τα πόδια, νευραλγία τριδύμου, παροξυσμικά συμπτώματα και δυσαρθρία (<http://www.newsitamea.gr/>, Marrie, 2004, Παντζαρή, 2010).

Η διάγνωση επιτυγχάνεται με συνδυασμό κλινικής εξέτασης, προκλητών δυναμικών, οσφυονωτιαίας παρακέντησης για ανίχνευση ολιγοκλωνικών δεσμών και μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (<http://www.newsitamea.gr/>, Marrie, 2004).

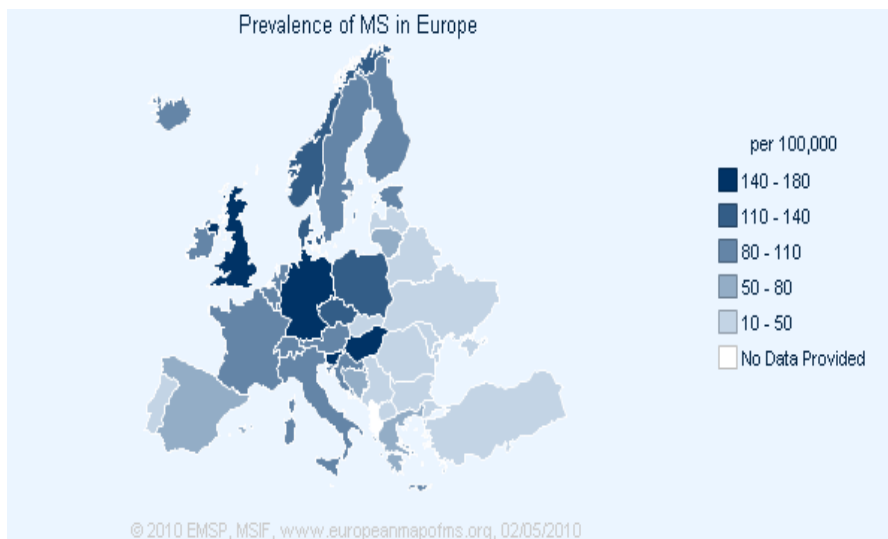
2.1.3 Επιδημιολογία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Ο επιπολασμός της ΠΣ κυμαίνεται μεταξύ του 2 και 150 ανά 100,000 κατοίκους, ανάλογα με τη χώρα ή τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού (Rosati, 2001) (Εικόνες 2,3,4). Η νόσος εμφανίζεται κυρίως γύρω στην ηλικία των 30 ετών, αλλά κάποια περιστατικά παρατηρούνται ακόμα και στην παιδική ηλικία (Devonshire et al, 2011).

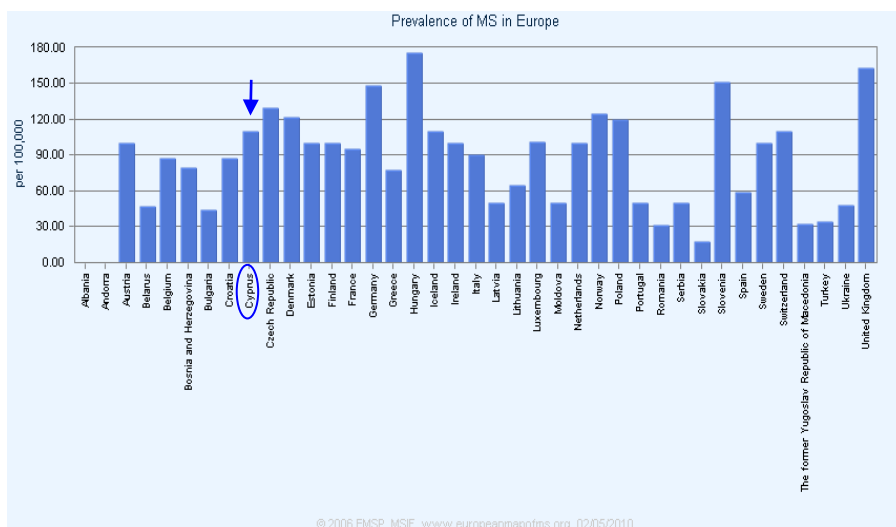


Εικόνα 2: Παγκόσμιος Χάρτης Επιπολασμού Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Πηγή: WHO: MS Atlas (2008)



Εικόνα 3: Επιπολασμός Πολλαπλής Σκλήρυνσης στην Ευρώπη
 (European Multiple Sclerosis Platform 2010, MSIF, www.europeanmapofms.org, 02/05/2010)



Εικόνα 4: Επιπολασμός Πολλαπλής Σκλήρυνσης στην Ευρώπη
 (European Multiple Sclerosis Platform 2010, MSIF, www.europeanmapofms.org, 02/05/2010)

Παρότι η ΠΣ δεν είναι κληρονομούμενη νόσος, ένα άτομο έχει 10%-15% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξει τη νόσο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό αν στο στενό οικογενειακό του περιβάλλον υπάρχουν άτομα που πάσχουν από ΠΣ (<http://www.newsitamea.gr/>). Η ακριβής αιτιολογία δεν έχει ακόμα ανακαλυφθεί, αλλά η εμφάνιση της ΠΣ εικάζεται ότι είναι αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες και παρουσία συγκεκριμένων ιών και μικροβίων (Compston & Coles, 2008, Παντζαρή, 2010).

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σχετίζεται με το γεωγραφικό πλάτος, το φύλο, τη μετανάστευση, την ηλιοφάνεια, το κάπνισμα, προϋπάρχουσες ιογενείς λοιμώξεις και συνυπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα (<http://www.newsitamea.gr/>, Marrie, 2004):

- **Το γεωγραφικό πλάτος.** Οι χώρες που βρίσκονται πιο κοντά στον ισημερινό παρουσιάζουν μικρότερη συχνότητα εμφάνισης Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Alonso & Hernan, 2008, Compston & Coles, 2008, Παντζαρή, 2010) (Εικόνες 2,3,4).
- **Το φύλο.** Η ΠΣ, όπως άλλωστε και όλες οι αυτοάνοσες νόσοι, παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες οι οποίες έχουν διπλάσιες πιθανότητες να νοσήσουν από ότι οι άνδρες. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αποτελεί το γεγονός ότι η δραστηριότητα της νόσου εξαφανίζεται σχεδόν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μεγιστοποιείται αμέσως μετά τη γέννα (<http://www.newsitamea.gr/>, Marrie, 2004).
- **Η μετανάστευση.** Ο τόπος διαμονής ενός παιδιού κατά την παιδική του ηλικία (μεταξύ των 10 και 15 ετών) επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης της ΠΣ. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι μεγαλύτερος αν το άτομο διέμενε σε γεωγραφικές περιοχές ‘υψηλού κινδύνου’ (δηλαδή περιοχές εγγύτερες του ισημερινού) κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής του ηλικίας έστω και εάν έκτοτε έχει μετοικήσει σε περιοχή που χαρακτηρίζεται από χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (<http://www.newsitamea.gr/>, Marrie, 2004).
- **Λοιμώξεις.** Προηγούμενες επιμολύνσεις από ιούς ειδικότερα της ομάδας των ερπητοϊών (όπως ο Epstein Barr ο οποίος προκαλεί τη λοιμώδη μονοπυρήνωση) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την πιθανότητα ενός ατόμου να αναπτύξει ΠΣ (<http://www.newsitamea.gr/>, Marrie, 2004).

- **Συν-νοσηρότητα**. Η θυρεοειδοπάθεια, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα έχουν αυξημένη πιθανότητα συνύπαρξης με την ΠΣ (<http://www.newsitamea.gr/>, Marrie, 2004).
- **Βιταμίνη D**. Η παραμονή σε χώρες με χαμηλό ποσοστό ηλιοφάνειας και κατά συνέπεια χαμηλών επιπέδων ενδογενούς βιταμίνης D αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της ΠΣ (<http://www.newsitamea.gr/>).
- **Κάπνισμα**. Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και της πιθανότητας εμφάνισης ΠΣ (<http://www.newsitamea.gr/>, Marrie, 2004).

Συμπληρωματικά, άλλοι παράγοντες που έχουν κατά καιρούς συσχετισθεί με την εμφάνιση της νόσου είναι η διατροφή, η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, διάφορες τοξικές ουσίες, το στρες, ενδοκρινικές διαταραχές κ.α. (Compston & Coles, 2008, Παντζαρή, 2010))

Η Κύπρος, παρότι βρίσκεται γεωγραφικά κοντά στον ισημερινό, παρουσιάζει επιπολασμό της τάξης του 175/100,000 κατοίκους, ποσοστό αντίστοιχο του παρατηρούμενου στις Βόρειες Σκανδιναβικές χώρες και το Ηνωμένο Βασίλειο. Αντίστοιχο φαινόμενο εμφανίζεται στα νησιά Faroe του Ατλαντικού ωκεανού. Το γεγονός ότι τόσο η Κύπρος όσο και τα νησιά Faroe υπήρξαν κατά σειρά ετών αποικίες του Ηνωμένου Βασιλείου ενισχύει την άποψη ότι γενετικοί παράγοντες ή παθογόνοι μικροοργανισμοί που μεταφέρονται μέσω των μεταναστεύσεων πληθυσμών πιθανότατα εμπλέκονται στην παθολογία της νόσου (NMSS, 2013, Παντζαρή, 2010).

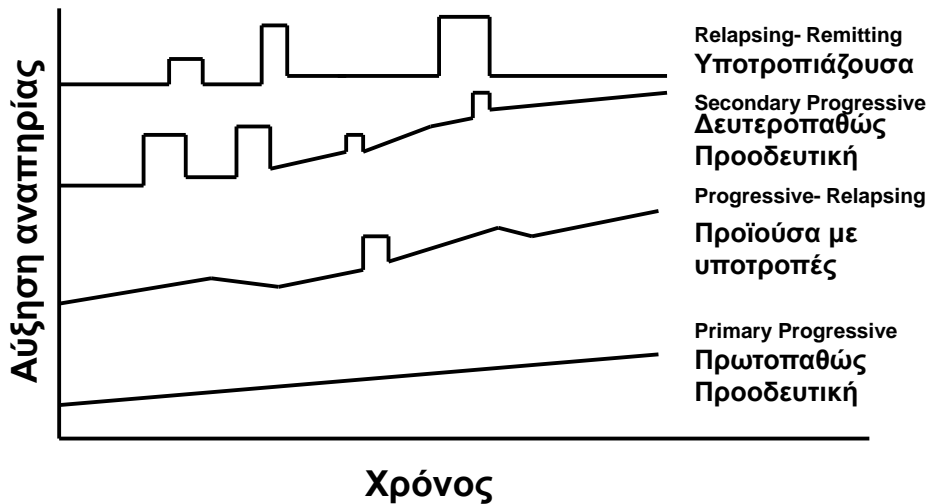
Στην Ελλάδα, οι επιδημιολογικές μελέτες, παρότι περιορισμένες, υποδεικνύουν επιπολασμό της τάξεως του 30/100,000 κατοίκους (<http://www.newsitamea.gr/>).

2.1.4 Μορφές Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Η ΠΣ χαρακτηρίζεται τόσο από την ετερογένεια στην εμφάνιση των βλαβών οι οποίες εμφανίζουν φλεγμονώδη και εκφυλιστικά στοιχεία, όσο και από την απρόβλεπτη εμφάνιση της νόσου. Δεν είναι σαφές ποιοι παράγοντες προκαλούν τις υποτροπές ούτε και πότε η νόσος αναμένεται ότι θα υποτροπιάσει (Compston & Coles, 2008, <http://www.newsitamea.gr/>).

Η πορεία της νόσου είναι διαφορετική σε κάθε ασθενή και εξαρτάται από την μορφή της νόσου, τη συχνότητα, τη σοβαρότητα και την υπολειμματική συμπτωματολογία των υποτροπών (Compston & Coles, 2008, <http://www.newsitamea.gr/>) (Εικόνα 5). Έχουν αναγνωρισθεί 4 συνολικά μορφές ΠΣ

οι οποίες διαφοροποιούνται ανάλογα με το αν παρατηρούνται διαστημάτων επιδείνωσης της νόσου (υποτροπές) τα οποία παρέρχονται με ή χωρίς τη χρήση κορτικοστεροειδών, αν μετά τις υποτροπές παραμένει ή όχι αναπηρία ή αν η επιδείνωση της πορείας της ακολουθεί σταθερή προοδευτική πορεία χωρίς την παρουσία εξάρσεων και υφέσεων (Compston & Coles, 2008, <http://www.newsitamea.gr/>).



Εικόνα 5: Μορφές και Πορεία Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Πηγή: Compston & Coles, 2008

Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή (Relapsing Remitting - RRMS) είναι η πλέον κοινή (85-90% των ασθενών) και χαρακτηρίζεται από επεισόδια οξείας έξαρσης που παρέρχονται πλήρως ή μερικώς, με μεσοδιαστήματα κλινικής σταθερότητας. Με την πάροδο του χρόνου, η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ δύναται να εξελιχθεί στη δευτερογενώς προϊούσα μορφή της νόσου (Compston & Coles, 2008, <http://www.newsitamea.gr/>)

Η δευτερογενώς προϊούσα μορφή (Secondary Progressive-SPMS) παρατηρείται στο 50% περίπου των ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ μετά από 10 έτη. Η μορφή αυτή χαρακτηρίζεται από εξέλιξη της νόσου, δυνητικές υποτροπές και μικρότερα μεσοδιαστήματα κλινικής σταθερότητας (Compston & Coles, 2008, <http://www.newsitamea.gr/>, Lublin & Reingold, 1996).

Η πρωτογενώς προϊούσα μορφή (Primary Progressive-PPMS) χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση της νόσου χωρίς την παρουσία υποτροπών (Compston & Coles, 2008, <http://www.newsitamea.gr/>). Παρατηρείται στο 9% περίπου των ασθενών.

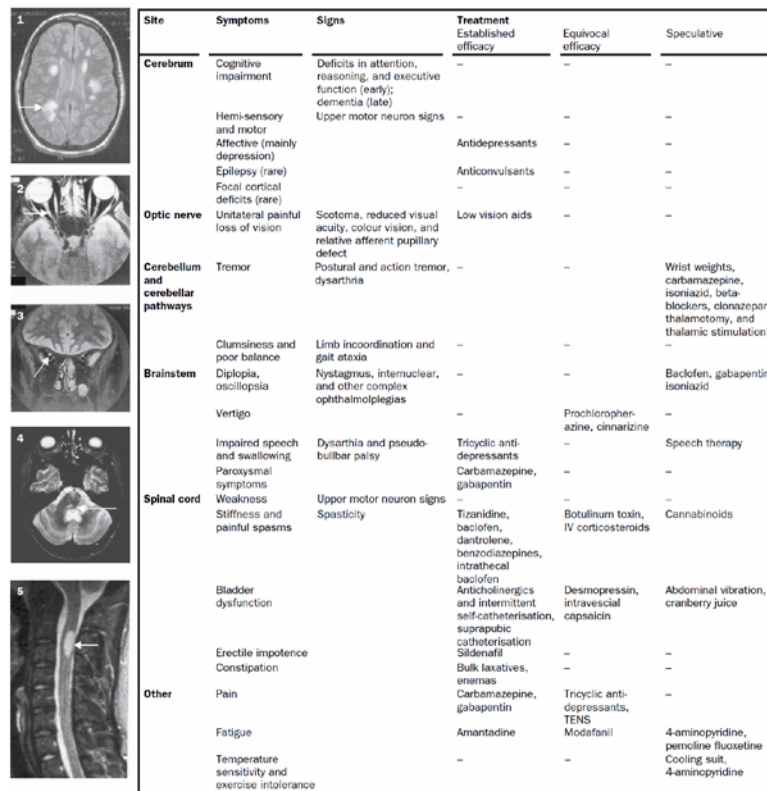
Τέλος, η **προϊούσα υποτροπιάζουσα** μορφή (Progressive Relapsing-PRMS) είναι σπανιότερη (παρατηρείται στο 5% των ασθενών) και χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση της νόσου η οποία συνοδεύεται κατά διαστήματα από υποτροπές (Compston & Coles, 2008, <http://www.newsitamea.gr/>).

Η **υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα** είναι η μορφή της ΠΣ που έχει αποδειχθεί μέσα από κλινικές μελέτες ότι επιδέχεται αποτελεσματικότερα θεραπευτικές παρεμβάσεις οι οποίες στοχεύουν στη μείωση του αριθμού των υποτροπών και την καθυστέρηση της έλευσης της αναπηρίας (Compston & Coles, 2008).

2.2 Φαρμακολογική Αντιμετώπιση Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί οριστική θεραπεία για την ΠΣ. Οι υπάρχουσες φαρμακολογικές παρεμβάσεις στοχεύουν είτε στη συμπτωματική ανακούφιση της υφιστάμενης συμπτωματολογίας, είτε στη γρήγορη επανάκτηση της λειτουργικότητας μετά από υποτροπή, ή, τέλος, στην πρόληψη νέων υποτροπών και την επιβράδυνση της έλευσης της αναπηρίας (Compston & Coles, 2008).

Η συμπτωματολογία που αναπτύσσεται στην ΠΣ είναι ανάλογη του σημείου εντοπισμού των φλεγμαίνουσων εστιών που προκαλούν τη νευρολογική βλάβη και αντιμετωπίζεται πολυθεματικά με φυσιοθεραπεία και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή (εικόνα 6) (Compston & Coles, 2008).



Site	Symptoms	Signs	Treatment Established efficacy	Equivocal efficacy	Speculative
Cerebrum	Cognitive impairment	Deficits in attention, reasoning, and executive function (early); dementia (late)	-	-	-
	Hemi-sensory and motor	Upper motor neuron signs	-	-	-
	Affective (mainly depression)		Antidepressants	-	-
	Epilepsy (rare)		Anticonvulsants	-	-
Optic nerve	Focal cortical deficits (rare)		-	-	-
	Unilateral painful loss of vision	Scotoma, reduced visual acuity, colour vision, and relative afferent pupillary defect	Low vision aids	-	-
Cerebellum and cerebellar pathways	Tremor	Postural and action tremor, dysarthria	-	-	Wrist weights, carbamazepine, isoniazid, beta-blockers, clonazepam, thalamotomy, and thalamic stimulation
	Clumsiness and poor balance	Limb incoordination and gait ataxia	-	-	-
Brainstem	Diplopia, oscillopsia	Nystagmus, internuclear, and other complex ophthalmoplegias	-	-	Baclofen, gabapentin, isoniazid
	Vertigo		-	Prochlorperazine, cinnarizine	-
	Impaired speech and swallowing	Dysarthria and pseudo-bulbar palsy	Tricyclic antidepressants	-	Speech therapy
Spinal cord	Paroxysmal symptoms		Carbamazepine, gabapentin	-	-
	Weakness	Upper motor neuron signs	-	-	-
	Stiffness and painful spasms	Spasticity	Tizanidine, baclofen, dantrolene, benzodiazepines, intrathecal baclofen	Botulinum toxin, IV corticosteroids	Cannabinoids
Other	Bladder dysfunction		Anticholinergics and intermittent self-catheterisation	Desmopressin, intravesical self-catheterisation, capsaicin	Abdominal vibration, cranberry juice
	Erectile impotence		Sildenafil	-	-
	Constipation		Bulk laxatives, enemas	-	-
	Pain		Carbamazepine, gabapentin	Tricyclic antidepressants, TENS	-
Other	Fatigue		Amantadine	Modafinil	4-aminopyridine, pemoline, fluoxetine
	Temperature sensitivity and exercise intolerance		-	-	Cooling suit, 4-aminopyridine

Εικόνα 6: Συμπτωματική Αντιμετώπιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Compston & Coles, 2008)

Τα ενδοφλεβίως ή από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στην αντιμετώπιση των οξέων εξάρσεων της νόσου, μειώνοντας λόγω της αντιφλεγμονώδους ιδιότητας τους την διάρκεια των υποτροπών και τη συνακόλουθη επιδείνωση της νόσου. Δεν ασκούν όμως καμία επίδραση στη σταδιακή μακροχρόνια έλευση της αναπηρίας (Compston & Coles, 2008).

Τέλος, οι ανοσοτροποποιητικοί και ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες μειώνουν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των υποτροπών της νόσου με αποτέλεσμα την αποφυγή της συσσώρευσης της αναπηρίας που οφείλεται στην ατελή ανάρρωση του οργανισμού μετά από οξέα επεισόδια. Σε αυτούς συγκαταλέγονται τα ανοσοκατασταλτικά Azathioprine και Mitoxantrone, τα νεώτερα ανοσοτροποποιητικά Natalizumab και Fingolimod και οι ενέσιμες ΑΤΘ.

Στην παρούσα μελέτη θα εξεταστούν οι ενέσιμες ΑΤΘ καθότι η χρήση του Azathioprine είναι πλέον πολύ περιορισμένη, το Mitoxantrone και το Natalizumab χρήζουν ενδοφλέβιας χορήγησης που λαμβάνει χώρα σε θάλαμο νοσηλείας και ως εκ τούτου οι ημερομηνίες χορήγησης και κατ'

επέκταση η συμμόρφωση του ασθενή καθορίζεται κατά κύριο λόγο από το προσωπικό υγείας που προγραμματίζει τις εισαγωγές και το νεώτερο Fingolimod αποτελεί την πρώτη από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία και η συμμόρφωση του θα εξετασθεί σε επόμενη μελέτη.

Οι ενέσιμες ΑΤΘ συνιστώνται για χρήση στις μορφές της νόσου που χαρακτηρίζονται από εξάρσεις και υφέσεις, και στοχεύουν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και της συνακόλουθης βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Οι εγκεκριμένες ΑΤΘ συνιστανται από τρία ιδιοσκευάσματα Ιντερφερόνης βήτα (IFN β) και την Οξική Γλατιραμέρη (GA). Δύο από τα ιδιοσκευάσματα περιέχουν Ιντερφερόνη βήτα-1α. Το ένα χορηγείται υποδορίως, σε δοσολογία 22 ή 44 mcg τρεις εβδομαδιαίως (Rebif®), ενώ το άλλο χορηγείται ενδομυϊκά σε δοσολογία 30 mcg άπαξ εβδομαδιαίως (Avonex®). Το τρίτο ιδιοσκεύασμα περιέχει Ιντερφερόνη βήτα-1β και χορηγείται υποδορίως σε δοσολογία 250 μg κάθε δεύτερη ημέρα (Betaferon®). Τέλος, η Οξική Γλατιραμέρη (Copaxone®) χορηγείται υποδορίως σε δοσολογία 20 mcg άπαξ ημερησίως (Compston & Coles, 2008).

2.2.1 Μηχανισμός δράσης Ανοσοτροποποιητικών Θεραπειών

Βήτα- Ιντερφερόνες

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια φυσικών πρωτεϊνών (κυτοκινών) που παράγονται από τα ευκαρυωτικά κύτταρα ως αντίδραση σε ιογενείς λοιμώξεις και άλλους βιολογικούς επαγωγείς. Διαδραματίζουν ρυθμιστικό ρόλο στις αντιϊκές, αντιπολλαπλασιαστικές και ανοσορυθμιστικές αντιδράσεις του οργανισμού. Διακρίνονται σε άλφα-, βήτα- και γάμμα- ιντερφερόνες (Avonex, 2006, Betaseron, 2007, Rebif, 2008).

Οι βήτα-ιντερφερόνες παράγονται σε κύτταρα του οργανισμού όπως είναι οι ινοβλάστες και τα μακροφάγα κύτταρα. Εκδηλώνουν τη βιολογική τους δράση μέσω της σύνδεσης τους με εξειδικευμένους υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των ανθρώπινων κυττάρων. Αυτός ο δεσμός πυροδοτεί μια σύνθετη αλληλουχία ενδοκυτταρικών συμβάντων που οδηγεί στην έκφραση διαφόρων γονιδιακών προϊόντων και βιολογικών δεικτών (Avonex, 2006, Betaseron, 2007, Rebif, 2008).

Ο μηχανισμός δράσης των βήτα-ιντερφερονών απέναντι στην ΠΣ δεν είναι επί του παρόντος ξεκάθαρος ούτε είναι γνωστό αν ακολουθεί την ίδια οδό με τη βιολογική τους δράση, καθότι η παθοφυσιολογία της ΠΣ δεν έχει ακόμη πλήρως εξακριβωθεί (Avonex, 2006, Betaseron, 2007, Rebif, 2008).

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έπονται της χορήγησης βήτα-ιντερφερονών είναι οι δερματικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, η γριπώδης συνδρομή που εκδηλώνεται με πονοκέφαλό, μυαλγίες, πυρετό και κόπωση, η λευκοπενία, λεμφοπενία και ουδετεροπενία και οι διαταραχές στην ηπατική λειτουργία του οργανισμού (Walther & Hohlfeld, 1999).

Οξική Γλατιραμέρη

Η Οξική Γλατιραμέρη ανήκει επίσης στην οικογένεια των κυτοκινών έχοντας και αυτή ανοσοτροποποιητική δράση. Παρότι ο μηχανισμός μέσα από τον οποίο δρα στην ΠΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, πιθανολογείται ότι τροποποιεί κάποιες ανοσολογικές διαδικασίες που θεωρούνται υπεύθυνες για την ανάπτυξη της παθογένεσης της νόσου (Caroxone, 2007).

Οι κλινικές δοκιμές αξιολόγησης των ενέσιμων ΑΤΘ έχουν καταδείξει σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα καθ' όλη την πορεία της εξέλιξης της νόσου. Έχει παρατηρηθεί μείωση της πιθανότητας εμφάνισης υποτροπών κατά 30-35%, μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης αναπηρίας μετά από υποτροπή κατά 20%-25%, μείωση της βαρύτητας των υποτροπών, αύξηση του χρόνου έως την εμφάνιση της επόμενης υποτροπής, αύξηση του ποσοστού των ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών, αύξηση του χρόνου μέχρι την εκδήλωση παρατεταμένης αναπηρίας / ανικανότητας και, τέλος, μείωση του αριθμού των ασθενών που μεταπίπτουν στη δευτερογενώς προϊούσα μορφή. Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί οφέλη σε επίπεδο απεικόνισης με MRI, όπως μείωση του αριθμού και του μεγέθους των παρατηρούμενων αλλοιώσεων και μείωση του συνολικού φορτίου της νόσου (Compston & Coles, 2008, <http://www.newsitamea.gr/>).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της Οξικής Γλατιραμέρης είναι οι δερματικές αντιδράσεις και η λιποδυστροφία στο σημείο της ένεσης και έξαψη, ταχυκαρδία και δυσκολία στην αναπνοή που πιθανόν να παρουσιαστούν αμέσως μετά τη χορήγηση της θεραπείας (Caroxone, 2007).

2.3 Συμμόρφωση

2.3.1 Εισαγωγή

Ο απώτερος στόχος κάθε χορήγησης φαρμακευτικής ουσίας είναι η επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος στον ασθενή. Δυστυχώς όμως, παρά τις όσες φιλότιμες προσπάθειες του εντεταλμένου προσωπικού υγείας, ο στόχος αυτός δεν είναι επιτεύξιμος εάν ο ασθενής δε συμμορφώνεται με τις οδηγίες λήψης της θεραπείας του. Η μειωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία αποτελεί σημείο ανησυχίας του ιατρικού κόσμου από το 1970 και μετά, αφότου πρωτοφανερώθηκε η έκταση του προβλήματος. Η συμμόρφωση στη θεραπεία περιλαμβάνει τόσο τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, αλλά και στις διατροφικές οδηγίες, τη σωματική άσκηση και στον τρόπο ζωής γενικότερα. Πλειάδα μελετών έχουν διενεργηθεί μέχρι σήμερα τόσο με σκοπό τη διερεύνηση του μέσου ποσοστού συμμόρφωσης που απαντώνται στις διάφορες νόσους όσο και της επίπτωσης της μειωμένης συμμόρφωσης στην κλινική πορεία των ασθενειών (Jin et al, 2008).

2.3.2 Ορισμοί συμμόρφωσης

Η συμμόρφωση γενικά καθορίζεται ως η υπακοή ή πειθαρχία σε κανόνες ή οδηγίες που προέρχονται από πρόσωπα που βρίσκονται σε θέσεις εξουσίας (Oxford Dictionary). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) (2011), συμμόρφωση (compliance) σε ένα θεραπευτικό σχήμα καλείται η έκταση στην οποία η συμπεριφορά ενός ατόμου σε σχέση με τη χρήση και χορήγηση της θεραπείας του ή με την πραγματοποίηση οποιονδήποτε αλλαγών στον τρόπο ζωής του συνάδει με τις οδηγίες που έχουν δοθεί από τον ιατρό του. Ο ορισμός αυτός υπονοεί μια μονόδρομη επικοινωνία κατά την οποία ο δέκτης (ασθενής) λαμβάνει τα μηνύματα υπό μορφή οδηγίας και χαρακτηρίζει μια σχέση ισχύος ή κυριαρχίας η οποία ασκείται από τους παροχείς της ιατρικής φροντίδας προς τους ασθενείς (DiMatteo, 2004, Namey, Scott Leslie, 2008).

Ένας δεύτερος όρος, αυτός της ‘προσκόλλησης’ (adherence), χρησιμοποιείται ως συνώνυμος της συμμόρφωσης αλλά θεωρείται πιο ορθός καθότι υπονοεί ότι ο ασθενής συμμορφώνεται στη θεραπεία του όχι απλά επειδή του το επιβάλλει ο ιατρός του, αλλά γιατί έχει ο ίδιος πεισθεί για την αναγκαιότητα τού να παίρνει το φάρμακο του σωστά – εισάγεται δηλαδή ο όρος της ενημερωμένης συγκατάθεσης (Costello et al, 2008, Namey). Η ‘προσκόλληση’ προϋποθέτει την ενεργό, εθελοντική και μέσα στα πλαίσια συνεργασίας ανάμειξη του ασθενή σε ένα κοινής αποδοχής τρόπο συμπεριφοράς που έχει σαν αποτέλεσμα μια επιθυμητή έκβαση στη πορεία της ασθένειας (Namey).

Τελευταίως χρησιμοποιείται ευρέως ως πιο δόκιμος ο όρος ‘concordance’ (σε ελεύθερη μετάφραση ‘αμοιβαία συμφωνία’), ο οποίος υποδηλώνει ότι η απόφαση για τη συμμόρφωση του ασθενούς σε μια θεραπεία ή σε συγκεκριμένο τρόπο ζωής γενικότερα, προέρχεται μέσα από διεξοδική και ισότιμη συζήτηση ανάμεσα στον ιατρό και τον ασθενή, στην οποία αναλύονται όλες οι πλευρές της νόσου και αφού ληφθούν υπόψη τα πιστεύω και οι επιθυμίες του ασθενή, λαμβάνεται μια απόφαση την οποία τόσο ο ιατρός όσο και ο ασθενής δεσμεύονται να τηρήσουν (Portaccio & Amato, 2009, Portaccio & Amato, 2010).

Για σκοπούς ευκολίας στην παρούσα μελέτη θα χρησιμοποιείται ο όρος ‘συμμόρφωση’.

2.3.3 Μορφές μη συμμόρφωσης

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η μη-συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή μπορεί να λάβει διάφορες μορφές, οι κυριότερες των οποίων παραθέτονται στον πίνακα 1 (Jin et al, 2008):

Πίνακας 1: Συνηθέστερες μορφές μη-συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή

Η μη εκτέλεση συνταγής που έχει χορηγηθεί από τον θεράποντα ιατρό
Η λήψη λανθασμένης δόσης φαρμάκου
Η λήψη της θεραπείας σε λανθασμένο χρόνο
Η αυθαίρετη αύξηση ή μείωση της δόσης
Ο πρόωρος τερματισμός της θεραπείας
Η καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρική φροντίδας
Η μη προσέλευση στις κλινικές επισκέψεις
Η λήψη της θεραπείας όχι σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού
Η διακοπή της θεραπείας για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (drug holiday)
Η συμμόρφωση με τη θεραπεία μόνο για την περίοδο που προηγείται ή έπεται των ιατρικών επισκέψεων (White-coat compliance)

2.4 Μέθοδοι Υπολογισμού της Συμμόρφωσης

Ο υπολογισμός της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία τους είναι πολύ δύσκολο να γίνει με ακρίβεια. Οι έξι βασικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ευρέως και αναφέρονται πιο κάτω έχουν όλες περιορισμούς στη χρήση. Κατά συνέπεια, οι εκάστοτε αναφορές των ερευνητών για τα επίπεδα συμμόρφωσης γίνονται πάντα με επιφύλαξη (Wicks et al, 2011).

Η άποψη του θεράποντος ιατρού: Η μέθοδος αυτή είναι η λιγότερο ακριβής. Οι θεράποντες ιατροί έχουν την τάση να υπερεκτιμούν τα ποσοστά συμμόρφωσης των ασθενών τους και οι απόψεις τους απέχουν συνήθως πολύ από την πραγματικότητα. Σε γενικές γραμμές, οι εκτιμήσεις που προέρχονται από τους ιατρούς και τους άλλους επαγγελματίες υγείας δεν απέχουν ιδιαίτερα από την καθαρή τύχη (Blackwell, 1997).

Αυτό-αξιολόγηση των ασθενών: Η δήλωση του ασθενή χρησιμοποιείται συχνά ως μέθοδος υπολογισμού της συμμόρφωσης. Πλεονεκτεί των άλλων μεθόδων όσον αφορά το χαμηλό κόστος και την ευελιξία στο σχεδιασμό. Η συλλογή των δεδομένων είναι εύκολη και επιτρέπει τη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση. Περιορισμό αποτελεί η αναγκαστική αναφορά στο πρόσφατο παρελθόν καθότι οι ασθενείς δεν δύνανται συνήθως να θυμηθούν λεπτομέρειες για συμβάντα που έλαβαν χώρα παλαιότερα. Η ακρίβεια είναι επίσης περιορισμένη, καθότι οι ασθενείς είτε τείνουν να δηλώνουν μεγαλύτερα ποσοστά συμμόρφωσης ώστε να αποφύγουν να δυσαρεστήσουν τον ιατρό τους, είτε δεν γνωρίζουν ούτε οι ίδιοι πόσο συνεπείς είναι με τη θεραπεία τους. Κατ' επέκταση, η αυτό-αξιολόγηση θεωρείται μέθοδος αμφιβόλου αξίας και η χρήση της συνίσταται να γίνεται σε συνδυασμό με κάποια άλλη μέθοδο υπολογισμού της συμμόρφωσης (Brannon & Feist, 2000).

Επιστροφή και καταμέτρηση του υπολειπόμενου φαρμάκου: Η καταμέτρηση των μονάδων φαρμάκου που παραμένουν στη συσκευασία κατά την προγραμματισμένη επίσκεψη για επαναχορήγηση είναι μια από τις εγκυρότερες μεθόδους υπολογισμού της συμμόρφωσης, καθότι η επιστροφή αχρησιμοποίητων μονάδων φαρμάκου αποτελεί χειροπιαστή απόδειξη μη συμμόρφωσης στη θεραπεία. Η μέθοδος προϋποθέτει, όμως, την επιστροφή των συσκευασιών του φαρμάκου σε κάθε επίσκεψη, πράγμα που οι ασθενείς συνήθως ξεχνούν ή αμελούν να πράξουν, ειδικά όταν η φαρμακευτική τους αγωγή περιλαμβάνει περισσότερα του ενός σκευάσματα. Ακόμα, μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς συχνά προβαίνουν στην εκούσια καταστροφή του υπόλοιπου των φαρμάκων τους έτσι ώστε να φαίνονται πιο συνεπείς (Berg et al, 1998). Πέραν τούτου, υπάρχει η πιθανότητα ο ασθενής να έχει πράγματι πάρει όλο το φάρμακο που του αναλογεί, αλλά όχι στα διαστήματα που έχουν καθορισθεί από τον ιατρό του. Συμπερασματικά, η μέθοδος καταμέτρησης των επιστρεφόμενων φαρμάκων συνήθως υπερεκτιμά τα πραγματικά επίπεδα της συμμόρφωσης (Berg et al, 1998).

Μέτρηση επιπέδων φαρμάκου στο αίμα: Η μέτρηση των επιπέδων φαρμάκου στο αίμα χρησιμοποιείται συνηθέστερα σε κλινικές μελέτες. Δεν έχει ευρεία χρήση λόγω του μεγάλου κόστους και της μειωμένης διάθεσης της στην αγορά. Δεδομένου ότι μόνο τα επίπεδα του

φαρμάκου που χορηγήθηκε πιο πρόσφατα μπορούν να μετρηθούν, η συμμόρφωση μπορεί να υπερεκτιμηθεί αν ο ασθενής είναι πιο τυπικός στη δόση του πριν την καθορισμένη επίσκεψη στον ιατρό του (Chesney, 2000).

Συστήματα ηλεκτρονικής παρακολούθησης (Medication Event Monitoring Systems – MEMS): Τα συστήματα ηλεκτρονικής παρακολούθησης της χορήγησης φαρμάκων αποτελούνται από microchips τα οποία εισάγονται στη συσκευασία του φαρμάκου και καταγράφουν την ακριβή ημέρα και ώρα κάθε ανοίγματος του περιέκτη. Η μέθοδος εφαρμόζεται με την παραδοχή ότι κάθε φορά που ανοίγει ο περιέκτης χορηγείται μια δόση και, ως εκ τούτου μπορεί να οδηγήσει σε ανακρίβειες αν περισσότερες της μιας δόσης εξέλθουν από τον περιέκτη την ίδια ώρα ή αν ο περιέκτης ανοίξει χωρίς να εξαχθεί καμία δόση. Παραλλαγή αποτελούν ηλεκτρονικά συστήματα που τοποθετούνται στο δοχείο απόρριψης του φαρμάκου (πχ δοχείο απόρριψης συριγγών, βελόνων κλπ) τα οποία καταγράφουν τις ακριβείς χρονικές στιγμές ανοίγματος του δοχείου. Περιορισμό στη χρήση των μεθόδων αυτών αποτελεί το υψηλό τους κόστος (Olivieri et al, 1991).

Εκδόσεις των φαρμακείων: Οι εκδόσεις των φαρμακείων αποτελούν μια από τις πλέον αξιόπιστες και εύκολες στη χρήση μεθόδους διερεύνησης της συμμόρφωσης καθότι οι μεταβλητές που χρησιμοποιούνται είναι απλές και κατανοητές. Τα απαραίτητα στοιχεία που πρέπει να συλλέγονται περιλαμβάνουν το όνομα του ασθενή και του θεράποντος ιατρού, την ημερομηνία έκδοσης των φαρμάκων καθώς και δεδομένα που αφορούν το φάρμακο και την προτεινόμενη δοσολογία (το όνομα του φαρμάκου, την ποσότητα χορήγησης, τη διάρκεια χορήγησης κλπ). Τα στοιχεία αυτά μπορούν να είναι διαθέσιμα σε πραγματικό χρόνο, καθότι οι βάσεις δεδομένων των φαρμακείων ενημερώνονται τις πλείστες φορές καθημερινά. Περιορισμός της μεθόδου αυτής, όπως και όλων των υπολοίπων μεθόδων, είναι ότι δεν μπορεί να εξασφαλίσει ότι οι ασθενείς παίρνουν πραγματικά τα φάρμακα τους ή ότι ακολουθούν πιστά τις οδηγίες του ιατρού τους (Kelly et al, 1987).

Ο υπολογισμός της συμμόρφωσης μέσω των εκδόσεων του φαρμακείου επιτυγχάνεται είτε μέσω του υπολογισμού του λόγου κατοχής της φαρμακευτικής αγωγής (Medication Possession Ratio-MPR) είτε μέσω του υπολογισμού της αναλογίας των ημερών που καλύπτονται από τη φαρμακευτική αγωγή (Proportion of Days Covered-PDC). Και οι δύο τρόποι υπολογισμού συνιστώνται από την Διεθνή Κοινότητα Φαρμακοοικονομίας και Εφαρμοσμένης Έρευνας (International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research –ISPOR) (Carter, 2004, Kelly et al, 1987).

Παρά τους περιορισμούς που παρουσιάζουν οι πιο πάνω μέθοδοι, ο υπολογισμός της συμμόρφωσης παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τη σχέση της ορθής χορήγησης μιας φαρμακευτικής ουσίας και της αποτελεσματικότητας της, και διευκολύνει την εξαγωγή συμπερασμάτων για πιθανές προσεγγίσεις που να στοχεύουν στη βελτίωση της συμμόρφωσης.

2.5 Συμμόρφωση στις χρόνιες παθήσεις

Η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή αποτελεί το κλειδί για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων. Σε μία οξεία πάθηση, η επίδραση της θεραπείας στη νόσο γίνεται άμεσα αντιληπτή από τον ασθενή, με αποτέλεσμα την αύξηση της αίσθησης της αυτό-αποτελεσματικότητας (της πεποίθησης, δηλαδή, του ατόμου σχετικά με τις ικανότητες του να εκτελεί μια συγκεκριμένη συμπεριφορά που απαιτείται για να επέλθει ένα επιθυμητό αποτέλεσμα) και ως εκ τούτου την ενίσχυση συμπεριφορών συμμόρφωσης στο μέλλον. Στις χρόνιες όμως ασθένειες, οι ασθενείς καλούνται να συμμορφώνονται στη θεραπεία τους για μεγάλα χρονικά διαστήματα ή ακόμα και για το υπόλοιπο της ζωής τους, χωρίς τις περισσότερες φορές να υπάρχουν ορατά αποτελέσματα από τη χρήση του φαρμάκου (Bandura, 1977, Hecht, 1998).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι μισοί περίπου ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπευτική αγωγή δεν συμμορφώνονται πλήρως με τις οδηγίες του ιατρού τους (σε αντίθεση με 70%-80% που παρατηρείται στις οξείες νόσους) (Fernandez et al, 2012, http://php.york.ac.uk/inst/yhec/web/news/documents/Evaluation_of_NHS_Medicines_Waste_Nov_2010.pdf, 2010, Jin et al, 2008). Το γεγονός αυτό δεν γίνεται εύκολα παραδεκτό από τους ασθενείς οι οποίοι συχνά υπερβάλουν όσον αφορά στη συμμόρφωση στη θεραπεία τους από ντροπή ή φόβο μήπως δυσαρεστήσουν τον ιατρό τους ή φανούν αγνώμονες για την ιατρική φροντίδα η οποία τους παρέχεται (Levine, 1998, Wicks et al, 2011).

Δυστυχώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τον καθορισμό των ορίων αποδεκτής συμμόρφωσης σε κάθε θεραπεία, καθότι τα όρια αυτά πρέπει να είναι βασισμένα σε δεδομένα έκβασης της νόσου τα οποία να διαφοροποιούνται με τις αυξομειώσεις της συμμόρφωσης. Για παράδειγμα, η έρευνα παραθέτει ως ελάχιστο αποδεκτό ποσοστό συμμόρφωσης στα αντιϊικά φάρμακα το 95%, ενώ για τα αντιλιπιδαιμικά φάρμακα το 80%. Οι διαφορές στα ελάχιστα αποδεκτά ποσοστά συμμόρφωσης για κάθε θεραπεία έχουν σαν αποτέλεσμα να μην υπάρχει η δυνατότητα να τεθούν γενικές κατευθυντήριες γραμμές. Ως άγραφος κανόνας η αποδεκτή συμμόρφωση κυμαίνεται στο 80%-120% της συνταγογραφούμενης δόσεως (Jin et al, 2008, Scott Leslie, 2008), αλλά έντονη

διαφαίνεται η αναγκαιότητα διεξαγωγής κλινικών μελετών με στόχο την διερεύνηση της αποδεκτής έκτασης της συμμόρφωσης για κάθε νόσο.

2.5.1 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση

Οι παράγοντες που αποδεδειγμένα επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία τους δύνανται να διαχωριστούν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία στις ακόλουθες κατηγορίες (Carter, 2004, Jin et al, 2008, Namey, WHO, 2003):

1 Παράγοντες που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή

1.1 Δημογραφικοί Παράγοντες

Η συμμόρφωση φαίνεται να εξαρτάται από την **ηλικιακή ομάδα** στην οποία βρίσκεται ο ασθενής.

Οι ηλικιωμένοι (άνω των 55 ετών) αποτελούν μια ομάδα του πληθυσμού που χαρακτηρίζεται από μειωμένη συμμόρφωση λόγω της γνωστικής και λειτουργικής έκπτωσης που συχνά αντιμετωπίζουν σε συνδυασμό με τη πολυφαρμακία και την πολυπλοκότητα των φαρμακευτικών τους σκευασμάτων. Από την άλλη πλευρά, ανησυχούν περισσότερο για την υγεία τους και η χαμηλή τους συμμόρφωση δεν είναι συνήθως σκόπιμη και αν έχουν την κατάλληλη βοήθεια από τους οικείους τους ή τους παροχείς υγειονομικής φροντίδας έχουν μεγάλες πιθανότητες να συμμορφώνονται άριστα στη θεραπεία τους.

Η χαμηλή συμμόρφωση που παρουσιάζεται συνήθως στα άτομα μέσης ηλικίας (μέχρι 54 ετών) οφείλεται κυρίως στις εργασιακές, οικογενειακές και άλλες υποχρεώσεις όπως και σε άλλες προτεραιότητες που έχουν θέσει στη ζωή τους οι οποίες πιθανόν να μην τους επιτρέπουν να αφιερώνουν χρόνο σε ιατρικές επισκέψεις ή σε πολύπλοκες θεραπείες.

Χαμηλή συμμόρφωση επίσης παρατηρείται σε χρόνιες παθήσεις της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Η συμμόρφωση των μικρών παιδιών εξαρτάται βέβαια από τους γονείς τους. Παιδιά που προέρχονται από μονογονεϊκές οικογένειες όπως και παιδιά των οποίων οι γονείς εργάζονται πολλές ώρες έχουν μικρότερη συμμόρφωση στη θεραπεία τους. Οι έφηβοι έχουν μεγαλύτερη αυτονομία στη λήψη της θεραπείας τους, αλλά η γενικευμένη τάση για αντίδραση σε ότι αφορά τις κοινωνικές νόρμες και το κατεστημένο οδηγεί επίσης

σε αρνητική συμπεριφορά απέναντι στη συμμόρφωση με τις οδηγίες που έχουν δοθεί από τον ιατρό τους τον οποίον θεωρούν ως μορφή εξουσίας την οποία δύσκολα αποδέχονται.

Η **εθνικότητα** του ασθενή επηρεάζει τη συμμόρφωση. Οι Καυκάσιοι έχουν υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης από τους Αφρό-αμερικάνους και τους Ισπανόφωνους, γεγονός που δυνατόν να οφείλεται στο χαμηλότερο κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο των τελευταίων.

Το **φύλο** και το **εκπαιδευτικό επίπεδο** του ασθενή δεν έχει αποδειχθεί ότι έχουν ιδιαίτερη επίδραση στη συμμόρφωση.

Η **οικογενειακή** κατάσταση επηρεάζει τη συμμόρφωση, καθότι η βοήθεια και η στήριξη που λαμβάνει ο ασθενής από το σύντροφο του φαίνεται να προάγει τη συμμόρφωση στη θεραπεία του (Carter, 2004, Jin et al, 2008, Namey, WHO, 2003).

2 Κοινωνικό-οικονομικοί παράγοντες

Το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο, η φτώχεια, ο αναλφαβητισμός, η ανεργία, η απουσία δικτύων κοινωνικής στήριξης, οι ασταθείς συνθήκες ζωής, η μεγάλη απόσταση από το κέντρο παρακολούθησης υγείας, τα υψηλά τέλη μεταφοράς, το κόστος των φαρμάκων, η κουλτούρα και τα προβλήματα στην οικογένεια είναι παράγοντες που, παρότι δεν αποδεικνύεται ότι έχουν άμεση επίδραση, παρεμβαίνουν στη διαμόρφωση των προτεραιοτήτων των ατόμων και έχουν σαν αποτέλεσμα προβλήματα στη συμμόρφωση των ασθενών (Carter, 2004, Jin et al, 2008, Namey, WHO, 2003).

3 Ψυχολογικοί παράγοντες

Οι ψυχολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση αφορούν τις γνώσεις, τις στάσεις, τις πεποιθήσεις, τις προσλήψεις, τις προσδοκίες του ασθενή όπως επίσης και τις ιδιαιτερότητες που παρουσιάζει. Οι αντιλήψεις και οι πεποιθήσεις του ασθενή αναφορικά με την κατάσταση της υγείας του, τα κίνητρα για να τη βελτιώσει, οι προσδοκίες του σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του και η αντίληψη για το ποιες επιπτώσεις μπορεί να έχει η χαμηλή συμμόρφωση είναι παράγοντες που επιδρούν στη συμμόρφωση του ασθενή στη θεραπεία του.

Παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά τη συμμόρφωση είναι τα προβλήματα μνήμης, το άγχος, η ανησυχία για τη ασφάλεια ενός φαρμάκου, η κούραση από την μακροχρόνια λήψη μιας θεραπείας,

το χαμηλό κίνητρο για την υγεία, η ανεπαρκής γνώση ή ικανότητα αντιμετώπισης των συμπτωμάτων της νόσου και των ανεπιθύμητων ενεργειών, η έλλειψη πεποίθησης για την αναγκαιότητα θεραπείας, η έλλειψη πεποίθησης για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, η μη αποδοχή της ύπαρξης της νόσου, η αμφισβήτηση της διάγνωσης, η μειωμένη πρόσληψη των κινδύνων που συνεπάγεται η νόσος στην υγεία, η μη κατανόηση των οδηγιών που έχουν δοθεί από τον ιατρό, η άρνηση ιατρικής παρακολούθησης, το αίσθημα απελπισίας, η εχθρική στάση απέναντι στο προσωπικό υγείας, ο φόβος εξάρτησης από τον ιατρό, το άγχος για την πολυπλοκότητα της θεραπείας και ο φόβος για στιγματισμό (Wicks et al, 2011).

4 Παράγοντες που άπτονται της σχέσης ασθενή – επαγγελματία υγείας

Η ποιότητα της σχέσης μεταξύ ιατρού και ασθενή είναι ένας από του κυριότερους παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση. Η εμπιστοσύνη και η σαφήνεια στην επικοινωνία έχουν ισχυρή επίδραση πάνω στην πρόσληψη, την κατανόηση και αποδοχή του ασθενούς όσον αφορά τα δεδομένα της υγείας του, όπως άλλωστε και η σωστή ενημέρωση και συμμετοχή του ασθενή και των οικείων του στην επιλογή της θεραπείας, και η παροχή βοήθειας στον ασθενή ώστε να μπορέσει να λάβει ενημερωμένες αποφάσεις με βάση τις εμπειρίες και τις προτεραιότητες του. Η ιατρική παρακολούθηση του ασθενή από διαφορετικό θεράποντα ιατρό σε κάθε επίσκεψη επιφέρει αρνητικές επιπτώσεις στη συμμόρφωση (Carter, 2004, Jin et al, 2008, Namey, WHO, 2003).

5 Η ιατρική γνώση και κατανόηση

Η συμμόρφωση είναι καλύτερη αν ο ασθενής έχει τη ικανότητα να διαβάσει, να κατανοήσει και να θυμηθεί τις ιατρικές οδηγίες. Η γνώση για την ασθένεια και το ρόλο που διαδραματίζει σ' αυτήν η θεραπεία και η κατανόηση και αποδοχή της αναγκαιότητας για συνέχιση της θεραπείας είναι παράγοντες που επηρεάζουν θετικά τη συμμόρφωση (Carter, 2004, Jin et al, 2008, Namey, WHO, 2003).

6 Παράγοντες που αφορούν τη χορηγούμενη θεραπεία

Κύριοι προσδιοριστές της συμμόρφωσης είναι η γεύση, η οδός χορήγησης, η διάρκεια, οι απαιτούμενες συνθήκες φύλαξης, η πολυπλοκότητα της ιατρικής θεραπείας, η απαιτούμενη διάρκεια της, η αποτυχία προηγούμενων θεραπευτικών σκευασμάτων και οι συχνές αλλαγές στη θεραπεία. Επίσης, η άμεση ή όχι επίδραση της θεραπείας στην εξέλιξη της νόσου, η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών και η διαθεσιμότητα ιατρικής στήριξης για την αντιμετώπιση τους, οι

επιπτώσεις στην ομαλή διεξαγωγή των δραστηριοτήτων του ατόμου και στην ποιότητα ζωής του, η πιθανότητα εξάρτησης και η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα (Carter, 2004, Jin et al, 2008, Namey, WHO, 2003).

7 Παράγοντες που άπτονται των μονάδων παροχής φροντίδας υγείας και του συστήματος υγείας γενικότερα.

Αρνητική επίδραση στη συμμόρφωση των ασθενών έχουν αφενός η ανεπάρκεια στα δίκτυα παροχής υπηρεσιών υγείας και ειδικότερα στη διαθεσιμότητα και προσβασιμότητα των υπηρεσιών υγείας και η αφετέρου απουσία ιατρικής ασφάλισης. Επίσης, οι ανεπαρκείς γνώσεις και εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας, ο υπερβολικός φόρτος εργασίας, οι μακριές λίστες αναμονής, η απουσία κίνητρων και αξιολόγησης των επαγγελματιών υγείας και ο περιορισμένος διαθέσιμος χρόνος για τις επισκέψεις στον ιατρό. Τέλος, η αδυναμία του συστήματος να εκπαιδεύσει τους ασθενείς και να παρέχει συνέχεια στη φροντίδα όπως και η ανυπαρξία δικτύων κοινωνικής στήριξης (Carter, 2004, Jin et al, 2008, Namey, WHO, 2003).

8 Παράγοντες που αφορούν τη φύση της ασθένειας

Η ένταση των συμπτωμάτων, ο βαθμός αναπηρίας (σωματικής, ψυχολογικής ή κοινωνικής), ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου, η σοβαρότητα της, ο φόβος του ασθενή για επιδείνωση της υγείας του και η διαθεσιμότητα αποτελεσματικής θεραπείας είναι παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία τους. Συννοσηρότητες όπως η κατάθλιψη, το κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και προβλήματα μνήμης έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν αρνητικά τη συμμόρφωση (Carter, 2004, Jin et al, 2008, Namey, WHO, 2003).

2.5.2 Συνέπειες μη-συμμόρφωσης

Η συμμόρφωση επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας και συνιστά ουσιώδη παράγοντα για την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού οφέλους. Η βελτίωση της συμμόρφωσης σε υφιστάμενη θεραπευτική αγωγή θεωρείται ότι επιφέρει μεγαλύτερη επίδραση στην κατάσταση της υγείας ενός ατόμου ή πληθυσμού από οποιαδήποτε τροποποίηση ή βελτίωση στη θεραπεία (WHO, 2003).

Η χαμηλή συμμόρφωση έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών λόγω της μειωμένης αποδοτικότητας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου που συνεπάγεται της μη ορθής χρήσης του. Στις περιπτώσεις, δε, που η θεραπεία αφορά την αντιμετώπιση λοιμωδών και μεταδιδόμενων

νοσημάτων, η δυσμενής επίπτωση επεκτείνεται στην υγεία του συνόλου του πληθυσμού μέσω της μετάδοσης παθογόνων μικρό-οργανισμών, της εξάπλωσης επιδημιών και της ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών μικροβίων (Jin et al, 2008, WHO, 2003).

Η χαμηλή συμμόρφωση έχει επίσης δυσμενείς επιπτώσεις στην οικονομία του κράτους, τόσο ως επακόλουθο της αύξησης στις επείγουσες ιατρικές επισκέψεις, στην ενδονοσοκομειακή περίθαλψη και στα αυξημένα κόστη εναλλακτικών θεραπειών, όσο και λόγω αγοράς φαρμάκων μεγάλου κόστους τα οποία λόγω της λανθασμένης χρήσης τους δεν προσδίδουν τα αναμενόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα στους ασθενείς. Παράλληλα με το άμεσο οικονομικό κόστος, η χαμηλή συμμόρφωση επιφέρει έμμεσα κόστη στην κοινωνία λόγω της μειωμένης παραγωγικότητας και φυσικά της αρνητικής της επίδρασης στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Jin et al, 2008, WHO, 2003).

Στην περίπτωση του διαβήτη, λιγότερο από 2% των ενηλίκων ασθενών συμμορφώνονται πλήρως με τις οδηγίες του ιατρού τους για την αντιμετώπιση της νόσου, ενώ μόνο 28% έχουν την πάθηση τους υπό έλεγχο. Οι επιπλοκές του μη ελεγχόμενου διαβήτη έχουν σαν αποτέλεσμα 3-4 φορές περισσότερο άμεσο κόστος για την αντιμετώπιση του απ' ότι το κόστος θεραπείας, και αντίστοιχο ποσό έμμεσου κόστους που αναφέρεται στις άδειες ασθενοείας, την πρόωρη συνταξιοδότηση και τον πρόωμο θάνατο

Μελέτες που αφορούν την υπέρταση καταδεικνύουν ότι λιγότερο από 25% των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο επιτυγχάνουν ρύθμιση της πίεσης τους στα φυσιολογικά επίπεδα, με κύρια αιτία της αποτυχίας τη χαμηλή συμμόρφωση. Η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 2-3 φορές. Δεδομένου ότι τα κόστη αντιμετώπισης της υπέρτασης και των επιπλοκών της αποτελούν ένα μεγάλο ποσοστού του προϋπολογισμού υγείας κάθε χώρας (12,6% για τις ΗΠΑ), η συμμόρφωση και η συνακόλουθη ρύθμιση της πίεσης θα συνεπαγόταν μεγάλες εξοικονομήσεις τόσο σε άμεσα όσο και έμμεσα ιατρικά κόστη (WHO, 2003).

Τα ποσοστά συμμόρφωσης σε ασθενείς με άσθμα κυμαίνονται παγκόσμια στο 30%-70% με συνέπειες τις συχνές εξάρσεις της νόσου και τη χαμηλή ποιότητα ζωής των ασθενών. Η αύξηση στις νοσοκομειακές εισαγωγές και στις επισκέψεις στα τμήματα πρώτων βοηθειών επιφέρουν αύξηση 45% στα άμεσα και έμμεσα κόστη του προϋπολογισμού μιας χώρας για τη νόσο (WHO, 2003).

Γενικά, σύμφωνα με στοιχεία του Εθνικού Συστήματος Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου, το σύνολο των φαρμάκων που ενώ εκδίδονται στους ασθενείς δε χρησιμοποιούνται από αυτούς και των φαρμάκων που ενώ αγοράζονται από το σύστημα υγείας δε χορηγούνται τελικά στους ασθενείς, στοιχίζουν στο κράτος £300.000.000 ετησίως. £500.000.000 επιπλέον υπολογίζεται ότι θα εξοικονομούσαν από το κράτος αν τα φάρμακα χρησιμοποιούνταν πιο αποτελεσματικά (http://php.york.ac.uk/inst/yhec/web/news/documents/Evaluation_of_NHS_Medicines_Waste_Nov_2010.pdf., 2010).

Σε παγκόσμια κλίμακα, στοιχεία που δημοσιεύτηκαν στο IMS Institute for Healthcare Informatics αποκάλυψαν ότι κάθε χρόνο 500 δισεκατομμύρια δολάρια μπορούν να εξοικονομηθούν από τους παγκόσμιους πόρους υγείας αν τα φάρμακα συνταγογράφονται και χρησιμοποιούνται με μεγαλύτερη υπευθυνότητα (http://www.hospitalpharmacyeurope.com/default.asp?title=New_campaign_promotes_the_importance_of_pharmacists&page=article.display&article.id=29279., 2012).

Τέλος, αρνητική επίδραση έχει η μη-συμμόρφωση στις κατασκευάστριες εταιρίες των οποίων τα φάρμακα φέρονται ως έχοντα αποτελεσματικότητα (και κατά συνέπεια αξία) μικρότερη της αναμενόμενης στις μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης.

2.6 Συμμόρφωση στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η χρόνια πορεία της ΠΣ εμπερικλείει πολλές προκλήσεις. Οι ασθενείς και οι οικείοι τους βρίσκονται αντιμέτωποι με μια χρόνια νόσο που αφενός μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία και για την οποία αφετέρου δεν έχει βρεθεί μέχρι σήμερα οριστική θεραπεία. Οι σωματικές, ψυχολογικές και γνωστικές δυσλειτουργίες που περιλαμβάνει (γνωστική έκπτωση, διαταραχές στην όραση, τρόμος στα άκρα, διαταραχές στο συντονισμό κινήσεων, αδυναμία, σπαστικότητα, χρόνια κούραση, προβλήματα μνήμης και κατάθλιψη) επιδρούν αρνητικά στη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπευτική τους αγωγή.

Η αβεβαιότητα που υπάρχει τόσο στην πρόγνωση της νόσου όσο και στην αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών αυξάνει τα επίπεδα στρες και μειώνει το αίσθημα αυτό-έλεγχου (Compston & Coles, 2008, Namey).

Σε πολλές περιπτώσεις ασθενών, μετά την αρχική διάγνωση της ΠΣ, δεν παρουσιάζονται υποτροπές ή άλλες σημαντικές ενδείξεις της νόσου για πολλούς μήνες ή και χρόνια. Αυτό, σε συνάρτηση με το ότι οι μέχρι σήμερα διαθέσιμες θεραπείες που παρεμβαίνουν στην εξέλιξη της νόσου είναι όλες ενέσιμες, δυσχεραίνει την αποδοχή της αναγκαιότητας για θεραπεία. Η επιπρόσθετη ανάγκη χορήγησης συνδυασμού θεραπειών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου, και η αναγκαιότητα να επιμείνουν σε αυτές για μακρά χρονικά διαστήματα δυσχεράνει ακόμη περισσότερο τη ψυχολογική κατάσταση των ασθενών (Costello et al, 2008).

Έτσι, παρά τη κοινή παραδοχή ότι η θεραπεία με ΑΤΘ μειώνει τον αριθμό των υποτροπών και καθυστερεί την έλευση της αναπηρίας, η έναρξη της αγωγής μάς βρίσκει αντιμέτωπους με δύο προβλήματα: Τον πρόωρο και αυτόβουλο τερματισμό της θεραπείας καθότι 20% περίπου των ασθενών σταματούν τη θεραπεία τους μέσα στον πρώτο χρόνο, και την μειωμένη συμμόρφωση ή απώλεια δόσεων (Wicks et al, 2011).

2.6.1 Ποσοστά συμμόρφωσης στις Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες

Η συμμόρφωση των ασθενών με ΠΣ στις ενέσιμες ΑΤΘ, όπως διαπιστώνεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, κυμαίνεται σε ποσοστά ανάμεσα στο 60 και 90% (Fernandez et al, 2012, http://php.york.ac.uk/inst/yhec/web/news/documents/Evaluation_of_NHS_Medicines_Waste_Nov_2010.pdf, 2010). Το Global Adherence Project (GAP), μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της αυτό-αξιολόγησης σε ένα δείγμα 2648 ασθενών, κατέδειξε ότι σε διάστημα 4 εβδομάδων το ποσοστό των ασθενών με πλήρη συμμόρφωση στις ΑΤΘ ήταν 75% (Rosati, 2001, Wicks et al, 2011).

Μεγάλο ποσοστό ασθενών τείνει επίσης να διακόπτει πρόωρα τη χορήγηση των ΑΤΘ μέσα στους πρώτους 6 μήνες. Μια από τις μεγαλύτερες μελέτες διαστρωμάτωσης όπου 632 ασθενείς με ΠΣ παρακολούθηθηκαν για 8 χρόνια, κατέδειξε ότι το 49% των ασθενών σταμάτησαν τη θεραπεία τους μέσα στα πρώτα δυο χρόνια από την έναρξη της παρά τις αντίθετες οδηγίες των θεράποντων ιατρών τους (Costello et al, 2008).

2.6.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στις ενέσιμες Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες

Οι αιτίες και οι συνέπειες της χαμηλής συμμόρφωσης των ασθενών με ΠΣ στις ενέσιμες ΑΤΘ είναι θέματα που δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία, εξ' ου και παραμένει άγνωστο το ποσοστό συμμόρφωσης που απαιτείται για την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού

αποτελέσματος. Οι ιατροί δεν διαθέτουν αξιόπιστες μεθόδους υπολογισμού της συμμόρφωσης, ενώ οι ασθενείς διστάζουν να μοιραστούν με το ιατρό τους τα εμπόδια και τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν στη σωστή χορήγηση της θεραπείας τους (Wicks et al, 2011). Οι κυριότεροι παράγοντες που έχουν κατά καιρούς συσχετισθεί με τη συμμόρφωση στις ΑΤΘ αναφέρονται πιο κάτω:

Κοινωνικό-οικονομικοί παράγοντες όπως είναι η οικογενειακή κατάσταση του ασθενούς, η στήριξη του από τον/τη σύντροφο και ή ευρύτερη του κοινωνική δικτύωση, η διαθεσιμότητα ατόμου για παροχή βοήθειας στη χορήγηση της ένεσης, το υψηλό μορφωτικό επίπεδο και η εύρωστη οικονομική κατάσταση του ασθενή διαδραματίζουν θετικό ρόλο στη συμμόρφωση των ασθενών (Costello et al, 2008, Fraser et al, 2003, Turner et al, 2007).

Ψυχολογικοί παράγοντες, όπως οι **μη ρεαλιστικές προσδοκίες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας** επηρεάζουν αρνητικά τη συμμόρφωση. Κάποιοι ασθενείς συμπεραίνουν ότι η φαρμακευτική τους αγωγή δεν είναι αποτελεσματική, καθότι παρά τη συστηματική χορήγηση του φαρμάκου τα συμπτώματα της νόσου δεν υποχωρούν. Οι ΑΤΘ τροποποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα αλλά δεν μπορούν να θεραπεύσουν την ΠΣ. Κατ' επέκταση, οι ασθενείς δύνανται να υφίστανται νέες υποτροπές, επιδείνωση της αναπηρίας ή να εμφανίζουν νέες εστίες απομυελίνωσης στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Αντίθετα με άλλες ενέσιμες θεραπείες στις οποίες είναι δυνατή η μέτρηση της αποτελεσματικότητας μέσω του υπολογισμού των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα (πχ ινσουλίνη), δεν έχουν βρεθεί αξιόπιστες μέθοδοι που να καθορίζουν κατά πόσο μια συγκεκριμένη ΑΤΘ λειτουργεί αποτελεσματικά σε κάποιο ασθενή με ΠΣ (Costello et al, 2008). Μελέτες δείχνουν ότι η πεποίθηση των ασθενών ότι οι ΑΤΘ δεν είναι αποτελεσματικές ενοχοποιείται για το 30%-52% των τερματισμών της θεραπείας. Ακόμα, σύμφωνα με μελέτες, 57% των ασθενών, πριν από την έναρξη της θεραπείας, είχαν μη ρεαλιστικές προσδοκίες για τη ικανότητα της ΑΤΘ να μειώσει τον κίνδυνο νέων υποτροπών της νόσου. Επιπλέον, 34% των ασθενών είχαν εξίσου μη ρεαλιστικές προσδοκίες για τη δυνατότητα της θεραπείας να βελτιώσει τη λειτουργικότητα τους (Costello et al, 2008). Αντίθετα, η προσδοκία και η ελπίδα των ασθενών για αίσιο θεραπευτικό αποτέλεσμα και βελτίωση της κλινικής τους εικόνας ασκεί θετική επίδραση στη συμμόρφωση (Fraser et al, 2001). Η **κούραση από τη θεραπεία** και οι **περιορισμοί** που αυτή επιβάλλει στη ζωή των ασθενών προκαλεί επίσης προβλήματα στη συμμόρφωση. Ασθενείς που έπαιρναν ΑΤΘ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και είχαν τη νόσο για μεγαλύτερη διάρκεια φαίνεται να έχουν και τις περισσότερες πιθανότητες μειωμένης συμμόρφωσης (Costello et al, 2008, Devonshire et al, 2011). **Συναισθηματικοί** και **γνωστικοί** παράγοντες όπως η **αυτο-αποτελεσματικότητα**, η πεποίθηση δηλαδή του ασθενή ότι είναι ικανός να χορηγήσει, με σωστό

τρόπο τη θεραπεία στον εαυτό του, και η **αυτό-εκτίμηση** φαίνεται επίσης να διαδραματίζουν θετικό ρόλο στη συμμόρφωση (Bruce et al, 2010, Costello et al, 2008, Fraser et al, 2001, Scott Leslie, 2008, Wicks et al, 2011).

Κίνητρα για συμμόρφωση στις ΑΤΘ αποτελούν επίσης ο φόβος για εμφάνιση νέων υποτροπών ή επιδείνωσης της αναπηρίας και η επιθυμία να μην γίνει το άτομο βάρος στην οικογένεια του. Αντίστοιχα, την συμμόρφωση προάγει η ανταμοιβή μετά από κάθε ένεση, το να θεωρείται ο ασθενής ως παράδειγμα προς μίμηση, να αισθάνεται ότι εξασκεί έλεγχο στη πορεία της ασθένειας του και το να είναι μάρτυρας των δυσμενών συνεπειών της χαμηλής συμμόρφωσης άλλων ασθενών (Costello et al, 2008).

Η ιατρική γνώση και κατανόηση επηρεάζει θετικά τη συμμόρφωση, καθότι η συνταγογράφηση των ΑΤΘ σε αρχικά στάδια της νόσου όπου ο ασθενής δεν έχει αναπτύξει ιδιαίτερη συμπτωματολογία καθιστά διστακτικό τον μη ενημερωμένο ασθενή στο να ξεκινήσει μια χρόνια και δυνητικά επώδυνη θεραπεία η οποία προκαλεί περισσότερες ενοχλήσεις στον οργανισμό από την ίδια τη νόσο. Αντίστοιχα, ασθενείς που λαμβάνουν ΑΤΘ για μακρύ χρονικό διάστημα και δε βιώνουν υποτροπές ή σημάδια επιδείνωσης της νόσου, αν δεν τύχουν της κατάλληλης ενημέρωσης, υποθέτουν ότι δεν χρειάζονται τη θεραπεία τους πια ή ότι τουλάχιστον δε χρειάζεται να τη χορηγούν συστηματικά (Cohen Bacrie, 2006).

Οι παράγοντες που αφορούν τη χορηγούμενη θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν κύριο λόγο στη συμμόρφωση στη θεραπεία. Ένας από τους κυριότερους παράγοντες που εμποδίζει τους ασθενείς με ΠΣ να συμμορφώνονται με τη θεραπεία τους είναι το γεγονός ότι οι ΑΤΘ διατίθενται μέχρι σήμερα αποκλειστικά σε **ενέσιμη μορφή**. Μερίδα ασθενών έχει την πεποίθηση ότι τα χορηγούμενα με ένεση φάρμακα είναι γενικότερα επικίνδυνα. Κάποιοι άλλοι αντιλαμβάνονται τις ενέσεις ως σύμβολα της αναπηρίας τους και όχι ως μεθόδους θεραπείας, γεγονός που επιδρά αρνητικά στη συμμόρφωση τους (Costello et al, 2008). Οι ασθενείς συχνά βιώνουν αντιδράσεις φόβου, αποφυγής, άγχους και ανησυχίας όταν τους εξηγηθεί ότι θα πρέπει να χορηγούν μόνοι τους τις ενέσεις τους. Ο φόβος δυσχεραίνει περαιτέρω την κατάσταση προκαλώντας επιπρόσθετες ανεπιθύμητες οργανικές αντιδράσεις (εξάψεις, ταχυκαρδία κ.α.). Κάποιοι από αυτούς αδυνατούν να τα καταφέρουν μόνοι τους και εξαρτώνται από οικεία τους πρόσωπα για τη χορήγηση της θεραπείας τους. Αυτό αποτελεί ένα επιπλέον εμπόδιο στη συμμόρφωση καθότι επηρεάζει την αυτονομία του ασθενή και αυξάνει την πιθανότητα μη χορήγησης της θεραπείας όταν το άτομο το οποίο έχει επωμισθεί την ευθύνη της χορήγησης δε είναι διαθέσιμο (Costello et al, 2008). Οι **ανεπιθύμητες ενέργειες** των ΑΤΘ και οι **στρατηγικές**

που υιοθετεί ο ασθενής για την αντιμετώπιση τους (όπως είναι η λήψη παυσίπονων αντιισταμινικών χαπιών, η εφαρμογή αναλγητικών ή κατευναστικών τοπικών σκευασμάτων και κρύων ή ζεστών επιθεμάτων στο σημείο της ένεσης και οι τοπικές μαλάξεις) επίσης επηρεάζουν την συμμόρφωση. Ποσοστό 14%-51% των ασθενών τερματίζουν πρόωρα τη θεραπεία τους λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) τις οποίες δεν μπορούν να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά (Clerico et al, 2007, O'Rourke & Hutchinson, 2005, Ruggieri et al, 2003, Wicks et al, 2011). Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε άτομα που χρησιμοποιούσαν βήτα- Ιντερφερόνες, οι ΑΕ που συνηθέστερα οδηγούσαν σε τερματισμό της θεραπείας, αναπροσαρμογή της δόσης ή ανάγκη για χορήγηση υποστηρικτικής θεραπείας περιλάμβαναν συμπτώματα γρίπης, κατάθλιψη, τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και αύξηση των ηπατικών ενζύμων (Steinberg et al, 2010, Treadaway et al, 2009, Tremlett et al, 2008). Κλινικές μελέτες του Copraxone® κατέδειξαν ότι οι ΑΕ που συνηθέστερα οδηγούσαν σε κλινική παρέμβαση ήταν οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, αγγειοδιαστολή, ταχυκαρδία, τρόμος και κατάθλιψη. Γύρω στο 10% των ασθενών που χρησιμοποιούν Copraxone® παρουσιάζουν επίσης μετά την χορήγηση του φαρμάκου μια συστηματική αντίδραση που χαρακτηρίζεται από έξαψη, ταχυκαρδία και δύσπνοια που, παρότι διαρκεί συνήθως λίγα μόνο λεπτά, είναι αρκετή για να τρομοκρατήσει τον ασθενή και να επηρεάσει την προθυμία του στη συνέχιση της θεραπείας (Caroxone, 2007). Η λιποδυστροφία και η μόνιμη παραμόρφωση που αυτή συνεπάγεται, όπως και άλλες ανωμαλίες του δέρματος, έχουν επίσης καταγραφεί ως συνηθείς λόγοι μη συμμόρφωσης σε άτομα τα οποία λαμβάνουν θεραπεία με Copraxone® (Edgar et al, 2004). Η **συχνότητα χορήγησης της θεραπείας** φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά τη συμμόρφωση στις ΑΤΘ (Wicks et al, 2011). Τέλος, **ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας**, όπως για παράδειγμα η ενδεχόμενη μείωση του φορτίου των φλεγμαίνουσων εστιών του εγκεφάλου, αυξάνουν τις πιθανότητες συμμόρφωσης στους ασθενείς (Costello et al, 2008).

Παράγοντες που άπτονται των μονάδων παροχής φροντίδας υγείας και του συστήματος υγείας γενικότερα, όπως είναι η διαθεσιμότητα ασφάλισης υγείας, η προσβασιμότητα στις μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας και η στήριξη από τους λειτουργούς υγείας επηρεάζουν θετικά τη συμμόρφωση στις ΑΤΘ (Costello et al, 2008, Fraser et al, 2003, Turner et al, 2007).

Τέλος, **παράγοντες που αφορούν τη φύση της ασθένειας**, όπως η αδυναμία του ασθενή να χορηγήσει τη θεραπεία του χωρίς βοήθεια λόγω επιδείνωσης είτε της φυσικής είτε της νοητικής τους κατάστασης, προβλήματα μνήμης, αγχώδης διαταραχή, κατάθλιψη, νοητική υστέρηση και υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ συνεπάγονται περισσότερες πιθανότητες μη συμμόρφωσης του ασθενή στη χορηγούμενη θεραπεία (Bruce et al, 2010, Costello et al, 2008, Treadaway et al, 2009,

Wicks et al, 2011). Αντίθετα, η σοβαρότητα της μορφής της υφιστάμενης αναπηρίας είναι παράγοντας που προάγει τη συμμόρφωση (Fraser et al, 2001).

2.6.3 Συνέπειες

Σε αναδρομική ανάλυση δεδομένων συμμόρφωσης 2446 ασθενών με ΠΣ που συλλέχθηκαν από τις εκδόσεις φαρμακείων κατά τη διάρκεια ενός έτους, διαπιστώθηκε ότι το 45% των ασθενών οι οποίοι είχαν συμμόρφωση χαμηλότερη του 80% παρουσίαζαν κατά μέσο όρο 3,10 υποτροπές το χρόνο (21,6% περισσότερες από τους ασθενείς με ποσοστά συμμόρφωσης μεγαλύτερα του 80%) και είχαν κατά μέσο όρο 1,5-2 φορές περισσότερες εισαγωγές στις μονάδες εσωτερικής νοσηλείας (Wicks et al, 2011). Τα σχετικά με την ΠΣ ετήσια ιατρικά κόστη για την ομάδα των ασθενών με συμμόρφωση μικρότερη του 80% υπολογίστηκαν στα \$4485 ετησίως σε σχέση με \$3199 για την ομάδα των ασθενών με συμμόρφωση μεγαλύτερη του 80% (28,7% περισσότερα). Οι δαπάνες περιλάμβαναν ενδονοσοκομιακή περίθαλψη, επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία και χορήγηση ενδοφλεβίων κορτικοστεροειδών (Colleen, 2010).

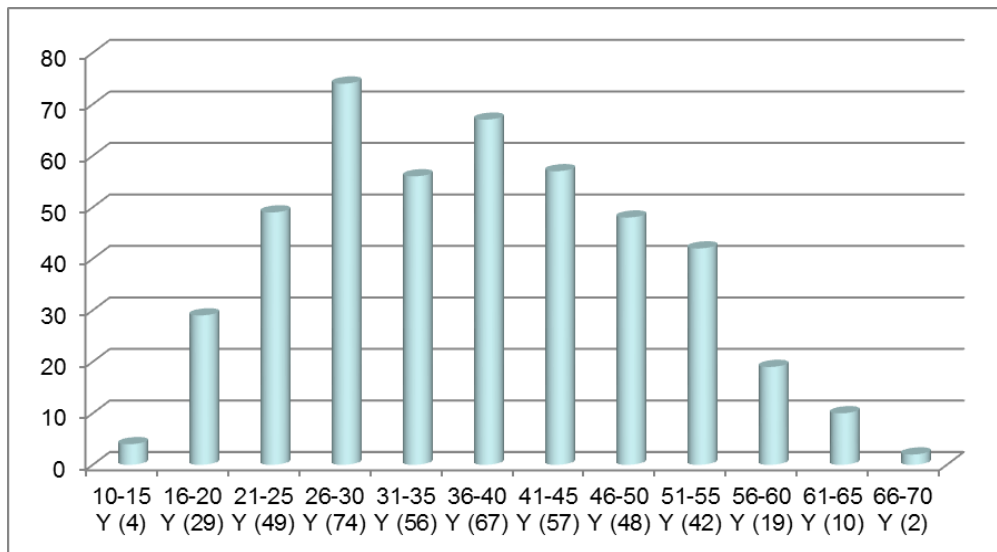
Σε αντίστοιχη μελέτη των Ivanova et al (2012) στην οποία συμμετείχαν 648 ασθενείς και διήρκεσε δύο έτη, διαφάνηκε ότι το 69% των ασθενών που παρουσίαζαν συμμόρφωση μεγαλύτερη του 80% παρουσίασαν 38% λιγότερες υποτροπές και επιβάρυναν το σύστημα υγείας κατά 15% λιγότερο (άμεσα και έμμεσα κόστη).

Μικρότερη επίπτωση της χαμηλής συμμόρφωσης στο σύστημα υγείας κατέδειξαν οι Steinberg et al (2010), σε μελέτη πληθυσμού 1606 ασθενών που διήρκεσε 3 χρόνια στη οποία φάνηκε ότι οι ασθενείς με ποσοστά συμμόρφωσης μεγαλύτερα του 85% είχαν μόνο 3% μικρότερη πιθανότητα υποτροπών από τους ασθενείς με συμμόρφωση μεγαλύτερη του 85%. Παρατήρησαν επίσης ότι ο αριθμός των κλινικών επισκέψεων και ο αριθμός των εισαγωγών για ενδονοσοκομιακή περίθαλψη δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με υψηλά ή χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης.

Τέλος, η μελέτη GAP συνδέει τους ασθενείς με υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης με καλύτερη ποιότητα ζωής και λιγότερα νευροψυχιατρικά προβλήματα, παρόλο που η κατεύθυνση της αιτιότητας δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως (Devonshire et al, 2011, Wicks et al, 2011).

2.7 Κυπριακή πραγματικότητα

Στην Κύπρο αυτή τη στιγμή αναμένεται ότι υπάρχουν περίπου 1750 άτομα που πάσχουν από ΠΣ (επιπολασμός: 175/100,000) με 70 περίπου νέα περιστατικά να παρουσιάζονται κάθε χρόνο (ΜΠ 5). Μεγαλύτερη πιθανότητα διάγνωσης της νόσου υπάρχει σε ηλικίες 25 - 55 ετών αλλά καινούργια περιστατικά έχουν διαγνωσθεί από την ηλικία των 10 ετών και μέχρι τα 70 χρόνια (Εικόνα 6) (Πατζαρή, 2012).



Εικόνα 7: Κατανομή ηλικίας έναρξης της ΠΣ στην Κύπρο

Οι ασθενείς με ΠΣ παρακολουθούνται από ειδικούς ιατρούς νευρολόγους του δημόσιου, ιδιωτικού ή ευρύτερου δημόσιου τομέα (Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου - ΙΝΓΚ).

Το ΙΝΓΚ λειτουργεί ως κέντρο παροχής τριτοβάθμιας φροντίδας υγείας και στελεχώνεται από εξειδικευμένο ιατρικό και άλλο προσωπικό επωμισμένο με τη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με χρόνιες νευρολογικές παθήσεις. Στους ασθενείς του κέντρου παρέχονται επίσης υποστηρικτικές υπηρεσίες φυσιοθεραπείας, κοινωνικής υπηρεσίας, ψυχολογικής υποστήριξης, ενημέρωσης για υγιεινή διατροφή, λογοθεραπείας κλπ. Υπολογίζεται ότι στο ΙΝΓΚ παρακολουθείται το 75% περίπου των ασθενών με ΠΣ Παγκύπρια.

Νευρολογικά τμήματα λειτουργούν στα δημόσια γενικά νοσοκομεία Λευκωσίας, Λεμεσού και Πάφου, στο ΙΝΓΚ και σε πέντε ιδιωτικά νοσηλευτήρια: Απολλώνιο νοσοκομείο, Αρεταίειο

Νοσοκομείο, Πολυκλινική Υγεία, Πολυκλινική Άγιος Ραφαήλ και American Heart Institute (Πιθαρά, 2013).

Οι εγγεγραμμένοι νευρολόγοι στον ιατρικό σύλλογό Κύπρου είναι 32, αναλογεί δηλαδή περίπου 1,8 νευρολόγοι για κάθε 100 ασθενείς με ΠΣ (Πιθαρά, 2013).

Λόγω της χρόνιας και ανίατης φύσης της νόσου, όλοι οι ασθενείς ανεξαρτήτως εισοδημάτων είναι δικαιούχοι δωρεάν ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης τόσο στον δημόσιο τομέα όσο και στο ΙΝΓΚ εφόσον προηγηθεί παραπομπή από νευρολόγο ή νευροχειρουργό του δημοσίου (Πιθαρά, 2013). Η ιδιωτική περίθαλψη είναι διαθέσιμη επί πληρωμή, αλλά οι δαπανηρές θεραπείες που χορηγούνται για την αναχαίτιση της επιδείνωσης της νόσου χορηγούνται, μετά από απόφαση του Υπουργικού Συμβουλίου, δωρεάν σε όλους τους ασθενείς μέσω των κρατικών φαρμακείων ή του φαρμακείου του ΙΝΓΚ (Υ.Υ. Αρ. Φακ. Φ.Υ. 21.11.10).

Από στοιχεία του Υπουργείου Υγείας για το έτος 2011, 396 άτομα που πάσχουν από ΠΣ λαμβάνουν θεραπεία με ενέσιμους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (β-ιντερφερόνες και οξική γλατιραμέρη). Οι θεραπείες αυτές είχαν συνολικό κόστος για το έτος 2011 €3.165.944, ποσό που αντιστοιχεί στο 2,88% της συνολικής δαπάνης για την αγορά φαρμάκων στα πλαίσια του κρατικού προϋπολογισμού.

Κεφάλαιο Τρίτο-Μεθοδολογία

3.1 Σκοπός - Στόχοι

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο υπολογισμός της έκτασης της συμμόρφωσης των Κυπρίων ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) στις Ενέσιμες Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες (ΑΤΘ) και η διερεύνηση και περιγραφή των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση. Απώτερος στόχος είναι η αναγνώριση των παραγόντων που δυσχεραίνουν την ικανότητα των ασθενών να λαμβάνουν τις θεραπείες τους σύμφωνα με τις οδηγίες των επαγγελματιών υγείας και η εισήγηση μέτρων που να προσβλέπουν στην άρση των παραγόντων αυτών και, κατ' επέκταση στην προαγωγή της συμμόρφωσης.

3.2 Ερευνητικά ερωτήματα

Η μελέτη αποσκοπεί στην απάντηση των πιο κάτω ερωτημάτων τα οποία τίθενται τόσο γενικά για το σύνολο των ενέσιμων ΑΤΘ, όσο και ειδικότερα για κάθε μια από τις υπό διερεύνηση θεραπείες (ενδομυϊκή Ιντερφερόνη βήτα-1-α, υποδόρια Ιντερφερόνη βήτα-1-α, Ιντερφερόνη βήτα-1-β και Οξική Γλατιραμέρη).

1. Ποια η αναλογία των Κυπρίων ασθενών με ΠΣ που συμμορφώνονται με τις οδηγίες των επαγγελματιών υγείας όσον αφορά τη χρήση των ενέσιμων ΑΤΘ;
2. Πώς συγκρίνεται το ποσοστό συμμόρφωσης που εξάγεται από την αυτό-αξιολόγηση των ασθενών με αυτό που προκύπτει μέσα από τις εκδόσεις του φαρμακείου;
3. Ποια εμπόδια συναντούν οι ασθενείς στη διαδικασία της χορήγησης της θεραπείας τους;
4. Ποιες οι κυριότερες στρατηγικές αντιμετώπισης που υιοθετούν οι ασθενείς για να ελαχιστοποιήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας;
5. Πως επηρεάζεται η συμμόρφωση από τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης;
6. Ποιο ρόλο διαδραματίζουν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά στη συμμόρφωση;
7. Ποιοι παράγοντες χρήζουν τροποποίησης ώστε να βελτιωθεί η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία τους;

3.3 Σχεδιασμός

Η παρούσα μελέτη εμπίπτει στις μελέτες παρατήρησης τύπου ασθενών (ή περιπτώσεων) – μαρτύρων (case-control studies). Οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σε περιπτώσεις (ασθενείς με ποσοστό συμμόρφωσης λιγότερο του 84%) και μάρτυρες (ασθενείς με ποσοστό συμμόρφωσης περισσότερο του 85%). Ο υπολογισμός του ποσοστού συμμόρφωσης βασίστηκε στις εκδόσεις των φαρμακείων.

Για την εξέταση των ερευνητικών ερωτημάτων έγινε χρήση ποσοτικών μεθόδων ανάλυσης για τη διερεύνηση της συχνότητας συγκεκριμένων μεταβλητών σχετικών με τη συμμόρφωση σε κάθε ομάδα.

3.4 Πληθυσμός – Δείγμα

3.4.1 Πληθυσμός

Οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν από το σύνολο των ασθενών που επισκέπτονταν τα εξωτερικά ιατρεία του ΙΝΓΚ είτε για την προγραμματισμένη επίσκεψη στον ιατρό τους είτε για λήψη της φαρμακευτικής τους αγωγής. Η μελέτη είχε ως στόχο την ένταξη 200 ασθενών ώστε να επιτυγχάνεται αντιπροσωπευτικότητα του πληθυσμού μας που αποτελείται από 396 άτομα, όπως επίσης για να υπάρχει ευκολία στην ποσόστωση των αποτελεσμάτων. Το δείγμα των ασθενών που μελετήθηκε ήταν αρκετά μεγάλο ώστε τα συμπεράσματα να μπορούν να γενικευτούν σε ολόκληρο τον πληθυσμό που παρουσιάζει τα ίδια χαρακτηριστικά.

Η επιλογή βασίστηκε σε σκόπιμη δειγματοληψία βάση των πιο κάτω αναφερόμενων κριτηρίων ένταξης. Η σκόπιμη δειγματοληψία είναι εύκολη και δεν περικλείει ιδιαίτερα κόστη, ενώ παράλληλα επιτρέπει στον ερευνητή να συμπεριλάβει τον απαιτούμενο αριθμό ατόμων σε μικρό χρονικό διάστημα. Μειονέκτημα της θεωρείται το ότι η πιθανότητα επιλογής ενός ατόμου είναι άγνωστη και συνεπώς το δείγμα δεν μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού, οπότε το σφάλμα λόγω δειγματοληψίας δεν μπορεί να υπολογισθεί (Dane, 1990, Whitley, 2002).

3.4.2 Κριτήρια ένταξης

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν:

1. Ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση Πολλαπλής Σκλήρυνσης
2. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (Βήτα-Ιντερφερόνες (Avonex, Rebif ή Betaferon) ή Οξική Γλατιραμέρη (Copaxone) για διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών. Το διάστημα των τριών μηνών επιλέχθηκε καθότι μέσα σε αυτό, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, μεγάλο ποσοστό ασθενών τερματίζουν αυθαίρετα τη θεραπεία τους κυρίως λόγω της έντασης και της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών (Wicks et al, 2011).
3. Δυνατότητα κατανόησης των ερωτήσεων του ερωτηματολογίου (ασθενείς χωρίς συνυπάρχουσες ανοϊκές ή εφάμιλλες διαταραχές)

4. Ηλικίες άνω των 18 ετών
5. Πολύ καλή γνώση της Ελληνικής γλώσσας (καθότι η μετάφραση και διαπίστευση του ερωτηματολογίου έγινε στα Ελληνικά)
6. Τακτική παρακολούθηση από ειδικούς νευρολόγους του ΙΝΓΚ ή του ιδιωτικού τομέα

3.5 Μέθοδος συλλογής δεδομένων

3.5.1 Δείκτες μέτρησης

Για τη διεξαγωγή της έρευνας χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο το οποίο δόθηκε στους συμμετέχοντες και συμπληρώθηκε στην παρουσία του ερευνητή (παράρτημα Α). Έγινε χρήση δύο κλιμάκων: Της κλίμακας MS-TAQ της οποίας οι κύριοι άξονες αφορούν στις πιθανές δυσκολίες κι εμπόδια που συναντούν οι ασθενείς στη χρήση της θεραπείας τους, τις συνηθέστερες επακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας και τις στρατηγικές που υιοθετούν οι ασθενείς για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα HADS η οποία μετρά το άγχος και την κατάθλιψη. Τέλος, το τρίτο μέρος περιελάμβανε δημογραφικές πληροφορίες των ασθενών.

3.5.1.1 Δημογραφικές πληροφορίες

Τα τμήμα αυτό του ερωτηματολογίου είχε ως στόχο τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την απασχόληση, το εισόδημα και την οικογενειακή κατάσταση του συμμετέχοντος. Ο σκοπός της συλλογής των πληροφοριών αυτών ήταν η χρήση τους στην πιο εύστοχη ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

3.5.1.2 Κλίμακα αξιολόγησης των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση στις ενέσιμες Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες (Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire -MS-TAQ)

Δημιουργία του ερωτηματολογίου

Το ερωτηματολόγιο αυτό-αξιολόγησης της συμμόρφωσης (MS-TAQ) (παράρτημα Β) δημιουργήθηκε από την ομάδα έρευνας και ανάπτυξης της διαδικτυακής κοινότητας [PatientsLikeMe](#) (Wicks et al, 2011). Η διαδικτυακή αυτή κοινότητα στην οποία συμμετέχει

μεγάλος αριθμός ασθενών με ΠΣ, περιλαμβάνει ενημερωτικά θέματα όπως επίσης και τις απόψεις και προβληματισμούς των ασθενών για την νόσο, τα συμπτώματα, τις διαθέσιμες θεραπείες και οποιοδήποτε άλλο θέμα τυχόν τους απασχολεί. Η ιστοσελίδα περιλαμβάνει επίσης ένα ερευνητικό τμήμα στο οποίο υπάρχει η δυνατότητα ανάρτησης ερωτηματολογίων απευθυνόμενων σε ασθενείς (Wicks et al, 2011).

Ο στόχος πίσω από την προσπάθεια αυτή ήταν η δημιουργία ενός ερωτηματολογίου που να προέρχεται από τις περιγραφές των ίδιων των ασθενών αναφορικά με τους παράγοντες που τους εμποδίζουν να παίρνουν τη θεραπεία τους σωστά. Θεωρήθηκε ότι οι διαδικτυακές κοινότητες παρέχουν την ευκαιρία κατανόησης των ανεκπλήρωτων αναγκών των ασθενών σε πραγματικές συνθήκες έξω από το ελεγχόμενο περιβάλλον των κλινικών μελετών ή ακόμα και των επισκέψεων στους θεράποντες ιατρούς.

Η υπόθεση που τέθηκε ήταν ότι οι ασθενείς που έχουν τρόπους για αντιμετώπιση των εμποδίων, δυσκολιών και ανεπιθύμητων ενεργειών που συναντούν κατά τη χορήγηση του φαρμάκου τους, έχουν καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία τους (Wicks et al, 2011).

Σχεδιασμός και έλεγχος

Μέσω της βιβλιογραφίας οι συγγραφείς επεσήμαναν τους κυριότερους παράγοντες που εμποδίζουν τους ασθενείς να συμμορφώνονται στη θεραπεία τους. Στη συνέχεια εξετάστηκαν οι παράγοντες που αναφέρονταν στις αναρτήσεις των ασθενών στην ιστοσελίδα www.PatientsLikeMe.com. Δημιουργήθηκε μια τελική λίστα από 49 παράγοντες οι οποίοι εμφανίζονταν συχνότερα και απασχολούσαν και προβλημάτιζαν ιδιαίτερα τους ασθενείς. Οι περισσότεροι από αυτούς βρέθηκε ότι συνάδουν με τους παράγοντες που εντοπίστηκαν κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση (Wicks et al, 2011).

Επιπρόσθετα εντοπίστηκαν τρεις διαστάσεις σχετικές με τη συμμόρφωση οι οποίες δεν είχαν διερευνηθεί στη μέχρι τότε βιβλιογραφία (Wicks et al, 2011):

1. Αναγνωρίστηκε μια ομάδα στρατηγικών που εφαρμόζουν οι ασθενείς για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των ΑΤΘ, όπως είναι η χρήση ζεστών ή κρύων επιθεμάτων και αναλγητικής ή κατευναστικής κρέμας στο σημείο της ένεσης πριν τη χορήγηση της θεραπείας, οι μαλάξεις στο σημείο της ένεσης πριν και μετά τη θεραπεία, και η λήψη παυσίπονων ή αντισταμινικών δισκίων.

2. Διαπιστώθηκε ότι η αντίληψη των ασθενών αναφορικά με την σοβαρότητα και το βαθμό επίδρασης των ανεπιθύμητων ενεργειών επηρεάζεται από την προηγούμενη εμπειρία τους με άλλα παρόμοια σκευάσματα.
3. Διαπιστώθηκε ότι κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι οι τοπικές παρενέργειες της ένεσης, μετά την πάροδο τριών περίπου μηνών από την έναρξη της θεραπείας μειώνονταν σε ένταση ή ήταν καλύτερα ανεκτές από τους ασθενείς και δεν αποτελούσαν πλέον αιτίες για χαμηλή συμμόρφωση.

Με βάση τα πιο πάνω, σχεδιάστηκε το ερωτηματολόγιο MS-TAQ το οποίο αποτελείται από 6 άξονες κάθε ένας από τους οποίους διερευνά την επίδραση συγκεκριμένων παραγόντων στη συμμόρφωση, οι οποίοι και περιγράφονται πιο κάτω (Colleen, 2010, Wicks et al, 2011):

1. **Συμμόρφωση:** Αποτελείται από 4 ερωτήσεις οι οποίες μελετώνται ξεχωριστά. Οι ασθενείς καλούνται να δηλώσουν ποια θεραπεία λαμβάνουν, πόσο συχνά, και πόσες δόσεις από τη θεραπεία τους έχουν χάσει στο διάστημα των τελευταίων 28 ημερών. Η συμμόρφωση υπολογίζεται βάση της αναλογίας των χαμένων δόσεων (Missed Dose Ratio-MDR) ως προς το σύνολο των δόσεων που θα έπρεπε να είχε πάρει ο κάθε ασθενής σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού του.
2. **Εμπόδια:** Αποτελείται από 3 ερωτήσεις. Στην 1^η ερώτηση καθορίζεται η έκταση στην οποία 13 συγκεκριμένα εμπόδια, δυσκολίες ή περιορισμοί επηρέασαν την δυνατότητα του ασθενή να συμμορφωθεί στη θεραπεία του. Συγκεκριμένα εξετάζεται κατά πόσον ο ασθενής είχε προβλήματα μνήμης, ήταν πολύ απασχολημένος για να πάρει τη θεραπεία του, παρουσίασε δερματική αντίδραση στο σημείο της ένεσης, το φάρμακο του προκάλεσε παρενέργειες, φοβάται τις βελόνες, δεν υπήρχε κάποιος να τον βοηθήσει να πάρει το φάρμακο του, τελείωσαν οι ενέσεις του και δεν κατάφερε να προμηθευτεί έγκαιρα άλλες, ήταν μακριά από το σπίτι και δεν είχε πρόσβαση στο φάρμακο του, η σκέψη του να πάρει το φάρμακο του του προκαλούσε άγχος, κατάθλιψη ή νευρικότητα, αν ήταν δυσαρεστημένος από την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου του, αν δεν ήθελε η χορήγηση του φαρμάκου του να επηρεάσει άλλες του δραστηριότητες, αν είχε κουραστεί από τη χορήγηση του φαρμάκου του ή αν δεν ήθελε να πάρει το φάρμακο του. Για την ερώτηση αυτή υπολογίζεται ένα συνολικό σκορ προσθέτοντας το σκορ του κάθε παράγοντα.

Η 2^η ερώτηση εξετάζει πόσο δύσκολο θεωρούν οι ασθενείς το να παίρνουν το φάρμακο τους σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού τους και η 3^η ερώτηση την γενική ικανοποίηση των ασθενών από τη θεραπεία τους. Η 2^η και 3^η ερώτηση μελετώνται ξεχωριστά.

3. **Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Αποτελείται από 1 ερώτηση στην οποία περιγράφεται το είδος και η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ), των ενεργειών, δηλαδή, ενός φαρμάκου οι οποίες είναι επιβλαβείς στον οργανισμό, αθέλητες και εμφανίζονται με τις συνήθεις δόσεις χορήγησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες επιτείνουν τα προβλήματα υγείας των ασθενών, αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα και διογκώνουν το κόστος θεραπείας (Νταουντάκης & Αποστολάκης, 2010). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στις οποίες εστιάζει το εργαλείο μέτρησης είναι 10: η αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, ο πόνος, τσούξιμο, κάψιμο, φαγούρα ή ερεθισμός στο σημείο της ένεσης μετά ή κατά τη διάρκεια της χορήγησης της θεραπείας, η νευρικότητα ή το άγχος κατά τη χορήγηση της θεραπείας, το πρήξιμο, τα σημάδια, κουβάρια, κοκκινίλες, εξανθήματα ή μώλωπες στο σημείο της ένεσης και η παρουσία ρίγους, πονοκεφάλου ή συμπτωμάτων γρίπης μετά τη χορήγηση της θεραπείας. Για την ερώτηση αυτή υπολογίζεται ένα συνολικό σκορ προσθέτοντας το σκορ κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας.
4. **Στρατηγικές αντιμετώπισης:** Αποτελείται από 1 ερώτηση η οποία περιλαμβάνει τους 7 συνηθέστερους μηχανισμούς που αναπτύσσονται από τους ασθενείς για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίοι είναι η χρήση ζεστών ή κρύων επιθεμάτων και αναλγητικής ή κατευναστικής κρέμας στο σημείο της ένεσης πριν τη χορήγηση της θεραπείας, οι μαλάξεις στο σημείο της ένεσης πριν και μετά τη θεραπεία και η λήψη παυσίπονων ή αντιισταμινικών δισκίων. Για την ερώτηση αυτή υπολογίζεται ένα συνολικό σκορ προσθέτοντας το σκορ κάθε στρατηγικής αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών.
5. **Ψυχολογικοί παράγοντες:** Περιλαμβάνονται 3 ερωτήσεις οι οποίες αναλύονται ξεχωριστά και εξετάζουν την ικανοποίηση των ασθενών από τη θεραπεία τους και τις προσδοκίες, προσλήψεις και πεποιθήσεις τους αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου τους.
6. **Παράγοντες που αφορούν τη χορηγούμενη θεραπεία:** Περιλαμβάνονται 6 ερωτήσεις οι οποίες αναλύονται ξεχωριστά και εξετάζουν το είδος της ΑΤΘ που λαμβάνει ο ασθενής, αν

έχει λάβει στο παρελθόν προηγούμενη θεραπεία με ΑΤΘ και αν ναι με ποια, τη διάρκεια λήψης της θεραπείας, την γνώση του δοσολογικού σχήματος, την ικανότητα χορήγησης της θεραπείας χωρίς την ανάγκη βοήθειας από άλλους και τη χρησιμοποίηση βοηθητικών συσκευών (αυτόματων εγχυτών) για τη χορήγηση του φαρμάκου.

Το ερωτηματολόγιο αναρτήθηκε στην ιστοσελίδα της κοινότητας όπου και εξηγήθηκε ο σκοπός της μελέτης και υπογραμμίστηκε ότι η συμμετοχή ήταν ανώνυμη και εθελοντική. Πέραν των αξόνων του MS-TAQ περιλήφθηκαν ερωτήσεις δημογραφικού περιεχομένου (ηλικία, βάρος, ύψος, φύλο), ερωτήσεις που αφορούσαν τη συμπτωματολογία της ΠΣ (μνήμη, συγκέντρωση, έκφραση, κατάθλιψη) και ερωτήσεις που αφορούσαν τις επιπτώσεις της ασθένειας στη ζωή των ασθενών και την εμπειρία της ασθένειας (ικανότητα για εργασία, διάρκεια θεραπείας, ικανότητα χειρισμού του αυτόματου εγχυτή κλπ) (Wicks et al, 2011).

Το ερωτηματολόγιο στάλθηκε διαδικτυακά σε 1209 ασθενείς Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 41,9% (507 ασθενείς). Οι ολοκληρωμένες απαντήσεις που αναλυθήκαν τελικά ήταν 431 (35,7%).

Ο συντελεστής εσωτερικής συνέπειας Cronbach α της MS-TAQ ήταν σύμφωνα με τους δημιουργούς της αποδεκτός για τα εμπόδια (0,82) και για τις ΑΕ (0,86), ενώ βρέθηκε 0.4 για τις στρατηγικές αντιμετώπισης, γεγονός για το οποίο ενοχοποιήθηκαν η μικρή έκταση της κλίμακας και το ότι οι απαντήσεις δίνονταν στη μορφή ναι ή όχι (Wicks et al, 2011).

3.5.1.3 Hospital anxiety and depression scale (HADS)

Η κλίμακα μέτρησης νοσοκομειακού άγχους και κατάθλιψης αναπτύχθηκε το 1983 από τους Zigmond και Snaitth. Θεωρείται ως ένα αποδεκτό, αξιόπιστο, έγκυρο και εύκολο εργαλείο που επιτρέπει στους ιατρούς να αναγνωρίσουν ασθενείς που υποφέρουν από άγχος και κατάθλιψη και οι οποίοι χρήζουν περαιτέρω ψυχιατρικής αξιολόγησης και βοήθειας (Michopoulos et al, 2008).

Η HADS είναι μια κλίμακα αυτό-αξιολόγησης αποτελούμενη από 14 ερωτήσεις/ προτάσεις (παράρτημα Γ). Κάθε ερώτηση- πρόταση απαντάται σε τεταρτοβάθμια κλίμακα Likert. Σε κάθε απάντηση δίνονται 0–3 βαθμοί. Περιλαμβάνει 7 ερωτήσεις σχετικά με το άγχος και 7 ερωτήσεις σχετικά με την κατάθλιψη. Το συνολικό αποτέλεσμα εκφράζεται με το άθροισμα των 7 ερωτήσεων κάθε κατηγορίας και λαμβάνει τιμές από 0 μέχρι 21. Όσο μεγαλύτερο είναι το σκορ του ατόμου, τόσο ψηλότερα είναι τα επίπεδα του άγχους και της κατάθλιψης του.

Η κλίμακα HADS έχει σταθμιστεί στην ελληνική γλώσσα (παράρτημα Δ) από τον Ιωάννη Μιχόπουλο και συνεργάτες κι έχει βρεθεί να έχει υψηλό συντελεστή εσωτερικής συνέπειας Cronbach's α (0,884) (Michopoulos et al, 2008).

3.5.1.4 Υπολογισμός συμμόρφωσης στη θεραπεία

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, ο υπολογισμός της συμμόρφωσης των ασθενών στις ΑΤΘ έγινε με δύο ανεξάρτητες μεθόδους:

Αντικειμενική μέτρηση: Μέσω των εκδόσεων των φαρμακείων με χρήση του δείκτη κατοχής του φαρμάκου (MPR -Medication Possession Ratio), δηλαδή του δείκτη αναλογίας της ποσότητας φαρμάκου που έχει χορηγηθεί στον ασθενή μέσα σε δεδομένο χρονικό διάστημα ως προς την ποσότητα που θα έπρεπε να του είχε χορηγηθεί στο ίδιο διάστημα αν ο ασθενής έπαιρνε τη θεραπεία του σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού του (Scott Leslie, 2008). Το ποσοστό συμμόρφωσης για κάθε ασθενή υπολογίστηκε βάσει των εκδόσεων φαρμάκου που πραγματοποιήθηκαν σε διάστημα έξι μηνών προ της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Για διευκόλυνση των υπολογισμών, κατασκευάστηκε λογισμικό πρόγραμμα βασισμένο στη γλώσσα προγραμματισμού SQL, μέσω του οποίου κατέστη δυνατή η εξαγωγή των απαραίτητων πληροφοριών (της ημερομηνίας εκτέλεσης της συνταγής και της χορηγούμενης ποσότητας φαρμάκου) από τη βάση δεδομένων του φαρμακείου του ΙΝΓΚ. Η σύνδεση της βάσης δεδομένων με τις αντίστοιχες βάσεις των υπόλοιπων νοσοκομειακών φαρμακείων της Κύπρου παρείχε τη δυνατότητα της λήψης των απαραίτητων πληροφοριών από νοσοκομεία εκτός του ΙΝΓΚ χρησιμοποιώντας τον αριθμό ταυτότητας του ασθενή. Στην περίπτωση που δεν ήταν δυνατή η ηλεκτρονική σύνδεση, οι πληροφορίες παρέχονταν προφορικά από τους φαρμακοποιούς των νοσοκομείων μετά από τηλεφωνική επικοινωνία και αποστολή της δήλωσης συγκατάθεσης του ασθενή με τηλεμοιότυπο. Σημειώνεται ότι οι ενέσιμες ΑΤΘ θεωρούνται ως αυστηρά ελεγχόμενα φάρμακα οπότε οι συνταγές που τις περιλαμβάνουν καταγράφονται λεπτομερώς σε αρχεία στα επί τόπους φαρμακεία επιτρέποντας έτσι την εύκολη και άμεση πρόσβαση σε αυτές. Καθότι οι ενέσιμες ΑΤΘ είναι διαθέσιμες μόνο από ένα νοσοκομειακό φαρμακείο σε κάθε πόλη, τα δεδομένα της μελέτης συλλέχτηκαν από το φαρμακείο του ΙΝΓΚ και τα φαρμακεία των γενικών νοσοκομείων Πάφου, Λεμεσού, Λάρνακας και Αμμοχώστου.

Υποκειμενική μέτρηση: Η συμμόρφωση υπολογίστηκε επίσης μέσω της αυτό-αξιολόγησης των ασθενών, με βάση την αναλογία χαμένων δόσεων (MDR- Missed Dose Ratio), δηλ. του αριθμού των δόσεων που οι ίδιοι οι ασθενείς δήλωσαν ότι παρέλειψαν να πάρουν μέσα στις τελευταίες 4

εβδομάδες διακεκομμένου με τον αριθμό των δόσεων που σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού θα έπρεπε να έχουν ληφθεί στο διάστημα των 4 εβδομάδων προ της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου.

Οι δύο μέθοδοι υπολογισμού της συμμόρφωσης που χρησιμοποιήθηκαν δεν είναι συγκρίσιμες καθότι αναφέρονται σε διαφορετικό χρονικό διάστημα η κάθε μια. Δεν υπήρχε η δυνατότητα υπολογισμού της συμμόρφωσης για το ίδιο διάστημα, καθότι οι ασθενείς δεν αναμένεται να θυμούνται πόσες δόσεις της θεραπείας τους έχουν χάσει μέσα σε διάστημα 6 μηνών, ενώ αντίστοιχα η κάθε εκτέλεση συνταγής αντιστοιχεί σε διάστημα 2 μηνών κι έτσι δεν θα ήταν δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων για διάστημα 4 εβδομάδων. Η επιλογή των πιο πάνω μεθόδων έγινε ώστε τα αποτελέσματα μας να είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα παρόμοιων μελετών από την υφιστάμενη βιβλιογραφία.

3.5.2 Διαδικασία

Η διάθεση και συμπλήρωση των ερωτηματολογίων διεξήχθη στα εξωτερικά ιατρεία του Ινστιτούτου Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου (ΙΝΓΚ), μεταξύ των μηνών Ιανουαρίου – Απριλίου 2013 μετά από εξασφάλιση γραπτής έγκρισης για τη διεξαγωγή της μελέτης από τη διεύθυνση του κέντρου.

Οι ιατροί των οποίων οι ασθενείς θα προσεγγίζονταν για να συμπεριληφθούν στη μελέτη ανήκαν τόσο στον ιδιωτικό τομέα όσο και στο ΙΝΓΚ. Ενημερώθηκαν για τους σκοπούς, τα προσδοκώμενα οφέλη και τις διαδικασίες διεξαγωγής της μελέτης τόσο προφορικά σε προσωπική ή τηλεφωνική επικοινωνία με την ερευνήτρια, όσο και γραπτώς μέσω του εντύπου ενημέρωσης ιατρού που τους δόθηκε (παράρτημα Ε).

Τα ερωτηματολόγια δίδονταν στους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης από τους ιατρούς ή τους φαρμακοποιούς κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης τους επίσκεψης στα εξωτερικά ιατρεία, μετά από ενημέρωση σχετικά με τους σκοπούς και τη μεθοδολογία της μελέτης. Κάθε ερωτηματολόγιο συνοδευόταν από έντυπο ενημέρωσης (παράρτημα ΣΤ) και δήλωση συγκατάθεσης (παράρτημα Ζ) εις διπλούν. Οι ασθενείς που επέλεξαν να συμμετάσχουν στη μελέτη επέστρεφαν το ένα αντίγραφο της δήλωσης συγκατάθεσης υπογεγραμμένο στον ερευνητή μαζί με το ανώνυμο ερωτηματολόγιο συμπληρωμένο. Καθότι η διανομή των ερωτηματολογίων λάμβανε χώρα κατά τη διάρκεια της παραμονής των ασθενών στα εξωτερικά ιατρεία, η ερευνήτρια ήταν διαθέσιμη για να απαντήσει τυχόν ερωτήματα. Η συλλογή των ερωτηματολογίων γινόταν είτε την

ίδια μέρα είτε σε μεταγενέστερο στάδιο αφότου ο ασθενής είχε την ευκαιρία να μελετήσει κατ' ιδίαν τα έντυπα.

Η συμμετοχή ήταν εθελοντική και ανώνυμη και προϋπέθετε γραπτή συγκατάθεση μετά από προφορική και γραπτή ενημέρωση για τους σκοπούς και τους τρόπους διεξαγωγής της μελέτης. Οι ασθενείς διαβεβαιώνονταν ότι τυχόν άρνηση τους για συμμετοχή στη μελέτη δεν θα επηρέαζε με κανένα τρόπο την ποιότητα της φροντίδας υγείας που λαμβάνουν από τους επαγγελματίες υγείας του κέντρου.

Το ποσοστό συμμόρφωσης του ασθενή κατά τους τελευταίους 6 μήνες μέσω της μεθόδου MPR (δηλ. ο αριθμός των ενέσεων που ο ασθενής είχε προμηθευτεί από το φαρμακείο του κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών διαιρεμένου δια του αριθμού των ενέσεων που θα έπρεπε να είχε προμηθευτεί αν λάμβανε τη θεραπεία του σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες) συμπληρωνόταν στο ερωτηματολόγιο από την ερευνήτρια μετά τη παράδοση του από τον ασθενή και αφότου είχε εξασφαλισθεί η συγκατάθεση του ασθενή για πρόσβαση στο αρχείο συνταγών του.

Όλα τα δεδομένα που συλλέχθηκαν ήταν σε κωδικοποιημένη μορφή ώστε να διασφαλίζεται η εμπιστευτικότητα και η ανωνυμία των συμμετεχόντων. Αφότου δινόταν κοινός αύξων αριθμός στο ερωτηματολόγιο και στο έντυπο συγκατάθεσης κάθε ασθενή, τα έντυπα συγκατάθεσης τοποθετούνταν ξεχωριστά σε κλειδωμένο συρτάρι και παρέμεναν τα ανώνυμα ερωτηματολόγια τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την επεξεργασία των δεδομένων.

Στη συνέχεια τα ερωτηματολόγια διαχωρίζονταν σε δύο ομάδες: αυτά που συμπληρώθηκαν από ασθενείς με ποσοστό συμμόρφωσης ίσο ή μικρότερο του 85% (σύμφωνα με την μέθοδο MPR) και σε αυτούς με ποσοστό μεγαλύτερο του 85%. Το ποσοστό συμμόρφωσης 85% επιλέχθηκε καθότι σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, ποσοστά συμμόρφωσης άνω του 85% δεν επιφέρουν στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κλινική αποτελεσματικότητα των ΑΤΘ (Mohr et al, 2002). Ασθενείς με ποσοστό συμμόρφωσης μεγαλύτερο του 85% έχουν λιγότερες πιθανότητες υποτροπής της νόσου από ότι οι ασθενείς με ποσοστό συμμόρφωσης μικρότερο του 85%. Επιπρόσθετα, ασθενείς με άριστο ποσοστό συμμόρφωσης (μεγαλύτερο του 90%), δεν έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην πιθανότητα εμφάνισης υποτροπών από αυτούς με ποσοστό συμμόρφωσης 85% (Steinberg et al, 2010).

Η ερευνήτρια ήταν υπεύθυνη για την συλλογή, κωδικοποίηση και έλεγχο των ερωτηματολογίων.

3.6 Ηθικές Προεκτάσεις

Για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης πρωταρχικής σημασίας ήταν η διασφάλιση των δικαιωμάτων και της προστασίας των ασθενών. Πριν από την έναρξη της μελέτης, εξασφαλίστηκε η έγκριση της από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (παράρτημα Η) όπως και από τον Επίτροπο Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων (παράρτημα Θ). Ο τρόπος διανομής των ερωτηματολογίων ήταν τυποποιημένος ώστε να διασφαλίζεται η αξιοπιστία και η εγκυρότητα τους.

Συγκατάθεση μετά από Ενημέρωση:

Κατά τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης, δόθηκε σε όλους τους πιθανούς συμμετέχοντες γραπτό έντυπο ενημέρωσης στο οποίο περιλαμβάνονταν οι σκοποί, η φύση και τα αναμενόμενα αποτελέσματα της μελέτης, ενώ παράλληλα εξηγείτο η διαδικασία μέσω της οποίας θα εξασφαλιζόταν η ανωνυμία και η εμπιστευτικότητα των δεδομένων (Παράρτημα Ζ). Το τηλέφωνο του ερευνητή συμπεριλήφθηκε στη γραπτή δήλωση συγκατάθεσης (παράρτημα Η) ώστε να υπάρχει η δυνατότητα επικοινωνίας με τον ερευνητή για οποιοσδήποτε περαιτέρω πληροφορίες ή διευκρινήσεις.

Εξαναγκασμός για συμμετοχή στη μελέτη:

Για να αποτραπεί οποιοδήποτε αίσθημα εξαναγκασμού των ασθενών για τη συμμετοχή τους στην παρούσα μελέτη, η ερευνήτρια απέφυγε να συμπεριλάβει στο έντυπο ενημέρωσης υπερβολικούς ισχυρισμούς για τα αναμενόμενα οφέλη της μελέτης. Αντίθετα, τονίστηκε η εθελοντική φύση της συμμετοχής και επιβεβαιώθηκε η δυνατότητα του ασθενή να μην συμμετάσχει ή και να αποχωρήσει από τη μελέτη χωρίς αυτό να έχει οποιοδήποτε αντίκτυπο στην ποιότητα της φροντίδας που του παρέχεται από τους λειτουργούς υγείας.

Ανωνυμία και εμπιστευτικότητα:

Η ανωνυμία στη παρούσα μελέτη διασφαλίστηκε μέσω της κωδικοποίησης των ερωτηματολογίων από την ερευνήτρια, η οποία ήταν και το μόνο άτομο που είχε πρόσβαση στα ερευνητικά δεδομένα. Η εμπιστευτικότητα των πληροφοριών τονίστηκε στο έντυπο ενημέρωσης, όπου και επιβεβαιώθηκε ότι η ταυτότητα των συμμετεχόντων θα παρέμενε άγνωστη σε όλους εκτός από την ερευνήτρια.

3.7 Ανάλυση αποτελεσμάτων

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS v.20 (Statistical Package for Social Services). Χρησιμοποιήθηκε περιγραφική στατιστική για τον υπολογισμό των παραμέτρων των παραγόντων του ερωτηματολογίου (πχ μέση, επικρατούσα, ελάχιστη και μέγιστη τιμή, τυπική απόκλιση, διάστημα εμπιστοσύνης) και συμπερασματική στατιστική για την εξαγωγή συγκρίσεων και συσχετίσεων του κάθε παράγοντα του ερωτηματολογίου και της συμμόρφωσης.

Για την ανάλυση έγινε χρήση μη παραμετρικών τεστ καθότι η συμμόρφωση δεν ακολουθούσε κανονική κατανομή, υπήρχαν ακραίες τιμές και άνιση διασπορά μεταξύ των τιμών κάθε κατηγορίας.

Για την μελέτη τυχόν διαφορών μεταξύ των ατόμων στις δύο διαφορετικές ομάδες χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney στις περιπτώσεις που είχαμε δύο κατηγορίες στην ανεξάρτητη μεταβλητή και το Kruskal-Wallis στις περιπτώσεις που είχαμε περισσότερες από δύο κατηγορίες στην ανεξάρτητη μεταβλητή.

Για τη μελέτη συσχέτισης μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών έγινε χρήση της τεχνικής Chi Square με διόρθωση των αποτελεσμάτων με το Fisher's exact test καθότι ορισμένες απαντήσεις επιλέχθηκαν λιγότερο από 5 ή καθόλου φορές από τους ασθενείς.

Για τις συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών έγινε χρήση των συντελεστών Pearson's r ή Spearman's ρ ανάλογα με το αν τα δεδομένα μας ακολουθούσαν ή όχι κανονική κατανομή.

3.8 Διαπίστευση εργαλείου μέτρησης

Η επιλογή του εργαλείου μέτρησης έγινε μετά από εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση γύρω από τα εργαλεία μέτρησης που είχαν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για παρόμοιες μελέτες. Επακολούθησε πολιτισμική προσαρμογή και στάθμιση του ερωτηματολογίου. Παρά το ότι η χρήση του ερωτηματολογίου ήταν ελεύθερη με την προϋπόθεση της αναφοράς των δημιουργών του, ο κύριος δημιουργός/ερευνητής ενημερώθηκε τόσο για τη πρόθεση χρήσης του ερωτηματολογίου όσο και για τους σκοπούς της παρούσης μελέτης μέσω τηλεομοιότυπου.

Εμπρός – πίσω μετάφραση (forward-backward translation):

Το MS-TAQ μεταφράστηκε από τα Αγγλικά στα Ελληνικά από 3 ξεχωριστά άτομα που είχαν εξαιρετική γνώση της Ελληνικής και της Αγγλικής γλώσσας. Αφότου διαπιστώθηκε συμφωνία μεταξύ των μεταφράσεων, το ελληνικό ερωτηματολόγιο που προέκυψε μεταφράστηκε ξανά στην Αγγλική από τέταρτο άτομο με άριστη γνώση της Ελληνικής και της Αγγλικής γλώσσας, οπότε και διαπιστώθηκε η εγγύτητα της μετάφρασης με την αυθεντική έκδοση.

Πιλοτική μελέτη:

Πριν από την έναρξη της μελέτης, το ερωτηματολόγιο διαμοιράστηκε σε 5 ασθενείς που επισκέφτηκαν τα εξωτερικά ιατρεία και οι οποίοι ελάμβαναν μέχρι πρότινος θεραπεία με ΑΤΘ. Διασφαλίστηκε ότι δεν υπήρχαν δυσχέρειες στην ανάγνωση, την κατανόηση και τη συμπλήρωση τους ούτε ορθογραφικά ή συντακτικά λάθη που έχρηζαν διόρθωσης. Οι ασθενείς αυτοί δεν περιελήφθησαν στη μελέτη ώστε να αποφευχθεί η πιθανότητα παραποίησης των αποτελεσμάτων (Peat, 2002).

Το ερωτηματολόγιο δόθηκε τέλος σε δύο επαγγελματίες- ειδήμονες (την επιβλέπουσα καθηγήτρια και σε ένα ανώτερο νευρολόγο του ΙΝΓΚ με εξειδίκευση στην ΠΣ) για σχολιασμό όσον αφορά την δυνατότητα κατανόησης και το περιεχόμενο των ερωτήσεων.

Έλεγχος αξιοπιστίας, εγκυρότητας και εσωτερικής συνέπειας

Είκοσι από τους ασθενείς κλήθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο δύο φορές μέσα σε ένα μήνα ούτως ώστε να διερευνηθεί η σταθερότητα του ερωτηματολογίου σε βάθος χρόνου. Στο τεστ αξιοπιστίας εξέταση-επανεξέταση (Pearson Correlation coefficient) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0,01$) μετρίου βαθμού ($r=0,559$) συσχέτιση μεταξύ των απαντήσεων που δόθηκαν από τους ασθενείς κατά την πρώτη και δεύτερη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου. Οι διαφορές μεταξύ των απαντήσεων θα μπορούσαν να ερμηνευτούν από το γεγονός ότι στην πλειοψηφία τους οι ερωτήσεις αφορούν ενέργειες, σκέψεις ή συναισθήματα του ασθενή για το διάστημα των τελευταίων 4 εβδομάδων ή και λιγότερο. Κατά συνέπεια, όταν ζητείται να απαντηθούν ξανά μετά την πάροδο συγκεκριμένου διαστήματος, είναι αναμενόμενο ότι κάποιες από τις μεταβλητές θα έχουν διαφοροποιηθεί.

Ο συνολικός συντελεστής εσωτερικής συνέπειας (Cronbach's Alpha) υπολογίσθηκε στο 0,717, τεκμηριώνοντας την αξιοπιστία της ελληνικής μετάφρασης. Οι επί μέρους παράγοντες που διερευνήθηκαν έλαβαν τιμές Cronbach's α από 0,53 μέχρι και 0,87 ως ακολούθως:

Περιορισμοί κι εμπόδια : 0,81

Ανεπιθύμητες ενέργειες: 0,64

Στρατηγικές αντιμετώπισης: 0,53

Βαθμός κλίμακας Άγχους : 0,87

Βαθμός κλίμακας Κατάθλιψης: 0,77

Σημειώνεται ότι στην αυθεντική κλίμακα του MS-TAQ οι τρεις πρώτοι παράγοντες έλαβαν τιμές Cronbach's α 0,82, 0,86 και 0,40 αντίστοιχα (Wicks et al, 2011).

Η χαμηλή τιμή Cronbach's α που παρατηρήθηκε στις στρατηγικές αντιμετώπισης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών τόσο στην αυθεντική έκδοση του εργαλείου μέτρησης όσο και στην Ελληνική μετάφραση πιθανόν να οφείλεται στο περιορισμένο εύρος της κλίμακας (μόνο 7 υποερωτήσεις) (DeVellis, 2003), και στο ότι οι απαντήσεις μπορούσαν να λάβουν μόνο δύο τιμές (OXI/NAI) (Wicks et al, 2011).

Η εγκυρότητα του εργαλείου μέτρησης πιστοποιήθηκε από καθηγητές ειδικούς επί του θέματος.

Κεφάλαιο τέταρτο – Αποτελέσματα

4.1 Συμμετέχοντες

Συνολικά, ζητήθηκε από 228 ασθενείς που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία του ΙΝΓΚ κατά το διάστημα Ιανουαρίου- Απριλίου 2013 να συμμετάσχουν στη μελέτη. Από αυτούς, οι 202 (88,6%) ανταποκρίθηκαν. Από τα 202 ερωτηματολόγια που συλλέχθηκαν, 2 (1%) ήταν άκυρα και δεν συμπεριελήφθησαν την ανάλυση. Τα 200 ολοκληρωμένα ερωτηματολόγια (160 προερχόμενα από ασθενείς που παρακολουθούνταν στο ΙΝΓΚ και 40 από ασθενείς που παρακολουθούνταν από ιδιώτες νευρολόγους) χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, τα αποτελέσματα της οποίας παρατίθενται πιο κάτω και ήταν, σύμφωνα με ανάλυση ισχύος, αρκετά για να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά του συνόλου των Κύπριων ασθενών λαμβάνουν ενέσιμες ΑΤΘ στην Κύπρο, ο οποίος ανέρχεται στα 396 άτομα ($n \geq [N * p * (1-p)] / [(N-1) * D + p * (1-p)]$). Όσον αφορά τους αριθμούς των ατόμων για κάθε θεραπεία, καμιά θεραπεία ξεχωριστά δεν περιελάμβανε αρκετά άτομα για να θεωρηθεί αντιπροσωπευτική του συνόλου του πληθυσμού που λαμβάνει την θεραπεία αυτή. Κατ' επέκταση, οι συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών για κάθε παράγοντα του ερωτηματολογίου θεωρείται ότι δεν δίδουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αλλά παρέχουν μόνο ενδείξεις και τάσεις.

4.2 Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

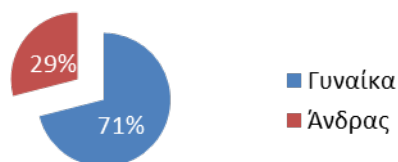
4.2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν 200 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με ενέσιμους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών προ της έναρξης της μελέτης. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος μας παρατίθενται πιο κάτω:

Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη (71%) ήταν γυναίκες (πίνακας 2, εικόνα 8)

Πίνακας 2: Κατά φύλο κατανομή του δείγματος

ΦΥΛΟ		
	Συχνότητα	Ποσοστό
Γυναίκες	142	71,0
Άνδρες	58	29,0
Σύνολο	200	100,0

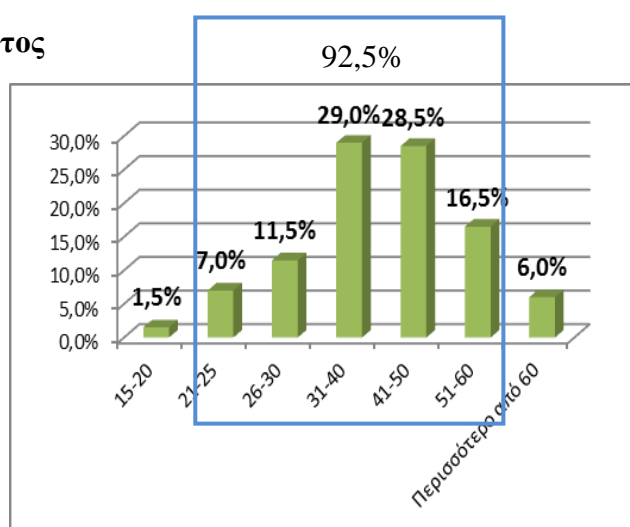


Εικόνα 8: Κατά φύλο κατανομή του δείγματος

Η πλειοψηφία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη (57,5%) ήταν μεταξύ 30 και 50 ετών. Αξίζει να αναφερθεί ότι 1,5% των ασθενών μας ήταν κάτω των 20 ετών (πίνακας 3, εικόνα 9).

Πίνακας 3: Κατά ηλικία κατανομή του δείγματος

ΗΛΙΚΙΑ		
	Συχνότητα	Ποσοστό
15-20	3	1,5
21-25	14	7
26-30	23	11,5
31-40	58	29
41-50	57	28,5
51-60	33	16,5
> 60	12	6
Σύνολο	200	100,0

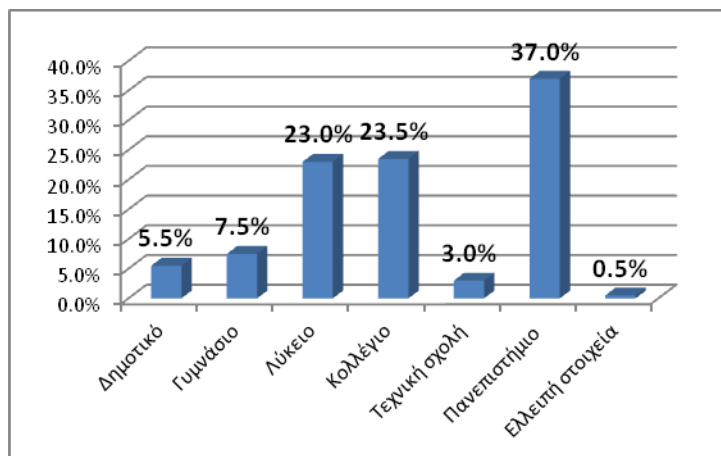


Εικόνα 9: Κατά ηλικία κατανομή του δείγματος

Παρατηρείται ότι η πλειοψηφία των ασθενών (63,5%) είναι απόφοιτοι Πανεπιστημίων, Κολλεγίων ή Τεχνικών Σχολών (πίνακας 4, εικόνα 10).

Πίνακας 4: Κατά εκπαίδευση κατανομή του δείγματος

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ		
	Συχνότητα	Ποσοστό
Δημοτικό	11	5,5
Γυμνάσιο	15	7,5
Λύκειο	46	23,0
Κολλέγιο	47	23,5
Τεχνική σχολή	6	3,0
Πανεπιστήμιο	74	37,0
Ελλιπή στοιχεία	1	0,5
Σύνολο	200	100,0



Εικόνα 10: Κατά εκπαίδευση κατανομή του δείγματος

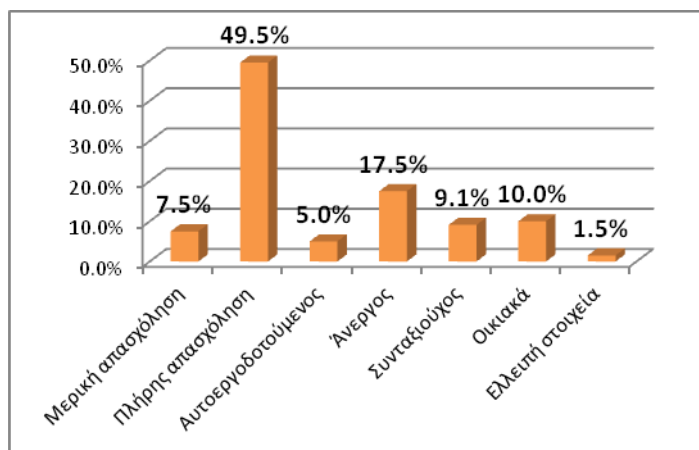
Από το σύνολο των ασθενών που βρίσκονται στην παραγωγική ηλικία των 20-60 ετών (το οποίο αναλογεί στο 92,5% του δείγματος μας), το 67% (62% του δείγματος) έχουν κάποιας μορφής απασχόληση. Το αντίστοιχο ποσοστό για το σύνολο του πληθυσμού της Κύπρου είναι 70,2% (στοιχεία 2012¹) (πίνακας 5, εικόνα 11).

Ποσοστό 8% των ασθενών που βρίσκονται σε παραγωγική ηλικία (7,5% του δείγματος μας) απασχολούνται μερικώς, ενώ το υπόλοιπο 92% απασχολούνται πλήρως είτε ως υπάλληλοι είτε ως αυτοεργοδοτούμενοι. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το σύνολο του πληθυσμού της Κύπρου είναι 10,7 και 88,3% (στοιχεία 2012¹).

¹ http://www.mof.gov.cy/mof/cystat/statistics.nsf/index_gr/index_gr?OpenDocument. Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου., *ibid.*

Πίνακας 5: Κατά απασχόληση κατανομή του δείγματος

ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ		
	Συχνότητα	Ποσοστό
Μερική απασχόληση	15	7,5
Πλήρης απασχόληση	99	49,5
Αυτοεργοδοτούμενος	10	5,0
Άνεργος	35	17,5
Συνταξιούχος	18	9,0
Οικιακά	20	10,0
Ελλιπή στοιχεία	3	1,5
Σύνολο	200	100,0



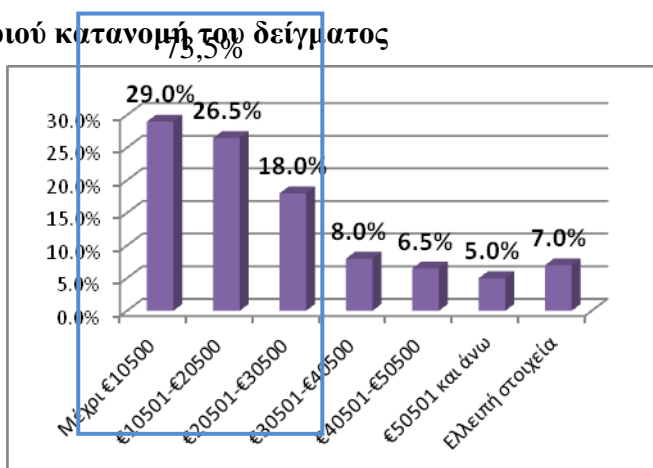
Εικόνα 11: Κατά απασχόληση κατανομή του δείγματος

Το 73,5% των ασθενών διαθέτουν ετήσιο οικογενειακό εισόδημα κάτω των €30.000. Επιπλέον, 29% του πληθυσμού μας ανήκει στις χαμηλότερες εισοδηματικές τάξεις, καθότι δηλώνει ετήσιο εισόδημα νοικοκυριού κάτω των €10,000.

Παρατηρώντας το ποσοστό απασχόλησης (εικόνα 11) και το ετήσιο εισόδημα του νοικοκυριού (εικόνα 12) του δείγματος διαπιστώνεται ότι παρότι οι περισσότεροι των ασθενών εξακολουθούν να εργάζονται παρά την όποια αναπηρία τους, το ετήσιο εισόδημα του νοικοκυριού τους είναι χαμηλό.

Πίνακας 6: Κατά Ετήσιο Εισόδημα Νοικοκυριού κατανομή του δείγματος

ΕΤΗΣΙΟ ΕΙΣΟΔΗΜΑ ΝΟΙΚΟΚΥΡΙΟΥ		
	Συχνότητα	Ποσοστό
Μέχρι €10500	58	29,0
€10501-€20500	53	26,5
€20501-€30500	36	18,0
€30501-€40500	16	8,0
€40501-€50500	13	6,5
€50501 και άνω	10	5,0
Ελλιπή στοιχεία	14	7,0
Σύνολο	200	100,0

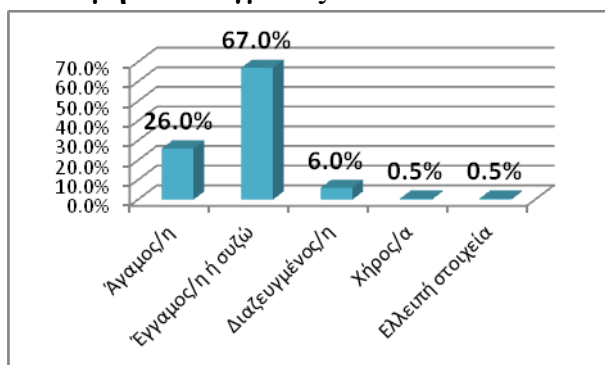


Εικόνα 12: Κατά Ετήσιο Εισόδημα Νοικοκυριού κατανομή του δείγματος

Παρατηρείται ότι το 67% των ασθενών μας είναι παντρεμένοι, 26% άγαμοι και 6% διαζευγμένοι.

Πίνακας 7: Κατά Οικογενειακή Κατάσταση κατανομή του δείγματος

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ		
	Συχνότητα	Ποσοστό
Άγαμος/η	52	26,0
Έγγαμος/η ή συζεί	134	67,0
Διαζευγμένος/η	12	6,0
Χήρος/α	1	0,5
Ελλιπή στοιχεία	1	0,5
Σύνολο	200	100,0



Εικόνα 13: Κατά Οικογενειακή Κατάσταση κατανομή του δείγματος

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δημογραφικά χαρακτηριστικά κάθε θεραπείας, εκτός από την βαθμίδα εκπαίδευσης όπου παρατηρούμε ότι μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με REBIF είναι απόφοιτοι πανεπιστημιακών ιδρυμάτων (Chi-Square, $p=0,007$).

4.2.2 Χαρακτηριστικά ασθενών που άπτονται της χορηγούμενης θεραπείας

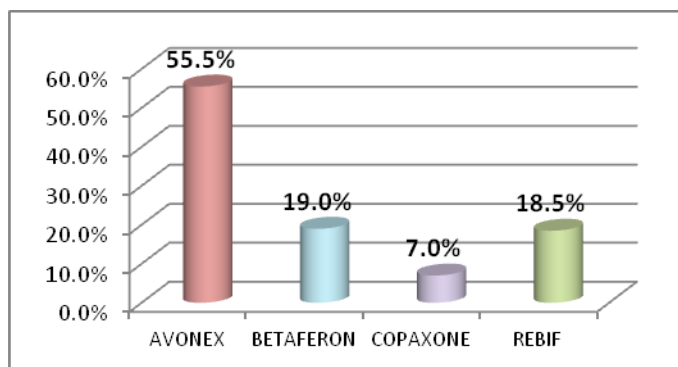
Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν ασθενείς 200 στους οποίους χορηγούνταν οι ενέσιμες ΑΤΘ ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα- 1-α (AVONEX) (111 ασθενείς), υποδόρια ιντερφερόνη βήτα-1-α (REBIF) (37 ασθενείς), υποδόρια ιντερφερόνη βήτα-1- β (BETAFERON) (38 ασθενείς) και οξική γλατιραμέρη (COPAXONE) (14 ασθενείς) (πίνακας 8).

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη (55,5%) λάμβαναν θεραπεία με AVONEX. 19% των ασθενών λάμβαναν θεραπεία με BETAFERON, 18,5% με REBIF και 7% με COPAXONE. Κατά συνέπεια, το δείγμα μας θεωρείται αντιπροσωπευτικό του συνόλου του πληθυσμού μας (εικόνα 14).

Παρατηρείται ισχυρή συσχέτιση (Pearson's $r=0,994$, $p=0,006$) μεταξύ των ποσοστών κάθε θεραπείας στο δείγμα μας και στο σύνολο του πληθυσμού μας ο οποίος κατανέμεται ως ακολούθως: 50,2% Avonex, 21,2% Betaferon, 21,2% Rebif και 7,3% Copaxone (σύνολο 396 άτομα για το 2011).

Πίνακας 8: Κατά θεραπεία κατανομή του δείγματος

	Κατανομή ασθενών ανά θεραπεία	Ποσοστό (%)
AVONEX	111	55,5
BETAFERON	38	19,0
COPAXONE	14	7,0
REBIF	37	18,5
Σύνολο	200	100,0



Εικόνα 14: Κατά θεραπεία κατανομή του δείγματος

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που συμμετείχε στη μελέτη (75,5%) έχει δοκιμάσει μόνο μια ΑΤΘ (πίνακας 8). Με χρήση του chi-square test με διόρθωση μέσω του Fisher's exact test (λόγω του ότι παρατηρήθηκαν αναμενόμενες τιμές κάτω του 5) συσχετίστηκε η κάθε θεραπεία με την πιθανότητα να είναι η πρώτη θεραπεία που έχει λάβει ο ασθενής. Παρατηρήθηκε ότι το AVO είχε τις περισσότερες πιθανότητες να είναι η πρώτη θεραπευτική αγωγή που έχει δοκιμάσει κάποιος ασθενής σε σύγκριση με το COPA που είχε τις λιγότερες (Fisher's exact test $p=0,000$).

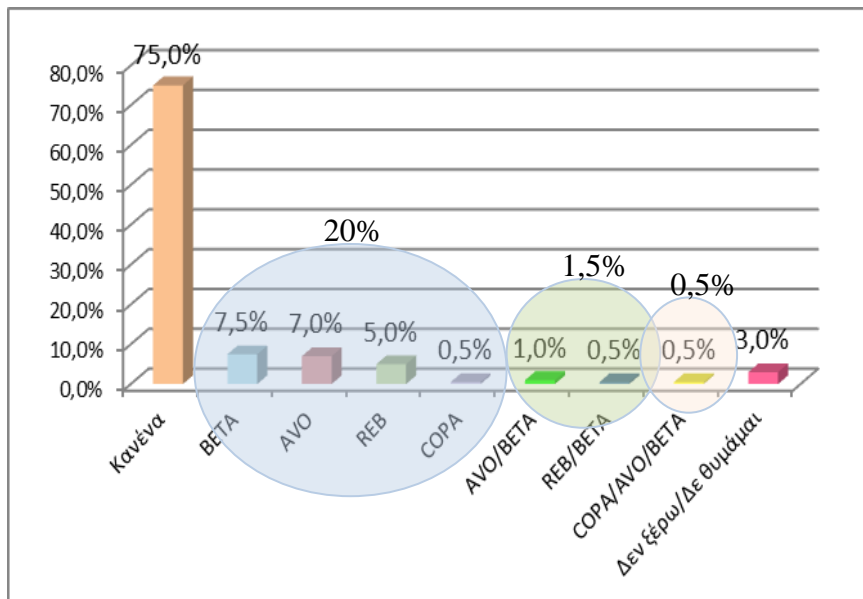
Πίνακας 9: Χρήση προηγούμενης ΑΤΘ

Χρήση προηγούμενης ΑΤΘ					
OXI		NAI		Δεν ξέρω/ Δε θυμάμαι	
48	24%	151	75,5%	1	0,5%

Το 75% του πληθυσμού μας δεν έχει δοκιμάσει άλλο είδος ΑΤΘ στο παρελθόν ενώ το 20% του πληθυσμού μας έχει δοκιμάσει ακόμα μια ΑΤΘ, κυρίως AVO (7%) και BETA (7,5%), το οποίο και εξηγείται καθότι τα δυο αυτά φάρμακα ήταν και τα πρώτα που είχαν εξασφαλίσει άδεια κυκλοφορίας στην κυπριακή αγορά. Για το 1,5% του δείγματος η παρούσας είναι η τρίτη ΑΤΘ, ενώ για 0,5% η τέταρτη (πίνακας 10, εικόνα 15).

Πίνακας 10: Κατανομή του δείγματος κατά χρήση προηγούμενων ΑΤΘ

Προηγούμενες ΑΤΘ																	
Κανένα		BETA		AVO		REB		COPA		AVO/BETA		REB/BETA		COPA/AVO/ BETA		Δεν ξέρω/ Δε θυμάμαι	
150	75%	15	7,5%	14	7%	10	5%	1	0,5%	2	1%	1	0,5%	1	0,5%	6	3%

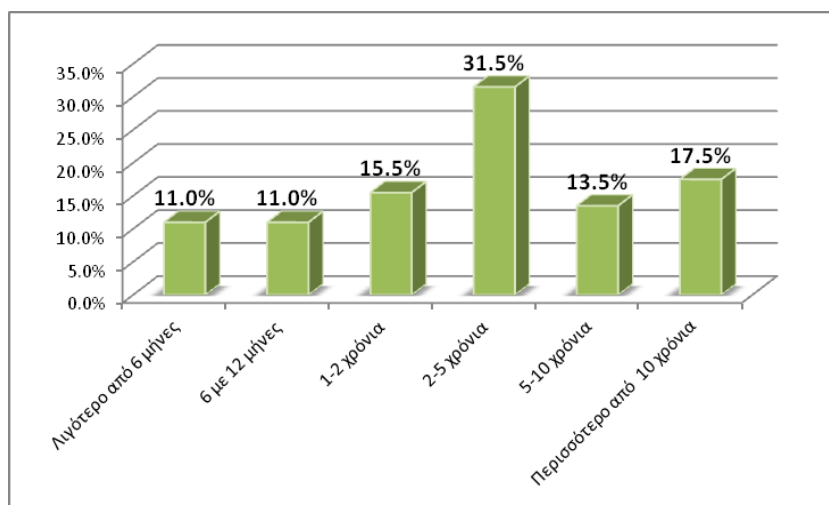


Εικόνα 15: Κατανομή του δείγματος κατά χρήση προηγούμενων ΑΤΘ

Παρατηρείται ότι το 62,5% των ασθενών μας παραμένει σε θεραπεία για διάστημα περισσότερο των 2 χρόνων. Τα αποτελέσματα για το διάστημα θεραπείας δε διαφέρουν, στατιστικά, για την κάθε μια από τις διάφορες φαρμακευτικές αγωγές (Pearson Chi- Square $p=0,134$) (πίνακας 11, εικόνα 16).

Πίνακας 11: Κατανομή του δείγματος κατά διάρκεια θεραπείας

Διάρκεια θεραπείας											
Λιγότερο από 6 μήνες		6 με 12 μήνες		1-2 χρόνια		2-5 χρόνια		5-10 χρόνια		Περισσότερο από 10 χρόνια	
22	11,0%	22	11,0%	31	15,5%	63	31,5%	27	13,5%	35	17,5%



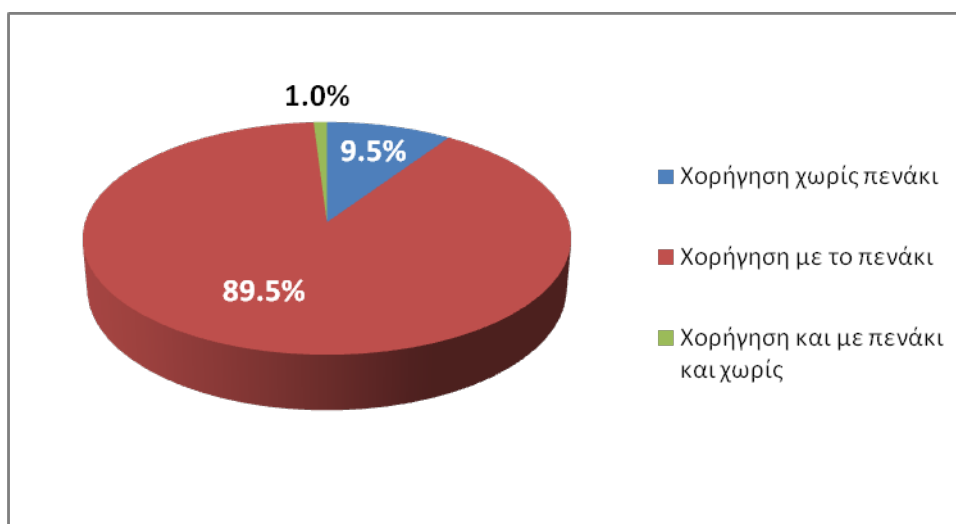
Εικόνα 16: Κατανομή του δείγματος κατά διάρκεια θεραπείας

Παρατηρείται ότι οι αυτόματοι εγχυτές (πενάκια), οι συσκευές δηλαδή που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση της ένεσης, χρησιμοποιούνται από την πλειοψηφία των ασθενών (89,5%) παρά το ότι η χρήση τους (εκτός από το AVO) είναι προαιρετική, γεγονός που πιθανόν να είναι ενδεικτικό της ευκολίας και την απλούστευσης στη χρήση τους (πίνακας 11, εικόνα 16).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με BETA και COPA παρουσιάζουν τις περισσότερες πιθανότητες να χορηγούν την ένεση τους χωρίς πενάκι, ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν AVO έχουν λιγότερες πιθανότητες (γεγονός αναμενόμενο καθότι η αγωγή με AVO παρέχεται ενσωματωμένη στο πενάκι το οποίο είναι μιας χρήσης) (Fisher's exact test $p=0,001$):

Πίνακας 12: Κατανομή του δείγματος κατά χρήση αυτόματου εγχυτή για τη χορήγηση της θεραπείας

ΧΡΗΣΗ ΑΥΤΟΜΑΤΟΥ ΕΓΧΥΤΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ					
Χορήγηση χωρίς πενάκι		Χορήγηση με το πενάκι		Χορήγηση και με πενάκι και χωρίς	
19	9,5%	179	89,5%	2	1,0%



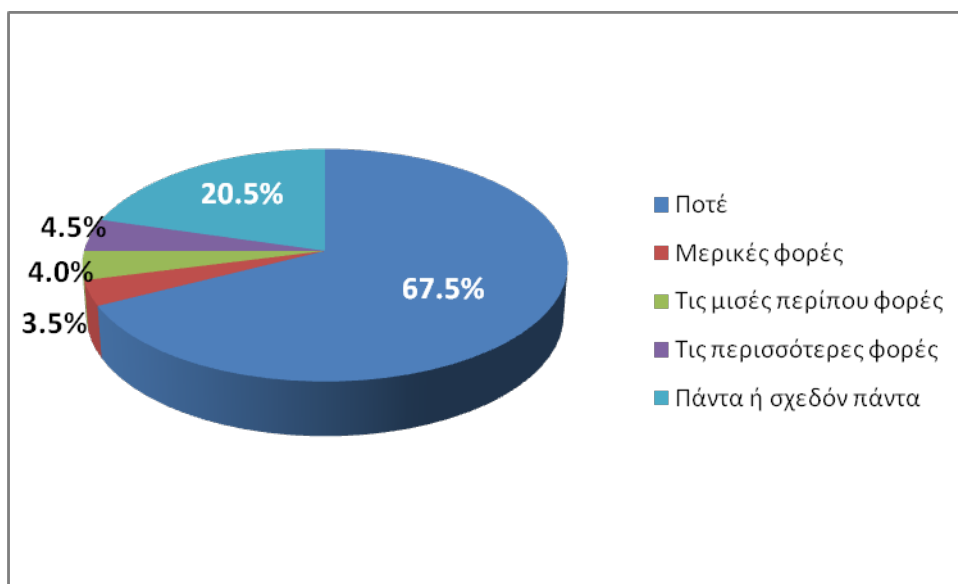
Εικόνα 17: Κατανομή του δείγματος κατά χρήση αυτόματου εγχυτή για τη χορήγηση της θεραπείας

Οι περισσότεροι ασθενείς (67,5%) χορηγούν μόνοι τους τη θεραπεία τους. Ένα μικρότερο ποσοστό (20,5%) χρειάζεται βοήθεια στη χορήγηση (πίνακας 13, εικόνα 18). Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν BETA ή COPA έχουν τις περισσότερες πιθανότητες να χορηγούν πάντα τη θεραπεία τους μόνοι τους σε αντίθεση με τους ασθενείς που χρησιμοποιούν AVO οι οποίοι έχουν περισσότερες πιθανότητες να χρειάζονται κάποιον άλλο να τους χορηγήσει τη θεραπεία τους (Fisher's exact test $p=0,023$).

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης της θεραπείας με ή χωρίς πενάκι και της χορήγησης της θεραπείας από τον ίδιο τον ασθενή ή από άλλο άτομο (Spearman's rho $p=0,960$).

Πίνακας 13: Κατανομή δείγματος κατά ανάγκη βοήθειας από άλλο πρόσωπο στη χορήγηση της θεραπείας

ΑΝΑΓΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑΣ ΑΠΟ ΑΛΛΟ ΠΡΟΣΩΠΟ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ									
Ποτέ		Μερικές φορές		Τις μισές περίπου φορές		Τις περισσότερες φορές		Πάντα ή σχεδόν πάντα	
135	67,5%	7	3,5%	8	4,0%	9	4,5%	41	20,5%



Εικόνα 18: Κατανομή δείγματος κατά ανάγκη βοήθειας από άλλο πρόσωπο στη χορήγηση της θεραπείας

4.2.3 Εμπόδια, δυσκολίες και περιορισμοί στη χορήγηση της θεραπείας

Στον πίνακα 14 περιλαμβάνονται τα εμπόδια, οι δυσκολίες και οι περιορισμοί που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στη χορήγηση της θεραπείας τους. Σε κάθε πεδίο σημειώνεται ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που επέλεξαν τη συγκεκριμένη απάντηση. Με μπλε χρώμα σημειώνονται οι απαντήσεις που επιλέχθηκαν περισσότερες φορές από τους ασθενείς μας.

Για το 53,5% των ασθενών κανένας από τους εξεταζόμενους παράγοντες δεν αποτελεί αιτία για παράλειψη της θεραπείας.

Οι πιο συχνές δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στη χορήγηση της θεραπείας τους είναι τα προβλήματα μνήμης, οι παρενέργειες της θεραπείας, η αδυναμία πρόσβασης στη θεραπεία, η παρεμπόδιση άλλων δραστηριοτήτων από τη χορήγηση της θεραπείας και η κούραση από τη χορήγηση του φαρμάκου.

Πίνακας 14: Εμπόδια, δυσκολίες και περιορισμοί στη χορήγηση της θεραπείας

Πίνακας 14 Εμπόδια, δυσκολίες και περιορισμοί στη χορήγηση της θεραπείας					
	Καθόλου σημαντικό	Λίγο σημαντικό	Κάπως σημαντικό	Πολύ σημαντικό	Δεν ισχύει
Προβλήματα μνήμης	55 (27,5%)	10 (5%)	11 (5,5%)	17 (8,5%)	107 (53,5%)
Άλλες ασχολίες	69 (34,5%)	7 (3,5%)	11 (5,5%)	6 (3%)	107 (53,5%)
Δερματική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	76 (38%)	7 (3,5%)	4 (2%)	6 (3%)	107 (53,5%)
Παρενέργειες φαρμάκου	62 (31%)	12 (6%)	6 (3%)	13 (6,5%)	107 (53,5%)
Φόβος για τις βελόνες	86 (43%)	1 (0,5%)	4 (2%)	2 (1%)	107 (53,5%)
Απουσία ατόμου για χορήγηση θεραπείας	81 (40,5%)	2 (1%)	3 (1,5%)	7 (3,5%)	107 (53,5%)
Μη διαθεσιμότητα φαρμάκου	80 (40%)	7 (3,5%)	2 (1%)	4 (2%)	107 (53,5%)
Όχι πρόσβαση στη θεραπεία	70 (35%)	5 (2,5%)	10 (5%)	8 (4%)	107 (53,5%)
Άγχος, κατάθλιψη ή νευρικότητα στη σκέψη χορήγησης της θεραπείας	75 (37,5%)	5 (2,5%)	5 (2,5%)	8 (4%)	107 (53,5%)
Δυσανεξία από την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου	82 (41%)	6 (3%)	2 (1%)	3 (1,5%)	107 (53,5%)
Παρεμπόδιση άλλων δραστηριοτήτων από τη χορήγηση της θεραπείας	66 (33%)	7 (3,5%)	3 (1,5%)	17 (8,5%)	107 (53,5%)
Κούραση από τη χορήγηση του φαρμάκου	61 (30,5%)	10 (5%)	8 (4%)	14 (7%)	107 (53,5%)
Απροθυμία λήψης της θεραπείας	70 (35%)	7 (3,5%)	6 (3%)	10 (5%)	107 (53,5%)

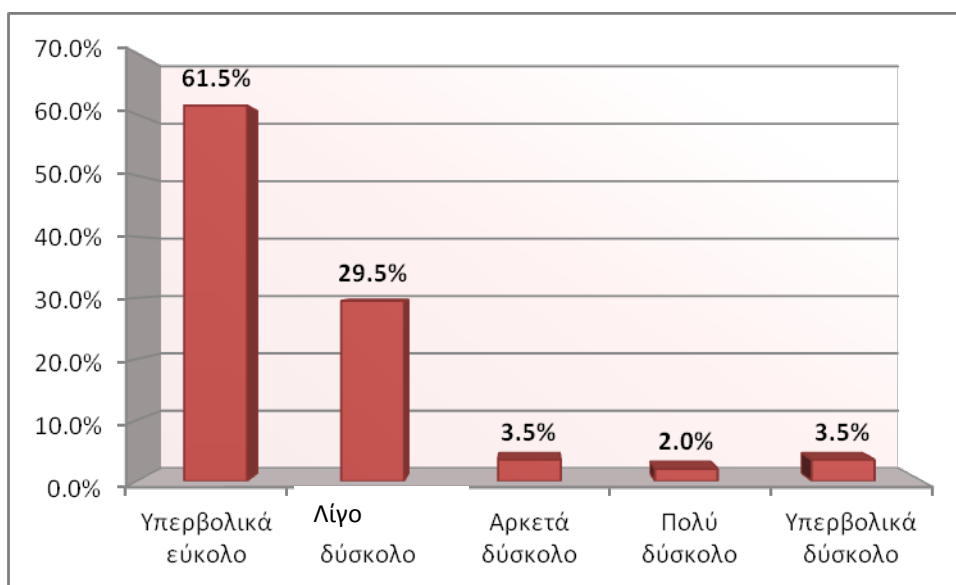
Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των πιο πάνω αναφερόμενων εμποδίων και δυσκολιών που πιθανόν να έχουν επηρεάσει τη χορήγηση της θεραπείας κατά τους τελευταίους 6 μήνες και στις διάφορες θεραπείες (Kruskal Wallis $p=0,314$).

Σε γενικές γραμμές, 38,5% των ασθενών αντιμετωπίζει κάποιου βαθμού δυσκολία στη χορήγηση της θεραπείας τους σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες ενώ 61,5% των ασθενών θεωρεί πολύ εύκολη τη διαδικασία λήψης του φαρμάκου του (πίνακας 15, εικόνα 19):

Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο βαθμό δυσκολίας χορήγησης του φαρμάκου και στις διάφορες θεραπείες (Chi-Square, $p=0,139$), γεγονός αναμενόμενο δεδομένου του παρόμοιου τρόπου χορήγησης των διάφορων θεραπειών.

Πίνακας 15: Κατανομή δείγματος κατά βαθμό δυσκολίας στη χορήγηση της θεραπείας σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες

Βαθμός δυσκολίας στη χορήγηση της θεραπείας σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες:									
Καθόλου δυσκολία		Μικρή δυσκολία		Μέτρια δυσκολία		Μεγάλη δυσκολία		Υπερβολικά μεγάλη δυσκολία	
123	61,5%	59	29,5%	7	3,5%	4	2,0%	7	3,5%



Εικόνα 19: Κατανομή δείγματος κατά βαθμό δυσκολίας στη χορήγηση της θεραπείας σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες

4.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες θεραπείας

Στον πίνακα 16 περιλαμβάνονται οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των ΑΤΘ. Σε κάθε πεδίο σημειώνεται ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που επέλεξαν τη συγκεκριμένη απάντηση. Με μπλε χρώμα σημειώνονται οι απαντήσεις που επιλέχθηκαν περισσότερες φορές από τους ασθενείς.

Πίνακας 16: Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των ΑΤΘ

Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των ΑΤΘ					
	Ποτέ	Μερικές φορές	Τις μισές περίπου φορές	Τις περισσότερες φορές	Όλες ή σχεδόν όλες τις φορές
Αιμορραγία στο σημείο της ένεσης	99 (49,5%)	72 (36%)	6 (3%)	10 (5%)	13 (6,5%)
Πόνος, τσούξιμο, κάψιμο ή ευαισθησία στο σημείο της ένεσης <u>κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου</u>	49 (24,5%)	78 (39%)	17 (8,5%)	31 (15,5%)	25 (12,5%)
Φαγούρα ή ερεθισμός στο σημείο της ένεσης <u>κατά τη διάρκεια</u> της χορήγησης του φαρμάκου	137 (68,5%)	38 (19%)	5 (2,5%)	11 (5,5%)	9 (4,5%)
Νευρικότητα ή άγχος κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου	100 (50%)	46 (23%)	12 (6%)	15 (7,5%)	27 (13,5%)
Πόνος, τσούξιμο, κάψιμο ή ευαισθησία στο σημείο της ένεσης <u>μετά</u> τη χορήγηση του φαρμάκου	92 (46%)	62 (31%)	11 (5,5%)	16 (8%)	19 (9,5%)
Φαγούρα ή ερεθισμός στο σημείο της ένεσης <u>μετά</u> τη χορήγηση του φαρμάκου	125 (62,5%)	44 (22%)	6 (3%)	12 (6%)	13 (6,5%)
Πρήξιμο, σημάδια ή κουβάρια στο σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου	89 (44,5%)	56 (28%)	10 (5%)	20 (10%)	25 (12,5%)
Ασυνήθιστη κοκκινίλα ή εξάνθημα στο σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου	119 (59,5%)	42 (21%)	9 (4,5%)	15 (7,5%)	15 (7,5%)
Μώλωπες στο σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου	101 (50,5%)	57 (28,5%)	21 (10,5%)	10 (5%)	11 (5,5%)
Ρίγος, πονοκεφάλους ή συμπτώματα γρίπης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου	48 (24%)	52 (26%)	12 (6%)	34 (17%)	54 (27%)

76%

Παρατηρείται ότι οι συχνότερα αναφερόμενες παρενέργειες (76% των ασθενών) είναι το ρίγος, ο πονοκέφαλος και τα συμπτώματα γρίπης. Αρκετοί από τους ασθενείς υποφέρουν από πόνο, τσούξιμο, κάψιμο ή ευαισθησία στο σημείο της ένεσης κατά τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου, όπως και από πρήξιμο, σημάδια ή κουβάρια στο σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Από τις τέσσερις θεραπείες, οι ασθενείς που λαμβάνουν AVO αναφέρουν το μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών (Kruskal- Wallis $p=0,016$).

4.2.5 Στρατηγικές αντιμετώπισης ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα 17 περιλαμβάνονται οι συχνότερες στρατηγικές αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών των ΑΤΘ. Σε κάθε πεδίο σημειώνεται ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που επέλεξαν τη συγκεκριμένη απάντηση. Με μπλε χρώμα σημειώνονται οι απαντήσεις που επιλέχθηκαν περισσότερες φορές από τους ασθενείς μας.

Πίνακας 17: Συχνότερες στρατηγικές αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών των ΑΤΘ

Συχνότερες στρατηγικές αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών των ΑΤΘ		
	OXI	NAI
Χρήση πάγου, κρύου επιθέματος ή κρύας κομπρέσας στο σημείο της ένεσης πριν τη χορήγηση της θεραπείας	182 (91%)	18 (9%)
Χρήση θερμότητας, ζεστού επιθέματος ή ζεστής κομπρέσας στο σημείο της ένεσης πριν τη χορήγηση της θεραπείας	200 (100%)	0 (0%)
Λήψη παυσίπονων χαπιών, όπως Brufen, Panadol, Solpadeine κ.α. πριν τη χορήγηση της θεραπείας	55 (27,5%)	145 (72,5%)
Χρήση κρέμας, αλοιφής ή λοσιόν στο σημείο της ένεσης παράλληλα με τη χορήγηση του φαρμάκου για ανακούφιση του πόνου	189 (94,5%)	11 (5,5%)
Λήψη αντισταμινικού για την αντιμετώπιση του εξανθήματος ή του πρηξίματος παράλληλα με τη χορήγηση της θεραπείας	197 (98,5%)	3 (1,5%)
Χρήση κρέμας, αλοιφής ή λοσιόν στο σημείο της ένεσης για ανακούφιση της φαγούρας παράλληλα με την χορήγηση του φαρμάκου	192 (96%)	8 (4%)
Μασάζ στο σημείο της ένεσης μετά την χορήγηση του φαρμάκου για ανακούφιση του πρηξίματος, της φαγούρας ή άλλης δυσφορίας	131 (65,5%)	69 (34,5%)

Παρατηρείται ότι η πιο συχνή μέθοδος αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων είναι η λήψη παυσίπονων χαπιών (72,5% των ασθενών). Το 34,5% των ασθενών κάνει μασάζ στο σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση της θεραπείας για ανακούφιση του πρηξίματος, της φαγούρας ή άλλης δυσφορίας και 9% των ασθενών χρησιμοποιεί πάγο, κρύα επιθέματα ή κρύες κομπρέσες στο σημείο της ένεσης πριν τη χορήγηση της θεραπείας τους.

Σύμφωνα με την ανάλυση, οι ασθενείς που λαμβάνουν AVO χρησιμοποιούν συχνότερα παυσίπονα χάπια, ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν COPA χρησιμοποιούν παυσίπονα χάπια σπανιότερα (Fisher's exact test, $p=0,000$), ενώ παρατηρείται στατιστικά σημαντική μέτριο βαθμού συσχέτιση

ανάμεσα στο συνολικό βαθμό παρενεργειών και το συνολικό βαθμό στρατηγικών αντιμετώπισης (Pearson correlation, $r=0,308$, $p=0,000$).

4.2.6 Ψυχολογικοί Παράγοντες

Ικανοποίηση από τη θεραπεία

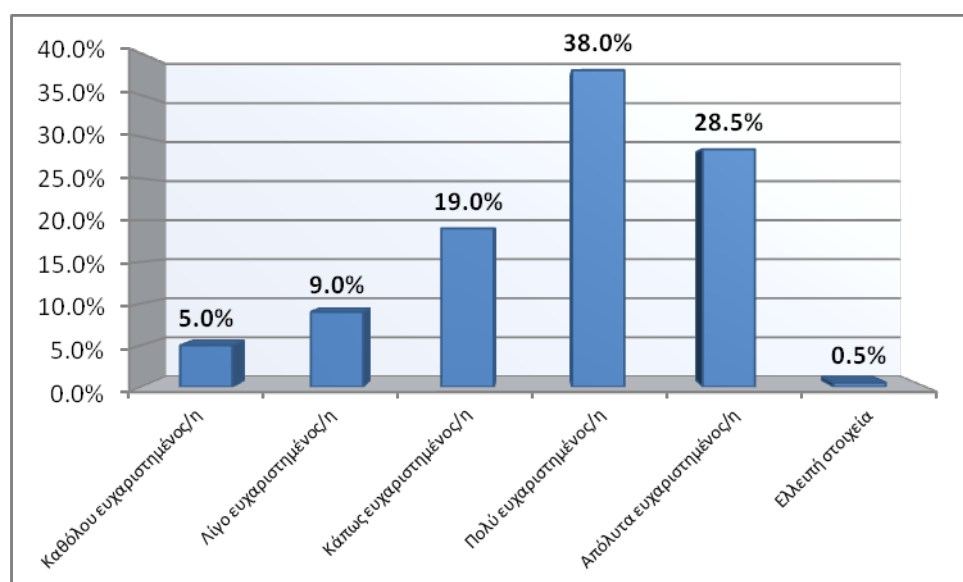
Οι πλείστοι των ασθενών (66,5%) δήλωσαν πολύ ή απόλυτα ευχαριστημένοι από τη θεραπεία τους, ενώ πολύ λίγοι (5%) απάντησαν ότι δεν ήταν καθόλου ευχαριστημένοι (πίνακας 18, εικόνα 20).

Ο βαθμός ικανοποίησης συσχετίστηκε αρνητικά (Spearman's $\rho = -0,3$, $p=0,000$) με τη δυσκολία χορήγησης της θεραπείας.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διάφορες θεραπείες και στο βαθμό ικανοποίησης (Chi-Square, $p=0,214$).

Πίνακας 18: Κατανομή δείγματος κατά ικανοποίηση από τη θεραπεία

Ικανοποίηση από τη θεραπεία											
Καθόλου ευχαριστημένος/η		Λίγο ευχαριστημένος/η		Κάπως ευχαριστημένος/η		Πολύ ευχαριστημένος/η		Απόλυτα ευχαριστημένος/η		Ελλειπή στοιχεία	
10	5%	18	9%	38	19%	76	38%	57	28,5%	1	0,5%



Εικόνα 20: Κατανομή δείγματος κατά ικανοποίηση από τη θεραπεία

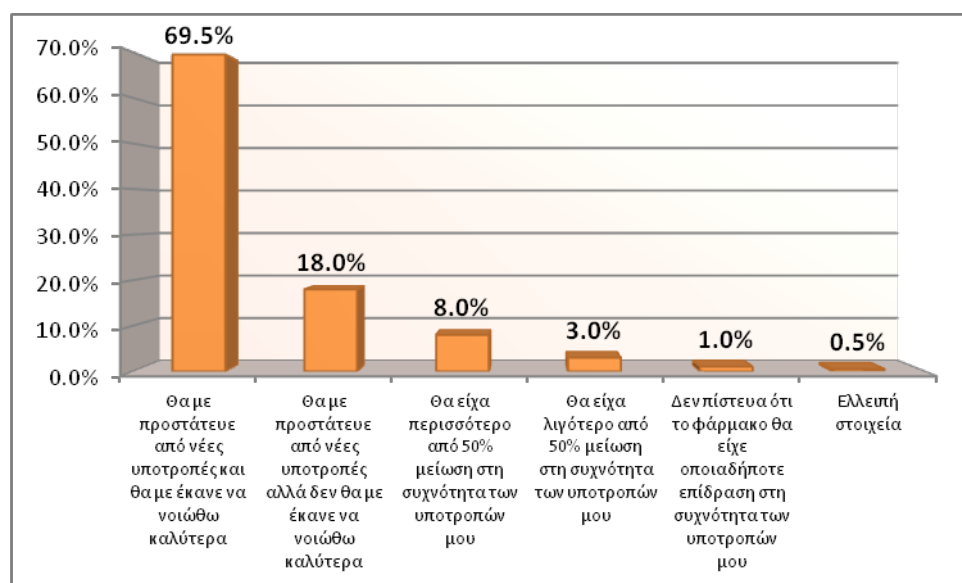
Προσδοκίες από τη θεραπεία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας τους, 87,5% των ασθενών προσδοκούσαν ότι το φάρμακο τους θα σταματούσε την εμφάνιση υποτροπών και ίσως και να βελτιώνει την κατάσταση της υγείας τους. Μόνο 1% των ασθενών δεν πίστευε ότι η θεραπεία θα είχε οποιαδήποτε επίδραση στη πορεία της νόσου (πίνακας 19, εικόνα 21).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των προσδοκιών των ασθενών και των διαφόρων θεραπειών (Fisher's exact test $p=0,615$).

Πίνακας 19: Κατανομή δείγματος ανάλογα με τις προσδοκίες από τη θεραπεία

Προσδοκίες από τη θεραπεία											
Θα με προστάτευε από νέες υποτροπές και θα με έκανε να νοιώθω καλύτερα		Θα με προστάτευε από νέες υποτροπές αλλά δεν θα με έκανε να νοιώθω καλύτερα		Θα είχα περισσότερο από 50% μείωση στη συχνότητα των υποτροπών μου		Θα είχα λιγότερο από 50% μείωση στη συχνότητα των υποτροπών μου		Δεν πίστευα ότι το φάρμακο θα είχε οποιαδήποτε επίδραση στη συχνότητα των υποτροπών μου		Ελλιπή στοιχεία	
139	69,5%	36	18%	16	8%	6	3%	2	1%	1	0,5%



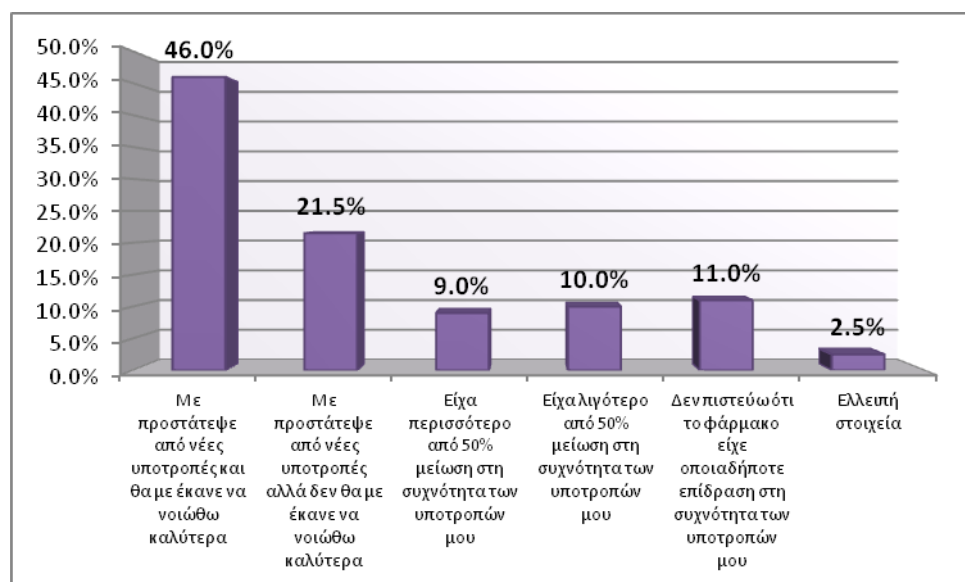
Εικόνα 21: Κατανομή δείγματος ανάλογα με τις προσδοκίες από τη θεραπεία

Προσλήψεις και πεποιθήσεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας

Οι μισοί σχεδόν ασθενείς (46%) πιστεύουν ότι με τη θεραπεία η κατάσταση της υγείας τους παρουσίασε βελτίωση. Αρκετοί άλλοι (21,5%) είναι πεπεισμένοι ότι η θεραπεία τους προστάτευσε από νέες υποτροπές της νόσου (πίνακας 20, εικόνα 22).

Πίνακας 20: Κατανομή δείγματος ανάλογα με τις προσλήψεις και πεποιθήσεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας

Προσλήψεις και πεποιθήσεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας											
Με προστάτεψε από νέες υποτροπές και θα με έκανε να νοιώθω καλύτερα		Με προστάτεψε από νέες υποτροπές αλλά δεν θα με έκανε να νοιώθω καλύτερα		Είχα περισσότερο από 50% μείωση στη συχνότητα των υποτροπών μου		Είχα λιγότερο από 50% μείωση στη συχνότητα των υποτροπών μου		Δεν πίστευα ότι το φάρμακο θα είχε οποιαδήποτε επίδραση στη συχνότητα των υποτροπών μου		Ελλιπή στοιχεία	
92	46%	43	21,5%	18	9%	20	10%	22	11%	5	2,5%



Εικόνα 22: Κατανομή δείγματος ανάλογα με τις προσλήψεις και πεποιθήσεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας

Οι προσδοκίες που είχαν οι ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας τους συσχετίστηκαν θετικά (Spearman's $\rho=0,312$, $p=0,000$) με τις σημερινές τους πεποιθήσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Παρόλα αυτά, παρά το γεγονός ότι το ποσοστό των ασθενών που δεν πίστευε στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας του πριν την έναρξη της ήταν μόνο 1%, παρατηρείται ότι η πεποίθηση πως η θεραπεία δεν ήταν πράγματι αποτελεσματική έχει ανεβεί στο 11% των ασθενών.

Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των πεποιθήσεων των ασθενών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου τους και των διαφόρων θεραπειών (Fisher's exact test $p=0,738$).

Άγχος και κατάθλιψη

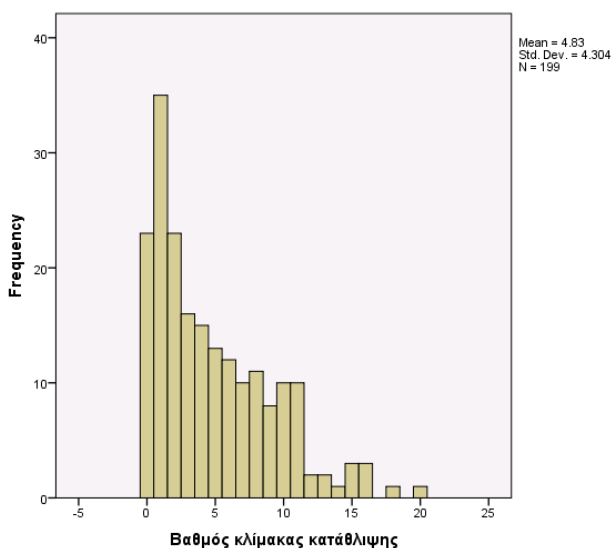
Από την εφαρμογή της κλίμακας HADS, παρατηρείται ότι τόσο ο μέσος όρος του βαθμού κλίμακας κατάθλιψης του δείγματος μας (4,8) όσο και ο μέσος όρος του βαθμού κλίμακας άγχους (6,9) βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα (0-7) με σαφώς όμως μεγαλύτερο το βαθμό κλίμακας άγχους ο οποίος και προσεγγίζει οριακά τα παθολογικά όρια (8-10).

Ποσοστό 11,5% των ασθενών μας παρουσίασαν παθολογικά επίπεδα κατάθλιψης (≥ 11) και 18,8% παθολογικά επίπεδα άγχους (≥ 11). 10% των ασθενών μας συνδυάζουν παθολογικό βαθμό τόσο στην κλίμακας άγχους όσο και στην κλίμακα κατάθλιψης.

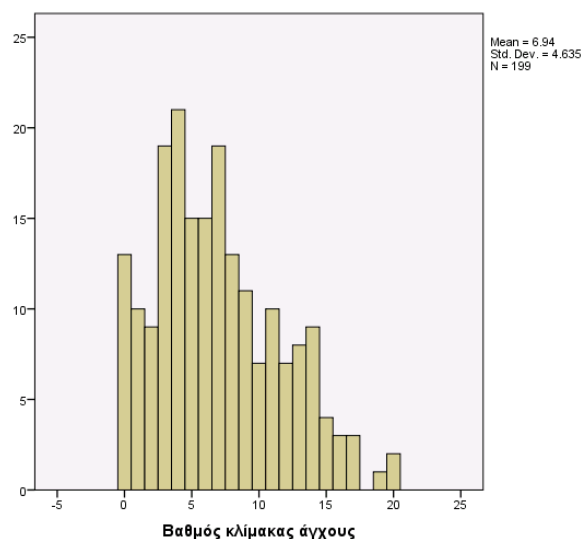
Πίνακας 21: Αποτελέσματα νοσοκομειακής κλίμακας άγχους και κατάθλιψης

Αποτελέσματα νοσοκομειακής κλίμακας άγχους και κατάθλιψης

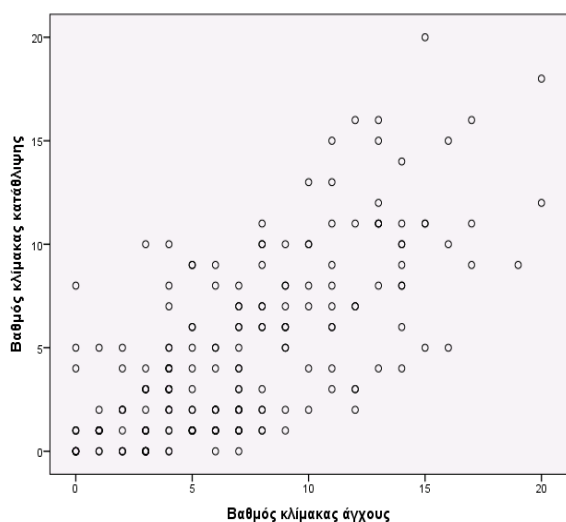
	N	Mean	StD	95% CI	Median	Min	Max
Βαθμός κλίμακας κατάθλιψης	199	4,8	4,3	4,2-5,4	4	0	20
Βαθμός κλίμακας άγχους	199	6,9	4,6	6,3-7,6	6	0	20



Εικόνα 23: Βαθμός κλίμακας κατάθλιψης



Εικόνα 24: Βαθμός κλίμακας άγχους



Εικόνα 25. Συσχέτιση βαθμού κλίμακας άγχους με βαθμό κλίμακας κατάθλιψης

Παρατηρείται στατιστικά σημαντική ($p=0,000$) ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του βαθμού κλίμακας κατάθλιψης και του βαθμού κλίμακας άγχους (Pearson's $r=0,705$), υποστηρίζοντας ότι η κατάθλιψη και το άγχος ως συναισθηματικές καταστάσεις είναι αλληλένδετες και αλληλοεξαρτώμενες στην ψυχοσύνθεση των ασθενών.

Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των παρατηρούμενων επίπεδων άγχους και κατάθλιψης (Kruskal-Wallis $p=0,652$ και $p=0,398$ αντίστοιχα), ή μεταξύ των παθολογικών επίπεδων άγχους και κατάθλιψης (Kruskal-Wallis $p=0,953$ και $p=0,524$ αντίστοιχα) και των διάφορων θεραπειών.

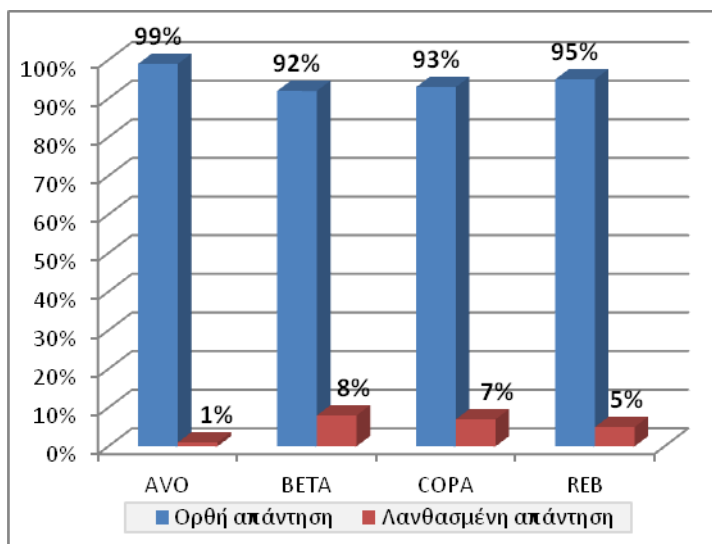
4.3 Συμμόρφωση

Σωστή γνώση δοσολογικού σχήματος

Η γνώση του δοσολογικού σχήματος από τους ασθενείς (δηλαδή της ορθής συχνότητας, οδού και δόσης χορήγησης) όπως επίσης και των ιδιαίτερων συνθηκών φύλαξης ενός φαρμάκου, είναι προϋπόθεση της σωστής χορήγησης της θεραπείας και συνεπώς της συμμόρφωσης (Jin et al, 2008). Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών ($\geq 92\%$) απάντησαν ορθά όταν ερωτήθηκαν πόσες φορές θα έπρεπε να είχαν πάρει τη θεραπεία τους στο διάστημα των τελευταίων 4 εβδομάδων, οπότε διαπιστώθηκε ότι γνωρίζουν τη συχνότητα χορήγησης της φαρμακευτικής τους αγωγής (πίνακας 22, εικόνα 26).

Πίνακας 22: Κατανομή δείγματος κατά γνώση θεραπευτικού σχήματος

ΓΝΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ				
	Ορθή απάντηση		Λανθασμένη απάντηση	
	AVO	110	99%	1
BETA	35	92%	3	8%
COPA	13	93%	1	7%
REB	35	95%	2	5%
Σύνολο	193		7	



Εικόνα 26: Κατανομή δείγματος κατά γνώση θεραπευτικού σχήματος

Διευκρινίζεται ότι οι ορθές απαντήσεις ήταν οι ακόλουθες:

AVONEX: 4 φορές (μια φορά την εβδομάδα)

REBIF: 12 φορές (τρεις φορές την εβδομάδα)

BETAFERON: 14 φορές (μέρα παρά μέρα)

COPAXONE: 28 φορές (μια φορά την ημέρα)

Το ποσοστό των ασθενών που έχει δώσει ορθή απάντηση δύναται να είναι ακόμη υψηλότερο καθότι παρατηρήθηκε δυσκολία στην κατανόηση και διατύπωση της διαφοράς μεταξύ των εκφράσεων ‘μέρα παρά μέρα’ (που αναφέρεται στο BETA) και ‘τρεις φορές την εβδομάδα’ (που αναφέρεται στο REB) οι οποίες σε κάποιες των περιπτώσεων εκλήφθηκαν ως ταυτόσημες.

Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ποσοστά ορθής απάντησης και στις διάφορες θεραπείες (Fisher’s exact test $p=0,102$)

Συμμόρφωση βάσει της αυτό-αξιολόγησης

Η συμμόρφωση με βάση την αυτό-αξιολόγηση των ασθενών υπολογίστηκε για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων καθότι δε θεωρήθηκε ότι οι ασθενείς θα μπορούσαν να θυμηθούν λεπτομέρειες της θεραπείας τους για διάστημα μεγαλύτερο από αυτό.

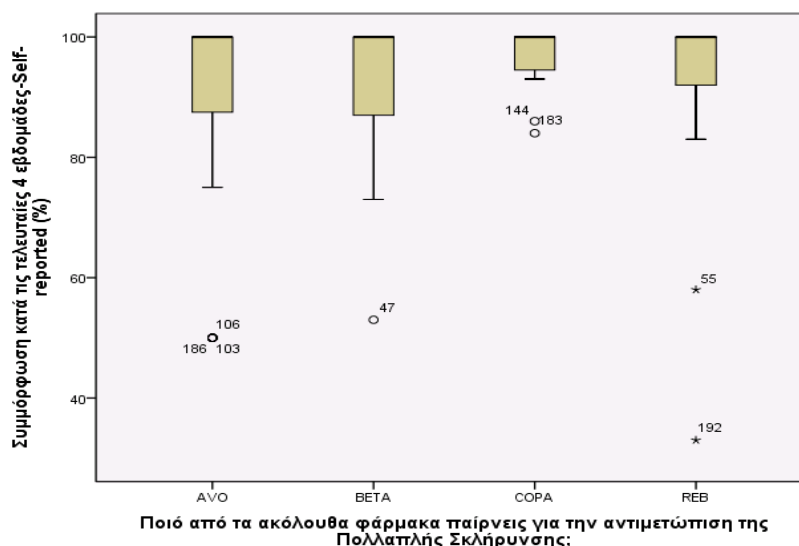
Οι πλείστοι των ασθενών μας (66,5%) αναφέρουν ότι δεν έχουν παραλείψει καμιά δόση της θεραπείας τους στο διάστημα των τελευταίων 4 εβδομάδων, αναφέρουν δηλαδή συμμόρφωση 100%. Η μέση συμμόρφωση καθορίστηκε στο 93,3% (StD = ± 12,9)

Καθότι η κάθε ενέσιμη ΑΤΘ έχει διαφορετικό δοσολογικό σχήμα και συχνότητα χορήγησης, για τον υπολογισμό του ποσοστού συμμόρφωσης κάθε ασθενούς με τη μέθοδο της αυτό-αξιολόγησης (self report) χρησιμοποιήθηκε η αναλογία του αριθμού των ενέσεων που ο ασθενής δήλωσε ότι παρέλειψε στο διάστημα των τελευταίων 4 εβδομάδων ως προς τον αριθμό των ενέσεων που θα έπρεπε να είχε πάρει σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες (Missed Dose Ratio-MDR).

Παρότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ΒΕΤΑ ή CΟΡΑ παραδέχονται συχνότερα ότι έχουν χάσει δόσεις από τη θεραπεία τους σε σύγκριση με τους ασθενείς που χρησιμοποιούν ΑVΟ ή RΕΒ (Fisher's exact test $p=0,049$), δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συμμόρφωση που προέκυψε από την αυτό-αξιολόγηση και τις διάφορες θεραπείες (Kruskal-Wallis, $p=0,650$) (εικόνα 27). Ο πίνακας 23 περιλαμβάνει τα περιγραφικά στοιχεία συμμόρφωσης κάθε θεραπείας.

Πίνακας 23: Συμμόρφωση ανά θεραπεία βάσει της αυτό-αξιολόγησης για τις τελευταίες 4 εβδομάδες

Συμμόρφωση ανά θεραπεία βάσει της αυτό-αξιολόγησης για τις τελευταίες 4 εβδομάδες							
	N	Mean	STD	95% CI	Median	Min	Max
ΑVΟ	111	92	14,3	90-95	100	50	100
ΒΕΤΑ	38	94	9,7	90-98	100	53	100
CΟΡΑ	14	96	5,7	93-100	100	84	100
RΕΒ	37	94	13,1	90-99	100	33	100



Εικόνα 27: Συσχέτιση συμμόρφωσης ανά θεραπεία βάσει της αυτό-αξιολόγησης για τις τελευταίες 4 εβδομάδες

Συμμόρφωση βάσει των εκδόσεων των φαρμακείων

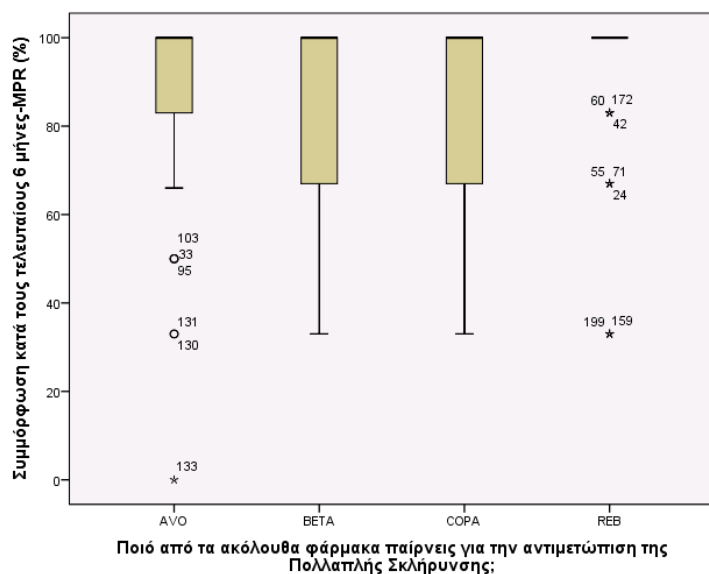
Η συμμόρφωση βάσει των εκδόσεων των φαρμακείων υπολογίστηκε με βάση την αναλογία κατοχής φαρμάκου (MPR) για το διάστημα των τελευταίων 6 μηνών προ της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου.

Σύμφωνα με τις εκδόσεις των φαρμακείων, 136 ασθενείς (68%) δεν έχουν παραλείψει καμιά δόση της θεραπείας τους στο διάστημα των τελευταίων 6 μηνών, έχουν δηλαδή συμμόρφωση 100%. Η μέση συμμόρφωση καθορίστηκε στο 88,4% (StD = 19,67)

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών θεραπειών και της συμμόρφωση (Kruskal-Wallis $p=0,213$) (εικόνα 27). Ο πίνακας 24 περιλαμβάνει τα περιγραφικά στοιχεία συμμόρφωσης κάθε θεραπείας.

Πίνακας 24: Συμμόρφωση ανά θεραπεία βάσει της μεθόδου MPR για τους τελευταίους 6 μήνες

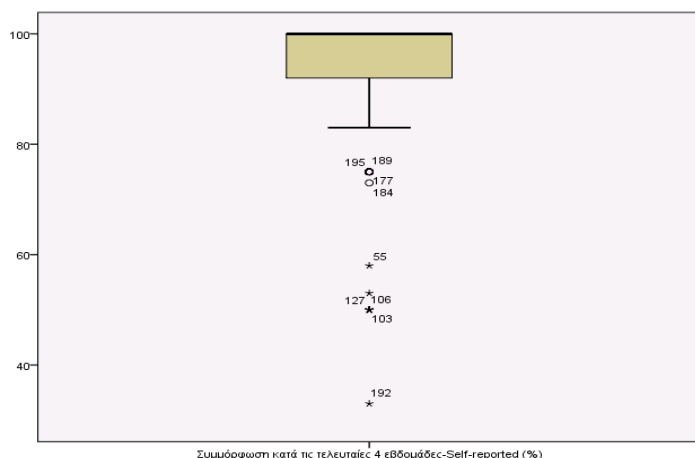
Συμμόρφωση ανά θεραπεία βάσει της μεθόδου MPR για τους τελευταίους 6 μήνες							
	No	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	Διάμεσος	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
AVO	111	90	18,6	86-93	100	0	100
BETA	38	84	20,5	77-91	100	33	100
COPA	14	85	24,9	70-99	100	33	100
REB	37	91	19,9	84-97	100	33	100



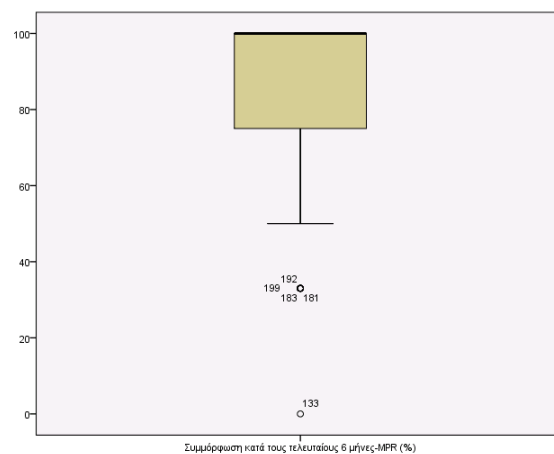
Εικόνα 28: Συσχέτιση συμμόρφωσης ανά θεραπεία βάσει της μεθόδου MPR για τους τελευταίους 6 μήνες

Σύγκριση μεθόδων υπολογισμού της συμμόρφωσης

Παρότι στην ανάλυση παρατηρείται μέτριου βαθμού συσχέτιση μεταξύ της συμμόρφωσης που υπολογίζεται βάσει των εκδόσεων του φαρμακείου και της συμμόρφωσης την οποία οι ίδιοι οι ασθενείς αναφέρουν ότι έχουν (Pearson's $r = 0,359$), η σύγκριση των δυο μεθόδων δεν είναι εφικτή καθότι η κάθε μια αναφέρεται σε διαφορετικό χρονικό διάστημα θεραπείας.



Εικόνα 29: Συμμόρφωση κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες μέσω αυτό-αξιολόγησης



Εικόνα 30: Συμμόρφωση κατά τους τελευταίους 6 μήνες μέσω των εκδόσεων των φαρμακείων

4.4 Διαχωρισμός ασθενών σε ‘περιπτώσεις’ και ‘μάρτυρες’

Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε ‘περιπτώσεις’ και ‘μάρτυρες’ ανάλογα με το ποσοστό συμμόρφωσης τους στις ενέσιμες ΑΤΘ για το διάστημα 6 μηνών, το οποίο υπολογίζεται από την αναλογία κατοχής του φαρμάκου (MPR) μέσω των εκδόσεων των φαρμακείων που προμηθεύουν τα φάρμακα στους ασθενείς. Διευκρινίζεται ότι οι συγκεκριμένες θεραπείες χορηγούνται πάντοτε από το ίδιο φαρμακείο στον κάθε ασθενή, έτσι ώστε να υπάρχει καταγραφή των ημερομηνιών και ποσοτήτων κάθε έκδοσης.

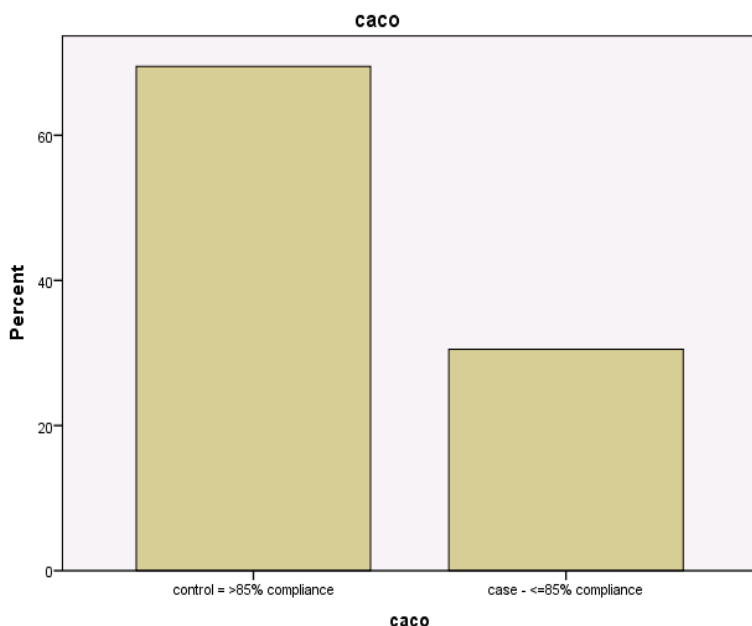
Ασθενείς με ποσοστό συμμόρφωσης μεγαλύτερο του 85% αναφέρονται ως ‘μάρτυρες’, καθότι σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία διαφορές στη συμμόρφωση άνω του 85% δεν επιφέρουν διαφοροποιήσεις στη εξέλιξη της νόσου, οπότε και θεωρούμε ότι επιτυγχάνεται το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα (Steinberg et al, 2010). Οι ‘μάρτυρες’ υπολογίστηκαν στο 69,5% του πληθυσμού μας (πίνακας 25, εικόνα 31).

Αντίθετα, ασθενείς με ποσοστό συμμόρφωσης μικρότερο από 85% θεωρούνται ως ‘περιπτώσεις’, καθότι η συμμόρφωση στο φάρμακο τους δεν είναι επαρκής για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος. Οι ‘περιπτώσεις’ υπολογίστηκαν στο 30,5% του πληθυσμού μας (πίνακας 25, εικόνα 31).

Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο τη διερεύνηση των παραγόντων που διαφοροποιούνται μεταξύ των ‘περιπτώσεων’ και των ‘μαρτύρων’. Οι παράγοντες αυτοί θεωρείται ότι διαδραματίζουν καταλυτικό ρόλο στην επαρκή συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία τους.

Πίνακας 25: Κατανομή ασθενών κατά συμμόρφωση στη θεραπεία

Μάρτυρες - συμμόρφωση >85%	139 (69,5)
Περιπτώσεις-συμμόρφωση <= 85%	61 (30,5)
Σύνολο	200 (100%)



Εικόνα 31: Κατανομή ασθενών κατά συμμόρφωση στη θεραπεία

Καθότι δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διάφορα (Fisher’s exact test $p=0,479$) ανάμεσα στις διαφορετικές ΑΤΘ και τα ποσοστά περιπτώσεων/ μαρτύρων, θεωρείται ότι οι παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα να είναι κάποιος ασθενής ‘περίπτωση’ ή ‘μάρτυρας’ επιδρούν εξίσου σε όλες τις ομάδες των ασθενών μας (πίνακας 26):

Πίνακας 26: Χορηγούμενη θεραπεία

	Ποιά από τα ακόλουθα φάρμακα παίρνεις για την αντιμετώπιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης;				Σύνολο
	AVO	BETA	COPA	REB	
Μάρτυρες - συμμόρφωση >85%	79 (71,2%)	23 (60,5%)	9 (64,3%)	28 (75,7%)	139 (69,5%)
Περιπτώσεις-συμμόρφωση <= 85%	32 (28,8%)	15 (39,5%)	5 (35,7%)	9 (24,3%)	61 (30,5%)
Σύνολο	111 (100%)	38 (100%)	14 (100%)	37 (100%)	200 (100%)

4.5 Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση

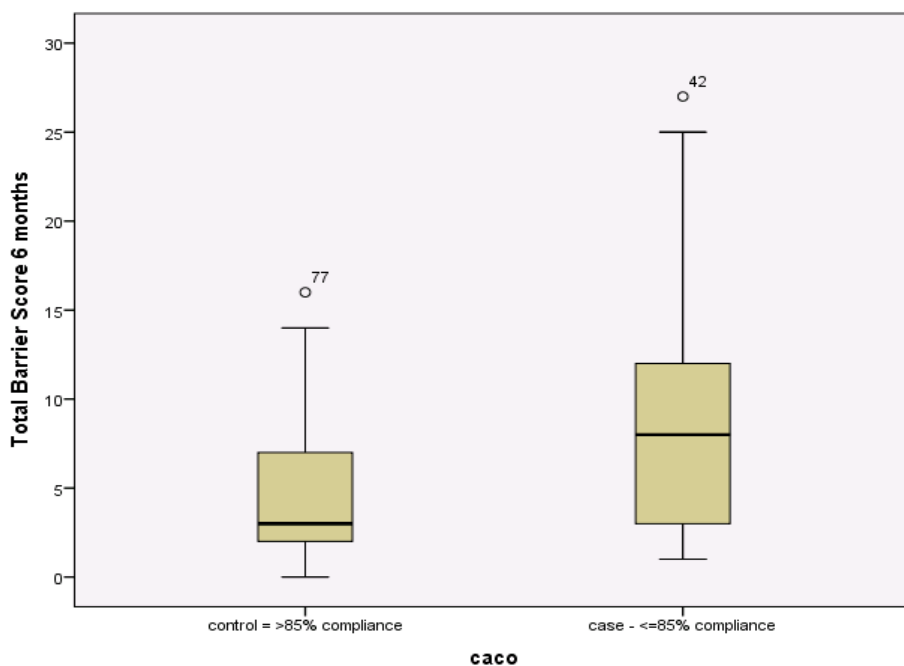
Οι συσχετίσεις των μέσων τιμών των παραγόντων του ερωτηματολογίου με την πιθανότητα να είναι κάποιο άτομο περίπτωση ή μάρτυρας πραγματοποιήθηκαν με το chi-square test διορθωμένο με το Fisher’s exact test όταν δεν πληρούνταν οι στατιστικές προϋποθέσεις, όταν δηλαδή λιγότερα

από 5 άτομα είχαν επιλέξει μια απάντηση ή όταν υπήρχαν απαντήσεις που δεν επιλέχθηκαν από κανένα ασθενή. Χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney στις περιπτώσεις συσχέτισης συνεχών δεδομένων με την πιθανότητα να είναι κάποιο άτομο περίπτωση ή μάρτυρας.

Σύμφωνα με τα ευρήματα, οι παράγοντες που συσχετίζονται με τη συμμόρφωση εστιάζονται στα εμπόδια, στις δυσκολίες και στους περιορισμούς που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στη χορήγηση της θεραπείας τους (εικόνα 32). Ο πίνακας 27 παρουσιάζει τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού σκορ της διάστασης ‘εμπόδια, δυσκολίες και περιορισμοί που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία’ τα οποία συσχετίστηκαν σημαντικά με η συμμόρφωση (Mann-Whitney, $p = 0,000$). Το συνολικό σκορ υπολογίστηκε με άθροιση των επί μέρους σκορ για κάθε παράγοντα.

Πίνακας 27: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του συνολικού σκορ της διάστασης ‘εμπόδια, δυσκολίες και περιορισμοί που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία’

	No	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Περιπτώσεις	39	8,9	6,451	8	6,81-10,99	1	27
Μάρτυρες	55	4,58	3,745	3	3,57-5,59	0	16

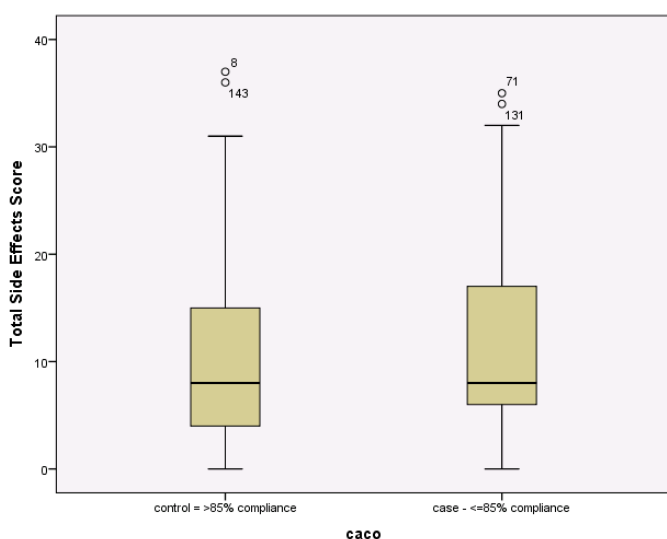


Εικόνα 32: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό σκορ εμποδίων

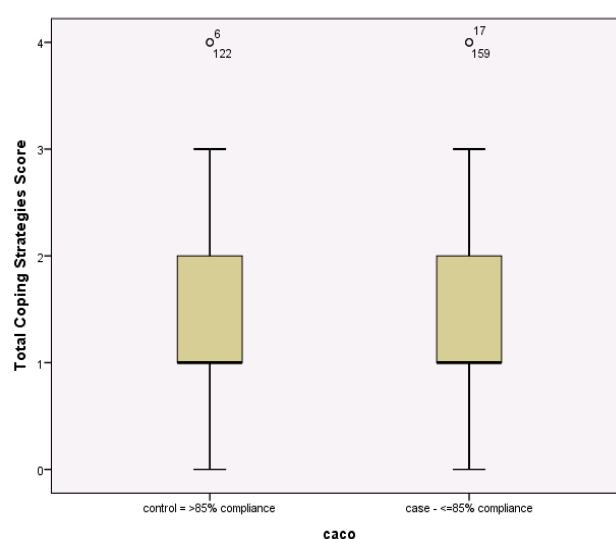
Η συσχέτιση του κάθε εμποδίου, δυσκολίας και περιορισμού που εξετάστηκε στη μελέτη με τη συμμόρφωση έγινε με χρήση του chi square test.

Οι επί μέρους παράγοντες που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη συμμόρφωση είναι ο φόβος για τις βελόνες ($p = 0,013$), το άγχος, η νευρική κατάσταση ή η κατάθλιψη στη σκέψη της χορήγησης της θεραπείας ($p = 0,004$), ο επηρεασμός ή παρεμπόδιση άλλων δραστηριοτήτων λόγω της χορήγησης της θεραπείας ($p = 0,012$), η δυσκολία στη λήψη της θεραπείας σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ιατρού ($p = 0,02$), η κούραση από τη χορήγηση της θεραπείας ($p = 0,005$) και η γενική απροθυμία λήψης της θεραπείας ($p = 0,001$).

Η συμμόρφωση δεν επηρεάζεται από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Δεν επηρεάζεται επίσης από το είδος ή τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (Mann-Whitney $p = 0,183$) (εικόνα 33) ή από την εφαρμογή στρατηγικών αντιμετώπισης για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών (Mann-Whitney $p = 0,99$) (εικόνα 34)

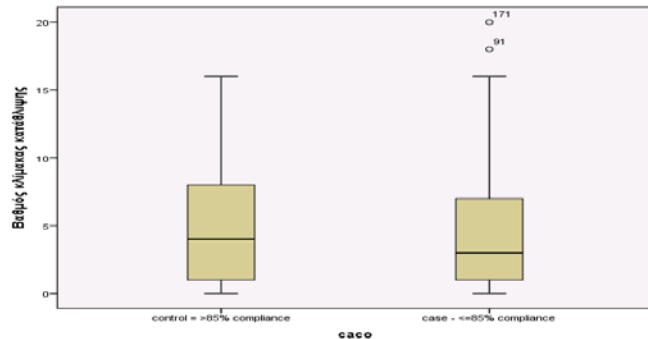


Εικόνα 33: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό σκορ ανεπιθύμητων ενεργειών

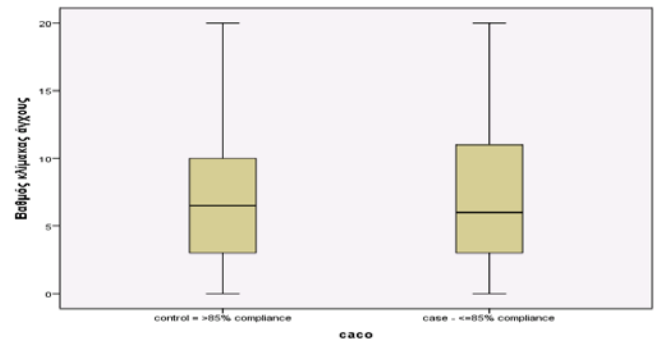


Εικόνα 34: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό σκορ στρατηγικών αντιμετώπισης

Η συμμόρφωση δεν επηρεάζεται από ψυχολογικούς παράγοντες όπως είναι το επίπεδο άγχους (εικόνα 35) ή κατάθλιψη των ασθενών (εικόνα 36) (Mann-Whitney $p=0,796$), την ικανοποίηση από τη θεραπεία (Chi- square, $p= 0,712$), ούτε από τις προσδοκίες (Fisher’s exact test, $p= 0,893$) ή τις πεποιθήσεις των ασθενών αναφορικά με τη θεραπεία τους (Chi- square, $p= 0,995$).



Εικόνα 35: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό βαθμό κατάθλιψης



Εικόνα 36: Συσχέτιση περιπτώσεων/μαρτύρων ως προς το συνολικό βαθμό άγχους

Τέλος, η συμμόρφωση δεν επηρεάζεται από παράγοντες που άπτονται της χορηγούμενης θεραπείας. Δεν επηρεάζεται, δηλαδή, από το είδος της ΑΤΘ που λαμβάνει ο ασθενής (Chi- square , $p= 0,479$), από το αν έχει λάβει στο παρελθόν προηγούμενη θεραπεία με ΑΤΘ (Chi- square, $p=0,371$) και ποια, από τη διάρκεια λήψης της θεραπείας (Chi- square, $p=0,664$), από την κατανόηση του δοσολογικού σχήματος (Fisher’s exact test, $p=0,587$), την ικανότητα χορήγησης της θεραπείας χωρίς τη βοήθεια άλλων ατόμων (Fisher’s exact test, $p=0,516$), ούτε από τη χρήση ή όχι βοηθητικών συσκευών χορήγησης του φαρμάκου (αυτόματων εγχυτών) (Fisher’s exact test, $p= 0,761$).

Κεφάλαιο 5 – Συζήτηση

5.1 Συζήτηση

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο υπολογισμός του ποσοστού συμμόρφωσης των Κυπρίων ασθενών με ΠΣ στις ενέσιμες ΑΤΘ, ο υπολογισμός του ποσοστού των ασθενών που έχουν ‘επαρκή’ συμμόρφωση (>85%) στη θεραπεία τους, η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση και η εισήγηση παρεμβάσεων για την τροποποίηση των παραγόντων αυτών ώστε να επιτευχθεί βέλτιστο αποτέλεσμα στην κλινική πορεία της νόσου.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 200 ασθενείς με ΠΣ που λαμβάνουν ενέσιμες ΑΤΘ. Λόγω του ότι κατά το αρχικό διάστημα της θεραπείας οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές και σοβαρές και υπάρχει αυξημένη πιθανότητα διακοπής της θεραπείας (Devonshire et al, 2011), κρίθηκε σκόπιμη η συμπερίληψη ασθενών που έχουν ξεπεράσει την κρίσιμη περίοδο και λαμβάνουν ΑΤΘ για διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών.

Η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση έγινε με τη χρήση των ερωτηματολογίων MS-TAQ και HADS μεταφρασμένων και σταθμισμένων στην Ελληνική γλώσσα. Το MS-TAQ αποτελεί την πρώτη οργανωμένη προσπάθεια δημιουργίας εργαλείου με αποκλειστικό σκοπό τη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στις ενέσιμες ΑΤΘ. Οι παράγοντες που διερευνώνται αφορούν τα πιθανά εμπόδια, δυσκολίες και

περιορισμούς που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς κατά τη χορήγηση των ΑΤΘ, τις πιθανές παρενέργειες και τους τρόπους αντιμετώπισης τους (Wicks et al, 2011). Το HADS αποτελεί την νοσοκομειακή μέτρηση άγχους και κατάθλιψης (Michopoulos et al, 2008).

Η μελέτη αυτή στηρίχθηκε στην υπόθεση ότι όσο λιγότερα εμπόδια και ανεπιθύμητες ενέργειες συναντούν οι ασθενείς κατά τη χορήγηση της θεραπείας τους, όσο αποτελεσματικότερα αντιμετωπίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες και όσο χαμηλότερα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης έχουν, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η συμμόρφωση στη θεραπεία τους.

Η συχνότερα χορηγούμενη θεραπεία ήταν το AVONEX. Ακολουθούσαν το REBIF και το BETAFERON και τη μικρότερη συχνότητα χορήγησης είχε το COPAXONE. Η κατανομή των θεραπειών ήταν σε πλήρη συμφωνία με την κατανομή που συναντάται στην Κύπρο για τη κάθε θεραπεία. Οι ενέσιμες ΑΤΘ χρησιμοποιούνται τόσο στη Κύπρο όσο και σε ολόκληρη της Ευρώπης ως θεραπείες πρώτης γραμμής μετά από σχετική σύσταση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency).

Η συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή δύναται να υπολογιστεί με διάφορες μεθόδους που η κάθε μια έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της. Στην παρούσα μελέτη η συμμόρφωση υπολογίστηκε με δυο ανεξάρτητες μεταξύ τους μεθόδους που ανήκουν στις πιο συχνά χρησιμοποιημένες τεχνικές υπολογισμού συμμόρφωσης: Την αυτό-αξιολόγηση των ασθενών και τις εκδόσεις των φαρμακείων (Mohr et al, 2001, Mohr et al, 2002, Mohr et al, 2005, Wicks et al, 2011).

Με τη μέθοδο της αυτό- αξιολόγησης ο μέσος όρος της συμμόρφωσης για 4 εβδομάδες υπολογίστηκε στο 93,3%. Το ποσοστό συμμόρφωσης υπολογίστηκε βάσει της αναλογίας των ενέσεων που οι ίδιοι οι ασθενείς παραδέχθηκαν ότι έχασαν τις τελευταίες 4 εβδομάδες ως προς το σύνολο των ενέσεων που θα έπρεπε να είχαν χορηγηθεί σε αυτό το διάστημα (Missed Dose Ratio-MDR). Ποσοστό 66,5% των ασθενών μας ανέφερε ότι δεν έχει χάσει ούτε μια ένεση τις τελευταίες 4 εβδομάδες, είχε δηλαδή 100% συμμόρφωση. Σύμφωνα με αντίστοιχες μελέτες, το ποσοστό των ασθενών με 100% συμμόρφωση κυμαίνεται μεταξύ 64%-80% (Fernandez et al, 2012; Devonshire et al, 2011; de Seze et al, 2012; Treadaway et al, 2009).

Ποσοστό 73% των ασθενών που λαμβάνει θεραπεία με AVO, 62,2% των ασθενών που λαμβάνει REB, 52,6% των ασθενών που λαμβάνει BETA και 50% των ασθενών που λαμβάνει θεραπεία με COPA δεν έχουν χάσει καμία δόση της θεραπείας τους τελευταίες 4 εβδομάδες, είχαν δηλαδή

100% συμμόρφωση. Παρατηρείται ότι η πιθανότητα παράλειψης δόσεων αυξάνει όσο αυξάνει η συχνότητα χορήγησης της θεραπείας (για παράδειγμα, η πιθανότητα να παραλείψει κάποιος ασθενής μια δόση αν η δοσολογία του φαρμάκου του είναι μια ένεση την εβδομάδα είναι μικρότερη από την πιθανότητα να παραλείψει μια δόση αν η δοσολογία είναι μια ένεση την ημέρα). Είναι σκόπιμο, όμως, να διευκρινιστεί ότι όσο αυξάνει η συχνότητα χορήγησης μιας θεραπείας μειώνεται η σημασία της παράλειψης μιας δόσης στην κλινική έκβαση της νόσου. Η παράλειψη, δηλαδή, μιας ένεσης από τις 4 του μήνα αντιστοιχεί σε παράλειψη 25% της μηνιαίας δόσης, ενώ η παράλειψη μιας ένεσης από τις 28 του μήνα αντιστοιχεί σε παράλειψη μόλις 4% της μηνιαίας δόσης (Steinberg et al, 2010). Κατά τους Wicks et al (2011), οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με AVONEX είχαν περισσότερες πιθανότητες να μην έχουν χάσει καμία δόση της θεραπείας τους, ενώ ακολουθούν το COPAXONE, το REBIF και τελευταίο το BETAFERON. Η μελέτη αυτή παρουσιάζει περιορισμούς καθότι το δείγμα αποτελούσε μόνο το 35,7% του πληθυσμού (431/1209) και δεν παρέχονται πληροφορίες για την αρχική σύσταση του πληθυσμού όσον αφορά το ποσοστό που αναλογούσε σε κάθε θεραπεία.

Ο μέσος όρος συμμόρφωσης βάσει των εκδόσεων του φαρμακείου για 6 μήνες υπολογίστηκε στο 88,4%. Το ποσοστό συμμόρφωσης υπολογίστηκε βάσει της αναλογίας κατοχής φαρμακευτικής ουσίας (Medication Possession Ratio- MPR), δηλαδή του αριθμού των ενέσεων που οι ασθενείς είχαν προμηθευτεί μέσα στο διάστημα των τελευταίων 6 μηνών ως προς τον αριθμό των ενέσεων που θα έπρεπε να είχαν προμηθευτεί σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού τους. Ο λόγος κατοχής υπολογίστηκε βάσει ειδικού προγράμματος SQL το οποίο ενσωματώθηκε στο λογισμικό του φαρμακείου του ΙΝΓΚ. Αντίστοιχες μελέτες έδειξαν ο μέσος όρος της συμμόρφωσης να κυμαίνεται ανάμεσα στο 61%-68% (Santolaya et al, 2013; Lafata et al, 2008).

Τα ποσοστά συμμόρφωσης που εξήχθησαν από τη μέθοδο της αυτό-αξιολόγησης και από τις εκδόσεις των φαρμακείων δεν είναι συγκρίσιμα, καθότι αναφέρονται σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Η εφαρμογή των μεθόδων για το ίδιο διάστημα δεν ήταν εφικτή, αφενός μεν διότι οι ασθενείς δεν ήταν σε θέση να θυμούνται τον αριθμό των δόσεων που παρέλειψαν μέσα σε 6 μήνες, αφετέρου δε γιατί κάθε έκδοση από τα φαρμακεία περιλαμβάνει ποσότητα φαρμάκου για διάστημα 2 μηνών.

Επτά στους δέκα ασθενείς (69,5 %) έχουν επαρκή συμμόρφωση στη θεραπεία τους, έχουν δηλαδή ποσοστό συμμόρφωσης > 85% ('μάρτυρες'). Αντίστοιχα, τρεις στους δέκα (30,5%) έχουν συμμόρφωση μικρότερη ή ίση του 85% με αποτέλεσμα να μη λαμβάνουν το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα από τη χρήση του φαρμάκου τους ('περιπτώσεις'). Ο διαχωρισμός σε 'περιπτώσεις'

και 'μάρτυρες' έγινε βάσει των εκδόσεων των φαρμακείων για διάστημα 6 μηνών. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το ποσοστό των ασθενών που θεωρείται ότι συμμορφώνεται επαρκώς με τη θεραπεία του κυμαίνεται ανάμεσα στο 46%-87% (Ivanova et al,2012 ; Bruce et al, 2010; Lafata et al,2008 ; Turner et al, 2007). Σημειώνεται ότι με την μέθοδο της αυτό-αξιολόγησης τα ποσοστά για 4 εβδομάδες ανέρχονται στο 79,5% και 16,5% αντίστοιχα.

Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που αντιστοιχούσαν σε κάθε θεραπεία ξεχωριστά, δεν ήταν δυνατή η στατιστική ανάλυση για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με πιθανές διαφορές στη συμμόρφωση βάσει θεραπειών. Ενδεικτικά βάσει των περιγραφικών δεδομένων αναφέρεται ότι το μεγαλύτερο ασθενών με επαρκή συμμόρφωση ανήκε στην ομάδα του REB (75,7% των ασθενών), ακολουθούμενο από το AVO (71,2%), το BETA (65,7%) και τελευταία την ομάδα του COPA (64,3%). Τα ευρήματα διαφέρουν από αυτά αντίστοιχων μελετών, καθότι ανάγουν ως τη θεραπεία με την καλύτερη συμμόρφωση το REB, το οποίο χορηγείται τρεις εβδομαδιαίως, ενώ μέσα από τη βιβλιογραφία οι ασθενείς τείνουν να συμμορφώνονται καλύτερα με θεραπείες που απαιτούν λιγότερο συχνή λήψη του φαρμάκου (Devonshire et al, 2011, Tremlett et al, 2008, Wicks et al, 2011).

Μέχρι σήμερα αρκετές μελέτες είχαν σαν αντικείμενο τη συμμόρφωση των ασθενών με ΠΣ στις ενέσιμες ΑΤΘ, με διαφορές όμως στη μεθοδολογία, στον τρόπο συλλογής των δεδομένων, στον ορισμό της συμμόρφωσης, στη μέθοδο υπολογισμού και στο διάστημα αναφοράς για τον υπολογισμό της συμμόρφωσης (Fernandez et al, 2012).

Ο ορισμός της συμμόρφωσης, ιδιαίτερα, παρουσιάζεται διαφορετικός σε κάθε μελέτη, και κυμαίνεται μεταξύ του 80% (ποσοστό που αναφέρεται ως αποδεκτό για τις θεραπείες όλων των χρόνιων παθήσεων στην έκθεση του ΠΟΥ) και του 100% (το οποίο βασίζεται στον αυστηρό ορισμό της συμμόρφωσης ως «η πλήρης συμφωνία της λήψης της θεραπείας με τις οδηγίες που έχουν δοθεί από τον ιατρό» (WHO 2008).

Ο ορισμός που χρησιμοποιήθηκε για τη συμμόρφωση στην παρούσα μελέτη (ποσοστό > 85%) βασίστηκε στα ευρήματα των Steinberg et al (2010), των οποίων η μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια διερεύνησης των αποδεκτών ορίων συμμόρφωσης ασθενών με ΠΣ που λαμβάνουν ενέσιμες ΑΤΘ, ώστε να διασφαλίζεται η μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και η βελτιστοποίηση της κλινικής πορείας του ασθενή.

Παρότι δεν υπάρχει δυνατότητα άμεσης συσχέτισης των αποτελεσμάτων με τα αποτελέσματα άλλων μελετών λόγω των διαφορών που αναφέρθηκαν πιο πάνω, παρατηρείται ότι το ποσοστό των ασθενών μας που συμμορφώνεται στη θεραπεία του βρίσκεται μέσα στα πλαίσια που απαντώνται στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Αντίθετα, το μέσο ποσοστό συμμόρφωσης των ασθενών μας για διάστημα 6 μηνών (88,4%), είναι σαφώς ψηλότερο το 61% που υπολογίστηκε σε αντίστοιχη μελέτη που αναφέρεται στο ίδιο χρονικό διάστημα (Santolayia et al, 2013). Η διαθεσιμότητα εξειδικευμένου κέντρου με συστηματική παρακολούθηση των ασθενών με ΠΣ στην Κύπρο και κατ' επέκταση άμεση στήριξη των ασθενών στις δυσκολίες που πιθανόν αντιμετωπίζουν, ίσως διαδραματίζει ρόλο στα αυξημένα ποσοστά συμμόρφωσης που παρατηρούνται στους Κύπριους ασθενείς.

Συμμετέχοντες: Από τους 200 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, η πλειοψηφία (71%) ήταν γυναίκες, γεγονός που συνάδει με τα παγκόσμια επιδημιολογικά ευρήματα για τη νόσο (Treadaway et al, 2009). Πολλοί ασθενείς (63,5%) ήταν απόφοιτοι ανώτερων ή ανώτατων σχολών ενώ οι ασθενείς που είχαν κάποιας μορφής απασχόλησης αποτελούσαν το 67% του συνόλου (το αντίστοιχο ποσοστό για το σύνολο του πληθυσμού της Κύπρου είναι 70,2%). Σχεδόν επτά στους δέκα (67%) των ασθενών μας είναι παντρεμένοι. Παρατηρείται ότι το ποσοστό διαζυγίων (6%) είναι ελαφρώς μεγαλύτερο από το ποσοστό διαζυγίων στην Κύπρο (4,5% για το 2011). Περαιτέρω μελέτες πιθανόν να δείξουν κατά πόσον υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο ποσοστό διαζυγίων των ασθενών με ΠΣ και στο αντίστοιχο ποσοστό στο σύνολο του πληθυσμού. Το 73,5% των ασθενών μας διαθέτουν ετήσιο οικογενειακό εισόδημα κάτω των €30.000, το οποίο είναι χαμηλότερο από το μέσο καθαρό εισόδημα νοικοκυριού στην Κύπρο το οποίο υπολογίστηκε (για το 2009) στα €41,083 (http://www.mof.gov.cy/mof/cystat/statistics.nsf/index_gr/index_gr?OpenDocument). Επιπλέον, 29% του πληθυσμού ανήκει στις χαμηλότερες εισοδηματικές τάξεις, καθότι δηλώνει ετήσιο εισόδημα νοικοκυριού κάτω των €10,000. Στο σύνολο των νοικοκυριών της Κύπρου, μόνο το 2% του πληθυσμού ανήκει στις χαμηλότερες εισοδηματικές τάξεις λαμβάνοντας ετήσιο εισόδημα κάτω των €8.543 (http://www.mof.gov.cy/mof/cystat/statistics.nsf/index_gr/index_gr?OpenDocument). Συγκρίνοντας το ποσοστό απασχόλησης με το ετήσιο εισόδημα του νοικοκυριού παρατηρείται ότι παρότι οι ασθενείς μας συνεχίζουν να εργάζονται, το ετήσιο εισόδημα της οικογένειας είναι χαμηλό. Περαιτέρω μελέτες ίσως δείξουν ότι οι ασθενείς λόγω του ευθραύστου της υγείας τους πιθανόν να αναζητούν εργασίες με λιγότερες απαιτήσεις και κατά συνέπεια με μικρότερες απολαβές.

Κανένα από τα **δημογραφικά χαρακτηριστικά** που εξετάστηκαν (φύλο, ηλικία, εκπαίδευση, απασχόληση, ετήσιο εισόδημα νοικοκυριού και οικογενειακή κατάσταση) δεν επηρεάζει τη συμμόρφωση των ασθενών. Οι Fernandez et al (2012), de Seze et al (2012) και Ivanova et al (2012), αντίθετα, κατέδειξαν ότι η ηλικία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συμμόρφωση με τα νεαρότερα άτομα να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να συμμορφώνονται στη θεραπεία. Όσον αφορά στο φύλο, οι Devonshire et al (2011) βρήκαν ότι οι γυναίκες είχαν υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης ενώ αντίθετα οι Ivanova et al (2012) υπολογίζουν υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης στους άνδρες. Οι Devonshire et al (2011) και οι Tremlett et al (2008) αποφάνθηκαν ότι το επίπεδο εκπαίδευσης διαδραματίζει αρνητικό ρόλο στη συμμόρφωση. Οι Bruce et al (2010) και Tremlett et al (2008) έδειξαν ότι η ηλικία και η εκπαίδευση δεν επηρεάζουν τη συμμόρφωση. Οι Lafata et al (2008) έδειξαν ότι η οικογενειακή κατάσταση συσχετίζεται σημαντικά με τη συμμόρφωση.

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών ($\geq 92\%$) απάντησε ορθά στην ερώτηση «πόσες φορές θα έπρεπε να είχες πάρει τη θεραπεία σου στο διάστημα των τελευταίων 4 εβδομάδων», οπότε διαπιστώθηκε ότι γνωρίζουν τη συχνότητα χορήγησης της φαρμακευτικής τους αγωγής. Το ποσοστό δύναται να είναι ακόμη υψηλότερο καθότι παρατηρήθηκε δυσκολία στην κατανόηση και διατύπωση της διαφοράς μεταξύ των εκφράσεων ‘μέρα παρά μέρα’ (που αναφέρεται στο ΒΕΤΑ) και ‘τρεις φορές την εβδομάδα’ (που αναφέρεται στο REB) οι οποίες σε κάποιες των περιπτώσεων εκλήφθηκαν ως ταυτόσημες. Προτείνεται όπως σε μελλοντικές γίνει η απαραίτητη προσαρμογή του ερωτηματολογίου με στόχο την καλύτερη κατανόηση των ερωτήσεων από τους ασθενείς.

Ποσοστό 5% των ασθενών αναφέρει το **φόβο για τις βελόνες** ως σημαντικό παράγοντα που επιδρά στη συμμόρφωση στη θεραπεία. Ο φόβος για τις βελόνες αναφέρεται αρκετά συχνά στη βιβλιογραφία αφού επηρεάζει γύρω στο 7%-22% του γενικού πληθυσμού (Cox & Stone, 2006). Η κατάσταση αυτή, συνήθως, επιφέρει δυσάρεστες για τον ασθενή αλλαγές στη φυσιολογία του οργανισμού, μεταξύ των οποίων ταχυκαρδία, υπέρπνοια, έξαψη και γαστρεντερικές διαταραχές (Cox & Stone, 2006). Ο φόβος για τις βελόνες οφείλεται κυρίως στην πεποίθηση του ασθενή ότι οι ενέσεις είναι δυνητικά βλαβερές για τον οργανισμό. Συχνές ανησυχίες είναι ο φόβος ότι η χορήγηση φυσαλίδας αέρα είναι πιθανόν να δημιουργήσει εμβολή ή ο φόβος τραυματισμού κάποιου οστού ή πρόκληση βλάβης σε κάποιο μυ (Cox & Stone, 2006). Τα ακριβή αίτια του φόβου για τις βελόνες στον πληθυσμό μας θα ήταν καλό να εξακριβωθούν σε μελλοντικές μελέτες ώστε να υπάρξει η δυνατότητα αποτελεσματικών παρεμβάσεων.

Ποσοστό 9% των ασθενών μας αναφέρει ότι βιώνει **άγχος, νευρικότητα ή κατάθλιψη στη σκέψη της χορήγησης της θεραπείας του**, εύρημα το οποίο συμφωνεί με την υφιστάμενη βιβλιογραφία (Treadaway et al, 2009) (Devonshire et al, 2011). Σκευάσματα τα οποία απαιτούν πιο συχνή χορήγηση ενέσεων έχει παρατηρηθεί ότι συνδέονται περισσότερο με άγχος και νευρικότητα κατά τη χορήγηση (Cox & Stone, 2006). Τα συμπτώματα υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου και την αυξημένη έκθεση στις ενέσεις (Cox & Stone, 2006). Το άγχος για την ένεση είναι και ο κυριότερος παράγοντας πρόωρου τερματισμού της θεραπείας κατά τους 6 πρώτους μήνες της αγωγής (Cox & Stone, 2006). Το άγχος, η νευρικότητα και η κατάθλιψη οφείλονται, συνήθως, στην έλλειψη πεποίθησης του ασθενή ότι μπορεί να χορηγήσει στον εαυτό του τη θεραπεία του με επιτυχία, στην πεποίθηση ότι οι ενέσεις από μόνες τους είναι πιθανόν να έχουν αρνητικό αποτέλεσμα στην υγεία του ασθενή, στο ότι το άτομο δεν νοιώθει επαρκώς καταρτισμένο για την αντιμετώπιση των πιθανών ΑΕ ή θεωρεί το φάρμακο του σαν ένα ακόμα ανεπιθύμητο συμβάν που προκαλείται από την νόσο του αντί για τρόπο αντιμετώπισης των συμπτωμάτων του (Cox & Stone, 2006). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αντιμετωπίζουν άγχος κατά τη χορήγηση της θεραπείας τους συνδέουν τη θεραπεία με την υπενθύμιση της νόσου τους (ειδικότερα αφότου πολλάκις η θεραπευτική αγωγή ξεκινά κατά τα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου) ή με την αίσθηση ότι δεν είναι ικανοί να εξασκούν από μόνοι τους επαρκή έλεγχο στην υγεία και το σώμα τους (Cox & Stone, 2006). Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την εξακρίβωση των ακριβών αιτιών άγχους, νευρικότητας και κατάθλιψης που βιώνουν οι ασθενείς μας στη σκέψη της χορήγησης της θεραπείας τους, ώστε να υπάρξει δυνατότητα αποτελεσματικών παρεμβάσεων.

Ποσοστό 13% των ασθενών αναφέρει ότι η χορήγηση των ενέσεων τους **παρεμποδίζει την ομαλή διεξαγωγή άλλων δραστηριοτήτων**, εύρημα που συμφωνεί με την υφιστάμενη βιβλιογραφία (Treadaway et al, 2009). Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για τη διαπίστωση των ακριβών αιτιών (πχ δυσκολία προγραμματισμού των δραστηριοτήτων ενός ατόμου ώστε να μην παρεμβαίνουν στη διαδικασία χορήγησης της ένεσης τους, πιθανές παρενέργειες που έπονται της θεραπείας, ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης που πιθανόν να απαιτεί το φάρμακο σε περίπτωση απομάκρυνσης από το χώρο διαμονής, ψυχολογική προετοιμασία που κάποιοι ασθενείς παραδέχονται ότι χρειάζονται πριν την χορήγηση της ένεσης τους κλπ).

Ποσοστό 16% των ασθενών αναφέρει ότι η **κούραση από τη μακροχρόνια χορήγηση της θεραπείας** αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στη συμμόρφωση τους. Παρόμοια ευρήματα απαντώνται και στη διεθνή βιβλιογραφία (Devonshire et al, 2011, Treadaway et al, 2009, Wicks et al, 2011). Η κούραση από τη θεραπεία θεωρείται ένας από τους κυριότερους ανασταλτικούς

παράγοντες της συμμόρφωσης στις χρόνιες θεραπείες ο οποίος δεν έχει αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά μέχρι σήμερα (WHO, 2008).

Αναφερόμενοι στο διάστημα των τελευταίων 6 μηνών αρκετοί ασθενείς (11,5%) ανέφεραν ότι 'δεν ήθελαν να πάρουν το φάρμακο τους' ως αιτία παράλειψης χορήγησης της θεραπείας τους. **Η απροθυμία λήψης της θεραπείας** είναι ένας από τους παράγοντες που διαδραματίζουν ρόλο ώστε ένας ασθενής να είναι «ασυνεπής» ή «συνεπής» στη χρήση του φαρμάκου του. Το συμπέρασμα αυτό συνάδει με τα βιβλιογραφικά ευρήματα (Devonshire et al, 2011, Fernandez et al, 2012, Treadaway et al, 2009, Wicks et al, 2011). Περαιτέρω μελέτες κρίνονται απαραίτητες για την εξακρίβωση των αιτιών της απροθυμίας των ασθενών να χορηγούν τη θεραπεία τους, όπως και για τις απαραίτητες παρεμβάσεις.

Σύμφωνα και με την υφιστάμενη βιβλιογραφία (Devonshire et al, 2011; Wicks et al, 2011), οι ασθενείς που δήλωσαν ότι αντιμετωπίζουν **υπερβολική δυσκολία στη χορήγηση της θεραπείας τους σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού τους** (3,5%) βρέθηκε ότι είναι πιθανότερο να μη συμμορφώνονται στη θεραπεία τους. Σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της ευκολίας χορήγησης της θεραπείας και του βαθμού ικανοποίησης των ασθενών από αυτή. Περαιτέρω μελέτες πιθανόν να αναδείξουν κατά πόσον οι ασθενείς βιώνουν πρακτικές δυσκολίες στη χορήγηση της θεραπείας τους και ποιες είναι αυτές, ή αν η δυσκολία τους έγκειται στην αδυναμία κατανόησης των οδηγιών που δίνονται από τον ιατρό τους, ή ακόμα στο ότι ο ιατρός αποφάσισε να τους χορηγήσει ένα θεραπευτικό σχήμα το οποίο αδυνατούν για οποιοδήποτε λόγο να ακολουθήσουν χωρίς προηγουμένως να το συζητήσει μαζί τους.

Η διάρκεια θεραπείας με ΑΤΘ δεν επηρεάζει τη συμμόρφωση. Για το θέμα αυτό, οι απόψεις στη διεθνή βιβλιογραφία δίστανται (Bruce et al, 2010, Treadaway et al, 2009, Tremlett et al, 2008, Turner et al, 2007, Wicks et al, 2011), Devonshire et al, 2011). Παρατηρείται ότι το 62,5% των ασθενών παραμένει σε θεραπεία για διάστημα περισσότερο από 2 χρόνια παρά τη διαθεσιμότητα νεότερων, πιο εύχρηστων και πιθανόν πιο δραστικών φαρμακευτικών αγωγών. Η μετάβαση από τις ενέσιμες ΑΤΘ (οι οποίες θεωρούνται θεραπείες 1^{ης} γραμμής) στις πιο δαπανηρές νεότερες θεραπείες γίνεται, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές που ακολουθούνται και στην Κύπρο, είτε όταν ο ασθενής παρουσιάσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή ιδιαίτερες δυσκολίες στη χρήση της θεραπείας του, είτε όταν διαπιστωθεί ότι η θεραπεία δεν είναι πλέον αποτελεσματική στον συγκεκριμένο ασθενή. Το μεγάλο ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν ενέσιμες ΑΤΘ για μεγάλο διάστημα πιθανότατα υποδεικνύει την μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των θεραπειών αυτών.

Η προηγούμενη χρήση άλλων ΑΤΘ δε διαδραματίζει ρόλο στη συμμόρφωση. Αντίθετα, κατά τους Ivanova et al (2012) η συμμόρφωση ήταν μεγαλύτερη σε άτομα που είχαν δοκιμάσει προηγούμενα άλλες θεραπείες (Ivanova et al, 2012) ενώ κατά τους Wicks et al (2011) και Treadaway et al (2009) η προηγούμενη χρήση άλλων ΑΤΘ αύξησε τις πιθανότητες παράλειψης δόσεων. Συστήνεται περαιτέρω διερεύνηση της συσχέτισης της προηγούμενης χρήσης άλλων ΑΤΘ με τη συμμόρφωση καθώς τα ευρήματα στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία είναι αντιφατικά.

Παρότι σε πλειάδα μελετών διαπιστώνεται ότι τα **προβλήματα μνήμης** αποτελούσαν σημαντικές αιτίες παράληψης της θεραπείας (Devonshire et al, 2011, Fernandez et al, 2012, Treadaway et al, 2009, Wicks et al, 2011), τόσο στην παρούσα μελέτη όσο και στην de Seze et al (2012), Tremlett et al (2008) και Turner et al (2007) στην παρούσα μελέτη ο συγκεκριμένος παράγοντας δεν επηρεάζει τη συμμόρφωση. Οι νέες μελέτες που διεξάγονται αναφορικά με τις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών με ΠΣ αναμένεται ότι θα ρίξουν περισσότερο φως στα μέχρι τώρα αντιφατικά ευρήματα της βιβλιογραφίας (National MS Society website).

Η **ανάγκη βοήθειας από άλλο άτομο για τη χορήγηση της θεραπείας** δεν αποτέλεσε παράγοντα παράλειψης δόσεων αντίθετα με τα ευρήματα αντιστοίχων ερευνών (Devonshire et al, 2011, Treadaway et al, 2009). Οι ασθενείς είναι κατά πλειοψηφία εκπαιδευμένοι στη χορήγηση της θεραπείας τους, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στη διαθεσιμότητα πολυθεματικής ομάδας εξειδικευμένης στην εκπαίδευση και υποστήριξη ασθενών με ΠΣ στο ΙΝΓΚ, όπως επίσης και στην εργοδότηση νοσηλευτών επιφορτισμένων με την κατ' οίκον στήριξη των ασθενών από όλες τις φαρμακευτικές εταιρίες που εισάγουν ΑΤΘ.

Η συχνότητα και σοβαρότητα των **ανεπιθύμητων ενεργειών** των ΑΤΘ έχουν αναφερθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία ως αιτίες χαμηλής συμμόρφωσης (de Seze et al, 2012, Devonshire et al, 2011, Fernandez et al, 2012). Στην παρούσα μελέτη, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από το 76% των ασθενών ήταν το ρίγος, ο πονοκέφαλος και τα συμπτώματα γρίπης μετά τη χορήγηση της θεραπείας. Παρά το ότι αναμενόταν βάσει της περίληψης χαρακτηριστικών των προϊόντων ότι οι πιο πάνω αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες θα αφορούσαν ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με βήτα-ιντερφερόνες, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις απαντήσεις αυτών των ασθενών και των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με Copaxone, πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού των τελευταίων (N=14). Παρότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς (96,5%) ανέφεραν ότι παρουσιάζουν κάποιου είδους ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη χορήγηση της θεραπείας τους (ποσοστό αντίστοιχο με το 95% των de Seze et al (2012)), η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών δεν επηρεάζει τη συμμόρφωση. Αντίστοιχα αποτελέσματα

εξήχθησαν από τη μελέτη των Wicks et al (2011) και Tremlett et al (2008). Αντίθετα, άλλες μελέτες έδειξαν ότι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (πόνος στο σημείο της χορήγησης, δερματικές αντιδράσεις, κούραση, πονοκέφαλος και γριππώδης συνδρομή) επηρεάζουν αρνητικά τη συμμόρφωση (Fernandez et al,2012; Treadaway et al 2009; Devonshire et al (2011).

Τα συγκρουόμενα αποτελέσματα που λαμβάνονται από τις διάφορες μελέτες αναφορικά με τη σχέση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της συμμόρφωσης πιθανόν να οφείλονται στο ότι, παρότι όλες οι ΑΤΘ παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ασθενείς είναι υποχρεωμένοι να μάθουν να ζουν με αυτές και να βρουν τρόπους να τις αντιμετωπίσουν καθότι η ΠΣ είναι μια σοβαρή εκφυλιστική νόσος και οι ΑΤΘ έχουν αποδειχθεί μακροπρόθεσμα αποτελεσματικές στην αναχαίτιση της εξέλιξης της πορείας της νόσου (Wicks et al, 2011).

Όσον αφορά τις **στρατηγικές αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών**, παρατηρείται ότι, αντίθετα με τα ευρήματα των Wicks et al (2011), δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών. Η πιο συχνή μέθοδος αντιμετώπισης είναι η λήψη παυσίπονων χαπιών, γεγονός που αναμένεται λόγω της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών (ρίγος, πονοκέφαλοι και γριππώδης συνδρομή).

Από τις τέσσερις θεραπείες, οι ασθενείς που λαμβάνουν AVO χρησιμοποιούν παυσίπονα χάπια συχνότερα και αναφέρουν το μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ αντίθετα, όπως άλλωστε αναμενόταν βάσει του προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου, οι ασθενείς που λαμβάνουν COPA χρησιμοποιούν παυσίπονα χάπια σπανιότερα.

Στην παρούσα μελέτη όπως και στην Tremlett et al (2008) τα επίπεδα **κατάθλιψης ή άγχους** δεν επηρεάζουν τη συμμόρφωση παρά τα αντίθετα συμπεράσματα της πλειοψηφίας αντίστοιχων μελετών οι οποίες κατέδειξαν ότι ασθενείς με μεγαλύτερο βαθμό κατάθλιψης ήταν λιγότερο συνεπείς με τη χορήγηση της θεραπείας τους (Devonshire et al, 2011, Fernandez et al, 2012, Ivanova et al, 2012, Treadaway et al, 2009, Wicks et al, 2011). Αντίστοιχα, οι Bruce et al (2010) αποφάνθηκαν ότι ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές ή διαταραχές της συμπεριφοράς είχαν 5 φορές περισσότερες πιθανότητες να μην συμμορφώνονται με τη θεραπεία τους. Διευκρινίζεται ότι τα ευρήματα των Bruce et al (2010) έχουν μικρή στατιστική σημασία καθότι ο αριθμός των ασθενών που εντάχθηκε στη μελέτη ήταν πολύ μικρός (N=55) (Bruce et al, 2010).

Παρά το γεγονός ότι ο μέσος όρος της κλίμακας άγχους και κατάθλιψης έγκειται μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα, δεν μπορούμε να παραβλέψουμε ότι 23 από τους 200 ασθενείς μας (ποσοστό

11,5%) παρουσίασαν παθολογικά επίπεδα κατάθλιψης (≥ 11) και 37 (ποσοστό 18,5%) παθολογικά επίπεδα άγχους (≥ 11). 20 ασθενείς (ποσοστό 10%) συνδυάζουν παθολογικό βαθμό τόσο στην κλίμακα άγχους όσο και στην κλίμακα κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με την περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος των ΑΤΘ σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς που πάσχουν από ΠΣ έχουν αυξημένα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης, τα οποία δύνανται να επιδεινωθούν ακόμη περισσότερο από τη χρήση ΑΤΘ. Το γεγονός αυτό σηματοδοτεί την αναγκαιότητα συστηματικής ψυχολογικής/ ψυχιατρικής υποστήριξης των ασθενών (Rebif, Avonex, Copaxone & Betaferon package inserts).

Οι προσδοκίες που έτρεφαν οι ασθενείς για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας τους πριν να την αρχίσουν δεν έχουν επηρεάσει τη συμμόρφωση τους, γεγονός που συνάδει με τα ευρήματα των Wicks et al (2011). Οι Treadaway et al (2009) αντίθετα αναφέρουν ότι οι ασθενείς που είχαν πιο αισιόδοξη στάση όσον αφορά την επίδραση της θεραπείας τους στη πορεία της νόσου είχαν υψηλότερη συμμόρφωση.

Η πεποίθηση ότι η θεραπεία που λαμβάνουν δεν είναι αποτελεσματική παρά το ότι καταγράφηκε από το 11% των ασθενών στην παρούσα μελέτη δεν επηρεάζει τη συμμόρφωση. Ανάλογα αποτελέσματα είχαμε στις μελέτες των Fernandez et al (2012) και Wicks et al (2011). Παρατηρείται ότι οι πλείστοι των ασθενών μας (67,5%) δήλωσαν πεπεισμένοι ότι η θεραπεία τους προστάτευε από νέες υποτροπές της νόσου. Οι Turner et al (2007), αντίθετα, κατέγραψαν ότι η πεποίθηση για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ήταν ο παράγοντας που διαδραμάτιζε τον πιο σημαντικό ρόλο στη συμμόρφωση. **Η συνολική ικανοποίηση από τη θεραπεία**, αντίστοιχα, δεν επηρεάζει τη συμμόρφωση, αντίθετα με τα ευρήματα των Devonshire et al (2011).

Η παρούσα μελέτη, όπως άλλωστε των de Seze et al (2012) και Turner et al (2007) δεν κατέδειξε διαφορές στη συμμόρφωση μεταξύ των τεσσάρων θεραπειών. Σημειώνεται ότι ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών σε κάθε θεραπεία περιορίζει τη δυνατότητα εντοπισμού διαφορών ανάμεσα στις διάφορες θεραπείες καθότι το δείγμα δεν είναι αντιπροσωπευτικό του συνόλου του πληθυσμού που βρίσκεται σε κάθε θεραπεία. Άλλες μελέτες, αντίθετα, έχουν δείξει ότι τα άτομα που λαμβάνουν την ενδομυϊκή μορφή ιντερφερόνης (Avonex) είχαν καλύτερη συμμόρφωση από τις υπόλοιπες μορφές που χορηγούνται υποδόρια (de Seze et al, 2012 de Seze et al, 2012).

5.2 Περιορισμοί της μελέτης

Το MS-TAQ έχει δημιουργηθεί και σταθμισθεί για χρήση στην Αγγλική γλώσσα. Παρότι ως εργαλείο είναι κατανοητό κι εύχρηστο, είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της αξιοπιστίας του όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς από αυτούς για τους οποίους δημιουργήθηκε. Το MS-TAQ μεταφράστηκε για πρώτη φορά στην Ελληνική γλώσσα για σκοπούς της παρούσας μελέτης κι επομένως είναι απαραίτητες περεταίρω μελέτες για την επιβεβαίωση της ακρίβειας και της αξιοπιστίας του.

Τα δεδομένα που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη συλλέχτηκαν μέσω ερωτηματολογίων τα οποία διαμοιράστηκαν στους ασθενείς κατά την επίσκεψη τους στο κέντρο θεραπείας τους. Η μέθοδος αυτή πλεονεκτεί της απευθείας συνέντευξης από τον θεράποντα ιατρό καθότι αυξάνει την πιθανότητα να δοθούν αυθόρμητες και ειλικρινείς απαντήσεις από τους ερωτηθέντες και ελαχιστοποιεί την πιθανότητα μεροληψίας εκ μέρους του ιατρού κατά την καταγραφή των δεδομένων. Από την άλλη πλευρά όμως δεν αποκλείεται η μεροληψία αναφοράς εκ μέρους των ίδιων των ασθενών. Τα ποσοστά συμμόρφωσης πιθανόν να μεγαλοποιούνται, ενώ δεν υπάρχει τρόπος επιβεβαίωσης της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Το ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με στα άτομα που δε συναίνεσαν στη συμμετοχή στη μελέτη πιθανόν να οδηγεί σε μεροληψία επιλογής καθότι τα δεδομένα και οι απαντήσεις τους ίσως είχαν οδηγήσει σε διαφορές στα αποτελέσματα (π.χ. τα άτομα που δεν δέχτηκαν να συμμετέχουν πιθανόν να είχαν πολύ χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης). Επίσης, άτομα με πολύ χαμηλή συμμόρφωση πιθανότατα δεν προσήλθαν στα κατά τόπους φαρμακεία για παραλαβή νέων δόσεων της θεραπείας τους κατά το διάστημα που διήρκεσε η συλλογή των δεδομένων.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν αρκετά μεγάλος ώστε να θεωρηθεί ότι τα αποτελέσματα είναι αντιπροσωπευτικά του συνολικού πληθυσμού των ασθενών με ΠΣ της Κύπρου. Δεν υπάρχει, όμως, η δυνατότητα διεξαγωγής συμπεράσματα που να αφορούν την κάθε ΑΤΘ ξεχωριστά ούτε κατά συνέπεια συγκρίσεων μεταξύ των θεραπειών, καθότι οι αριθμοί των ασθενών σε κάθε θεραπεία δεν ήταν αρκετά μεγάλοι. Κατά συνέπεια, οι αναφορές/ συγκρίσεις που περιλαμβάνονται στη μελέτη είναι μόνο ενδεικτικές των τάσεων που παρατηρούνται.

Ο υπολογισμός της συμμόρφωσης μέσω της αυτό-αξιολόγησης πιθανόν να μη δίδει ακριβή αποτελέσματα καθότι οι ασθενείς τείνουν να υπερβάλουν όταν ερωτώνται από επαγγελματία υγείας σχετικά με τη ορθότητα χορήγησης του φαρμάκου τους από φόβο μήπως δυσαρεστηθεί ο θεράπων

ιατρός τους και διαφοροποιήσει τη στάση του απέναντι τους ή ακόμα και σταματήσει τη χορήγηση της θεραπείας τους.

Οι εκδόσεις των φαρμακείων, αντίστοιχα, έχουν το μειονέκτημα ότι τα δεδομένα αφορούν μόνο τις ποσότητες των φαρμάκων τις οποίες έχει παραλάβει ο ασθενής αλλά δεν υπάρχει δυνατότητα υπολογισμού ενέσεων που αχρηστεύθηκαν και δεν χορηγήθηκαν. Στην περίπτωση της παρούσας μελέτης, η προσέλευση των ασθενών στα κέντρα υγείας γινόταν με μόνο σκοπό την εξαργύρωση της συνταγής και όχι για λόγους προγραμματισμένης επίσκεψης στον ιατρό. Θεωρείται, ώστε, ότι η προσέλευση στα κέντρα υγείας ενός άτομου με διαφόρου βαθμού προβλήματα κινητικότητας με μόνο σκοπό την ανανέωση του φαρμάκου του, είναι ένδειξη ότι πραγματικά έχει χορηγήσει την προηγούμενη θεραπεία του και χρειάζεται να εφοδιασθεί με καινούργιες ποσότητες.

5.3 Προτεινόμενο Πρόγραμμα προαγωγής της συμμόρφωσης – Ο ρόλος του φαρμακοποιού

Ο φαρμακοποιός είναι ο επαγγελματίας υγείας που θεωρείται ως ο περισσότερο προσπελάσιμος από τους ασθενείς στη κοινότητα. Ο ρόλος του έχει διαφοροποιηθεί από την απλή εκτέλεση των ιατρικών συνταγών σε αυτόν του ολοκληρωμένου παροχέα υπηρεσιών υγείας ο οποίος χρησιμοποιεί τη γνώση και την αυθεντία του τόσο στην ορθή διαχείριση των φαρμακευτικών αποθεμάτων όσο και στη συμβουλευτική, την ενημέρωση και την εκπαίδευση των ασθενών σε θέματα που άπτονται της θεραπείας τους. Οι ασθενείς τον εμπιστεύονται και συχνά μοιράζονται μαζί του τα προβλήματα και τις ανησυχίες τους. Αποτελεί παράλληλα τον ενδιάμεσο κρίκο ανάμεσα στον ασθενή και τον ιατρό, καθότι καλείται να μεταφέρει με απλά λόγια στον ασθενή τις δυσερμήνευτες οδηγίες που έχουν δοθεί κατά τη διάρκεια της ιατρικής επίσκεψης ενώ αντίστοιχα έχει τη δυνατότητα να επιστήσει την προσοχή του ιατρού σε πράξεις ή καταστάσεις οι οποίες αφορούν τον ασθενή και που πιθανόν να έχουν αρνητική επίδραση στην υγεία του.

Μέσα από την παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η συμμόρφωση στη θεραπεία είναι μια συνεχής και δυναμική διαδικασία η οποία πρέπει να παρακολουθείται και να εκτιμάται διαρκώς και η βελτίωση της απαιτεί εξατομικευμένες παρεμβάσεις ανάλογα με το πρόβλημα και τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενή.

Στο προτεινόμενο πρόγραμμα, ο φαρμακοποιός διαδραματίζει τόσο ενημερωτικό κι εκπαιδευτικό ρόλο αναφορικά με τη συμμόρφωση αλλά συνάμα εποπτικό και καταλυτικό.

Ενημερώνει τους ασθενείς σχετικά με τη θεραπεία τους, την επίδραση που αυτή αναμένεται να έχει στην εξέλιξη της νόσου, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τους τρόπους αντιμετώπισης τους, και εκπαιδεύει τους ασθενείς και τους οικείους τους στη χορήγηση του φαρμακευτικού σκευάσματος.

Συνάμα, κατά την επίσκεψη του ασθενή για την ανανέωση της συνταγής του, ελέγχει μέσω των προηγούμενων εκδόσεων κατά πόσον ο ασθενής λαμβάνει τη θεραπεία του σύμφωνα με τις οδηγίες που του έχουν δοθεί. Στην περίπτωση που ο φαρμακοποιός διαπιστώσει απόκλιση, τότε, μέσα από τη συζήτηση, προσπαθεί να αναγνωρίσει τις δυσκολίες που αντιμετωπίζει ο ασθενής στη χορήγηση της θεραπείας του και τους παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση του.

Στη συνέχεια, μέσω ενός εντύπου/παραπομπής και μετά από τη σύμφωνη γνώμη του ασθενή, ο φαρμακοποιός ενημερώνει τον θεράποντα ιατρό για τους παράγοντες που έχει διαπιστωθεί μέσα από τη συζήτηση ότι επηρεάζουν δυσμενώς τη συμμόρφωση και προτείνει εξατομικευμένα διορθωτικά μέτρα και τροποποιήσεις με σκοπό την προαγωγή της συμμόρφωσης στη θεραπεία, ή, όπου ενδείκνυται και είναι εφικτό, εισηγείται αλλαγή θεραπείας με άλλο σκεύασμα διαφορετικής δόσης, συχνότητας ή οδού χορήγησης.

Η συμμετοχή του ασθενή στη διαδικασία λήψης της τελικής απόφασης από τον θεράποντα ιατρό αυξάνει την δέσμευση του και ενδυναμώνει την προσπάθεια του για ορθή χρήση της θεραπείας του.

5.4 Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη συνεισφέρει στον εμπλουτισμό της βιβλιογραφίας εστιάζοντας στη συμμόρφωση των ασθενών με χρόνιες παθήσεις στη θεραπεία τους και ειδικότερα των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση στις ενέσιμες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες. Αποτελεί την πρώτη προσπάθεια διερεύνησης της έκτασης της συμμόρφωσης των Κύπριων ασθενών με ΠΣ και των παραγόντων που την επηρεάζουν και τα αποτελέσματα της μπορούν να γενικευτούν στο σύνολο του πληθυσμού, καθότι συμμετείχαν σε αυτήν περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς που παρακολουθούνται τόσο στον ιδιωτικό όσο και στον ευρύτερο δημόσιο τομέα. Το δείγμα μας αποτελείται από ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση που λαμβάνουν θεραπεία με Avonex, Rebif, Betaferon και Copaxone για περισσότερο από τρεις μήνες.

Το εργαλείο μέτρησης συνίσταται από δημογραφικές ερωτήσεις, την κλίμακα HADS και την κλίμακα MS-TAQ. Η MS-TAQ αποτελεί την πρώτη οργανωμένη προσπάθεια για κατασκευή εργαλείου μέτρησης που να απευθύνεται στη συμμόρφωση των ασθενών με ΠΣ στις ενέσιμες ΑΤΘ και έχει χρησιμοποιηθεί μόνο μια φορά μέχρι σήμερα από τους ίδιους τους κατασκευαστές της. Κατ' επέκταση, η μετάφραση και προσαρμογή της στα Κυπριακά δεδομένα πραγματοποιείται επίσης για πρώτη φορά.

Η έκταση της συμμόρφωσης έχει υπολογιστεί με δυο ανεξάρτητες μεταξύ τους μεθόδους, κάθε μια από τις οποίες αναφέρεται σε διαφορετικό χρονικό διάστημα θεραπείας:

Μέσω της αυτό-αξιολόγησης των ασθενών η μέση συμμόρφωση υπολογίστηκε στο 93,3% (Τ.Α. 12,9%) βάσει του λόγου χαμένων δόσεων (missed dose ratio) για διάστημα 1 μηνός προ της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου.

Μέσω των εκδόσεων των φαρμακείων η μέση συμμόρφωση υπολογίστηκε στο 88,5% (Τ.Α. 19,7%) βάσει του λόγου κατοχής φαρμάκου (medication possession ratio) για διάστημα 6 μηνών προ της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου.

Και στις δυο περιπτώσεις το ποσοστό συμμόρφωσης εξήχθη από τη σχέση των δόσεων του φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκαν από τον ασθενή και των δόσεων που θα αναμένετο να χρησιμοποιηθούν σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού, γεγονός που αποτελεί πλεονέκτημα, καθότι οι διάφορες θεραπείες χορηγούνται με διαφορετικές συχνότητες και ως εκ τούτου η παράλειψη μιας

δόσης μέσα σε ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα έχει διαφορετική επίπτωση στην αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπείας.

Η παρούσα αποτελεί μελέτη τύπου 'περιπτώσεων-μαρτύρων'. Είναι η πρώτη φορά στη βιβλιογραφία που πραγματοποιείται ο διαχωρισμός των δυο ομάδων με βάση το ποσοστό συμμόρφωσης 85%, το οποίο σύμφωνα με τους Steinberg et al (2010) είναι το ποσοστό συμμόρφωσης που διαφοροποιεί τους ασθενείς όσον αφορά την κλινική έκβαση της νόσου.

Ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό των ασθενών μας (30,5%) αποδειχθηκε ότι δε συμμορφώνεται ικανοποιητικά στη θεραπεία του (είχε ποσοστό συμμόρφωσης μικρότερο του 85%). Οι ασθενείς αυτοί δε λαμβάνουν το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα από τη θεραπεία τους με συνέπεια αρνητικές επιπτώσεις στην πορεία της νόσου τους και επιβάρυνση στο σύστημα της παρεχόμενης φροντίδας υγείας τόσο λόγω των αυξημένων δαπανών για την αντισταθμιστική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου, όσο και λόγω του κόστους των φαρμάκων τα οποία ουσιαστικά δεν προσφέρουν βοήθεια στον ασθενή.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα να έχει ένας ασθενής συμμόρφωση μακρότερη του 85% στη θεραπεία του είναι ο φόβος για τις βελόνες, το άγχος, η νευρικότητα ή η κατάθλιψη στη σκέψη της χορήγησης της θεραπείας, ο επηρεασμός ή παρεμπόδιση άλλων δραστηριοτήτων λόγω της χορήγησης της θεραπείας, η κούραση από τη χορήγηση της θεραπείας, η γενική απροθυμία λήψης της θεραπείας και η δυσκολία στη λήψη της θεραπείας σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ιατρού.

Τα αποτελέσματα μας υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα εφαρμογής προγραμμάτων προαγωγής της συμμόρφωσης ώστε οι ασθενείς να μπορούν απολαμβάνουν το μέγιστο θεραπευτικό όφελος από τη χορήγηση του φαρμάκου τους.

Τέλος, παρά το ότι δεν έχει διαφανεί στη παρούσα μελέτη ότι η συμμόρφωση επηρεάζεται από τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης, το υψηλό ποσοστό ασθενών που βρέθηκε να έχει παθολογικά επίπεδα άγχους και κατάθλιψης σηματοδοτεί την αναγκαιότητα παρακολούθησης από ειδικούς με σκοπό την έγκαιρη πρόληψη και αντιμετώπιση.

5.5 Εισηγήσεις για μελλοντικές μελέτες

Παρά το γεγονός ότι ο αριθμός του δείγματος επιτρέπει τη διεξαγωγή συμπερασμάτων αντιπροσωπευτικών ολόκληρου του πληθυσμού, κρίνεται σκόπιμη η παράταση της μελέτης με στόχο τη συμπερίληψη μεγαλύτερου αριθμού ασθενών ώστε να μπορούν να διεξαχθούν συμπεράσματα που να απευθύνονται σε κάθε θεραπεία ξεχωριστά και να γίνει εφικτή η σύγκριση μεταξύ των θεραπειών. Επίσης θα ήταν χρήσιμη η επέκταση του φάσματος των διερευνώμενων παραγόντων που καλύπτονται από το ερωτηματολόγιο ώστε να περιλαμβάνονται περισσότεροι πιθανοί προσδιοριστές της συμμόρφωσης που κατά καιρούς έχουν αναφερθεί στη σύγχρονη βιβλιογραφία.

Ενδιαφέρον θα είχαν τα αποτελέσματα της συσχέτισης της ποιότητας της σχέσεως ιατρού-ασθενή, της έκτασης ενημέρωσης του ασθενή και του βαθμού συμμετοχής του στη λήψη της απόφασης σχετικά με το θεραπευτικό είδος/σχήμα που θα ακολουθηθεί με τη συμμόρφωση. Επίσης η πιθανή συσχέτιση της μορφής της νόσου, του βαθμού αναπηρίας και της έντασης και συχνότητας των συμπτωμάτων με τη συμμόρφωση.

Μελλοντικές μελέτες συσχετισμού της συμμόρφωσης των ασθενών τους οποίους επισκέπτονται και καθοδηγούν εξειδικευμένοι νοσηλευτές εργοδοτούμενοι από τις φαρμακευτικές εταιρίες και ασθενών που λαμβάνουν καθοδήγηση από το κέντρο υγείας το οποίο επισκέπτονται θα μας δώσουν πολύτιμες πληροφορίες για την πιθανή αναγκαιότητα εξειδικευμένων υπηρεσιών ή ακόμα κι εξειδικευμένων κέντρων παρακολούθησης ασθενών με ΠΣ.

Συμπληρωματικά, η συσχέτιση της συμμόρφωσης των ασθενών οι οποίοι χορηγούν μόνοι τους τη θεραπεία τους με τη συμμόρφωση των ασθενών που χρήζουν βοήθειας από τρίτους και το αν αυτοί οι τρίτοι ανήκουν στο οικείο περιβάλλον των ασθενών ή πρόκειται για επαγγελματίες υγείας, θα μας καθοδηγήσουν για θέματα σχετικά με την ενημέρωση κι εκπαίδευση στη χορήγηση της θεραπείας και σε ποιους αυτή πρέπει να εστιάζεται

Έντονη είναι η ανάγκη για διεξαγωγή περισσότερων μελετών με στόχο της εξεύρεση του ποσοστού συμμόρφωσης σε κάθε θεραπεία πέραν του οποίου θα θεωρείται ότι οι ασθενείς θα απολαμβάνουν το μέγιστο όφελος από τη χορήγηση του φάρμακου τους. Πιθανή επέκταση της παρούσας μελέτης θα ήταν η συσχέτιση του ποσοστού συμμόρφωσης των ασθενών με το βαθμό εξέλιξης της νόσου και τον αριθμό των υποτροπών μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (πχ ενός έτους).

Επίσης πολύτιμη θα ήταν η εξεύρεση μεθόδων με τις οποίες δυνατόν να υπολογίζεται πιο αντικειμενικά η συμμόρφωση, καθότι όλες οι υφιστάμενες μέθοδοι υπόκεινται σε περιορισμούς. Τυχόν νέες μέθοδοι να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τις υφιστάμενες ώστε να διασφαλισθεί η συνέχεια και να είναι δυνατή η συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων παρόντων και μελλοντικών ερευνών.

Μελλοντικές μελέτες θα ήταν σκόπιμο να επικεντρωθούν στις φαρμακοκινητικές επιπτώσεις των διάφορων μορφών απόκλισης από την επιθυμητή συμμόρφωση πάνω στην κλινική πορεία της νόσου (πχ την επίπτωση της παράλειψης μιας δόσης από τις τέσσερις κάθε εβδομάδας για ένα μήνα έναντι της παράλειψης 4 συνεχόμενων δόσεων ή τη λήψη όλων των απαιτούμενων δόσεων αλλά σε χρόνους διάφορους από τους ενδεικνυόμενους).

Όσον αφορά τους παράγοντες οι οποίοι έχει διαπιστωθεί μέσω της παρούσας μελέτης ότι επηρεάζουν τη συμμόρφωση, κρίνεται σκόπιμη η διερεύνηση τους εις βάθος ώστε να είναι δυνατή η κατανόηση και αντιμετώπιση τους. Θα ήταν χρήσιμο να γνωρίζαμε αν ο φόβος για τις βελόνες εστιάζεται στην ίδια τη βελόνα ή σε όλη της διαδικασία της έγχυσης και αν το άγχος, η νευρική κατάσταση και η κατάθλιψη που προκαλείται στη σκέψη της χορήγησης της θεραπείας οφείλεται στη διαδικασία της χορήγησης ή στην υπενθύμιση του ασθενή για την ύπαρξη της νόσου· αν ο επηρεασμός ή η παρεμπόδιση άλλων δραστηριοτήτων οφείλεται στις παρενέργειες που έπονται της θεραπείας ή στη διαδικασία μεταφοράς και αποθήκευσης του φαρμάκου το οποίο απαιτεί συγκεκριμένες συνθήκες φύλαξης· σε ποιούς παράγοντες οφείλεται η απροθυμία των ασθενών για λήψη της θεραπείας τους και κατά πόσον η δυσκολία στη λήψη της θεραπείας σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ιατρού αναφέρεται στη διαδικασία της χορήγησης ή στην τήρηση των ιατρικών οδηγιών που αφορούν τη συχνότητα και την ανάγκη χορήγησης σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα.

Τέλος, με βάση τα ευρήματα των μέχρι τώρα μελετών, αναμένεται ότι η ενίσχυση της φαρέτρας των θεραπειών που καταπολεμούν την εξέλιξη της ΠΣ με τις από τους στόματος χορηγούμενες ΑΤΘ θα βελτιώσει κατά πολύ τη συμμόρφωση των ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίζουν προβλήματα με τις ενέσεις. Σηματοδοτείται, ώστε, η αναγκαιότητα σχεδιασμού και διεξαγωγής μελετών αναφορικά με τη συμμόρφωση των ασθενών με ΠΣ στις νεότερες αυτές θεραπείες και η σύγκριση των ευρημάτων με την υφιστάμενη βιβλιογραφία.

Επίλογος

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν ότι ένα αξιοσημείωτο ποσοστό Κυπρίων ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση δεν συμμορφώνονται επαρκώς στη θεραπεία τους και κατά συνέπεια δεν απολαμβάνουν το μέγιστο θεραπευτικό όφελος από αυτή.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση σχετίζονται με πρακτικές δυσκολίες στη χορήγηση του φαρμάκου, με ψυχολογικούς παράγοντες και με την κούραση από τη μακροχρόνια χρήση της θεραπείας.

Καθώς ο αριθμός και η πολυπλοκότητα των νέων θεραπειών γέα την ΠΣ αυξάνονται με ραγδαίους ρυθμούς, το προσωπικό παροχής φροντίδας υγείας και ειδικότερα ο φαρμακοποιός καλείται να αφιερώνει περισσότερο χρόνο και πόρους για την ενημέρωση, εκπαίδευση και στήριξη των ασθενών τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Παρότι η ευθύνη για τη ορθή χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής βαραίνει τον ίδιο τον ασθενή, ο φαρμακοποιός είναι υπεύθυνος να διασφαλίσει ότι ο ασθενής κατανοεί τι περιλαμβάνει η θεραπεία του, πώς να τη χορηγεί σωστά και τι προσδοκίες να έχει από αυτή. Ταυτόχρονα λειτουργεί ως ο συνδετικός κρίκος μεταξύ ασθενή και θεράποντα ιατρού. Καλείται, τέλος, να διαδραματίσει ενεργό ρόλο στην εισήγηση κι εφαρμογή προγραμμάτων υγείας που να έχουν σαν στόχο την αναγνώριση και τροποποίηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία τους αναλαμβάνοντας έτσι ενεργό ρόλο στη βελτιστοποίηση της υγείας των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Alonso A, Hernan MA (2008) Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* **71**: 129-135

Avonex. (2006) [R] [package insert]. Biogen Idec Inc., Cambridge, Massachusetts.

Bandura A (1977) Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological review* **84**: 191-215

Berg J, Dunbar-Jacob J, Rohay JM (1998) Compliance with inhaled medications: the relationship between diary and electronic monitor. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* **20**: 36-38

Betaseron (2007) [R] [package insert], Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

Blackwell B (1997) *From compliance to alliance: A quarter century of research*, Amsterdam: Harwood Academic Publishers.

Brannon L, Feist J (2000) *Health Psychology: An introduction to behavior and health*, 4th edn. Australia: Wadsworth.

Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S (2010) Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *Journal of behavioral medicine* **33**: 219-227

Capoxone. (2007) [R] [package insert]. Pharmaceuticals Industries, Ltd, Kfar-Saba, Israel.

Carter M. (2004) Adherence. Aidsmap patient information. . Accessed on 9 February 2008, www.aidsmap.com.

Chesney MA (2000) Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **30 Suppl 2**: S171-176

Clerico M, Barbero P, Contessa G, Ferrero C, Durelli L (2007) Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching. *Journal of the neurological sciences* **259**: 104-108

Cohen Bacrie P (2006) Adherence to disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *Int j MS Care* **February suppl**: 32-37

Colleen J, MN, NP. (2010) Treating the Many Faces of MS: Reflections From CMSC. Accessed on 10/26/2012, <http://www.medscape.org/viewarticle/727251>.

Compston A (1988) The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **51**: 1249-1252

Compston A, Coles A (2008) Multiple sclerosis. *Lancet* **372**: 1502-1517

Costello K, Kennedy P, Scanzillo J (2008) Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape journal of medicine* **10**: 225

Cox D, Stone J (2006) Managing self-injection difficulties in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses* **38**: 167-171

Cramer JA, Cuffel BJ, Divan V, Al-Sabbagh A, Glassman M (2006) Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta neurologica Scandinavica* **113**: 156-162

Dane FC (1990) *Research methods*, Pacific Grove, CA: Brooks/Cole.

de Seze J, Borgel F, Brudon F (2012) Patient perceptions of multiple sclerosis and its treatment. *Patient preference and adherence* **6**: 263-273

Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, Suchet L, Hyde R, Balla I, Frohman EM, Kieseier BC, Group GAPS (2011) The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* **18**: 69-77

DiMatteo MR (2004) Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical care* **42**: 200-209

Edgar CM, Brunet DG, Fenton P, McBride EV, Green P (2004) Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* **31**: 58-63

Fernandez O, Aguera E, Izquierdo G, Millan-Pascual J, Ramio ITL, Oliva P, Argente J, Berdei Y, Soler JM, Carmona O, Errea JM, Farres J, Group on Adherence to I-biS (2012) Adherence to interferon beta-1b treatment in patients with multiple sclerosis in Spain. *PLoS one* **7**: e35600

Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, Cohen JA (2006) Multiple sclerosis: advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleveland Clinic journal of medicine* **73**: 91-102

Fraser C, Hadjimichael O, Vollmer T (2001) Predictors of adherence to Copaxone therapy in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses* **33**: 231-239

Fraser C, Hadjimichael O, Vollmer T (2003) Predictors of adherence to glatiramer acetate therapy in individuals with self-reported progressive forms of multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses* **35**: 163-170

Freedman SM, Cox D, Rosebrough T (2008) A prospective baseline versus on-treatment study assessing patient perceptions of using a smaller needle when injecting intramuscular interferon beta-1 a (Avonex). *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses* **40**: 350-355

Hecht FM (1998) Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS clinical care* **10**: 57-59

http://php.york.ac.uk/inst/yhec/web/news/documents/Evaluation_of_NHS_Medicines_Waste_Nov_2010.pdf. (2010) Evaluation of the Scale, Causes and Costs of Waste Medicines Final report. YHEC/School of Pharmacy University of London, Vol. November.

http://www.hospitalpharmacyeurope.com/default.asp?title=New_campaign_promotes_the_importance_of_pharmacists&page=article.display&article.id=29279. (2012) New campaign promotes the importance of pharmacists. Vol. 25th September.

http://www.mof.gov.cy/mof/cystat/statistics.nsf/index_gr/index_gr?OpenDocument. Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου.

<http://www.newsitamea.gr/>. Σκλήρυνση κατά πλάκας: Ασθένεια με πολλ..... Vol. Accessed on 11/9/2012.

Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, Phillips AL, Stewart M, Meletiche DM (2012) Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *Journal of medical economics* **15**: 601-609

Jaber A, Bozzato GB, Vedrine L, Prais WA, Berube J, Laurent PE (2008) A novel needle for subcutaneous injection of interferon beta-1a: effect on pain in volunteers and satisfaction in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology* **8**: 38

Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S (2008) Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Therapeutics and clinical risk management* **4**: 269-286

Kelly GR, Mamon JA, Scott JE (1987) Utility of the health belief model in examining medication compliance among psychiatric outpatients. *Social science & medicine* **25**: 1205-1211

Levine A (1998) Antiretroviral therapy: Adherence. *Medscape HIV/AIDS eJournal* **4**: 2

Lublin FD, Reingold SC (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* **46**: 907-911

Marrie RA (2004) Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet neurology* **3**: 709-718

Michopoulos I, Douzenis A, Kalkavoura C, Christodoulou C, Michalopoulou P, Kalemi G, Fineti K, Patapis P, Protopapas K, Lykouras L (2008) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample. *Annals of general psychiatry* **7**: 4

Miller JR (2004) The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* **10**: S4-11

Mohr DC, Boudewyn AC, Likosky W, Levine E, Goodkin DE (2001) Injectable medication for the treatment of multiple sclerosis: the influence of self-efficacy expectations and injection anxiety on adherence and ability to self-inject. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* **23**: 125-132

Mohr DC, Cox D, Epstein L, Boudewyn A (2002) Teaching patients to self-inject: pilot study of a treatment for injection anxiety and phobia in multiple sclerosis patients prescribed injectable medications. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* **33**: 39-47

Mohr DC, Cox D, Merluzzi N (2005) Self-injection anxiety training: a treatment for patients unable to self-inject injectable medications. *Multiple sclerosis* **11**: 182-185

Namey MA *Promoting Adherence to Complex Protocols*, Vol. Chapter 5, http://www.ms-care.org/cmssc/images/pdf/book_april.pdf.

NMSS. (2013) National Multiple Sclerosis Society. <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/who-gets-ms/clusters/index.aspx>, Vol. July.

O'Rourke KE, Hutchinson M (2005) Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Multiple sclerosis* **11**: 46-50

Olivieri NF, Matsui D, Hermann C, Koren G (1991) Compliance assessed by the Medication Event Monitoring System. *Archives of disease in childhood* **66**: 1399-1402

Peat JM, C., Williams, K.; Xuan, W. (2002) *Health Science Research: A handbook of Quantitative Methods*, London: Sage.

Portaccio E, Amato MP (2009) Improving compliance with interferon-beta therapy in patients with multiple sclerosis. *CNS drugs* **23**: 453-462

Portaccio E, Amato MP (2010) Adherence to interferon-beta therapies multiple sclerosis. *ENJ*

Rebif. (2008) [R] [package insert]. NY: EMD Serono, Inc., and Pfizer Inc., Rockland, Massachusetts, and New York.

Rosati G (2001) The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* **22**: 117-139

Ruggieri RM, Settapani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P, La Bella V, Piccoli F (2003) Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* **24**: 361-364

Scott Leslie R. (2008) Calculating Medication Compliance, Adherence, and persistence in Administrative Pharmacy Claims Databases. *MedImpact Healthcare Systems, Inc., San Diego, CA.*

Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA (2010) Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clinical drug investigation* **30**: 89-100

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

Tremlett H, Van der Mei I, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Dwyer T, Taylor B, Ponsonby AL (2008) Adherence to the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: contrasting factors affect stopping drug and missing doses. *Pharmacoepidemiology and drug safety* **17**: 565-576

Turner AP, Kivlahan DR, Sloan AP, Haselkorn JK (2007) Predicting ongoing adherence to disease modifying therapies in multiple sclerosis: utility of the health beliefs model. *Multiple sclerosis* **13**: 1146-1152

Walther EU, Hohlfeld R (1999) Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* **53**: 1622-1627

Whitley B (2002) *Principles of research in behavioural science* 2nd edn. Boston Burr Ridge, IL: McGraw-Hill.

WHO. (2003) Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization.

Wicks P, Massagli M, Kulkarni A, Dastani H (2011) Use of an online community to develop patient-reported outcome instruments: the Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire (MS-TAQ). *Journal of medical Internet research* **13**: e12

Wingerchuk DM (2008) Current evidence and therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Seminars in neurology* **28**: 56-68

Νταουντάκης Ε, Αποστολάκης Η (2010) Φαρμακοεπαγρύπνιση. *Ιατρικά Ανάλεκτα* **3**: 309-312

Παντζαρήs ΔΜ. (2010) Πολλαπλή Σκλήρυνση. Λάρνακα, Vol. 16, Μαΐου 2010,.

Πατζαρήs ΔΜ. (2012) Πολλαπλή Σκλήρυνση Επιδημιολογία-Παθογένεια, Εκδήλωση Παγκύπριου Συνδέσμου ατόμων με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Ξενοδοχείο Hilton Park, Vol. 2, Ιουνίου 2012, Λευκωσία.

Πιθαρά Χ (2013) Δημιουργία διασυνοριακής ομπρέλας προστασίας του γενικού και πάσχοντος πληθυσμού για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. *Έκθεση Χαρτογράφησης Υπηρεσιών Ιούνιος*

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα Α: Ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση στις ενέσιμες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΤΙΣ ΕΝΕΣΙΜΕΣ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

ΜΕΡΟΣ Α

- 1) Ποιό από τα ακόλουθα φάρμακα παίρνεις για την αντιμετώπιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης;
(Επέλεξε ένα από τα ακόλουθα).
Coraxone Avonex Rebif Betaferon Δεν ξέρω/δεν θυμάμαι
- 2) Είναι το πρώτο φάρμακο που έχεις πάρει για την αντιμετώπιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης;
(Επέλεξε ένα).
ΝΑΙ ΟΧΙ Δεν ξέρω/δεν θυμάμαι
- 3) Αν όχι, ποια από τα ακόλουθα φάρμακα είχες δοκιμάσει προηγουμένως;
(Επέλεξε όσα ισχύουν).
Coraxone Avonex Rebif Betaferon Δεν ξέρω/δεν θυμάμαι
- 4) Για πόσο περίπου καιρό παίρνεις το φάρμακο σου;
(Επέλεξε ένα από τα ακόλουθα).
Λιγότερο από 6 μήνες 6 με 12 μήνες 1-2 χρόνια
2-5 χρόνια 5-10 χρόνια Περισσότερο από 10 χρόνια
- 5) Πόσες φορές κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων (28 ημερών) θα έπρεπε να είχες πάρει το φάρμακό σου; (Επέλεξε ένα από τα ακόλουθα).
Κάθε μέρα (28 φορές)
Μέρα παρά μέρα (14 φορές)
Τρεις φορές την εβδομάδα (12 φορές)
Μια φορά την εβδομάδα (4 φορές)
Άλλο (παρακαλώ προσδιορίστε)
- 6) Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων (28 ημερών), χρησιμοποίησες πενάκι για τη χορήγηση του φαρμάκου, χορήγησες το φάρμακο σου χωρίς το πενάκι ή και τα δύο;
(Επέλεξε ένα από τα ακόλουθα).
Χορήγηση χωρίς πενάκι Χορήγηση και με πενάκι και χωρίς
Χορήγηση με το πενάκι
- 7) Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων (28 ημερών), πόσο συχνά σου έχει χορηγήσει την ένεση με το φάρμακο σου κάποιος άλλος;
(Επέλεξε ένα από τα ακόλουθα).
Ποτέ Μερικές φορές
Τις μισές περίπου φορές Τις περισσότερες φορές
Πάντα ή σχεδόν πάντα
- 8) Παρέλειψες ή ξέχασες να πάρεις δόσεις από το φάρμακο σου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων (28 ημερών);
(Επέλεξε ένα από τα ακόλουθα).
ΝΑΙ ΟΧΙ
- 9) Πόσες δόσεις παρέλειψες ή ξέχασες να πάρεις; Δεν ξέρω/δεν θυμάμαι
(Συμπλήρωσε το κενό)

Συμπλήρωσε αυτό το τμήμα μόνο αν έχεις παραλείψει έστω και ΜΙΑ δόση τις τελευταίες 4 εβδομάδες (28 μέρες). ΑΝ ΔΕΝ ΕΧΕΙΣ ΠΑΡΑΛΕΙΨΕΙ ΚΑΜΙΑ ΔΟΣΗ ΤΙΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ, ΠΡΟΧΩΡΗΣΕ ΣΤΗΝ ΕΡΩΤΗΣΗ 11

10) Πόσο σημαντικό ρόλο διαδραμάτισαν οι ακόλουθοι παράγοντες στο να παραλείψεις ή να ξεχάσεις να πάρεις μια δόση ή δόσεις από τη θεραπεία σου;
(Επέλεξε μία απάντηση για το κάθε ένα)

	Καθόλου σημαντικό	Λίγο σημαντικό	Κάπως σημαντικό	Πολύ σημαντικό
Προβλήματα με τη μνήμη μου				
Ήμουν πολύ απασχολημένος/η				
Παρουσίασα δερματική αντίδραση στο σημείο της ένεσης				
Το φάρμακο μου προκάλεσε παρενέργειες				
Φοβάμαι τις βελόνες				
Δεν υπήρχε κάποιος να με βοηθήσει να πάρω το φάρμακο μου				
Τελείωσαν οι ενέσεις μου ή δεν κατάφερα να προμηθευτώ έγκαιρα άλλες				
Ήμουν μακριά από το σπίτι και δεν είχα πρόσβαση στο φάρμακο μου				
Η σκέψη του να πάρω το φάρμακο μου μού προκαλούσε άγχος, κατάθλιψη ή νευρικότητα				
Δυσaréσκεια από την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου μου				
Δεν ήθελα η χορήγηση του φαρμάκου μου να επηρεάσει άλλες μου δραστηριότητες				
Κούραση από τη χορήγηση του φαρμάκου μου				
Δεν ήθελα να πάρω το φάρμακο μου				

Συμπλήρωσε αυτό το τμήμα μόνο αν έχεις παραλείψει έστω και ΜΙΑ δόση τους τελευταίους 6 μήνες. ΑΝ ΔΕΝ ΕΧΕΙΣ ΠΑΡΑΛΕΙΨΕΙ ΚΑΜΙΑ ΔΟΣΗ ΤΟΥΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΥΣ 6 ΜΗΝΕΣ, ΠΡΟΧΩΡΗΣΕ ΣΤΗΝ ΕΡΩΤΗΣΗ 12

11) Πόσο σημαντικό ρόλο διαδραμάτισαν οι ακόλουθοι παράγοντες στο να παραλείψεις ή να ξεχάσεις να πάρεις μια δόση ή δόσεις από τη θεραπεία σου;
(Επέλεξε μία απάντηση για το κάθε ένα)

	Καθόλου σημαντικό	Λίγο σημαντικό	Κάπως σημαντικό	Πολύ σημαντικό
Προβλήματα με τη μνήμη μου				
Ήμουν πολύ απασχολημένος/η				
Παρουσίασα δερματική αντίδραση στο σημείο της ένεσης				
Το φάρμακο μου προκάλεσε παρενέργειες				
Φοβάμαι τις βελόνες				
Δεν υπήρχε κάποιος να με βοηθήσει να πάρω το φάρμακο μου				
Τελείωσαν οι ενέσεις μου ή δεν κατάφερα να προμηθευτώ έγκαιρα άλλες				
Ήμουν μακριά από το σπίτι και δεν είχα πρόσβαση στο φάρμακο μου				
Η σκέψη του να πάρω το φάρμακο μου μού προκαλούσε άγχος, κατάθλιψη ή νευρικότητα				
Δυσaréσκεια από την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου μου				
Δεν ήθελα η χορήγηση του φαρμάκου μου να επηρεάσει άλλες μου δραστηριότητες				
Κούραση από τη χορήγηση του φαρμάκου μου				
Δεν ήθελα να πάρω το φάρμακο μου				

**12) Πόσες φορές κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων (28 ημερών) ...
(Επέλεξε μία απάντηση για το κάθε ένα)**

	Ποτέ	Μερικές φορές	Τις μισές περίπου φορές	Τις περισσότερες φορές	Όλες ή σχεδόν όλες τις φορές
Είχες αιμορραγία στο σημείο της ένεσης;					
Ένωσες πόνο, τσούξιμο, κάψιμο ή ευαισθησία στο σημείο της ένεσης <u>κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου σου;</u>					
Είχες φαγούρα ή ερεθισμό στο σημείο της ένεσης <u>κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου σου;</u>					
Ένοιωσες νευρικότητα ή άγχος κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου σου;					
Ένωσες πόνο, τσούξιμο, κάψιμο ή ευαισθησία στο σημείο της ένεσης <u>μετά τη χορήγηση του φαρμάκου σου;</u>					
Είχες φαγούρα ή ερεθισμό στο σημείο της ένεσης <u>μετά τη χορήγηση του φαρμάκου σου;</u>					
Είχες πρήξιμο, σημάδια ή κουβάρια στο σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου σου;					
Παρουσίασες ασυνήθιστη κοκκινύλα ή εξάνθημα στο σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου σου;					
Παρουσίασες μώλωπες στο σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου σου;					
Είχες ρίγος, πονοκεφάλους ή συμπτώματα γρίπης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου σου;					

13) Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 εβδομάδων (28 ημερών) τι από τα ακόλουθα έκανες συνήθως; (Επέλεξε μία απάντηση για το κάθε ένα)

	OXI	NAI
Χρησιμοποιούσες πάγο, κρύο επίθεμα ή κρύα κομπρέσα στο σημείο της ένεσης πριν να πάρεις το φάρμακο σου;		
Χρησιμοποιούσες θερμότητα, ζεστό επίθεμα ή ζεστή κομπρέσα στο σημείο της ένεσης πριν να πάρεις το φάρμακο σου;		
Έπαιρνες παυσίπονα χάπια, όπως Brufen, Panadol, Solpadeine κ.α. πριν να πάρεις το φάρμακο σου;		
Χρησιμοποιούσες κρέμα, αλοιφή ή λοσιόν στο σημείο της ένεσης παράλληλα με τη χορήγηση του φαρμάκου σου για ανακούφιση του πόνου;		
Έπαιρνες αντισταμινικό για την αντιμετώπιση του εξανθήματος ή του πρηξίματος παράλληλα με τη χορήγηση της θεραπείας σου;		
Χρησιμοποιούσες κρέμα, αλοιφή ή λοσιόν στο σημείο της ένεσης για ανακούφιση της φαγούρας παράλληλα με την χορήγηση του φαρμάκου σου;		
Έκανες μασάζ στο σημείο της ένεσης μετά την ένεση σου για να ανακουφίσεις το πρήξιμο, τη φαγούρα ή άλλη δυσφορία;		

- 14) Σε γενικές γραμμές, πόσο δύσκολο ή εύκολο σου είναι να παίρνεις το φάρμακο σου σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σου; (Επέλεξε ένα)

Υπερβολικά εύκολο	
Λίγο δύσκολο	
Αρκετά δύσκολο	
Πολύ δύσκολο	
Υπερβολικά δύσκολο	

- 15) Σε γενικές γραμμές, πόσο ευχαριστημένος/η είσαι από το φάρμακο σου τις τελευταίες 4 εβδομάδες (28 μέρες) (Επέλεξε ένα)

Καθόλου ευχαριστημένος/η	
Λίγο ευχαριστημένος/η	
Κάπως ευχαριστημένος/η	
Πολύ ευχαριστημένος/η	
Απόλυτα ευχαριστημένος/η	

- 16) Ποιο από τα ακόλουθα περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις προσδοκίες που είχες όταν ξεκίνησες να παίρνεις το φάρμακό σου; (Επέλεξε ένα)

Θα με προστάτευε από νέες υποτροπές και θα με έκανε να νοιώθω καλύτερα	
Θα με προστάτευε από νέες υποτροπές αλλά δεν θα με έκανε να νοιώθω καλύτερα	
Θα είχα περισσότερο από 50% μείωση στη συχνότητα των υποτροπών μου	
Θα είχα λιγότερο από 50% μείωση στη συχνότητα των υποτροπών μου	
Δεν πίστευα ότι το φάρμακο θα είχε οποιαδήποτε επίδραση στη συχνότητα των υποτροπών μου	

- 17) Ποιο από τα ακόλουθα περιγράφει με μεγαλύτερη ακρίβεια την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σου; (Επέλεξε ένα)

Με προστάτεψε από νέες υποτροπές και με κάνει να νοιώθω καλύτερα	
Με προστάτεψε από νέες υποτροπές αλλά δεν με κάνει να νοιώθω καλύτερα	
Είχα περισσότερο από 50% μείωση στη συχνότητα των υποτροπών μου	
Είχα λιγότερο από 50% μείωση στη συχνότητα των υποτροπών μου	
Δεν πιστεύω ότι το φάρμακο είχε οποιαδήποτε επίδραση στη συχνότητα των υποτροπών μου	

- 18) Διάβασε κάθε ένα από τα παρακάτω ερωτήματα και επέλεξε την απάντηση η οποία είναι πιο κοντά στο πως αισθάνεσαι τις τελευταίες επτά μέρες

Νιώθω ανήσυχος/η ή εκνευρισμένος/η	Νιώθω σαν να έχουν πέσει οι ρυθμοί μου
Σχεδόν πάντα	Σχεδόν πάντα
Συχνά	Πολύ συχνά
Μερικές φορές	Μερικές φορές
Ποτέ	Ποτέ

Εξακολουθώ να απολαμβάνω τα πράγματα που απολάμβανα και παλιότερα	Με πιάνει κάτι σαν φόβος, σαν να έχω ένα κόμπο στο στομάχι
Σίγουρα το ίδιο όσο και παλιά	Ποτέ
Όχι τόσο όσο παλιά	Μερικές φορές
Πολύ λίγο	Συχνά
Σχεδόν καθόλου	Πολύ συχνά

Με πιάνει κάτι σαν φόβος σαν να πρόκειται να συμβεί κάτι απαίσιο	Έχω χάσει το ενδιαφέρον για την εμφάνιση μου
Ακριβώς, μάλιστα πολύ έντονα	Σίγουρα
Ναι, αλλά όχι τόσο έντονα	Τη φροντίζω πολύ λιγότερο απ' όσο πρέπει
Λίγο, αλλά δεν με ανησυχεί	Μάλλον τη φροντίζω λιγότερο απ' όσο πρέπει
Καθόλου	Τη φροντίζω όπως πάντοτε

Μπορώ να γελώ και να βλέπω την αστεία πλευρά των πραγμάτων	
<input type="checkbox"/>	Το ίδιο όσο και παλιά
<input type="checkbox"/>	Όχι τόσο όσο παλιά
<input type="checkbox"/>	Σίγουρα όχι τόσο πολύ τώρα
<input type="checkbox"/>	Καθόλου

Νιώθω νευρικός/η και ανήσυχος/η, σαν να πρέπει συνέχεια να είμαι σε κίνηση	
<input type="checkbox"/>	Σε πολύ μεγάλο βαθμό μάλιστα
<input type="checkbox"/>	Σε αρκετά μεγάλο βαθμό
<input type="checkbox"/>	Όχι πάρα πολύ
<input type="checkbox"/>	Καθόλου

Ανήσυχες σκέψεις περνούν από το μυαλό μου	
<input type="checkbox"/>	Σχεδόν πάντα
<input type="checkbox"/>	Συχνά
<input type="checkbox"/>	Μερικές φορές
<input type="checkbox"/>	Σχεδόν ποτέ

Περιμένω με χαρά διάφορα πράγματα	
<input type="checkbox"/>	Το ίδιο όπως και παλιά
<input type="checkbox"/>	Μάλλον λιγότερο από ότι παλιά
<input type="checkbox"/>	Σίγουρα λιγότερο από ότι παλιά
<input type="checkbox"/>	Καθόλου

Νιώθω κεφάτος/η	
<input type="checkbox"/>	Ποτέ
<input type="checkbox"/>	Σπάνια
<input type="checkbox"/>	Μερικές φορές
<input type="checkbox"/>	Σχεδόν πάντα

Με πιάνουν ξαφνικά συναισθήματα πανικού	
<input type="checkbox"/>	Πολύ συχνά
<input type="checkbox"/>	Συχνά
<input type="checkbox"/>	Σπάνια
<input type="checkbox"/>	Ποτέ

Μπορώ να κάθομαι ήρεμος/η και να νιώθω χαλαρός/η	
<input type="checkbox"/>	Πάντα
<input type="checkbox"/>	Συνήθως
<input type="checkbox"/>	Όχι συχνά
<input type="checkbox"/>	Ποτέ

Μπορώ να απολαμβάνω ένα ενδιαφέρον βιβλίο ή ραδιοφωνικό/τηλεοπτικό πρόγραμμα	
<input type="checkbox"/>	Συχνά
<input type="checkbox"/>	Μερικές φορές
<input type="checkbox"/>	Σπάνια
<input type="checkbox"/>	Σχεδόν ποτέ

ΜΕΡΟΣ Β

Φύλο:	Γυναίκα <input type="checkbox"/>	Άνδρας <input type="checkbox"/>					
Ηλικία:	15-20 <input type="checkbox"/>	21-25 <input type="checkbox"/>	26-30 <input type="checkbox"/>	31-40 <input type="checkbox"/>	41-50 <input type="checkbox"/>	51-60 <input type="checkbox"/>	>60 <input type="checkbox"/>
Εκπαίδευση:	Δημοτικό <input type="checkbox"/>	Γυμνάσιο <input type="checkbox"/>	Τεχνική Σχολή <input type="checkbox"/>				
	Λύκειο <input type="checkbox"/>	Κολλέγιο <input type="checkbox"/>	Πανεπιστήμιο <input type="checkbox"/>				
Απασχόληση:	Μερική απασχόληση <input type="checkbox"/>	Πλήρης απασχόληση <input type="checkbox"/>					
	Αυτοεργοδοτούμενος <input type="checkbox"/>	Άνεργος <input type="checkbox"/>					
	Συνταξιούχος <input type="checkbox"/>	Οικιακά <input type="checkbox"/>					
Ετήσιο εισόδημα νοικοκυριού:	Μέχρι €10.500 <input type="checkbox"/>	€10.501-€20.500 <input type="checkbox"/>	€20.501-€30.500 <input type="checkbox"/>				
	€30.501-€40.500 <input type="checkbox"/>	€40.501-€50.500 <input type="checkbox"/>	€50.501 και πάνω <input type="checkbox"/>				
Οικογενειακή Κατάσταση:	Άγαμος/η <input type="checkbox"/>	Έγγαμος/η ή Συζώ <input type="checkbox"/>					
	Διαζευγμένος/η <input type="checkbox"/>	Χήρος/α <input type="checkbox"/>					

Έχεις φτάσει στο τέλος του ερωτηματολογίου. Σε ευχαριστώ για τη συμμετοχή σου στην έρευνα αυτή. Παρακαλώ έλεγξε τις απαντήσεις σου προσεκτικά προτού επιστρέψεις το ερωτηματολόγιο στον ερευνητή.

Παράρτημα Β: Multiple Sclerosis Treatment Experience Questionnaire (MSTEQ)

Multiple Sclerosis Treatment Experience Questionnaire (MSTEQ)

Name: _____

Today's date (mm/dd/yy): _____

It is important that you take your medication as prescribed by your physician. However, from time to time you may find it difficult or impossible to take your DMT as prescribed. This instrument is designed to help you and your physician understand what these barriers are and to come up with ways to make it easier to take your treatment. It is very important that you are honest when completing this instrument so that your MS team can help to look after you better.

1.) Which of the following are you currently taking to treat Multiple Sclerosis (MS)? (Check one)

Copaxone (Glatiramer Acetate)	<input type="checkbox"/>
Avonex or Avonex pre-filled syringe (Interferon Beta 1a - intramuscular)	<input type="checkbox"/>
Rebif (Interferon Beta 1a - subcutaneous)	<input type="checkbox"/>
Betaseron or Betaferon (Interferon Beta 1b - subcutaneous)	<input type="checkbox"/>
Tysabri (Natalizumab)	<input type="checkbox"/>
Novantrone (Mitoxantrone)	<input type="checkbox"/>
Other, please specify:	<input type="checkbox"/>

2.) On how many days during the last 4 weeks (28 days) were you supposed to take this medication? (Check one)

Every day (28 times)	<input type="checkbox"/>
Every other day (14 times)	<input type="checkbox"/>
Three times a week (12 times)	<input type="checkbox"/>
Once a week (4 times)	<input type="checkbox"/>
Once a month (1 time)	<input type="checkbox"/>
Other, please specify:	<input type="checkbox"/>

2.) During the past 4 weeks (28 days) did you manually inject, use an auto-injection device, or do both? (Check one)

Manual injection only	<input type="checkbox"/>
Auto injection only	<input type="checkbox"/>
Both manual and auto-injection	<input type="checkbox"/>
Not applicable / I take a pill	<input type="checkbox"/>

3.) During the past 4 weeks (28 days), how often was your injection done by someone else? (Check one)

Never	<input type="checkbox"/>
A few times	<input type="checkbox"/>
About half the time	<input type="checkbox"/>
Most of the time	<input type="checkbox"/>
All or nearly all of the time	<input type="checkbox"/>

4.) Did you miss or forget to take any doses of this medication during the last 4 weeks (28 days)? (Check one)

Yes	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

5.) How many doses did you miss or forget? (Complete blank)

IF YOU HAVEN'T SKIPPED ANY DOSES IN THE PAST 28 DAYS, SKIP TO QUESTION 7

(Complete this section only if you missed a dose in the past 28 days)

6. How important were the following factors in missing or forgetting to take a dose?
(Please check one answer for each)

	Not important at all	A little important	Moderately important	Extremely important
Memory problems	0	1	2	3
Too busy	0	1	2	3
Side effects of injection	0	1	2	3
Side effects of medication	0	1	2	3
Fear of needles	0	1	2	3
Needing someone to help me take my medication	0	1	2	3
Ran out of medication or could not refill my prescription	0	1	2	3
Away from home and could not access my medication	0	1	2	3
Feeling anxious, depressed, or nervous about taking my medication	0	1	2	3
Dissatisfaction with my medication	0	1	2	3
Did not want taking my medication to interfere with activities	0	1	2	3
Tired of taking my medication	0	1	2	3
Did not feel like taking my medication	0	1	2	3

For completion by examiner only; DMT-Barr Score: _____

7. During the past 4 weeks (28 days) did you... (Please check one answer for each)

	Never	A few times	About half the time	Most of the time	All or nearly all the time
Have bleeding at the injection site?	0	1	2	3	4
Have pain, stinging, burning, or soreness at the injection site <u>during</u> administration of your treatment?	0	1	2	3	4
Have itching or irritation at the injection site <u>during</u> administration of your treatment?	0	1	2	3	4
Feel nervous or anxious during administration of your treatment?	0	1	2	3	4
Have pain, stinging, burning, or soreness at the injection site <u>after</u> administration of your treatment?	0	1	2	3	4
Have itching or irritation at the injection site <u>after</u> administration of your treatment?	0	1	2	3	4
Have swelling, welts, or lumps at the injection site after administration of your treatment?	0	1	2	3	4
Have abnormal redness of the skin or a rash at the injection site after administration of your treatment?	0	1	2	3	4
Have bruises at the injection site after administration of your treatment?	0	1	2	3	4
Have chills, headaches, or flu-like symptoms after your treatment?	0	1	2	3	4

For completion by examiner only; DMT-SE Score: _____

8. During the past 4 weeks (28 days) did you usually... (Please check one answer for each)

	No	Yes
Use ice, a cold pack or a cold compress on the injection site prior to taking your treatment?	0	1
Use heat, a heat pack, or a hot compress on the injection site prior to taking your treatment?	0	1
Take oral medications for pain relief, such as Aleve, Ibuprofen, Tylenol, aspirin, prior to taking your treatment?	0	1
Use a cream, ointment, or lotion at the injection site for <u>pain relief</u> when you took your treatment?	0	1
Take an anti-histamine to help control rashes or swelling when you took your treatment?	0	1
Use a cream, ointment, or lotion at the injection site for relief from <u>itching</u> when you took your treatment?	0	1
Massage the injection site after your treatment to relieve swelling, itching or other discomfort?	0	1

For completion by examiner only; DMT-COPE Score: _____

9.) Overall, how hard or easy do you feel it is to take your current Multiple Sclerosis treatment as recommended by your physician? (Check one)

Extremely easy	1
A little hard	2
Moderately hard	3
Very hard	4
Extremely hard	5

10.) Overall, how satisfied are you with how things have been with your treatment during the past 4 weeks (28 days)? (Check one)

Not satisfied at all	1
A little satisfied	2
Moderately satisfied	3
Very satisfied	4
Completely satisfied	5

Thank you for completing this survey, you are now finished. Please check over your answers carefully, then return the completed form to the examiner.

Παράρτημα Γ: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Tick the box beside the reply that is closest to how you have been feeling in the past week.
Don't take too long over you replies: your immediate is best.

D	A		D	A	
		I feel tense or 'wound up':			I feel as if I am slowed down:
	3	Most of the time	3		Nearly all the time
	2	A lot of the time	2		Very often
	1	From time to time, occasionally	1		Sometimes
	0	Not at all	0		Not at all
		I still enjoy the things I used to enjoy:			I get a sort of frightened feeling like 'butterflies' in the stomach:
0		Definitely as much	0		Not at all
1		Not quite so much	1		Occasionally
2		Only a little	2		Quite Often
3		Hardly at all	3		Very Often
		I get a sort of frightened feeling as if something awful is about to happen:			I have lost interest in my appearance:
	3	Very definitely and quite badly	3		Definitely
	2	Yes, but not too badly	2		I don't take as much care as I should
	1	A little, but it doesn't worry me	1		I may not take quite as much care
	0	Not at all	0		I take just as much care as ever
		I can laugh and see the funny side of things:			I feel restless as I have to be on the move:
0		As much as I always could	3		Very much indeed
1		Not quite so much now	2		Quite a lot
2		Definitely not so much now	1		Not very much
3		Not at all	0		Not at all
		Worrying thoughts go through my mind:			I look forward with enjoyment to things:
	3	A great deal of the time	0		As much as I ever did
	2	A lot of the time	1		Rather less than I used to
	1	From time to time, but not too often	2		Definitely less than I used to
	0	Only occasionally	3		Hardly at all
		I feel cheerful:			I get sudden feelings of panic:
3		Not at all	3		Very often indeed
2		Not often	2		Quite often
1		Sometimes	1		Not very often
0		Most of the time	0		Not at all
		I can sit at ease and feel relaxed:			I can enjoy a good book or radio or TV program:
	0	Definitely	0		Often
	1	Usually	1		Sometimes
	2	Not Often	2		Not often
	3	Not at all	3		Very seldom

Please check you have answered all the questions

Scoring:

Total score: Depression (D) _____ Anxiety (A) _____

0-7 = Normal

8-10 = Borderline abnormal (borderline case)

11-21 = Abnormal (case)

Παράρτημα Δ: Νοσοκομειακή Μέτρηση Άγχους και Κατάθλιψης

Νοσοκομειακή Μέτρηση Άγχους και Κατάθλιψης (HADS)

Οι κλινικοί ιατροί γνωρίζουν ότι τα συναισθήματα παίζουν σημαντικό ρόλο στις περισσότερες ασθένειες. Αν ο/η κλινικός ιατρός σας γνωρίζει σχετικά μ'αυτά, θα είναι σε θέση να σας βοηθήσει περισσότερο.

Αυτό το ερωτηματολόγιο είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να βοηθήσει τον/την κλινικό ιατρό σας να καταλάβει πως αισθάνεστε. Διαβάστε κάθε παρακάτω ερώτημα και **επιλέξτε την απάντηση** η οποία είναι πιο κοντά στο πως αισθανόσασταν τις προηγούμενες **επτά μέρες**. Αγνοείτε τους αριθμούς που είναι τυπωμένοι στα τετραγώνια.

Μην προβληματίζεστε πολύ για τις απαντήσεις σας, μια γρήγορη απάντηση σε κάθε ένα από τα ερωτήματα πιθανότατα θα είναι πιο σωστή από μια μεγάλη και αναλυτική απάντηση.

1. Νιώθω ανήσυχος/η ή εκνευρισμένος/η

Σχεδόν πάντα	Συχνά	Μερικές φορές	ποτέ
↓	↓	↓	↓
3	2	1	0

2. Εξακολουθώ να απολαμβάνω τα πράγματα που απολάμβανα και παλιότερα

Σίγουρα το ίδιο όσο και παλιά	Όχι τόσο όσο παλιά	Πολύ λίγο	Σχεδόν καθόλου
↓	↓	↓	↓
0	1	2	3

**3. Με πιάνει κάτι σαν φόβος σαν να πρόκειται να συμβεί κάτι
απαίσιο**

Ακριβώς, μάλιστα πολύ έντονα	Ναι, αλλά όχι τόσο έντονα	Λίγο, αλλά δεν με ανησυχεί	Καθόλου
↓	↓	↓	↓
<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>

4. Μπορώ να γελώ και να βλέπω την αστεία πλευρά των πραγμάτων

Το ίδιο όσο και παλιά	Όχι τόσο όσο παλιά	Σίγουρα όχι τόσο πολύ τώρα	Καθόλου
↓	↓	↓	↓
<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>

5. Ανήσυχες σκέψεις περνούν από το μυαλό μου

Σχεδόν πάντα	Συχνά	Μερικές Φορές	Σχεδόν ποτέ
↓	↓	↓	↓
<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>

6. Νιώθω κεφάτος/η

Ποτέ	Σπάνια	Μερικές Φορές	Σχεδόν Πάντα
↓	↓	↓	↓
<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>

7. Μπορώ να κάθομαι ήρεμος/η και να νιώθω χαλαρός/η

Πάντα	Συνήθως	Όχι συχνά	Ποτέ
↓	↓	↓	↓
<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>

8. Νιώθω σαν να έχουν πέσει οι ρυθμοί μου

Σχεδόν πάντα	Πολύ Συχνά	Μερικές Φορές	Ποτέ
↓	↓	↓	↓
<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0"/>

9. Με πιάνει κάτι σαν φόβος, σαν να έχω ένα κόμπο στο στομάχι

ποτέ	Μερικές Φορές	Συχνά	Πολύ συχνά
↓	↓	↓	↓
<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>

10. Έχω χάσει το ενδιαφέρον για την εμφάνιση μου

Σίγουρα	Τη φροντίζω πολύ λιγότερο απ' όσο θα έπρεπε	Μάλλον τη φροντίζω λιγότερο απ' όσο θα έπρεπε	Τη φροντίζω όπως πάντοτε
↓	↓	↓	↓
3	2	1	0

11. Νιώθω νευρικός/η κι ανήσυχος/η, σαν να πρέπει συνέχεια να είμαι σε κίνηση

Σε πολύ μεγάλο βαθμό μάλιστα	Σε αρκετά μεγάλο βαθμό	Όχι πάρα πολύ	Καθόλου
↓	↓	↓	↓
3	2	1	0

12. Περιμένω με χαρά διάφορα πράγματα

Το ίδιο όπως και παλιά	Μάλλον λιγότερα από ότι παλιά	Σίγουρα λιγότερα από ότι παλιά	Καθόλου
↓	↓	↓	↓
0	1	2	3

13. Με πιάνουν ξαφνικά συναισθήματα πανικού

Πολύ συχνά	Συχνά	Σπάνια	Ποτέ
↓	↓	↓	↓
3	2	1	0

14. Μπορώ να απολαμβάνω ένα ενδιαφέρον βιβλίο ή
ραδιοφωνικό/τηλεοπτικό πρόγραμμα

Συχνά



Μερικές Φορές



Σπάνια



Σχεδόν Ποτέ



Παράρτημα Ε: Έντυπο ενημέρωσης γιατρού

**Διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών με Πολλαπλή
Σκλήρυνση στις ενέσιμες Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες**

Αγαπητ_ Δρ _____,

Στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος ‘Διοίκηση Μονάδων Υγείας’ του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου το οποίο παρακολουθώ, έχω επιλέξει ως θέμα της διατριβής μου τον υπολογισμό του ποσοστού συμμόρφωσης των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) στις ενέσιμες Ανοσοτροποποιητικές Θεραπείες (ΑΤΘ), καθώς και τη διερεύνηση των παραγόντων που την επηρεάζουν. Οι παράγοντες αυτοί εντοπίζονται είτε στα εμπόδια και δυσκολίες που συναντούν οι ασθενείς στο να λαμβάνουν τη θεραπεία τους όπως και όποτε πρέπει, είτε στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, και, τέλος, στις στρατηγικές τις οποίες οι ασθενείς υιοθετούν με σκοπό την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών στη χρήση των ΑΤΘ έχει δυσμενείς επιπτώσεις:

1. Στην εξέλιξη της πορεία της νόσου των ασθενών λόγω της μειωμένης αποδοτικότητας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου που συνεπάγεται της μη ορθής χρήσης του
2. Στην οικονομική επιβάρυνση του παροχέα (κράτους) λόγω της αγοράς φαρμάκων μεγάλου κόστους τα οποία εξαιτίας της λανθασμένης χρήσης τους δεν προσδίδουν τα αναμενόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα στους ασθενείς, και
3. Στις κατασκευάστριες εταιρίες των οποίων τα φάρμακα φέρονται ως έχοντα αποτελεσματικότητα (και κατά συνέπεια αξία) μικρότερη της αναμενόμενης στις μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης.

Απώτερος στόχος της μελέτης είναι, αφού διερευνηθούν οι παράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση των Κυπρίων ασθενών με ΠΣ στις ενέσιμες ΑΤΘ θεραπείες, να γίνει εισήγηση προγράμματος προαγωγής υγείας με προτεινόμενα μέτρα που να στοχεύουν στη βελτίωση της συμμόρφωσης.

Για το σκοπό αυτό, σας έχει δοθεί αριθμός ανώνυμων ερωτηματολογίων που αφορούν τη συμμόρφωση, καθώς και έντυπα ενημέρωσης και συγκατάθεσης (εις διπλούν) , τα οποία παρακαλείσθε να διανείμετε στους ασθενείς με ΠΣ που παρακολουθείτε στη κλινική σας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήλικες, να λαμβάνουν την ίδια ΑΤΘ (Βήτα-Ιντερφερόνη ή Coraxone) για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών, και να είναι ικανοί να αντιληφθούν τις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου.

Παρακαλώ όπως ζητάτε από τους ασθενείς να συμπληρώνουν τα ερωτηματολόγια κατά την έξοδο τους από το ιατρείο σας και να τα παραδίδουν σε μένα μαζί με το ένα αντίγραφο της δήλωσης συγκατάθεσης

Ευχαριστώ εκ των προτέρων για τη πολύτιμη βοήθεια σας.

Με εκτίμηση,

Έλενα Κκολού

Παράρτημα Ζ: Έντυπο ενημέρωσης ασθενούς

**“ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΤΙΣ ΕΝΕΣΙΜΕΣ ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ”**

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Το έντυπο αυτό περιέχει πληροφορίες που αφορούν ερευνητική μελέτη που διεξάγεται στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος ‘Διοίκηση Μονάδων Υγείας’ του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου.

Η συγκεκριμένη έρευνα έχει σκοπό τη μελέτη και κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Με τον όρο συμμόρφωση εννοούμε τη λήψη ενός φαρμάκου στη σωστή δόση και στη σωστή συχνότητα χορήγησης, σύμφωνα δηλαδή με τις οδηγίες που έχουν δοθεί από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Όπως γνωρίζεις, είναι πολύ σημαντικό για την πορεία της ασθένειας ο ασθενής να παίρνει τη θεραπεία του σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του. Κάποιες, όμως, φορές, πιθανόν ο ασθενής να το βρίσκει δύσκολο ή ακατόρθωτο να πάρει το φάρμακο του όπως και όταν πρέπει.

Η μελέτη αυτή απευθύνεται σε όλους τους ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση που λαμβάνουν ενέσιμες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες (Avonex, Betaferon, Rebif ή Copaxone) και γι αυτό το λόγο ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σου σου έχει δώσει αυτό το φυλλάδιο.

Για τους σκοπούς της μελέτης θα ληφθούν στοιχεία που αφορούν τη συμμόρφωση από α) τις απαντήσεις που θα δώσουν οι ασθενείς σε ένα ερωτηματολόγιο, και β) από το αρχείο του φαρμακείου.

Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικές με τις δυσκολίες που τυχόν αντιμετωπίζεις με τη θεραπεία σου, τους τρόπους με τους οποίους προσπαθείς να τις ξεπεράσεις, και τα συναισθήματα που πιθανόν να ένιωσες τις τελευταίες 7 ημέρες. Μέσα από το αρχείο του φαρμακείου θα ληφθούν πληροφορίες, αν δώσεις τη συγκατάθεση σου, για τον αριθμό των ενέσεων που προμηθεύτηκες τους τελευταίους 6 μήνες.

Οι πληροφορίες που θα συλλεγούν από την έρευνα αυτή θα βοηθήσουν την ιατρική ομάδα να κατανοήσει τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με τη θεραπεία τους και να βρει τρόπους για την αντιμετώπιση τους, ώστε οι ασθενείς να παίρνουν τη θεραπεία τους πιο εύκολα και πιο σωστά. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της επίδρασης της θεραπείας στη πορεία της ασθένειας.

Αν, αφού διαβάσεις αυτό το φυλλάδιο, αποφασίσεις να λάβεις μέρος στην έρευνα, τότε μπορείς να διαβάσεις και να συμπληρώσεις το έντυπο συγκατάθεσης και το ερωτηματολόγιο που θα σου δοθούν από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σου. Το ερωτηματολόγιο είναι ανώνυμο, δηλαδή δεν θα περιλαμβάνει πουθενά το όνομα σου και δεν θα γνωρίζει κανείς ότι το έχεις συμπληρώσει εσύ. Ανώνυμα επίσης θα χρησιμοποιηθούν και τα δεδομένα που θα ληφθούν από το αρχείο του φαρμακείου. Το έντυπο συγκατάθεσης σου θα βρίσκεται κλειδωμένο σε συρτάρι του γραφείου της Υπεύθυνης Φαρμακοποιού του Ινστιτούτου Νευρολογίας και δεν θα είναι προσβάσιμο σε κανένα εκτός από την ίδια.

Είναι πολύ σημαντικό να είσαι ειλικρινής όταν συμπληρώνεις το ερωτηματολόγιο ώστε να διευκολύνεις το προσωπικό υγείας να βρει τρόπους να βοηθήσει όσο το δυνατόν περισσότερο τόσο εσένα όσο και το σύνολο των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση στην ορθότερη χρήση και στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου σου.

Η συμμετοχή σου στη μελέτη είναι απολύτως εθελοντική και η απόφασή σου να συμμετάσχεις δεν θα επηρεάσει με οποιοδήποτε τρόπο την ποιότητα της φροντίδας που σου παρέχεται τόσο από το γιατρό σου όσο και από το υπόλοιπο προσωπικό υγείας που σε παρακολουθεί.

Παράρτημα Η: Έντυπο συγκατάθεσης



ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ
ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΤΙΣ ΕΝΕΣΙΜΕΣ
ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Κωδικός Συμμετέχοντα (δίνεται από τον ερευνητή): _____

Παρακαλώ βάλτε τα
αρχικά σας στο κάθε
κουτί πιο κάτω

1. Επιβεβαιώνω ότι έχω διαβάσει και κατανοήσει το φυλλάδιο πληροφοριών για την παραπάνω μελέτη.
2. Καταλαβαίνω ότι η συμμετοχή μου είναι εθελοντική και ότι είμαι ελεύθερος/η να αποχωρήσω από την έρευνα οποιαδήποτε στιγμή, χωρίς να χρειάζεται να δώσω δικαιολογία.
3. Συμφωνώ να λάβω μέρος στην πιο πάνω μελέτη.

Όνομα Συμμετέχοντα

Ημερομηνία

Υπογραφή

Ναι, θέλω να ενημερωθώ για τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής
Το e-mail / η διεύθυνσή μου είναι:

Έλενα Κκολού

Όνομα Ερευνητή

Ημερομηνία

Υπογραφή

Ένα αντίτυπο να δίνεται στον συμμετέχοντα και ένα στον ερευνητή

Παράρτημα Θ: Απόφαση Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου



ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ ΚΥΠΡΟΥ

Αρ. Φακ.: ΕΕΒΚ ΕΠ 2012.01.109

Αρ. Τηλ.: 22809038/039

Αρ. Φαξ: 22353878

13 Δεκεμβρίου 2012

Κυρία Έλενα Κκολού
Υπεύθυνη Φαρμακοποιού
Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου
Τ.Θ. 23462
1683 Λευκωσία

Αξιότιμη κυρία Κκολού,

Θέμα: «Η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση στις ενέσιμες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες»

Αναφέρομαι στην επιστολή σας ημερομηνίας 13 Δεκεμβρίου 2012 (μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου) για το πιο πάνω θέμα και επιθυμώ να σας πληροφορήσω τα ακόλουθα:

2. Από την μελέτη του περιεχομένου των εγγράφων που έχετε καταθέσει (καλυπτική επιστολή, ερευνητικό πρωτόκολλο, ερωτηματολόγιο συμμόρφωσης, έντυπο ενημέρωσης και έντυπο συγκατάθεσης), που αφορούν την πιο πάνω έρευνα, έχω την γνώμη ότι η εν λόγω έρευνα σας δεν εμπίπτει στη σφαίρα αρμοδιοτήτων της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου για βιοηθική αξιολόγηση.

3. Σας ευχόμαστε κάθε επιτυχία στη διεξαγωγή της έρευνας σας.

Με εκτίμηση

Δρ. Μιχάλης Βαoniάτης
Πρόεδρος

Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου

**Παράρτημα Ι: Απόφαση Γραφείου Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων
Προσωπικού Χαρακτήρα**



ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΓΡΑΦΕΙΟ ΕΠΙΤΡΟΠΟΥ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ

Αρ. Φακ.: 3.28.82
Αρ. Τηλ. : 22818303

13 Δεκεμβρίου 2012

Κυρία Έλενα Κκολού
Ινστιτούτο Νευρολογίας & Γενετικής Κύπρου
6, Διεθνούς Αεροδρομίου
Άγιος Δομέτιος
2370 Λευκωσία

Γνωστοποίηση σύστασης και λειτουργίας Αρχείου / Έναρξης Επεξεργασίας μεταπτυχιακής έρευνας της φοιτήτριας κυρίας Έλενας Κκολού στο Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου με θέμα «Διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση στις ενέσιμες ανοσοτοποποιητικές θεραπείες».

Αναφέρομαι στη Γνωστοποίηση που υποβάλατε στο Γραφείο Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα με ημερομηνία 10.12.2012, που αφορά το πιο πάνω Αρχείο και σας πληροφορώ ότι φαίνεται να είναι σύμφωνη με τις διατάξεις των περί Επεξεργασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα (Προστασία του Ατόμου) Νόμων του 2001 μέχρι 2012 (Ν. 138(I)/2001 όπως τροποποιήθηκε με τους Ν. 37(I)/2003 και Ν. 105(I)/2012, στο εξής «ο Νόμος»), και, ως εκ τούτου, έχει καταχωριστεί στο Μητρώο Αρχείων και Επεξεργασιών που τηρεί ο Επίτροπος δυνάμει των διατάξεων των άρθρων 7(4) και 24(1)(α) του Νόμου. Το πιο πάνω Μητρώο είναι προσβάσιμο στο κοινό, σύμφωνα με το άρθρο 24(2) του Νόμου.

(Μάριος Παπαχριστοδούλου)
για Επίτροπο Προστασίας Δεδομένων
Προσωπικού Χαρακτήρα

ΜΠαπ

