

## Multipl Sklerozlu Hastaların Tedavi Yönetimi ve Hemşirelik Yaklaşımları

Öznur ERBAY \*, Öznur USTA YEŞİLBALKAN \*\*, Ayfer KARADAKOVAN \*\*\*

### Öz

Multipl skleroz (MS) hastalığı, çeşitli tedavi yaklaşımlarına (fizyoterapi, psikoterapi ve yönetim stratejileri) rağmen kesin tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır. Ancak hastalığın altında yatan patolojik bağışıklık tepkilerini değiştiren mevcut immünomodülatörler bu hastalığın gidişatını etkileyebilmektedir. Bu hastalık için kullanılan hastalığı modifiye edici ilaçlar akut nörolojik atakların oranını azaltmakta ve engelliliğin ilerlemesini geciktirebilmektedir. Multipl sklerozlu hastaların tedavi rejimi ve hastalığa yönelik eğitim ve izlemde bu alanda çalışan hemşireler etkin ve aktif bir rol oynamaktadır. Hastalığın prognozunda değişikliklere yol açan hastalık modifiye edici tedavilerin etkilerini anlamak, hastalara birebir bakım veren hemşirelerin önemli sorumluluklarındandır. Multipl skleroza yönelik bu tedavilerinin yaşam boyunca sürebilmesi nedeniyle hekim ile birlikte hemşirenin de MS hastasıyla uyumlu çalışması önemlidir. Hastalığın tedavisinde uyum çok önemlidir ve tedaviye uyumu artırmak için hastanın tedaviden tam yarar görmesini sağlamak önemli bir hedefdir. Hasta eğitiminde hastanın durumu, uygulanması gereken tedavi ve tedavi yararlarının tartışılması bu hedefe ulaşılmasında büyük önem taşımaktadır. Hemşirelerin, MS hastalarının tedaviye uyumunu teşvik etmesi için hastalık modifiye edici tedavilerin etki ve yan etkilerini bilmesi, MS hastasının gereksinimlerini anlaması açısından önemlidir. Bu derlemede mevcut MS tedavi seçeneklerinin oluşturabileceği klinik etkiler, potansiyel yan etkiler, hasta izleme gereksinimleri ve hastaların bu etkileri anlamasına nasıl yardımcı olacakları konusunda hemşirelere rehberlik etmek ve MS tedavisine yönelik bilgi kazandırmak amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl Skleroz, Hemşirelik Yönetimi, Tedavi.

### Abstract

#### Treatment Management of Patients with Multiple Sclerosis and Nursing Approaches

Multiple sclerosis (MS) is currently incurable, although a variety of treatment approaches are available, including physiotherapy, psychotherapy, and management strategies to mitigate the symptoms of MS. However, immunomodulatory agents are available that can modify the course of the disease by altering the pathological immune responses underlying MS. Treatment with these disease-modifying drugs (DMDs) aims to reduce the rate of acute neurological attacks, and can delay disability progression. Nurses play an effective and active role in patients with multiple sclerosis (MS) for the managing the treatment regimen, education and follow-up for the disease. Nurses who giving one-to-one care to patients, have important responsibilities to understand the effects of disease modifying therapies (DMT) therapies that lead to changes in the prognosis of MS. Because DMT treatments can last throughout life, doctor, nurse and MS patient should be compatible. Patient adherence is very important in the treatment of MS and it is an important goal to ensure that the patient is fully benefited from treatment to improve adherence. It is important for nurses to know the effects and side effects of DMT and to understand the needs of MS patients in order to encourage the adherence of treatment to MS patients.

In this review, it is aimed to guide the nurses about how they can help MS patients to understand the clinical effects, potential side effects, patient monitoring requirements of MS treatment options and to be able to understand these effects, and to gain knowledge about MS treatment.

**Key Words:** Multiple Sclerosis, Nursing Management, Treatment.

**Geliş tarihi:** 16.05.2019

**Kabul tarihi:** 04.01.2020

**M**ultipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin patolojik enflamasyonun neden olduğu kronik bir demiyelinizan ve aksonal hastalıktır. Hastalığın çeşitli alt tipleri vardır ve klinik seyrinde genetik yatkınlık, patoloji ve tedaviye yanıt ile heterojen bir özellik taşımaktadır (1,2). Hastalığın tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici tedavilerin sayısı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır ve tedaviye daha özel bir yaklaşım sunmuştur (3,4).

Çoğu kronik hastalığın yönetiminde olduğu gibi MS'de de hastanın ve klinik sağlık ekibinin bilgi paylaştığı, ilgili verileri tartıştığı ve bir karar vermek için birlikte çalıştığı ortak karar verme modeli, etkin bir tedavi stratejisinin belirlenmesini kolaylaştırmaktadır (5). Multipl sklerozun kronik, yaşam boyu süren doğası, özellikle böyle bir karar verme modelinden yararlanmak açısından önemlidir (5). Multipl sklerozlu hastalarla (n:168) ile yapılan bir çalışmada hastaların çoğunluğu (%79) karar verme sürecinde aktif rol almayı tercih ettiğini bildirmiştir (6). Başka bir prospektif gözlemsel kohort çalışmada ise MS hastalarının %90'dan fazlası hekimle birlikte ortak karar verilmesi yaklaşımını tercih ettiğini bildirmiştir (7). Hasta ve sağlık ekibi arasında güçlü bir bağın kurulması, hastaların tedaviye katılımını ve güven verici ilişki kurabilmesini sağlamada önemlidir (8,9). Hastaların karar vermede etkin rol almasına yardımcı yaklaşımlarda bulunmak bu nedenle önemlidir. Hekim, hemşire ve diğer sağlık profesyonellerinin bu yardımcı yaklaşımları (Tablo 1) göz önünde bulundurarak hastayı merkez noktada tutması ile hasta daha işbirlikçi bir ilişki kuracak ve tedaviye daha fazla uyum gösterecektir (5,10).

\*Öğr. Gör. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım, Bursa. e-posta: oznurebay@uludag.edu.tr Orcid No: 0000-0003-2282-0846 \*\*Doç. Dr. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir. Orcid No: 0000-0001-5607-0751 \*\*\*Prof. Dr. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir. Orcid No: 0000-0002-7225-6860

**Tablo 1. Multipl Sklerozlu Hastaların Karar Vermede Etkin Rol Almasına Yardımcı Yaklaşımlar**

- Karşılıklı saygıya dayalı işbirlikçi güven ilişkisi kurmak
- Yargılayıcı olmamak (Hastanın bakış açısını anlamak)
- Etnik / kültürel farklılıkları olan hastaların sağlık inançlarını ve değerlerini öğrenmek
- Hastanın destek sistemlerini değerlendirmek (aile, istihdam ve finans)
- Hastanın tedaviye katılımını engelleyen durumları belirlemek (Örn; Bilişsel sınırlamalar)
- Her tedavinin risklerini ve faydalarını açıklayarak tedavi seçeneklerini netleştirmek
- Hastanın önceliklerini belirlemek
- Hasta ile kaygıları hakkında konuşmak
- Hastanın durumunu fark etmesini ve karar vermede etkin olmasını sağlamak
- Hasta ve sağlık ekibinin ortak karar alma konusunda uyumsuzluğa düştüğü durumda hastanın savunuculuğunu üstlenmek
- Hastanın karar vermesine yardımcı olmak, sonuçları değerlendirmek
- Karar vermenin sürekli bir süreç olduğunun farkına varmak

Kaynak: Morgante ve arkadaşları, 2006; Roman ve Menning 2017.

Sağlık ekibinde yer alan hemşirelerin, MS hastalarının bakımında bazı sorumlulukları mevcuttur ve bu sorumluluklar hastalığın kronik ve karmaşık doğasının getirdiği uzun süreli bakımı ve bu nedenle de güven verici bir ilişkiyi gerektirmektedir (5,9). Hemşireler, MS hastalarına özgü semptom yönetiminde önemli bir yere sahiptir. Hemşireler MS hastalarını tedavi boyunca izleme, uygun hemşirelik tanımlarını koyma, girişimler planlama, değerlendirme, hasta ve ailesine eğitim ve danışmanlık gibi önemli görevleri üstlenmektedir (9,11).

Hekim ve diğer sağlık ekibi üyelerinin, MS hastalarında ilaç tedavisine başlamadan önce tedavi seçeneklerinin olası yan etkilerini (Örn; gastrointestinal, cilt ve karaciğer sorunları) tartışması çok önemlidir. Bu ekipte yer alan hemşireler hastaların tedavi başarısını en üst düzeye çıkarmak için MS'e yönelik tedavilerin etki ve olası yan etkileri, her ilaç tedavisine özgü bilgileri ve hasta izleme gereksinimleri hakkında bilgi sahibi olmalıdır (9-11).

Bu derleme makalede hemşirelerin MS hastalarının tedavilerini daha etkili yönetmesine yardımcı olmak adına MS hastalığının doğası, tedavi seçenekleri ve bu tedavi seçeneklerin etki ve olası yan etkileri tartışılmaktadır.

### **Multipl skleroz hastalığının seyri**

Multipl skleroz, doğası gereği heterojendir ve hastalığın seyri yaşanan semptomlara göre hastadan hastaya değişmektedir (12). Hastaların yaklaşık %85'i relapsing-remitting MS (RRMS) tipidir (13). Relapsing-remitting MS genel olarak nörolojik defisit dönemleri ile karakterizedir ve bunu takiben tam veya kısmi iyileşme meydana gelmektedir. Hastalık daha düşük oranda primer progresif MS (PPMS) tipinde seyretmektedir. Burada klinik engellilik ilerlemesi sürekli olarak remisyon ve relaps olmadan ortaya çıkmakta ve nadir olarak görülmektedir (12,13). Bazı hastalar nispeten ılımlı bir hastalık dönemi gösterirken, bazıları ise sık ataklar ve hızlı fonksiyon kaybı olan agresif bir seyir geçirmektedir (12).

Multipl skleroz, tek bir hastanın hastalık seyri göz önünde bulundularak tedavi seçimlerinin genelleştirilmesi mümkün olmayan bir hastalıktır. Hastalık bazı bireylerde agresif olarak, bazılarında ise daha az sınırlı aktivite ile seyretmektedir (10). Agresif seyrinde olan hastalarda "yüksek etkinlik" tedavilerinin başlatılması, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında gerekli olabilmektedir. Diğer taraftan da, sınırlı hastalık aktivitesine sahip hastaların durumlarını yönetmek için yeterli olabilecek daha az agresif bir tedavi seçeneği tercih edilebilmektedir (14,15).

Diğer kronik hastalıklar kadar MS'de de ilaç tedavisine zayıf uyumun sık görüldüğü göz önüne alındığında, tedavinin yararlarını ve risklerini etkin bir şekilde dengeleyen bir tedavi seçeneği seçmek tedavi başarısı için kritik öneme sahiptir (16). Hastalık modifiye edici tedaviler MS hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak ve hastalığın aktivitesini sınırlamak için tasarlanmıştır. Multipl sklerozlu hastalarla çalışan hemşireler, hastalık modifiye edici ilaç tedavisi yararlarının yanında risklerine karşı bilinçli olmalıdır. Hastaların takip ve tedavisinde yer alan multidisipliner sağlık ekibinin, hastalığın semptomlarının iyileşmesi ile ilgili gerçekçi beklentiler (Örn; tedavi seyrinin hastadan hastaya değişmesi, tedavi etkisinin hemen ortaya çıkmaması gibi) belirlemesi önemlidir (9,10).

### **Multipl skleroz tedavisinin evrimi ve hemşirelerin rolü**

Multipl skleroz tedavi paradigması, hem tedavi seçimi hem de tedavi başlangıcı zamanlaması açısından son birkaç yılda pek çok gelişme göstermiştir (10). Hastalar geçmiş zamanlarda hastalıklarının ileri aşamalarında ve engellilik halihazırda mevcut olduğunda tedavi edilmekteydi. Ancak MS'de geri dönüşümsüz hasara yol açan süreçlerin hastalığın erken evrelerinde başlayabileceği kanıtlanmaya başladığında bu durum değişim gösterdi (9,10). Klinik izole edilen sendromun MS'e dönüşümünü geciktirmeye erken tedavinin yararlarını gösteren bazı klinik çalışmalar bu değişimi desteklemiştir (17-19) ve sonuç olarak, optimal tedavi etkisine ulaşmak için MS'de erken tedavinin çok önemli olduğu anlaşılmıştır.

Multipl sklerozun tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici ilaç tedavileri günümüzde birçok seçeneği içinde barındırmaktadır. Tedavi seçeneklerindeki bu artış ve sağlık bakım sistemlerindeki ilerlemeler MS'e yönelik hemşirelik uzmanlığı ihtiyacını arttırmıştır (9,10). Multipl skleroz tedavisinin evrimi, hemşirelerin MS hastalarının bu konudaki eğitiminde giderek daha fazla dahil olmalarını sağlamış ve MS'de hemşirelerin rolü üzerinde önemli bir etki yaratmıştır. Yeni MS tedavilerinin uygulamaya başlanması ile hemşirelere; tedaviler ve uygulama şekilleri hakkında eğitim verme, tedavilerin yan etkilerini gözlemlenme ve hastaların tedavi rejimlerine uyumlarını teşvik etme konusunda daha fazla ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur (10,11). Bununla birlikte MS hastalarının relaps veya tedaviyi tolere edebilme endişeleri yaşadığı, güvence ve desteğe

## Derleme

ihtiyaç duyduğu durumlarda, hastaların tedavi beklentilerini yönetmek hekimlerle birlikte hemşirelerin de en önemli sorumluluklarından biri haline gelmiştir (9,20).

Değişen doz rejimleri ve uygulama yöntemleri ile mevcut tedavilerin sayısının artması hemşirelerin MS hastalığı konusunda bilgi ve tecrübelerini genişletmesi ve uyarlaması ihtiyacını gündeme getirmektedir (9,10). Ayrıca MS'in genç erişkinlerde daha sık görülmesi ve bunun üzerine tedavi rejimlerinin yan etki risklerinin eklenmesi ile bireylerde uzun vadeli kariyer ve iş beklentileri, ilişkiler, aile planlaması gibi durumlar olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Bu durum her biri etkili başa çıkma stratejileri gerektiren maddi sıkıntılara, gergin aile ilişkilerine ve sosyal izolasyon duygularına yol açabilmektedir (9). Tüm bu olumsuzluklar hastaların tedaviyi yönetememesine ve zayıf uyuma zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle MS hastalarının fiziksel, bilişsel gereksinimlerinin yan sıra psikososyal gereksinimleri de MS multidisipliner sağlık ekibi tarafından değerlendirilmelidir. Bu ekipte yer alan hemşireler, hasta desteğini ve bakımını koordine etmeli, tedaviye uyumu teşvik etmeli ve olası yan etkiler hakkında bilgi sahibi olarak hastayı bu konuda eğitmelidir (9,10,20).

Multipl skleroz için onaylanmış, birçok etkisi ve yan etkisi olan ilaç tedavileri düzenli ve uzun süreli yönetimi gerektirmektedir. Yeni tedaviler yan etki profilleri ve tedavi seçeneklerinin fazla olması nedeniyle hastanın daha yakından izlenmesini gerektirmektedir. Bu durum MS hastalarının bakımını daha karmaşık bir duruma getirebilmektedir (9). Çoğu MS hastası tedavinin bu uzun süreli yönetimi ve karşılaştıkları yan etkiler nedeniyle tedaviye uyumsuzluk göstermektedir. Yapılan birçok çalışma bu durumu desteklemekte ve MS'li hastaların çoğunun (%22.1 ile %39 arasında değişen) tedavi için reçete edilen doz rejimini takip etmediğini bildirmektedir (21-24). Ülkemizde yapılan ve MS hastalarında ilaç tedavisine uyumu etkileyen etmenleri inceleyen bir çalışmada 198 MS hastasının %40.6'sının tedaviye uyumsuz olduğu belirlenmiştir (25). Uyumu etkileyen birçok etmen söz konusudur ancak bunların içinde en çok tedavilerin yan etkileri olarak görülen enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve grip benzeri semptomlar bulunmaktadır (16,25-28). Bu alanda çalışan hekim ve hemşireler, hastanın tedaviye devam etmesi için gerekli olan bilgi ve eğitimi sağlayarak, bu semptomların şiddeti ve zamanlaması ile ilgili hasta beklentilerini yöneterek ve yönetim seçeneklerini tartışarak MS hastalarına yardımcı olabilir (9).

Hastalığın seyri hastadan hastaya değişebileceği için, tedavi rejimi de bununla birlikte değişecektir. Bu, hemşirelerin özellikle herhangi bir tedavi değişikliği sırasında sonuçları izlemek ve destek sağlamak için hastalarıyla düzenli temas halinde olmaları gerektiği anlamına gelmektedir (9,10). Hemşirelerin MS tedavisi hakkında bilgi sahibi olan ve hastalarıyla yakın tedavi bağlarını sürdürebilen sağlık çalışanları olarak rollerini genişletmeye devam etmesi önemlidir (9). Multipl skleroz tedavileri, çoklu yan etkileri ve izlem gereksinimleri nedeniyle hastaların yakından takip edilmesini ve hemşirelerin dikkatli bakımı ve yönetimini gerektirir. Örneğin, lenfositleri hedefleyen tedavileri alacak hastalar için lenfopeni, nötropeni ve enfeksiyonlar gibi yan etkiler nedeniyle terapi boyunca düzenli hematolojik izlem gerekmektedir (29). Ayrıca doz rejimindeki değişiklikler kardiyak izlemleri de gerekli kılmaktadır (30). Bu tarz yan etkileri izleme ve tedavi rejimini yönetmede kapsamlı bir MS sağlık ekibi üyelerine gereksinim vardır. Bu ekip içinde yer alan ve hastalara birebir bakım verici rolünü üstlenen hemşireler hem fiziksel hem de psikolojik olarak hastanın uygun bakımını sağlamalı ve her tedaviye özgü izleme ihtiyaçları hakkında bilgi sahibi olmalıdır (9).

Multipl sklerozlu hastaların ilaç tedavisinin yönetimi sadece klinik ile sınırlı kalmamaktadır. Hastaların evde bakım ortamında da ilaç rejimini sürdürmesi tedavinin yüksek uyum ile yönetilmesi açısından önemlidir (31). Bu uyumu desteklemede hemşirelerin önemli bir rolü vardır. Hemşireler tarafından verilen hasta eğitimi, evde bakımda hastanın tedaviye uyumunu olumlu yönde etkileyen bir girişimdir (31). Tedavinin başlangıcından itibaren verilen hasta eğitimi, devam eden süreçlerdeki eğitim ve izlemin (özellikle ilk altı aylık süreçte) tedaviye uyum için önemli olduğu bildirilmiştir (16,32). Verilen ilk eğitim, MS hastanın tedavisine nasıl devam edeceğini etkileyen kritik bir temas noktasıdır. Hastalarla bu temas noktasının merkezinde yer alan hemşireler; tedaviye ilişkin doğru enjeksiyon uygulamaları, olası yan etkilerin izlemi ve yönetimi, tedavi beklentilerini güçlendirme, acil durumların yönetimi (Örn; atak geçirme) gibi konular hakkında eğitim vererek ev ortamında da MS hastasının desteklenmesine yardımcı olmaktadır (9,31). Eğitimin yeterliliği her MS hastası için değişkenlik gösterebilir ve evde bakım desteğinin hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanması önemlidir. Hemşireler bireye özgü eğitim planlama, eğitim sürecinde MS hastasının uyumsuzluk nedenleri saptama ve buna uygun girişimleri uygulamada önemli sorumluluklar üstlenmektedir (31). Tedaviye uyumsuz olan hastalar en çok unutkanlık, ilaç tedavisini almaktan yorulmak gibi sorunlar yaşamaktadır (22,25). Hemşireler MS hastalarının tedavilerine devam etmeleri için motive etme ve ilaçlarını almalarını hatırlatacak yöntemler (Örn; telefon ile görüşme, mesaj, alarm kurma gibi) konusunda bireye özgü destek sağlamada önemli bir pozisyona sahiptir (33).

#### **Hastalık modifiye edici ilaç tedavisinin immün sistem üzerindeki etkisi**

Birçok MS terapisi, periferik immün hücreleri belirli bir dereceye kadar etkiler, ancak bu etkinin yönü ve büyüklüğü, etkinin sürekliliği dramatik bir şekilde değişmektedir (Tablo 2) (10,11). Çoğu MS tedavisi (Örn; İnterferon [IFN] formülasyonları, glatiramer asetat [GA], dimetil fumarat [DMF], teriflunomid ve daclizumab), periferik kan hücrelerinde azalmaya neden olabilmektedir (10). Lenfoid dokularda lenfosit sekestrasyonundan dolayı periferik lenfosit sayısının, bazal değerlerin yaklaşık %20-%30'una düşmesiyle, sirküler immün hücrelerde daha belirgin etkiler gözlenmektedir. Diğer tedavilerin (Örn; alemtuzumab, mitoksantron ve okrelizumab) etki mekanizmaları immün hücre tükenmesine dayanmaktadır ve periferik kan hücreleri sayımlarında güçlü azalmaya neden olmaktadır (10,34).

Tedavi kesildikten sonra immün hücre belirleyicilerinin tedavi öncesi seviyelere dönmesi için gereken süre tedavilere göre önemli ölçüde değişmektedir. IFN formülasyonları, GA, DMF, daclizumab, natalizumab ve fingolimod gibi bazı tedaviler için, tedaviyi durdurduktan birkaç ay sonra immün hücre repopülasyonu gerçekleşebilmektedir (10). Yine Alemtuzumab ile B hücreleri 6 ay içinde iyileşebilmekte ancak T hücre popülasyonlarının normal seviyelere dönmesi için yaklaşık 2-5 yıl gerekebilmektedir (35). Okrelizumab tedavisi ile ilgili olarak, mevcut veriler B hücreleri iyileşme zamanının yaklaşık 70 hafta olduğunu göstermektedir (36). Buradan da anlaşıldığı gibi tüketimi takiben immün hücre geri kazanımı karmaşıktır.

Hastalık modifiye edici ilaç tedavilerinin bağışıklık hücreleri üzerindeki etkilerini ve immün tükenmenin sonuçlarının anlaşılması MS sağlık ekibi için önemlidir çünkü bu etkiler tedavinin yan etki profilini ve izleme gerekliliklerini etkileyebilmekte ve bu nedenle de tedavi kararları ve sıralaması değişebilmektedir (10,37). Klinik çalışmalarda lenfopeninin gözlemlendiği tedaviler

## Derleme

(özellikle DMF, teriflunomid, fingolimod ve alemtuzumab), tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla tam kan sayımı testlerinin yapılmasını gerektirmektedir (10,37,38). Hastaların bu tedavilerinin kısa ve uzun vadeli etkilerini, tedavinin durdurulup başka bir tedavi seçeneği geçişinde ise bu etkilerin devam edebileceğini anlamaları önemlidir. Bu nedenle hemşireler hastalık modifiye edici ilaç tedavilerinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi hakkında bilgi sahibi olmalıdır (9,10).

Bir tedaviden diğerine geçiş yapan bir hastayı izlerken, ilacın ürün etiketinde belirtilen yönergelerle uyulması ve ayrıca hastayı etkileyebilecek kullandığı önceki ilaçların da dikkate alınması önemlidir. İmmünespresif ilaçların kullanımı, hastanın takiben kullandığı tedavi ile etkileşerek hastada daha fazla yan etki riski oluşturabilmektedir (10). Örneğin, daha önce mitoksantron kullanımı olan bir MS hastasında natalizumab kullanımı sonrası progresif multifokal lökoensefalopati (PML) görülme riski daha yüksektir ve ek manyetik rezonans görüntüleme (MRG) takibi gerekli olabilmektedir (39).

**Multipl sklerozlu hastanın izlemi ve takibi**

Hemşirelerin MS hastalarının izlemi ve tedavi yönetimindeki en önemli rollerinden biri, tedaviye uyumu teşvik etmeyi sağlamaktır. Hastaların tedaviye uyumu desteklemek için birçok farklı girişim kullanılabilir. Bu girişimler Tablo 3'de özetlenmiştir (40). RRMS hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada, ciddi yan etki riskinin ilaç tedavisi tercihini belirlemede ve rejimi takip etmede en büyük rolü oynadığı belirlenmiştir (41). Yine ülkemizde yapılan çalışmada MS hastalarının tedaviye uyumsuz olmalarını etkileyen en önemli nedenler arasında enjeksiyon ve ilaç yan etkileri bulunmuştur (25).

Hastaların her ilacın potansiyel yan etkilerini tam olarak anlamalarını sağlamak tedavi seçiminde kritik öneme sahiptir. Ayrıca hastalar herhangi bir ilaç için uzun süreli kullanımın olası etkilerini anlamalı, bazı uzun vadeli etkilerin şu anda hala bilinmediği konusunda bilgilendirilmelidir (37,38). Hastalığın tedavisinde onaylanmış ilaç tedavileri için spesifik izleme gerektiren ciddi yan etkiler mevcuttur (Tablo 4) ve çoğu tedavi ilk dozundan önce bazı izlemeler gerektirmektedir (10,37,38). Bazı hastalık modifiye edici tedaviler, son dozdan sonra aylar veya hatta yıllar süren izlem gerektirmekte ve bu durum hastaların uzun vadeli takip ve değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Hemşireler MS hastasının böyle bir durumla karşı karşıya kaldığında izleme gerekliliklerine uyma konusunda istekliliğe sahip olup olmadığını değerlendirerek diğer sağlık ekibine yardımcı olabilir (10,11).

Multipl skleroza özgü ilaç tedavileri hafiften şiddetliye birçok yan etkiye sahiptir ve bu durum hastanın ilaç uyumunu ve tedaviye bağlılığını etkileyebilmektedir (16). Buna ek olarak, bazı ilaç tedavilerinin hala güvenlik verilerinin eksik olması nedeniyle klinisyenlerin ve hastaların kullanımlarına dair olası etkilerini bilmeleri zorlaşmaktadır (42). Birçok durumda, yan etkileri yönetmek için stratejiler mevcuttur. Örneğin, IFN beta tedavileri nedeniyle grip benzeri semptomlar yaşayan hastaların semptomlarını iyileştirmek için analjezikler ve / veya antipiretikler kullanılabilir. Daclizumab için topikal ve / veya sistemik kortikosteroidlerin kullanımı ile deri reaksiyonlarını yönetmek mümkündür (43).

Tedavinin başlangıcında hemşireler hem yaygın hem de nadir advers olayların olasılığına dair beklentiler belirlemede MS hastasına yardımcı olmalıdır. Hemşireler, MS hastalarına ilaçlar ve diğer riskler hakkında eğitim vererek her ilaç tedavisine ait etki ve yan etkilerinin doğru bilgisini kazandırabilir (40,44). Hastaların beklentileri ve ilaç tedavisine uyumu artırmaya yardımcı olmak için farklı uygulama yolları (Örn; oral, intravenöz veya kendi kendine uygulanan enjeksiyon) ve ilaç tedavileri için doz rejimleri (Örn; günlük, aylık veya yıllık) MS sağlık ekibi tarafından belirlenebilir (10,11).

**Tablo 2. Hastalık Modifiye Edici Tedavilerin İmmün Sistem Üzerindeki Etkisi**

<b>Hastalık Modifiye Edici Tedaviler</b>	<b>İmmün hücre değişimi</b>	<b>Geri döndürülebilme</b>	<b>İzlem</b>
Glatiramer Acetate (GA) (Copaxone)	Periferik kan hücresi sayımında azalma	Bilinmiyor	Tam kan sayımı
Interferon (IFN) beta-1a (Rebif)	Periferik kan hücresi sayımında azalma	Bilinmiyor	Tam kan sayımı
Dimethyl Fumarate (DMF) (Tecfidera)	Periferik kan lenfositlerinde azalma	Lenfosit sayımları 4 hafta içinde artmış, ancak başlangıç seviyesine ulaşmamıştır.	Lenfosit sayımının dahil olduğu tam kan sayımı; tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan 6 ay sonra ve her 6-12 ayda bir
Teriflunomide (Aubagio)	Lökopeni ve trombositopeni	Bilinmiyor	Tedavi başlangıcında itibaren ve kemik iliği supresyonunu düşündüren bulguların ortaya çıkması ile; 6 ay içinde tam kan sayımı
Fingolimod (Gilenya)	Periferik kan lenfositlerinde ve nötrofilde azalma	1-2 ay	Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı; tedavi sırasında ve sonraki 2 ay boyunca enfeksiyon izlemi
Natalizumab (Tysabri)	Periferik kan hücresi sayımında artış	< 4 ay	Tam kan sayımı
Daclizumab (Zinbryta)	Periferik kan hücresi sayımlarında azalma (başlangıçtan <%10)	2-3 ay	Tam kan sayımı
Alemtuzumab (Lemtrada)	Periferik kan lenfositlerinde azalma, neredeyse tüm hastalarda lenfopeni	B hücreleri için yaklaşık 6 ay sonra, T hücreleri için > 12 ay sonra geri döner, ancak bu zamandaki taban seviyesine ulaşmaz.	Son dozdan sonra > 48 ay boyunca başlangıç öncesinde ve aylık diferansiyel tam kan sayımı
Mitoxantrone (Novantrone)	Çoğu periferik kan hücrelerinde azalma	Bilinmiyor	Tam kan sayımı, her tedaviden önce ve bırakıldıktan sonra
Ocrelizumab (Ocrevus)	Periferik kan lenfositlerinde azalma (özellikle B)	B hücresi replasmanı için yaklaşık 16 ay	Tam kan sayımı

Kaynak: Rommer ve arkadaşları, 2014; Gajofatto ve Benedetti, 2015; Roman ve Menning 2017.

**Tablo 3. Multipl Sklerozlu Hastaların Tedaviye Uyumunu Arttıran Girişimler**

<b>Tedaviye Uyumunu Etkileyen Etmenler</b>	<b>Olası Müdahaleler</b>
İlaç doz/dozlarını unutma	<ul style="list-style-type: none"><li>• İlaçla ilişkili özel gereksinimlere yönelik hasta yanıtını değerlendirme (Örn; enjeksiyon uygulayabilme, tıbbi izlem ihtiyacı)</li><li>• Bellek sorunları da dahil olmak üzere hastayı bilişsel olarak değerlendirme</li><li>• Tedavi sıklığını ve rejimin karmaşıklığını değerlendirme</li><li>• Telefon araması, kısa mesaj, alarm gibi hatırlatıcıları hastaya uygun olarak düzenleme</li><li>• Aile ve yakınlarını tedaviye dahil etme</li><li>• Daha az sayıda doz almasını gerektiren bir başka tedaviye geçme seçeneğini değerlendirme</li></ul>
Enjeksiyonlarla ilişkili grip benzeri semptomlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zaman içinde azalması muhtemel semptomlar da dahil olmak üzere beklenen semptomlar hakkında eğitim verme</li><li>• Doz titrasyonu kullanma (Örn; gerekli dozun %25'i ile başlama)</li><li>• İlaç zamanlarındaki değişimi göz önünde bulundurma (çoğu zaman semptomları hafifletmek için akşam enjeksiyonları uygulamak önerilir, IFN'lerin sabah uygulanması yararlıdır.)</li><li>• Tedavi öncesi ve sonrasında Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'den yararlanma</li><li>• Tedavi başlangıcında düşük doz oral steroidler kullanma</li><li>• Uyku düzenleyici ilaçlardan yararlanma</li><li>• Mümkünse tedavi dozunda azalmaya gitme</li></ul>
Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (Önleme)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enjeksiyon bölgelerini rotasyonlu olarak kullanma</li><li>• Enjeksiyonu oda sıcaklığına gelene kadar bekletme</li><li>• Enjeksiyon öncesinde bölgeyi alkol ile temizleme ve kurumasını bekleme</li><li>• Enjeksiyon öncesi ve sonrasında bölgenin sürtünmesinden kaçınma</li><li>• Topikal analjezikler kullanma</li><li>• İlaç şirketlerinin sağladığı enjeksiyon eğitiminden yararlanma</li><li>• Formülasyonu ve rejimi değerlendirme: oto enjektörleri ve oral tedavi seçeneklerini değerlendirme</li><li>• Enjeksiyon öncesi bölgeye bir dakika boyunca soğuk uygulama yapma</li><li>• Şişkinlik varsa azaltmak için bölgeye buz uygulama veya soğuk kompreslerden yararlanma</li></ul>
Enjeksiyonla ilgili korku veya endişe	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hastanın öz-yeterliliğini değerlendirme</li><li>• Hastanın ailesi ve diğer önemli kişilerden destek alma</li><li>• Motivasyon görüşme teknikleri uygulama</li><li>• Farkındalık eğitimi verme</li><li>• Daha kısa iğnelere geçme</li><li>• Oto enjektör kullanımına geçme</li></ul>
Enjeksiyon uygulamadan yorulmak	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yorgunluk için farkındalık eğitimi verme</li><li>• Tedavi sıklığı ve rejimin karmaşıklığını değerlendirme ve kolaylaştırma</li><li>• Daha az sıklıkta doz gerektiren bir ilaç tedavisine geçmeyi düşünme</li></ul>

Kaynak: Remington ve arkadaşları, 2013; Roman ve Menning 201

**Tablo 4. Multipl Skleroz Tedavisinde Onaylanmış İlaç Tedavileri için Spesifik İzleme Gerektiren Ciddi Yan Etkiler**

Hastalık Modifiye Edici Tedaviler	Yan Etkiler	İzlem	Süre
Glatiramer Acetate (GA) (Copaxone)	Enjeksiyon sonrası reaksiyonları: göğüs ağrısı, taşikardi, anksiyete, solunum problemleri; ciltte şişlik, kızarıklık, ürtiker ve / veya kaşıntı	Belirtilen postinjeksiyon reaksiyonlarını bildirmek için hastayı bu konuda bilgilendirme	Uygulama sonrasında veya tedaviye başladıktan 1 ay sonra gelişme riski
Interferon (IFN) beta-1a (Rebif)	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	Uygulamadan 2 saat sonra enjeksiyon bölgesini kontrol etme	Her uygulamadan 2 saat sonra
Dimethyl Fumarate (DMF) (Tecfidera)	Anafilaksi ve anjioödem	Hastalara semptomlar hakkında bilgi verme (nefes almakta zorluk, ürtiker, dilin / boğazın şişmesi)	Tedavi boyunca
	Lenfopeni	Lenfosit dahil olmak üzere tam kan sayımı	Tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan 6 ay sonra ve her 6-12 ayda bir
	Karaciğer hasarı	Serum aminotransferaz, alkalın fosfataz ve total bilirubin seviyelerini izleme	Tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca
	Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)	PML belirti ve bulguları yönünden hastayı izleme	Tedavi boyunca
Teriflunomide (Aubagio)	Ağır karaciğer hasarı	Serum transaminazları, bilirubin, karaciğer fonksiyon seviyelerini izleme	Tedavi başlangıcından 6. ay öncesine kadar ve daha sonra periyodik olarak
	Teratojenik etkiler / fetal ölüm riskinin artması	Hamilelik testi	Tedavi başlangıcından önce
	Kan basıncında yükselme	Kan basıncı kontrolü	Tedavi başlangıcından önce ve daha sonra periyodik olarak

Fingolimod (Gilenya)	Tedavi başlangıcında bradiaritmi ve atriyoventriküler bloklar	Elektrokardiyogram, saatlik nabız ve kan basıncı ölçümü	Tedavi başlangıcından önce ve ilk dozdan 6 saat sonra
	Ciddi karaciğer hasarı	Serum transaminaz ve bilirubin seviyeleri	Tedavi başlangıcından 6. ay öncesine kadar ve daha sonra periyodik olarak
	Kan basıncında yükselme	Kan basıncı kontrolü	Tedavi başlangıcından önce ve daha sonra periyodik olarak
	Bazal hücreli karsinom	Şüpheli cilt lezyonlarını kontrol etme	Tedavi boyunca
	Enfeksiyonlar	Varicella zoster virüsü antikor titresi ölçümü	Tedavi başlangıcından önce
Natalizumab (Tysabri)	Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)	PML belirti ve bulguları yönünden hastayı izleme	Tedavi boyunca
	Maküla ödemi	Maküla dahil olmak üzere fundusun incelenmesi	Tedaviye başlamadan önce, tedavi başlangıcından 3-4 ay sonra ve herhangi bir zamanda görme bozukluğu geliştiğinde
Natalizumab (Tysabri)	Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)	Manyetik rezonans görüntüleme	Tedavi başlangıcından önce ve en az yılda bir sonra
		Anti-JC virüs antikorları için kan testi	Tedavi başlangıcından önce ve tedavi sırasında her 6 ayda bir
		PML belirti ve bulguları yönünden hastayı izleme	Tedavi boyunca ve son dozdan 6 ay sonra
	Enfeksiyonlar	Enfeksiyon belirti ve bulguları yönünden hastayı izleme	Tedavi boyunca
	İnfüzyon reaksiyonları	Belirti ve bulgular yönünden hastayı izleme	İnfüzyondan 1-2 saat sonra
Daclizumab (Zinbryta)	Ağır karaciğer hasarı	Serum transaminazları ve bilirubin seviyeleri	Tedavi başlangıcından önce, tedavi sırasında aylık ve son dozdan 6 ay sonra
	Enfeksiyonlar	Yüksek riskli hastalarda tüberküloz testi	Tedavi başlangıcından önce
	Deri reaksiyonları ve lenfadenopatiler dahil immün aracılı bozukluklar	Hastayı belirti ve bulgular yönünden izleme	Tedavi boyunca



Alemtuzumab (Lemtrada)	Tiroid bozuklukları	Tiroid fonksiyon testleri	Tedavi başlangıcından önce, son infüzyondan sonraki 48. aydan itibaren her 3 ayda bir
	Tiroid kanseri	Tiroid kanseri belirtilerine yönelik tarama	Tedavi boyunca
	İmmün trombositopeni, glomerülopatiler ve diğer otoimmün sitopeniler	Tam kan sayımı, serum kreatinin ve idrar testi	Tedavi başlangıcından önce, son infüzyondan sonraki 48. aydan itibaren her 3 ayda bir
	Melanom	Ciltte belirti ve bulgularını izleme	Tedavi başlangıcından önce ve her yıl sonrasında
	Enfeksiyonlar	Human papiloma virus (HPV) taraması	Her yıl
Mitoxantrone (Novantrone)	Konjestif kalp yetmezliği	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)'i değerlendirme, elektrokardiyogram, fizik muayene ve kardiyak bulgu ve semptomların değerlendirilmesi	Tedavi başlangıcından ve her takip öncesi; Tedaviyi bıraktıktan sonra her yıl LVEF değerlendirmesi
Ocrelizumab (Ocrevus)	Teratojenik etkiler / fetal ölüm riski	Hamilelik testi	Tedavi başlangıcından önce
	İnfüzyon reaksiyonları	Belirti ve bulgular yönünden hastayı izleme	Her infüzyondan en az 1 saat sonra

Kaynak: Rommer ve arkadaşları, 2014; Gajofatto ve Benedetti, 2015; Sanchez ve Porter, 2015; Roman ve Menning 2017

### Sonuç

Multipl skleroz, sağlık profesyonellerinin bilgili ve şefkatli desteğini ve ekip anlayışını gerektiren karmaşık ve kronik bir hastalıktır. Hastalarının tedavisi ile ilgili olarak ortak karar verme modeline dayanarak alanda çalışan sağlık ekibi, hastalara tedavi seçenekleri konusunda danışmanlık yaparak ilaç tedavilerine yönelik başlangıçta ve sonraki olası etkilerini yönetmede destek sağlamalıdır. Bu ekipte yer alan hemşireler hastalığa ve tedavisine yönelik eğitim ve hastanın klinik dışında da izlemi yoluyla MS hastalarının hastalıklarının yönetme ve tedaviye uyum sağlamalarında önemli bir role sahiptir. Hastaların uzun süreli izlemi ve uyum ihtiyaçları göz önünde bulundurulduğunda, onlara birebir bakım veren hemşirelerin sahip olduğu yer tartışılmazdır ve bu yerin MS tedavisinin başarılı olmasında etkisi büyüktür.

### Kaynaklar

1. Higuera L, Carlin CS, Anderson S. Adherence to disease- modifying therapies for multiple sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22(12):1394Y1401.2.
2. Disanto G, Berlanga AJ, Handel AE, Para AE, Burrell AM, Fries A et. al. Heterogeneity in multiple sclerosis: scratching the surface of a complex disease. *Autoimmune Diseases* 2011;932351:1-12.
3. Bandari DS, Sternaman D, Chan D, Prostko CR, Sapir T. Evaluating risks, costs, and benefits of new and emerging therapies to optimize outcomes in multiple sclerosis. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2012;18(9):1-17.
4. Wiese MD, Suppiah V, O'Doherty C. Metabolic and safety issues for multiple sclerosis pharmacotherapy--opportunities for personalised medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(8):1145-1159.
5. Morgante L, Lowden D, Larocca T. Decision making in multiple sclerosis: theory to practice. *International Journal of MS Care* 2006;8(4):113-120.
6. Heesen C, Köpke S, Richter T, Kasper J. Shared decision making and self-management in multiple sclerosis--a consequence of evidence. *J Neurol* 2007;254(Suppl 2):116-121.
7. Heesen C, Kleiter I, Meuth SG, Krämer J, Kasper J, Köpke S et. al. Benefit-risk perception of natalizumab therapy in neurologists and a large cohort of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2017;15(376):181-190.
8. Kraetschmer N, Sharpe N, Urowitz S, Deber RB. How does trust affect patient preferences for participation in decision-making?. *Health Expect* 2004;7(4):317-326.
9. Burke T, Dishon S, McEwan L, Smrka J. The evolving role of the multiple sclerosis nurse: an international perspective. *International Journal of MS Care* 2011;13(3):105-112.
10. Roman C, Menning K. Treatment and disease management of multiple sclerosis patients: A review for nurse practitioners. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017;29(10):629-638.
11. Sanchez MAR, Porter B. The role of the MS clinical nurse specialist in the management of disease-modifying drugs. *British Journal of Neuroscience Nursing* 2015;11(6):273-278.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278-286.
13. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(3):314-324.
14. Kaunzner UW, Kumar G, Askin G, Gauthier SA, Nealon NN, Vartanian T et al. A study of patients with aggressive multiple sclerosis at disease onset. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1907-1912.
15. Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(5):460-469.
16. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18(1):69-77.
17. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370(9585):389-397.
18. Revel M. Interferon-beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003;100(1):49-62.
19. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9700):1503-1511.
20. Embrey N. Multiple sclerosis: managing a complex neurological disease. *Nurs Stand* 2014;29(11):49-58.
21. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008;59(3-4):131-135.
22. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol* 2009;256(4):568-576.
23. Hansen K, Schüssel K, Kieble M, Werning J, Schulz M, Friis R, Pöhlau D et al. Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2015;10(7):e0133279.
24. McKay KA, Tremlett H, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Fiast K et al. Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. *Mult Scler* 2017;23(4):588-596.
25. Erbay Ö, Usta Yeşilbalkan Ö, Yüceyar N. Factors affecting the adherence to disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2018;50(5):291-297.
26. Kołtuniuk A, Rosińczuk J. Adherence to disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:1557-1566.

27. Ožura A, Kovač L, Segal S. Adherence to disease-modifying therapies and attitudes regarding disease in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(Suppl 1):S6-11.
28. Di Battista G, Bertolotto A, Gasperini C, Ghezzi A, Maimone D, Solaro C. Multiple sclerosis state of the art (SMART): A qualitative and quantitative analysis of therapy's adherence, hospital reliability's perception, and services provided quality. *Mult Scler Int* 2014;2014:752318.
29. Costello K, Sipe JC. Cladribine tablets' potential in multiple: sclerosis treatment. *J Neurosci Nurs* 2008;40(5):275-280.
30. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401.
31. Roper Knowles M. Homecare support to improve adherence in multiple sclerosis. *British Journal of Neuroscience Nursing* 2013;7(5):655-659.
32. Steinberg S, Faris R, Chang C, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis a non-experimental, retrospective, cohort study *Clin Drug Investig* 2010;30(2):89-100.
33. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J* 2011;26(3):155-159.
34. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378(9805):1779-1787.
35. Bittner S, Wiendl H. Neuroimmunotherapies targeting t cells: from pathophysiology to therapeutic applications. *Neurotherapeutics* 2016;13(1):4-19.
36. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418773025.
37. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop?. *World J Clin Cases*. 2015;3(7):545-555.
38. Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):397-407.
39. Singer BA. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(9):327-336.
40. Remington G, Rodriguez Y, Logan D, Williamson C, Treadaway K. Facilitating medication adherence in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2013;15(1):36-45.
41. Wilson L, Loucks A, Bui C, Gipson G, Zhong L, Schwartzburg A et al. Patient centered decision making: use of conjoint analysis to determine risk-benefit trade-offs for preference sensitive treatment choices. *J Neurol Sci* 2014;344(1-2):80-87.
42. Subei AM, Ontaneda D. Risk mitigation strategies for adverse reactions associated with the disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015;29(9):759-771.
43. Krueger JG, Kircik L, Hougeir F, Friedman A, You X, Lucas N et al. Cutaneous adverse events in the randomized, double-blind, active-comparator DECIDE study of daclizumab high-yield process versus intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Ther* 2016;33(7):1231-1245.
44. Clanet MC, Wolinsky JS, Ashton RJ, Hartung HP, Reingold SC. Risk evaluation and monitoring in multiple sclerosis therapeutics. *Mult Scler* 2014;20(10):1306-1311.