

Povezanost simptoma depresije s adherencijom u bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom A i B na profilaktičkoj terapiji

Bago, Martina

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:950816>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Martina Bago

**POVEZANOST SIMPTOMA DEPRESIJE S
ADHERENCIJOM U BOLESNIKA S
UMJERENOM ILI TEŠKOM HEMOFILIJOM
A I B NA PROFILAKTIČNOJ TERAPIJI**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2021.



Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Martina Bago

**POVEZANOST SIMPTOMA DEPRESIJE S
ADHERENCIJOM U BOLESNIKA S
UMJERENOM ILI TEŠKOM HEMOFILIJOM
A I B NA PROFILAKTIČNOJ TERAPIJI**

DOKTORSKI RAD

Mentori:

prof. dr. sc. Silva Zupančić Šalek

prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Zagreb, 2021.



Sveučilište u Zagrebu

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Martina Bago

**ASSOCIATION OF SYMPTOMS OF
DEPRESSION WITH ADHERENCE IN
PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE
HAEMOPHILIA
A AND B RECEIVING PROPHYLACTIC
TREATMENT**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisors:

Prof. Silva Zupančić Šalek, PhD

Prof. Vesna Bačić Vrca, PhD

Zagreb, 2021

Rad je predan na ocjenu Fakultetskome vijeću Farmaceutsko-biokemijskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskoga stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija.

Rad je izrađen u Centru za hemofiliju i trombofiliju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb te u Centru za hemofiliju Kliničkoga zavoda za hematologiju Sveučilišnoga kliničkog centra Ljubljana.

Zahvaljujem mentoricama prof. dr. sc. Silvi Zupančič Šalek i prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca na mentorskome vodstvu, savjetima i podršci prilikom izrade doktorskoga rada.

Prof. dr. sc. Ireni Preložnik Zupan i Barbari Faganel Kotnik zahvaljujem na pomoći pri provođenju istraživanja u UKC Ljubljana.

Medicinskim sestrama Nevenki Parać i Tini Sobotič zahvaljujem na pomoći pri uključivanju ispitanika u istraživanje.

Zahvaljujem ispitanicima koji su sudjelovali u ovom istraživanju.

Hvala Ani što mi je približila svijet statistike, savjetovala me i cijelo me vrijeme poticala u mojem istraživačkom radu.

Hvala Bianci na lekturi priloga na engleskome jeziku.

Hvala Virni na lektoriranju disertacije.

Hvala Ivani na podršci i pomoći.

Hvala Luciji što je dijelila sa mnom svoja iskustva i pomogla mi svojim savjetima.

Hvala Carmen i Darinku na podršci i Petri na pomoći kad mi je bila potrebna.

Hvala mojim roditeljima Merici i Martinu što su uvijek tu za mene i bratu Mislavu na savjetima prilikom izrade disertacije.

Najveće hvala mojem suprugu Marku i kćerima Maji, Ani i Ivi, koji su moja najveća radost i sreća. Zahvaljujem im na strpljenju i podršci.

SAŽETAK

Hemofilija je rijetka nasljedna bolest poremećaja zgrušavanja krvi koja se klinički manifestira spontanim, prekomjernim i ponavljajućim krvarenjima najčešće u zglobove i mišiće. Uzrokovana je manjkom faktora zgrušavanja VIII (hemofilija A) ili IX (hemofilija B). Ključan čimbenik uspješnoga liječenja jest adherencija bolesnika. Postoje tri skupine čimbenika koji utječu na adherenciju: čimbenici vezani za bolesnika, čimbenici vezani za liječnika i čimbenici vezani za zdravstveni sustav. Čimbenici vezani za bolesnika dijele se na sociodemografske čimbenike, kliničke čimbenike i psihološke čimbenike. Prisutnost simptoma depresije također može utjecati na adherenciju.

Cilj ovoga istraživanja jest ispitati povezanost simptoma depresije s adherencijom u bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom koji su na profilaktičnoj terapiji, neovisno o različitim sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima. U istraživanje je uključeno 82 odrasla ispitanika s umjerenom ili teškom hemofilijom A ili B na profilaktičnoj terapiji. Istraživanje je provedeno u Centru za hemofiliju i trombofiliju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb te u Centru za hemofiliju Kliničkog zavoda za hematologiju Sveučilišnog kliničkog centra Ljubljana.

Sociodemografski podaci prikupljeni su putem upitnika, klinički podaci preuzeti su iz medicinskog kartona, adherencija se određivala pomoću VERITAS-Pro instrumenta, psihološki čimbenici pomoću SF-36v2 upitnika zdravstvenog statusa, a simptomi depresije pomoću Beckovog inventara depresije – drugo izdanje.

Neadherentno je bilo 14 (17 %) ispitanika. Ukupno je 11 (14 %) ispitanika na Beckovom inventaru depresije – drugo izdanje imalo rezultat 12 ili više, što je prema hrvatskoj standardizaciji granični rezultat za blagu depresiju. Simptomi depresije predviđali su VERITAS-Pro ukupan rezultat i rezultat na podskali *pamćenje* uz kontrolu sociodemografskih čimbenika.

Provedeno istraživanje pruža vrijedne informacije o adherenciji prema profilaktičnom liječenju u hemofiliji kod bolesnika iz Hrvatske i Slovenije, kao i o brojnim čimbenicima te adherencije. Primjenom validirane mjere za ispitivanje simptoma depresije dobivena je niža učestalost simptoma depresije nego u prethodnim istraživanjima koja nisu koristila validiranu mjeru, ali su se simptomi depresije svejedno pokazali važnim prediktorom adherencije.

Ključne riječi: hemofilija, adherencija, profilaksa, simptomi depresije

SUMMARY

Introduction. Haemophilia is a rare inherited bleeding disorder caused by the deficiency of the clotting factor VIII (haemophilia A) or IX (haemophilia B). As haemophilia is an X-linked recessive condition it occurs almost only in males. Clinical manifestations of haemophilia are spontaneous, excessive and recurring bleedings mostly in joints and muscles. Repeated bleeding in the same joint may lead to irreversible joint changes and haemophilic arthropathy. Haemophilic arthropathy limits patient mobility, it may cause disability and it significantly decreases health related quality of life (HRQoL). According to the plasma level of clotting factors VIII and IX, haemophilia is classified as severe, moderate or mild haemophilia.

There is currently no cure for haemophilia. Patients with haemophilia are treated with intravenous infusions of factor VIII concentrates or factor IX concentrates. The primary aim of haemophilia care is to prevent and treat bleeding in order to minimize bleeding complications. There are two factor replacement protocols: prophylaxis and on-demand treatment. Prophylaxis is a regular administration of clotting factor concentrate (two or three times a week) with the goal of preventing bleeding episodes. In on-demand treatment patients administer clotting factor concentrate for acute bleeding episodes or in a situation with increased risk of bleeding (eg, tooth extraction or surgery). Patients self-administer clotting factor concentrate at home.

Adherence to medication is the key factor for successful treatment. There are three groups of factors that affect adherence: patient related factors, physician related factors and healthcare related factors. Patient related factors are divided into sociodemographic factors, clinical factors and psychological factors. Depressive symptoms may also have an impact on adherence.

The aim of this study was to investigate the association of symptoms of depression with adherence to prophylactic therapy independent of various sociodemographic, psychosocial and clinical characteristics of patients with moderate or severe haemophilia.

Subjects and Methods. A total of 82 patients with haemophilia A or B, aged 18 or older who were currently using prophylactic treatment were included in the study. The study was conducted in the National Haemophilia Centre at University Hospital Centre Zagreb, Croatia and in the National Haemophilia Centre at University Medical Centre Ljubljana, Slovenia. Median age of participants was 45 years (range 18-73 years). Sociodemographic data were collected using a questionnaire, clinical data were obtained from the medical records,

adherence was assessed with VERITAS-Pro, psychosocial characteristics with SF-36v2 and depressive symptoms with BDI-II.

Results. In general, participants in this study were adherent, with only 14 (17%) participants with score above 57 points, the cut-off score for nonadherence. Incidence of depressive symptoms was low in this study, with 9 (11%) participants with scores of 14 or more, which is, according to US standardization, the cut-off score for mild depression, and 11 (14%) participants with scores of 12 or more which is, according to Croatian standardization, the cut-off score for mild depression, respectively. Older participants who live alone, are retired, have lower income, hepatitis C, were hospitalized in the previous six months and receive higher monthly factor concentrate doses and have lower HRQoL were the ones with more depressive symptoms. The association of symptoms of depression with adherence to prophylactic therapy independent of various sociodemographic, psychosocial and clinical characteristics was examined with four regression analyses for VERITAS-Pro Total Score and all subscale scores. The first one included sociodemographic variables and depressive symptoms, the second one clinical variables and depressive symptoms, the third one SF-36v2 profile scores and depressive symptoms and the fourth one SF-36v2 domain scores and depressive symptoms. Adherence was significantly predicted with regression models including sociodemographic variables and depressive symptoms, and clinical variables and depressive symptoms explaining between 12% and 19% of individual differences in adherence. Depressive symptoms were a significant predictor of VERITAS-Pro Total Score and VERITAS-Pro subscale Remember after controlling for sociodemographic variables.

Conclusion. This study provides valuable information about adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia from Croatia and Slovenia, as well as information about various factors that have an impact on adherence. In this study the validated instrument for measuring depressive symptoms was used and the prevalence of depressive symptoms was lower than in the previous studies that have not used validated instruments. Although the prevalence of depressive symptoms was lower, they were still an important predictor of adherence. This finding may be of importance to all experts that work with patients with haemophilia and it shows that detecting depressive symptoms is useful because it may affect haemophilia treatment and quality of life of patients with haemophilia.

Keywords: haemophilia, adherence, prophylaxis, depressive symptoms

KRATICE:

BDI	Beckov inventar depresije (engl. <i>Beck Depression Inventory</i>)
BDI-II	Beckov inventar depresije – drugo izdanje (engl. <i>Beck Depression Inventory II</i>)
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>Body Mass Index</i>)
BP	tjelesni bolovi (engl. <i>Bodily Pain</i>)
DSM-IV	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje – četvrto izdanje
GH	opće zdravlje (engl. <i>General Health</i>)
IJ	internacionalne jedinice
ITI	terapija imunosne tolerancije (engl. <i>Immune Tolerance Therapy</i>)
M	aritmetička sredina
MCS	profil psihičkog zdravlja (engl. <i>Mental Component Summary Measure</i>)
Md	medijan
MH	psihičko zdravlje (engl. <i>Mental Health</i>)
ml	mililitar
Mo	mod
PCS	profil fizičkog zdravlja (engl. <i>Physical Component Summary Measure</i>)
PF	fizičko funkcioniranje (engl. <i>Physical Functioning</i>)
RE	ograničenja zbog emocionalnih problema (engl. <i>Role-Emotional</i>)
RP	ograničenja zbog fizičkog zdravlja (engl. <i>Role-Physical</i>)
SD	standardna devijacija

SF	socijalno funkcioniranje (engl. <i>Social Functioning</i>)
SF-36	SF-36 upitnik zdravstvenog statusa (engl. <i>The SF-36® Health Survey</i>)
SF-36v2	SF-36v2 upitnik zdravstvenog statusa (engl. <i>The SF-36v2® Health Survey</i>)
VAS	vizualno-analogni skala (engl. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VERITAS-PRN	validirana ljestvica adhezije za liječenje po potrebi (engl. <i>Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale – PRN</i>)
VERITAS-Pro	validirana ljestvica adhezije s profilaktičnim terapijskim režimom (engl. <i>Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale-Prophylaxis</i>)
VIF	faktor inflacije varijance (engl. <i>Variance Inflation Factor</i>)
VT	vitalnost (engl. <i>Vitality</i>)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i>)

1	UVOD	1
1.1	HEMOFILIJA	1
1.1.1	Povijest hemofilije	1
1.1.2	Klinička manifestacija hemofilije	3
1.1.3	Klasifikacija hemofilija	3
1.1.4	Liječenje hemofilije	3
1.2	ADHERENCIJA	6
1.2.1	Mjerenje adhezencije	7
1.3	ADHERENCIJA NA PROFILAKSU U HEMOFILJI	9
1.3.1	Sociodemografski čimbenici adhezencije u hemofiliji	12
1.3.2	Klinički čimbenici adhezencije u hemofiliji	12
1.3.3	Psihološki čimbenici adhezencije u hemofiliji	13
1.3.4	HRQoL u hemofiliji	16
1.3.5	Adhezencija i HRQoL u hemofiliji	19
1.4	SIMPTOMI DEPRESIJE I HEMOFILJA	20
2	HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	24
3	ISPITANICI I METODE	25
3.1	ISPITANICI	25
3.1.1	Kriteriji za uključivanje	25
3.1.2	Kriteriji za neuključivanje	25
3.1.3	Kriteriji za isključivanje	25
3.2	INSTRUMENTI	26
3.2.1	Sociodemografski podaci	26
3.2.2	Klinički podaci	27
3.2.3	VERITAS-Pro	27
3.2.4	SF-36v2	28
3.2.5	Beckov inventar depresije – drugo izdanje	29
3.3	VELIČINA UZORKA	29
3.4	STATISTIČKA ANALIZA	30
4	REZULTATI	31
4.1	PRELIMINARNE ANALIZE	31

4.2	UČESTALOST PRISUTNOSTI SIMPTOMA DEPRESIJE U BOLESNIKA S UMJERENOM ILI TEŠKOM HEMOFILIJOM NA PROFILAKTIČNOJ TERAPIJI	44
4.3	POVEZANOST SIMPTOMA DEPRESIJE SA SOCIODEMOGRAFSKIM, PSIHOLOŠKIM I KLINIČKIM ČIMBENICIMA.....	44
4.4	POVEZANOST SIMPTOMA DEPRESIJE, SOCIODEMOGRAFSKIH, PSIHOLOŠKIH I KLINIČKIH ČIMBENIKA S ADHERENCIJOM	45
4.5	POVEZANOST TEŽINE SIMPTOMA DEPRESIJE S ADHERENCIJOM NA PROFILAKTIČNU TERAPIJU ZA HEMOFILIJU NEOVISNO O SOCIODEMOGRAFSKIM, PSIHOLOŠKIM I KLINIČKIM ČIMBENICIMA	48
5	RASPRAVA.....	51
5.1	UČESTALOST PRISUTNOSTI SIMPTOMA DEPRESIJE.....	51
5.2	POVEZANOST SIMPTOMA DEPRESIJE S DRUGIM ČIMBENICIMA	52
5.3	ADHERENCIJA I ČIMBENICI ADHERENCIJE	52
5.4	OGRANIČENJA I DOPRINOS ISTRAŽIVANJA	56
6	ZAKLJUČAK.....	58
7	LITERATURA	59
8	ŽIVOTOPIS.....	69
9	PRILOZI.....	72

1 UVOD

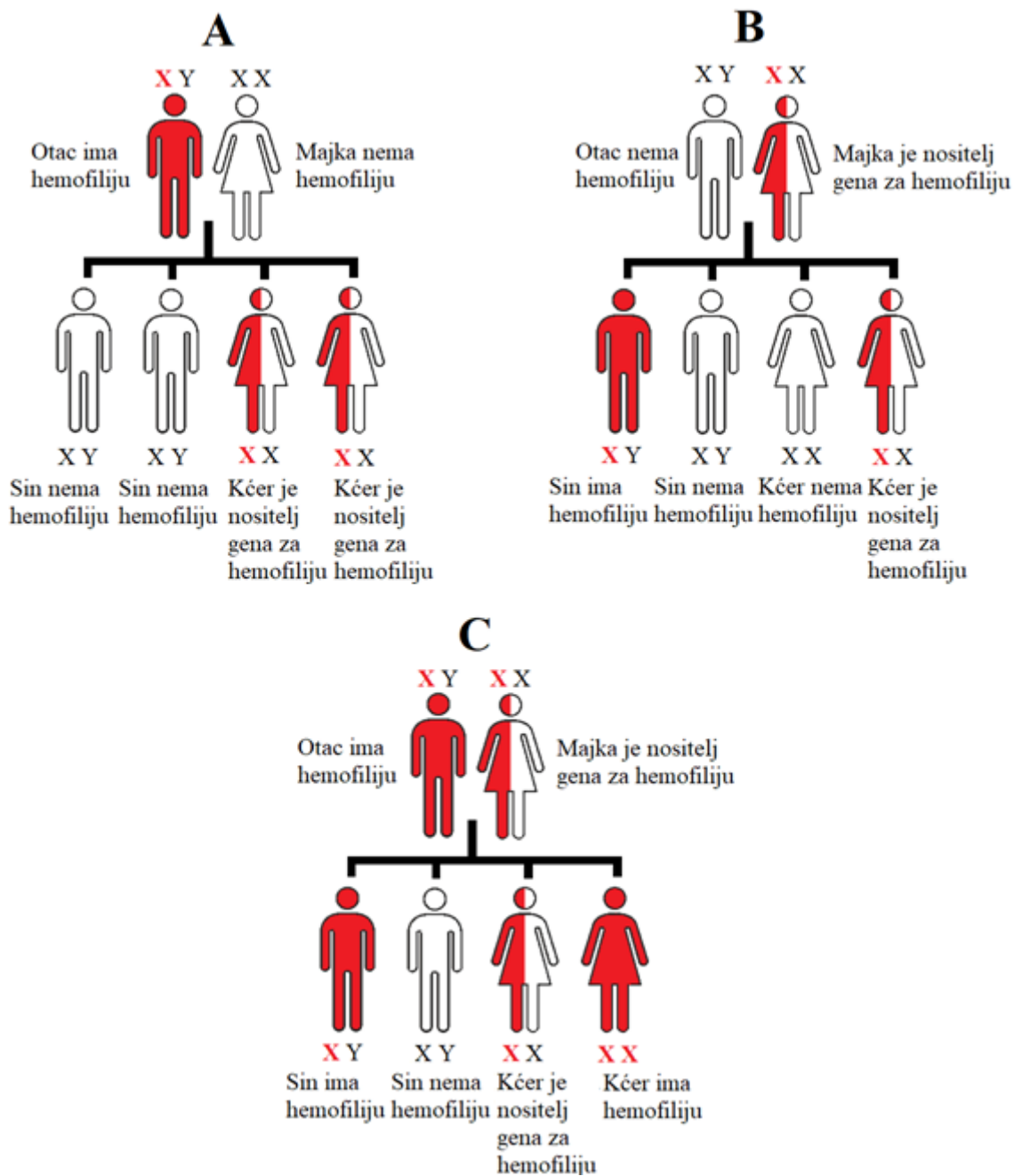
1.1 Hemofilija

Hemofilija je rijetka nasljedna bolest poremećaja zgrušavanja krvi. Uzrokovana je manjkom faktora zgrušavanja VIII (hemofilija A) ili IX (hemofilija B). Budući da se prenosi putem X kromosoma, od hemofilije obolijevaju gotovo isključivo osobe muškoga spola (Slike 1.A i 1.B). Ukoliko muškarac s hemofilijom i zdrava žena imaju potomstvo, sve njihove kćeri bit će nositeljice gena za hemofiliju, odnosno prenositeljice bolesti, dok će svi sinovi biti zdravi. Ukoliko zdrav muškarac i žena nositeljica gena za hemofiliju imaju potomstvo, sinovi će u 50 % slučajeva imati hemofiliju, a kćeri će u 50 % slučajeva biti prenositeljice bolesti. U vrlo rijetkim slučajevima može se dogoditi da oboli kći – kada otac ima hemofiliju, a majka je nositeljica gena za hemofiliju (Slika 1. C).

Incidencija hemofilije A je 1 na 5000 muške novorođenčadi (1), a hemofilije B 1 na 30 000 muške novorođenčadi (2). Hemofilija B naziva se još i Christmasova bolest – prema Stephenu Christmasu, prvom bolesniku kojem je dijagnosticirana 1952. godine.

1.1.1 Povijest hemofilije

Prvi zapisi o poremećajima krvarenja koji bi se mogli odnositi na hemofiliju datiraju iz 2. st. pr. Kr. Pronađeni su u Babilonskom Talmudu, gdje stoji da žena koja je izgubila prva dva sina nakon obrezivanja nema obvezu obrezati trećeg (3, 4). Arapski liječnik Abu Qasim Khalaf Ibn Abbas Al Zahrawi, poznatiji pod imenom Albucasis ili Zahravius, u 10. je stoljeću opisao muškarce iz jednog sela koji su umirali od krvarenja nakon manjih ozljeda (5,6). Majmonid je u 12. st. primijenio pravila židovskog rabina iz Babilonskog Talmuda na sinove od žene koja se dvaput udavala (5). Prvi suvremeni opis hemofilije iz 1803. godine dao je liječnik John Conrad Otto, koji je opisao nasljedni poremećaj krvarenja u nekoliko obitelji u kojima su obolijevali samo muški članovi, a prenosile su ga ženske članice obitelji, koje nisu obolijevale (7). Prema Schrammu i suradnicima (8), naziv 'hemofilija' prvi put spominju 1928. godine liječnik Johann Lukas Schönlein i njegov student Friedrich Hopff, koji je opisuje u svojoj disertaciji pod naslovom „O hemofiliji ili nasljednoj predispoziciji za fatalna krvarenja” (njem. *Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen*).



Slika 1. Nasljeđivanje hemofilije

Prva istraživanja o obiteljskim stablima vezano za hemofiliju proveli su Hay 1813. godine, Osler 1885. godine i Pratt 1908. godine (5).

Hemofilija se zove i *kraljevska bolest* jer je nekoliko članova europskih kraljevskih obitelji bolovalo od nje. Engleska kraljica Viktorija (1837. – 1901.) bila je prenositeljica hemofilije te ju je prenijela na sina Leopolda, koji je imao česta krvarenja te je umro u dobi od 31 godine od cerebralnog krvarenja nakon pada. Kraljičine kćeri Alice i Beatrice prenijele su bolest u

kraljevske obitelji u Njemačkoj, Španjolskoj i Rusiji. Najpoznatiji član kraljevske obitelji koji je obolio od hemofilije je carević Nikolaj, sin ruskog cara Nikole II i Aleksandre Fjodorovne. Hemofilija se širila kraljevskim obiteljima tri generacije nakon kraljice Viktorije i zatim je nestala (9). Danas je poznato da su članovi europskih kraljevskih obitelji bolovali od hemofilije B (10).

1.1.2 Klinička manifestacija hemofilije

Hemofilija A i hemofilija B klinički se ne razlikuju. Hemofilija se klinički manifestira spontanim, prekomjernim, ponavljajućim krvarenjima u zglobove, mišiće, meka tkiva i središnji živčani sustav, gdje krvarenja mogu biti smrtonosna. Krvarenja se u hemofiliji najčešće manifestiraju krajem prve godine djetetova života, kada ono počinje hodati i istraživati svoju okolinu. Više od 90 % krvarenja javlja se u muskuloskeletalnom sustavu, od čega se 80 % krvarenja javlja u koljenima, laktovima i gležnjevima (11). Ponavljajuća krvarenja u isti zglob dovode do kroničnih ireverzibilnih promjena zgloba te posljedično do hemofilične artropatije. Zglobovi u kojima se događaju takva ponavljajuća krvarenja nazivaju se ciljnim zglobovima. Hemofilična artropatija ograničava bolesnikovu pokretljivost, može dovesti do invalidnosti te značajno smanjuje kvalitetu bolesnikova života.

1.1.3 Klasifikacija hemofilija

Prema aktivnosti faktora koji manjka u plazmi, hemofilija se klasificira kao teška, umjerenjena ili blaga (12). U teškoj hemofiliji aktivnost faktora VIII ili IX manja je od 0,01 KIJ/L. Bolesnici s teškim oblikom hemofilije imaju česta spontana krvarenja pretežno u zglobove i mišiće. U umjerenjenoj hemofiliji aktivnost faktora VIII ili IX kreće se između 0,01 i 0,05 KIJ/L. Bolesnici s umjerenim oblikom hemofilije imaju povremena spontana krvarenja te jaka krvarenja nakon manje traume ili kirurškog zahvata. U blagoj hemofiliji aktivnost faktora VIII ili IX kreće se između 0,05 i 0,40 KIJ/L, Spontana krvarenja su rijetka, a teška krvarenja javljaju se nakon veće traume ili kirurškog zahvata.

1.1.4 Liječenje hemofilije

Hemofilija se ne može izliječiti. Primarni cilj liječenja hemofilije prevencija je krvarenja te rano liječenje akutnih krvarenja ne bi li se minimalizirale komplikacije krvarenja (13). Akutno krvarenje potrebno je liječiti što je prije moguće, najbolje unutar dva sata od početka krvarenja (13). Pri liječenju hemofilije koriste se koncentracije faktora zgrušavanja VIII odnosno IX. Za liječenje blage i umjerenjene hemofilije koristi se dezmopresin.

Na početku 20. stoljeća nisu postojale banke krvi te su bolesnici s hemofilijom kojima je bila potrebna transfuzija obično primali svježu krv od članova obitelji. Očekivana životna dob bolesnika s hemofilijom bila je 13 godina, a do 1960-ih očekivana životna dob bolesnika s teškim oblikom hemofilije bila je niža od 20 godina (9). U šezdesetim godinama prošlog stoljeća pojavila se terapija za oboljele od hemofilije. Naime, u ranim šezdesetima prošlog stoljeća otkriven je krioprecipitat (14), a u kasnim šezdesetima i na prelasku u sedamdesete razvijeni su koncentri faktora zgrušavanja dobiveni iz svježe smrznute plazme (15). Zatim je u prvoj polovici osamdesetih godina otkriveno da svježe smrznuta plazma može biti kontaminirana virusom HIV-a i hepatitisa C, što je potaknulo poboljšanje nadzora nad prisutnošću patogena, bolju inaktivaciju virusa i razvoj rekombinantnih faktora zgrušavanja (16, 17). Hepatitis C glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta bolesnika s hemofilijom koji su primali koncentrate faktora prije nego što su sredinom osamdesetih godina postali dostupni faktori u kojima su virusi inaktivirani (17). U Hrvatskoj i Sloveniji jako je malen broj bolesnika bio zaražen HIV-om. S druge strane, istraživanje provedeno u Hrvatskoj u razdoblju između 1993. i 1999. godine pokazalo je da je 76 % testiranih bolesnika s hemofilijom bilo pozitivno na antiHCV antitijela (18), dok je istraživanje iz 2016. i 2017. godine, provedeno u 30 europskih država na temelju nacionalnih podataka, pokazalo da je u Sloveniji preminulo čak 22 % oboljelih od hemofilije koji su bili zaraženi hepatitisom C (19).

Danas se koncentri faktora dobivaju iz ljudske plazme uz virusnu inaktivaciju ili rekombinantnim tehnikama. Prednost rekombinantnih faktora u tome je što su sigurniji kada je riječ o prijenosu infekcija. Rizik prijenosa priona putem plazme jest prisutan jer još ne postoje testovi probiranja za varijantu Creutzfeld-Jakobove bolesti, kao ni način inaktivacije priona tijekom proizvodnje plazmatskih koncentrata zgrušavanja (13). Postupak proizvodnje rekombinantnih faktora poskupljuje cijenu lijeka, pa su rekombinantni koncentri faktora skuplji od plazmatskih koncentrata faktora zgrušavanja.

Postoje dva načina primjene koncentrata faktora zgrušavanja: profilaktično ili prema potrebi (engl. *on demand*). Profilaktično se koncentrat faktora zgrušavanja primjenjuje u pravilnim intervalima (dva do tri puta tjedno) s ciljem sprječavanja krvarenja. Postoje i koncentri faktora zgrušavanja s produljenim djelovanjem koji se doziraju rjeđe. Primarna profilaksa počinje prije osteohondralnog oštećenja zglobova dokazanog kliničkim pregledom ili radiološki, te prije drugog krvarenja u veliki zglob u dobi prije treće godine života. Sekundarna profilaksa počinje nakon dva ili više krvarenja u velike zglobove (gležnjevi, koljena, kukovi, laktovi i ramena), ali prije oštećenja zglobova dokazanoga kliničkim

pregledom ili radiološki. Tercijarna profilaksa počinje nakon nastaloga oštećenja zglobova dokazanoga kliničkim pregledom ili radiološki. Intermitentna profilaksa primjenjuje se radi sprečavanja krvarenja, ali ne dulje od 45 tjedana u godini (13). Bolesnici koji se liječe prema potrebi primaju faktore zgrušavanja u slučaju krvarenja ili u situaciji povećanog rizika krvarenja (npr. vađenje zuba ili operativni zahvat). Profilaksa sprječava krvarenje te je učinkovita u sprječavanju oštećenja zglobova (20, 21).

Kućna terapija znatno je unaprijedila liječenje hemofilije jer omogućuje rano liječenje akutnog krvarenja s obzirom na to da je koncentrat faktora zgrušavanja odmah dostupan. Djeci faktore daju roditelji ili skrbnici. Prije provođenja kućne terapije bolesnici i roditelji/skrbnici educiraju se prepoznati krvarenje i komplikacije, izračunati dozu, pravilno čuvati i pripremiti lijek, poznavati pravila asepse, svladati venepunkciju ili pristup centralnom venskom kateteru te pravilno skladištiti i ukloniti igle (13). Bolesnici vode dnevnik u koje upisuju podatke o uzetim dozama koncentrata faktora zgrušavanja (datum primjene, primijenjena doza i serijski broj faktora).

U današnje vrijeme, kada se koncentri faktora zgrušavanja podvrgavaju virusnoj inaktivaciji, glavna komplikacija u liječenju hemofilije razvoj je inhibitora (antitijela) na faktore zgrušavanja (13). Naime, imunološki sustav ne prepoznaje koncentrate faktora zgrušavanja, već ih percipira kao strano tijelo. Inhibitori su obično IgG4 protutijela, koja neutraliziraju djelovanje koncentrata faktora zgrušavanja (22). Inhibitore razvije oko 30 % bolesnika s teškom hemofilijom A, 5 % bolesnika s blagom i umjerenom hemofilijom A te 3 % bolesnika s hemofilijom B (23). U liječenju bolesnika s hemofilijom A koji imaju inhibitore pri akutnom se krvarenju primjenjuju aktivirani rekombinantni faktor VII, aktivirani protrombinski kompleks, visoke doze koncentrata faktora VIII, antifibrinolitik i fibrinsko ljepilo. U liječenju bolesnika s hemofilijom B koji imaju inhibitore koriste se aktivirani rekombinantni faktor VII i aktivirani protrombinski kompleks (22). U eradikaciji inhibitora kod hemofilije A primjenjuje se terapija imunodne tolerancije (engl. *Immune Tolerance Therapy*, ITI) (24), dok za hemofiliju B nema smjernica o postupku eliminacije inhibitora (22).

U posljednje se vrijeme istražuju novi lijekovi za liječenje hemofilije. Američka agencija za hranu i lijekove je krajem 2017. godine odobrila emicizumab (monoklonsko modificirano imunoglobulinsko (IgG4) protutijelo) za liječenje hemofilije A u bolesnika s inhibitorima, a krajem 2018. godine i za bolesnike bez inhibitora (25). Preporučena udarna doza emicuzimaba je 3 mg/kg jedanput na tjedan tijekom prvih 4 tjedna, nakon čega slijedi doza

održavanja od 1,5 mg/kg jedanput na tjedan ili 3 mg/kg svaka dva tjedna ili 6 mg/kg svaka četiri tjedna; sve doze primjenjuju se supkutanom injekcijom (25). Emicizumab je registriran i u Hrvatskoj i Sloveniji. Provode se i klinička istraživanja genske terapije za hemofiliju.

Iako je hemofilija rijetka bolest i pogađa malen broj ljudi, troškovi liječenja hemofilije su visoki. Nekoliko istraživanja ispitivalo je koliki su troškovi liječenja hemofilije, odnosno koliki teret predstavljaju zdravstvenom sustavu. Istraživanje provedeno u Bugarskoj, Francuskoj, Italiji, Mađarskoj, Njemačkoj, Španjolskoj i Švedskoj pokazalo je da se u Italiji, Mađarskoj, Njemačkoj i Španjolskoj većina troškova odnosi na lijekove (gotovo 90 %), dok se u Bugarskoj, Francuskoj i Švedskoj najveći udio troškova odnosi na zdravstvene usluge (26). Sličan nalaz dobiven je i u CHES istraživanju, koje je ispitivalo godišnji ekonomski i psihosocijalni teret teškoga oblika hemofilije u pet europskih zemalja (Francuska, Njemačka, Italija, Španjolska, Ujedinjena Kraljevina) (27). Prosječan trošak godišnjega liječenja za jednoga bolesnika s hemofilijom u navedenome je istraživanju iznosio 200 000 €, a većina troška (do 99 %) odnosila se na koncentrat faktora zgrušavanja.

1.2 Adherencija

Ključan čimbenik uspješnoga liječenja jest adherencija bolesnika. Već je Hipokrat prije 2000 godina uočio da neki bolesnici ne uzimaju lijekove te da im liječenje ne pomaže (28).

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) definira adherenciju kao mjeru u kojoj se ponašanje bolesnika, u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja dijete i/ili mijenjanja stilova života, podudara s dogovorenim preporukama dobivenim od liječnika (29). Iako se izrazi 'adherencija' (engl. *adherence*) i 'suradljivost' (engl. *compliance*) često izjednačavaju, postoji razlika između ta dva pojma. Dok kod suradljivosti bolesnik ima pasivnu ulogu, kod adherencije bolesnik aktivno sudjeluje u donošenju odluka koje se tiču same terapije. Pojam 'suradljivost' koristio se prije uvođenja pojma 'adherencija', a predstavlja mjeru u kojoj se ponašanje bolesnika podudara s uputama liječnika. Prema WHO-u povećanje učinkovitosti intervencija koje poboljšavaju adherenciju ima daleko veći utjecaj na zdravlje ljudi nego primjena novih lijekova (29).

Prema podacima WHO--a u razvijenim zemljama svega je 50 % bolesnika adherentno prema propisanoj terapiji, a u zemljama u razvoju taj je postotak još i niži (29). Prosječna razina adherencije od 50 % nije se značajno mijenjala u posljednjih 50 godina (10). Neadherencija se uglavnom definira kada bolesnik uzima manje od 80 % propisane doze, ali isto tako

neadherencija jest i kada bolesnik uzme previše doza lijeka (30). Također, u više od 30 % hospitalizacija zbog pojave neželjenog djelovanja lijeka razlog je neadherencija bolesnika, najčešće kod primjene oralnih antidijabetika i nesteroidnih protuupalnih lijekova (31).

Meta-analiza u kojoj je istraživana povezanost adherencije s ishodima liječenja pokazala je da je vjerojatnost dobrog ishoda liječenja gotovo tri puta veća ukoliko je bolesnik adherentan nego ako bolesnik nije adherentan (32). Istraživanje adherencije prema lijekovima za kronične bolesti te povezanost adherencije s vjerovanjem u lijekove i primjerenošću informacija o lijekovima pokazalo je da adherenciju predviđaju dob, broj lijekova, broj bolesti, specifična vjerovanja o lijekovima (potrebe i zabrinutosti), primjerenost informacija o lijekovima te opća vjerovanja o štetnosti i ovisnosti o lijekovima (33).

1.2.1 Mjerenje adherencije

Mjerenje adherencije bitno je za istraživače i kliničare jer netočna procjena adherencije može dovesti do skupih i opasnih problema: učinkovito liječenje proglašeno se neučinkovitim, bespotrebno se provode dodatne skupe pretrage te se bespotrebno pojačava terapija, što može biti opasno (34).

Metode mjerenja adherencije mogu biti direktne i indirektne. Obje metode imaju prednosti i nedostatke te nijedna metoda ne predstavlja zlatni standard (35). Direktnom metodom mjeri se koncentracija lijeka ili njegovog metabolita u tjelesnim tekućinama (34–36). Iako je ovo objektivna i precizna metoda, postoje i određeni nedostaci. Metabolizam lijeka, individualne razlike u farmakokinetici lijeka, interakcije lijekova te interakcije lijekova i hrane mogu utjecati na točnost metode, a neprimjenjiva je kod lijekova koji imaju dugo poluvrijeme eliminacije, jer se mogu detektirati i dugo vremena nakon što je bolesnik prestao uzimati lijek (36). Metoda je skupa, a bolesnici mogu početi uzimati lijek prije uzimanja uzorka, što također dovodi do pogrešne informacije o adherenciji (36). Direktnom metodom mogu se mjeriti i biološki markeri u krvi. To je objektivna metoda koja se koristi najčešće u kliničkim istraživanjima, a njeni nedostaci su visoki troškovi te činjenica da na razinu bioloških markera mogu utjecati i drugi čimbenici poput interakcija s drugim lijekovima i hranom (34, 35). Među direktne metode spada i neposredni nadzor uzimanja lijeka, što je najpreciznija metoda, ali je provediva samo u zdravstvenim ustanovama, a bolesnici mogu primjenjivati metode kojima obmanjuju zdravstvene djelatnike (npr. zadrže tabletu ispod jezika te ju poslije bace) (35).

Među indirektne metode spadaju brojanje preostalih tableta, elektronski nadzor, mjerenje ponovne realizacije recepta, dnevnicu bolesnika i upitnici za bolesnika. Brojenje preostalih tableta jednostavna je metoda koja se najčešće koristi u kliničkim istraživanjima. Na ovaj način određuju se doze koje bolesnik nije uzeo, ali broj preostalih tableta ne mora nužno značiti da je bolesnik doista uzeo lijek – mogao ga je i baciti (35, 36). Elektronski nadzor jedna je od najpreciznijih metoda, ali je skupa. Uređaj za nadzor nalazi se unutar spremnika za lijek – kada se spremnik otvori, smatra se da je bolesnik uzeo lijek. Kod ove metode bolesnik je svjestan da se nadzire te otvaranje spremnika ne podrazumijeva da je bolesnik primijenio lijek nego samo da ga je izvadio (36). Ova metoda se koristi u kliničkim istraživanjima jer je potrebno pripremiti specijalna pakiranja lijeka. Mjerenje ponovne realizacije recepta jednostavna je i jeftina metoda prilikom čije primjene bolesnici nisu svjesni da ih se nadzire (36). Na ovaj način mogu se detektirati neadherentni bolesnici jer evidencija pokazuje tko nije došao podignuti lijek. Preuzeti lijek ne znači nužno da ga bolesnik uzima na propisan način. Dnevnicu bolesnika korisna su metoda jer služe kao podsjetnik bolesniku da uzme lijek i ujedno predstavljaju vrijedan izvor informacija za liječnika. Međutim, bolesnici mogu mijenjati informacije u dnevniku ne bi li se prikazali adherentnijima nego što stvarno jesu (35).

Upitnici za bolesnika također su jeftini i jednostavni za primjenu te su najkorisniji u kliničkoj praksi (35). Ovo je subjektivna metoda u kojoj adherencija može biti precijenjena, a ovisi o sjećanju bolesnika (36). Upitnike je potrebno validirati te moraju imati i zadovoljavajuću unutarnju konzistenciju. Rezultat se interpretira s obzirom na unaprijed određenu graničnu vrijednost za neadherenciju (36). Jedan od najpoznatijih upitnika za mjerenje adherencije je *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8), koja se sastoji od osam čestica (37). Nastala je iz *Medication-taking Scale*, koja je imala četiri čestice (38). Osim MMAS-8 postoje i drugi upitnici kao na primjer *Adherence to Refills and Medication Scale* (ARMS), koji sadrži 12 čestica (39), *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) s 9 čestica (40), *Medication Adherence Scale* (MAS) s 32 čestice (41) i *Medication Management Instrument for Deficiencies in the Elderly* (MedMaIDE) s 20 čestica (42). Postoje i upitnici razvijeni za mjerenje adherencije u pojedinim bolestima, kao na primjer za hemofiliju: *Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale-Prophylaxis* (VERITAS-Pro) (43) i *Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale-PRN* (VERITAS-PRN) (44), koji sadrže 24 čestice; za astmu i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest: *Test of Adherence to Inhalers* (TAI) s 12 čestica (45), *Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument* (ITAS) s

pet čestica za mjerenje adherencije prema imunosupresivima (46), *Tablets Routine Questionnaire* (TRQ) sa četiri čestice za mjerenje adherencije bolesnika koji boluju od shizofrenije (47), *Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire* (MS-TAQ) s 30 čestica za mjerenje adherencije u multiploj sklerozi (48), *Adherence Evaluation of Osteoporosis Treatment* (ADEOS) s 12 čestica za mjerenje adherencije u osteoporozi (49), *Compliance-Questionnaire-Rheumatology* (CQR) s 19 čestica za mjerenje adherencije kod reumatskih bolesti (50) i *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) *Adherence Assessment* za AIDS s pet čestica (51).

1.3 Adherencija na profilaksu u hemofiliji

Primjer ranijega istraživanja u kojem je ispitivana suradljivost prema profilaksi, a ne adherencija, istraživanje je Hackera i suradnika provedeno u SAD-u, u kojem su ispitanici trebali odgovoriti na pitanje kako sami ocjenjuju svoju suradljivost (52). U istraživanje je bilo uključeno 38 djece u dobi od 1 do 18 godina ili njihovi roditelji, a 59 % ih je ocijenilo da im je suradljivost izvrsna. Jedno od prethodnog istraživanja adherencije, koje je ispitivalo adherenciju u šest europskih država (Francuska, Njemačka, Italija, Španjolska, Švedska i Ujedinjena Kraljevina), proveli su De Moerloose i suradnici (53). U istraživanje je uključeno ukupno 180 bolesnika (30 u svakoj od država), u dobi od 2 godine i više, od čega 93 odrasla bolesnika, 45 adolescenata (13–19 godina) i 42 djece (2–12 godina). Profilaksu je primalo 67 % bolesnika. Adherencija se određivala kao postotak faktora koji se primijenio u odnosu na propisanu količinu faktora. Adherentno je bilo između 80 % i 87 % bolesnika. U dva retrospektivna istraživanja adherencija se ispitivala uspoređivanjem podataka iz dnevnika bolesnika i propisane doze faktora (35, 36). Adherencija je operacionalizirana kroz dvije mjere – frekvenciju uzimanja profilakse i usklađenost s propisanom dozom. Llewellyn i suradnici proveli su istraživanje u Ujedinjenoj Kraljevini koje je uključivalo 65 odraslih bolesnika, od kojih su 32 primali profilaksu (54). Ukupno 34 % bolesnika bilo je adherentno s obzirom na frekvenciju uzimanja profilakse, dok je 44 % bolesnika je bilo adherentno s obzirom na usklađenost s propisanom dozom. Drugo istraživanje proveli su Ho i suradnici u Kanadi na 31 bolesniku u dobi između 18 i 56 godina (55). Ukupno 76 % bolesnika bilo je adherentno s obzirom na frekvenciju uzimanja profilakse, dok je 93% bolesnika bilo adherentno s obzirom na usklađenost s propisanom dozom.

Duncan i suradnici su 2010. godine u Indiana Hemophilia & Thrombosis Centeru (IHTC) razvili i validirali dvije ljestvice za mjerenje adherencije: (1) Validiranu ljestvicu adherencije s profilaktičnim terapijskim režimom (engl. *Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale-Prophylaxis*, VERITAS-Pro) za mjerenje adherencije prema profilaktičnome liječenju (43) te (2) Validiranu ljestvicu adherencije – PRN (engl. *Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale – PRN*, VERITAS-PRN) za mjerenje adherencije prema liječenju po potrebi (44). VERITAS-Pro i VERITAS-PRN samoocjenski su instrumenti koji se sastoje od 24 čestice podijeljene u šest podskala, pritom svaka skala ima četiri čestice. VERITAS-Pro ima podskale *vremenski raspored, doziranje, planiranje, pamćenje, preskakanje infuzija i komuniciranje*. VERITAS-PRN ima podskale *liječenje, vremenski raspored, doziranje, planiranje, pamćenje i komuniciranje*. Svako pitanje boduje se Likertovom skalom od pet odgovora u rasponu od *uvijek* – 1 (najviše) do *nikada* – 5 (najmanje) (43, 44). Mogući zbroj bodova u podskalama iznosi 4 boda (najviše adherentan) do 20 bodova (najmanje adherentan), dok je mogući ukupan zbroj bodova od 24 (najviše adherentan) do 120 (najmanje adherentan). Granična vrijednost za neadherenciju u VERITAS-Pro iznosi 57 bodova, dok za VERITAS-PRN nije postavljena. U validacijskoj studiji VERITAS-Pro instrumenta koju su proveli Duncan i suradnici u SAD-u, a u koju je uključeno 67 bolesnika u dobi između 1 i 67 godina, 82 % bolesnika bilo je adherentno (43).

Većina istraživanja o adherenciji u hemofiliji provedenih nakon 2010. godine koristila su VERITAS-Pro i VERITAS-PRN za mjerenje adherencije. Lock i suradnici validirali su VERITAS-Pro u Nizozemskoj na pedijatrijskoj populaciji (56). U istraživanje je uključeno 60 djece u dobi između 1 i 18 godina. Rezultati dobiveni primjenom VERITAS-Pro ljestvice bili su usklađeni s dnevnicima bolesnika i ukazivali su na to da je više od 90 % bolesnika adherentno. Dva istraživanja koristila su kombinirani uzorak pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Duncan i suradnici ispitivali su adherenciju u SAD-u na 23 odrasla bolesnika i 47 djece koji su u vrijeme istraživanja primali profilaksu (57). Kod pedijatrijskih bolesnika utvrđena je bolja adherencija nego kod odraslih bolesnika. Krishnan i suradnici istraživali su povezanost adherencije prema profilaksi i ishoda liječenja u Australiji, Kanadi i SAD-u na ukupno 110 ispitanika (55 odraslih bolesnika i 55 roditelja djece s hemofilijom) (58). Kao i u prvom istraživanju, kod pedijatrijskih bolesnika utvrđena je bolja adherencija (93 %) nego kod odraslih bolesnika (75 %). Witkop i suradnici u SAD-u su istraživali adherenciju u bolesnika s hemofilijom i von Willebrandovom bolesti u dobi između 13 i 25 godina koji primaju profilaksu (59). U istraživanje je bilo uključeno 73 bolesnika, 70 s hemofilijom i 3 s

von Willebrandovom bolesti, a adherentno je bilo 70 % bolesnika. Sličnu dobnu skupinu u svojem su istraživanju ispitali Van Os i suradnici u Ujedinjenoj Kraljevini (60). Ispitali su adherenciju prema profilaksi na 78 ispitanika s teškom hemofilijom u dobi između 12 i 25 godina. Adherencija se mjerila pomoću VERITAS-Pro instrumenta, ali bez primjene podskale *doziranje* jer bolesnici u Ujedinjenoj Kraljevini imaju fleksibilniji režim doziranja lijeka ovisno o tjelesnoj aktivnosti. Stoga je granična vrijednost za neadherenciju u ovom istraživanju postavljena na 51 bod ili više, a 82 % bolesnika bilo je adherentno. Najlošiji rezultati dobiveni su na podskali *komuniciranje*. Miesbach i suradnici u istraživanju provedenom u Njemačkoj ispitivali su adherenciju na 397 bolesnika u dobi između 0 i 85 godina s teškom ili umjerenom hemofilijom koji primaju profilaksu (61). Istraživanje je pokazalo da su bolesnici u dobi između 0 i 19 godina bili adherentni u 100% slučajeva, u dobi između 20 i 59 godina u 82 % slučajeva, a u dobi iznad 60 godina u 94 % slučajeva. Najbolji rezultat bio je u podskali *planiranje*, a najlošiji u podskali *vremenski raspored* i *komuniciranje*. Bolesnici dobne skupine između 20 i 59 godina imali su najlošiji rezultat u podskali *komuniciranje* u odnosu na bolesnike ostalih dobnih skupina, a u podskali *preskakanje doza* bolesnici u dobi između 30 i 39 godina imali su lošiji rezultat od bolesnika u dobi između 20 i 29 godina. Cuesta-Barriuso i suradnici proveli su validaciju instrumenta VERITAS-Pro u Španjolskoj (62). U validacijsku studiju uključili su 73 bolesnika s teškom (70 bolesnika) i umjerenom (3 bolesnika) hemofilijom u dobi između 13 i 62 godine. Autori su predložili graničnu vrijednost za neadherenciju od 38 bodova, i prema toj graničnoj vrijednosti 61 % bolesnika bilo je adherentno. U istraživanju u Španjolskoj koje su proveli Torres-Ortuno i suradnici bilo je uključeno 23 odraslih bolesnika s teškim oblikom hemofilije koji primaju profilaksu, a adherentno je bilo 44 % bolesnika (63).

Budući da adherencija u hemofiliji, kao i kod drugih kroničnih bolesti, nije savršena, bitno je znati koji čimbenici utječu na slabiju adherenciju. Istraživanja su utvrdila da postoje tri široke skupine čimbenika, a to su čimbenici vezani za liječnika, čimbenici vezani za zdravstveni sustav te čimbenici vezani za bolesnika (64). Jedan od važnih čimbenika vezan za liječnika i zdravstveni sustav mogućnost je ostvarivanja kvalitetnoga odnosa i dobre komunikacije bolesnika sa stručnjakom pri liječenju hemofilije. To je najlakše ostvariti ukoliko se liječenje odvija u Centrima za hemofiliju, a istraživanja su pokazala da liječenje u Centrima za hemofiliju predviđa bolju adherenciju (27,61). Čimbenici vezani za bolesnika dijele se na sociodemografske čimbenike, kliničke čimbenike i psihološke čimbenike.

1.3.1 Sociodemografski čimbenici adherencije u hemofiliji

U dosadašnjim istraživanjima o adherenciji u hemofiliji pokazalo se da su neki sociodemografski čimbenici povezani s adherencijom. Dob je bila povezana s adherencijom u istraživanjima koja su proveli Witkop i suradnici (30), Duncan i suradnici (57) te de Mooerlose i suradnici (53). S druge strane, u istraživanju koje su provodili Ho i suradnici dob nije bila povezana s adherencijom (55). Razlika između ovih istraživanja u tome je što su u istraživanjima koja su proveli Witkop i suradnici, Duncan i suradnici te de Mooerlose i suradnici bila uključena i djeca s hemofilijom, a u istraživanju koje su proveli Ho i suradnici bili su uključeni samo odrasli bolesnici s hemofilijom, pa je to mogući razlog da u navedenom istraživanju dob nije bila prediktor adherencije. Djeca s hemofilijom imaju bolju adherenciju od odraslih bolesnika s hemofilijom (53, 57, 59). U istraživanju koje su proveli Miesbach i suradnici skupina bolesnika u dobi između 20 i 59 godina bila je manje adherentna od skupine bolesnika u dobi između 0 i 19 godina te onih starijih od 60 godina (61).

U istraživanju koje su proveli Cuesta-Barriuso i suradnici stupanj zaposlenja bolesnika s hemofilijom utjecao je na rezultate u podskalama *pamćenje* i *komuniciranje* VERITAS-Pro instrumenta, a stupanj obrazovanja bio je povezan s podskalama *planiranje* i *preskakanje doza* (62). U istraživanju koje su proveli Witkop i suradnici, u koje su bili uključeni bolesnici s hemofilijom u dobi između 13 i 25 godina, stupanj obrazovanja majke bio je povezan s boljom adherencijom (59).

1.3.2 Klinički čimbenici adherencije u hemofiliji

U dosadašnjim istraživanjima o adherenciji u hemofiliji pokazalo se da su neki klinički čimbenici povezani s adherencijom. U istraživanju koje su proveli Krishnan i suradnici lošija adherencija bila je povezana s više krvarenja u odraslih bolesnika (58). S druge strane, u istraživanju koje su proveli van Os i suradnici neadherentni bolesnici u proteklih su šest mjeseci imali manje krvarenja (60). Autori ovaj rezultat objašnjavaju time da su bolesnici koji su imali krvarenja prije više od mjesec dana od provođenja istraživanja poboljšali svoju adherenciju, što je rezultiralo boljim rezultatom adherencije, kao i time da neadherentni bolesnici nisu skloni prijaviti krvarenje. U istraživanju koje su proveli Ho i suradnici broj krvarenja nije bio povezan s adherencijom (55). U istraživanjima koje su proveli Torres Ortuno i suradnici te Cuesta-Barriuso i suradnici bolesnici s hemartrozama imali su bolje rezultate u podskalama *doziranje*, *planiranje* i *preskakanje infuzija*, dok su u istraživanju koje su proveli Cuesta-Barriuso i suradnici imali i bolji ukupan rezultat (62, 63). Lošija adherencija

pokazala se povezanom s više ciljnih zglobova u odraslih bolesnika u istraživanju koje su proveli Krishnan i suradnici (58). U istom je istraživanju lošija adherencija u pedijatrijskih bolesnika bila povezana s više izostanaka iz škole zbog krvarenja.

U istraživanju koje su proveli Torres-Ortuno i suradnici bolesnici s artropatijom postizali su bolji rezultat u podskali *doziranje* (63), dok su u istraživanju koje su proveli Cuesta-Barriuso i suradnici imali bolji rezultat na podskali *vremenski raspored* (62). Broj zglobova s kroničnom artropatijom nije bio povezan s adherencijom u istraživanju koje su proveli Ho i suradnici (55). U istraživanju Miesbacha i suradnika bolesnici s hepatitisom C imali su bolji rezultat adherencije, ali samo kod bolesnika u dobi od 60 godina i više (61).

U istraživanju koje su proveli Ho i suradnici duljina trajanja profilakse bila je pozitivno povezana s adherencijom (55). Režim liječenja (profilaksa), vrijeme provedeno s djelatnikom centra za hemofiliju i odnos s hematologom i medicinskom sestrom bili su dobar prediktor adherencije u istraživanju de Mooerlosea i suradnika (53). U istraživanju koje su proveli Miesbach i suradnici u bolesnika u dobi od 20 godina i više jedini značajan prediktor adherencije bilo je provođenje liječenja u centru za hemofiliju (61). U istraživanju koje su proveli van Os i suradnici neadherentni bolesnici imali su manje posjeta bolnici u proteklih šest mjeseci (60).

Iz pregleda literature o adherenciji na profilaksu u hemofiliji može se zaključiti da je većina istraživanja provedena u SAD-u, Kanadi, Španjolskoj i drugim državama zapadne Europe te Australiji. Možemo primijetiti da su istraživanja uglavnom utvrdila veću adherenciju na profilaksu kod pedijatrijskih bolesnika nego kod odraslih bolesnika te da je većina istraživanja ispitivala ili adherenciju kod mlađe populacije ili na uzorcima u koje su bili uključeni i pedijatrijski i odrasli bolesnici. Također, većina istraživanja ukazuje na relativno visoku adherenciju na profilaksu u hemofiliji. Jedino su Torres-Ortuno i suradnici na malom uzorku od 23 bolesnika dobili adherenciju ispod prosječne vrijednosti od 50 %.

1.3.3 Psihološki čimbenici adherencije u hemofiliji

Psihološki čimbenici adherencije u hemofiliji obuhvaćaju niz čimbenika povezanih sa stavovima i ponašanjima bolesnika. Često ispitivani psihološki čimbenici adherencije u hemofiliji vjerovanja su bolesnika o bolesti i liječenju te kvaliteta života povezana sa zdravljem.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) opisuje zdravstvene aspekte kvalitete života koji odražavaju utjecaj bolesti i liječenja na nesposobnost i dnevno funkcioniranje pojedinca. Koncept HRQoL i njegove odrednice razvijaju se od osamdesetih godina prošlog stoljeća te uključuju aspekte kvalitete života koji utječu na fizičko i mentalno zdravlje pojedinca ili grupe kroz vrijeme (65). Pojam HRQoL koristi se kako bi se naglasilo da se radi o kvaliteti života vezanoj za zdravlje, jer na kvalitetu života utječu i neki drugi čimbenici poput prihoda, slobode ili kvalitete okoliša (66). Ispitivanja HRQoL vezana za fizičko i tjelesno funkcioniranje postala su sastavnim dijelom zdravstvenoga nadzora te se općenito smatraju pokazateljima potreba bolesnika i ishoda liječenja.

HRQoL bitan je čimbenik za cjelovitu procjenu utjecaja bolesti, uključujući i hemofiliju, na živote bolesnika te može pomoći u svrhu optimizacije strategije liječenja (67). Neki autori čak predlažu da bi se procjena HRQoL-a trebala uključiti u redovitu kliničku procjenu bolesnika s hemofilijom kako bi se pravdali visoki troškovi doživotne terapije (68, 69).

Fiziološka mjerenja značajna su kliničarima, ali ne i bolesnicima jer nisu uvijek povezana s funkcionalnim sposobnostima i blagostanjem – područjima koja su bolesnicima najvažnija (66). U kliničkoj praksi prisutan je fenomen da dva bolesnika s istim kliničkim kriterijima imaju značajno različite rezultate u HRQoL-u (66). Drugim riječima, ako želimo razumjeti utjecaj bolesti na bolesnika, važna nam je i njegova percepcija kvalitete života, a ne samo poznavanje kliničkoga stanja. HRQoL povezan je sa samoiskazom o kroničnim bolestima, kao i s njihovim faktorima rizika (indeks tjelesne mase, fizička aktivnost, pušenje itd.) (65).

Instrumenti za mjerenje HRQoL-a mogu biti generički ili specifični (66). Generički instrumenti mjere zdravstveni status, koji uključuje fizičke simptome, funkcioniranje i emocionalnu komponentu zdravlja. Korisni su za uspoređivanje zdravstvenoga statusa bolesnika koji boluju od različitih bolesti, kao i za usporedbu s općom populacijom. Nedostatak generičkih instrumenata u tome je što nisu dovoljno osjetljivi za otkrivanje malih, ali važnih promjena (70). Specifični instrumenti dizajnirani su tako da mjere specifične fizičke, mentalne i socijalne aspekte zdravlja na koje utječe bolest, što omogućava otkrivanje i malih bitnih promjena. Nedostaci specifičnih instrumenata u tome su što se mogu primjenjivati samo na bolesnicima koji boluju od određene bolesti (nije moguća usporedba s općom populacijom), a nisu dobri ni za primjenu kod bolesnika koji boluju od više bolesti. U presječnim istraživanjima, u kojima se HRQoL procjenjuje u jednoj vremenskoj točki, korisne informacije dobivaju se iz generičkih instrumenata, dok se u longitudinalnim istraživanjima, u

kojima se kvaliteta života procjenjuje prije i nakon intervencije, preporuča korištenje specifičnih instrumenata (71).

Specifični instrumenti za mjerenje HRQoL-a u odraslih bolesnika s hemofilijom jesu: *Hemophilia-QoL* (72, 73), *Haemophilia Well-Being Index* (74), *Haemo-QoL-A* (75, 76) i *Haem-A-QoL* (77–80). Među najpoznatijim i najviše korištenim generičkim HRQoL instrumentima jesu SF-36, SF-12, SF-6, SF-36v2, SF-12v2 i SF-8 (81), koji se također koriste u bolesnika s hemofilijom (58, 63, 82). Postoji još jedan često korišten generički instrument, EQ-5D, koji mjeri HRQoL u pet dimenzija s po jednom česticom: *pokretljivost, skrb o sebi, uobičajene djelatnosti, bol/nelagoda te tjeskoba/potištenost* (engl. *anxiety/depression*) (83). EQ-5D sadrži i vizualno-analognu skalu (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS), na kojoj ispitanik treba označiti kako procjenjuje svoje zdravlje, pri čemu 0 označava najgore moguće zdravstveno stanje, a 100 najbolje moguće zdravstveno stanje. EQ-5D uglavnom se koristi u zdravstvenoj ekonomici.

SF-36v2 upitnik zdravstvenog statusa (engl. *The SF-36v2® Health Survey*, SF-36v2) generički je instrument za mjerenje zdravstvenoga statusa (81). Sastoji od 36 pitanja koja mjere osam domena HRQoL-a: fizičko funkcioniranje (engl. *Physical Functioning*, PF), ograničenja zbog fizičkog zdravlja (engl. *Role-Physical*, RP), tjelesni bolovi (engl. *Bodily Pain*, BP), opće zdravlje (engl. *General Health*, GH), vitalnost (engl. *Vitality*, VT), socijalno funkcioniranje (engl. *Social Functioning*, SF), ograničenja zbog emocionalnih problema (engl. *Role-Emotional*, RE) i psihičko zdravlje (engl. *Mental Health*, MH). Pomoću navedenih osam domena određuju se dva zdravstvena profila: profil fizičkoga zdravlja (engl. *Physical Component Summary Measure*, PCS) i profil psihičkoga zdravlja (engl. *Mental Component Summary Measure*, MCS). Tri domene (PF, RP i BP) najviše koreliraju s fizičkim profilom te najviše doprinose u bodovanju PCS. Psihički profil najviše korelira s MH, RE i SF domenama, koje najviše doprinose bodovanju MCS. Tri domene imaju značajne korelacije s oba profila: VT korelira s oba profila, ali jače s psihičkim profilom, GH korelira s oba, ali jače s fizičkim profilom, dok SF jače korelira s psihičkim profilom. Vrlo nizak rezultat na PCS mjeri ukazuje na ograničenja u tjelesnom funkcioniranju, ograničenja u obavljanju zadataka zbog tjelesnih poteškoća, visok stupanj tjelesnih bolova i/ili loše opće zdravlje. Jako visok rezultat na PCS mjeri ukazuje na malu prisutnost ili izostanak tjelesnih ograničenja, visoku razinu energije i/ili dobro opće zdravlje. Vrlo nizak rezultat na MCS mjeri ukazuje na čest psihološki distres, nemogućnost obavljanja zadataka zbog emocionalnih problema i/ili loše opće zdravlje. Vrlo visok rezultat na MCS mjeri ukazuje na pozitivan afekt, malu

prisutnost ili izostanak psihološkog distresa, izostanak ograničenja u obavljanju uobičajenih aktivnosti zbog emocionalnih problema i/ili dobro opće zdravlje.

SF-36v2 nastao je iz SF-36 upitnika zdravstvenoga statusa (engl. *The SF-36® Health Survey*, SF-36) s ciljem uklanjanja nedostataka SF-36 upitnika, s time da je zadržana mogućnost usporedbe sa SF-36 upitnikom (81). Učinjena poboljšanja uključuju:

- promijenjene su upute i čestice u upitniku kako bi bile razumljivije i bliskije jeziku svakodnevne komunikacije;
- kako bi se smanjila učestalost nepotpunih odgovora, promijenjen je izgled pitanja i ponuđenih odgovora, što je olakšalo čitanje i ispunjavanje upitnika;
- povećana je mogućnost usporedbe s prijevodima i adaptacijama na druge jezike;
- za RP i RE domene ponuđeni odgovori *da/ne* zamijenjeni su skalom koja sadrži pet ponuđenih odgovora, čime je povećana osjetljivost i preciznost mjerenja;
- za MH i VH domene skala sa šest odgovora zamijenjena je skalom koja sadrži pet ponuđenih odgovora, čime se uklonio jedan dvosmisleni odgovor (*Dobar dio vremena*);
- normirano je bodovanje u obliku *T* bodova;
- uvedene su novije norme (iz 2009. godine).

Pouzdanost i valjanost SF-36 i SF-36v2 upitnika za procjenu tereta bolesti i djelotvornosti liječenja dokazana je u bolesnika s različitim bolestima te se navedeni instrumenti koriste za procjenu djelotvornosti liječenja u kliničkim istraživanjima.

U Hrvatskoj je provedena psihometrijska evaluacija SF-36 instrumenta (84), dok je u Sloveniji napravljena njegova validacija (85) i psihometrijska evaluacija SF-36v2 u bolesnika s presađenim bubregom (86).

1.3.4 HRQoL u hemofiliji

Veliki broj istraživanja ispitivao je HRQoL u bolesnika s hemofilijom, s time da su se kriteriji uključivanja ispitanika s hemofilijom razlikovali ovisno o težini hemofilije te načinu liječenja. Većina istraživanja uključivala je bolesnike s različitom težinom hemofilije (87–93), a jedno je uključivalo samo bolesnike s jakom ili umjerenom hemofilijom (94). Što se tiče načina liječenja, većina istraživanja uključivala je miješani uzorak bolesnika. Nedavno je objavljen sustavni pregled prospektivnih kliničkih istraživanja, čiji je cilj bio ispitati utjecaj profilakse na HRQoL u bolesnika s hemofilijom (95). Navedeni sustavni pregled uključivao je osam istraživanja s hemofilijom A te dva istraživanja s hemofilijom B. U navedenim studijama

korišteni su i generički i specifični instrumenti za mjerenje HRQoL-a. Rezultati za generičke instrumente razlikovali su se ovisno o korištenom instrumentu. Samo jedno od ukupno četiriju istraživanja koja su koristila EQ-5D pokazalo je značajno poboljšanje HRQoL-a, pri čemu su u tri od četiri istraživanja na VAS dobivena značajna poboljšanja. S druge strane, sva tri istraživanja u kojima se koristio SF-36 pokazala su statistički značajna ili klinički značajna poboljšanja. Poboljšanja kod bolesnika na profilaksi dokazana su u profilu fizičkog zdravlja (PCS), te u domenama *tjelesni bolovi* (BP), *vitalnost* (VT) i *socijalno funkcioniranje* (SF). Što se tiče specifičnih instrumenata, prema navedenom sustavnom pregledu, značajno poboljšanje u HRQoL-u dobiveno je u četiri istraživanja u kojima se koristio Haem-A-QoL, dok je u jednom istraživanju u kojem se koristio Haemo-QoL-A dobiveno poboljšanje u HRQoL-u, a u drugome ne. U još jednom novijem istraživanju provedenom u Španjolskoj statistički značajna poboljšanja u jednogodišnjem razdoblju dokazana su u bolesnika s hemofilijom koji primaju profilaksu u domenama *vitalnost* (VT), *opće zdravlje* (GH), *tjelesni bolovi* (BP) i *psihičko zdravlje* (MH) te u profilu psihičkog zdravlja (MCS) (82).

Zanimljivi su i nalazi iz istraživanja koja nisu prospektivna, a koja redovito pokazuju da bolesnici s hemofilijom imaju nižu HRQoL nego opća populacija. Cavazza i suradnici proveli su istraživanje o HRQoL-u u osam europskih država (Bugarska, Francuska, Njemačka, Mađarska, Italija, Španjolska, Švedska i Ujedinjena Kraljevina) u kojem su HRQoL određivali pomoću EQ-5D instrumenta (26). U istraživanje je bilo uključeno ukupno 339 ispitanika, od toga 225 odraslih. Odrasli ispitanici imali su prosječan rezultat na EQ-5D u iznosu od 0,69 na skali od 0 do 1, gdje 1 označava najbolje zdravlje. U istraživanju koje su Naous i suradnici proveli u Libanonu uspoređivao se HRQoL bolesnika s teškom i umjerenom hemofilijom (60 ispitanika, 12 ih je primalo profilaksu) i zdravih kontrola (112 ispitanika) (96). HRQoL se mjerio pomoću instrumenta SF-36. Bolesnici s hemofilijom imali su značajno lošiji rezultat u svim domenama, osim u domeni *vitalnost* (VT). Salomon i suradnici u Brazilu su istraživali HRQoL pomoću instrumenta Haem-A-QoL u 175 bolesnika s blagom, umjerenom i teškom hemofilijom (97). Medijan ukupnog rezultata na Haem-A-QoL iznosio je 36,96 na skali od 0 do 100, pri čemu su najgori rezultat bolesnici imali u domenama *sport* i *slobodno vrijeme*, a najbolji u domeni *odnosi*. HRQoL je bio najgori u bolesnika starije životne dobi, s nižim stupnjem obrazovanja, nebjelačkog stanovništva, nezaposlenih, hospitaliziranih u proteklih godinu dana, koji nisu niti jednom bili kod liječnika te onih s najvećim brojem ciljnih zglobova. Bolesnici koji su imali hepatitis C te bolesnici u braku imali su lošiji HRQoL u domeni *sport* i *slobodno vrijeme*. Bolesnici u braku imali su bolji

rezultat u domeni *nošenje s bolesti*. Poon i suradnici u SAD-u su ispitivali HRQoL u 329 ispitanika (164 odrasla, 40 ih je primalo profilaksu) s blagom, umjerenom i teškom hemofilijom (91). Koristili su instrument SF-12. U profilu psihičkoga zdravlja (MCS) nije bilo razlike među bolesnicima s različitom težinom hemofilije, a prosječni rezultat $50,9 \pm 10,1$ sličan je rezultatu zdrave američke populacije. S druge strane, u profilu fizičkoga zdravlja (PCS) bolesnici su imali rezultat $43,4 \pm 10,7$, koji je niži od rezultata zdrave američke populacije, a najniži rezultat imali su bolesnici s teškom hemofilijom. Miners i suradnici su u Ujedinjenoj Kraljevini uspoređivali HRQoL bolesnika s teškom hemofilijom i bolesnika s umjerenom te blagom hemofilijom (98). U istraživanje je bilo uključeno 249 odraslih bolesnika (91 s teškom hemofilijom i 158 s umjerenom ili blagom hemofilijom). HRQoL se određivao pomoću instrumenata SF-36 i EQ-5D. Bolesnici s teškom hemofilijom imali su lošiji HRQoL u odnosu na bolesnike s umjerenom ili blagom hemofilijom te u odnosu na opću populaciju. Nijedan rezultat na instrumentima SF-36 i EQ-5D nije bio povezan s brojem krvarenja u proteklih godinu dana, ortopedskom anamnezom ili HIV statusom. Domene *fizičko funkcioniranje* (PF) i *ograničenja zbog fizičkog zdravlja* (RP) te profil fizičkog zdravlja (PCS) bili su negativno povezani s dobi.

1.3.5 Adherencija i HRQoL u hemofiliji

Istraživanja su pokazala da bolesnici s hemofilijom koji su započeli s profilaktičnim liječenjem u ranoj dobi imaju sličan HRQoL kao i opća populacija (99), dok odrasli koji su primali profilaksu cijeli život imaju bolje rezultate u fizičkoj domeni u odnosu na odrasle koji su počeli primati profilaksu kasnije u životu (57). U posljednjih desetak godina provedeno je nekoliko istraživanja koja su upravo ispitivala odnos adherencije i HRQoL-a u hemofiliji.

Većina istraživanja uključivala je bolesnike s hemofilijom mlađe dobi. U istraživanje koje su u Španjolskoj proveli Garcia-Dasi i suradnici bilo je uključeno 78 djece i adolescenata (dobi između 6 i 20 godina), s ciljem utvrđivanja razlika između bolesnika koji si daju manje faktora od propisane doze („infraadherentni“), ispitanika koji uzimaju onoliko faktora koliko im je propisano (adherentni) te ispitanika koji si daju više faktora od propisanog („preadherentni“) (100). Adherenciju su određivali pomoću indeksa adherencije, koji su utvrdili dijeljenjem jedinice faktora koje su bolesnici primijenili s propisanom dozom jedinica. Nakon toga su dobiveni rezultat pomnožili sa 100 i oduzeli od idealne adherencije. Rezultat je razlika izražena u postotku, koja označava koliko je bolesnik adherentan. HRQoL su određivali pomoću instrumenata Haemo-QoL (ispitanici mlađi od 17 godina) i Haemo-QoL-A (ispitanici u dobi od 17 godina i više). Infraadherentni bolesnici imali su nižu kvalitetu života u odnosu na ostale dvije skupine bolesnika. U prospektivnom istraživanju koje su u Španjolskoj proveli Cuesta-Barriuso i suradnici ispitivala se djelotvornost *Medtep online platforme za hemofiliju* u poboljšanju adherencije (82). *Medtep platforma* aplikacija je koja bolesnicima s hemofilijom omogućuje dnevno vođenje evidencije o događajima koji su vezani za hemofiliju (npr. infuzije, krvarenja, tjelesne aktivnosti, liječnički pregledi), s ciljem postizanja uspješnije adherencije, a time i bolje kontrole bolesti. U istraživanje je uključeno 43 ispitanika u dobi od 13 godina i više. Između ostalog, pratili su adherenciju i HRQoL u četiri vremenske točke (na početku istraživanja te nakon prvoga, šestoga i dvanaestoga mjeseca). Adherencija se određivala pomoću VERITAS-Pro instrumenta, a HRQoL pomoću instrumenta SF-36. Iako se u navedenom istraživanju nije određivala povezanost rezultata na VERITAS-Pro instrumentu i SF-36, zanimljive su nam promjene rezultata na oba instrumenta kroz četiri vremenske točke. Na kraju istraživanja došlo je do značajnog smanjenja rezultata na VERITAS-Pro instrumentu te značajnog povećanja rezultata na SF-36 u odnosu na početnu vremensku točku, što znači da su se poboljšali i adherencija i HRQoL. Osim ukupnoga rezultata na VERITAS-Pro instrumentu, najveća poboljšanja zabilježena su u podskalama *vremenski raspored, planiranje, pamćenje, preskakanje doza i komuniciranje*.

U istraživanju koje su u Australiji, Kanadi i SAD-u proveli Krishnan i suradnici ispitala se povezanost adherencije i HRQoL-a (58). U istraživanje je bilo uključeno 110 bolesnika, od kojih su polovica bili odrasli, a polovica pedijatrijski bolesnici. Adherencija se određivala pomoću VERITAS-Pro instrumenta, a HRQoL pomoću SF-12v2. Statistički značajna povezanost između loše adherencije i lošije psihološke kvalitete života uočena je samo u pedijatrijskih ispitanika. U druga dva istraživanja bili su uključeni samo odrasli ispitanici s hemofilijom. Jedno su proveli Torres-Ortuno i suradnici u Španjolskoj, a uključivalo je 23 bolesnika (63), dok su drugo proveli Tran i suradnici u SAD-u, a uključivalo je 91 bolesnika (101). U španjolskom istraživanju u kojem su korišteni SF-36 i Haemophilia-QoL te VERITAS-Pro dobivena je povezanost između bolje adherencije i boljih rezultata u domenama *tjelesni bolovi* (BP), *ograničenja zbog emocionalnih problema* (RE) i *vitalnost* (VT) (63). U istraživanju provedenom u SAD-u za mjerenje HRQoL-a koristio se specifični instrument Haem-A-QoL, a za adherenciju VERITAS-Pro i VERITAS-PRN. Istraživanje je pokazalo da je bolja adherencija povezana s boljim ukupnim HRQoL-om (101). Kao što se može vidjeti iz pregleda literature, istraživanja povezanosti HRQoL-a i adherencije najviše su se provodila u Španjolskoj i SAD-u, na različitom uzorku ispitanika. U nekim je istraživanjima uključen malen broj ispitanika, koristili su se različiti instrumenti za određivanje HRQoL-a, a rezultati istraživanja ponekad su bili različiti.

1.4 Simptomi depresije i hemofilija

Kronični bolesnici mogu imati promjene u psihoemocionalnom statusu (102). Moussavi i suradnici pokazali su da između 9,3 % i 23 % osoba koje boluju od jedne ili više kroničnih somatskih bolesti imaju i depresiju te da osobe koje boluju od kroničnih bolesti imaju veću vjerojatnost da će imati i depresiju u odnosu na osobe koje ne boluju od kroničnih bolesti (103). Na hrvatskom uzorku utvrđeno je da su dob, nezaposlenost i samački život značajni prediktori simptoma depresije (104). Manjak socijalne podrške i nezaposlenost pokazali su se povezanima sa simptomima depresije i kod bolesnika s hemofilijom (105). Nedavno istraživanje pokazalo je da veću vjerojatnost simptoma depresije imaju pojedinci koji žive u kućanstvima s prihodima manjim ili jednakim prosječnom prihodu (106). Istraživanja na bolesnicima s hemofilijom pokazala su da su simptomi depresije povezani s nekim važnim kliničkim čimbenicima. Tako se pokazalo da osobe oboljele od hemofilije s jače izraženim simptomima depresije imaju više posjeta hitnoj službi (107), više krvarenja (105, 107), više ciljnih zglobova i lošiju kvalitetu života (107). Također, kod nekih bolesnika s hemofilijom simptomi depresije bili su povezani s hepatitisom C (108). Canclini i suradnici utvrdili su da

su simptomi depresije mjereni pomoću modificiranog Beckovog inventara depresije (engl. *Beck Depression Inventory*, BDI) negativno povezani sa samopoštovanjem (109).

Prevalencija depresije u odraslih osoba s hemofilijom jako varira u različitim populacijama, međutim valja imati na umu da su u istraživanjima korišteni različiti instrumenti za mjerenje depresije. U većini istraživanja prevalencija se kretala u rasponu od 21–37%, pri čemu su ispitanici sami izjavili postojanje depresije ili su korišteni instrumenti s malim brojem čestica, od kojih neki mjere istovremeno anksioznost i depresiju. U istraživanju koje su Tran i suradnici proveli u SAD-u ispitanici su sami izjavili imaju li ili su imali depresiju, a prevalencija je bila 21 % (101). U istraživanju koje su Pinto i suradnici proveli u Portugalu anksioznost i depresija mjerene su pomoću *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS), u kojem obje varijable sadrže četiri čestice, a prevalencija depresije bila je 27,2 % (90). U Ujedinjenoj Kraljevini provedena su dva istraživanja o prevalenciji depresije u bolesnika s hemofilijom. U jednom istraživanju, koje su proveli Miners i suradnici, anksioznost i depresija mjerene pomoću generičkoga instrumenta za mjerenje kvalitete života EQ-5D, u kojem se obje varijable mjere istom česticom, a prevalencija depresije bila je 33 % (98). U drugom istraživanju, koje su proveli Barlow i suradnici, korišten je nestandardizirani instrument razvijen za navedeno istraživanje, a prevalencija depresije bila je 32 % (108). U istraživanju koje su u SAD-u proveli Iannone i suradnici koristio se validirani instrument za probir, dijagnozu, praćenje i mjerenje težine depresije koji sadrži devet čestica, *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), a prevalencija depresije bila je 37 % (105). Jedino istraživanje koje je koristilo validirani instrument s više čestica proveli su Canclini i suradnici u Italiji (109). Prevalenciju depresije mjerili su pomoću modificiranoga Beckovog inventara, koji sadrži 21 česticu, a prevalencija je bila 8 % – znatno niža nego u ostalim istraživanjima.

Poznato je da je depresija povezana s neadherencijom. Rezultat metaanalize o depresiji i adherenciji prema liječenju kroničnih bolesti koju su 2011. godine objavili Grenard i suradnici pokazao je da bolesnici s depresijom imaju 1.76 puta veći izgled da će biti neadherentni u odnosu na bolesnike koji nemaju depresiju (110). Studije provedene nakon što je objavljena navedena metaanaliza također su potvrdile ovaj podatak u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom, zastojećem srca, hipogonadotropnim hipogonadizmom, tuberkulozom, cističnom fibrozom, epilepsijom, u bolesnika na hemodijalizi te u bolesnika koji primaju antiretroviralnu terapiju za HIV (111–119). Također, Krass i suradnici su 2014. godine u sustavnom pregledu radova o adherenciji prema lijekovima za liječenje dijabetesa pokazali

povezanost između depresije i adherencije (120). Probir za depresiju su SAD-u se preporuča kod svih skupina rizičnih za razvoj depresije, kao što su primjerice osobe s kroničnim bolestima (121).

Depresija je i u hemofiliji prepoznata kao važan čimbenik za neadherenciju (101, 105). Jedno od pitanja bitnih za razumijevanje povezanosti depresije i adherencije tiče se načina na koji je depresija mjerena. Većina istraživanja koja su ispitivala depresiju u bolesnika s hemofilijom koristila je instrumente za određivanje kvalitete života koji nisu dizajnirani ni validirani za dijagnosticiranje ili probir depresije (105). Kada su korišteni instrumenti dizajnirani za probir depresije, to su uglavnom bili kratki instrumenti, poput PROMIS-Depression, koji ima četiri čestice, ili *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), koji ima devet čestica. Nijedno istraživanje nije koristilo Beckov inventar depresije – drugo izdanje (engl. *Beck Depression Inventory II*, BDI-II), instrument koji se koristi kao indikator postojanja i jačine depresivnih simptoma koji su u skladu s *Dijagnostičkim i statističkim priručnikom za duševne poremećaje – četvrto izdanje* (DSM-IV; 1994) (122, 123). BDI-II je razvijen 1996. godine i predstavlja revidiranu verziju originalnog BDI inventara razvijenoga 1961. godine. Između navedena dva izdanja koristila se i poboljšana verzija Beckova inventara depresije (BDI-IA) nastaloga 1979. godine. U BDI-II izostavljene su četiri čestice, a na njihovo su mjesto uvrštene četiri nove čestice ne bi li se zahvatili simptomi tipični za teže oblike depresije ili depresiju koja zahtijeva hospitalizaciju. Promijenjene su dvije čestice kako bi se zahvatio porast i smanjenje apetita i količine spavanja, a preformulirane su mnoge tvrdnje koje se koriste za procjenu drugih simptoma (122).

Dosad je provedeno samo jedno istraživanje koje je uspoređivalo povezanost depresije i adherencije prema terapiji faktorima zgrušavanja (101). Tran i suradnici prikupili su podatke od 91 ispitanika muškoga spola (49 % je primalo profilaksu), a za mjerenje adherencije koristili su VERITAS-Pro, dok su se ispitanici sami izjasnili imaju li ili su imali dijagnozu depresije. Autori su zaključili da je depresija povezana s adherencijom kada se kontroliraju varijable *uzimanje terapije za kronične bolesti, povjerenje u liječnika, kvaliteta života i posjet Centru za liječenje hemofilije*. Iannone i suradnici u svojem su istraživanju uočili povezanost između krvarenja s incidencijom depresije, koju tumače mogućom povezanošću između depresije i adherencije prema terapiji (105). Prisutnost depresije određivali su pomoću instrumenta PHQ-9, a adherenciju nisu mjerili.

Temeljem analize postojeće literature utvrdili smo da povezanost simptoma depresije i adherencije do sada nije istražena primjenom instrumenta dizajniranoga i validiranoga za dijagnozu ili probir depresije.

2 HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteza istraživanja:

Simptomi depresije imaju negativan učinak na adherenciju bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom na profilaktičnoj terapiji neovisno o različitim sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima.

Glavni cilj istraživanja jest ispitati povezanost simptoma depresije s adherencijom bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom na profilaktičnoj terapiji neovisno o različitim sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima.

Specifični ciljevi istraživanja:

- ispitati učestalost prisutnosti simptoma depresije u bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom na profilaktičnoj terapiji;
- ispitati povezanost simptoma depresije sa sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima;
- ispitati povezanost simptoma depresije, sociodemografskih, psiholoških i kliničkih čimbenika s adherencijom;
- ispitati povezanost težine simptoma depresije s adherencijom na profilaktičnu terapiju za hemofiliju neovisno o sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima.

3 ISPITANICI I METODE

3.1 Ispitanici

Ovo presječno istraživanje provedeno je u Centru za hemofiliju i trombofiliju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Centru za hemofiliju Kliničkoga zavoda za hematologiju Sveučilišnoga kliničkog centra Ljubljana. Bolesnici koji su došli na pregled u Centar za hemofiliju i hospitalizirani bolesnici koji su zadovoljili kriterije za uključivanje u studiju upitani su žele li sudjelovati u studiji. Ispitanici su potpisali Informirani pristanak prije ispunjavanja upitnika. Nakon što su ispitanici potpisali Informirani pristanak, predan im je upitnik na ispunjavanje. Istraživanje su odobrila Etička povjerenstva Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Nastavnoga zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar”, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom. U istraživanje su tijekom 2018. i 2019. godine uključena 82 ispitanika – 47 iz Hrvatske i 35 iz Slovenije. Medijan dobi bio je 45 godina (raspon 18–73 godina).

3.1.1 Kriteriji za uključivanje

U ispitivanje su uključeni ispitanici koji su zadovoljili sljedeće kriterije:

1. muški spol
2. dob od 18 godina i više
3. dijagnosticirana umjereni ili teška hemofilija A ili B
4. profilaktično liječenje barem godinu dana prije uključivanja u istraživanje

3.1.2 Kriteriji za neuključivanje

Ispitanici nisu bili uključeni u istraživanje:

1. ako su imali inhibitore u vrijeme provođenja istraživanja
2. ako su primali kombinirani režim profilakse i liječenja po potrebi
3. ako su imali kognitivne poremećaje koji bi mogli utjecati na provođenje istraživanja

3.1.3 Kriteriji za isključivanje

Zbog presječnog ustroja istraživanja nisu korišteni kriteriji isključivanja.

3.2 Instrumenti

3.2.1 Sociodemografski podaci

Sociodemografski podaci prikupljeni su pomoću upitnika koji je sadržavao sljedeće informacije: dob, obrazovanje, bračni status, broj članova kućanstva, radni status, prihodi, visina, težina, pušenje i konzumacija alkohola.

Dob je utvrđena temeljem podatka o godini rođenja (naknadno je izračunata u godinama oduzimanjem godine rođenja od godine ispunjavanja upitnika).

Pitanje o obrazovanju sadržavalo je tri kategorije odgovora: završena osnovna škola, srednja škola ili gimnazija te fakultet ili akademija.

Na pitanje o bračnom statusu ispitanici su mogli odgovoriti da trenutno nemaju bračnog ili stabilnog vanbračnog partnera (0) ili da ga imaju (1).

Informacija o broju članova kućanstva utvrđena je pomoću dva pitanja. U prvom su ispitanici trebali odgovoriti žive li u kućanstvu sami (0) ili s još nekime (1), a u drugome su trebali navesti koliko osoba živi u njihovu kućanstvu uključujući i njih same.

Za radni status bili su ponuđeni sljedeći odgovori: zaposleni, nezaposleni, na bolovanju, učenici/studenti, vođenje kućanstva / rad u i oko kuće bez plaće te u mirovini.

Prihodi su određeni kao ukupni mjesečni prihodi svih članova kućanstva. Mogući odgovori u Hrvatskoj su bili: nitko nema stalne mjesečne prihode, do 2000 kuna, do 4000 kuna, do 6000 kuna, do 8000 kuna, do 10 000 kuna, do 12 000 kuna, do 14 000 kuna, do 16 000 kuna i više od 16 000 kuna. U Sloveniji su mogući odgovori bili: nitko nema stalne mjesečne prihode, do 600 €, do 800 €, do 1000 €, do 1200 €, do 1400 €, do 1600 €, do 1800 €, do 2000 € i više od 2000 €.

Ispitanici su sami upisali svoju visinu i težinu. Ispitanike se pitalo puše li, a oni su mogli odgovoriti da puše svaki dan, ponekad ili da uopće ne puše. S obzirom na to da su odgovori kodirani brojevima od 1 do 3, veći rezultat imali su ispitanici koji uopće ne puše, a najmanji oni koji najviše puše. Iz tog razloga rezultat na ovom pitanju se obrnuto kodirao tako da veći rezultat ukazuje na više pušenja.

Pitanje o konzumaciji alkohola bilo je postavljeno na način da su ispitanici trebali odgovoriti koliko su često u proteklih 12 mjeseci popili alkoholno piće bilo koje vrste. Bilo je ponuđeno devet kategorija odgovora: svaki dan ili skoro svaki dan (1), 5–6 dana tjedno (2), 3–4 dana tjedno (3), 1–2 dana tjedno (4), 2–3 dana mjesečno (5), jednom mjesečno (6), manje od

jednom mjesečno (7), niti jednom u proteklih 12 mjeseci jer više ne piju alkohol (8) te nikada ili su samo nekoliko puta malo probali neko alkoholno piće tijekom života (9). S obzirom na to da su odgovori kodirani na način da su najveći rezultat imali ispitanici koji uopće ne piju alkohol, a najmanji oni koji najviše piju, rezultat ovoga pitanja kodirao se obrnuto, tako da veći rezultat ukazuje na više konzumiranja alkohola.

3.2.2 Klinički podaci

Klinički podaci preuzeti su iz medicinskoga kartona te su uključivali sljedeće podatke: vrsta hemofilije (hemofilija A – 1, hemofilija B – 2), težina hemofilije (umjerena – 0 ili teška –1), dob u vrijeme dijagnoze hemofilije, trajanje bolesti (u godinama), postojanje artropatije (ne – 0 ili da – 1), artritisa (ne – 0 ili da – 1) i hepatitisa C (ne – 0, izliječen – 1 ili da – 2), broj kroničnih somatskih komorbiditeta, doza faktora VIII i IX u trenutku uključivanja u istraživanje te liječenje antidepresivima tijekom tri mjeseca prije uključivanja u istraživanje (ne – 0 ili da – 1). Za jednoga sudionika nisu bili dostupni svi klinički podaci.

Dodatno su ispitanici upitani da sami daju informacije o broju krvarenja tijekom 12 mjeseci prije uključivanja u studiju, o danima bolovanja tijekom posljednjih šest mjeseci zbog hemofilije te o broju noći hospitalizacije tijekom posljednjih šest mjeseci zbog hemofilije ili posljedica hemofilije.

Broj krvarenja u proteklih 12 mjeseci bio je definiran kao 11 ili manje od 11 (1) te 12 ili više od 12 (2).

Broj dana bolovanja tijekom posljednjih šest mjeseci zbog hemofilije bio je definiran na sljedeći način: uopće nisu bili na bolovanju zbog hemofilije (0), 1–3 dana (1), do tjedan dana (2), do dva tjedna (3), do mjesec dana (4) ili duže od mjesec dana (5).

Broj noći hospitalizacije tijekom posljednjih šest mjeseci zbog hemofilije ili posljedica hemofilije bio je definiran na sljedeći način: uopće nisu prespavali u bolnici (0), prespavali su jednu do tri noći (1), do tjedan dana (2), do dva tjedna (3), do mjesec dana ili (4) duže od mjesec dana (5).

3.2.3 VERITAS-Pro

Za mjerenje adherencije prema profilaksi korištena je Validirana ljestvica adherencije s profilaktičnim terapijskim režimom (engl. *Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale-Prophylaxis*, VERITAS-Pro), razvijena i validirana u Indiana Hemophilia & Thrombosis Centeru (IHTC), koji je izdao dozvolu za korištenje navedene skale u izradi

doktorske disertacije (43). IHTC je dostavio VERITAS-Pro na hrvatskome i engleskome jeziku, dok je na slovenski jezik bilo potrebno izraditi prijevod s engleskog jezika. Prijevod na slovenski jezik proveden je u skladu s međunarodnim smjernicama, primjenom standardnoga i povratnoga prijevoda (engl. *forward and back translation*) (124). Standardni prijevod s engleskoga jezika na slovenski izradile su dvije liječnice koje se bave liječenjem bolesnika oboljelih od hemofilije: prof. dr. sc. Irena Preložnik Zupan, dr. med., specijalist interne medicine, subspecijalist hematolog te Barbara Faganel Kotnik, dr. med. specijalist pedijatar. Povratni prijevod na engleski jezik napravila je službena prevoditeljica za slovenski i engleski jezik. Izvorna i prevedena engleska verzija međusobno su uspoređene te je utvrđeno da su identične. VERITAS-Pro je samoocjenski instrument koji sadrži šest različitih podskala (*vremenski raspored, doziranje, planiranje, pamćenje, preskakanje infuzija i komuniciranje*), a svaka podskala ima četiri čestice (43). Svako pitanje boduje se Likertovom skalom od pet odgovora u rasponu od *uvijek* – 1 (najbolje) do *nikada* – 5 (najgore). Mogući zbroj bodova u podskalama kreće se od 4 boda (najbolje adherentan) do 20 bodova (najmanje adherentan), dok se mogući ukupan zbroj bodova kreće od 24 (najbolje adherentan) do 120 (najmanje adherentan). Granična vrijednost za neadherenciju iznosi 57 bodova. Cronbach α za VERITAS-Pro u ovome istraživanju iznosi 0,89.

3.2.4 SF-36v2

SF-36v2 upitnik zdravstvenoga statusa (engl. *The SF-36v2® Health Survey*, SF-36v2) generički je instrument za mjerenje zdravstvenoga statusa. Nastao je na temelju SF-36 upitnika zdravstvenoga statusa (engl. *The SF-36® Health Survey*, SF-36) koji je izmijenjen s ciljem poboljšavanja SF-36 upitnika. Pritom je zadržana mogućnost usporedbe sa SF-36 upitnikom (81).

SF-36v2 višestruko je primjenljiv upitnik zdravstvenoga statusa. Sastoji se od 36 pitanja koja mjere osam domena kvalitete života povezanih sa zdravljem (engl. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL): fizičko funkcioniranje (engl. *Physical Functioning*, PF), ograničenja zbog fizičkoga zdravlja (engl. *Role-Physical*, RP), tjelesni bolovi (engl. *Bodily Pain*, BP), opće zdravlje (engl. *General Health*, GH), vitalnost (engl. *Vitality*, VT), socijalno funkcioniranje (engl. *Social Functioning*, SF), ograničenja zbog emocionalnih problema (engl. *Role-Emotional*, RE) i psihičko zdravlje (engl. *Mental Health*, MH). Pomoću navedenih osam domena određuju se dva zdravstvena profila: profil fizičkoga zdravlja (engl. *Physical Component Summary Measure*, PCS) i profil psihičkoga zdravlja (engl. *Mental Component Summary Measure*, MCS).

Zajedno s SF-36, SF-36v2 predstavlja jedan od vodećih instrumenata za određivanje ishoda liječenja koji u kliničkim istraživanjima ispunjavaju bolesnici (engl. *Patient-Reported Outcome Measures*, PRO) (81). Dozvolu za korištenje SF-36v2 na hrvatskome i slovenskome jeziku u ovome istraživanju izdao je OptumInsight Life Sciences, Inc., kao i softver za bodovanje (QualityMetric's Health Outcomes™ Scoring Software 5.0). Bodovanje SF-36v2 u ovome radu provedeno je pomoću navedenoga softvera. Dobiveni rezultati standardizirani su i normirani, a raspon bodova za svaku domenu i oba profila kreće se od 0 do 100. Rezultati se mogu uspoređivati među domenama i profilima, kao i s rezultatima dobivenim u drugim istraživanjima.

3.2.5 Beckov inventar depresije – drugo izdanje

Beckov inventar depresije – drugo izdanje (engl. *Beck Depression Inventory II*, BDI-II) samoocjenski je instrument za mjerenje prisutnosti i jačine depresivnih simptoma koji su u skladu s *Dijagnostičkim i statističkim priručnikom, revidiranim četvrtim izdanjem (DSM-IV)* (123). BDI-II drugo je izdanje Beckova inventara depresije (engl. *Beck Depression Inventory*, BDI), a zamijenio je poboljšanu verziju BDI-IA. Budući da je u BDI-II promijenjen i preformuliran veći broj čestica u odnosu na BDI-IA, smatra se znatno revidiranom verzijom BDI (122). Sastoji se od 21 čestice koje procjenjuju 21 simptom depresije. Svaka čestica je procijenjena na ljestvici od četiri točke, pomoću koje se vrijednostima od 0 do 3 određuje težina simptoma. BDI-II se boduje tako da se zbroje procjene uz svaki zadatak, a ukupan rezultat može biti od 0 do 63. Prema američkoj standardizaciji, na kliničkom se uzorku 14 bodova uzima kao granični rezultat za blagu depresiju. Prema hrvatskoj standardizaciji ta je vrijednost 12 bodova. Dozvolu za korištenje BDI-II na hrvatskome jeziku izdala je Naklada Slap, a dozvolu korištenja BDI-II na slovenskome jeziku izdao je NCS Pearson Inc. – nositelji prava za korištenje BDI-II na hrvatskome odnosno slovenskome jeziku.

3.3 Veličina uzorka

Statistička snaga istraživanja izračunata je u programu PASS 15 (125). Ciljana statistička snaga određena je na 80 %, a razina značajnosti na $p < 0,05$. Minimalna ciljana povezanost određena je kao standardizirana mjera veličine učinka od $f^2=0,35$ u multivarijantnoj regresijskoj analizi, u kojoj bi se uz kontrolu 20 zbunjujućih čimbenika utvrdila povezanost rezultata na BDI-II, s rezultatom na VERITAS-Pro instrumentu (126). Utvrđena potrebna veličina uzorka bila je 77 ispitanika.

3.4 Statistička analiza

Statistička analiza provedena je u programu SPSS 26.0 (127). U svim analizama razina značajnosti određena je na $p < 0,05$. Izračunata je deskriptivna statistika rezultata, uključujući frekvencije, aritmetičke sredine i standardne devijacije, medijane te modove. Testirana je normalnost distribucija pomoću Shapiro-Wilk testa, uz provjeru mjera asimetričnosti i spljoštenosti. U slučajevima kada su varijable bile kategorijalne ili barem jedna distribucija nije bila normalna, računat je Spearmanov koeficijent korelacije, dok je u svim drugim slučajevima računat Pearsonov koeficijent korelacije. Razlike u aritmetičkim sredinama provjerene su t-testom. Na kraju je provedena multivarijatna regresijska analiza.

4 REZULTATI

4.1 Preliminarne analize

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 82 ispitanika muškoga spola, 46 (56 %) iz Hrvatske i 36 (44 %) iz Slovenije. Među njima hemofiliju A je imalo 70 ispitanika (85%), a hemofiliju B je imalo 12 ispitanika (15 %). Većina ispitanika (94 %) je imala teški oblik hemofilije.

Deskriptivna statistika sociodemografskih i kliničkih čimbenika opisana je u Tablici 1. Medijan dobi ispitanika iznosi 44,50 (raspon 18–73). Većina ispitanika (57 %) završila je srednju školu ili gimnaziju, fakultet ili akademiju završilo je 32 % ispitanika, a osnovnu školu 11 % ispitanika. Stabilnoga bračnog ili vanbračnog partnera je imalo 45 ispitanika (55 %), a 37 ispitanika (45 %) su samci. Većina ispitanika (82 %) živi u kućanstvu s još nekime, a mod broja osoba u kućanstvu je 3 (raspon 1–8).

Što se tiče podatka o radnom statusu, frekvencije pojedinih odgovora bile su sljedeće: 41 (50 %) zaposlenih, 6 (7,3 %) nezaposlenih, 1 (1,2 %) na bolovanju, 6 (7,3 %) učenika/studenata te 28 (34,1 %) u mirovini, stoga su ispitanici podijeljeni u dvije kategorije: 54 (65,9 %) radno sposobnih ispitanika te 28 ispitanika (34,1 %) u mirovini. Medijan ukupnih mjesečnih prihoda svih članova kućanstva u Hrvatskoj iznosio je do 8000 kn (raspon od 2000 kn do više od 16 000 kn), a u Sloveniji do 1800 € (raspon od 600 € do više od 2000 €).

Na temelju visine i težine ispitanika izračunat je indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI). Dobivena srednja vrijednost BMI-ja iznosila je 26,32; SD = 5,07. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije za europsko stanovništvo, vrijednosti preporučenoga BMI-ja iznose od 18,5 do 24,9 kg/m² i za muškarce i za žene (128). Vrijednosti ispod 18,5 kg/m² ukazuju na pothranjenost, dok vrijednosti iznad 24,9 kg/m² upućuju na prekomjernu tjelesnu masu i debljinu (>30 kg/m²). U našem uzorku 38 (46 %) ispitanika imalo je BMI<25, a 44 (54 %) je imalo BMI>25, što je u skladu s podacima drugih istraživanja u Hrvatskoj (129) i Sloveniji (130).

Uopće ne puši 66 % ispitanika, 10 % puši ponekad, a 24 % puši svakodnevno. Najviše ispitanika (23 %) pije alkohol jednom mjesečno, 22 % 2–3 dana mjesečno, 16 % 1–2 dana tjedno, a 15 % manje od jednom mjesečno.

Artropatiju je imalo 64 ispitanika (78 %), a artritis 11 ispitanika (13 %). Hepatitis C nije imao 41 ispitanik (51 %), 32 ispitanika (39 %) je izliječeno od hepatitisa C, a 8 ispitanika (10 %)

ima hepatitis C. Što se tiče kroničnih somatskih bolesti, najveći broj ispitanika (38 %) je imao samo hemofiliju, a broj bolesti kod ispitanika s još nekom somatskom kroničnom bolešću osim hemofilije kreće se u rasponu od 1 do 7.

U proteklih 12 mjeseci 11 ili manje krvarenja imalo je 59 ispitanika (72 %), a 12 ili više krvarenja 23 ispitanika (28 %). Većina ispitanika, njih 62 (76 %), u proteklih šest mjeseci nisu bili na bolovanju. Jedan do tri dana na bolovanju provelo je 8 ispitanika (10 %), do tjedan dana 2 (2 %), do dva tjedna 6 (7 %), do mjesec dana 1 (1 %) i duže od mjesec dana 3 (4 %). Zbog maloga broja ispitanika koji su bili na bolovanju tijekom posljednjih šest mjeseci, u daljnjoj obradi podataka korištene su samo dvije kategorije: nisu bili na bolovanju (62 ispitanika: 76 %) i bili na bolovanju (20 ispitanika: 24 %). Također, većina ispitanika, njih 72 (88 %), u proteklih šest mjeseci nisu prespavali u bolnici, četvero (5 %) je u bolnici prespavalo jednu do tri noći, a po dvoje do tjedan dana, do dva tjedna i do mjesec dana. Nitko nije bio hospitaliziran duže od mjesec dana. Ponovo, zbog maloga broja ispitanika koji su bili hospitalizirani, u daljnjoj obradi podataka korištene su samo dvije kategorije: nisu hospitalizirani u proteklih šest mjeseci (72 ispitanika: 88 %) i hospitalizirani su u proteklih šest mjeseci (10 ispitanika: 12 %).

Medijan mjesečne doze faktora VIII iznosio je 20 000 IJ (raspon 8000 – 40 000 IJ), a faktora IX 22 000 IJ (raspon 6000 – 40 000 IJ).

Dob ispitanika u vrijeme dijagnoze hemofilije kretala se od nekoliko dana do 17 godina, pri čemu je kod 51,3 % ispitanika hemofilija dijagnosticirana u prvoj godini života. Iz toga razloga navedena je varijabla kodirana u dvije kategorije: do napunjene prve godine života (rana dijagnoza – 1) i nakon prve godine života (kasna dijagnoza – 2).

Tablica 1. Deskriptivna statistika za sociodemografske i kliničke čimbenike

Čimbenik	n(%)
Dob (godine)	
Md	44,50
Raspon	18-73
Završena škola	
Osnovna škola	9 (11 %)
Srednja škola ili gimnazija	47 (57 %)
Fakultet ili akademija	26 (32 %)
Partner	
Sami	37 (45 %)
Bračni ili stabilni vanbračni partner	45 (55 %)
Kućanstvo	
Sami	37 (45 %)
Bračni ili stabilni vanbračni partner	45 (55 %)
Broj osoba u kućanstvu	
Mo	3
Raspon	1-8
Radni status	
Radno sposobni	54 (66 %)
U mirovini	28 (34 %)
Prihod	
Md Hrvatska	5 (do 8000 kn)
Raspon Hrvatska	2-10 (od 2000 kn do više od 16 000 kn)
Md Slovenija	8 (do 1800 €)
Raspon Slovenija	2-10 (od 600 € do više od 2000 €)
BMI	
M (SD)	26,32 (5,07)
Raspon	16,30-39,79

Pušenje	
Mo	uopće ne (66 %)
Raspon	1-3
Alkohol	
Mo	jednom mjesečno (23 %)
Raspon	1-9
Artropatija	64 (79 %)
Artritis	11 (13 %)
Hepatitis C	
Ne	41 (51 %)
Izliječeni	32 (39 %)
Da	8 (10 %)
Kronične bolesti	
Mo	osim hemofilije 1 (43 %)
Raspon	0-7
Krvarenja	
11 ili manje	59 (72 %)
12 ili više	23 (28 %)
Bolovanja	20 (24 %)
Hospitalizacija	10 (12 %)
Vrsta hemofilije	
Hemofilija A	70 (85 %)
Hemofilija B	12 (15 %)
Težina hemofilije	
Teška	77 (95 %)
Doza faktora (mjesečna)	
Faktor VIII – MD	20 000 IJ
Raspon	8 000-40 000 IJ
Faktor IX – Md	22 000 IJ
Raspon	6 000-40 000 IJ

Dob u vrijeme dijagnoze

Rana	51 (67 %)
Kasna	25 (33 %)

Međusobne korelacije sociodemografskih i kliničkih varijabli opisane su u Tablici 2. Najveće povezanosti dobivene su između dobi i radnoga statusa ($r = 0,71$; $p < 0,001$) te kućanstva i broja osoba u kućanstvu ($r = 0,68$; $p < 0,001$). Navedene povezanosti sadržajno su razumljive jer su stariji ispitanici ujedno u mirovini, a osobe koje žive s nekime imaju i veći broj osoba u kućanstvu. BMI je pozitivno povezan i s dobi ($r = 0,34$; $p = 0,002$) i s radnim statusom ($r = 0,29$; $p = 0,009$). Kućanstvo i broj osoba u kućanstvu bile su povezane s istim varijablama – negativno s dobi ($r_1 = -0,26$; $p_1 = 0,020$; $r_2 = -0,25$; $p_2 = 0,023$), pozitivno s partnerom ($r_1 = 0,33$; $p_1 = 0,002$; $r_2 = 0,33$; $p_2 = 0,002$) i prihodom ($r_1 = 0,44$; $p_1 < 0,001$; $r_2 = 0,35$; $p_2 = 0,001$), što znači da stariji ispitanici žive sami, ispitanici koji imaju bračnoga ili stabilnoga vanbračnog partnera, očekivano, žive s još nekim, a veće prihode imaju oni koji žive u kućanstvu s više članova. Prihodi su, osim s kućanstvom, bili pozitivno povezani sa završenom školom ($r = 0,41$; $p < 0,001$), partnerom ($r = 0,23$; $p = 0,036$) te negativno s radnim statusom ($r = -0,24$; $p = 0,033$), što znači da su veće prihode imale osobe s višim stupnjem obrazovanja, koje imaju partnera i koje nisu u mirovini. Radni status i završena škola bili su negativno su povezani ($r = -0,33$; $p = 0,002$), što znači da su ispitanici u mirovini imali niži stupanj obrazovanja. Pušenje je bilo negativno povezano s dobi ($r = -0,23$; $p = 0,039$), završenom školom ($r = -0,23$; $p = 0,036$) i prihodima ($r = -0,38$; $p < 0,001$), što znači da oni koji više puše su mlađi, manje obrazovani i imaju manje prihode.

Što se tiče međusobnih povezanosti kliničkih varijabli, hepatitis C je povezan s artropatijom ($r = 0,39$; $p < 0,001$), kronične bolesti su očekivano povezane s artropatijom ($r = 0,59$; $p < 0,001$), artritisom ($r = 0,34$; $p = 0,002$) i hepatitisom C ($r = 0,36$; $p = 0,001$), bolovanje je negativno povezano s hepatitisom C ($r = -0,38$; $p = 0,001$), a dijagnoza je negativno povezana s dozom faktora ($r = -0,32$; $p = 0,006$).

Neke sociodemografske i kliničke varijable su međusobno povezane. Dob je pozitivno povezana s artropatijom ($r = 0,38$; $p < 0,001$), hepatitisom C ($r = 0,58$; $p < 0,001$), kroničnim bolestima ($r = 0,51$; $p < 0,001$) i dijagnozom ($r = 0,33$; $p = 0,004$), a negativno s bolovanjem ($r = -0,41$; $p < 0,001$). To znači da stariji ispitanici češće imaju artropatiju, hepatitis C i,

očekivano, više kroničnih bolesti te im je kasnije dijagnosticirana hemofilija, a manje vremena provode na bolovanju, što je i očekivano jer su u mirovini. Hepatitis C je, osim s dobi, pozitivno povezan s radnim statusom ($r = 0,56$; $p < 0,001$) i BMI ($r = 0,27$; $p = 0,015$), a negativno sa završenom školom ($r = -0,25$; $p = 0,024$), kućanstvom ($r = -0,24$; $p = 0,032$) i prihodima ($r = -0,27$; $p = 0,017$). Slično kao hepatitis C, i kronične bolesti su, osim s dobi, pozitivno povezane s radnim statusom ($r = 0,53$; $p < 0,001$) i BMI-jem ($r = 0,23$; $p = 0,038$), a negativno s brojem osoba u kućanstvu ($r = -0,22$; $p = 0,045$) i prihodima ($r = -0,34$; $p = 0,002$). Također, artropatija je pozitivno povezana s radnim statusom ($r = 0,31$; $p = 0,005$), a negativno s kućanstvom ($r = -0,25$; $p = 0,027$) i brojem osoba u kućanstvu ($r = -0,27$; $p = 0,015$). Kao i s dobi, bolovanje je negativno povezano s radnim statusom ($r = -0,35$; $p = 0,001$) i BMI-jem ($r = -0,26$; $p = 0,020$). Hospitalizacija je negativno povezana sa završenom školom ($r = -0,25$; $p = 0,023$) i prihodima ($r = -0,40$; $p < 0,001$).

Tablica 2. Povezanost simptoma depresije, sociodemografskih i kliničkih čimbenika

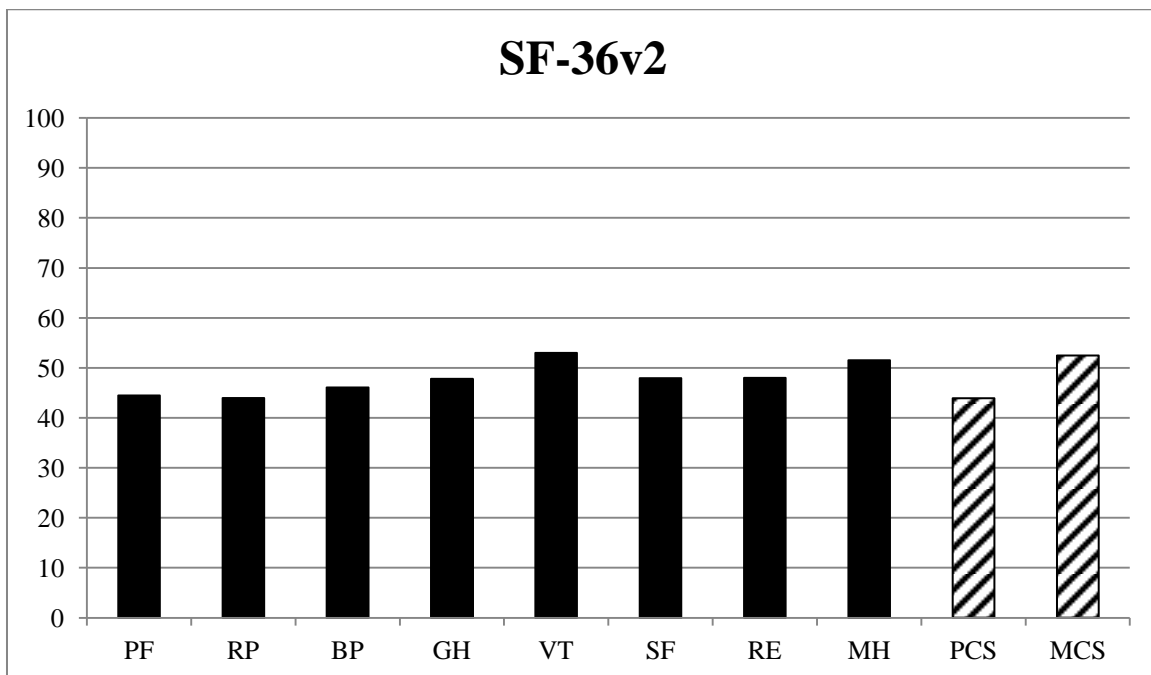
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	(19)
(1) BDI-II																			
(2) Dob	0,27																		
(3) Završena škola	-0,02	-0,09																	
(4) Partner	0,03	0,18	0,17																
(5) Kućanstvo	-0,04	-0,26	0,03	0,33															
(6) Broj osoba u kućanstvu	-0,24	-0,25	0,01	0,33	0,68														
(7) Radni status	0,35	0,71	-0,33	0,14	-0,06	-0,16													
(8) Prihod	-0,38	-0,09	0,41	0,23	0,44	0,35	-0,24												
(9) BMI	0,00	0,34	-0,11	0,09	-0,12	-0,07	0,29	-0,02											
(10) Alkohol	-0,03	-0,05	0,08	0,07	0,06	-0,04	-0,10	0,11	-0,20										
(11) Pušenje	0,00	-0,23	-0,23	-0,14	-0,12	-0,18	-0,04	-0,38	-0,17	0,19									
(12) Artropatija	0,12	0,38	-0,01	0,09	-0,25	-0,27	0,31	-0,16	0,13	-0,07	-0,09								

(13)	Artritis	-0,21	0,14	-0,12	-0,01	0,00	0,02	0,09	0,06	0,12	0,10	-0,03	0,20							
(14)	Hepatitis C	0,26	0,58	-0,25	0,11	-0,24	-0,13	0,56	-0,27	0,27	-0,12	-0,02	0,39	0,00						
(15)	Kronične bolesti	0,14	0,51	-0,21	-0,08	-0,18	-0,22	0,53	-0,34	0,23	0,05	0,07	0,59	0,34	0,36					
(16)	Krvarenja	0,15	0,09	-0,04	0,02	-0,06	-0,21	0,12	-0,09	-0,10	0,14	0,08	0,19	-0,09	0,12	0,15				
(17)	Bolovanje	-0,10	-0,41	0,04	-0,06	0,05	0,10	-0,35	0,05	-0,26	0,02	0,14	-0,07	-0,05	-0,38	-0,01	0,03			
(18)	Hospitalizacija	0,29	-0,07	-0,25	-0,04	-0,11	-0,13	0,13	-0,40	-0,15	-0,01	0,13	0,09	-0,03	0,19	0,16	0,10	0,05		
(19)	Doza faktora	0,23	-0,05	0,19	0,01	0,13	0,01	-0,01	0,11	0,03	0,09	-0,10	-0,06	0,15	-0,18	-0,09	0,18	-0,10	0,05	
(20)	Dijagnoza	0,08	0,33	-0,10	0,20	-0,03	-0,01	0,23	-0,14	0,07	0,13	-0,02	0,09	-0,05	0,14	0,19	0,17	0,14	0,11	-0,32

Sve korelacije pisane podebljanim slovima su značajne uz $p < 0,05$.

Deskriptivna statistika psiholoških čimbenika prikazana je na Slici 2 i u Tablici 3. Ispitanici su u instrumentu SF-36v2 imali bolji rezultat u profilu psihičkoga zdravlja ($M = 52,45$; $SD = 8,83$) nego u profilu fizičkoga zdravlja ($M = 43,90$; $SD = 9,39$). Što se tiče domena, najbolji rezultat imali su na VT ($M = 53,00$; $SD = 7,97$), zatim slijede MH ($51,51$; $SD = 8,02$), RE ($M = 48,02$; $SD = 9,79$), SF ($M = 47,92$; $9,33$), GH ($M = 47,81$; $SD = 11,04$), BP ($46,06$; $SD = 10,07$), PF ($M = 44,47$; $SD = 9,84$), dok je najlošiji rezultat bio na RP ($M = 43,98$; $SD = 10,22$), što znači da ispitanici u ovom istraživanju imaju najviše problema s fizičkim funkcioniranjem. Sve međusobne povezanosti rezultata na SF-36v2 statistički su značajne, osim PF domene i profila MCS te profila PCS i MCS.

Provjerena je normalnost distribucije pomoću Shapiro-Wilk testa. Također su provjerene vrijednosti asimetričnosti i spljoštenosti. Dobivene vrijednosti za sve domene i oba profila ukazivale su na značajno odstupanje od normalne distribucije, međutim vrijednosti asimetričnosti i spljoštenosti za sve su rezultate bile ispod ± 2 , što se smatra zadovoljavajućim vrijednostima za normalnu distribuciju (131).



Slika 2. Deskriptivna statistika psiholoških čimbenika

Tablica 3. Deskriptivna statistika za psihološke čimbenike i za simptome depresije te njihova povezanost

Varijabla	M	SD	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
PF	44,47	9,84										
RP	43,98	10,22	0,75									
BP	46,06	10,07	0,44	0,48								
GH	47,81	11,04	0,54	0,61	0,33							
VT	53,00	7,97	0,43	0,50	0,50	0,58						
SF	47,92	9,33	0,46	0,67	0,49	0,48	0,59					
RE	48,02	9,79	0,52	0,65	0,47	0,51	0,61	0,60				
MH	51,51	8,02	0,36	0,48	0,37	0,53	0,75	0,56	0,78			
PCS	43,90	9,39	0,88	0,85	0,66	0,69	0,48	0,55	0,45	0,30		
MCS	52,45	8,83	0,21	0,42	0,34	0,45	0,75	0,67	0,84	0,92	0,17	
BDI-II	5,27	5,98	-0,40	-0,41	-0,31	-0,44	-0,57	-0,50	-0,56	-0,68	-0,34	-0,63

Sve korelacije pisane podebljanim slovima su značajne uz $p < 0,05$.

Deskriptivna statistika i međusobne korelacije za VERITAS-Pro prikazane su u Tablici 4. Ispitanici su u ovom istraživanju uglavnom bili adherentni, što pokazuje i aritmetička sredina rezultata na VERITAS-Pro instrumentu ($M = 42,00$; $SD = 14,07$). Ipak, 14 ispitanika (17 %) je imalo rezultat iznad 57 bodova, što je granična vrijednost za neadherenciju. Slika 3 prikazuje distribuciju ukupnoga rezultata svih ispitanika na VERITAS-Pro instrumentu. Na slici se vidi da većina ispitanika postiže rezultat ispod granične vrijednosti za neadherenciju, a oni koji imaju rezultat iznad granične vrijednosti ne postižu rezultate na gornjoj granici instrumenta. To znači da je instrument uspješno razlikovao ispitanike obzirom na njihovu adherenciju.

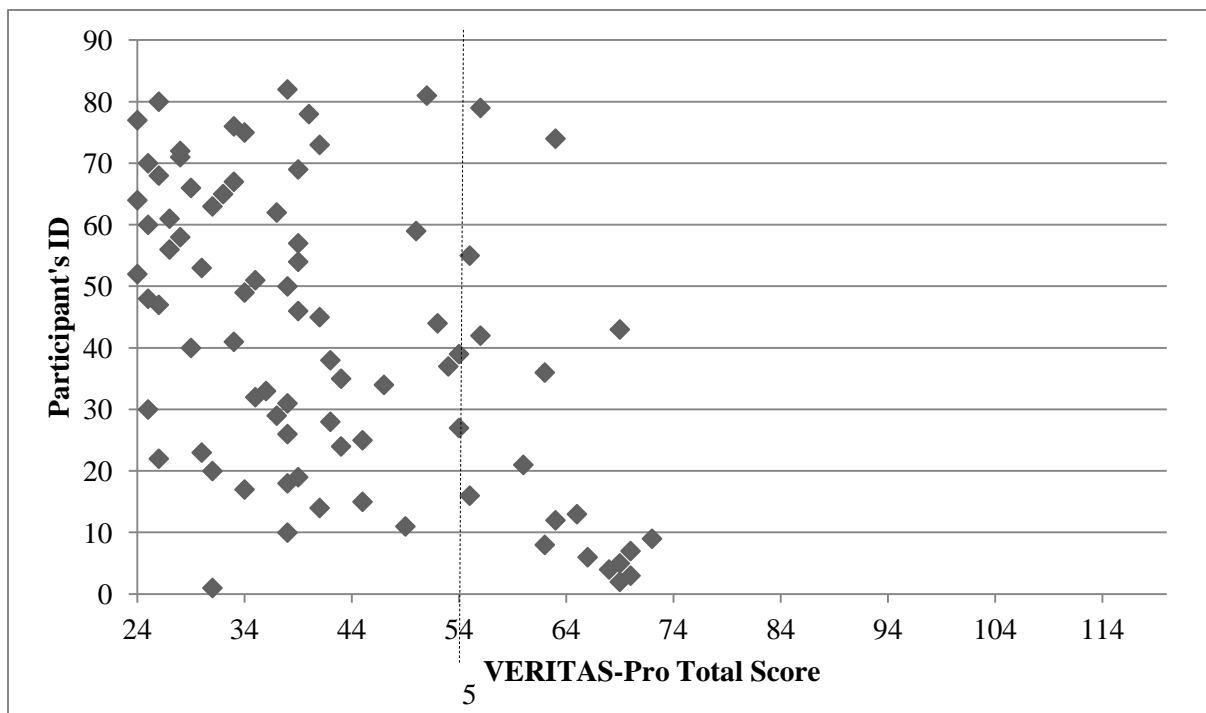
Rezultati na VERITAS-Pro podskalama prikazani su na Slici 4. S obzirom na rezultat na podskalama, ispitanici pokazuju najbolju adherenciju na planiranju ($M = 6,09$; $SD = 2,26$), doziranju ($M = 6,20$; $SD = 2,79$), vremenskom rasporedu ($M = 6,65$; $SD = 2,66$) i pamćenju ($M = 6,87$; $SD = 3,55$), a najlošiju na preskakanju infuzija ($M = 7,17$; $SD = 4,12$) i komuniciranju ($M = 9,04$; $SD = 4,30$). Razlike između ovih aritmetičkih sredina na podskalama testirane su t-testovima te se pokazalo da je rezultat na podskali komuniciranje statistički značajno lošiji od rezultata na svim ostalim podskalama. Rezultati na podskalama *planiranje*, *doziranje* i *vremenski raspored* nisu bili statistički značajno različiti, odnosno na ovim podskalama su ispitanici postigli najbolje rezultate.

Provjerena je normalnost distribucije pomoću Shapiro-Wilk testa te su provjerene vrijednosti asimetričnosti i spljoštenosti. Dobivene vrijednosti za ukupan rezultat i sve podskale ukazivale su na značajno odstupanje od normalne distribucije, međutim vrijednosti asimetričnosti i spljoštenosti za ukupan rezultat i sve podskale osim *preskakanje infuzija* iznosile su ispod ± 2 , što se smatra zadovoljavajućim vrijednostima za normalnu distribuciju (131). Za podskalu *preskakanje infuzija* vrijednost asimetričnosti je također bila ispod ± 2 , dok je vrijednost spljoštenosti bila 2,14.

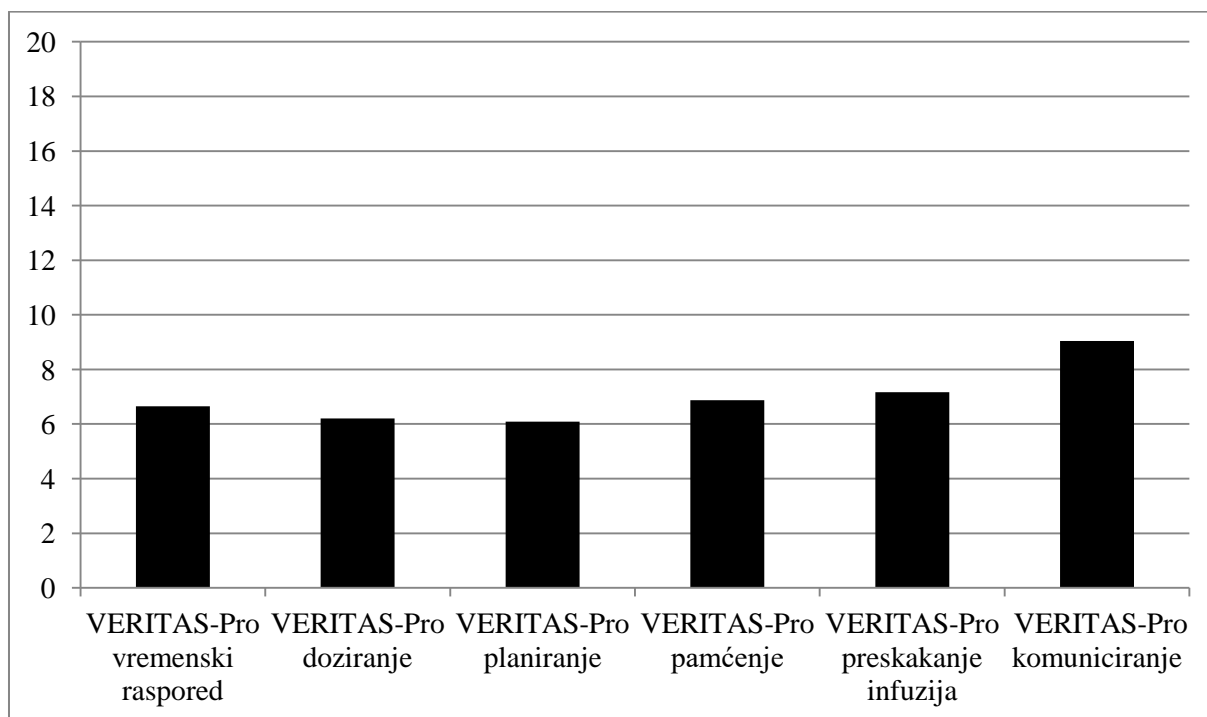
Tablica 4. Deskriptivna statistika i međusobne korelacije za VERITAS-Pro

Varijabla	M	SD	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	t-test
(1) VERITAS-Pro ukupni	42,00	14,04							
(2) VERITAS-Pro vremenski raspored	6,65	2,66	0,62						2 < 7
(3) VERITAS-Pro doziranje	6,20	2,79	0,74	0,33					3 < 5, 6, 7
(4) VERITAS-Pro planiranje	6,09	2,26	0,54	0,24	0,23				4 < 5, 6, 7
(5) VERITAS-Pro pamćenje	6,87	3,55	0,87	0,38	0,65	0,54			5 < 7
(6) VERITAS-Pro preskakanje infuzija	7,17	4,12	0,86	0,38	0,71	0,42	0,87		6 < 7
(7) VERITAS-Pro komuniciranje	9,04	4,30	0,57	0,41	0,24	0,09	0,26	0,21	7 > 2, 3, 4, 5, 6

Sve korelacije pisane podebljanim slovima su značajne uz $p < 0,05$.



Slika 3. Distribucija VERITAS-Pro ukupnoga rezultata



Slika 4. Rezultati na VERITAS-Pro podskalama

4.2 Učestalost prisutnosti simptoma depresije u bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom na profilaktičnoj terapiji

Prvi specifični cilj ovoga istraživanja bio je ispitati učestalost prisutnosti simptoma depresije u bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom na profilaktičnoj terapiji. Deskriptivna statistika za BDI-II prikazana je u Tablici 3. Ispitanici su općenito imali nisku razinu prisutnosti depresivnih simptoma, što pokazuje aritmetička sredina rezultata na BDI-II ($M = 5,27$; $SD = 5,98$). Raspon rezultata na BDI-II kretao se od 0 do 29 bodova, pri čemu je 9 ispitanika (11 %) imalo rezultat 14 ili više, što je prema američkoj standardizaciji graničan rezultat za blagu depresiju, odnosno 11 ispitanika (14 %) imalo rezultat 12 ili više, što je prema hrvatskoj standardizaciji graničan rezultat za blagu depresiju.

4.3 Povezanost simptoma depresije sa sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima

Drugi specifični cilj ovoga istraživanja bio je ispitati povezanost simptoma depresije sa sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima. Povezanost sa sociodemografskim i kliničkim čimbenicima prikazana je u Tablici 2, a povezanost sa psihološkim čimbenicima prikazana je u Tablici 3. Od sociodemografskih čimbenika, simptomi depresije značajno su povezani s dobi ($r = 0,27$; $p = 0,016$), brojem osoba u kućanstvu ($r = -0,24$; $p = 0,034$), radnim statusom ($r = 0,35$; $p = 0,001$) i prihodom ($r = -0,38$; $p = 0,001$), a od kliničkih s hepatitisom C ($r = 0,26$; $p = 0,022$), hospitalizacijom ($r = 0,29$; $p = 0,009$) te dozom koncentrata faktora zgrušavanja ($r = 0,23$; $p = 0,039$). Više simptoma depresije imaju stariji ispitanici, koji žive sami, u mirovini su, imaju manje prihode, dijagnozu hepatitisa C, koji su u proteklih šest mjeseci bili hospitalizirani te primaju veću mjesečnu dozu faktora.

Simptomi depresije značajno su negativno povezani sa svim domenama i profilima zdravlja u instrumentu SF-36v2: PF ($r = -0,40$; $p < 0,001$), RP ($r = -0,41$; $p < 0,001$), BP ($r = -0,31$; $p = 0,005$), GH ($r = -0,44$; $p < 0,001$), VT ($r = -0,57$; $p < 0,001$), SF ($r = -0,50$; $p < 0,001$), RE ($r = -0,56$; $p < 0,001$), MH ($r = -0,68$; $p < 0,001$), PCS ($r = -0,34$; $p = 0,002$) i MCS ($r = -0,63$; $p < 0,001$). Drugim riječima, veći broj simptoma depresije bio je povezan s lošijom procjenom zdravstvenoga statusa.

4.4 Povezanost simptoma depresije, sociodemografskih, psiholoških i kliničkih čimbenika s adherencijom

Treći specifični cilj ovoga istraživanja bio je ispitati povezanost simptoma depresije, sociodemografskih, psiholoških i kliničkih čimbenika s adherencijom. Dobiveni rezultati prikazani su u Tablici 5.

Ukupan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu nije bio povezan sa simptomima depresije ($r = 0,19$; $p = 0,088$). Od sociodemografskih čimbenika bio je negativno povezan s dobi ($r = -0,23$; $p = 0,042$) i radnim statusom ($r = -0,24$; $p = 0,030$), što znači da stariji ispitanici i ispitanici koji su u mirovini imaju bolju adherenciju. Od kliničkih čimbenika bio je povezan s krvarenjima ($r = 0,28$; $p = 0,010$), što znači da su ispitanici koji imaju 12 i više krvarenja u proteklih 12 mjeseci lošije adherentni, te s artritisom ($r = -0,31$; $p = 0,004$), pri čemu su ispitanici koji boluju od artritisa bili adherentniji. Što se tiče psiholoških čimbenika, ukupan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu negativno je povezan s domenom BP ($r = -0,24$; $p = 0,033$) i profilom MCS ($r = -0,26$; $p = 0,019$), što znači da ispitanici s lošijom adherencijom imaju više tjelesnih bolova i lošiji profil psihičkoga zdravlja.

Od podskala VERITAS-Pro instrumenta, samo je podskala *preskakanje infuzija* bila značajno povezana sa simptomima depresije ($r = 0,23$; $p = 0,034$), ukazujući na to da osobe s više simptoma depresije češće preskaču infuzije.

Od sociodemografskih čimbenika, kao i s ukupnim rezultatom, dob i radni status bili su negativno povezani s podskalama *planiranje* ($r_{\text{dob}} = -0,35$; $p = 0,001$; $r_{\text{rad}} = -0,23$; $p = 0,034$) i *komuniciranje* ($r_{\text{dob}} = -0,22$; $p = 0,045$; $r_{\text{rad}} = -0,28$; $p = 0,012$). Podskala *planiranje* bila je također pozitivno povezana s pušenjem ($r = 0,30$; $p = 0,006$), što ukazuje na to da pušači lošije planiraju terapiju, dok je podskala *komuniciranje* bila negativno povezana i s kućanstvom ($r = -0,27$; $p = 0,015$), što znači da su bolju komunikaciju imali ispitanici koji žive s nekim. Podskala *pamćenje* bila je pozitivno povezana sa završenom školom ($r = 0,23$; $p = 0,042$), što ukazuje na to da ispitanici s višim stupnjem obrazovanja češće zaborave na terapiju.

Tablica 5. Povezanost simptoma depresije, sociodemografskih, psiholoških i kliničkih čimbenika s adherencijom

	VERITAS-Pro rezultati						
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
BDI-II	0,19	0,10	0,16	0,12	0,16	0,23	0,04
Dob	-0,23	-0,16	-0,07	-0,35	-0,16	-0,06	-0,22
Završena škola	0,16	0,10	0,10	0,04	0,23	0,01	0,17
Partner	0,19	0,19	0,17	0,07	0,18	0,21	0,01
Kućanstvo	0,01	0,04	0,01	0,13	0,08	0,14	-0,27
Broj osoba u kućanstvu	0,03	-0,14	0,05	0,13	0,11	0,14	-0,15
Radni status	-0,24	-0,20	-0,12	-0,23	-0,21	-0,01	-0,28
Prihod	-0,04	0,07	-0,05	-0,05	0,05	-0,09	-0,07
BMI	-0,04	-0,01	0,07	-0,10	0,05	0,01	-0,17
Alkohol	0,17	0,17	0,17	-0,06	0,10	0,16	0,14
Pušenje	0,20	0,10	0,06	0,30	0,11	0,09	0,20
Artropatija	-0,11	-0,02	-0,12	-0,11	-0,06	-0,02	-0,12
Artritis	-0,31	-0,18	-0,31	-0,33	-0,19	-0,22	-0,16
Hepatitis C	-0,05	-0,08	0,08	-0,17	-0,10	0,11	-0,09
Kronične bolesti	-0,17	-0,14	-0,03	-0,25	-0,15	-0,09	-0,10
Krvarenja	0,28	0,19	0,25	0,01	0,16	0,27	0,24
Bolovanje	0,12	-0,04	0,18	0,24	0,11	0,03	0,05
Hospitalizacija	0,09	-0,04	0,15	0,12	0,10	0,26	-0,17
Doza faktora	-0,10	0,01	-0,14	-0,11	-0,09	-0,16	0,03
Dijagnoza	0,17	-0,08	0,34	0,13	0,21	0,27	-0,12
PF	0,10	0,09	-0,03	0,13	0,08	0,00	0,16
RP	0,03	0,10	-0,10	0,06	0,03	-0,09	0,12
BP	-0,24	-0,10	-0,27	0,01	-0,21	-0,28	-0,09

GH	-0,06	-0,06	-0,17	0,06	-0,02	-0,11	0,07
VT	-0,15	-0,11	-0,12	-0,03	-0,11	-0,16	-0,10
SF	-0,21	0,05	-0,20	-0,07	-0,18	-0,28	-0,11
RE	-0,17	0,00	-0,22	-0,14	-0,15	-0,21	-0,02
MH	-0,18	-0,10	-0,14	-0,09	-0,19	-0,23	-0,03
PCS	0,03	0,04	-0,12	0,15	0,03	-0,08	0,11
MCS	-0,26	0,08	-0,20	-0,18	-0,23	-0,27	-0,13

Sve korelacije pisane podebljanim slovima su značajne uz $p < 0,05$.

Legenda: (1) VERITAS-Pro ukupni, (2) VERITAS-Pro vremenski raspored, (3) VERITAS-Pro doziranje, (4) VERITAS-Pro planiranje, (5) VERITAS-Pro pamćenje, (6) VERITAS-Pro preskakanje infuzija, (7) VERITAS-Pro komuniciranje

Od kliničkih čimbenika, kao i kod ukupnoga rezultata, ispitanici s većim brojem krvarenja su bili lošije adherentni na podskalama *doziranje* ($r = 0,25$; $p = 0,024$), *preskakanje infuzija* ($r = 0,27$; $p = 0,013$) i *komuniciranje* ($r = 0,24$; $p = 0,028$), dok su adherentniji bili oni koji boluju od artritisa na podskalama *doziranje* ($r = -0,31$; $p = 0,005$), *planiranje* ($r = -0,33$; $p = 0,002$) i *preskakanje infuzija* ($r = -0,22$; $p = 0,046$). Također, podskala *planiranje* bila je pozitivno povezana s bolovanjem ($r = 0,24$; $p = 0,027$), što znači da su ispitanici koji su bili na bolovanju bili lošije adherentni, a negativno s kroničnim bolestima ($r = -0,25$; $p = 0,023$), što znači da su adherentniji bili ispitanici s više kroničnih bolesti. Podskala *preskakanje infuzija* bila je pozitivno povezana s hospitalizacijama ($r = 0,26$; $p = 0,020$), što znači da oni koji su bili hospitalizirani u proteklih šest mjeseci češće preskaču infuzije. Ranija dijagnoza bila je povezana s boljom adherencijom na podskali *doziranje* ($r = 0,34$; $p = 0,003$) i podskali *preskakanje infuzija* ($r = 0,27$; $p = 0,019$).

Od psiholoških čimbenika, kao i ukupan rezultat, podskale *pamćenje* ($r = -0,23$; $p = 0,037$) i *preskakanje infuzija* ($r = -0,27$; $p = 0,014$) bile su povezane s MCS profilom, a podskale *doziranje* ($r = -0,27$; $p = 0,014$) i *preskakanje infuzija* ($r = -0,28$; $p = 0,010$) s BP domenom. Osim BP domene, podskala *preskakanje infuzija* bila je povezana i sa SF ($r = -0,28$; $p = 0,010$) i MH ($r = -0,23$; $p = 0,039$) domenama, a podskala *doziranje* s RE domenom ($r = -0,22$; $p = 0,046$). Svi ovi rezultati ukazivali su na povezanost lošije adherencije s lošim zdravljem.

4.5 Povezanost težine simptoma depresije s adherencijom na profilaktičnu terapiju za hemofiliju neovisno o sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima

Četvrti specifični cilj ovoga istraživanja bio je ispitati povezanost težine simptoma depresije s adherencijom na profilaktičnu terapiju za hemofiliju neovisno o sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima. S obzirom na to da su mnoge korištene varijable međusobno značajno povezane, prije računanja multivarijatne regresije provjerili smo multikolinearnost prediktora koristeći faktor inflacije varijance (engl. *Variance Inflation Factor*, VIF). Budući da su vrijednosti VIF očekivano bile iznad preporučene vrijednosti od 2,50 (132), kada su svi prediktori odjednom uključeni u regresijsku jednadžbu, izračunate su po četiri regresije za ukupan rezultat i sve podskale na VERITAS-Pro instrumentu. U prvoj je adherencija predviđana sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije, u drugoj s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije, u trećoj sa zdravstvenim profilima i simptomima depresije, a u četvrtoj s domenama kvalitete života i simptomima depresije. Rezultati regresijskih analiza prikazani su u Tablici 6.

Psihološki čimbenici (zdravstveni profili i domene kvalitete života) u kombinaciji sa simptomima depresije nisu značajno predviđali niti jedan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu. VERITAS-Pro ukupan rezultat statistički je značajno predviđao model sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije (19 %) i s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije (16 %). Pojedinačni značajni prediktori u prvoj analizi bili su partner ($\beta = 0,29$; $p = 0,015$) i simptomi depresije ($\beta = 0,37$; $p = 0,005$), dok su u drugoj analizi značajni prediktor bila krvarenja ($\beta = 0,31$; $p = 0,009$). Lošiju adherenciju predviđali su u prvoj analizi imanje partnera i više simptoma depresije, a u drugoj veći broj krvarenja.

Model sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije značajno je predviđao i VERITAS-Pro podskale: *vremenski raspored* (13 %), *planiranje* (14 %), *pamćenje* (12 %) i *komuniciranje* (18%). Za podskalu *vremenski raspored* pojedinačni značajni prediktori bili su partner ($\beta = 0,33$; $p = 0,009$) i broj osoba u kućanstvu ($\beta = -0,34$; $p = 0,028$), za podskalu *planiranje* pušenje ($\beta = 0,35$; $p = 0,008$), za podskalu *pamćenje* simptomi depresije ($\beta = 0,35$; $p = 0,010$) te za podskalu *komuniciranje* kućanstvo ($\beta = -0,49$; $p = 0,003$).

Tablica 6. Rezultati regresijskih analiza

VERITAS-Pro rezultati	Sociodemografski čimbenici i simptomi depresije	Klinički čimbenici i simptomi depresije	Zdravstveni profili i simptomi depresije	Domene kvalitete života i simptomi depresije
ukupni	F (11, 69) = 2,69* Adj. R ² = 0,19 partner β = 0.29* BDI-II β = 0.37*	F (10, 64) = 2,40* Adj. R ² = 0,16 krvarenja β = 0.31*	F (3, 78) = 2,13 Adj. R ² = 0,04	F (9, 72) = 1,88 Adj. R ² = 0,09
vremenski raspored	F (11, 69) = 2,06* Adj. R ² = 0,13 partner β = 0.33* broj osoba u kućanstvu β = - 0.34*	F (10, 64) = 1,30 Adj. R ² = 0,04	F (3, 78) = 0,45 Adj. R ² = -0,02	F (9, 72) = 0,81 Adj. R ² = -0,02
doziranje	F (11, 69) = 1,29 Adj. R ² = 0,04	F (10, 64) = 2,77* Adj. R ² = 0,19 dijagnoza β = 0.27* artritis β = - 0.24*	F (3, 78) = 1,31 Adj. R ² = 0,01	F (9, 72) = 1,46 Adj. R ² = 0,05
planiranje	F (11, 69) = 2,16* Adj. R ² = 0,14 pušenje β = 0.35*	F (10, 64) = 2,09* Adj. R ² = 0,13 artritis β = - 0.28*	F (3, 78) = 1,90 Adj. R ² = 0,03	F (9, 72) = 0,96 Adj. R ² = -0,01
pamćenje	F (11, 69) = 1,99* Adj. R ² = 0,12 BDI-II β = 0.35*	F (10, 64) = 1,30 Adj. R ² = 0,04	F (3, 78) = 1,66 Adj. R ² = 0,02	F (9, 72) = 1,45 Adj. R ² = 0,05
preskakanje infuzija	F (11, 69) = 1,43 Adj. R ² = 0,06	F (10, 64) = 2,60* Adj. R ² = 0,18 krvarenja β = 0.27*	F (3, 78) = 2,26 Adj. R ² = 0,05	F (9, 72) = 1,86 Adj. R ² = 0,09
komuniciranje	F (11, 69) = 2,55* Adj. R ² = 0,18 kućanstvo β = - 0.49*	F (10, 64) = 1,23 Adj. R ² = 0,03	F (3, 78) = 0,93 Adj. R ² = 0,00	F (9, 72) = 1,07 Adj. R ² = 0,01

* p < 0,05; F = F-omjer; Adj. R² = koeficijent determinacije; β = koeficijent regresije.

Model s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije značajno je predviđao podskalu *doziranje* (19 %), *planiranje* (13 %) i *preskakanje infuzija* (18 %). Pojedinačni značajni prediktor za podskalu *doziranje* bili su dijagnoza ($\beta = 0,27$; $p = 0,021$) i artritis ($\beta = -0,24$; $p = 0,047$), za *planiranje* artritis ($\beta = -0,28$; $p = 0,024$), a za *preskakanje infuzija* krvarenja ($\beta = 0,27$; $p = 0,020$).

Zaključno, korišteni prediktori objašnjavaju mali dio varijance adherencije. Pojedini se prediktori izdvajaju kao važni za predviđanje adherencije, pri čemu važnost prediktora varira ovisno o podskali adherencije. Tako su klinički čimbenici bili važni za *doziranje* i *preskakanje infuzija*, a sociodemografski za *vremenski raspored* i *komuniciranje*, dok su se i jedni i drugi pokazali važnima za *planiranje*. Simptomi depresije imali su značajan doprinos samo u kombinaciji sa sociodemografskim čimbenicima. Međutim, za podskalu *pamćenje* te za ukupan rezultat upravo su simptomi depresije bili pojedinačno značajni prediktor.

5 RASPRAVA

Provedeno istraživanje imalo je za cilj ispitati povezanost simptoma depresije s adherencijom bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom na profilaktičnoj terapiji neovisno o različitim sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima. U istraživanje su uključeni bolesnici s hemofilijom na profilaktičnoj terapiji iz Hrvatske i Slovenije. Ovo je prvo istraživanje koje je ispitalo adherenciju i simptome depresije u bolesnika s hemofilijom na profilaktičnoj terapiji iz Hrvatske i Slovenije. Istraživanje je imalo nekoliko specifičnih ciljeva.

5.1 Učestalost prisutnosti simptoma depresije

Prvi specifični cilj istraživanja bio je ispitati učestalost prisutnosti simptoma depresije u bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom na profilaktičnoj terapiji. Simptomi depresije ispitani su BDI-II instrumentom, samoocjenskim instrumentom za mjerenje prisutnosti i jačine depresivnih simptoma koji su u skladu s DSM-IV. Dosadašnja istraživanja koja su ispitivala učestalost prisutnosti simptoma depresije u bolesnika s hemofilijom uglavnom su koristila kraće mjere, koje nisu dizajnirane ni validirane za dijagnosticiranje ili probir depresije, ili su ispitanici sami izjavili postojanje depresije. U većini istraživanja prevalencija se kretala u rasponu od 21–37% (90, 98, 101, 105, 108), jedino je istraživanje Canclinija i suradnika u Italiji pomoću modificiranoga Beckova inventara utvrdilo prevalenciju od 8 % (109). U ovome istraživanju 11 % bolesnika imalo je rezultat 14 ili više, što je prema američkoj standardizaciji graničan rezultat za blagu depresiju, odnosno 14 % imalo je rezultat 12 ili više, što je prema hrvatskoj standardizaciji graničan rezultat za blagu depresiju. Rezultati ovoga istraživanja više su u skladu s rezultatom istraživanja Canclinija i suradnika, u kojem je također korišten validirani instrument s više čestica, nego s nešto većom prevalencijom simptoma depresije dobivenom u istraživanjima u kojima su korištene izjave ispitanika ili instrumenti s malim brojem čestica, od kojih neki istovremeno mjere anksioznost i depresiju. Drugim riječima, čini se da je prevalencija simptoma depresije kod bolesnika s hemofilijom, kada se koriste validirani instrumenti, oko 10 %, dok je ona 2-3 puta veća kada se koriste kraće mjere koje ne mjere samo simptome depresije.

5.2 Povezanost simptoma depresije s drugim čimbenicima

Drugi specifični cilj istraživanja bio je ispitati povezanost simptoma depresije sa sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima. Više simptoma depresije imali su stariji ispitanici, koji žive sami, u mirovini su, imaju manje prihode, dijagnozu hepatitisa C, koji su u proteklih šest mjeseci bili hospitalizirani, koji primaju veću mjesečnu dozu faktora te oni s lošijom procjenom zdravstvenoga statusa. Dobivena povezanost sa sociodemografskim čimbenicima bila je u skladu s rezultatima ranijih istraživanja. Tako je na hrvatskom uzorku iz opće populacije utvrđeno je da je dob značajan prediktor simptoma depresije (104). Na hrvatskome uzorku iz opće populacije samački je život bio prediktor simptoma depresije (104), dok je u američkom uzorku manjak socijalne podrške predviđao simptome depresije (105). Nezaposlenost je bila povezana sa simptomima depresije i kod opće populacije (104) i bolesnika s hemofilijom (105). Kod nezaposlenih bolesnika s hemofilijom vjerojatnost prisutnosti simptoma depresije bila je šest puta veća nego kod onih koji su bili zaposleni (105). Također, utvrđeno je da veću vjerojatnost simptoma depresije imaju pojedinci koji žive u kućanstvima s prihodima manjim ili jednakim prosječnoome prihodu (106). U jednome prethodnom istraživanju također su kod nekih bolesnika s hemofilijom simptomi depresije bili povezani s hepatitisom C (108). Pokazalo se da osobe oboljele od hemofilije s jače izraženim simptomima depresije imaju više posjeta hitnoj službi i lošiju kvalitetu života (107). Canclini i suradnici utvrdili su da su simptomi depresije mjereni s BDI instrumentom negativno povezani sa samopoštovanjem (109), a pokazalo se da su kod bolesnika s kroničnim bolestima niske razine samopoštovanja snažno povezane s niskim procjenama HRQoL-a (133).

5.3 Adherencija i čimbenici adherencije

Preostala dva specifična cilja ovoga istraživanja odnose se na adherenciju na profilaksu u hemofiliji. Ispitanici su u ovome istraživanju uglavnom bili adherentni, pri čemu je 83 % bolesnika imalo rezultat ispod graničnoga rezultata za neadherenciju. Ovaj rezultat ukazuje na sličnu ili čak veću adherenciju u odnosu na rezultate prethodnih istraživanja provedenih među odraslim bolesnicima s hemofilijom. Za usporedbu, u Španjolskoj je adherencija na odraslim bolesnicima bila 44 % (63), a na kombiniranom uzorku ispitanika u dobi između 13 i 62 godine 61 % (62). U Njemačkoj je za dobnu skupinu između 20 i 59 godina iznosila 82 % (61), a kod odraslih bolesnika iz Australije, Kanade i SAD-a 75 % (58). Bolesnici su u ovom

istraživanju najbolje rezultate postigli na podskalama *planiranje*, *doziranje* i *vremenski raspored*, a najlošiji rezultat na podskali *komuniciranje*.

Treći specifični cilj istraživanja bio je ispitati povezanost simptoma depresije, sociodemografskih, psiholoških i kliničkih čimbenika s adherencijom. Ukupan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu nije bio povezan sa simptomima depresije, ali je podskala *preskakanje infuzija* bila značajno povezana sa simptomima depresije, što je u skladu s rezultatima jedinoga do sada provedenoga istraživanja povezanosti depresije i adherencije prema terapiji faktorima zgrušavanja (101). Drugim riječima, pokazalo se da su bolesnici s većim brojem simptoma depresije lošije adherentni.

Od sociodemografskih čimbenika, ukupan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu te podskale *planiranje* i *komuniciranje* bili su negativno povezani s dobi i radnim statusom. Podskala *pamćenje* bila je pozitivno povezana sa završenom školom. Dobiveni rezultati mogu se usporediti s rezultatima drugih istraživanja. Variranje adherencije s dobi pokazalo se u istraživanju Miesbacha i suradnika u smislu da je skupina bolesnika u dobi između 20 i 59 godina bila manje adherentna od skupine u dobi između 0 i 19 godina, kao i onih starijih od 60 godina (61). Većina istraživanja koja je utvrdila povezanost dobi i adherencije, imala je miješani uzorak djece i odraslih, a u njima se pokazalo da su djeca adherentnija od odraslih bolesnika (53,57–59). Na kraju, u istraživanju na odraslim bolesnicima koje su proveli Ho i suradnici dob nije bila povezana s adherencijom, no u tome se istraživanju adherencija određivala uspoređivanjem podataka iz dnevnika bolesnika i propisane doze faktora (55). Zaključno, čini se da dob ima utjecaja na adherenciju, s time da taj odnos nije linearan kroz cijeli život. Djeca u pravilu pokazuju visoku adherenciju, dok u odrasloj dobi ili nema razlike ili dolazi do opadanja adherencije u odnosu na mlađu dob, a zatim do porasta adherencije kroz srednju i stariju odraslu dob. Što se tiče radnoga statusa, u istraživanju koje su proveli Cuesta-Barriuso i suradnici stupanj zaposlenja bolesnika bio je povezan s rezultatima u podskalama *pamćenje* i *komuniciranje*, i to na način da su nezaposleni bolje pamtili, a zaposleni bolje komunicirali (62). U ovome istraživanju radni je status bio povezan s podskalama *planiranje* i *komuniciranje*, ali i s ukupnim rezultatom, sve u smjeru bolje adherencije bolesnika u mirovini. U istraživanju Cuesta-Barriuso i suradnika stupanj obrazovanja bio je povezan s podskalama *planiranje* i *preskakanje doza* na način da su obrazovaniji bili bolje adherentni (62), dok je u ovome istraživanju veći stupanj obrazovanja bio povezan s lošijom adherencijom na podskali *pamćenje*. Djelomično se nalazi vezani za radni status i stupanj obrazovanja u ovome istraživanju mogu objasniti i njihovom međusobnom povezanošću.

Naime, dob i radni status su visoko pozitivno povezani ($r = 0,71$; $p < 0,001$), dok su radni status i završena škola negativno povezani ($r = -0,33$; $p = 0,002$). Nalazi koji dosada nisu dobiveni jesu pozitivna povezanost podskale *planiranje* s pušenjem i negativna povezanost podskale *komuniciranje* s kućanstvom. Lošije planiranje adherencije pokazuju pušači, a bolju komunikaciju vezano za adherenciju bolesnici koji žive s drugim članovima u kućanstvu.

Od kliničkih čimbenika, najveći broj povezanosti dobiven je za krvarenja i artritis. Tako su veći ukupan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu, kao i na podskalama *doziranje*, *preskakanje infuzija* i *komuniciranje*, koji ukazuje na lošiju adherenciju, imali bolesnici s većim brojem krvarenja. Krishnan i suradnici također su utvrdili da je lošija adherencija povezana s više krvarenja (58). U nekim istraživanjima, veći broj krvarenja bio je povezan s boljom adherencijom. Tako su bolesnici s hemartrozama u istraživanjima koje su proveli Torres Ortuno i suradnici te Cuesta-Barriuso i suradnici imali bolje rezultate u podskalama *doziranje*, *planiranje* i *preskakanje infuzija*, a u istraživanju Cuesta-Barriuso i suradnika i bolji ukupan rezultat (62, 63). Ranija dijagnoza bila je povezana s boljom adherentnošću na podskalama *doziranje* i *preskakanje infuzija*, što je u skladu s istraživanjem koje su proveli Ho i suradnici, u kojem je duljina trajanja profilakse bila pozitivno povezana s adherencijom (55). Ukupan rezultat, podskale *doziranje*, *planiranje* i *preskakanje infuzija* bili su povezani s artritismom na način da su adherentniji bili oni koji boluju od artritisa. Podskala *planiranje* bila je povezana s bolovanjem i kroničnim bolestima, pri čemu je bolja adherencija bila povezana s manje bolovanja i većim brojem kroničnih bolesti. Podskala *preskakanje infuzija* bila je povezana s hospitalizacijama na način da su lošije adherentni bolesnici bili hospitalizirani u proteklih šest mjeseci. Iako ove rezultate ne možemo usporediti s nekim ranijim istraživanjima, svi oni ukazuju na slični trend. Naime, bolesnici koji boluju i od drugih bolesti pokazuju bolju adherenciju, a bolja adherencija povezana je s manje bolovanja i hospitalizacija.

Ukupan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu, kao i podskale *pamćenje* i *preskakanje infuzija*, bili su negativno povezani s MCS profilom, dok su ukupan rezultat te podskale *doziranje* i *preskakanje infuzija* bili negativno povezani s BP domenom. Osim BP domene, podskala *preskakanje infuzija* bila je povezana i sa SF i s MH domenama, a podskala *doziranje* s RE domenom. Svi ovi rezultati ukazivali su na povezanost bolje adherencije s boljim zdravljem. Većina dosadašnjih istraživanja uključivala je bolesnike s hemofilijom mlađe dobi, a naše rezultate usporedili smo s dosadašnjim istraživanjima na odraslim bolesnicima, koja su postigla slične rezultate. Tran i suradnici tako su u SAD-u utvrdili da je

bolja adherencija povezana s boljim ukupnim HRQoL-om (101), dok su Torres Ortuno i suradnici u Španjolskoj utvrdili povezanost bolje adherencije s boljim rezultatom u domenama BP, RE i VT (63).

Četvrti specifični cilj ovoga istraživanja bio je ispitati povezanost težine simptoma depresije s adherencijom na profilaktičnu terapiju za hemofiliju neovisno o sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima. Budući da se pokazalo da su mnoge korištene varijable međusobno značajno povezane i da su vrijednosti VIF bile iznad preporučene vrijednosti od 2,50 (133), nismo računali jednu regresiju, već njih četiri za ukupan rezultat i sve podskale na VERITAS-Pro instrumentu. U prvoj je adherencija predviđana sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije, u drugoj s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije, u trećoj sa zdravstvenim profilima i simptomima depresije, a u četvrtoj s domenama kvalitete života i simptomima depresije.

Tako provedene regresijske analize ukazale su na nekoliko zanimljivih nalaza. Psihološki čimbenici (zdravstveni profili i domene kvalitete života) u kombinaciji sa simptomima depresije nisu značajno predviđali niti jedan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu, dok su modeli sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije te s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije objašnjavali između 12 % i 19 % individualnih razlika u adherenciji. VERITAS-Pro ukupan rezultat statistički je značajno predviđao model sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije (19 %) te s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije (16 %). Nadalje, zanimljivo je da su kod predviđanja rezultata na podskalama jedino kod podskale *planiranje* oba modela bila statistički značajna, pa je tako model sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije predviđao 14 %, a model s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije 13 % varijance. Kod svih drugih podskala značajnim se pokazao ili jedan ili drugi model. Tako je model sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije objasnio 13 % varijance podskale *vremenski raspored*, 12 % varijance podskale *pamćenje* i 18% varijance podskale *komuniciranje*. Model s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije objasnio je 19 % varijance podskale *doziranje* i 18 % varijance podskale *preskakanje infuzija*.

S obzirom na to da je od posebnoga interesa bilo pitanje predviđa li težina simptoma depresije adherenciju neovisno o drugim varijablama, valja istaknuti da su simptomi depresije bili pojedinačni značajan prediktor povrh sociodemografskih čimbenika za ukupan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu te za podskalu *pamćenje*. Što se tiče drugih pojedinačnih značajnih prediktora, od sociodemografskih čimbenika treba izdvojiti partnera, koji je bio

značajan prediktor ukupnoga rezultata na VERITAS-Pro instrumentu i za podskalu *vremenski raspored*, te broj osoba u kućanstvu (za podskalu *vremenski raspored*), kućanstvo (za podskalu *komuniciranje*) i pušenje (za podskalu *planiranje*). Od kliničkih čimbenika, krvarenja su bila pojedinačni značajan prediktor za ukupan rezultat i podskalu *preskakanje infuzija*, artritis za podskale *doziranje* i *planiranje*, a dijagnoza za podskalu *doziranje*.

Možemo zaključiti da različiti čimbenici igraju ulogu u različitim aspektima adherencije te da adherencija ovisi o brojnim čimbenicima. Naime, kao što vidimo, relativno je malen postotak individualnih razlika u adherenciji (maksimalno 19 %) objašnjen korištenim varijablama, a u istraživanje je uključen velik broj varijabli. Jedino su individualne razlike u podskali *planiranje* i u ukupnom rezultatu bile objašnjene i sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije te kliničkim čimbenicima i simptomima depresije. U preostalim podskalama individualne razlike su se objašnjavale ili sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije ili kliničkim čimbenicima i simptomima depresije. Drugim riječima, intervencije kojima bi cilj bio povećati adherenciju trebale bi utjecati na različite čimbenike ovisno o aspektima adherencije koji se žele poboljšati. Na primjer, čini se da život s drugim članovima kućanstva i, moguće, socijalna podrška koju imaju bolesnici koji žive s drugim članovima kućanstva snažno utječe na adherenciju mjerenu podskalom *komuniciranje*. To bi značilo da interakcija s drugim ljudima može biti važna za adherenciju, pa bi kod bolesnika koji žive sami trebalo poticati uključivanje u grupe za podršku. Konkretno, kada su simptomi depresije u pitanju, provedene analize i dobiveni rezultati ukazuju na to da izraženiji simptomi depresije utječu na adherenciju uz kontrolu sociodemografskih čimbenika mjerenu na podskali *pamćenje* (odnosno da bolesnici s više simptoma depresije zaboravljaju na uzimanje lijekova), kao i na ukupan rezultat. Ovi rezultati u skladu su s nalazima i preporukama drugih istraživanja, koja ukazuju na to da je za bolju adherenciju na lijekove bitno provjeriti izraženost simptoma depresije (100, 104, 109, 119).

5.4 Ograničenja i doprinos istraživanja

Kao i svako istraživanje, i ovo ima neka ograničenja. Prvo, budući da je riječ o presječnom istraživanju, nije bilo moguće utvrditi uzročnu povezanost varijabli. Drugo, neke varijable koje su se pokazale značajnim čimbenicima adherencije u korelacijskoj i regresijskoj analizi, u ovome su istraživanju mjerene kao dihotomne varijable (npr. krvarenja, kućanstvo), pa bi buduće studije trebale uključiti kontinuirane i detaljnije mjere tih varijabli ne bi li se bolje

shvatio njihov utjecaj na adherenciju. Sve korištene mjere bile su mjere samoprocjene, pa je moguće da su bolesnici davali socijalno poželjne odgovore ili iz nekih drugih razloga iskrivljavali svoje procjene.

Usprkos navedenim ograničenjima, provedeno istraživanje pruža vrijedne informacije o adherenciji prema profilaktičnome liječenju u hemofiliji kod bolesnika iz Hrvatske i Slovenije, kao i o brojnim čimbenicima te adherencije. Rezultati dobiveni na pojedinim podskalama VERITAS-Pro instrumenta ukazuju na to da najviše prostora za poboljšanje postoji na podskali *komuniciranje*, što može biti važna informacija za stručnjake koji rade s bolesnicima s hemofilijom. Također, ovo je prvo istraživanje koje je za ispitivanje simptoma depresije koristilo validirani upitnik. Uz korištenje validiranog upitnika dobivena je niža učestalost simptoma depresije kod bolesnika s hemofilijom nego što se dobiva korištenjem samoizvještaja ili kratkih, nevalidiranih mjera. Usprkos tome što je učestalost simptoma depresije niža, oni se pokazuju važnim prediktorom adherencije. To je također važna informacija za sve stručnjake koji rade s bolesnicima s hemofilijom. Ona ukazuje na važnost prepoznavanja simptoma depresije, jer depresija može utjecati i na liječenje hemofilije, a ne samo na kvalitetu života bolesnika s hemofilijom.

6 ZAKLJUČAK

Provedeno istraživanje imalo je za cilj ispitati povezanost simptoma depresije s adherencijom bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom na profilaktičnoj terapiji neovisno o različitim sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima. U istraživanje je bilo uključeno 82 odraslih ispitanika s umjerenom ili teškom hemofilijom A ili B na profilaktičnoj terapiji. U skladu s postavljenim specifičnim ciljevima istraživanja, slijede zaključci:

- Učestalost prisutnosti simptoma depresije u bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom na profilaktičnoj terapiji iznosi 11 % prema američkoj standardizaciji za blagu depresiju, odnosno 14 % prema hrvatskoj standardizaciji za blagu depresiju.
- Više simptoma depresije imaju stariji ispitanici, koji žive sami, u mirovini su, imaju manje prihode, dijagnozu hepatitisa C, koji su u proteklih šest mjeseci bili hospitalizirani, koji primaju veću mjesečnu dozu faktora te oni s lošijom procjenom zdravstvenoga statusa.
- Simptomi depresije bili su značajno povezani samo s podskalom *preskakanje infuzija*, ali ne i s ukupnim rezultatom na VERITAS-Pro instrumentu. Bolju ukupnu adherenciju imali su stariji bolesnici i bolesnici koji su u mirovini, koji boluju od artritisa, s manje od 12 krvarenja u proteklih godinu dana, s manje tjelesnih bolova i boljim profilom psihičkoga zdravlja.
- Težina simptoma depresije bila je značajan prediktor adherencije na profilaktičnu terapiju za hemofiliju neovisno o sociodemografskim čimbenicima za ukupan rezultat i rezultat na podskali *pamćenje*. Psihološki čimbenici (zdravstveni profili i domene kvalitete života) u kombinaciji sa simptomima depresije nisu značajno predviđali niti jedan rezultat na VERITAS-Pro instrumentu, dok su modeli sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije te s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije objašnjavali između 12 % i 19 % individualnih razlika u adherenciji. VERITAS-Pro ukupan rezultat i rezultat na podskali *planiranje* predviđala su oba modela, dok je za podskale *vremenski raspored*, *pamćenje* i *komuniciranje* značajan bio model sa sociodemografskim čimbenicima i simptomima depresije, dok je za podskale *doziranje* i *preskakanje infuzija* značajan bio model s kliničkim čimbenicima i simptomima depresije.

7 LITERATURA

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20–32.
2. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world: A study of reported haemophilia B prevalence. *Haemophilia*. 2012;18(3):e91–94.
3. Rosendaal FR, Smit C, Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol*. 1991;62(1):5–15.
4. Rosner F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med*. 1969;70(4):833–837.
5. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol*. 1976;29(6):469–479.
6. Amr SS, Tbakhi A. Abu Al Qasim Al Zahrawi (Albucasis): pioneer of modern surgery. *Ann Saudi Med*. 2007;27(3):220–1.
7. Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Med Reposit*. 1803;6:1–4.
8. Schramm W, Gringeri A, Ljung R, Berger K, Crispin A, Bullinger M, et al. Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study. *Haemophilia* 2012;18(5):729–737.
9. History of bleeding disorders. National Haemophilia Foundation.. <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders/> pristupljeno 29.06.2020.
10. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler ELW, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the “royal disease”. *Science*. 2009;326(5954):817–817.
11. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8–16.
12. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):560.
13. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1–e47.
14. Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature*. 1964;18;203:312.
15. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20:99–105.

16. Pipe SW. Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost.* 2008;99(5):840–850.
17. Rumi MG, De Filippi F, Santagostino E, Colombo M. Hepatitis C in haemophilia: lights and shadows. *Haemophilia.* 2004;10 (4):211–215.
18. Grgicević D, Baliija M, Pirc-Tiljak D, Mihaljević I, Gjenero-Margan I, Zupančić-Šalek S, et al. Decreasing risk of viral transfusion-transmitted diseases in Croatia. *Croat Med J.* 2000;41(2):191–196.
19. Savini L, Kaczmarek R, Noone D, Giangrande P, Dusheiko G, O'Mahony B. Hepatitis C and bleeding disorders in Europe. *J Haemoph Pract.* 2018.28;5(1):50–65.
20. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357(6):535–544.
21. Berntorp E. Joint outcomes in patients with haemophilia: the importance of adherence to preventive regimens. *Haemophilia.* 2009;15(6):1219–1217.
22. Radna skupina KROHEM-a za hemostazu i trombozu. Smjernice za dijagnostiku i liječenje hemofilije. 1. izdanje. Fotosoft d.o.o; 2013.
23. Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;(1):657–662.
24. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol.* 2019;102(2):111–122.
25. FDA approves emicizumab-kxwh for hemophilia A with or without factor VIII inhibitors. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-emicizumab-kxwh-hemophilia-or-without-factor-viii-inhibitors/> pristupljeno 04.07.2020.
26. Cavazza M, Kodra Y, Armeni P, De Santis M, López-Bastida J, Linertová R, et al. Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* 2016;17(Suppl.1):53–65.
27. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DAG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESS study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):106.
28. Shope JT. Achieving patient compliance. *Patient Educ Couns.* 1983;5(1):51.
29. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf/ pristupljeno 10.04.2020.
30. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Consumers and Communication Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2014; <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000011.pub4/> pristupljeno 16.06.2020.

31. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002;36(9):1331–1336.
32. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care.* 2002;40(9):794–811.
33. Alhewiti A. Adherence to long-term therapies and beliefs about medications. *Int J Fam Med.* 2014;479596.
34. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: An overview. *BioMed Res Int.* 2015;1–12.
35. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487–497.
36. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep.* 2019; <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/1201/pristupljeno> 15.06.2020.
37. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2008;10(5):348–354.
38. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67–74.
39. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2009;12(1):118–123.
40. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns.* 1999;37(2):113–124.
41. Wu J-R, Chung M, Lennie TA, Hall LA, Moser DK. Testing the psychometric properties of the Medication Adherence Scale in patients with heart failure. *Heart Lung J Crit Care.* 2008;37(5):334–343.
42. Orwig D, Brandt N, Gruber-Baldini AL. Medication management assessment for older adults in the community. *The Gerontologist.* 2006;46(5):661–668.
43. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(2):247–255.
44. Duncan NA, Kronenberger WG, Roberson CP, Shapiro AD. VERITAS-PRN: a new measure of adherence to episodic treatment regimens in haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(1):47–53.
45. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, de Llano LP, et al. Validation of the “Test of the Adherence to Inhalers” (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016;29(2):142–152.

46. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns.* 2005;59(1):13–20.
47. Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2008;100(1–3):60–69.
48. Wicks P, Massagli M, Kulkarni A, Dastani H. Use of an online community to develop patient-reported outcome instruments: the Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire (MS-TAQ). *J Med Internet Res.* 2011;13(1):e12.
49. Breuil V, Cortet B, Cotté F-E, Arnould B, Dias-Barbosa C, Gaudin A-F, et al. Validation of the adherence evaluation of osteoporosis treatment (ADEOS) questionnaire for osteoporotic post-menopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):445–455.
50. de Klerk E, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Development of a questionnaire to investigate patient compliance with antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 1999;26(12):2635–2641.
51. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. *AIDS Care.* 2000;12(3):255–266.
52. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia.* 2001;7(4):392–396.
53. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia.* 2008 Sep;14(5):931–938.
54. Llewellyn CD, Miners AH, Lee CA, Harrington C, Weinman J. The illness perceptions and treatment beliefs of individuals with severe haemophilia and their role in adherence to home treatment. *Psychol Health.* 2003;18(2):185–200.
55. Ho S, Gue D, McIntosh K, Bucevska M, Yang M, Jackson S. An objective method for assessing adherence to prophylaxis in adults with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2014;20(1):39–43.
56. Lock J, Raat H, Duncan N, Shapiro A, Beijlevelt M, Peters M, et al. Adherence to treatment in a Western European paediatric population with haemophilia: reliability and validity of the VERITAS-Pro scale. *Haemophilia.* 2014 Sep;20(5):616–623.
57. Duncan N, Shapiro A, Ye X, Epstein J, Luo MP. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia.* 2012;18(5):760–765.
58. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia.* 2015;21(1):64–70.

59. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245–e250.
60. van Os SB, Troop NA, Sullivan KR, Hart DP. Adherence to prophylaxis in adolescents and young adults with severe haemophilia: A quantitative study with patients. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169880.
61. Miesbach W, Kalnins W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia*. 2016;22(5):e367–374.
62. Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuno A, Galindo-Pinana P, Nieto-Munuera J, Duncan N, JA L-P. Validation of the VERITAS-Pro treatment adherence scale in a Spanish sample population with haemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:653–660.
63. Torres-Ortuño A, Cuesta-Barriuso R, Nieto-Munuera J, Galindo-Piñana P, López-Pina J-A. The behaviour and perception of illness: modulating variables of adherence in patients with haemophilia. *Vox Sang*. 2018;113(6):577–583.
64. Di Minno A, Spadarella G, Nardone A, Mormile M, Ventre I, Morfini M, et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: The rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient’s joint status. *Blood Rev*. 2019;33:106–116.
65. Centers for Disease Control and Prevention. *Measuring healthy days*. CDC: Atlanta, Georgia; 2000.
66. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):622–629.
67. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, Price VE, Gouw SC, Peters M, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017; 23(4):497-510.
68. Faranoush M, Shahverdi E, Ghorbani R, Moghaddam M. Health-related quality of life in Iranian adult men with severe hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(8):638–641.
69. Aledort L, Bullinger M, von Mackensen S, Wasserman J, Young NL, Globe D, et al. Why should we care about quality of life in persons with haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(3):e154-157.
70. Jackowski D, Guyatt G. A guide to health measurement. *Clin Orthop*. 2003;413:80–89.
71. Sajid MS, Tonsi A, Baig MK. Health-related quality of life measurement. *Int J Health Care Qual Assur*. 2008;21(4):365–373.
72. Arranz P, Remor E, Quintana M, Villar A, Diaz JL, Moreno M, et al. Development of a new disease-specific quality-of-life questionnaire to adults living with haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(4):376–382.

73. Remor E, Arranz P, Quintana M, Villar A, Jimenez-Yuste V, Diaz JL, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: The “Hemofilia-QoL.” *Haemophilia*. 2005;11(6):603–610.
74. Remor E. Development and psychometric testing of the Hemophilia Well-being Index. *Int J Behav Med*. 2013;20(4):609–617.
75. Rentz A, Flood E, Altisent C, Bullinger M, Klamroth R, Garrido RP, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):1023–1034.
76. Young NL, St-Louis J, Burke T, Hershon L, Blanchette V. Cross-cultural validation of the CHO-KLAT and HAEMO-QoL-A in Canadian French. *Haemophilia*. 2012;18(3):353–357.
77. Mercan A, Sarper N, İnanır M, Mercan Hİ, Zengin E, Kılıç SÇ, et al. Hemophilia-specific quality of life index (Haemo-Qol and Haem-A-Qol questionnaires) of children and adults: Result of a single center from Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27(6):449–461.
78. von Mackensen S, Gringeri A, Siboni SM, Mannucci PM. Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(3):345–352.
79. von Mackensen S, Campos IG, Acquadro C, Strandberg-Larsen M. Cross-cultural adaptation and linguistic validation of age-group-specific haemophilia patient-reported outcome (PRO) instruments for patients and parents. *Haemophilia*. 2013;19(2):e73-e83.
80. Varaklioti A, Kontodimopoulos N, Katsarou O, Niakas D. Psychometric properties of the Greek Haem-A-Qol for measuring quality of life in Greek haemophilia patients. *BioMed Res Int*. 2014; 968081:1–12.
81. Maruish ME (Ed.). *User’s manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.)*. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011
82. Cuesta-Barriuso R, López-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuño A. Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: Results from a 1-year observational study. *Haemophilia*. 2018;24(3):452–459.
83. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth*. 1990;16(3):199–208.
84. Maslić Sersić D, Vuletić G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 health survey: framework for subjective health research. *Croat Med J*. 2006;47(1):95–102.
85. Marn-Vukadinovic D, Jamnik H. Validation of the short form-36 health survey supported with isokinetic strength testing after sport knee injury. *J Sport Rehabil*. 2011;20(3):261–276.

86. Logar Zakrajšek B, Bren A, Sočan G, Pajek J. Pilotna raziskava psihometričnih lastnosti vprašalnikov SF-36v2 in ESRD-SCL-TM za merjenje z zdravjem povezane kakovosti življenja bolnikov po presaditvi ledvice. *Psihol Obz Horiz Psychol*. 2018;1–11.
87. Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:941–957.
88. Carvalhosa AM, Henrard S, Lambert C, Hermans C. Physical and mental quality of life in adult patients with haemophilia in Belgium: the impact of financial issues. *Haemophilia*. 2014;20(4):479–485.
89. Dolatkah R, Fakhari A, Pezeshki MZ, Shabanlouei R, Tavassoli N, Gholchin M. Social determinants and health-related dimensions of quality of life in adult patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(3):376–381.
90. Pinto P, Paredes A, Pedras S, Costa P, Crato M, Fernandes S, et al. Sociodemographic, clinical, and psychosocial characteristics of people with hemophilia in Portugal: Findings from the first national survey. *TH Open*. 2018;2:e54–e67.
91. Poon J-L, Zhou Z-Y, Doctor JN, Wu J, Ullman MM, Ross C, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va): Quality of life in haemophilia A: HUGS-VA. *Haemophilia*. 2012;18(5):699–707.
92. Rambod M, Sharif F, Molazem Z, Khair K, von Mackensen S. Health-related quality of life and psychological aspects of adults with hemophilia in Iran. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(7):1073–1081.
93. Varaklioti A, Kontodimopoulos N, Niakas D, Kouramba A, Katsarou O. Health-related quality of life and association with arthropathy in Greek patients with hemophilia. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(5):815–821.
94. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia*. 2002;8(1):44–50.
95. Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia*. 2015;21(5):e344–358.
96. Naous E, de Moerloose P, Sleilaty G, Casini A, Djambas Khayat C. The impact of haemophilia on the social status and the health-related quality of life in adult Lebanese persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2019;25(2):264–269.
97. Salomon T, Chaves DG, Brener S, Martins PRJ, Mambrini JVM, Peixoto SV. Determining the health-related quality of life in individuals with haemophilia in developing economies: results from the Brazilian population. *Haemophilia*. 2017;23(1):42–49.
98. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(6):378–385.

99. Lindvall K, Von Mackensen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia - a single centre experience from Sweden. *Haemophilia*. 2012;18(4):527–531.
100. García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(4):458–464.
101. Tran DQ, Barry V, Antun A, Ribeiro M, Stein S, Kempton CL. Physician trust and depression influence adherence to factor replacement: a single-centre cross-sectional study. *Haemophilia*. 2017;23(1):98–104.
102. Gerontoukou E-I, Michaelidou S, Rekleiti M, Saridi M, Souliotis K. Investigation of anxiety and depression in patients with chronic diseases. *Health Psychol Res*. 2015;3(2). <http://www.pagepressjournals.org/index.php/hpr/article/view/hpr.2015.2123/> pristupljeno 05.06.2020.
103. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9590):851–858.
104. Milanović SM, Erjavec K, Poljičanin T, Vrabec B, Brečić P. Prevalence of depression symptoms and associated socio-demographic factors in primary health care patients. *Psychiatr Danub*. 2015;27(1):31–37.
105. Iannone M, Pennick L, Tom A, Cui H, Gilbert M, Weihs K, et al. Prevalence of depression in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(6):868–874.
106. Song A, Kim W. The association between relative income and depressive symptoms in adults: Findings from a nationwide survey in Korea. *J Affect Disord*. 2020;263:236–240.
107. Pinto PR, Paredes AC, Moreira P, Fernandes S, Lopes M, Carvalho M, et al. Emotional distress in haemophilia: Factors associated with the presence of anxiety and depression symptoms among adults. *Haemophilia*. 2018;24(5):e344–e353.
108. Barlow JH, Stapley J, Ellard DR, Gilchrist M. Information and self-management needs of people living with bleeding disorders: a survey. *Haemophilia*. 200;13(3):264–270.
109. Canclini M, Saviolo-Negrin N, Zanon E, Bertoletti R, Girolami A, Pagnan A. Psychological aspects and coping in haemophilic patients: a case-control study. *Haemophilia*. 2003;9(5):619–624.
110. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttorp M, Maglione M, McGlynn EA, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2011;26(10):1175–1182.
111. Abdul-Sattar AB, Abou El Magd SA. Determinants of medication non-adherence in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Sharkia Governorate. *Rheumatol Int*. 2015;35(6):1045–1051.

112. Alsowaida N, Alrasheed M, Mayet A, Alsuwaida A, Omair MA. Medication adherence, depression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(2):327–332.
113. Gathright EC, Dolansky MA, Gunstad J, Redle JD, Josephson RA, Moore SM, et al. The impact of medication nonadherence on the relationship between mortality risk and depression in heart failure. *Health Psychol*. 2017;36(9):839–847.
114. Dwyer AA, Tiemensma J, Quinton R, Pitteloud N, Morin D. Adherence to treatment in men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol*. 2017;86(3):377–383.
115. Yan S, Zhang S, Tong Y, Yin X, Lu Z, Gong Y. Nonadherence to antituberculosis medications: The impact of stigma and depressive symptoms. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(1):262–265.
116. Hilliard ME, Eakin MN, Borrelli B, Green A, Riekert KA. Medication beliefs mediate between depressive symptoms and medication adherence in cystic fibrosis. *Health Psychol*. 2015;34(5):496–504.
117. Guo Y, Ding X-Y, Lu R-Y, Shen C-H, Ding Y, Wang S, et al. Depression and anxiety are associated with reduced antiepileptic drug adherence in Chinese patients. *Epilepsy Behav EB*. 2015;50:91–95.
118. Ossareh S, Tabrizian S, Zebarjadi M, Joodat RS. Prevalence of depression in maintenance hemodialysis patients and its correlation with adherence to medications. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(6):467–474.
119. Belenky NM, Cole SR, Pence BW, Itemba D, Maro V, Whetten K. Depressive symptoms, HIV medication adherence, and HIV clinical outcomes in Tanzania: a prospective, observational study. *PloS One*. 2014;9(5):e95469.
120. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2015;32(6):725–737.
121. Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Baumann LC, Davidson KW, et al. Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315(4):380–387.
122. Beck A, Steer R, Brown G. *Manual for Beck Depression Inventory-II*. San Antonio: Psychological Corporation; 1996.
123. Američka psihijatrijska udruga: DSM-IV Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, Četvrto izdanje, Međunarodna verzija, Jastrebarsko: Naklada Slap, 1996.
124. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25(24):3186–3191.
125. PASS 15 Power Analysis and Sample Size Software 2017. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA; ncss.com/software/pass/ pristupljeno 15.06.2017.

126. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
127. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0*. Armonk, NY: IBM Corp. Released 2019.
128. Body mass index - BMI. World Health Organization. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi/> pristupljeno 16.07.2020.
129. Uhernik AI, Erceg M, Milanović SM. Association of BMI and nutritional habits with hypertension in the adult population of Croatia. *Public Health Nutr.* 2009;12(1):97–104.
130. Bizjak M, Jenko-Pražnikar Z, Koroušić Seljak B. Development and validation of an electronic FFQ to assess food intake in the Slovene population. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1729–1737.
131. Ryu E. Effects of skewness and kurtosis on normal-theory based maximum likelihood test statistic in multilevel structural equation modeling. *Behav Res Methods.* 2011;43(4):1066–1074.
132. Department of Mathematics & Statistics, Federal Polytechnic Ilaro. PMB 50, Nigeria, Adeboye NO, Fagoyinbo IS, Olatayo TO. Estimation of the effect of multicollinearity on the standard error for regression coefficients. *IOSR J Math.* 2014;10(4):16–20.
133. Wilski M, Tasiemski T. Health-related quality of life in multiple sclerosis: role of cognitive appraisals of self, illness and treatment. *Qual Life Res.* 2016;25(7):1761–1770.

8 ŽIVOTOPIS

Martina Bago rođena je 26. studenog 1977. godine u Zagrebu gdje je 1996. godine završila XV. gimnaziju. Iste godine upisuje Farmaceutsko-biokemijski fakultet na kojem je diplomirala 2001. godine. Pripravnički staž odradila je u Ljekarnama zagrebačke županije te 2002. godine polaže državni ispit za magistre farmacije nakon čega nastavlja rad u Ljekarnama zagrebačke županije. Od 2004. godine je zaposlena u Pfizeru Croatia d.o.o. na radnom mjestu stručni suradnik, a od 2012. godine na radnom mjestu specijalist za lijekove za rijetke bolesti. Od 2014. godine zaposlena je u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ na radnom mjestu viši stručni savjetnik, a od 2020. godine na radnom mjestu v.d. voditelja Službe za znanost i nastavu.

Članica je Hrvatske ljekarničke komore i Hrvatskog farmaceutskog društva. Autorica je i koautorica znanstvenih i stručnih radova te kongresnih priopćenja.

Znanstveni radovi objavljeni u časopisima indeksiranim u CC-u:

1. Bago M, Butkovic A, Preloznic Zupan I, Faganel Kotnik B, Prga I, Bacic Vrca V, Zupancic Salek S. Association between reported medication adherence and health-related quality of life in adult patients with haemophilia. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2021; <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01270-x>
2. Bago M, Butkovic A, Preloznic Zupan I, Faganel Kotnik B, Prga I, Bacic Vrca V, Zupancic Salek S. Depressive symptoms and adherence to prophylaxis in patients with haemophilia from Croatia and Slovenia. *Haemophilia*. 2020;26:e161-e167.
3. Boskovic J, Mestrovic A, Leppee M, Bago M, Sostar Z, Naletilic D: Pharmacist competencies and impact on pharmacist intervention on medication adherence: an observational study. *Psychiatria Danubina*, 2016;28(4):420-427.

Kongresna priopćenja (sažeci) objavljeni u časopisima indeksiranim u CC-u:

1. Bago M, Butkovic A, Preloznic Zupan I, Faganel Kotnik B, Prga I, Bacic Vrca V, Zupancic Salek S. Depressive symptoms and adherence to clotting factor replacement therapy in haemophilia. *European Association for Haemophilia and Allied Disorders*,

- 3-5 February 2021, Virtual Congress (poster prezentacija). *Haemophilia*. 2021;27(Suppl. 2):62.
2. Bago M, Culig J. Food and drug interactions. European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) Focus Meeting 2016, 6-9 October 2016, Opatija (usmeno izlaganje). *Clinical Therapeutics*. 2016;38(Suppl. 10):10.
 3. Bago M, Prga I, Leppee M, Culig J, Radman I. New self-questionnaire way to measuring adherence to medication. 32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, 25-28 August 2016, Dublin Ireland (poster prezentacija); *PDS Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25(Suppl. 3):398.
 4. Prga I, Bago M, Leppee M, Culig J, Radman I. The joint action of patient, physician and pharmacist in order to improve adherence to medication. 32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, 25-28 August 2016, Dublin Ireland (poster prezentacija); *PDS Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25(Suppl. 3) August 2016:192.
 5. Leppee M, Culig J, Radman I, Bago M, Prga I. Using antihypertensive drugs during pregnancy. 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, 12-15 June 2015, Milano, Italy (poster prezentacija); *Journal of Hypertension*. 2015;33(e-Suppl. 1):e349.

Kongresni sažeci objavljeni u ostalim časopisima:

1. Bago M, Prga I, Culig J. Food and drug interactions in elderly people. 3. hrvatski gerontološki i gerijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem, 15.-17. studeni 2016. Opatija (usmeno izlaganje); *Zbornik radova; u: Liječnički vjesnik*. 2016;Suppl. 2:78.

Kongresni sažeci u zbornicima skupova:

1. Draganić P, Čulig J, Leppee M, Žeželić S, Bago M. Potrošnja psiholeptika (N 05) i psihoanaleptika (N06) u Hrvatskoj po županijama u razdoblju od 2009. do 2013. godine, 2nd International Conference on Creative Psychopharmacotherapy/ VII hrvatski Kongres o psihofarmakoterapiji, 23.-26. rujan 2015 Dubrovnik (poster

prezentacija). Zbornik sažetaka 7. hrvatskog kongresa o psihofarmakoterapiji s međunarodnim sudjelovanjem

9 PRILOZI

Prilog sadrži dva znanstvena rada objavljena u časopisima indeksiranim u CC-u, a obrađuju teme vezane za sadržaj ovog doktorskog rada:

1. Bago M, Butkovic A, Preloznik Zupan I, Faganel Kotnik B, Prga I, Bacic Vrca V, Zupancic Salek S. Association between reported medication adherence and health-related quality of life in adult patients with haemophilia. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2021; <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01270-x>
2. Bago M, Butkovic A, Preloznik Zupan I, Faganel Kotnik B, Prga I, Bacic Vrca V, Zupancic Salek S. Depressive symptoms and adherence to prophylaxis in patients with haemophilia from Croatia and Slovenia. *Haemophilia*. 2020;26:e161-e167.



Association between reported medication adherence and health-related quality of life in adult patients with haemophilia

Martina Bago¹ · Ana Butkovic² · Irena Preloznic Zupan^{3,4} · Barbara Faganel Kotnik^{3,4} · Ivana Prga¹ · Vesna Bacic Vrca^{5,6} · Silva Zupancic Salek^{7,8}

Received: 8 February 2021 / Accepted: 22 April 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

Abstract

Background Medication adherence is an important issue, not just health-related, for patients with haemophilia. Poor medication adherence to long-term therapies limits the potential of effective treatments to improve patients' health-related quality of life. **Objective** The aim of this study was to investigate the association of reported medication adherence and health-related quality of life in patients with haemophilia. **Setting** Data were collected from patients at University Hospital Centre Zagreb, Croatia and at University Medical Centre Ljubljana, Slovenia. **Method** Adult male patients with severe or moderate haemophilia receiving prophylactic treatment were eligible for the study. **Main outcome measure** Implementation phase of medication adherence was assessed with the self-reported VERITAS-Pro instrument and health-related quality of life with SF-36v2. **Results** A total of 82 participants were included in the study (median age was 44.50, range 18–73 years). The majority of our participants reported being adherent to medication (83%). Participants showed better health in the mental health domains and Mental Component Summary than in the physical health domains and Physical Component Summary. After controlling for demographic, socioeconomic and clinical predictors, better reported medication adherence explained an additional 4–6% of better health variance in Bodily Pain and Social Functioning domains and Mental Component Summary. **Conclusion** We found that reported medication adherence can contribute to better health-related quality of life in patients with haemophilia. Since life with a chronic condition is demanding, it is an important finding that medication adherence to replacement therapy can improve life conditions for patients with haemophilia.

Keywords Haemophilia A · Haemophilia B · Medication adherence · Quality of life

Impacts on practice

- Patients with haemophilia should be aware that their health-related quality of life is associated with their reported medication adherence.
- Greater care should be paid on detecting patients with haemophilia non-adherent to medication.
- New methods should be implemented for detecting patients with haemophilia receiving prophylactic treatment non-adherent to medication.

Introduction

Haemophilia is a rare inherited bleeding disorder caused by the deficiency of the clotting factor VIII (haemophilia A) or IX (haemophilia B) [1]. As haemophilia is

✉ Martina Bago
martina.bago.hr@gmail.com

¹ Andrija Stampar Teaching Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

² Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

³ University Medical Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁴ Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁵ Clinical Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

⁶ Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

⁷ University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

⁸ Faculty of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

an X-linked recessive condition it occurs almost only in males. Haemophilia A affects 1 in 5000 male births [2] while haemophilia B affects 1 in 30,000 male births [3]. The prevalence is estimated at 1 in 12,000 people [4]. Clinical manifestations of haemophilia are spontaneous, excessive and recurring bleedings mostly in joints and muscles [5]. Repeated bleeding in the same joint may lead to irreversible joint changes and haemophilic arthropathy [6]. Haemophilic arthropathy limits patient mobility, it may cause disability and it significantly decreases health related quality of life (HRQoL) [7]. According to the plasma level of clotting factors VIII and IX, haemophilia is classified as severe, moderate or mild haemophilia [1].

There is currently no cure for haemophilia. Patients with haemophilia (PWH) are treated with intravenous infusions of factor VIII concentrates or factor IX concentrates. The most severe treatment-related complication in haemophilia is the development of inhibitors of factor concentrates by the patient's immune system [1]. In such cases, factor concentrate replacement therapy becomes ineffective and therefore PWH who have inhibitors have different treatment protocols. The primary aim of haemophilia care is to prevent and treat bleeding in order to minimize bleeding complications. There are two factor replacement protocols: prophylaxis and on-demand treatment [1]. Prophylaxis is a regular administration of clotting factor concentrate (two or three times a week) with the goal of preventing bleeding episodes. In on-demand treatment patients administer clotting factor concentrate for acute bleeding episodes or in a situation with increased risk of bleeding (ex. tooth extraction or surgery) [1]. Patients self-administer clotting factor concentrate at home [8].

According to the World Health Organization, average medication adherence rate in developed countries to long-term therapy for chronic illnesses is 50% [9, 10]. Although reported levels of adherence to prophylaxis in haemophilia are usually higher, ranging from 44 to 87%, there are still a significant number of PWH who do not administer the factor replacement therapy regularly [11–16]. Medication adherence is an important issue, and not just health-related. From the health economics point of view, poor medication adherence to long-term therapies limits the potential of effective treatments to improve the HRQoL [9]. A recent meta-analysis of medication adherence interventions has shown that medication adherence can improve patients' quality of life [17]. HRQoL evaluation is crucial for a full assessment of the impact a disease, including haemophilia, has on patients' lives [18], and it may help in optimising treatment strategies [19]. Some authors even suggest that HRQoL assessment should be included in the regular clinical assessment of PWH in order to justify the high costs of the lifelong therapy [20, 21].

Many studies have investigated HRQoL in PWH so far, but they had different PWH inclusion criteria, including type of haemophilia and type of treatment, and they used different HRQoL measures. HRQoL measures are either generic or disease specific, and they all have their strengths and weaknesses [18]. A systematic review of the prospective interventional trials on adult PWH investigated the impact of prophylaxis on HRQoL, measured with either generic (SF-36) or disease specific (Haem-A-QoL and Haemo-QoL-A) measures [22]. Results were mixed for disease specific HRQoL measures, while two studies using SF-36 on PWH with no inhibitors found statistically significant improvements in Physical Component Summary (PCS), Bodily Pain (BP), Role Physical (RP), Vitality (VT), Social Functioning (SF) and General Health (GH) domains. In addition, studies have shown that PWH who started prophylactic treatment at an early age have similar HRQoL to the general population [23], while better physical HRQoL is reported by adults who have been receiving prophylaxis all their lives compared to adults who started with prophylaxis later in life [24].

In 2010 a new measure of reported medication adherence to prophylactic regimens in haemophilia, The Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale-Prophylaxis (VERITAS-Pro), was published and it has been used in the last decade to investigate the relationship between the implementation phase of reported medication adherence to prophylaxis and HRQoL. A study in Spain examined the association between self-reported medication adherence and HRQoL measured with a generic and a disease specific measure in 23 adult PWH [12]. Significant associations were found between total reported medication adherence and results on the generic measure, SF-36, indicating that reported medication adherence was associated with better health in BP, Role Emotional (RE) and VT domains. A study in the USA examined the characteristics associated with reported medication adherence in 99 adult PWH [15]. HRQoL was measured with a disease specific measure and better HRQoL was positively associated with better reported medication adherence. Finally, one study used a combined sample from Australia, Canada and the USA and included 55 adult PWH [13]. A generic measure SF-12v2 was used to measure HRQoL which offers PCS and Mental Component Summary (MCS) scores. Unlike previous studies, no relationship was found between reported medication adherence and HRQoL in adult PWH.

The literature review has shown that there are only a few studies examining reported medication adherence to prophylactic treatment and HRQoL. Although different HRQoL measures were used, it seems that significant findings, even in a small sample, can be observed with a longer generic measure.

Aim of the study

The aim of this study was to examine the association between reported medication adherence (implementation phase) and HRQoL in adult PWH. We hypothesized that better reported medication adherence will be associated with better HRQoL in PWH.

Ethics approval

The Ethics Committee of the University Hospital Centre Zagreb (file number: 02/21 AG) and the National Medical Ethics Committee of the Republic of Slovenia (file number: 0120-259/2018/7), as well as the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb (file number: 251-62-03-18-44) and the Ethics Committee of Andrija Stampar Teaching Institute of Public Health (file number: 381-10-17-40) approved the study. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and informed consent was obtained from patients before they completed the questionnaires.

Method

Study design and setting

This cross-sectional multicentre study collected data in the National Haemophilia Centre at University Hospital Centre Zagreb, Croatia and in the National Haemophilia Centre at University Medical Centre Ljubljana, Slovenia from hospitalized patients and patients visiting the haemophilia centre who met the eligibility criteria. Data were collected from April 2018 to October 2019.

Study population

Eligibility criteria for the study were: male patients aged 18 or older with severe or moderate haemophilia A or B who were currently using prophylactic treatment and had been using treatment for at least one year before the recruitment. Patients with inhibitors and/or those unable to reply to the questionnaire by themselves were not included in the study.

Sample size was determined using PASS 15 Software [25] with power value set at 0.80 and alpha level value set at $P < 0.05$ for multivariate regression analysis with the effect size of $f^2 = 0.35$ [26]. It was determined that the required sample size was 77 participants.

Demographic, socioeconomic and clinical data measurement

Demographic and socioeconomic data were collected using a self-reported questionnaire with data regarding age, educational level (finished primary, secondary or tertiary education), household status (0=living alone, 1=living with other people), work status (0=working age including employed, unemployed, on sick leave and students, 1=retired) and monthly household income. In addition, information about bleeding episodes during the previous 12 months (1=11 or less, 2=12 or more), hospitalizations in the previous 6 months (0=no, 1=yes), monthly factor dose and other chronic diseases (0=none, 1=1 or more) were obtained from the medical records. Information about other chronic conditions and monthly household income was missing for one participant, while monthly factor dose information was missing for two participants.

Medication adherence measurement

Implementation phase of medication adherence was assessed with the self-reported instrument VERITAS-Pro [27]. VERITAS-Pro was developed and validated by the Indiana Hemophilia and Thrombosis Center and was provided for use in Croatia and approved the translation to Slovenian. The translation from English to Slovenian was performed according to international guidelines implementing forward and back translation [28]. VERITAS-Pro has a total of 24 items divided into six different subscales (time, dose, plan, remember, skip and communicate) and each subscale has four items rated on a five-point Likert scale ranging from "Always" to "Never". Higher scores indicate poorer reported medication adherence, total scores range from 24 to 120 points, cut-off for non-adherence is 57 points [27]. This means that the score 57 and above was considered as reported medication non-adherence. In this study we only used the total score, as we were interested in the total self-reported medication adherence, whose Cronbach alpha reliability was 0.89. VERITAS-Pro was used without further validation, as in previous studies in Australia and Canada [13], Germany [29] and UK [30].

HRQoL measurement

The majority of significant findings examining HRQoL in PWH were obtained with SF-36, as shown by the systematic review [22]. Since no study of association between reported medication adherence and HRQoL used the SF-36v2® Health Survey (SF-36v2), we utilized this HRQoL measure. This instrument's strengths include improvements in the measurement of HRQoL and norm based scoring with newer norms compared to SF-36. Compared to shorter HRQoL instruments,

such as SF-12 and SF-8, it provides more information [31]. SF-36v2 is a generic measure of HRQoL [19]. As a generic instrument it enables the comparison with other diseases as well as the comparison with a general population. It is a short-form self-administered health survey with 36 items related to eight dimensions of health-related quality of life (HRQoL): Physical Functioning (PF), Role-Physical (RP), Bodily Pain (BP), General Health (GH), Vitality (VT), Social Functioning (SF), Role-Emotional (RE), and Mental Health (MH). Eight dimensions are aggregated into the Physical Component Summary (PCS) measure and the Mental Component Summary (MCS) measure. The use of SF-36v2 in Croatian and Slovenian was provided by OptumInsight Life Sciences, Inc. who also provided the scoring software. Since SF-36v2 is not validated in Croatia and Slovenia, US norms were used for scoring. Cronbach alpha reliabilities of the domain raw scores ranged between 0.75 and 0.95.

Studies with SF-36 in Croatia have shown that HRQoL is associated with age, sex, education and income [32–34]. A population based study in Slovenia found that age, education and chronic conditions are associated with HRQoL, while a study with SF-36 on kidney transplant patients showed that sex, age, education and work status are associated with HRQoL [35]. Therefore, demographic, socioeconomic and clinical data were used as predictors of HRQoL before reported medication adherence.

Statistical analysis

All statistical analyses were run in SPSS 26.0 [36]. For all categorical demographic, socioeconomic and clinical variables frequencies were calculated. For continuous variables we examined reliabilities and normality of distributions with Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests as well as assessing normality of distributions with skewness and kurtosis. All reliabilities were satisfactory. Although Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests indicated that distributions were different from the normal distribution, the values of skewness and kurtosis coefficients were all less than ± 2 which is the range of the suggested values for the distribution to be considered approximately normal [37, 38]. Therefore we continued our analyses with Pearson correlations and hierarchical linear regression analyses. Demographic and socioeconomic variables were entered in the first step, clinical variables in the second step and reported medication adherence in the third step using enter method. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

There were 82 participants in the final sample, 70 (85%) with haemophilia A and 12 (15%) with haemophilia B. Most of them (94%) had severe haemophilia. There were

46 (56%) participants from Croatia and 36 (44%) from Slovenia. Demographic, socioeconomic and clinical sample characteristics are presented in Table 1.

We examined descriptive statistics and intercorrelations for our measures and they are presented in Table 2. Mean reported medication adherence was 42, which is below the cut-off score of 57 for reported medication non-adherence on VERITAS-Pro, and 83% of the sample had a lower score than this cut-off meaning that they reported they were adherent to medication. In line with some previous findings in PWH, our participants were showing better health in the mental health domains (VT, SF, RE, MH) than in the physical health domains (PF, RP, BP, GH), which was indicated by the higher MCS than PCS score as well. All HRQoL domains were significantly intercorrelated in the 0.33 to 0.78 range (all $P < 0.05$). Reported medication non-adherence was significantly associated with worse health in the BP domain ($r = -0.24$, $P = 0.033$) and in MCS ($r = -0.26$,

Table 1 Demographic, socioeconomic and clinical sample characteristics

Characteristic	n (%)
Age (years)	
Median	44.50
Range	18–73
Education	
Primary	9 (11%)
Secondary	47 (57%)
Tertiary	26 (32%)
Household	
Alone	15 (18%)
With someone	67 (82%)
Work status	
Working age	54 (66%)
Retired	28 (34%)
Monthly household income	
Below average	25 (30%)
Average	27 (33%)
Above average	29 (35%)
Bleeding episodes	
11 or less	59 (72%)
12 or more	23 (28%)
Hospitalizations	
No	72 (88%)
Yes	10 (12%)
Chronic diseases	
No	31 (38%)
Yes	50 (62%)
Monthly factor dose (IU)	
Factor VIII—Median (Range)	20,000 (8,000–40,000)
Factor IX—Median (Range)	22,000 (6,000–40,000)

Table 2 Descriptive statistics and intercorrelations for HRQoL scales and VERITAS-Pro (N=82)

Scale	M	SD	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
PF	44.47	9.84										
RP	43.98	10.22	0.75									
BP	46.06	10.07	0.44	0.48								
GH	47.81	11.04	0.54	0.61	0.33							
VT	53.00	7.97	0.43	0.50	0.50	0.58						
SF	47.92	9.33	0.46	0.67	0.49	0.48	0.59					
RE	48.02	9.79	0.52	0.65	0.47	0.51	0.61	0.60				
MH	51.51	8.02	0.36	0.48	0.37	0.53	0.75	0.56	0.78			
PCS	43.90	9.39	0.88	0.85	0.66	0.69	0.48	0.55	0.45	0.30		
MCS	52.45	8.83	0.21	0.42	0.34	0.45	0.75	0.67	0.84	0.92	0.17	
VERITAS-Pro	42.00	14.04	0.10	0.03	-0.24	-0.06	-0.15	-0.21	-0.17	-0.18	0.03	-0.26

All correlations in bold are significant at $P < 0.05$; M=arithmetic mean; SD=standard deviation; PF=Physical Functioning; RP=Role-Physical; BP=Bodily Pain; GH=General Health; VT=Vitality; SF=Social Functioning; RE=Role-Emotional; MH=Mental Health; PCS=Physical Component Summary; MCS=Mental Component Summary

$P=0.019$). Cohen provided guidelines for interpreting correlation coefficients with those in the order of 0.10 considered small, those of 0.30 medium in size and those of 0.50 as large correlations [26]. Significant correlations in this study would be considered medium and large.

After calculating the correlations between HRQoL, reported medication adherence and measured demographic, socioeconomic and clinical variables, only significantly correlated variables were included in the regression analysis for each HRQoL domain and PCS and MCS. Results are presented in Table 3 with significance for all tested variables from the final third step of the analysis and model summaries for all three steps. As can be seen, demographic and socioeconomic variables explained significant percentage of variance (12–40%) for all HRQoL domains in the first step. Clinical variables were significant predictors for five HRQoL domains (RP, BP, GH, VT, MH) explaining together with demographic and socioeconomic variables between 22 and 40% of variance in the second step. Finally, reported medication adherence was a significant predictor for BP ($\beta = -0.27$, $P = 0.011$) and SF ($\beta = -0.26$, $P = 0.010$) domains and MCS ($\beta = -0.22$, $P = 0.025$) in the third step.

Among the demographic and socioeconomic variables higher income was the most consistent predictor of better health, significant for PF, RP, GH, RE and MH domains, as well as PCS and MCS. Results indicate that different clinical variables were significant for physical compared to mental health, since having more bleedings and having other chronic diseases were significant predictors of PCS, while being hospitalized was a significant predictor of MCS. After controlling for demographic, socioeconomic and clinical variables, reported medication adherence explained additional 6% of HRQoL variance in BP, 5% in SF and 4% in MCS.

Discussion

Medication adherence is an important issue because it contributes to a better HRQoL [9]. Therefore the aim of this study was to examine the association between reported medication adherence and HRQoL in adult PWH. In line with our hypothesis and previous findings from intervention and association studies [12, 15, 22] better reported medication adherence was significantly associated with better HRQoL in PWH, specifically in BP and SF domains and MCS, while p-value for MH domain was $P = 0.059$. Reported medication adherence was a significant predictor of HRQoL after controlling for important demographic, socioeconomic and clinical variables.

Income was a significant predictor of five HRQoL domains (PF, RP, GH, RE, MH) and both component scores (PCS and MCS), with participants with higher income having better HRQoL. This is in line with previous studies in PWH showing that reported quality of life is associated with income satisfaction [39]. In line with studies in PWH from other countries, our participants had somewhat better health in the mental health domains and MCS than in the physical health domains and PCS [13, 40–42]. As for the reported medication adherence level, our results (83% of the sample reporting being adherent to medication) were also in line with previous studies showing 44–87% of the samples reporting being adherent to medication [11–16].

There are several strengths of this study. This study examines the association between reported medication adherence and HRQoL in adult PWH from novel populations, not studied so far, and using SF-36v2, not used in previous studies examining the association of HRQoL with reported medication adherence. This is, to the best of our knowledge, the first study in Croatia and Slovenia

Table 3 Significance of predictors of HRQoL from the last step of hierarchical regression analysis and model summary for all three steps

	Predictors		Clinical		Reported medication adherence	Model summary
	Demographic & socioeconomic					
PF	Age	$\beta = -0.31^*$	Bleeding	ns	$\beta = 0.12$	$F_1(4, 70) = 13.39^*$, Adj. $R^2 = 0.40$ $F_2(3, 67) = 1.98$, Adj. $R^2 = 0.43$ $F_3(1, 66) = 1.49$, Adj. $R^2 = 0.43$
	Education	nt	Hospitalization	nt		
	Income	$\beta = 0.33^*$	Chronic diseases	ns		
	Household	ns	Monthly dose	nt		
	Work	ns				
RP	Age	ns	Bleeding	ns	$\beta = 0.05$	$F_1(5, 74) = 7.82^*$, Adj. $R^2 = 0.30$ $F_2(3, 71) = 4.91^*$, Adj. $R^2 = 0.40$ $F_3(1, 70) = 0.25$, Adj. $R^2 = 0.39$
	Education	ns	Hospitalization	ns		
	Income	$\beta = 0.26^*$	Chronic diseases	$\beta = -0.26^*$		
	Household	ns	Monthly dose	nt		
	Work	ns				
BP	Age	nt	Bleeding	ns	$\beta = -0.27^*$	$F_1(3, 75) = 4.23^*$, Adj. $R^2 = 0.12$ $F_2(3, 72) = 5.64^*$, Adj. $R^2 = 0.26$ $F_3(1, 71) = 6.18^*$, Adj. $R^2 = 0.32$
	Education	nt	Hospitalization	nt		
	Income	ns	Chronic diseases	ns		
	Household	ns	Monthly dose	$\beta = -0.26^*$		
	Work	$\beta = -0.25^*$				
GH	Age	ns	Bleeding	ns	$\beta = -0.03$	$F_1(4, 70) = 6.91^*$, Adj. $R^2 = 0.24$ $F_2(3, 67) = 2.80^*$, Adj. $R^2 = 0.30$ $F_3(1, 66) = 0.09$, Adj. $R^2 = 0.29$
	Education	ns	Hospitalization	nt		
	Income	$\beta = 0.31^*$	Chronic diseases	ns		
	Household	nt	Monthly dose	nt		
	Work	ns				
VT	Age	nt	Bleeding	nt	$\beta = -0.14$	$F_1(2, 77) = 8.53^*$, Adj. $R^2 = 0.16$ $F_2(2, 75) = 4.06^*$, Adj. $R^2 = 0.22$ $F_3(1, 74) = 1.90$, Adj. $R^2 = 0.23$
	Education	nt	Hospitalization	ns		
	Income	ns	Chronic diseases	ns		
	Household	ns	Monthly dose	nt		
	Work	nt				
SF	Age	ns	Bleeding	nt	$\beta = -0.26^*$	$F_1(4, 75) = 6.59^*$, Adj. $R^2 = 0.22$ $F_2(2, 73) = 2.30$, Adj. $R^2 = 0.25$ $F_3(1, 72) = 7.07^*$, Adj. $R^2 = 0.30$
	Education	nt	Hospitalization	ns		
	Income	ns	Chronic diseases	ns		
	Household	$\beta = 0.25^*$	Monthly dose	nt		
	Work	$\beta = -0.37^*$				
RE	Age	nt	Bleeding	nt	$\beta = -0.15$	$F_1(2, 77) = 11.93^*$, Adj. $R^2 = 0.22$ $F_2(2, 75) = 2.64$, Adj. $R^2 = 0.25$ $F_3(1, 74) = 2.42$, Adj. $R^2 = 0.26$
	Education	ns	Hospitalization	ns		
	Income	$\beta = 0.33^*$	Chronic diseases	ns		
	Household	nt	Monthly dose	nt		
	Work	nt				
MH	Age	nt	Bleeding	nt	$\beta = -0.19$	$F_1(2, 78) = 10.17^*$, Adj. $R^2 = 0.19$ $F_2(1, 77) = 9.17^*$, Adj. $R^2 = 0.26$ $F_3(1, 76) = 3.67$, Adj. $R^2 = 0.29$
	Education	nt	Hospitalization	$\beta = -0.30^*$		
	Income	$\beta = 0.27^*$	Chronic diseases	nt		
	Household	nt	Monthly dose	nt		
	Work	ns				
PCS	Age	ns	Bleeding	$\beta = -0.24^*$	$\beta = 0.06$	$F_1(5, 69) = 8.06^*$, Adj. $R^2 = 0.32$ $F_2(3, 66) = 7.44^*$, Adj. $R^2 = 0.47$ $F_3(1, 65) = 0.34$, Adj. $R^2 = 0.47$
	Education	ns	Hospitalization	nt		
	Income	$\beta = 0.23^*$	Chronic diseases	$\beta = -0.30^*$		
	Household	ns	Monthly dose	nt		
	Work	ns		nt		
MCS	Age	nt	Bleeding	nt	$\beta = -0.22^*$	$F_1(1, 79) = 13.99^*$, Adj. $R^2 = 0.14$ $F_2(1, 78) = 8.57^*$, Adj. $R^2 = 0.22$ $F_3(1, 77) = 5.23^*$, Adj. $R^2 = 0.26$
	Education	nt	Hospitalization	$\beta = -0.30^*$		
	Income	$\beta = 0.26^*$	Chronic diseases	nt		
	Household	nt	Monthly dose	nt		
	Work	nt				

Table 3 (continued)

* $P < 0.05$; *nt* not tested, *ns* not significant, β standardized beta coefficient, *FF*-ratio, *Adj. R²* adjusted R square, *PF* physical functioning, *RP* role-physical, *BP* bodily pain, *GH* general health, *VT* vitality, *SF* social functioning, *RE* role-emotional, *MH* mental health, *PCS* physical component summary, *MCS* mental component summary

examining the association between HRQoL and reported medication adherence to prophylactic treatment in PWH and it adds to the literature about this association by examining different populations than the ones studied so far. It uses SF-36v2, not used in previous studies examining the association of HRQoL with reported medication adherence. This instrument was used in the The Pain, Functional Impairment and Quality of Life (P-FiQ) study on 381 PWH and mean levels of HRQoL were comparable to our data [41]. Previous studies on the association between reported medication adherence and HRQoL have indicated significant associations using generic HRQoL measures which offer information about different aspects of HRQoL.

There are also limitations of this study. This was a cross-sectional study from two populations. Combining the data from Croatia and Slovenia enabled us to have large enough sample to test our hypotheses since the estimated size of population of PWH receiving prophylaxis and without inhibitors in both countries is approximately 200 patients. Implementation phase of medication adherence was assessed with the self-reported instrument which is a widely used method for assessing medication adherence in clinical settings [43]. However, it is a subjective method which includes a social desirability bias and medication adherence can be overestimated, as shown by a recent study [44]. Therefore, future studies should include objective data on medication adherence. Used measures have not been validated in these populations and the used HRQoL measure was a generic measure. Although it is a contribution of our study that the SF-36v2 was used and it was chosen based on previous findings we acknowledge that there are no SF-36v2 norms for Croatia and Slovenia and that it is a generic measure which does not offer disease specific information about quality of life in PWH. Finally, some of our variables were dichotomous and this could have influenced the regression results.

It is important for all chronic diseases to ensure that patients are adherent to their treatment. Studies have shown that reported medication adherence can contribute not only to better health outcomes, but to better quality of life as well. Future studies should examine if objectively measured medication adherence is also related to better quality of life. An important implication of our study is that continuous effort is necessary to ensure medication adherence in PWH as it improves HRQoL. One of the possibilities is the use of modern technologies which have shown promising results [40, 45].

Conclusion

The association between reported medication adherence and HRQoL was examined in PWH from Croatia and Slovenia. Reported medication adherence was associated with HRQoL after controlling for important demographic, socio-economic and clinical variables. In BP and SF domains and MCS, reported medication adherence explained additional variance, with higher reported medication adherence predicting better HRQoL.

Acknowledgements The authors would like to thank all the participants who took part in the study. The authors would like to thank the Indiana Hemophilia & Thrombosis Center, Inc. for providing VERITAS-Pro and OptumInsight Life Sciences, Inc. for providing SF-36v2 for use in this study. The authors would also like to thank Bianca Dobson for language editing of this publication.

Funding No special funding was obtained.

Conflict of interests The authors report no conflicts of interest.

References

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1–47.
2. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010;16:20–32.
3. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia*. 2012;18:e91–4.
4. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drug. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=448. Accessed 29 Mar 2021.
5. Atilla B, Güney-Deniz H. Musculoskeletal treatment in haemophilia. *EFORT Open Rev*. 2019;4:230–9.
6. Van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018;24:44–9.
7. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16:1–8.
8. Zupancic Salek S (eds) Smjernice za dijagnostiku i liječenje hemofilije Zagreb Fotosoft d.o.o 978-953-7064-21-1 (2013)
9. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Sabate E, editor. Geneva: World Health Organization; 2003. ISBN: 92 4 154599 2

10. Jünger C, Gräber S, Simons S. Medication adherence among patients with chronic diseases: a survey-based study in pharmacies. *QJM*. 2019;112:505–12.
11. Llewellyn CD, Miners AH, Lee CA, Harrington C, Weinman J. The illness perceptions and treatment beliefs of individuals with severe haemophilia and their role in adherence to home treatment. *Psychol Health*. 2003;18:185–200.
12. Torres-Ortuño A, Cuesta-Barriuso R, Nieto-Munuera J, Galindo-Piñana P, López-Pina JA. The behaviour and perception of illness: modulating variables of adherence in patients with haemophilia. *Vox Sang*. 2018;113:577–83.
13. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2015;21:64–70.
14. Ho S, Gue D, McIntosh K, Bucevska M, Yang M, Jackson S. An objective method for assessing adherence to prophylaxis in adults with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20:39–43.
15. Tran DQ, Barry V, Antun A, Ribeiro M, Stein S, Kempton CL. Physician trust and depression influence adherence to factor replacement: a single-centre cross-sectional study. *Haemophilia*. 2017;23:98–104.
16. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia*. 2008;14:931–8.
17. Conn VS, Ruppert TM, Enriquez M, Cooper P. Medication adherence interventions that target subjects with adherence problems: systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2016;12:218–46.
18. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, Price VE, Gouw SC, Peters M, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017;23:497–510.
19. Varaklioti A, Kontodimopoulos N, Katsarou O, Niakas D. Psychometric properties of the Greek Haem-A-QoL for measuring quality of life in Greek haemophilia patients. *BioMed Res Int*. 2014;2014:968081.
20. Faranoush M, Shahverdi E, Ghorbani R, Moghaddam M. Health-related quality of life in Iranian adult men with severe hemophilia. *Blood Coagul Fibrinol*. 2017;28:638–41.
21. Aledort L, Bullinger M, von Mackensen S, Wasserman J, Young NL, Globe D, et al. Why should we care about quality of life in persons with haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18:e154–7.
22. Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia*. 2015;21:e344–58.
23. Lindvall K, Von Mackensen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia—a single centre experience from Sweden. *Haemophilia*. 2012;18:527–31.
24. Duncan N, Shapiro A, Ye X, Epstein J, Luo MP. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia*. 2012;18:760–5.
25. PASS 15 Power Analysis and Sample Size Software [Computer software]. NCS, LLC. Kaysville; available from: <https://ncss.com/software/pass> (2017). Accessed 15 Jun 2017.
26. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
27. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:247–55.
28. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25(24):3186–91.
29. Miesbach W, Kalnins W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia*. 2016;22:e367–374.
30. van Os SB, Troop NA, Sullivan KR, Hart DP. Adherence to prophylaxis in adolescents and young adults with severe haemophilia: a quantitative study with patients. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0169880.
31. Maruish ME (Ed.). *User's manual for the SF-36v2 Health Survey* (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. ISBN: 1–891810–28–6
32. Babic-Banaszak A, Kovacic L, Kovacevic L, Vuletic G, Mujkic A, Ebling Z. Impact of war on health related quality of life in Croatia: population study. *Croat Med J*. 2002;43:396–402.
33. Juresa V, Ivankovic G, Vuletic G, Babic-Banaszak I, Srcek I, Mastilica M, et al. The croatian health survey—SF-36: I. General quality of life assessment. *Coll Antropol*. 2000;24:69–78.
34. Maslic Sersic D, Vuletic G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 health survey: framework for subjective health research. *Croat Med J*. 2006;47:95–102.
35. Logar Zakrajšek B, Bren A, Sočan G, Pajek J. Pilotna raziskava psihometričnih lastnosti vprašalnikov SF-36v2 in ESRD-SCL-TM za merjenje z zdravjem povezane kakovosti življenja bolnikov po presaditvi ledvice. *Psihol Obz*. 2018;12:1–11.
36. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0*. Armonk, NY: IBM Corp. Released 2019.
37. Ryu E. Effects of skewness and kurtosis on normal-theory based maximum likelihood test statistic in multilevel structural equation modeling. *Behav Res Methods*. 2011;43:1066–74.
38. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38:52.
39. Dolatkah R, Fakhari A, Pezeshki MZ, Shabanlouei R, Tavassoli N, Gholchin M. Social determinants and health-related dimensions of quality of life in adult patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20:376–81.
40. Cuesta-Barriuso R, López-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarravalls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuño A. Effectiveness of the Medtep Haemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: results from a 1-year observational study. *Haemophilia*. 2018;24:452–9.
41. Kempton CL, Recht M, Neff A, Wang M, Buckner TW, Soni A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: Patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2018;24:261–70.
42. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE, et al. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. *Haemophilia*. 2014;20:362–8.
43. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med*. 2015;5:470–82.
44. Guedes VG, Corrente JE, Farrugia A, Thomas S, Wachholz PA, de Oliveira Vidal EI. Comparing objective and self-reported measures of adherence in haemophilia. *Haemophilia*. 2019;25:821–30.
45. Tiede A, Bonanad S, Santamaria A, Goldmann G, Canaro M, Palomero A, et al. Quality of electronic treatment records and adherence to prophylaxis in haemophilia and von Willebrand disease: systematic assessments from an electronic diary. *Haemophilia*. 2020;26:999–1008.



ORIGINAL ARTICLE

Clinical haemophilia

Haemophilia  WILEY

Depressive symptoms and adherence to prophylaxis in patients with haemophilia from Croatia and Slovenia

Martina Bago¹  | Ana Butkovic² | Irena Preloznik Zupan^{3,4} |
Barbara Faganel Kotnik^{3,4} | Ivana Prga¹ | Vesna Bacic Vrca^{5,6} | Silva Zupancic Salek^{7,8}

¹Andrija Stampar Teaching Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

²Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

³University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁴Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁵Clinical Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

⁶Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

⁷University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

⁸Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek, Croatia

Correspondence

Martina Bago, Andrija Stampar Teaching Institute of Public Health, Zagreb, Croatia.
Email: martina.bago.hr@gmail.com

Introduction: Adherence to a prophylactic therapy is obligatory to prevent bleeding in patients with haemophilia. It has already been recognized that depression is associated with treatment adherence.

Aim: The aim of this study was to examine the prevalence of depressive symptoms in adults with haemophilia using an instrument designed or validated for diagnosing or screening for depression and to investigate the association of symptoms of depression with nonadherence to prophylactic therapy in patients from two East European countries.

Methods: Adult patients with severe or moderate haemophilia receiving prophylaxis were eligible for the study. Depressive symptoms were assessed with BDI-II, adherence with VERITAS-Pro, demographic and socioeconomic data were collected using a questionnaire, and clinical data were obtained from medical records.

Results: Final sample included 81 participants (median age was 45 years, range 18-73 years). There were 9 (11%) participants with scores on BDI-II above 14 points, the cut-off score for depressive symptomatology. In general, participants were adherent. However, there were 14 (17%) participants who had scores above 57 points, the cut-off score for nonadherence. There was an association between having depressive symptoms and being nonadherent, and depressive symptoms explained additional variance in adherence after controlling for sociodemographic, psychosocial and clinical characteristics.

Conclusion: Since there is an association between depressive symptoms and nonadherence, it would be beneficial for both patients and the public health system for screening for depressive symptoms to be included as a part of the treatment protocol.

KEYWORDS

adherence, haemophilia, symptoms of depression

1 | INTRODUCTION

Haemophilia is a rare chronic disease that affects a small number of patients, but the costs of treatment are high in European countries, as shown by the CHES study.¹ The vast majority of the cost burden (up to 99%) was the cost of the factor replacement

therapy.¹ Nonadherence to medication regimens is a real public health problem.² Therefore, it is of great importance to examine and understand the factors contributing to adherence rate to prophylaxis in haemophilia. Prophylaxis diminishes frequency of bleeding; therefore, it may slow progression of joint disease and improve quality of life.³ Patients with haemophilia (PWH)

who started prophylaxis at an early age report almost as high health-related quality of life (HRQL) as the general population.⁴ Adherence to a prophylactic treatment regimen is obligatory to prevent bleeding in PWH. Although there is a huge advancement in haemophilia treatment, health outcomes will not improve if patients do not take prophylactic therapy regularly. Reported levels of adherence to prophylaxis in haemophilia have been found to vary from 44% to 87% in USA, Canada, Australia and Western European countries.⁵⁻¹⁰ As far as we know, there are no available data for the adherence level in Eastern European countries.

It has already been recognized that depression is associated with treatment nonadherence. A meta-analysis by Grenard et al showed that depression is associated with poor adherence in many chronic diseases.¹¹ Recent studies corroborated this finding in patients with systematic lupus erythematosus, heart failure, hypogonadotropic hypogonadism, tuberculosis, cystic fibrosis, epilepsy and in haemodialysis patients and patients with HIV receiving antiretroviral therapy (ART).¹²⁻²¹ Depression has been indicated as an important factor for nonadherence in haemophilia as well.^{9,22} One of the important issues in understanding the association between depression and treatment adherence is the way depression is measured. Most of the studies that investigated depression in PWH used quality of life instruments which are not designed or validated for diagnosing or screening for depression.²² If instruments designed for screening for depression were used, they were short instruments such as PROMIS-Depression which has 4 items or PHQ-9 which has 9 items. None of the studies used BDI-II, an instrument for indicating the presence and degree of depressive symptoms.²³

Prevalence of depression in adults with haemophilia varied largely in different populations and as studies used different measures of depression. One study in Italy using modified Beck Inventory found the lowest prevalence of 8%,²⁴ a study using PHQ-9 in USA found the prevalence to be 37%,²² it was 21% for self-reported depression diagnosis in USA,⁹ 27.2% with PROMIS-Depression scale in Portugal,²⁵ and 33% and 32% in two UK samples with the first measuring both anxiety and depression with one item²⁶ and the second using a nonstandardized questionnaire developed for the study.²⁷ Prevalence of depression in adults with haemophilia is an important question because it has been shown that people with haemophilia with higher depression symptoms were more likely to have had urgent hospital visits,²⁸ bleeding episodes,^{9,28} affected joints and lower quality of life.²⁸ There is only one study that directly examined the association between depression and adherence to factor replacement therapy.⁹ Tran et al collected data from 91 males (49% on prophylaxis regimen) using the Validated Haemophilia Regimen Treatment Adherence Scale-Prophylaxis and found that self-reported depression was negatively associated with adherence, controlling for chronic medication, physician trust, quality of life and time seen at Haemophilia Treatment Centre.

To the best of our knowledge, the association of symptoms of depression in PWH using an instrument designed or validated for

diagnosing or screening for depression and adherence to prophylaxis has not yet been investigated. The aim of this study was to (a) examine the prevalence of depressive symptoms in adults with haemophilia and (b) investigate the association of symptoms of depression with adherence to prophylactic therapy independent of various sociodemographic, psychosocial and clinical characteristics of patients with moderate or severe haemophilia. In addition, this study investigates this association in two East European countries, which have not been examined so far.

2 | MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional multicentre study was conducted in the National Haemophilia Centre at University Hospital Centre Zagreb, Croatia and in the National Haemophilia Centre at University Medical Centre Ljubljana, Slovenia. Eligible patients who visited the haemophilia centre and hospitalized patients were asked to participate in the study. Patients signed informed consent forms before completing the questionnaire. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Centre Zagreb and National Medical Ethics Committee of the Republic of Slovenia. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.1 | Study population

Male patients aged 18 or older with severe or moderate haemophilia A or B who were currently using prophylactic treatment for at least one year before the recruitment were eligible for the study. Noninclusion criteria were the presence of inhibitors and cognitive impairment. One participant was excluded for taking antidepressants during the previous three months. Final sample included 81 male participants, 46 from Croatia and 35 from Slovenia. Median age of participants was 45 years (range 18-73 years). Table 1 shows demographic characteristics for the entire sample.

2.2 | Instruments

Demographic and socioeconomic data were collected using a questionnaire with information about age, education level (finished primary, secondary or tertiary education), partner status (0 = not in a relationship, 1 = in a relationship), household status (0 = living alone, 1 = living with other people), work status (0 = working age, 1 = retired), monthly household income, body mass index (BMI), smoking (not at all, sometimes, every day) and alcohol consumption (1 = never to 9 = every day).

Clinical data were obtained from the medical records and included type and severity of haemophilia, bleeding episodes during previous 12 months (1 = 11 or less, 2 = 12 or more), and hospitalizations in the previous 6 months (0 = none to 5 = longer than a month).

TABLE 1 Sample characteristics

Characteristic	Total sample N = 81	Croatian sample n = 46	Slovenian sample n = 35
Age (y)			
Median	45	37.50	47
Range	18-73	18-72	18-73
Gender, n (%)			
Male	81 (100%)	46 (100%)	35 (100%)
Diagnosis, n (%)			
Haemophilia A	70 (86%)	36 (78%)	34 (97%)
Haemophilia B	11 (14%)	10 (22%)	1 (3%)
Severity, n (%)			
Severe	76 (94%)	41 (89%)	35 (100%)
Moderate	5 (6%)	5 (11%)	0 (0%)
Education, n (%)			
Primary	9 (11%)	5 (11%)	4 (11%)
Secondary	47 (58%)	29 (63%)	18 (52%)
Tertiary	25 (31%)	12 (26%)	13 (37%)
Partner n (%)			
No	36 (44%)	17 (37%)	19 (54%)
Yes	45 (56%)	29 (63%)	16 (46%)
Household, n (%)			
Alone	15 (19%)	8 (17%)	7 (20%)
With someone	66 (81%)	38 (83%)	28 (80%)
Work status, n (%)			
Working age	53 (65%)	31 (67%)	22 (63%)
Retired	28 (35%)	15 (33%)	13 (37%)

TABLE 2 Descriptive statistics for BDI-2 and VERITAS-Pro (N = 81)

	M	Range	SD	α
VERITAS-Pro				
Total	42.14	24-72	14.07	.89
Time	6.67	4-14	2.67	.82
Dose	6.21	4-13	2.80	.65
Plan	6.09	4-12	2.27	.33
Remember	6.89	4-16	3.56	.81
Skip	7.21	4-20	4.13	.92
Communicate	9.07	4-20	4.32	.72
BDI-2				
Total	5.25	0-29	6.02	.89

2.3 | VERITAS-Pro

The Validated Haemophilia Regimen Treatment Adherence Scale- Prophylaxis (VERITAS-Pro) was used for assessing adherence to prophylactic treatment.²⁹ It was developed and validated by the Indiana Haemophilia & Thrombosis Center and was provided for use.

VERITAS-Pro in Croatian was provided and we translated VERITAS-Pro to Slovenian. The translation was carried out according to the international guidelines implementing forward and back translation of the instrument.³⁰ VERITAS-Pro is a self-reported instrument that contains six different subscales (time, dose, plan, remember, skip and communicate) and each subscale has four items.²⁹ Each item is rated on a five-point scale ranging from 'Always' to 'Never'.²⁹ Total scores range from 20 points to 120 points, higher scores indicate poorer adherence and cut-off for nonadherence is 57 points.²⁹ Cronbach's alpha reliabilities in this study were satisfactory for all except Plan subscale (see Table 2). One of the four items was not correlated with Total score and two other items, and if deleted Cronbach's alpha increased. However, this subscale had the lowest internal consistency and test-retest reliabilities for self-report data in the original study as well.²⁹

2.4 | Beck Depression Inventory II

Beck Depression Inventory II (BDI-II) is an instrument for indicating the presence and degree of depressive symptoms consistent with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV).²³ It is a self-reported instrument with 21 items



TABLE 3 Intercorrelations with adherence

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	
(1) Total																			
(2) Time	.62																		
(3) Dose	.74	.33																	
(4) Plan	.54	.24	.23																
(5) Remember	.87	.37	.65	.54															
(6) Skip	.86	.37	.71	.43	.87														
(7) Communicate	.57	.41	.23	.09	.26	.20													
(8) Depression	.19	.10	.16	.12	.16	.24	.04												
(9) Age	-.23	-.17	-.07	-.35	-.17	-.06	-.23	.12											
(10) Education	.17	.12	.11	.04	.24	.02	.18	-.10	-.06										
(11) Income	-.03	.08	-.05	-.05	.05	-.08	-.07	-.41	-.07	.40									
(12) Work	-.25	-.20	-.12	-.24	-.22	-.02	-.29	.33	.71	-.32	-.23								
(13) Partner	.19	.19	.17	.07	.18	.20	.00	-.04	.18	.21	.24	.13							
(14) Household	.01	.05	.01	.13	.08	.14	-.27	.01	-.24	.05	.43	-.05	.34						
(15) BMI	-.04	-.01	.07	-.10	.05	.01	-.17	-.01	.26	-.12	-.01	.22	.08	-.04					
(16) Smoking	.19	.10	.06	.30	.11	.08	.20	.04	-.22	-.25	-.38	-.05	-.16	-.12	-.14				
(17) Alcohol	.17	.17	.17	-.06	.10	.16	.13	-.04	.03	.05	.09	-.02	.04	.05	-.16	-.16			
(18) Bleeding	.28	.18	.25	.01	.16	.27	.24	.18	.11	-.02	-.09	.12	.01	-.05	-.11	.08	.13		
(19) Hospitalization	.07	-.03	.13	.06	.09	.25	-.17	.34	.01	-.18	-.35	.20	.05	-.11	-.06	-.04	-.07	.22	

Note: All correlations in bold are significant at $P < .05$.

evaluating 21 symptoms of depression. Each item is rated on a four-point scale, total score ranging from 0 to 63 and higher scores mean higher severity of symptoms. BDI-II in Croatian was provided by Naklada Slap and BDI-II in Slovenian was provided by NCS Pearson, Inc, copyright holders for Croatian and Slovenian, respectively. Cronbach's alpha reliability in this study was .89.

2.5 | Statistical analysis

All statistical analyses were run in SPSS 26.0.³¹ We first examined descriptive statistics, including frequencies, means, medians, standard deviations, normality of distributions (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests) and reliabilities. Next, we ran correlational and regression analyses. Statistical significance was set at $P < .05$.

3 | RESULTS

Descriptive statistics for BDI-II and VERITAS-Pro are shown in Table 2. Tests of normality indicated that our data were not normally distributed. We then examined the values of skewness and kurtosis coefficients, and they were in the range of the suggested values for the distribution to be considered approximately normal,³² except for Skip subscale and BDI-II total score.

Our first aim was to examine the prevalence of depressive symptoms in adults with haemophilia receiving prophylactic therapy. Participants in our study had, in general, low levels of depressive symptoms as indicated by their mean score on BDI-II ($M = 5.25$, $SD = 6.02$). However, there were 9 (11%) participants with scores above 14 points, the cut-off score for depressive symptomatology. In other words, prevalence of depressive symptoms in adults with haemophilia receiving prophylaxis in samples from Croatia and Slovenia using BDI-II was 11%. Higher scores on BDI-II were significantly associated with lower monthly income, being retired and longer hospitalization during the last 6 months.

Next, we examined the level of adherence in our sample. In general, participants in our study were adherent, as indicated by the mean score on VERITAS-Pro ($M = 42.14$, $SD = 14.07$). However, there were 14 (17%) participants who had scores above 57 points, the cut-off score for nonadherence.

In order to get answers for our second aim, we first ran correlational analysis. Correlations between sociodemographic, psychosocial and clinical characteristics of patients and their depressive symptoms with adherence are shown in Table 3. Three sociodemographic variables had significant correlations, age with Total score, Plan and Communicate subscales, work with Total score, Plan, Remember and Communicate subscales, and education with Remember subscale. We found only one significant correlation for a psychosocial variable, having a partner, and Communicate subscale. Out of clinical characteristics, smoking was correlated with Plan subscale, bleeding episodes with Total score, Dose, Skip and

Communicate subscales, and hospitalizations with Skip subscale. Taken together, these findings indicate that those who were more adherent were older, retired, less educated, living with someone, nonsmoking, had 11 or less bleeding episodes in the last year and fewer hospitalizations.

Finally, depressive symptoms were not significantly correlated with Total score, but were with Skip subscale, indicating that better adherence was associated with having less depressive symptoms. Since both BDI-II and Skip subscale scores were not normally distributed, we also calculated Spearman's correlation which indicated the same ($r_s = .29$, $P = .009$). To further examine the association between depressive symptoms and adherence, we categorized VERITAS-Pro and BDI-II total scores into below and above the cut-off scores categories. We then tested whether there was a significant difference between the expected and the observed frequencies in those categories, and found a significant difference ($\chi^2(1, N = 81) = 5.22$, $P = .022$, $V = 0.25$). In other words, there was an association between having depressive symptoms and being nonadherent. However, based on the size of Cramer's V index, it was a weak association.

We then ran regression analysis with all our variables, except alcohol consumption since it showed no significant correlations with any of our variables. All variables, except BDI-II, were entered in the first step, and BDI-II was entered in the second step. In the first step, 17.5% of adherence variance was explained ($F(10, 69) = 2.67$, $P = .008$) with partner ($\beta = .26$, $P = .03$) and bleeding episodes ($\beta = .30$, $P = .007$) as significant predictors. Depressive symptoms explained additional 5.9% of adherence variance ($F(11, 68) = 3.16$, $P = .002$; $\Delta F(1, 68) = 6.11$, $P = .016$). Significant predictors were partner ($\beta = .29$, $P = .014$), bleeding episodes ($\beta = .27$, $P = .011$) and depressive symptoms ($\beta = .30$, $P = .016$). The full model explained 23.2% of adherence variance and showed that in our sample not being in a relationship, having 11 or less bleeding episodes in the last year and having fewer depressive symptoms predicted adherence to prophylaxis.

4 | DISCUSSION

This study investigated the association of symptoms of depression in PWH using an instrument designed or validated for diagnosing or screening for depression and adherence to prophylaxis in two East European countries which have not been examined so far. We first examined the prevalence of depressive symptoms in adults with haemophilia. We found using BDI-II that the prevalence of depressive symptoms in adults with haemophilia receiving prophylaxis in samples from Croatia and Slovenia was 11%. This finding is not in line with most studies examining the prevalence of depression in adults with haemophilia, which found higher prevalence in the 21%-37% range.^{9,22,25-27} However, none of these studies used an instrument designed or validated for diagnosing or screening for depression. One study, using a modified Beck Inventory, found the prevalence of 8%,²⁴ which is similar to our finding. It seems that the prevalence of depressive symptoms in PWH is around 10% when

an instrument designed or validated for diagnosing or screening for depression is used.

Level of adherence to prophylaxis in haemophilia has also not been examined so far in Eastern European countries. Data for the adherence level from USA, Canada, Australia and Western European countries have been found to vary from 44% to 87%.⁵⁻¹⁰ Our data indicated that 83% of the sample was adherent. In line with previous findings that depression is an important factor for adherence in many chronic diseases including haemophilia,^{9,11-22} our correlational and regression analyses, as well as chi-square test, indicated that those having depressive symptoms are at more risk of being nonadherent to prophylaxis. Depressive symptoms explained additional variance in adherence after controlling for sociodemographic, psychosocial and clinical characteristics of patients associated with adherence. This has an important implication for PWH receiving prophylactic therapy. Perhaps screening for depressive symptoms should be included as part of the treatment protocol, in order to minimize both personal and medical costs of nonadherence of patients with depressive symptoms.

This study also has some limitations. Due to the cross-sectional nature of the study, a causal inference cannot be made. Bleeding episodes showed significant association with adherence in both correlational and regression analyses but were only measured as a dichotomized variable. Future studies should further explore this association. Reliability of Plan subscale was low in both subsamples, but lower in Croatian so this should be checked in future studies. This could be due to the dispensation schedule and protocol in Croatia and Slovenia. In Croatia, patients have their prophylaxis prescription refilled once a year, and in Slovenia, every 3 months.

5 | CONCLUSION

The prevalence of depressive symptoms in PWH receiving prophylaxis in samples from Croatia and Slovenia, using an instrument designed and validated for diagnosing or screening for depression, was 11%. Adherence level in our sample was 83%. Depressive symptoms explained additional variance in adherence after controlling for sociodemographic, psychosocial and clinical characteristics of patients. Variables not being in a relationship, having 11 or less bleeding episodes in the last year and having fewer depressive symptoms predicted 23.2% of adherence to prophylaxis variance. Since there is an association between depressive symptoms and nonadherence, it would be beneficial for both patients and the public health system for screening for depressive symptoms to be included as a part of the treatment protocol.

ACKNOWLEDGEMENTS

MB designed the study; MB, IPZ, BFK and SZS collected data; AB analysed data, MB, AB, IPZ, BFK, IP, VBV and SZS wrote the manuscript, VBV and SZS revised the manuscript. The authors have no competing interests.

DISCLOSURES

The authors stated that they had no interests which might be perceived as posing a conflict or bias.

ORCID

Martina Bago  <https://orcid.org/0000-0001-7957-2076>

REFERENCES

- O'Hara J, Hughes D, Camp C, et al. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):106.
- Thornburg CD, Pipe SW. Adherence to prophylactic infusions of factor VIII or factor IX for haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(2):198-199.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauer-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-e47.
- Lindvall K, Von Mackensen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia – a single centre experience from Sweden. *Haemophilia*. 2012;18(4):527-531.
- Llewellyn C, Miners A, Lee CA, Harrington C, Weinman J. The illness perceptions and treatment beliefs of individuals with severe haemophilia and their role in adherence to home treatment. *Psychol Heal*. 2003;18:185-200.
- Torres-Ortuño A, Cuesta-Barrioso R, Nieto-Munuera J, Galindo-Piñana P, López-Pina J-A. The behaviour and perception of illness: modulating variables of adherence in patients with haemophilia. *Vox Sang*. 2018;113(6):577-583.
- Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2015;21(1):64-70.
- Ho S, Gue D, McIntosh K, Bucevska M, Yang M, Jackson S. An objective method for assessing adherence to prophylaxis in adults with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(1):39-43.
- Tran DQ, Barry V, Antun A, Ribeiro M, Stein S, Kempton CL. Physician trust and depression influence adherence to factor replacement: a single-centre cross-sectional study. *Haemophilia*. 2017;23(1):98-104.
- De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia*. 2008;14(5):931-938.
- Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2011;26(10):1175-1182.
- Abdul-Sattar AB, Abou El Magd SA. Determinants of medication non-adherence in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Sharkia Governorate. *Rheumatol Int*. 2015;35(6):1045-1051.
- Alsowaida N, Alrasheed M, Mayet A, Alsowaida A, Omair MA. Medication adherence, depression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(2):327-332.
- Gathright EC, Dolansky MA, Gunstad J, et al. The impact of medication nonadherence on the relationship between mortality risk and depression in heart failure. *Health Psychol*. 2017;36(9):839-847.
- Dwyer AA, Tiemensma J, Quinton R, Pitteloud N, Morin D. Adherence to treatment in men with hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol*. 2017;86(3):377-383.
- Yan S, Zhang S, Tong Y, Yin X, Lu Z, Gong Y. Nonadherence to anti-tuberculosis medications: the impact of stigma and depressive symptoms. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(1):262-265.
- Hilliard ME, Eakin MN, Borrelli B, Green A, Riekert KA. Medication beliefs mediate between depressive symptoms and medication adherence in cystic fibrosis. *Heal Psychol*. 2015;34(5):496-504.
- Guo Y, Ding X-Y, Lu R-Y, et al. Depression and anxiety are associated with reduced antiepileptic drug adherence in Chinese patients. *Epilepsy Behav*. 2015;50:91-95.

19. Ettinger AB, Good MB, Manjunath R, Edward Faught R, Bancroft T. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;36:138-143.
20. Ossareh S, Tabrizian S, Zebarjadi M, Joodat RS. Prevalence of depression in maintenance hemodialysis patients and its correlation with adherence to medications. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8(6):467-474.
21. Belenky NM, Cole SR, Pence BW, Itemba D, Maro V, Whetten K. Depressive symptoms, HIV medication adherence, and HIV clinical outcomes in Tanzania: a prospective, observational study. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e95469.
22. Iannone M, Pennick L, Tom A, et al. Prevalence of depression in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(6):868-874.
23. Beck A, Steer R, Brown G. *Manual for Beck Depression Inventory-II.* San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
24. Canclini M, Saviolo-Negrin N, Zanon E, Bertoletti R, Girolami A, Pagnan A. Psychological aspects and coping in haemophilic patients: a case-control study. *Haemophilia.* 2003;9(5):619-624.
25. Pinto P, Paredes A, Pedras S, et al. Sociodemographic, clinical, and psychosocial characteristics of people with hemophilia in Portugal: findings from the First National Survey. *TH Open.* 2018;2:e54-e67.
26. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia.* 1999;5(6):378-385.
27. Barlow JH, Stapley J, Ellard DR, Gilchrist M. Information and self-management needs of people living with bleeding disorders: a survey. *Haemophilia.* 2007;13(3):264-270.
28. Pinto PR, Paredes AC, Moreira P, et al. Emotional distress in haemophilia: factors associated with the presence of anxiety and depression symptoms among adults. *Haemophilia.* 2018;24(5):e344-e353.
29. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(2):247-255.
30. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine.* 2000;25(24):3186-3191.
31. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0.* Armonk, NY: IBM Corp. Released. 2019.
32. Ryu E. Effects of skewness and kurtosis on normal-theory based maximum likelihood test statistic in multilevel structural equation modeling. *Behav Res Methods.* 2011;43(4):1066-1174.

How to cite this article: Bago M, Butkovic A, Preloznik Zupan I, et al. Depressive symptoms and adherence to prophylaxis in patients with haemophilia from Croatia and Slovenia. *Haemophilia.* 2020;26:e161-e167. <https://doi.org/10.1111/hae.14011>

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Doktorski rad

POVEZANOST SIMPTOMA DEPRESIJE S ADHERENCIJOM U BOLESNIKA S UMJERENOM ILI TEŠKOM HEMOFILIJOM A I B NA PROFILAKTIČNOJ TERAPIJI

Martina Bago

SAŽETAK

Hemofilija je rijetka nasljedna bolest poremećaja zgrušavanja krvi koja se klinički manifestira spontanom, prekomjernim i ponavljajućim krvarenjima najčešće u zglobove i mišiće. Uzrokovana je manjkom faktora zgrušavanja VIII (hemofilija A) ili IX (hemofilija B). Ključan čimbenik uspješnoga liječenja jest adherencija bolesnika. Postoje tri skupine čimbenika koji utječu na adherenciju: čimbenici vezani za bolesnika, čimbenici vezani za liječnika i čimbenici vezani za zdravstveni sustav. Čimbenici vezani za bolesnika dijele se na sociodemografske čimbenike, kliničke čimbenike i psihološke čimbenike. Prisutnost simptoma depresije također može utjecati na adherenciju.

Cilj ovoga istraživanja jest ispitati povezanost simptoma depresije s adherencijom u bolesnika s umjerenom ili teškom hemofilijom koji su na profilaktičnoj terapiji, neovisno o različitim sociodemografskim, psihološkim i kliničkim čimbenicima. U istraživanje je uključeno 82 odrasla ispitanika s umjerenom ili teškom hemofilijom A ili B na profilaktičnoj terapiji. Istraživanje je provedeno u Centru za hemofiliju i trombofiliju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb te u Centru za hemofiliju Kliničkog zavoda za hematologiju Sveučilišnog kliničkog centra Ljubljana. Sociodemografski podaci prikupljeni su putem upitnika, klinički podaci preuzeti su iz medicinskog kartona, adherencija se određivala pomoću VERITAS-Pro instrumenta, psihološki čimbenici pomoću SF-36v2 upitnika zdravstvenog statusa, a simptomi depresije pomoću Beckovog inventara depresije – drugo izdanje. Neaderentno je bilo 14 (17 %) ispitanika. Ukupno je 11 (14 %) ispitanika na Beckovom inventaru depresije – drugo izdanje imalo rezultat 12 ili više, što je prema hrvatskoj standardizaciji granični rezultat za blagu depresiju. Simptomi depresije predviđali su VERITAS-Pro ukupan rezultat i rezultat na podskali *pamćenje* uz kontrolu sociodemografskih čimbenika. Provedeno istraživanje pruža vrijedne informacije o adherenciji prema profilaktičnom liječenju u hemofiliji kod bolesnika iz Hrvatske i Slovenije, kao i o brojnim čimbenicima te adherencije. Primjenom validirane mjere za ispitivanje simptoma depresije dobivena je niža učestalost simptoma depresije nego u prethodnim istraživanjima koja nisu koristila validiranu mjeru, ali su se simptomi depresije svejedno pokazali važnim prediktorom adherencije.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 68 stranica, 4 grafičkih prikaza, 6 tablica i 133 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: hemofilija, adherencija, profilaksa, simptomi depresije

Mentori: **Dr. sc. Silva Zupančić Šalek**, redoviti profesor Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta.

Dr. sc. Vesna Bačić Vrca, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Marija Grdić Rajković, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Renata Zadro, redoviti profesor, Specijalna bolnica Sveta Katarina

Rad prihvaćen: 13. listopada 2021.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Doctoral thesis

ASSOCIATION OF SYMPTOMS OF DEPRESSION WITH ADHERENCE IN PATIENTS WITH MODERATE OR SEVERE HAEMOPHILIA A AND B RECEIVING PROPHYLACTIC TREATMENT

Martina Bago

SUMMARY

Haemophilia is a rare inherited bleeding disorder. Clinical manifestations of haemophilia are spontaneous, excessive and recurring bleedings mostly in joints and muscles. Haemophilia is caused by the deficiency of the clotting factor VIII (haemophilia A) or IX (haemophilia B). Adherence to medication is the key factor for successful treatment. There are three groups of factors that affect adherence: patient related factors, physician related factors and healthcare related factors. Patient related factors are divided into sociodemographic factors, clinical factors and psychological factors. Depressive symptoms may also have an impact on adherence. The aim of this study was to investigate the association of symptoms of depression with adherence to prophylactic therapy independent of various sociodemographic, psychosocial and clinical characteristics of patients with moderate or severe haemophilia. A total of 82 patients with mild or severe haemophilia A or B, aged 18 or older who were currently using prophylactic treatment were included in the study. The study was conducted in the National Haemophilia Centre at University Hospital Centre Zagreb, Croatia and in the National Haemophilia Centre at University Medical Centre Ljubljana, Slovenia. Sociodemographic data were collected using a questionnaire, clinical data were obtained from the medical records, adherence was assessed with VERITAS-Pro, psychosocial characteristics with SF-36v2 and depressive symptoms with Beck Depression Inventory II (BDI-II). Only 14 (17%) participants were nonadherent. A total of 11 (14%) participants had on BDI-II scores of 12 or more which is, according to Croatian standardization, the cut-off score for mild depression. Depressive symptoms were a significant predictor of VERITAS-Pro Total Score and VERITAS-Pro subscale Remember after controlling for sociodemographic variables. This study provides valuable information about adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia from Croatia and Slovenia, as well as information about various factors that have an impact on adherence. In this study the validated instrument for measuring depressive symptoms was used and the prevalence of depressive symptoms was lower than in the previous studies that have not used validated instruments. Although the prevalence of depressive symptoms was lower, they were still an important predictor of adherence.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 68 pages, 4 figures, 6 tables and 133 references. Original is in Croatian language.

Keywords: haemophilia, adherence, prophylaxis, depressive symptoms

Mentor: **Silva Zupančić Šalek, Ph.D.** *Full Professor*, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine

Vesna Bačić Vrca, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Marija Grdić Rajković, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Renata Zadro, Ph.D. *Full Professor*, St. Catherine Specialty Hospital

The thesis was accepted: October 13th, 2021