



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ  
ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ  
ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

**ΜΠΟΖΙΟΣ Σ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ  
ΙΑΤΡΟΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ  
ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ  
ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

**ΜΠΟΖΙΟΣ Σ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ  
ΙΑΤΡΟΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017**



*Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)*





**Ημερομηνία αίτησης του κ. Μπόζιου Παναγιώτη: 10-9-2010**

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 695<sup>α</sup>/2-11-2010**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπουσα

Βούλγαρη Παρασκευή, Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Νιάκας Δημήτριος Αναπληρωτής Καθηγητής Σχολής Κοινωνικών Επιστημών, Ανοικτού Ελληνικού Πανεπιστημίου.

Υφαντόπουλος Ιωάννης, Καθηγητής Τμήματος Πολιτικής και Δημόσιας Διοίκησης Πανεπιστημίου Αθηνών.

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 10-11-2010**

*«Εκτίμηση του κόστους και αποτελεσματικότητας από τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με βιολογικούς παράγοντες»*

**Ημερομηνία ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 786<sup>α</sup>/29-3-2016**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής**

Επιβλέπουσα

Βούλγαρη Παρασκευή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας –Ρευματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Υφαντόπουλος Ιωάννης, Καθηγητής Τμήματος Πολιτικής και Δημόσιας Διοίκησης Πανεπιστημίου Αθηνών.

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 818<sup>α</sup>/7-7-2017**

<b>Βούλγαρη Παρασκευή</b>	Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
<b>Δρόσος Αλέξανδρος</b>	Καθηγητής Παθολογίας–Ρευματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
<b>Υφαντόπουλος Ιωάννης</b>	Καθηγητής Κοινωνικής Πολιτικής και Διοίκησης του Τμήματος Πολιτικής και Δημόσιας Διοίκησης του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.
<b>Τσιάρα Σταυρούλα</b>	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
<b>Κοσμίδου Μαρία</b>	Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
<b>Λυμπερόπουλος Ευάγγελος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.



**Πετρίκης Πέτρος**

Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής  
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 14-9-2017

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Μηνάς Πασχόπουλος**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



**Η Γραμματέας του Τμήματος**

**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



**Στη μητέρα μου**

**Στη σύζυγό μου Ιφιγένεια**

**Στις κόρες μου Ευαγγελία, Μαρία**



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής είναι αποτέλεσμα μεγάλης προσπάθειας αλλά και αγάπης για την ιατρική.

Δεν θα μπορούσε όμως να ολοκληρωθεί δίχως την προτροπή και την καθοδήγηση από την Καθηγήτρια Ρευματολογίας Παρασκευή Β. Βούλγαρη και τον Καθηγητή Αλέξανδρο Α. Δρόσο και την για να φέρω εις πέρας την σημαντική αυτή προσπάθεια.

Είμαι ευγνώμων στο Καθηγητή Ιωάννη Υφαντόπουλο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη την χρονική διάρκεια της διατριβής.

Ευχαριστίες οφείλω στη Διευθύντρια του Ρευματολογικού Τμήματος του Γ.Ν. «Γ. Χατζηκώστα» κα Νίκη Τσιφετάκη για τις συμβουλές και την βοήθειά της.

Ευχαριστώ το προσωπικό της Ρευματολογικής Κλινικής για την πρόθυμη συνεργασία στην συγκομιδή των δεδομένων.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η έρευνα αυτή δε θα μπορούσε να διεξαχθεί χωρίς τη συνεργασία και την πρόθυμη βοήθεια του Χαράλαμπου Κυρίτση για την εμβριθή στατιστική του ανάλυση που μου επέτρεψαν τη διατύπωση στέρεων συμπερασμάτων.

Τέλος ευχαριστώ όλους εκείνους, φίλους, συνεργάτες, ασθενείς και εθελοντές, που ο καθένας τους συμμετείχε με τον τρόπο του στην τελεσφόρηση αυτού του εγχειρήματος.

*Μπόζιος Στεργίου Παναγιώτης*





## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

Σελ.

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	1
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b> .....	3
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ</b> .....	7
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	
<b>A. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ</b> .....	11
A.1 Ιστορική αναδρομή.....	13
A.2 Επιδημιολογία.....	15
A.3 Ιστοπαθολογία του αρθρικού υμένα .....	16
A.4 Αυτοαντισώματα.....	20
A.5 Ο ρόλος των κυττάρων και κυτταροκινών στην παθογένεια της ΡΑ.....	21
A.6 Ο ρόλος γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεια της ΡΑ... ..	23
A.7 Συμπτώματα και κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου.....	25
A.8 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	27
A.9 Διάγνωση .....	28
A.10 Θεραπεία.....	32
A.10-1 Τα μη στεροειδή αντί-φλεγμονώδη φάρμακα .....	33
A.10-2 Τα κορτικοειδή.....	33
A.10-3 Αντιρευματοειδή φάρμακα που τροποποιούν την ασθένεια.....	35
A.10-3.1 Συνθετικά Dmard's .....	35
A.10-3.2 Βιολογικά Dmard's.....	37
<b>B. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΞΙΑΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ</b> .....	41
<b>Γ. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ</b> .....	44
Γ.1 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (ΣΥΠΖ)- Δείκτες Αξιολόγησης.....	45

<b>Δ. ΠΛΑΝΟ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	47
Δ.1 Έννοια κόστους.....	47
Δ.2 Ανάλυση κόστους.....	47
Δ.3 Η Προοπτική της μελέτης και ο προσδιορισμός του κόστους .....	49
<b>Ε. ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΑΠΟΚΟΜΕΝΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (censoring)</b> .....	50
<b>ΣΤ. ΠΙΘΑΝΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b> .....	51
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>Η. ΜΕΘΟΛΟΓΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ</b> .....	55
<b>Θ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ</b> .....	56
Θ.1 Ερευνητικά Εργαλεία.....	58
Θ.2 Ασθενείς και μέθοδοι (Διαδικασία συλλογής δεδομένων και επιλογή δείγματος)...	58
Θ.3 Μεθοδολογία Ανάλυσης.....	61
Θ.3-1 Αξιολόγηση των μεταβολών στο σκορ των βασικών δεικτών αξιολόγησης .....	61
Θ.3-2 Συσχέτιση δεικτών αξιολόγησης.....	65
Θ.3-3 Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία .....	65
Θ.3-4 Αξιολόγηση του Ιατρικού κόστους και εκτίμηση της πιο οικονομικής αλλά παράλληλα οικονομικής θεραπείας .....	66
<b>Ι. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	67
Ι.1 Περιγραφικά στοιχεία δείγματος .....	67
Ι.2 Δείκτες Αξιολόγησης .....	70
Ι.2-1 Δείκτης Αξιολόγησης της νόσου (DAS 28) .....	70
Ι.2-2 Δείκτης Αξιολόγησης της Υγείας των Ασθενών(HAQ) .....	75
Ι.2-3 Δείκτης Αξιολόγησης της ποιότητας ζωής των ασθενών(EQ-5D).....	79
Ι.3 Συσχέτιση Δεικτών Αξιολόγησης .....	88
Ι.4 Ανταπόκριση στη Θεραπεία.....	90
Ι.5 Οικονομικά Στοιχεία και Ανάλυση Κόστους Αποτελεσματικότητας.....	91

<i>I.5-1 Άμεσο κόστος</i> .....	92
<i>I.5-2 Έμμεσο κόστος</i> .....	93
<i>I.6 Ανάλυση Κόστους Αποτελεσματικότητας</i> .....	94
<b>K. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	99
<b>Λ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	107
<b>M. ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	109
<b>N. SUMMARY</b> .....	111
<b>BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	113



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

---

<b>ΠΖ</b>	<b>Ποιότητα Ζωής</b>
<b>ΣΥΠΖ</b>	<b>Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής</b>
<b>ΡΑ</b>	<b>Ρευματοειδής Αρθρίτιδα</b>
<b>EQ-5D</b>	<b>EuroQol 5 Dimensions Questionnaire</b>
<b>HAQ</b>	<b>Health Assessment Questionnaire</b>
<b>DAS</b>	<b>Disease Activity score</b>
<b>DMARDs</b>	<b>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</b>
<b>CI</b>	<b>Confidence Intervals</b>
<b>NA</b>	<b>Non-Applicable</b>
<b>RF</b>	<b>(Rheumatoid Factor)Ρευματοειδής Παράγοντας</b>
<b>SD</b>	<b>Standard Deviation</b>
<b>TNF</b>	<b>Tumor Necrosis Factor</b>
<b>SGOT</b>	<b>Aspartate Aminotransferase</b>
<b>CBC</b>	<b>Complete Blood Count</b>
<b>SGPT</b>	<b>Γλουταμική πυρουβική τρανσαμινάση του ορού (αλανινική τρανσαμινάση)</b>

---



# ***ΕΙΣΑΓΩΓΗ***





## ***A. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ***

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης πάθηση, που χαρακτηρίζεται κυρίως από φλεγμονή των αρθρώσεων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της κινητικότητας και της λειτουργικότητας γενικότερα, με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ασθενούς. Μπορεί επίσης να προσβάλει πολλούς ιστούς και όργανα. Η ΡΑ έχει παγκόσμια κατανομή και προσβάλει όλες τις εθνικότητες. Αν και η πάθηση μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, το μέγιστο της συχνότητας εμφάνισης είναι μεταξύ 4ης και 6ης δεκαετίας της ζωής. Οι γυναίκες προσβάλλονται δύο με τρεις φορές συχνότερα από τους άνδρες. Υπολογίζεται ότι περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού υποφέρει από (ΡΑ).

Η έναρξη της ΡΑ μπορεί να είναι οξεία, υποξεία ή σταδιακή. Ο πιο συχνός τρόπος εμφάνισης είναι η σταδιακή (ήπια) εκδήλωση των συμπτωμάτων σε μια περίοδο αρκετών εβδομάδων. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΡΑ διακρίνονται σε αρθρικές και εξωαρθρικές («εκτός των αρθρώσεων»). Πολύ συχνά διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή αλλά και στον ίδιο ασθενή κατά την πορεία της νόσου. Γενικά συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, εύκολη κόπωση, διάχυτες μυαλγίες, μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους, μπορεί να συνοδεύουν ή να προηγούνται των ειδικών εκδηλώσεων της νόσου.

Το βασικό χαρακτηριστικό της ΡΑ είναι η αρθρίτιδα ή υμενίτιδα που οφείλεται σε φλεγμονή του αρθρικού υμένα (η μεμβράνη που καλύπτει τον αρθρικό θύλακο από την εσωτερική πλευρά και παράγει ένα υγρό, το αρθρικό υγρό, στην αρθρική κοιλότητα). Εκδηλώνεται με πόνο, ερυθρότητα, θερμότητα, οίδημα και περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης. Με το χρόνο η φλεγμονή επεκτείνεται στους γύρω αρθρικούς ιστούς με αποτέλεσμα την καταστροφή της άρθρωσης και τη δημιουργία παραμορφώσεων. Η προσβολή των αρθρώσεων είναι συνήθως συμμετρική, δηλαδή πάσχουν οι αντίστοιχες αρθρώσεις και στις δύο πλευρές του σώματος. Συχνότερα στην αρχή η νόσος προσβάλει τον καρπό και τις μικρές αρθρώσεις των δακτύλων των χεριών και των ποδιών, ενώ καθώς εξελίσσεται μεγαλύτερες αρθρώσεις, όπως αγκώνες, γόνατα, ποδοκνημικές, ώμοι, ισχία μπορεί να προσβληθούν, καθώς και οι αρθρώσεις του αυχένα. Δυσνητικά μπορεί να πάσχουν όλες οι αρθρώσεις του σώματος

εκτός από τις αρθρώσεις των τελικών φαλαγγών των δακτύλων και την θωρακική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης που δεν προσβάλλονται σχεδόν ποτέ. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΡΑ, όπως και κάθε φλεγμονώδους αρθρίτιδας, είναι η πρωινή δυσκαμψία διάρκειας μεγαλύτερης της μιας ώρας, κατά την αφύπνιση και μετά από παρατεταμένη ακινησία. Οι ασθενείς συνήθως περιγράφουν την ανάγκη να βάλουν τα χέρια τους σε ζεστό νερό για να μπορέσουν να λειτουργήσουν καλύτερα το πρωί, ενώ ο πόνος και το οίδημα στα δάκτυλα των ποδιών δυσκολεύει το περπάτημα και πολλές φορές χρειάζονται μεγαλύτερο νούμερο παπούτσια.

Η ΡΑ εκτός από τις αρθρώσεις μπορεί, σε ποσοστό 40% περίπου, να προσβάλει και άλλα όργανα του σώματος. Η πιο συχνή εξωαρθρική εκδήλωση της νόσου είναι τα ρευματοειδή οζίδια. Πρόκειται για οζίδια που εμφανίζονται συνήθως κάτω από το δέρμα, κοντά στις αρθρώσεις ή σε σημεία πίεσης όπως οι εκτατικές επιφάνειες των αντιβραχίων και των δακτύλων. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστούν σε εσωτερικά όργανα όπως οι πνεύμονες. Συχνή εκδήλωση είναι και η ξηρότητα των οφθαλμών και του στόματος (ξηροφθαλμία, ξηροστομία), ενώ λιγότερο συχνά μπορεί να παρουσιαστεί προσβολή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονική νόσος), της καρδιάς (περικαρδίτιδα), των αιμοφόρων αγγείων (αγγειίτιδα), και σπάνια προσβολή του νευρικού συστήματος και των νεφρών.

Ως αποτέλεσμα, η νόσος προκαλεί περιορισμό της ποιότητας ζωής του ασθενούς, ενώ παράλληλα επιφέρει μεγάλο κόστος στο σύστημα υγείας και την κοινωνία, λόγω των αυξημένων δαπανών για την απαιτούμενη υγειονομική φροντίδα των ασθενών και τη μειωμένη παραγωγικότητα των πασχόντων ως συνέπεια της νόσου. Η μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της πορείας της νόσου και για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιείται μεγάλος αριθμός φαρμάκων, αρκετά διαφορετικών μεταξύ τους. Η πιο νέα κατηγορία φαρμάκων για την αντιμετώπιση της (ΡΑ) είναι οι TNF(tumor necrosis factor) βιολογικοί παράγοντες, οι οποίοι έχουν αλλάξει ριζικά το μοντέλο κλινικής αντιμετώπισης της ασθένειας. Έτσι ενώ στο παρελθόν η φαρμακευτική αγωγή απέβλεπε κυρίως στην ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο και τα άλλα συμπτώματα της νόσου, τώρα στοχεύει στην αναστολή της πορείας της νόσου και την αποτροπή της ακτινολογικά επιβεβαιωμένης βλάβης των αρθρώσεων όσο τον δυνατό νωρίτερα. Ωστόσο, το αυξημένο κόστος αυτών των φαρμάκων έχει φέρει στην επιφάνεια την ανάγκη για συστηματική αξιολόγησή τους, ώστε να ληφθούν υπόψη όλοι οι παράγοντες κόστους και ποιότητας ζωής που σχετίζονται

τόσο με τη ΡΑ όσο και με τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Τα φάρμακα αυτά έχουν εξαιρετικά θετικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, ενώ παράλληλα μειώνουν άλλα υγειονομικά κόστη, εκτός αυτών της φαρμακευτικής αγωγής. Για τον λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντική η σφαιρική αξιολόγησή τους, μέσω φαρμακοοικονομικών αναλύσεων που θα λαμβάνουν υπόψη τη συνολική επίδραση του φαρμάκου στο κόστος και την ποιότητα ζωής.

### ***A.1 Ιστορική Αναδρομή***

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι η πιο κοινή φλεγμονώδης αρθρίτιδα και αποτελεί μια σημαντική αιτία αναπηρίας. Τα πρώτα γνωστά ίχνη ρευματοειδής αρθρίτιδας (ΡΑ) βρίσκονται περίπου στο 4500 π.Χ. στους πρώτους αμερικανικούς πληθυσμούς ιθαγενών. Ένα κείμενο με ημερομηνία 123 μ.Χ περιγράφει για πρώτη φορά συμπτώματα παρόμοια με αυτά που αναγνωρίζονται σήμερα ως (ΡΑ).

Εικόνες συμβατές με (ΡΑ) εμφανίζονται σε άτομα που απεικονίζονται σε τοιχογραφίες του 16<sup>ου</sup> αιώνα. Ωστόσο, αναγνωρίζεται γενικά στην τέχνη ότι ζωγραφική των χεριών στον 16ο και 17ο αιώνα ακολουθούσε ορισμένες στυλιζαρισμένες συμβάσεις που οι περισσότερες φαίνονται ξεκάθαρα στο κίνημα Μανιερισμού (εικόνα 1). Η πρώτη αναγνωρισμένη περιγραφή της (ΡΑ) ήταν το 1800 από το Γάλλο γιατρό Δρ Jacob Augustin Landre-Beauvais (1772-1840) που βασίστηκε στο φημισμένο νοσοκομείο Salpetriere στο Παρίσι. Το όνομα (ΡΑ) επινοήθηκε το 1859 από το βρετανό ρευματολόγο Δρ Alfred Barring Garrod από τον όρο «ρευματικός πυρετός», νόσημα που χαρακτηρίζεται από πόνο στις αρθρώσεις και προέρχεται από την ελληνική λέξη «ρεύμα» που δηλώνει κάτι που κινείται [1]. Μελέτες στο παρελθόν αποκάλυψαν τα βασικά χαρακτηριστικά της ΡΑ, που δείχνουν ότι πρόκειται για μια σοβαρή μακροχρόνια ασθένεια με δεσπόζουσες εξωαρθρικές εκδηλώσεις, περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές με φτωχά αποτελέσματα [2,3]. Αν και το όνομα της ασθένειας θεσπίστηκε στη δεκαετία του 1850, τα κριτήρια κατάταξης της προσδιορίστηκαν πριν από 50 χρόνια περίπου. Σύμφωνα με μελέτες υπάρχει κάποια γεωγραφική κατανομή της νόσου, με τον αστικό πληθυσμό να προσβάλλεται συχνότερα από τον αγροτικό, ορισμένες φυλές Ινδιάνων της Βόρειας Αμερικής να προσβάλλονται συχνότερα από τους Ευρωπαίους, ενώ οι πληθυσμοί της Αφρικής και της Κίνας σπανιότερα [4].



*Εικόνα 1*

## ***A.2 Επιδημιολογία***

Η ΡΑ απαντάται σε όλο τον κόσμο σε ένα ιδιαίτερα σταθερό ποσοστό του 0.5 με 1% των ενηλίκων, με ορισμένες μόνο διαφορές σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες. Για λόγους που προς το παρόν είναι ασαφείς, ο επιπολασμός στις γυναίκες είναι δύο ή τρεις φορές μεγαλύτερος από τους άνδρες.

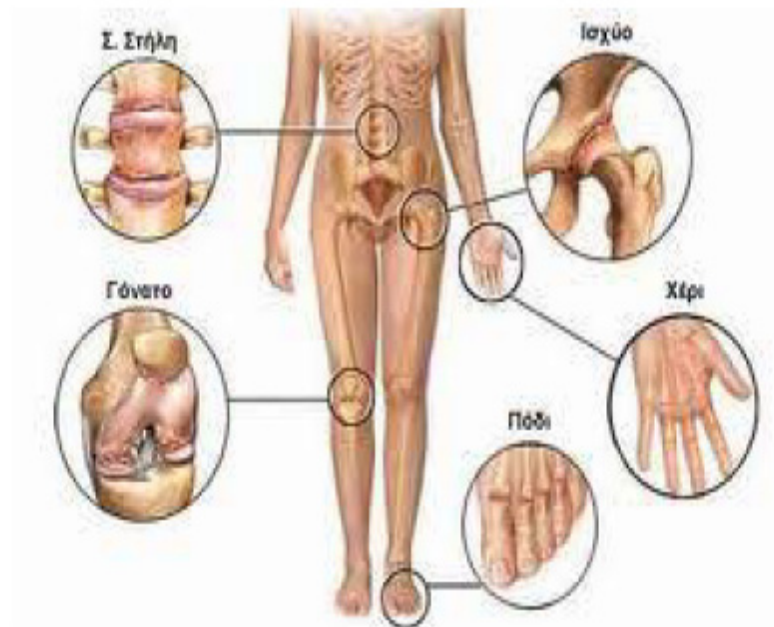
Η ΡΑ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά η εμφάνιση της πριν την ηλικία των 45 ετών δεν είναι συνήθης. Οι σχετικά λίγες κοόρτες ασθενών με πρόιμη αρθρίτιδα υποδεικνύουν ότι τα ετήσια περιστατικά της ΡΑ είναι 40 ανά 100.000 γυναίκες και περίπου τα μισά από αυτά για τους άνδρες.

Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η εμφάνιση της ΡΑ, και ιδιαίτερα της αρνητικής για το ρευματοειδή παράγοντα (Rheumatoid factor negative) ΡΑ, μειώνεται. Η αποσαφήνιση των αιτιών για αυτό το φαινόμενο μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την αιτιολογία και την παθογένεια της ΡΑ και μπορεί να επιτρέψει την εφαρμογή στρατηγικών για την παρεμπόδιση της νόσου.

Η ΡΑ στην Ελλάδα διαφέρει στην κλινική, ορολογική και γενετική έκφραση σε σύγκριση με την νόσο που εμφανίζεται στη Βόρειο Ευρώπη και τη Βόρειο Αμερική. Οι διαφορές οφείλονται πιθανόν στο διαφορετικό γενετικό προφίλ των Ελλήνων ασθενών (έκφραση διαφορετικών ΗL Ααντιγόνων) καθώς επίσης και σε περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες[5]. Η ηπιότερη προσβολή από τη νόσο, αφορά στην κλινική έκφραση, τα εργαστηριακά και τα ακτινολογικά ευρήματα. Συγκεκριμένα, ο πόνος και η φλεγμονή των αρθρώσεων παρατηρούνται σε μικρότερο βαθμό, η χρονική διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας είναι σημαντικά μικρότερη, ενώ είναι μικρότερη και η συχνότητα εμφάνισης ακτινολογικής καταστροφής από τις προσβεβλημένες αρθρώσεις. Σημαντικά χαμηλότερο είναι και το ποσοστό εμφάνισης εξωαρθρικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με (ΡΑ) στην Ελλάδα όπως και στις υπόλοιπες Μεσογειακές χώρες. Ταυτόχρονα όμως, οι πάσχοντες από ΡΑ στην Ελλάδα εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης αντισωμάτωνRo(SSA) και κατά συνέπεια συχνότερη εμφάνιση δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjögren[6,7]

### ***A.3 Ιστοπαθολογία του αρθρικού υμένα***

Η (ΡΑ) είναι μια συστηματική νόσος, η οποία μπορεί να προκαλεί σημαντική βλάβη σε πολλά όργανα. Οι περισσότερο καταστρεπτικές της επιδράσεις παρατηρούνται στις αρθρώσεις. Προκαλεί συμμετρική αρθρίτιδα, η οποία προσβάλλει, κατά κύριο λόγο, τις μικρές αρθρώσεις των χεριών και των ποδιών, αστραγάλους, καρπούς, αγκώνες και ώμους (εικ. 2). Το κύριο όργανο που προσβάλλεται στη ΡΑ είναι ο αρθρικός υμένας και δευτερευόντως τα υπόλοιπα στοιχεία της άρθρωσης. Κλινικά εκδηλώνεται με φλεγμονώδη (επώδυνη και οίδηματώδη) συμμετρική αρθρίτιδα των μικρών κυρίως αρθρώσεων, χωρίς όμως να αποκλείεται η προσβολή μεγαλύτερων, όπως το γόνατο ή ο ώμος[8].



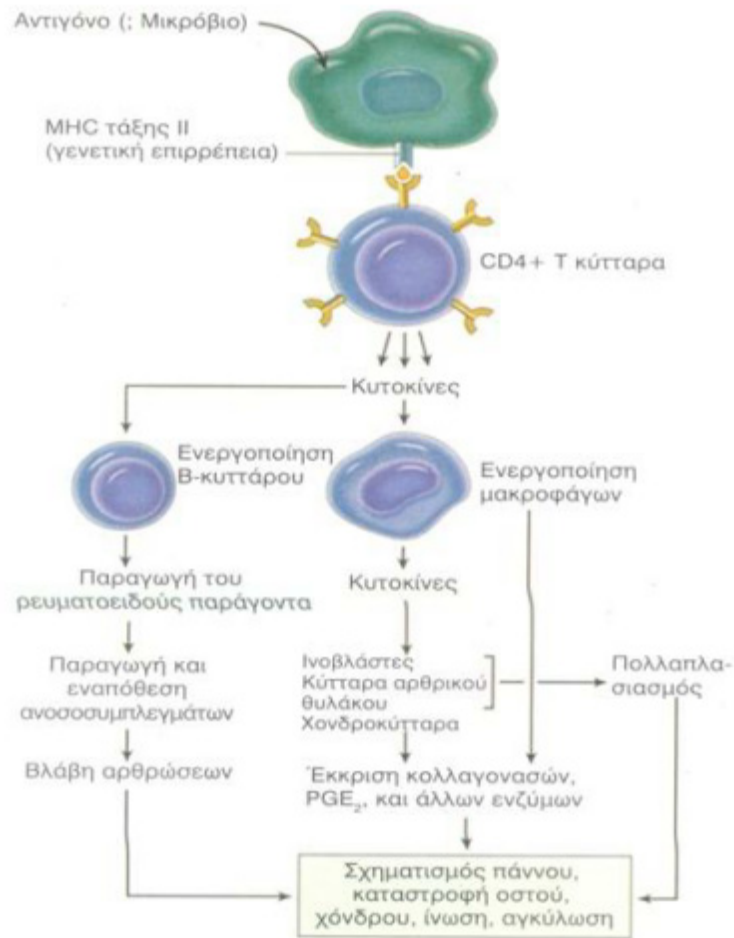
***Εικόνα 2. Αρθρώσεις που προσβάλλονται στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα***

Τυπικά προσβάλλονται οι εγγύς μεσοφαλαγγικές και μετάκαρπο-φαλαγγικές αρθρώσεις, ενώ οι άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις παραμένουν ανέπαφες. Η εμπλοκή της σπονδυλικής στήλης, όταν υπάρχει, περιορίζεται στην άνω αυχενική μοίρα. Επίσης η εμπλοκή της άρθρωσης του ισχίου είναι εξαιρετικά σπάνια.

Η βλάβη της άρθρωσης στη ΡΑ προκαλείται μέσω κυττάρων. Κάτω από τα επενδυτικά κύτταρα του αρθρικού υμένα, τα CD4+ μνημονικά λεμφοκύτταρα συσσωρεύονται σε περιοχές γύρω από τα αγγεία. Διάσπαρτα ανάμεσά τους

βρίσκονται αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικάκύτταρα. Συνέπεια των αλληλεπιδράσεών τους είναι η δημιουργία διαλυτών παραγόντων που προκαλούν πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων, διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων, ώστε να παράγουν αντισώματα καθώς και η παραγωγή διαφόρων κυτταροκινών (εικ. 3).

Οι κυτταροκίνες του αρθρικού υμένα όπως η IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 και GM-CSF, είναι κυρίως παράγοντες που δημιουργούνται από επενδυτικά κύτταρα παρόμοια των ινοβλαστών και από μακροφάγα, με λίγες ιντερλευκίνες που παράγονται από ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα. Έτσι αν και τα T λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι έχουν κρίσιμη σημασία για την έναρξη της υμενίτιδας, με τη μετάπτωση της φλεγμονής σε χρόνια, ανενεργοποιούνται ή υπορυθμίζονται από παράγοντες στο μικροσκοπικό περιβάλλον όπως ο TGF- $\beta$ , οι προσταγλαδίνες ή ένας εγγενής ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 στα T λεμφοκύτταρα. Τα μακροφάγα και τα κύτταρα του αρθρικού υμένα παραμένουν ανεμπόδιστα και ελεύθερα να εκφράσουν το δυναμικό τους για τη δημιουργία φλεγμονής και ιστικής βλάβης. Έτσι τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα προκαλούν φλεγμονή των ιστών (μέσω διαλυτών παραγώνων), αυξάνουν τη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων του αρθρικού υμένα καθώς και την παραγωγή πρωτεΐναςών και προσταγλαδινών από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα και τα χονδροκύτταρα[9,10].



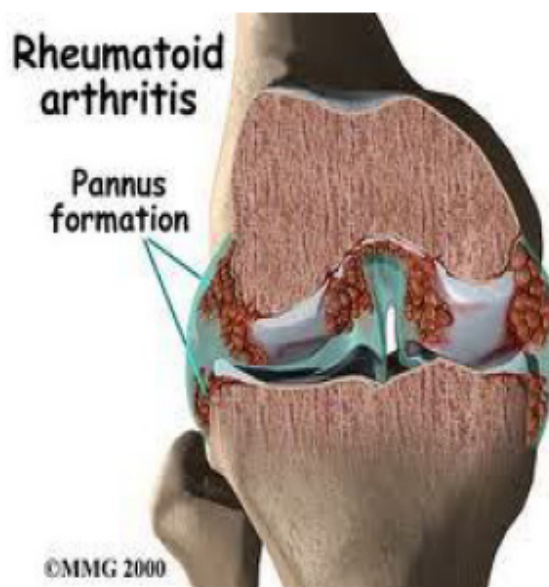
**Εικόνα 3. Κύτταρα και Κυτταρικά προϊόντα που συμμετέχουν στη φλεγμονή των προσβεβλημένων με RA αρθρώσεων.**

Από ιστολογική άποψη, οι προσβεβλημένες αρθρώσεις εμφανίζουν χρόνια αρθροθυλακίτιδα. Παρατηρείται υπερπλασία και υπερτροφία των κυττάρων που επενδύουν τον αρθρικό θύλακο και σε μερικές περιπτώσεις σχηματίζονται δακτυλοειδείς προεκβολές (λαχνοειδείς). Ο συνδετικός ιστός που βρίσκεται κάτω από τον αρθρικό θύλακο υφίσταται βαριά διήθηση από λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και πλασματοκύτταρα, συχνά δε παρατηρείται ο σχηματισμός λεμφικών οζιδίων. Η γένεση νέων αγγείων είναι εμφανής, με ευμεγέθη ενδοθηλιακά κύτταρα να εκφράζουν σε υψηλά επίπεδα μόρια προσκόλλησης.

Ο φλεγμονώδης, αναδιπλούμενος αρθρικός θύλακος, με την πλούσια αγγείωση, που καλύπτει τις αρθρικές χόνδρινες επιφάνειες είναι γνωστός ως πάννος. Με την πλήρη ανάπτυξη της φλεγμονώδους διεργασίας, συνήθως αναπτύσσεται περιαρθρικό οίδημα των μαλακών ιστών. Με την πρόοδο της νόσου, ο αρθρικός χόνδρος, που βρίσκεται



δίπλα στον πάννο υφίσταται διάβρωση, και με το χρόνο πρακτικά καταστρέφεται. Επίσης, το οστό υπό την άρθρωση προσβάλλεται και διαβρώνεται. Τελικά ο πάννος γεμίζει όλο το χώρο της άρθρωσης, και η συνακόλουθη ίνωση και ασβέστωση μπορεί να προκαλέσουν μόνιμη αγκύλωση της άρθρωσης[11].



*Εικόνα 4. Διογκωμένη άρθρωση κατά τον σχηματισμό του πάννου.*

Νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου, το αρθρικό υγρό αυξάνεται σε όγκο και καθίσταται θολερό εξαιτίας της παρουσίας φλεγμονώδους διηθήματος. Μολονότι ο αρθρικός θύλακος διηθείται από κύτταρα χρόνιας φλεγμονής, το αρθρικό υγρό περιέχει κύτταρα οξείας φλεγμονής. Τα περιεχόμενα ουδετερόφιλα εμφανίζουν κοκκιώδη έγκλειστα από ανοσοσυμπλέγματα που έχουν υποστεί φαγοκύτωση. Τα ρευματοειδή υποδόρια οζίδια τελικά εμφανίζονται σε περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών. Τα οζίδια συνήθως εμφανίζονται κατά μήκος της εκτατικής επιφάνειας του αντιβραχίου ή σε άλλες περιοχές που υποβάλλονται σε μηχανική πίεση. Είναι στερεές, χωρίς ευαισθησία, ωοειδείς ή αποστρογγυλεμένες μάζες με διάμετρο μέχρι και 2 cm. Σπανιότερα, αυτά τα οζίδια, εμφανίζονται στον Αχίλλειο τένοντα, στο πίσω μέρος του κρανίου, πάνω από τα ογκώματα του ισχίου ή κατά μήκος της κνήμης[12]. Χαρακτηρίζονται από κεντρική εστία ινοδοειδούς νέκρωσης που περιβάλλεται από πασσαλοειδή διάταξη από μακροφάγα, που με τη σειρά της περιβάλλεται από κοκκιώδη ιστό. Τα ρευματοειδή οζίδια μπορούν επίσης να εμφανίζονται σε σπλάχνα συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, του σπλήνα του περικαρδίου, της αορτής και

των βαλβίδων της καρδιάς. Εφόσον η (ΡΑ) είναι συστηματική νόσος, διάφορα άλλα στοιχεία μπορούν επίσης να προσβάλλονται. Η Αγγειίτιδα μπορεί να προσβάλλει μικρές ή και μεγάλες αρτηρίες. Η εμπλοκή ορογόνων μπορεί να εκδηλώνεται ως ινώδης πλευρίτιδα ή περικαρδίτιδα ή και τα δύο.

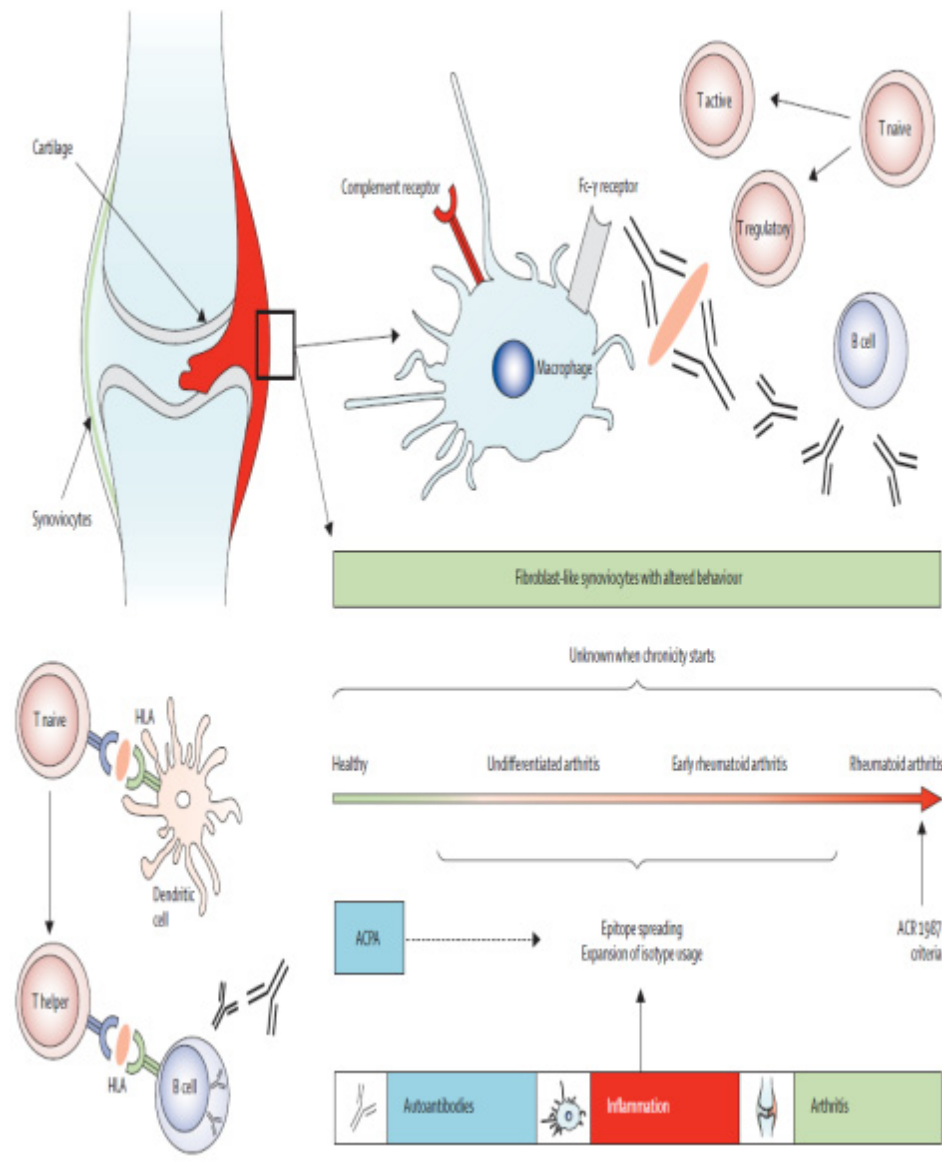
Το παρέγχυμα των πνευμόνων μπορεί να υποστεί βλάβη από προοδευτική διάμεση ίνωση. Αλλοιώσεις στα μάτια, όπως ραγοειδίτιδα και κερατοεπιπεφυκίτιδα, μπορεί να είναι εμφανείς σε μερικές περιπτώσεις. Η ιστοπαθολογική εικόνα αντανακλάται και στην ακτινολογική απεικόνιση των αρθρώσεων. Έτσι, σε πρόιμη νόσο διαπιστώνεται απλώς περιαρθρικό οίδημα, ενώ καθώς εμμένει η φλεγμονή εμφανίζονται σταδιακά περιαρθρική οστεοπόρωση, στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, διαβρώσεις και τελικά παραμόρφωση της άρθρωσης[13,14,15,].

#### ***A.4 Αυτοαντισώματα***

Η αρχική εκδήλωση της ΡΑ περιλαμβάνει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG (IgM και IgA) γνωστών ως ρευματοειδείς παράγοντες ή ειδικά για τα κυκλικά κίτρουλλιωμένα πεπτιδία (CCPs). Ο ρευματοειδής παράγοντας αποτελεί το τυπικό αυτοαντίσωμα στη ΡΑ. Η οικογένεια αυτοαντισωμάτων έναντι κίτρουλλιωμένων πεπτιδίων (ACPA), περιλαμβάνει τον αντιπεριπυρηνικό παράγοντα και τα αντισώματα αντικερατίνης, αντιβιμεντίνης και αντιφλαγκρίνης. Όλα αυτά τα αυτοαντισώματα αναγνωρίζουν επιτόπους που περιέχουν κίτρουλλίνη, ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που ενσωματώνεται στις πρωτεΐνες κατά την μέτα-μεταφραστική τροποποίηση [16,17,18].

Τα κίτρουλλιωμένα παράγωγα προέρχονται από απαμίνωση της ομάδας γουανιδίνης των υπολοίπων καρβοξυτελικής αργινίνης από το ένζυμο απαμινάση-πεπτιδυλ-αργινίνη (PAD). Τα αντι-CCP αντισώματα είναι τα πιο ειδικά αυτοαντισώματα της ΡΑ και εντοπίζονται στο 80% σχεδόν του ορού ασθενών με ΡΑ, με ειδικότητα 99%. Εκτός από την ειδικότητα για τη ΡΑ, τα αντισώματα μπορούν να ανιχνευθούν σε πρόιμα στάδια της νόσου και να προβλέψουν την κλινική της πορεία. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί πέντε ισόμορφα του PAD (PAD1, 2, 3, 4 και 6) στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 1p36, μια περιοχή που σχετίζεται με ευπάθεια στη ΡΑ[19,20,21,22].

### A.5. Ο ρόλος των κυττάρων και κυτταροκινών στην παθογένεια της RA



Εικόνα 5. Παθολογικές αλλαγές σε προσβεβλημένη άρθρωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Στην προσβεβλημένη άρθρωση παρατηρούνται κύτταρα όπως ινοβλάστες, μακροφάγα, T και B λεμφοκύτταρα. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν ποικιλία προφλεγμονωδών προϊόντων, όπως TNF-α. Σε υγιή άτομα τα αυτοαντισώματα προσδένονται σε κιτρουλινοποιημένα αντιγόνα με περιορισμένη ειδικότητα για αυτά καθώς επίσης υπάρχουν και περιορισμένοι ισότοποι, σε αντίθεση με τους ασθενείς με RA, στους οποίους παρατηρούνται περισσότερες ισομορφές και αναγνωρίζονται πολύ περισσότεροι επίτοποι.[25]

Αντιγόνα που συνδέονται με την εμφάνιση της αρθρίτιδας παρουσιάζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα ή ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα σε ειδικά Τ λεμφοκύτταρα, τα οποία αντιγόνο απαιτεί και ένα δεύτερο ερέθισμα, το οποίο παρέχεται σε αυτά με τα συνδιεγερτικά μόρια CD80 και CD86 που βρίσκονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Τα μόρια αυτά συνδέονται με το μόριο CD28 στην επιφάνεια των Τ κυττάρων και οδηγούν στην πλήρη ενεργοποίησή τους.

Τα διεγερμένα Τ λεμφοκύτταρα παράγουν τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-2, και IFN- $\gamma$ . IL-17 παράγεται από τα Th17 κύτταρα. Οι κυτταροκίνες ενεργοποιούν τα μακροφάγα να εκκρίνουν άλλες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως TNF- $\alpha$ , IL-1 και IL-6. Η IL-6 είναι αυξητικός παράγοντας των Τ και κυρίως των Β λεμφοκυττάρων. Οι κυτταροκίνες αυτές επάγουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα, ενεργοποιούν τους ινοβλάστες και τα χονδροκύτταρα να παράγουν μεταλλοπρωτεάσες με αποτέλεσμα την καταστροφή του χόνδρου της άρθρωσης και προκαλούν απόπτωση των οστεοβλαστών και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών μέσω της αλληλεπίδρασης RANK-RANKL (Receptor for Activated Nuclear factor  $\kappa$ -Ligand of Receptor for Activated Nuclear factor  $\kappa$ ). Έτσι τα Τ λεμφοκύτταρα μέσω του συστήματος RANKL-RANK, ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες και οι διεργασίες αυτές οδηγούν στην οστική απορρόφηση και στις οστικές διαβρώσεις. Στη συνέχεια τα διεγερμένα Τ λεμφοκύτταρα που εκφράζουν στην επιφάνεια τους το μόριο CTLA4, με πολύ μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με το CD80/86 σε σχέση με το CD28, αναστέλλουν την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων (εικ.5).

Οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα πολλαπλασιάζονται και παράγουν κυτταροκίνες, προσταγλανδίνες και πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως διάφορες μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metalloproteinases, MMPs), που οδηγούν σε καταστροφή του χόνδρου και εισβολή του νεοσχηματιζόμενου φλεγμονώδους ιστού στο υποκείμενο οστό. Οι διαβρώσεις που σχηματίζονται στο υποκείμενο οστό οφείλονται στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών μέσω της παραγωγής ενζύμων, όπως η καθεψίνη K, που αποδομεί τον οστίτη ιστό.

Οι οστεοκλάστες είναι κύτταρα που προέρχονται από μακροφάγα κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε οστεοκλάστες. [23,24]. Τα Β λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν αυτοαντισώματα έναντι ανοσοσφαιρίνης  $\gamma$  (IgG) (ρευματοειδής παράγοντας), κίτρινο-λινοποιημένων πεπτιδίων (anti-CCP),

ινωδογόνου, βιμεντίνης ή του αντιγόνου της (PA) 33kDa (RA33). Τα αυτοαντισώματα αυτά μετά την αναγνώριση και πρόσδεση του ειδικού αντιγόνου σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα, τα οποία με τη σειρά τους ενισχύουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF $\alpha$ , μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και των υποδοχέων της ανοσοσφαιρίνης Fc (Fc $\gamma$ R). Τα ενεργοποιημένα B λεμφοκύτταρα αποκτούν και ρόλο αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων ενεργοποιώντας έτσι και άλλα T λεμφοκύτταρα που εισέρχονται στον αρθρικό υμένα. Με αυτόν το μηχανισμό δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος ενίσχυσης της αυτοάνοσης αντίδρασης στη PA.

Στον αρθρικό υμένα των ασθενών με PA, εκτός από τα κύτταρα της ειδικής (T και B λεμφοκύτταρα) και μη ειδικής ανοσίας (δενδριτικά, μακροφάγα, πολυμορφο-πύρρηνα ουδετερόφιλα κύτταρα), ενεργοποιούνται και άλλοι κυτταρικοί πληθυσμοί, όπως ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ινοβλάστες του αρθρικού υμένα και οστεοκλάστες.

Πολλές κυτταροκίνες ενεργοποιούνται στον αρθρικό υμένα και εκκρίνονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα που συσσωρεύονται σε αυτόν. Κεντρικό ρόλο κατέχουν οι κυτταροκίνες TNF $\alpha$ , IL-1 και IL-6, οι οποίες εκκρίνονται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα και έχουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης στον αρθρικό υμένα. Η εξουδετέρωση της δράσης τους με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα ή διαλυτούς υποδοχείς συμβάλλει στον έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης. Από τα ανωτέρω γίνεται εύκολα αντιληπτή η πολυπλοκότητα της παθογένειας της RA [25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35].

### ***A.6 Ο ρόλος γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεια της PA***

Αν και το αίτιο της P.A. δεν είναι γνωστό, η σύγχρονη αντίληψη είναι ότι αποτελεί μία πολύπλοκη νόσο στην οποία το γενετικό υπόστρωμα παίζει σημαντικό ρόλο. Αυτό σημαίνει ότι ένας συνδυασμός γονιδίων οδηγεί στην εμφάνιση της. Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι η γενετική προδιάθεση ευθύνεται μόνο για το 30% περίπου του κινδύνου, πρέπει να συμβάλλουν και άλλοι σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. λοιμώξεις).

Μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει ότι η συμμετοχή γενετικών παραγόντων ευθύνεται για το 50% του κινδύνου στην ανάπτυξη της PA, ενώ ανάλυση οικογενειών με περισσότερα από ένα προσβεβλημένα μέλη υποδηλώνει ότι η PA είναι πολυγονιδιακή. Γονίδια που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της PA είναι ορισμένα αλληλόμορφα γονίδια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας, όπως το HLA-DRB1 (Human Leucocyte Antigene-DRB1) τα οποία παίζουν κεντρικό ρόλο στην παρουσίαση αντιγονικών πεπτιδίων στα T λεμφοκύτταρα, καθώς και γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με κεντρικό ρόλο στη λειτουργία και ρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος, όπως τα PTPN22, TRAF1, C5, STAT4, IRF5 (33,36).

Το 80% σχεδόν των ασθενών με οροθετική PA φέρει ειδικά αντιγόνα τάξεως II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, είτε HLA-DR1 ή HLA-DR4 (Dw4, Dw14, Dw15 απλότυποι). Τα γονίδια για την υποπεριοχή HLA-DR κωδικοποιούν όχι μόνο για μια αλυσίδα α, αλλά για αρκετές πολυμορφικές HLA-DR β αλυσίδες.

Οι β αλυσίδες περιέχουν περιοχές αυξημένης μεταβλητότητας, ιδιαίτερα στις αλληλουχίες αμινοξέων που περιβάλλουν τη θέση 70 της πρώτης περιοχής της αλυσίδας HLA-DR β1 (αντίστοιχη με την τρίτη της υπερμεταβλητής περιοχής, HVR). Κάθε ένας από τους απλότυπους που σχετίζονται με την ευπάθεια στην PA έχει τα ίδια αμινοξέα στις θέσεις 70-74 στην υπερμεταβλητή περιοχή. Αυτοί οι κοινοί αντιγονικοί επίτοποι υποδηλώνουν μια γενετική προδιάθεση για τη νόσο σχετιζόμενη με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας.

Άλλες γονιδιακές θέσεις, μεταξύ των οποίων το PTPN22 (πρωτεϊνική φωσφατάση της τυροσίνης, μη ειδικός υποδοχέας τύπου 22), PADI4 (απαμινάση πεπτιδυλ-αργινίνης τύπου IV), CTLA4 (κυτταροτοξικό T λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4), STAT4 (μεταγωγέας σήματος και ενεργοποιητής μεταγραφής 4), FcγRs (Fc-υποδοχείς της IgG) και διάφορες γονιδιακές θέσεις κυτταροκινών και υποδοχέων κυτταροκινών, όπως αυτές που κωδικοποιούν τον (TNFα) και τις ιντερλευκίνες IL-1, IL-10 και IL-18, έχουν ενοχοποιηθεί με διάφορους βαθμούς συσχέτισης σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Πολλά γονίδια είναι σημαντικά στην ανοσολογική ρύθμιση. Τα PTPN22, STAT4, CTLA4 και IL2, συμμετέχουν στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων και σε σηματοδοτικά μονοπάτια.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν επίσης επίδραση στην έναρξη, τη βαρύτητα και το ρυθμό εξέλιξης της νόσου. Πολυάριθμοι λοιμογόνοι οργανισμοί έχουν

ενοχοποιηθεί, αλλά πρόσφατα στοιχεία εμπλέκουν πιο έντονα το κάπνισμα ως σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου σε HLA-DR4 θετικά άτομα. Είναι χαρακτηριστικό ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη RA που χαρακτηρίζεται από θετικό ρευματοειδή παράγοντα και anti-CCP αντισώματα. Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη RA είναι τα μεταλλικά έλαια και οι ίνες πυριτίου [37,38].

### ***A.7 Συμπτώματα και κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου***

Η έναρξη της RA μπορεί να είναι βαθμιαία ή οξεία. Στη βαθμιαία έναρξη εμφανίζονται συνήθως γενικά συμπτώματα, όπως ανορεξία, απώλεια βάρους, αδυναμία, δεκατική πυρετική κίνηση, αρθραλγίες και τελικά η αρθρίτιδα με όλα τα φαινόμενα της φλεγμονής. Η οξεία έναρξη της νόσου χαρακτηρίζεται από αιφνίδια εγκατάσταση αρθρίτιδας, δηλαδή φλεγμονής στις αρθρώσεις, που μπορεί μερικές φορές να συνοδεύεται από πυρετό.

***Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της αρθρίτιδας είναι:***

- ***Ο πόνος στην άρθρωση***
- ***Η διόγκωση της άρθρωσης***
- ***Η αύξηση της τοπικής θερμοκρασίας της άρθρωσης***
- ***Η ευαισθησία στην πίεση της άρθρωσης***
- ***Η πρωινή δυσκαμψία, δηλαδή η δυσκολία στις κινήσεις, της Άρθρωσης***

Η αρθρίτιδα συνήθως αφορά πολλές αρθρώσεις, και είναι συμμετρική (εικόνα 6). Λιγότερο συχνά η RA μπορεί να αρχίσει με ασύμμετρη προσβολή λίγων αρθρώσεων, μέχρι τεσσάρων (ολιγοαρθρίτιδα), ή σπανιότερα με προσβολή μιας άρθρωσης (μονοαρθρίτιδα). Στην πλειονότητα των ασθενών με ολιγοαρθρίτιδα ή μονοαρθρίτιδα η νόσος εξελίσσεται τελικά σε συμμετρική πολυαρθρίτιδα, αλλά σε ένα μικρό ποσοστό παραμένει περιορισμένη σε 1-2αρθρώσεις, συνήθως στα γόνατα ή στις πηχεοκαρπικές, για πολλούς μήνες ή χρόνια [39,40].



**Εικόνα 6: Κλινική (A) και Ακτινογραφική (B) εικόνα συμμετρικής διαβρωτικής παραμορφωτικής αρθροπάθειας.**

Οποιαδήποτε άρθρωση των άνω και κάτω άκρων μπορεί να προσβληθεί από τη (PA), αλλά πιο συχνά προσβάλλονται οι πηγεοκαρπικές αρθρώσεις, οι εγγύς, μετακαρποφαλαγγικές των χεριών, οι μεταταρσοφαλαγγικές των ποδιών και οι αρθρώσεις των γονάτων. Επιπλέον, οι αρθρώσεις της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης καθώς και οι κροταφογοναθικές αρθρώσεις μπορεί να προσβληθούν από τη PA.

Η διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας, ο αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων και ο αριθμός των αρθρώσεων που παρουσιάζουν ευαισθησία αποτελούν χρήσιμους κλινικούς δείκτες για την εκτίμηση του βαθμού ενεργότητας της νόσου και την παρακολούθηση της πορείας της καθώς και για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και τη ρύθμιση της θεραπευτικής αγωγής. Η προσβολή των αρθρώσεων των χεριών συνοδεύεται συχνά από δυσκαμψία και από ελάττωση της δύναμης σύσφιξης. Σε ορισμένες αρθρώσεις, όπως π.χ. εκείνες των ισχίων, λόγω της ανατομικής τους θέσης, τα κλινικά σημεία της φλεγμονής δεν είναι εμφανή. Στις περιπτώσεις αυτές ο περιορισμός των κινήσεων των αρθρώσεων και η εμφάνιση πόνου στις παθητικές κινήσεις κατά την κλινική εξέταση από το γιατρό αποτελούν τα μόνα αντικειμενικά σημεία της αρθρικής φλεγμονής [41].

Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αναιμία χρόνιας νόσου και αυξημένους δείκτες φλεγμονής στην ενεργό νόσο: αυτοαντισώματα κατά του τμήματος Fc της IgG (του αποκαλούμενου ρευματοειδή παράγοντα) και κατά των κιτρουλλιωμένων πεπτιδίων που έχουν ενσωματωμένο το αμινοξύκιτρουλλίνη και ανιχνεύονται με ποικίλου βαθμού ευαισθησία και ειδικότητα.



Αν δεν υπάρξει θεραπευτική αναστολή της εξέλιξης της νόσου αναπτύσσονται σοβαρότερες ακτινολογικές βλάβες, όπως είναι η φθορά του αρθρικού χόνδρου και οι διαβρώσεις. Καθώς περνάει ο καιρός, αν δεν γίνει έγκαιρη διάγνωση και σωστή θεραπευτική παρέμβαση, η νόσος εξελίσσεται και αναπτύσσονται οι καταστροφικές συνέπειες της χρόνιας φλεγμονής. Στις συνέπειες αυτές περιλαμβάνονται:

1. **Αρθρικές παραμορφώσεις**, όπως ωλένια απόκλιση των δακτύλων των χεριών και υπεξαρθρήματα κυρίως στις αρθρώσεις της βάσης των δακτύλων των χεριών (μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις) ή των ποδιών, βλαισότητα των γονάτων, δηλ. κύρτωση προς τα έσω με ανοιχτή γωνία προς τα έξω
2. **Διαταραχές στις κινήσεις των αρθρώσεων** με αποτέλεσμα μακροχρόνια λειτουργική ανικανότητα και αναπηρία
3. **Ακτινολογικές βλάβες**. Η πρώτη ακτινολογική βλάβη της ΡΑ είναι η απώλεια οστικής μάζας στα τμήματα των οστών που είναι κοντά στην άρθρωση, δηλαδή η περιαρθρική οστεοπόρωση. Με την πάροδο όμως του χρόνου και εφόσον δεν υπάρξει θεραπευτική αναστολή της εξέλιξης της νόσου, αναπτύσσονται σοβαρότερες ακτινολογικές βλάβες, όπως είναι η φθορά του αρθρικού χόνδρου και οι διαβρώσεις στα τμήματα των οστών που είναι μέσα στην άρθρωση

Επειδή όλες αυτές οι παραμορφωτικές, λειτουργικές και ακτινολογικές καταστροφικές συνέπειες της χρόνιας φλεγμονής της ΡΑ είναι μη αναστρέψιμες, στόχος της σύγχρονης θεραπευτικής παρέμβασης είναι η πρόληψή τους. Και αυτό είναι σήμερα εφικτό [37,40,41,42].

### ***A.8 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας***

Εκτός από τις αρθρώσεις, η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να προσβάλλει και άλλα όργανα και να παρουσιάσει διάφορες εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Οι συνηθέστερες κατά σειρά συχνότητας εξωαρθρικές εκδηλώσεις είναι:

- ❖ **Αναιμία**. Πρόκειται συνήθως για τη λεγόμενη αναιμία χρόνιας νόσου
- ❖ **Υποδόρια ρευματοειδή οζίδια**. Πρόκειται για μικρά υποδόρια οζίδια μεγέθους μέχρι 2 εκατοστών ή και μεγαλύτερα που είναι μαλακά, ανώδυνα, δεν συμφύονται με το δέρμα ούτε με τα υποκείμενα μόρια και εντοπίζονται συνήθως σε θέσεις που ασκείται πίεση, όπως οι αγκώνες

- ❖ **Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα.** Οφείλεται σε συμπίεση του μέσου νεύρου μέσα στον καρπιαίο σωλήνα λόγω τενοντοελυτρίτιδας των μυών που κάμπτουν τα δάκτυλα των χεριών. Τα κύρια συμπτώματα αυτού του συνδρόμου είναι αιμωδίες το καύσος και πόνος που εντοπίζονται στην κερκιδική πλευρά της παλάμης και στην παλαμιαία επιφάνεια του αντίχειρα, του δείκτη, του μέσου δακτύλου και του τέταρτου δακτύλου κατά το ήμισυ προς την κερκιδική πλευρά
- ❖ **Δευτεροπαθές Σύνδρομο Sjögren.** Χαρακτηρίζεται κυρίως από ξηροφθαλμία και ξηροστομία
- ❖ **Σκληρίτιδα, Επισκληρίτιδα.** Δηλαδή φλεγμονή στο σκληρό χιτώνα του ματιού.
- ❖ **Διάμεση πνευμονική ίνωση.** Κύρια αρχική κλινική εκδήλωση είναι ο βήχας και αργότερα η δύσπνοια στην κόπωση.
- ❖ **Πλευρίτιδα** Δηλαδή Υπεζωκοτική συλλογή υγρού μέσα στη θωρακική κοιλότητα.
- ❖ **Αγγειίτιδα** Δηλαδή φλεγμονή στο τοίχωμα των αγγείων, που μπορεί να εμφανίζεται στο δέρμα ή σπανιότερα σε εσωτερικά όργανα. Η δερματική λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή στο τοίχωμα μικρών αγγείων (αρτηριδίων, τριχοειδών και φλεβιδίων) και εκδηλώνεται με δερματικές βλάβες που έχουν ποικίλη μορφή και μπορεί να συνοδεύονται από κνησμό ή πόνο. Άλλη μορφή αγγειίτιδας είναι η πολλαπλή μονονευρίτιδα.
- ❖ **Περικαρδίτιδα** Δηλαδή συλλογή υγρού μέσα στην περικαρδιακή κοιλότητα [43,44,45].

## ***A.9 Διάγνωση***

Εκτός από τα συμπτώματα που αναλύθηκαν παραπάνω, εργαστηριακά συχνά υπάρχει αναιμία χρόνιας νόσου και αύξηση των ΤΚΕ και CRP. Το μέγεθος της αύξησης της ΤΚΕ και της CRP εμφανίζει πολύ καλή συσχέτιση με το βαθμό ενεργότητας της νόσου.

Σε εξάρσεις της φλεγμονής υπάρχει και αύξηση των αιμοπεταλίων. Το κύριο εργαστηριακό εύρημα για τη διάγνωση είναι η παρουσία του ρευματοειδή παράγοντα και των αντικιτρουλλινικών αντισωμάτων. Επίσης κάποιες φορές μπορεί να είναι θετικά και τα υπόλοιπα αντισώματα που εμφανίζονται σε αυτοάνοσα νοσήματα, όπως χαμηλός τίτλος αντιτυρινικών αντισωμάτων.

Στον απεικονιστικό τομέα υπερτερούν στη διάγνωση ο υπέρηχος και η μαγνητική τομογραφία σε σχέση με την απλή ακτινογραφία. Ειδικά η μαγνητική τομογραφία μπορεί να δώσει εξαιρετικές εικόνες απεικόνισης της άρθρωσης με διάγνωση των βλαβών σε πρώιμα στάδια. Η απλή ακτινογραφία δείχνει αλλοιώσεις που περιλαμβάνουν σμίκρυνση του μεσάρθριου διαστήματος, καθώς και διαβρώσεις των οστών με τοπική ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Οι αλλοιώσεις όμως της απλής ακτινογραφίας γίνονται εμφανείς όταν πλέον η νόσος έχει προχωρήσει αρκετά στην καταστροφή της άρθρωσης. Το σπινθηρογράφημα οστών με ραδιενεργό τεχνητό δείχνει αυξημένη καθήλωση του ισοτόπου σε φλεγμαίνουσα άρθρωση, αλλά η εξέταση δεν χρησιμοποιείται για την διάγνωση της ΡΑ.

Η διάγνωση από το 1987 παραδοσιακά θεωρούνταν πολύ πιθανή με την παρουσία 4 από τα ακόλουθα 7 κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology-ACR):

- 
- 1. Πρωινή δυσκαμψία αρθρώσεων με διάρκεια πάνω από 1 ώρα πάνω από 1,5 μήνα**
  - 2. Οίδημα σε πάνω από 3 αρθρώσεις πάνω από 1,5 μήνα**
  - 3. Οίδημα στις εγγύς μεσοφαλαγγικές ή τις μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις ή τις αρθρώσεις του καρπού πάνω από 1,5 μήνα**
  - 4. Συμμετρική προσβολή αρθρώσεων πάνω από 1,5 μήνα**
  - 5. Υποδόρια οζίδια**
  - 6. Θετικός ρευματοειδής παράγοντας**
  - 7. Ακτινογραφίες σε αρθρώσεις του χεριού ή του καρπού που να αποδεικνύουν διαβρώσεις της άρθρωσης και τοπική οστεοπόρωση**

Το 2010 μια συνεργασία του ACR και του Ευρωπαϊκού EULAR (European League Against Rheumatism) δημιούργησε ένα νέο σύστημα για τη διάγνωση της νόσου, όπου η διάγνωση με το νέο σύστημα ταξινόμησης της βαρύτητας της νόσου θεωρείται πιθανή όταν από την ακόλουθη διαδικασία ο ασθενής συλλέγει περισσότερους από 6 πόντους. Οι παράγοντες που αξιολογούνται είναι :

A). Η προσβολή των αρθρώσεων. Μεγάλες αρθρώσεις θεωρούνται ώμοι, αγκώνες, ισχίο, γόνατα και ποδοκνημικές. Μικρές αρθρώσεις θεωρούνται από τα άνω άκρα οι μετακαρπιοφαλαγγικές, οι εγγύς μεσοφαλαγγικές, η εγγύς μεσοφαλαγγική του αντίχειρα και οι αρθρώσεις του καρπού και από τα κάτω άκρα η 2η έως 5η μεταταρσιοφαλαγγική. Εξαιρούνται από την βαθμολόγηση οι άνω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, οι πρώτες καρπομετακάρπιες και οι πρώτες μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Προσβολή μόνο μιας μεγάλης άρθρωσης δίνει 0 πόντους.

Προσβολή 2-10 μεγάλων αρθρώσεων δίνει 1 πόντο. Προσβολή 1-3 μικρών αρθρώσεων (άσχετα από το αν προσβάλλονται και μεγάλες αρθρώσεις) δίνει 2 πόντους. Προσβολή 4-10 μικρών αρθρώσεων (άσχετα από το αν προσβάλλονται και μεγάλες αρθρώσεις) δίνει 3 πόντους. Προσβολή άνω των 10 αρθρώσεων δίνει 5 πόντους. Με τον όρο άνω των 10 αρθρώσεων ορίζεται ότι 1 από τις 10 πρέπει να είναι μικρή άρθρωση και οι υπόλοιπες μπορεί να είναι οποιεσδήποτε αρθρώσεις του σώματος (και οι μεγάλες αρθρώσεις δηλαδή).

B). Ο ρευματοειδής παράγοντας και τα αντικιτρουλλινικά αντισώματα.

Αν είναι και οι 2 παράμετροι αρνητικοί δίνουν 0 πόντους. Αν είναι έστω και η μια από τις 2 παραμέτρους ασθενώς θετική (μέχρι 3 φορές μεγαλύτερη από το φυσιολογικό) το αποτέλεσμα είναι 2 πόντοι. Αν είναι έστω και η μια από τις 2 παραμέτρους έντονα θετική (τουλάχιστον 3 φορές μεγαλύτερη από το φυσιολογικό) το αποτέλεσμα είναι 3 πόντοι.

Γ) Η TKE και η CRP. Αν έστω και μια παράμετρος είναι παθολογική δίνεται ένας πόντος. Σε φυσιολογικές τιμές και των 2 παραμέτρων το αποτέλεσμα είναι 0 πόντοι.

Δ). Η διάρκεια των συμπτωμάτων.

Αν τα συμπτώματα διαρκούν πάνω από 6 εβδομάδες το αποτέλεσμα είναι 1 πόντος, ενώ σε μικρότερη διάρκεια είναι 0 πόντοι

<b>A. ΑΡΘΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ</b>		<b>Σκορ</b>
1	μεγάλη άρθρωση	0
2-10	μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3	μικρές αρθρώσεις (+- προσβολή μεγάλων αρθρώσεων)	2
4-10	μικρές αρθρώσεις (+- μεγάλες αρθρώσεις)	3
>10	αρθρώσεις (τουλάχιστον μία μικρή)	5
<b>B. ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (τουλάχιστον 1 απαιτείται)</b>		
RF (-) και APCA (-) 0		
Χαμηλοί τίτλοι (RF) και (APCA)		2
Υψηλοί τίτλοι (RF) και (APCA)		3
<b>Γ. ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΕΩΣ (τουλάχιστον μία εξέταση)</b>		
CRP κφ και ΤΚΕ κφ		0
Υψηλές τιμές CRP και ΤΚΕ1		
<b>Δ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΥΜΤΩΜΑΤΩΝ</b>		
<6 βδομάδες		0
≥6 βδομάδες		1
<b>Βέβαιη ΡΑ αν ≥ 6</b>		

Η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας πέρα από τα παραπάνω είναι πάντα μια κλινική διάγνωση, δηλαδή χρειάζεται πάντα και η κρίση του γιατρού.

Για την πρόγνωση της νόσου στην πορεία του χρόνου, κακοί επιβαρυντικοί παράγοντες θεωρούνται το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η εμφάνιση της νόσου με επιθετική μορφή που οδηγεί σε γρήγορη βλάβη των αρθρώσεων, η εμφάνιση συμπτωμάτων σε άλλα όργανα εκτός από τις αρθρώσεις και η ανίχνευση στο αίμα θετικού ρευματοειδή παράγοντα και αντικιτρουλλινικών αντισωμάτων. Η πρόγνωση επηρεάζεται αρνητικά και όταν ο ασθενής βρεθεί θετικός στους κληρονομικούς παράγοντες που αναλύονται πιο κάτω. Η νόσος αυξάνει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων[46,47,48,49,50].

## ***A.10 Θεραπεία***

### **Γενικά μέτρα**

Η ΡΑ είναι μια δυσίατη νόσος. Η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά κριτήρια, και υπάρχουν πολλές διαφορετικές επιλογές για την αγωγή της. Όλοι αυτοί οι παράγοντες τονίζουν τη σημασία της συνεργασίας ασθενούς-ιατρού και καταδεικνύουν την αξία περισσότερο της τέχνης παρά της επιστήμης της ιατρικής. Η ιδανική φροντίδα του ασθενούς με ΡΑ απαιτεί την αποτελεσματική συνεργασία μεταξύ των παθολόγων και των ρευματολόγων και σε ορισμένες περιπτώσεις των φυσιοθεραπευτών, εργοθεραπευτών και ορθοπεδικών χειρουργών. Εξ' αιτίας της σοβαρής φύσης της ασθένειας, της ταχείας εισαγωγής νέων αγωγών και της ανάγκης για εξειδίκευση στην παρακολούθηση αυτών των θεραπειών, όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται από ένα ρευματολόγο.

Στόχος της θεραπείας είναι η ύφεση της ασθένειας (Πίνακα 1). Αν η ΡΑ αντιμετωπιστεί νωρίς, η ύφεση είναι εφικτή στο 20 με 40% των ασθενών. Παρόλ' αυτά, η ύφεση απαιτεί τη διαρκή χρήση φαρμάκων και ακόμα και τότε δεν είναι σταθερή.

Κάποιος συνδυασμός αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), στεροειδών, και DMARDs είναι απαραίτητος για τον ιδανικό έλεγχο. Η θεραπεία πρέπει να κλιμακώνεται γρήγορα για να επιτύχει μέγιστη μείωση της ασθένειας περιορίζοντας παράλληλα την τοξικότητα και τα έξοδα. Οι ασθενείς με ΡΑ πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ασθένεια και την αγωγή της.

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σημεία-κλειδιά για να βελτιστοποιηθεί η έκβαση της αγωγής της ΡΑ**

- Πρώιμη, ακριβής διάγνωση
- Πρώιμη θεραπεία με DMARDs
- Στόχος η ύφεση σε όλους τους ασθενείς
- Προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητες της αγωγής
- Έλεγχος και αντιμετώπιση συννοσηρών\* καταστάσεων

**\* Σημαντικές συννοσηρότητες είναι η καρδιαγγειακή νόσος, η αυξημένη ευπάθεια για λοιμώξεις και η οστεοπόρωση**

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να έχουν την ευκαιρία να ξοδέψουν χρόνο με τους φυσιοθεραπευτές και τους εργοθεραπευτές για να γνωρίζουν

για τις ασκήσεις εύρους κινήσεων (range-of-motion exercises), για την προστασία των αρθρώσεων και για τις επικουρικές συσκευές.

Στην αγωγή της ΡΑ, χρησιμοποιούνται τρεις τύποι ιατρικών θεραπειών: NSAIDs, γλυκοκορτικοειδή και DMARDs (συνθετικά και βιολογικά) [51].

#### ***A.10-1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs-NSAIDs)***

Τα NSAIDs είναι σημαντικά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που προσφέρουν στους ασθενείς με ΡΑ· παρ' όλα αυτά παίζουν μικρό ρόλο στην τροποποίηση της υποκείμενης διαδικασίας της ασθένειας. Έτσι, τα NSAIDs δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σχεδόν ποτέ για την αγωγή της ΡΑ χωρίς την συνακόλουθη χρήση των DMARDs. Πολλοί κλινικοί ιατροί χάνουν πολύτιμο χρόνο αλλάζοντας από ένα NSAID σε άλλο πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με DMARDs.

Πολλά έχουν γραφεί για τη γαστρεντερική τοξικότητα των NSAIDs, και αυτοί οι προβληματισμοί αφορούν ιδιαίτερα τους ασθενείς με ΡΑ, που συχνά έχουν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και της παράλληλης χρήσης στεροειδών. Έτσι, οι εκλεκτικοί παράγοντες για την κυκλοξυγενάση 2 (COX-2) αποτελούν προσφιλή επιλογή για ασθενείς με ΡΑ. Πρόσφατα στοιχεία, που συνδέουν αυτούς τους παράγοντες με αυξημένη καρδιαγγειακή τοξικότητα, προκαλούν ιδιαίτερο προβληματισμό για τους ασθενείς με ΡΑ, που είναι ήδη σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έτσι, αν χρησιμοποιούνται COX-2-εκλεκτικοί παράγοντες, πρέπει να διατηρούνται σε χαμηλές δόσεις. Η περίπτωση προφύλαξης με χαμηλή δόση ασπιρίνης πρέπει να εξετάζεται, αλλά αυτή μπορεί να αυξήσει τη γαστρεντερική τοξικότητα των NSAIDs. Η χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων πρέπει επίσης να εξετασθεί σε όλους τους ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν NSAIDs. Προσοχή χρειάζεται και στις παρενέργειες των NSAIDs που αφορούν στο ήπαρ και στους νεφρούς.

#### ***A.10-2 Γλυκοκορτικοειδή***

Τα γλυκοκορτικοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην αγωγή της ΡΑ για περισσότερο από μισό αιώνα. Πράγματι, η ΡΑ επιλέχθηκε ως η πρώτη ασθένεια για να αντιμετωπιστεί με αυτή τη νέα θεραπεία, εν μέρει διότι πιστευόταν ότι η ΡΑ ήταν μια

ασθένεια έλλειψης γλυκοκορτικοειδών. Τα γλυκοκορτικοειδή όχι μόνο είναι χρήσιμα για τη βελτίωση των συμπτωμάτων, αλλά επίσης μειώνουν σημαντικά τη ακτινογραφική εξέλιξη της ασθένειας. Παρόλ'αυτά, η τοξικότητα της μακροχρόνιας θεραπείας είναι σημαντική. Έτσι, η ιδανική χρήση αυτών των φαρμάκων απαιτεί κατανόηση των γενικών αρχών (Πίνακας2).

Τα γλυκοκορτικοειδή παραμένουν μεταξύ των πιο ισχυρών διαθέσιμων αντιφλεγμονωδών αγωγών γι' αυτό το λόγο και εξ' αιτίας της ταχύτατης έναρξης δράσης τους, είναι ιδανικά για να βοηθούν στον έλεγχο της φλεγμονής της ΡΑ ενώ τα πιο αργά στη δράση τους DMARDs αρχίζουν να δρουν. Η πρεδνιζόνη, το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο γλυκοκορτικοειδές, πρέπει να χρησιμοποιείται πολύ σπάνια σε δόσεις υψηλότερες των 10 mg/ημέρα για να αντιμετωπίζει τη δυσκαμψία και τις αρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ. Η δόση πρέπει να ελαττώνεται αργά προς τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, και η συνακόλουθη θεραπεία με DMARDs πρέπει να προσαρμόζεται για να επιτευχθεί αυτό. Τα γλυκοκορτικοειδή δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σχεδόν ποτέ για την αγωγή της ΡΑ χωρίς την συνακόλουθη χρήση των DMARDs. Η κοινή πρακτική είναι να διακόπτεται η φλεγμονή γρήγορα με γλυκοκορτικοειδή και μετά να μειώνονται αυτά όσο τα DMARDs αρχίζουν να επιδρούν ("θεραπεία-γέφυρα"). Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή, πρέπει να λαμβάνονται ισχυρά μέτρα για να αποφεύγεται η οστεοπόρωση. Τα διφωσφονικά έχουν δείχθει να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά σε αυτόν τον τομέα.

Υψηλότερες δόσεις γλυκοκορτικοειδών μπορεί να είναι αναγκαίες για να αντιμετωπίζουν εξωαρθρικές εκδηλώσεις, ιδιαίτερα την αγγειίτιδα και τη σκληρίτιδα.

## **ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Οδηγίες για χρήση γλυκοκορτικοειδών**

- 
- **Να αποφεύγεται η χρήση γλυκοκορτικοειδών χωρίς DMARDs**
  - **Η πρεδνιζόνη > 10 mg/ημέρα σπάνια συνίσταται για αρθρικές νόσους**
  - **Σταδιακή μείωση στη μικρότερη αποτελεσματική δόση**
  - **Χρήση ως γεφυρωτικής θεραπείας μέχρι η θεραπεία με DMARDs να είναι αποτελεσματική**
-



### ***A.10-3 Αντιρευματοειδή Φάρμακα που τροποποιούν την ασθένεια (Disease Modifying Antirheumatic Drugs-DMARDs)***

Τα DMARDs είναι μια ομάδα φαρμάκων που έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν δραστικά την πορεία της ασθένειας στον αρθρικό υμένα και να μετατρέπουν ή να τροποποιούν την λειτουργική επίπτωση στην ΡΑ. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτά τα φάρμακα έχουν την ικανότητα να σταματούν ή να επιβραδύνουν την ακτινογραφική εξέλιξη της ασθένειας.

#### ***A. 10-3.1 Συνθετικά Dmard's***

Σ' αυτή την κατηγορία φαρμάκων συμπεριλαμβάνονται κυρίως η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη, ανθελονοσιακά, λεφλουνομίδη, Είναι πάρα πολύ σημαντικό οι ιατροί και οι ασθενείς να κατανοούν ότι τα συμβατικά DMARDs χρειάζονται 2 με 6 μήνες για να ασκήσουν τη μέγιστη επίδρασή τους και ότι όλα απαιτούν παρακολούθηση (Πίνακας 3). Έτσι, μπορεί να απαιτούνται άλλα μέτρα, όπως θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή για να ελεγχθεί η νόσος μέχρι η αγωγή με τα DMARDs να αρχίζει να δρα.

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Περιοριστικοί όροι για την παρακολούθηση των θεραπειών με DMARDs\***

<b>Φάρμακο</b>	<b>Προειδοποιητικοί όροι</b>
✓	Πρεδνιζόνη Χρήση ως γέφυρας για αποτελεσματική θεραπεία με DMARDs, προφύλαξη για οστεοπόρωση.
✓	Υδροξυχλωροκίνη Κρατήστε τη δόση χαμηλότερα από 6,5 mg/kg/ημέρα; ετήσιος έλεγχος των ματιών από οφθαλμίατρο
✓	Σουλφασαλαζίνη CBC για ουδετροπενία, αρχικά κάθε μήνα, μετά κάθε 6 μήνες
✓	Μεθοτρεξάτη CBC και SGOT/SGPT κάθε 4-8 εβδομάδες; πολλές τοξικότητες αποκρίνονται σε φυλλικό οξύ η σε μικρή μείωση της δόσης; αν εμφανιστεί πνευμονίτιδα, οριστική διακοπή μείωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να επιδεινώσει την τοξικότητα; αντενδείκνυται απόλυτα κατά την εγκυμοσύνη
✓	Λεφλουνομίδη CBC και SGOT/SGPT κάθε 4-8 εβδομάδες, Ομεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής απαιτεί χρήση χολεστυραμίνης' αντενδείκνυται απόλυτα κατά την εγκυμοσύνη

Όλα τα DMARDs να είναι αποτελεσματικά στην αγωγή τόσο της πρώιμης όσο και της εγκατεστημένης RA που παραμένει ενεργή. Συνήθως η έναρξη της αγωγής με DMARDs περιλαμβάνει την μεθοτρεξάτη.

**Μεθοτρεξάτη:** Η μεθοτρεξάτη είναι το DMARD πρώτης επιλογής των περισσότερων ρευματολόγων, εν μέρει διότι οι ασθενείς έχουν μια πιο διαρκή απόκριση και επειδή, με την σωστή παρακολούθηση, οι σοβαρές παρενέργειες είναι σπάνιες. Η μεθοτρεξάτη είναι πολύ αποτελεσματική στην επιβράδυνση της ακτινογραφικής επιδείνωσης και παρέχεται συχνά από στόματος σε δόσεις που κυμαίνονται από 10 έως 25 mg/εβδομάδα σε μια δόση. Έμφαση πρέπει να δοθεί στη χορήγηση μια φορά την εβδομάδα.

Προηγούμενη εμπειρία με ημερήσια θεραπεία στην ψωρίαση έχει αναδείξει τη σημασία του να δίνεται χρόνος στο ήπαρ να ανακάμπτει μεταξύ των δόσεων. Η από στόματος απορρόφηση της μεθοτρεξάτης είναι μεταβλητή. Υποδόριες ενέσεις μεθοτρεξάτης μπορεί να είναι αποτελεσματικές αν η από στόματος θεραπεία δεν είναι. Οι παράπλευρες επιπτώσεις της μεθοτρεξάτης συμπεριλαμβάνουν στοματικά έλκη, ναυτία, ηπατοτοξικότητα, καταστολή του μυελού των οστών και πνευμονίτιδα. Με εξαίρεση την πνευμονίτιδα, αυτές οι παρενέργειες αποκρίνονται σε ρύθμιση της δόσης. Η παρακολούθηση της γενικής αίματος και της ηπατικής λειτουργίας [SGOT], [SGPT]) πρέπει να γίνεται κάθε 4 με 8 εβδομάδες, με ρύθμιση της δόσης όπου χρειάζεται. Η νεφρική λειτουργία είναι κρίσιμη για την απέκκριση της μεθοτρεξάτης. Προηγουμένως σταθεροί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή τοξικότητα όταν η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται. Η πνευμονίτιδα, παρόλο που είναι σπάνια, θεωρείται αντίδραση υπερευαισθησίας στο φάρμακο είναι λιγότερο προβλέψιμη και μπορεί να είναι θανατηφόρα, ειδικά αν η μεθοτρεξάτη δεν διακοπεί ή αν γίνει επανέναρξή της. Το φυλλικό οξύ, μπορεί να μειώσει σημαντικά τις περισσότερες τοξικότητες που προκαλούνται από τη μεθοτρεξάτη χωρίς εμφανή μείωση της αποτελεσματικότητάς της[52].

**Λεφλουνομίδα:** Η λεφλουνομίδα, ένας ανταγωνιστής της πυριμιδίνης, έχει πολύ μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και πιο συχνά χορηγείται από του στόματος σε δόσεις των 10 με 20 mg/ημέρα. Εργαστηριακή παρακολούθηση της αιματολογικής και ηπατικής τοξικότητας πρέπει να γίνεται κατά την αγωγή με leflunomide, όπως συνίσταται και για τη μεθοτρεξάτη.

**Υδροχλωροκίνη** (Plaquenil). Χρησιμοποιείται συχνά για την αγωγή της ΡΑ. Έχει τη μικρότερη τοξικότητα από όλα τα DMARDs και δεν απαιτεί παρακολούθηση αιματολογικών εξετάσεων. Η παρακολούθηση από οφθαλμίατρο συνίσταται για να εντοπίζονται σημεία τοξικότητας στον αμφιβληστροειδή (σπάνια). Η hydroxychloroquine χορηγείται από του στόματος σε 200 με 400 μg/ημέρα. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με άλλα DMARDs, και ιδιαίτερα τη μεθοτρεξάτη. [52]

**Σουλφασαλαζίνη:** Η sulfasalazine ήταν το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο DMARD στην Ευρώπη. Είναι μια αποτελεσματική αγωγή όταν παρέχεται σε δόσεις του 1 με 3 g/ημέρα. Παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων, συνίσταται για τους πρώτους 6 μήνες.

**Χρυσός:** Ο χρυσός, χρησιμοποιούνταν παλαιά για τη θεραπεία της ΡΑ

#### ***A 10-3.2 Βιολογικά-Dmard's***

Την τελευταία δεκαετία έχει σημειωθεί αξιοσημείωτη πρόοδος στην ανάπτυξη στοχευμένων βιολογικών θεραπειών, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι πρωτεΐνες σύντηξης. Η τεχνολογία των μονοκλωνικών αντισωμάτων επινοήθηκε εδώ και τρεις δεκαετίες και σύντομα έφερε επανάσταση στη θεραπεία κακοηθειών, στη μεταμόσχευση οργάνων και βλαστοκυττάρων, στις ρευματικές διαταραχές, στα αυτοάνοσα νοσήματα, στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σε λοιμώξεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται συχνότερα παρεμβαίνουν στη δράση των κυτταροκινών που είναι διαλυτοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Οι κυτταροκίνες ασκούν τη δράση τους με σύνδεση σε υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Η δράση των κυτταροκινών μπορεί να εμποδιστεί είτε δεσμεύοντας τη διαλυτή κυτταροκίνη, είτε παρεμποδίζοντας τη σύνδεση με το σύστοιχο υποδοχέα. Τα παραπάνω μπορούν να πραγματοποιηθούν με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά των κυτταροκινών ή με ένα διαλυτό υποδοχέα που συνδέεται με τις κυτταροκίνες παρόμοια με τους μεμβρανικούς υποδοχείς, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα των ελεύθερων, βιολογικά ενεργών κυτταροκινών [53,54,55]. Όλες αυτές οι επιλογές έχουν ήδη αξιοποιηθεί στη θεραπεία της ΡΑ.

**Αντι-TNF-α φάρμακα: Αυτή η κατηγορία φαρμάκων περιλαμβάνει:**

Αναστολείς του TNF Αν παρατηρηθούν πυρετός ή λοιμώξεις οποιουδήποτε τύπου, διακοπή μέχρι να εξαφανιστούν τα συμπτώματα; αντιμετωπίστε επιθετικά τις λοιμώξεις; μπορεί να επιδεινώσει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, απομυελινωτικά σύνδρομα ή σύνδρομα που μοιάζουν με το λύκο

**Etanercept:** Η ετανερσέπτη είναι αναστολέας του TNF-α, ένας πλήρως ανθρώπινος διαλυτός υποδοχέας του TNF-α. Είναι προϊόν σύντηξης του ανασυνδυασμένου εξοκυττάριου τμήματος του ανθρώπινου υποδοχέα p75 του TNF-α με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1. Δρα όπως οι φυσικοί ελεύθεροι υποδοχείς του TNF-α, δηλαδή ως ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνδεσης του TNF-α με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με τον τρόπο αυτό αναστέλλει τις βιολογικές δράσεις του TNF-α. Χρησιμοποιείται με καλά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση της (PA). Χορηγείται με υποδόρια ένεση 50 mg μία φορά την εβδομάδα [56].

**Infliximab:** Είναι ένα χμαιοκλικό μονοκλωνικό αντίσωμα από ποντίκι και άνθρωπο έναντι του TNF-α. [57]. Δεσμεύει σταθερά όλες τις δομές του TNF-α, το διαλυτό, το διαμεμβρανικό και το δεσμευμένο στον υποδοχέα του και εξουδετερώνει τη δράση του. Χρησιμοποιείται με καλά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση της PA. Χορηγείται ενδοφλέβια (3 με 10 mg/kg) στο χρόνο 0, 2, 6 εβδομάδες και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες [58]

**Adalimumab:** Η ανταλιμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 ενάντια στον TNF-α. Χορηγούμενη σε ασθενείς με (PA) ασκεί θεραπευτική δράση δεσμεύοντας με υψηλό βαθμό συγγένειας και ειδικότητας τον TNF-α και εξουδετερώνοντας έτσι την αλληλεπίδραση και τη σύνδεσή του με τους υποδοχείς p55 και p75. Χορηγείται υποδόρια κάθε 14 μέρες. [58].

**Golimumab:** Είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα που παράγεται από μία υβριδική κυτταρική σειρά ποντικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Επηρεάζει την προσαρμοστική ανοσιακή απάντηση στις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, αναστέλλοντας τη δράση της κυτταροκίνης TNFα, αποτρέποντας έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα να ενεργοποιηθεί και να επιστρατεύσει ειδικά ανοσοκύτταρα.

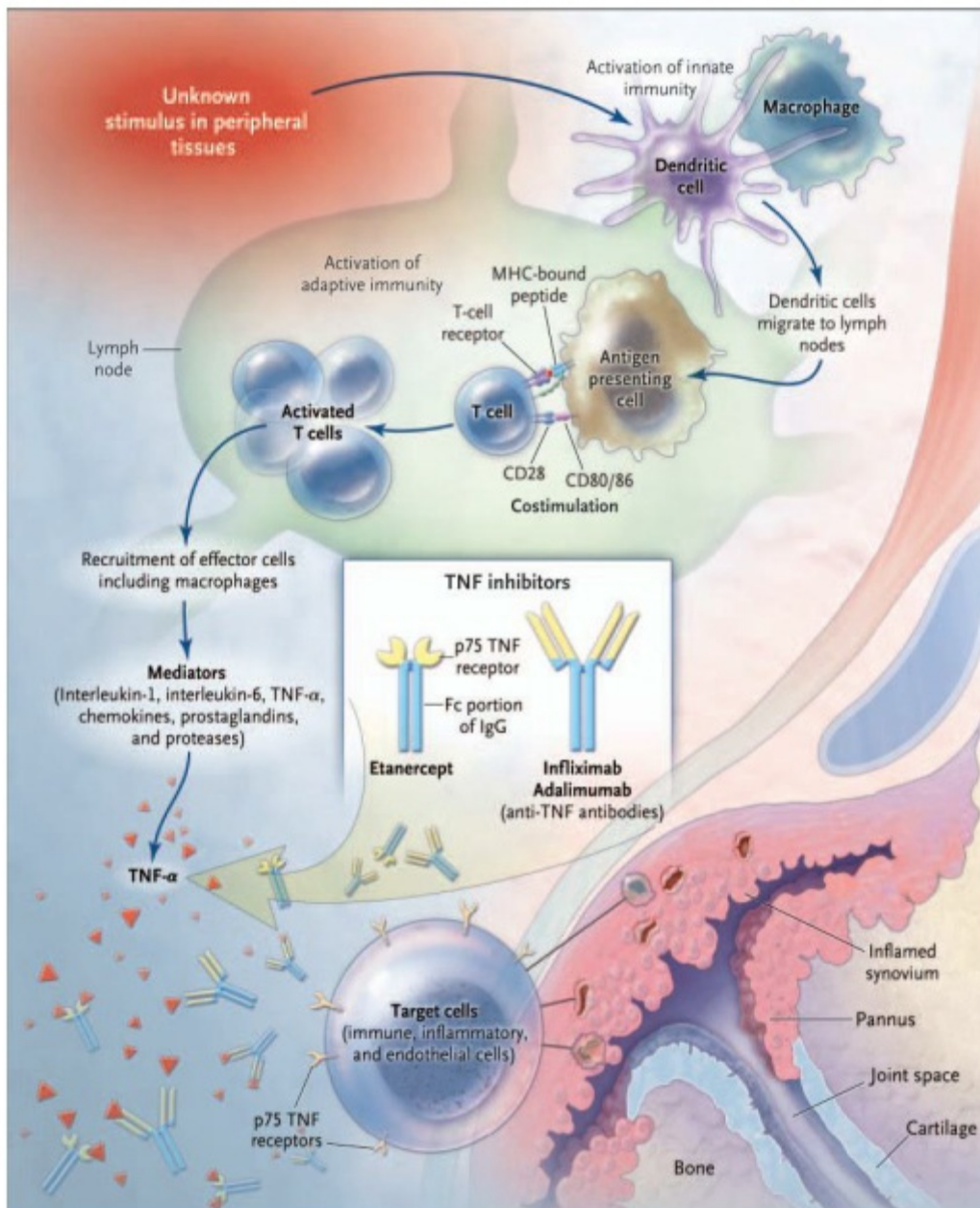
**Certolizumab:** Εξουδετερώνει τον διαλυτό, συνδεόμενο με τη μεμβράνη, ανθρώπινο TNFα κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Είναι αντίσωμα στο οποίο λείπει το fc τμήμα Έχει δειχθεί ότι οι αντι-TNF-α παράγοντες είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί τόσο στα κλινικά συμπτώματα όσο και στη ακτινογραφική επιδείνωση της ΡΑ, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη. Η ταχεία έναρξη της δράσης (ημέρες έως εβδομάδες) είναι εμφανής, όπως και το σημαντικό πλεονέκτημα που έχουν αυτές οι αγωγές έναντι των συνθετικών DMARDs. Τα έως τώρα μειονεκτήματα περιλαμβάνουν τις μακροπρόθεσμες παρενέργειες, και συγκεκριμένα λοιμώξεις, κακοήθειες, [58] καρδιακή ανεπάρκεια και σπάνια, απομυελινωτική νόσο και αυτοάνοσα νοσήματα(εικ.7).

**Anakinra** Το anakinra, ένας ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του ανθρώπινου υποδοχέα της IL-1, χορηγείται υποδόρια σε δόσεις των 100 mg/ημέρα. Έχει δειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό στη ΡΑ αλλά και στη ακτινογραφική της εξέλιξη. Η έναρξη της δράσης του είναι σχετικά πιο αργή και λιγότερο δραματική από αυτή των αναστολέων του TNF. Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν αντιδράσεις στο σημείο ένεσης και λοιμώξεις (ειδικά σε ασθενείς με άσθμα).

**Rituximab:** Το rituximab είναι ένα χημειοκτόνο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τα CD20+ B κύτταρα και χορηγείται ενδοφλέβια σε δύο εγχύσεις των 1000 mg σε διάστημα 2 εβδομάδων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των κυκλοφορούντων B κυττάρων για 6 με 12 μήνες και σημαντικές κλινικές αποκρίσεις. Η ανάγκη και ο χρόνος για επανάληψη της χορήγησης καθορίζεται από την τρέχουσα απόκριση του ασθενούς. Το rituximab χρησιμοποιούνταν για χρόνια για την αγωγή των λεμφώματος των B κυττάρων.

**Abatacept:**Το abatacept παρασκευάζεται συνδυάζοντας γενετικά την εξωτερική περιοχή του ανθρώπινου CTLA4 με την βαριά αλυσίδα της ανθρώπινης IgG1 και προσδέεται στα μόρια CD80 και CD86 στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα εμποδίζοντας έτσι τα T κύτταρα να λάβουν το συνδιεργετικό σήμα μέσω του CD28. Χορηγείται ενδοφλέβια σε δόσεις των 10 mg/kg τις ημέρες 1, 15, 30 και μετά μηνιαία.

**Tosilisumab:**Η τοσιλιζουμάμπη είναι αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6. Δεσμεύεται στο διαλυτό και μεμβρανικό υποδοχέα της IL-6, αναστέλλοντας τη δέσμευση της κυτταροκίνης στον υποδοχέα της και παρεμβαίνοντας στη δράση της [60].



*Εικόνα 7. Κυτταροκίνες και άλλοι μεσολαβητές στην παθογένεια της ΡΑ και βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΡΑ. ΟΤΝF-α αποτελεί σημαντικό συστατικό του καταρράκτη παραγωγής κυτταροκινών, διεγείροντας την παραγωγή επιπλέον φλεγμονωδών μεσολαβητών και την περαιτέρω στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων στην άρθρωση. Η ινφλιξιμάμπη και η ανταλιμουμάμπη είναι μονοκλωνικά anti-TNF $\alpha$  αντισώματα, τα οποία προσδένονται στον TNF- $\alpha$  με μεγάλη συγγένεια και τον εμποδίζουν να προσδεθεί με τους υποδοχείς του. Η χμαιρική πρωτεΐνη ετανερσέπτη, η οποία αποτελείται από δύο p75 TNF υποδοχείς και ένα Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1, ενώνεται με τον TNF- $\alpha$ , εμποδίζοντάς τον να αλληλεπιδράσει με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων [61].*

## ***B. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΞΙΑΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ***

Οι μελέτες ποιοτικής και οικονομικής αξιολόγησης, φέρνουν κοντά την οικονομική με την ιατρική επιστήμη για να βοηθήσουν την άσκηση πολιτικής υγείας. Με βάση λοιπόν τα παραπάνω πρέπει να καθορίσουμε πως μπορούμε να εκτιμήσουμε την αξία μιας φαρμακευτικής αγωγής;

---

**Είναι απλό, αλλά και σύνθετο ερώτημα που συνδυάζει:**

**α) τον προσδιορισμό της κλινικής αποτελεσματικότητας,**

**β) το πως δρα στην ποιότητα ζωής των ασθενών,**

**γ) το κόστος για την αντιμετώπιση της νόσου από το κοινωνικό σύνολο.**

Υπάρχουν σημαντικές παράμετροι οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη πριν καταλήξουμε στη διαμόρφωση της θεραπευτικής αγωγής.

**i)** Πρώτα ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να την κρίνει ιατρικά αναγκαία για την βελτίωση της συμπτωματολογίας, αποτελεσματική αλλά και ασφαλή για τη ζωή του ασθενούς με τα δεδομένα οφέλη να είναι περισσότερα σε συνάρτηση με κάποια άλλη φαρμακευτική αγωγή.

**ii)** Ο ασθενής με τη σειρά του, λαμβάνοντας τη θεραπεία αυτή, να συνεχίζει να έχει μια φυσιολογική ζωή, να συνεχίζει να εργάζεται και να νιώθει ότι βελτιώνεται έτσι η ποιότητα ζωής του. *Να μην εξαρτιέται από κανέναν και κυρίως να μην επιβαρύνει τους οικείους του.*

**iii)** Τέλος ο τρόπος με τον οποίο θα του χορηγείται η φαρμακευτική αγωγή να είναι εύκολος χωρίς ιδιαίτερη ταλαιπωρία, ώστε να είναι απόλυτα ικανοποιημένος από τη χρήση της.

Το στοίχημα ολοκληρώνεται με τους φορείς που ασκούν πολιτική υγείας (υπουργείο υγείας, ασφαλιστικά ταμεία, κ.λπ.), βάση των οποίων η επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να πληροί συγκεκριμένες προδιαγραφές. Οι προδιαγραφές αυτές αφορούν α) τα επιπλέον οφέλη που μπορεί να παρέχει η δεδομένη αγωγή σε σχέση με

άλλες διαθέσιμες φαρμακευτικές επιλογές, με σκοπό να δικαιολογείται το επιπλέον κόστος της, β) τη συμμόρφωση σύμφωνα με τις οδηγίες εφαρμογής της θεραπείας με τρόπο ώστε να επωφελούνται περισσότερο οι ασθενείς, γ) το κατά πόσο η αντιμετώπιση της ασθένειας προκαλεί αύξηση ή μείωση του κόστους, και τέλος δ) εάν υπάρχουν διαθέσιμοι πόροι για τη χρηματοδότησή της.

Κάνοντας μια ανάλυση των όσων παρουσιάσαμε, παρατηρούμε ότι επαγγελματίες υγείας, ασθενείς και φορείς που ασκούν πολιτική υγείας προσεγγίζουν την έννοια της πολιτικής υγείας με βάση τη δική τους οπτική γωνία. Όσο όμως μεγαλύτερη είναι η αξία του φαρμάκου για το κοινωνικό σύνολο, τόσο περισσότερο θα συγκλίνουν αυτοί οι τρόποι προσέγγισης.

Πολλές έρευνες έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια που αφορούν την αξιολόγηση των νέων φαρμάκων για τη ΡΑ [65,66]. Όμως οι διαφορές που συχνά διαπιστώνονται στα αποτελέσματα των μελετών και οφείλονται στα διαφορετικά συστήματα υγείας κάθε χώρας, αλλά κυρίως στη χρόνια φύση της νόσου, οδηγούν στην εξαγωγή εσφαλμένων συμπερασμάτων.

Οι κλινικές δοκιμές που αποτελούν την βάση των δεδομένων περιορίζονται σε μικρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών. Έτσι οι ερευνητές καταφεύγουν σε πολλές υποθέσεις για να αξιολογήσουν από τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα των μελετών τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των βιολογικών θεραπειών των ασθενών.

Στα προβλήματα αυτά προσπάθησε να δώσει λύση η Outcome Measures in Rheumatology (OMECART). Πρόκειται για μια διεθνή προσπάθεια που σαν στόχο έχει την βελτίωση της μέτρησης των κλινικών αποτελεσμάτων για τη ΡΑ. Η OMECART προτείνει δώδεκα σημεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη ώστε να διευκολυνθεί η ερμηνεία και χρήση των αποτελεσμάτων για την άσκηση της πολιτικής υγείας. (Πιν. II) [67].

Σημαντική επίσης βοήθεια πηγάζει από σχετικές οδηγίες του αγγλικού National Institute of Clinical Excellence και του αντίστοιχου Σουηδικού Pharmaceuticals Benefict Board LFNAR.



- *Χρονικός ορίζοντας μελέτης: Ανάλυση βασισμένη σε μελέτη διάρκειας τουλάχιστον 1 έτους. Ανάλυση βασισμένη σε μοντελοποίηση διάρκειας τουλάχιστον 5-10 ετών.*

- *Διάρκεια θεραπείας: Συνεχής*

- *Επέκταση ανάλυσης πέραν της διάρκειας της θεραπείας: Ξεχωριστή αναφορά στοιχείων της κλινικής μελέτης και επέκταση (με μοντέλο) κάνοντας σύνθεση*

- *Μοντελοποίηση πέραν της διάρκειας της θεραπείας: Κανένα επιπρόσθετο όφελος ή βλάβη από την διακοπή της θεραπείας*

- *Σύνθεση συγκρίσεων όπου δεν υπάρχουν απευθείας (head – tohead) μελέτες: Συνθετικές συγκρίσεις με τη χρήση σχετικών αποτελεσμάτων από κλινικές δοκιμές*

- *Μέτρηση των κλινικών αποτελεσμάτων: Μέτρηση αρθρώσεων, μέτρηση πόνου με Οπτική Αναλογική Κλίμακα, Μέτρηση φυσικής λειτουργικότητας (π.χ ΗΑQ), μέτρηση φλεγμονής (CRP/ESR), Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (HRQoL), Τοξικότητα (αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών με τον ασθενή ως μονάδα ανάλυσης).*

- *Θνησιμότητα: Ποσοστά κινδύνου θνησιμότητας από επιδημιολογικές μελέτες*

- *Αξιολόγηση της κατάστασης υγείας (π.χ. QALYs): Αξιολόγηση από τους ασθενείς των κλινικών επιλογών, αξιολόγηση του γενικού πληθυσμού για αποφάσεις υγειονομικής πολιτικής*

- *Χρήση υγειονομικών πόρων: Ένταξη όλων των σχετικών άμεσων ιατρικών και μη ιατρικών δαπανών στην ανάλυση, αλλά ξεχωριστή αναφορά του έμμεσου κόστους (απώλεια παραγωγικότητας)*

- *Διακοπή θεραπείας: Χρήση ποσοστών διακοπής θεραπείας από κλινικές μελέτες, προσαρμοσμένες με τη χρήση επιδημιολογικών δεδομένων*

- *Θεραπευτική ακολουθία: Μοντελοποίηση της πιο κοινά χρησιμοποιούμενης θεραπευτικής ακολουθίας με τη χρήση ανάλυσης ευαισθησίας ώστε να εξεταστούν και εναλλακτικές θεραπευτικές στρατηγικές*

- *Διαστρωμάτωση πληθυσμιακού κινδύνου: Καθαρός ορισμός του πληθυσμού της ανάλυσης, που θα περιλαμβάνει ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου*

*Πίνακας II: (Πηγή προσαρμοσμένη από Gabriel et al., 2003)*

## **Γ. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ**

Τα τελευταία 25 χρόνια στρέφεται ολοένα και περισσότερο το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας στην ποιότητα ζωής (ΠΖ). Αφορά μια ευρεία έννοια η οποία εμπεριέχει την συνολική κοινωνική ευημερία. Πρωταρχικός της σκοπός, είναι να βοηθήσει τα μέλη της κοινωνίας να επιλέξουν τον κατάλληλο για αυτά τρόπο ζωής τους, και βάση αυτόν, να επιτύχουν τους στόχους τους. Η ΠΖ είναι μια πολυδιάστατη έννοια η οποία δεν επικεντρώνεται μονάχα σε υλικές παροχές, αλλά ορίζεται ανάλογα με τους επιθυμητούς στόχους που θέτει κάθε κράτος. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση στην οποία ζούμε, αυτοί οι στόχοι είναι η ίση κατανομή των ευκαιριών, η επίτευξη ενός ελάχιστου επιπέδου ζωής για όλους, η συμμετοχή στην εργασία και η κοινωνική ασφάλεια.

Η ΠΖ μπορεί να μετρηθεί τόσο με υποκειμενικούς όσο και με αντικειμενικούς δείκτες. Οι υποκειμενικοί δείκτες προσβλέπουν στον προσδιορισμό των στόχων και τον προσανατολισμό των ατόμων και σχετίζονται με τους αντικειμενικούς δείκτες μέτρησης της ποιότητας ζωής (π.χ. συνθήκες διαβίωσης) (68). Ο συνδυασμός των υποκειμενικών και αντικειμενικών δεικτών, προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα του επιπέδου της ποιότητας ζωής (69).

Οι προσδιοριστικοί παράγοντες της ποιότητας ζωής σύμφωνα με το ευρωπαϊκό σύστημα των κοινωνικών δεικτών, όπως αυτό αναπτύχθηκε από το πρόγραμμα Euroreporting, καλύπτουν δεκατρείς διακριτούς τομείς της ζωής. [70].

- ❖ **Υγεία**
- ❖ **Νοικοκυριά και οικογένεια**
- ❖ **Στέγαση**
- ❖ **Μέσα μαζικής μεταφοράς**
- ❖ **Διασκέδαση, μέσα μαζικής επικοινωνίας και πολιτισμός**
- ❖ **Κοινωνική και πολιτική συμμετοχή και ενσωμάτωση**
- ❖ **Εκπαίδευση και επαγγελματική κατάρτιση**
- ❖ **Αγορά εργασίας και συνθήκες εργασίας**

- ❖ **Εισόδημα, επίπεδο διαβίωσης, καταναλωτικά πρότυπα**
- ❖ **Περιβάλλον**
- ❖ **Κοινωνική ασφάλεια**
- ❖ **Δημόσια ασφάλεια και εγκληματικότητα**
- ❖ **Πληθυσμός**

Η επιλογή των κατάλληλων προσδιοριστικών παραγόντων εξαρτάται από τους στόχους και προσδοκίες κάθε έρευνας [71].

### ***Γ.1 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (ΣΥΠΖ)-Δείκτες Αξιολόγησης***

Η ΡΑ είναι ένα χρόνια νόσημα που προσβάλλει αρθρώσεις και εσωτερικά όργανα και επιφέρει παραμορφώσεις, αναπηρία και χρόνιες βλάβες ζωτικών λειτουργιών. [72, 73]. Οι πάσχοντες από ένα τέτοιο νόσημα χαρακτηρίζονται από πολυοργανική νοσηρότητα και κινητική δυσλειτουργία, και χρήζουν δια βίου φαρμακευτικής αγωγής και μακροχρόνιας ιατρικής παρακολούθησης. Η όλη αυτή εικόνα, συντελεί σε ψυχική αδυναμία και σε έλλειψη αυτοσεβασμού ως αποτέλεσμα του πόνου, της απώλειας της ικανότητας για εργασία και της συναισθηματικής κόπωσης. Η εμφάνιση κατάθλιψης και γενικά δυσλειτουργίας στην κοινωνική ζωή είναι ο κοινός παρονομαστής [74].

Προς την αντιμετώπιση τέτοιων χρόνιων παθήσεων, τα συστήματα υγείας όλων των ανεπτυγμένων χωρών, δεν στρέφονται μονάχα ως προς τη θεραπεία της νόσου και την ανακούφιση από το σύμπτωμα, αλλά και προς τη βελτίωση του συνόλου του πάσχοντος οργανισμού και την εξασφάλιση της ικανοποιητικής ποιότητας ζωής.

Έτσι εισήχθη η έννοια «σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής» (ΣΥΠΖ) η οποία αναφέρεται αποκλειστικά σε όλα τα πρότυπα και τις πλευρές της ποιότητας της ζωής που συνδέονται με την υγεία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας χαρακτηρίζει την ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία, ως η υποκειμενική αντίληψη που έχει ένα άτομο για τη ζωή, αναφορικά με τον πολιτισμό και τις αξίες που βιώνει και σε σχέση με τους στόχους, προσδοκίες και ανησυχίες του [75]. Σχετίζεται στην επίδραση που

έχει μια συγκεκριμένη κατάσταση υγείας στην ικανότητα του ατόμου, να ζήσει μια ικανοποιητική ζωή.

Η γήρανση του πληθυσμού, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, τα χρόνια νοσήματα και το αυξανόμενο κόστος ιατρικής βιοτεχνολογίας, προσδίδουν σε νέες ακριβότερες υγειονομικές ανάγκες και κατ' επέκταση στη χρήση της εκτίμησης της ΣΥΠΖ. Ταυτόχρονα οι κλασικοί δείκτες αποτίμησης της υγείας - σε αντίθεση με τη ΣΥΠΖ- οι οποίοι είναι α) απολογιστικά στοιχεία των υγειονομικών μονάδων β) αρνητικοί δείκτες (μετρούν την αρνητική πλευρά της υγείας και τον θάνατο), δεν αποδίδουν τον αντίκτυπο των νοσημάτων και των επιπλοκών στους ασθενείς γιατί δεν αξιολογούν την υγεία από την οπτική τους και δεν δίνουν στοιχεία για εκτίμηση των κοινωνικών αποτελεσμάτων μιας νόσου.

Η έννοια ΣΥΠΖ (Health-Related Quality of life-HRQOL) προτάθηκε από τους Kaplan και Bush (1982), και περιλαμβάνει τρεις παραμέτρους εκτίμησης: I) υποκειμενική αποτίμηση της λειτουργικής κατάστασης του ατόμου II) επίδραση της κατάστασης της υγείας στη λειτουργικότητα του, III) περιορισμό της λειτουργικότητας στους τομείς εκείνους που είναι απαραίτητοι ώστε το άτομο να μπορεί να πραγματοποιεί τους επιδιωκόμενους στόχους της ζωής του.[74]. Η ΣΥΠΖ στην ουσία αποτελεί μια ευρεία έννοια, που μεταβάλλεται με το επίπεδο της υγείας, τις σχέσεις, τις εμπειρίες και τους κοινωνικούς ρόλους του ατόμου. Η αναζήτηση οργάνων μέτρησης της ΣΥΠΖ οδήγησε στη δημιουργία ερωτηματολογίων, είτε γενικού χαρακτήρα, είτε εξειδικευμένα για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Αναφορικά με αυτό τον προσδιορισμό, ο υπολογισμός της ΣΥΠΖ οδήγησε στην ποσοτικοποίηση της, διαμέσου της χρήσης ερωτηματολογίων αντικειμενικής μέτρησης, εξαγόμενη από την αντίληψη των ασθενών [75].

## ***Δ. ΠΛΑΝΟ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ***

### ***Δ.1 Έννοια κόστους***

Όταν αναφερόμαστε στην έννοια του προσδιορισμού του, <κόστους> της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αναφερόμαστε σε μία διαδικασία κατά την οποία υπολογίζονται οι πόροι που δαπανώνται για την παραγωγή ιατρικών παρεμβάσεων, οι ανθρωπόωρες που καταναλώνονται για την παροχή περίθαλψης και η απώλεια που προκύπτει στην παραγωγική διαδικασία εξαιτίας της αδυναμίας των ασθενών να συνεισφέρουν με την εργασία τους στο εθνικό εισόδημα [78]. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η έννοια του <κόστους> της παρέμβασης στη μελέτη αναφέρεται <στο σύνολο των πόρων> που δαπανώνται για την αντιμετώπιση της ΡΑ και δεν περιορίζεται αποκλειστικά στο κόστος μιας συγκεκριμένης τεχνολογίας (π.χ. τη τιμή του φαρμάκου) που αποτιμάται. Το κόστος μάλιστα αυτό είναι δυνατό να διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με την οπτική του φορέα που λαμβάνει υπόψη και σε πολλές περιπτώσεις να διογκώνεται αρκετά όσο προχωρούμε σε ευρύτερου τύπου αναλύσεις των επιπτώσεων της ασθένειας. Οι θεραπείες που σχετίζονται με την ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν ένα συγκεκριμένο πρότυπο χορήγησης, δίνονται ύστερα από την διεξαγωγή συγκεκριμένων εξετάσεων οι οποίες προσδιορίζουν την πορεία της νόσου, είναι χρόνιες, συνοδεύονται από παρενέργειες κ.τ.λ. Σε μια τέτοια περίπτωση, μία ανάλυση που λαμβάνει υπόψη μόνο την τιμή ενός φαρμάκου είναι συνήθως παραπλανητική, αφού δεν λαμβάνει υπόψη τον τρόπο που επιδρά η χορήγηση στη συνολική επιβάρυνση του συστήματος υγείας από την χρήση όλων των σχετικών πόρων, όπως π.χ. στις ημέρες νοσηλείας, στον αριθμό εξετάσεων κ.τ.λ. Για αυτό το λόγο στη παρούσα εργασία, η ανάλυση του κόστους έγινε σύμφωνα με το θεωρητικό πλαίσιο ανάλυσης του κόστους με βάση την τυποποιημένη μεθοδολογία που ακολουθείται από τους σύγχρονους οργανισμούς οικονομικής αξιολόγησης και δεν περιορίστηκε στην μόνο στη τιμή των υπό εξέταση σκευασμάτων[76].

### ***Δ.2 Ανάλυση κόστους***

Ο σκοπός της παρούσας ανάλυσης είναι η διεξαγωγή μιας πλήρους οικονομικής αξιολόγησης η οποία συνίσταται στον προσδιορισμό του κόστους που συνοδεύει τη

ΡΑ στην Ελλάδα σε επιλεγμένο δείγμα ασθενών. Συγκεκριμένα ο σκοπός της ανάλυσης περιλαμβάνει.

**α) Τον προσδιορισμό του άμεσου ιατρικού κόστους των ασθενών που πάσχουν από ΡΑ.**

Η έννοια του <<Άμεσου ιατρικού κόστους >> δηλώνει το κατ' εξοχήν κόστος που αναλώνεται εξαιτίας της παρέμβασης. Έμφαση δόθηκε στην κοστολόγηση της χρήσης των πόρων που δαπανώνται στα πλαίσια επισκέψεων στο νοσοκομείο, λαμβάνοντας υπόψη ότι ορισμένοι από τους ασθενείς ενδέχεται να έχουν πολλαπλές εισαγωγές εξαιτίας παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής, επισκέψεων ρουτίνας ή προόδου της νόσου. Στα πλαίσια αυτά θα υπολογιστεί α) το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής β) το κόστος εξετάσεων γ) το κόστος αντιμετώπισης των παρενεργειών και οποιαδήποτε άλλη ιατρική πράξη έχει επιβάρυνση για το νοσοκομείο ή το ασφαλιστικό ταμείο (π.χ. φυσικοθεραπεία, εργοθεραπεία, ειδική αγωγή, κ.τ.λ.) που καταγράφηκε στα πλαίσια έρευνας του ερωτηματολογίου.[77].

**β) Τον προσδιορισμό του άμεσου μη-ιατρικού κόστους της ασθένειας.**

Στη περίπτωση της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας <<άμεσο μη-ιατρικό κόστος>> νοείται οποιαδήποτε δαπάνη ανακύπτει για τον ασθενή ως αποτέλεσμα της νόσου αλλά και της διαδικασίας αναζήτησης θεραπείας η βελτίωση της ζωής που δεν εμπίπτει στην κάθε αυτό ιατρική θεραπεία. Με βάση το ερωτηματολόγιο, υπολογίστηκαν οι δαπάνες βοήθειας στο σπίτι από εξειδικευμένο ή μη προσωπικό (οικιακή βοηθός ή εξειδικευμένη νοσηλεύτρια), οι δαπάνες μετακίνησης από και προς το νοσοκομείο ή τον ιδιώτη ιατρό (κόστος βενζίνης, αεροπορικά εισιτήρια, κόστος μεταφοράς ταξί, κ.τ.λ.) οι δαπάνες διαμόρφωσης χώρων στον τόπο κατοικίας (π.χ. ειδικό κάθισμα τουαλέτας κ.τ.λ.) και οι δαπάνες αγοράς εξειδικευμένου εξοπλισμού (μπαστούνι κ.τ.λ.) (78,79).

**γ) Τον προσδιορισμό του έμμεσου κόστους της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.**

Σε αυτή τη φάση υπολογίστηκαν οι απώλειες παραγωγικότητας εξαιτίας της νόσου και της επακόλουθης αναζήτησης θεραπείας ώστε να υπολογιστεί η αξία των αγαθών που θα μπορούσε να παράγει ο/η ασθενής εάν δεν είχε νοσήσει ή αν η κατάσταση της υγείας του επέτρεπε να παράγει περισσότερο. Στα πλαίσια της ανάλυσης, απώλεια παραγωγικότητας νοείται επίσης και η χαμένη παραγωγικότητα των συγγενών οι

οποίοι προστρέχουν προς βοήθεια στον ασθενή. Στην βιβλιογραφία η απώλεια της παραγωγικότητας σχετίζεται με την ποιότητα της ζωής και συνήθως εκτιμάται μέσω της απουσίας εργατο-ωρών από την εργασία. Στο σχετικό ερωτηματολόγιο που διανεμήθηκε στους ασθενείς, αυτό το είδος απώλειας εκτιμήθηκε με βάση τις απαντήσεις των ερωτώμενων. Παρόλα αυτά μια ακριβέστερη ανάλυση της απώλειας παραγωγικότητας περιλαμβάνει την απώλεια παραγωγικότητας που προκύπτει εξαιτίας της νόσου στα πλαίσια της εργασίας. Αυτού του είδους η απώλεια εκτιμά το κατά πόσο η παραγωγικότητα των εργαζομένων μειώνεται εξαιτίας της νόσου, την ώρα που ο ασθενής εργάζεται. Η συγκεκριμένη ανάλυση συμπεριλήφθηκε και στο σχετικό ερωτηματολόγιο, καθώς έχει γίνει σαφές από την βιβλιογραφία ότι η απώλεια παραγωγικότητας σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με τη μειωμένη παραγωγικότητα στα πλαίσια της εργασίας (παρουσία) παρά με την –συνήθως βραχυχρόνια- απουσία από την εργασία εξαιτίας της νόσου (απουσία) [79,80].

### ***4.3 Η Προοπτική της μελέτης και ο προσδιορισμός του κόστους***

Όταν αναφερόμαστε στην έννοια της προοπτικής, εξετάζουμε τον φορέα με βάση τον οποίο αποτιμώνται οι οικονομικές συνέπειες ενός νοσήματος ή μιας θεραπείας. Η προοπτική της μελέτης αποτελεί βασικό παράγοντα προκειμένου να καταλήξουμε στις κατηγορίες του κόστους που εντέλει θα συμπεριληφθούν στην ανάλυση. Στα πλαίσια της παρούσας ανάλυσης θα υιοθετηθούν τρεις διαφορετικές προοπτικές κόστους. Η προοπτική του ασφαλιστικού ταμείου, με βάση την οποία ως κόστος νοείται μόνο το ύψος της αποζημίωσης των πόρων, το οποίο καθορίζεται από τα σχετικά προεδρικά διατάγματα που ισχύουν καθολικά στη χώρα και τη συμμετοχή στη δαπάνη για το φάρμακο από το εκάστοτε ασφαλιστικό ίδρυμα. Την προοπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας όπου οι τιμές του κόστους αντανακλούν το αληθινό ύψος των συντελεστών παραγωγής (ιατρών, εξετάσεων κ.τ.λ.) και την προοπτική του ασθενούς στο οποίο συμπεριλαμβάνεται μόνο η καθαρή εκροή (δαπάνη) του ασθενούς για άμεσο ιατρικό ή μη ιατρικό κόστος και η απώλεια παραγωγικότητας.(82)

### ***E.ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΑΠΟΚΟΜΕΝΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (censoring)***

Συχνά σε διατριβές αντίστοιχες με την παρούσα παρατηρείται το εξής φαινόμενο. Ορισμένοι ασθενείς που έχουν ενταχθεί στη μελέτη, χάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (lost of follow-up). Σε μια τέτοια περίπτωση, είναι αδύνατο να υπολογιστεί το κόστος της θεραπείας στη καθορισμένη διάρκεια της μελέτης, όπως επίσης και το όφελος που θα προκύψει. Για το χειρισμό αυτού του προβλήματος που παρουσιάστηκε στη μελέτη μας, ακολούθησε στατιστική διόρθωση των δεδομένων με μια μη-παραμετρική μέθοδο, (π.χ. Ziao-Tian ή Bang-Tsiasis) ώστε οι αναλύσεις της οικονομικής αξιολόγησης να είναι ακριβείς. Εδώ πρέπει να πούμε ότι δεν υπήρξε αποκοπή των δεδομένων >20%, οπότε οι ανωτέρω μέθοδοι δούλεψαν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία σε τέτοιου είδους στατιστική διόρθωση [83].



## ***ΣΤ. ΠΙΘΑΝΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ***

Η ανάλυση κόστους της ΡΑ είναι αρκετά πολύπλοκη, καθώς δεν εμπλέκει μόνο το κόστος της φαρμακευτικής περίθαλψης αλλά και τις δαπάνες στη διάρκεια του χρόνου. Στη παρούσα διατριβή τα δεδομένα συλλέχθηκαν στο επίπεδο του ασθενούς (raw data) προκειμένου να προσδιοριστεί το μέσο κόστος της κοόρτης.

Προκειμένου να ελεγχθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης αναφορικά με την αβεβαιότητα των αληθινών παραμέτρων του πληθυσμού, θα προβούμε σε πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας με τη χρήση αυτοδύναμων δειγμάτων (bootstrapping). Στην συγκεκριμένη ανάλυση, κάθε παράγοντας κόστους θα επιλέγεται ταυτόχρονα με ένα τυχαίο τρόπο από την ομοιόμορφη κατανομή δημιουργώντας 150 νέα δείγματα ασθενών. Από τα νέα δείγματα θα υπολογιστούν τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης με την μέθοδο των εκατοστημορίων (percentile method). Η υιοθέτηση της μεθόδου είναι δικαιολογημένη, καθώς οι κατανομές του κόστους δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, άλλες συνήθως παρουσιάζουν δεξιά ασυμμετρία (right skewed) σύμφωνα με την βιβλιογραφία.

Διάφορες αναλύσεις υποομάδων (subgroups analyses) θα πραγματοποιηθούν, αναφορικά με το φύλλο, την ηλικία, την εργασιακή κατάσταση κ.τ.λ., και θα υπολογιστούν οι στατιστικές διαφορές τους, ενώ στα πλαίσια της περιγραφικής ανάλυσης θα υπολογιστούν όλα τα κλασικά μέτρα κεντρικής τάσης, διασποράς, κύρτωσης, ασυμμετρίας και η γραφική τους απεικόνιση. Με το είδος των δεδομένων που συλλέχτηκε, θα υπολογιστεί και η σχετική ευθεία παλινδρόμησης, προκειμένου να γίνει προσαρμογή (adjustment) στις μεταβλητές ελέγχου. Οι αναλύσεις αυτές θα αφορούν τόσο το κόστος όσο και το όφελος που θα προκύπτει από την θεραπεία.

Έγινε επίσης υπολογισμός του μέσου κόστους ανά ποιοτικώς-προσαρμοσμένο-έτος ζωής (costper QALY) λαμβάνοντας υπόψη το κόστος διαχείρισης της νόσου μέσα σε ένα έτος, καθώς επίσης και την πιθανότητα ζωής μετρημένη στην εκατοντάβαθμη κλίμακα, και εκτιμώντας περαιτέρω τον σχετικό λόγο τους [84].



# ***ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***



## ***H. ΜΕΘΟΛΟΓΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ***

Στο ειδικό μέρος της παρούσας διατριβής θα παρουσιασθούν όλα τα στοιχεία της πρωτότυπης έρευνας που διεξήχθη κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών ετών και αφορά την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αρχικά, θα παρουσιασθούν τα ερευνητικά ερωτήματα της έρευνας ενώ στη συνέχεια θα παρουσιασθεί το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή των δεδομένων καθώς και ο τρόπος με τον οποίο συλλέχτηκαν τα δεδομένα δηλαδή το πώς επιλέχθηκε και ποιο είναι το δείγμα. Τέλος, θα γίνει πλήρης αναφορά της μεθοδολογίας που εφαρμόστηκε για την ανάλυση των δεδομένων.

## **Θ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ**

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της ποιότητας ζωής ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες. Αναλυτικότερα σκοπός της έρευνας ήταν η αξιολόγηση του βαθμού στον οποίο οι βιολογικοί παράγοντες επιφέρουν σε κάποιο βαθμό ύφεση στην δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Επίσης, μελετήθηκε κατά πόσο οι βιολογικοί παράγοντες επιδρούν στην ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ διερευνήθηκε και η σχέση του κόστους (έμμεσος και άμεσος) με την αποτελεσματικότητα των θεραπειών με στόχο την ανάδειξη εκείνου του παράγοντα που επιφέρει την καλύτερη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας. Έτσι τα ερευνητικά ερωτήματα της εργασίας είναι τα εξής:

- ❖ Επιφέρουν οι βιολογικοί παράγοντες σημαντική ύφεση στην δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ;
- ❖ Υπάρχει κάποιος παράγοντας που να επιφέρει σημαντικότερη ύφεση από τους υπόλοιπους ;
- ❖ Υπάρχει θετική επίδραση από την χρήση βιολογικών παραγόντων στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ;
- ❖ Υπάρχει κάποιος παράγοντας που επιδρά σε σημαντικότερο βαθμό στην ποιότητα ζωής από τους υπόλοιπους ;
- ❖ Υπάρχει κάποιος παράγοντας που επιφέρει καλύτερη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ;

Οι παραπάνω ερευνητικές υποθέσεις μας οδηγούν στον σχηματισμό πέντε ερευνητικών υποθέσεων.

Η πρώτη ερευνητική υπόθεση είναι η εξής:

$H_{a1}$ : Οι βιολογικοί παράγοντες επιφέρουν σημαντική ύφεση στην δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Ουσιαστικά η παραπάνω ερευνητική υπόθεση αναμένουμε να επαληθευτεί. Από την επαλήθευση της υπόθεσης θα είμαστε σε θέση να υποστηρίξουμε ότι η χρήση των βιολογικών παραγόντων βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό την δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η δεύτερη ερευνητική υπόθεση είναι η εξής:

$H_{a2}$ : Δεν υπάρχει κάποιος βιολογικός παράγοντας που θα επιφέρει σημαντικότερη ύφεση στην δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η παραπάνω ερευνητική υπόθεση αναμένουμε να επαληθευτεί. Ουσιαστικά αναμένουμε ότι οι βιολογικοί παράγοντες επιδρούν το ίδιο στην ύφεση της δραστηριότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και δεν διαφέρουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Από την επαλήθευση της υπόθεσης θα είμαστε σε θέση να υποστηρίξουμε ότι ανεξάρτητα από τον βιολογικό παράγοντα ο οποίος χρησιμοποιείται η δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας θα έχει σημαντική ύφεση με την πάροδο του χρόνου.

Η τρίτη ερευνητική υπόθεση είναι η εξής:

$H_{a3}$ : Υπάρχει σημαντική θετική επίδραση από την χρήση βιολογικών παραγόντων στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Από την επαλήθευση της παραπάνω ερευνητικής υπόθεσης θα μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι οι βιολογικοί παράγοντες βελτιώνουν σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η τέταρτη ερευνητική υπόθεση είναι η εξής:

$H_{a4}$ : Δεν υπάρχει κάποιος βιολογικός παράγοντας που θα επιφέρει σημαντικότερη βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Από την επαλήθευση της παραπάνω ερευνητικής υπόθεσης ουσιαστικά αναμένουμε ότι οι βιολογικοί παράγοντες επιδρούν το ίδιο στην βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και δεν διαφέρουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Από την επαλήθευση της υπόθεσης θα είμαστε σε θέση να υποστηρίξουμε ότι ανεξάρτητα από τον βιολογικό παράγοντα ο οποίος χρησιμοποιείται η ποιότητα ζωής των ασθενών θα έχει σημαντική βελτίωση με την πάροδο του χρόνου.

Η τελευταία ερευνητική υπόθεση είναι η εξής:

$H_{a5}$ : Δεν υπάρχει κάποιος βιολογικός παράγοντας που να επιφέρει καλύτερο συνδυασμό κόστους και αποτελεσματικότητας

Από την επαλήθευση της παραπάνω ερευνητικής υπόθεσης θα μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι ανεξάρτητα από τον βιολογικό παράγοντα που επιλέγουμε η σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας δεν θα διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

## ***Θ.1 Ερευνητικά εργαλεία***

Για την διερεύνηση των ερευνητικών ερωτημάτων που παρουσιάστηκαν στην ενότητα 3.1 χρησιμοποιήθηκαν τόσο δείκτες της κλινικής εικόνας των ασθενών όσο και εργαλεία καταγραφής της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επίσης έγινε καταγραφή μια σειράς δημογραφικών, κλινικών και οικονομικών δεικτών των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα.

Αναλυτικότερα για την καταγραφή της κλινικής εικόνας των ασθενών χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης DAS-28 με σκοπό την καταγραφή της κλινικής εικόνας των ασθενών ενώ η λειτουργικότητα τους αξιολογήθηκε με βάση το διεθνώς αναγνωρισμένο εργαλείο HAQ-DI, (Health Assessment Questionnaire). Όσον αφορά τα εργαλεία καταμέτρησης της ποιότητας ζωής χρησιμοποιήθηκε το ευρέως διαδεδομένο ερωτηματολόγιο Euro QoL (EQ-5D). Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες Global Visual Analogue scale (VAS) ο οποίος αξιολογεί την κατάσταση της υγείας των ασθενών και ο δείκτης Global Visual Analogue scale (VAS) ο οποίος αξιολογεί τα επίπεδα πόνου που αισθάνεται ο ασθενής. Τέλος, καταγράφηκαν κάποια δημογραφικά και κοινωνικό/εργασιακά χαρακτηριστικά των ασθενών. Επιπρόσθετα έγινε καταγραφή του άμεσου και έμμεσου κόστους που σχετίζεται με την θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και των επιπτώσεων αυτής.

## ***Θ.2 Ασθενείς και μέθοδοι (Διαδικασία συλλογής δεδομένων και επιλογή δείγματος)***

Συνολικά στην έρευνα συμμετείχαν 150 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε ένας από τους πέντε υπό μελέτη βιολογικούς παράγοντες. Αρχικά, πρέπει να αναφερθούν τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών που τελικά συμμετείχαν στην έρευνα. Τα κριτήρια παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Ουσιαστικά στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς που έλαβαν βιολογικό παράγοντα και μόνο ασθενείς με δείκτη DAS28 μεγαλύτερο ή ίσο του 3.2. Μια τιμή DAS28 μικρότερη 3.2 καταδεικνύει ότι η ασθένεια έχει μικρή δραστηριότητα και ως εκ τούτου ασθενείς με δείκτη μικρότερο από αυτήν την τιμή εξαιρέθηκαν από την έρευνα.



**Πίνακας 1** Κριτήρια εισαγωγής στην έρευνα

<b>Κριτήρια</b>	
1	παρουσίασαν αναποτελεσματικότητα στη θεραπεία με τουλάχιστον ένα DMARDs
2	επρόκειτο να ακολουθήσουν θεραπεία με βιολογικό παράγοντα
3	είχαν συνολικό σκορ στο ερωτηματολόγιο DAS28 μεγαλύτερο ή ίσο του 3.2

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στο διάστημα από την 1<sup>η</sup> Ιανουαρίου του 2013 έως την 31<sup>η</sup> Δεκεμβρίου του 2015 όπου και έγινε καταγραφή των στοιχείων που αναφέρθηκαν στην ενότητα 3.2 σε 150 συνολικά ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που προσήλθαν στο Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο» Βούλας και στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων και ακολούθησαν θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Ο κάθε ασθενής, κατανεμήθηκε με τυχαίο τρόπο σε 1 από τις 5 ομάδες θεραπείας. Οι ομάδες θεραπείας και τα αντίστοιχα στοιχεία που αφορούν την δοσολογία και την συχνότητα λήψης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 2** Θεραπευτικά σχήματα των βιολογικών παραγόντων

<b>Βιολογικός παράγοντας</b>	<b>Δοσολογία</b>	<b>Συχνότητα Λήψης</b>
Abatacept	1	28μέρες
Adalimumab	1	14μέρες
Etanercept	1	7μέρες
Golimumab	1	30μέρες
Certolizumab	1	14μέρες

Το Certolizumab έχει δόση φόρτισης (χορηγούμενο ως 2 υποδόριες ενέσεις των 200mg η κάθε μία) τις εβδομάδες 0, 2 και 4. Μετά την αρχική δόση, η συνιστάμενη δόση συντήρησης του Certolizumab για ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 200 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν και αξιολογήθηκαν για διάρκεια ενός έτους και πιο συγκεκριμένα οι αξιολογήσεις έγιναν στους 6 και στους 12 μήνες από την αρχή έναρξης της θεραπείας. εκτός αν ήταν αναγκαία κάποια επίσκεψη νωρίτερα λόγω

έξαρσης της συμπτωματολογίας. Σε κάθε επίσκεψη έγινε αξιολόγηση των ασθενών όσον αφορά στη δραστηριότητα της νόσου, την εκτίμηση της υγείας, την ποιότητα της ζωής και το κόστος. Επιπλέον καταγράφηκαν στοιχεία σχετικά με την ηλικία, το φύλο και τον ρευματοειδή παράγοντα. Η δραστηριότητα όπως προαναφέρθηκε μετρήθηκε με τον δείκτη *DAS28* (Disease Activity Score), η εκτίμηση της υγείας με τον *HAQ* (Health Assessment Questionnaire) και η ποιότητα ζωής με το *EQ-5D* (*Euro-QoI* Five Dimensions) και με τις κλίμακες VAS για την ένταση του πόνου και την κατάσταση της υγείας των ασθενών.

Το διάγραμμα ροής και ο σχεδιασμός των αξιολογήσεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 2

**Πίνακας 3** Διάγραμμα ροής της μελέτης και σχεδιασμός των αξιολογήσεων (με χυμβολίζεται η μέτρηση ή η αξιολόγηση στην εκάστοτε επίσκεψη)

Φάση της Μελέτης	Διαλογή	Θεραπεία και παρακολούθηση	
		6 μήνες	12 μήνες
Χρονοδιάγραμμα Ασθενή	Ημέρα 0	Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 3
Διαδικασίες	Επίσκεψη 1 Έναρξη της μελέτης		Αήξη της Μελέτης
<b>Καταγραφή Δημογραφικών</b>			
Φύλο	x		
Ηλικία	x		
<b>Καταγραφή στοιχείων σχετιζόμενων της νόσου</b>			
Διάρκεια ασθένειας	x		
Ρευματοειδής παράγοντας (RF)	x		
<b>Θεραπεία</b>			
Χορήγηση αγωγής	x		
<b>Κόστος</b>			
Άμεσο κόστος	x		
Έμμεσο κόστος	x		
<b>Συμπλήρωση ερωτηματολογίων</b>			
DAS28	x	x	x
HAQ	x	x	x
EQ-5D	x	x	x

### ***Θ.3 Μεθοδολογία ανάλυσης***

Για την επαλήθευση των ερευνητικών ερωτημάτων που τέθηκαν στην ενότητα 3.1 έγινε ανάλυση των παρακάτω :

- ❖ Διερεύνηση των μεταβολών στους δείκτες *DAS28*, *EQ-5D*, *HAQ* σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ύστερα από 12 μήνες θεραπείας με τους 5 υπό μελέτη βιολογικούς παράγοντες.
- ❖ Η μελέτη των παραγόντων οι οποίοι συσχετίζονται με τις μεταβολές αυτές και ο έλεγχος για τυχόν ύπαρξη διαφοροποιήσεων στις μεταβολές, μεταξύ των ομάδων ασθενών που ανήκουν στην ίδια γραμμή θεραπείας.
- ❖ Ο υπολογισμός της συσχέτισης μεταξύ των τριών δεικτών αξιολόγησης. Ουσιαστικά μελετήθηκε κατά πόσο η ποιότητα ζωής διαφοροποιείται ανάλογα με τις τιμές του *DAS28* και κατά πόσο υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της γενικής κατάστασης υγείας (*HAQ*) με τα επίπεδα της ποιότητας ζωής.
- ❖ Η μελέτη της διαχρονικής εξέλιξης των ποσοστών ανταπόκρισης στην θεραπεία και των παραγόντων που επηρεάζουν τους δείκτες.
- ❖ Συγκριτική ανάλυση των αποκλίσεων σε κόστος και σε αποτελεσματικότητα μεταξύ των θεραπειών της μελέτης και ο προσδιορισμός της οικονομικότερης και παράλληλα αποτελεσματικότερης θεραπείας.

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSSv20 (Statistical Package for Social Science) και ως ελάχιστο αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε η τιμή  $\alpha=0.05$  που αντιστοιχεί σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%.

Στην συνέχεια δίνονται αναλυτικά οι στατιστικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των ερευνητικών ερωτημάτων.

#### ***Θ.3-1 Αξιολόγηση των μεταβολών στο σκορ των βασικών δεικτών αξιολόγησης***

Για να εκτιμηθούν οι μέσες μεταβολές στους βασικούς δείκτες αξιολόγησης της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measure ANOVA) και ο έλεγχος του Cochran.

Όπως προαναφέραμε, το πρώτο ερευνητικό ερώτημα της παρούσας έρευνας είναι να διαπιστωθεί κατά πόσο η ποιότητα ζωής διαφοροποιείται (βελτιώνεται) με την πάροδο του χρόνου. Εφόσον, έχουμε μετρήσεις των ίδιων ποσοτικών μεταβλητών (μεταβλητές απόκρισης) στους ίδιους ασθενείς σε τρεις διαφορετικές χρονικές περιόδους θα χρησιμοποιήσουμε την ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Repeated measures ANOVA). Ως εξαρτημένη μεταβλητή θεωρήθηκε το σκορ στις επιμέρους ενότητες της ποιότητας ζωής και ως ανεξάρτητη μεταβλητή ο χρόνος. Για να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων πρέπει να πληρούνται δύο βασικές προϋποθέσεις. Η πρώτη προϋπόθεση έχει να κάνει με το ότι τα σφάλματα του μοντέλου πρέπει να ακολουθούν κανονική κατανομή. Για να διαπιστωθεί αν ισχύει ή όχι η συγκεκριμένη προϋπόθεση θα χρησιμοποιηθεί ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov στα σφάλματα που προέκυψαν από το μοντέλο της ANOVA. Εφόσον, η συγκεκριμένη προϋπόθεση απορριφθεί τότε καταφεύγουμε σε χρήση του αντίστοιχου μη παραμετρικού ελέγχου Friedman για πάνω από δύο εξαρτημένα δείγματα. Η δεύτερη προϋπόθεση αφορά την διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής, η οποία πρέπει να είναι ίδια σε κάθε ομάδα. Για να ελέγξουμε την εν λόγω προϋπόθεση χρησιμοποιήθηκε το Mauchly's Test of Sphericity. Αν τα αποτελέσματα του ελέγχου προκύψουν στατιστικά σημαντικά<sup>1</sup> αναπροσαρμόζουμε την p-τιμή του παράγοντα που έχει προκύψει από τον πίνακα ANOVA χρησιμοποιώντας τη διόρθωση των Greenhouse- Geisser. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το χρόνο, για να εξετασθεί μεταξύ ποιων χρονικών στιγμών υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, θα προβούμε σε όλους τους ανά δύο ελέγχους, χρησιμοποιώντας είτε τον έλεγχο t-test για εξαρτημένα δείγματα (paired samplet-test) είτε τον μη παραμετρικό έλεγχο Wilcoxon, και εν συνεχεία θα διορθωθούν οι p-τιμές των ελέγχων χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bonferroni<sup>2</sup>. θεωρώντας ως εξαρτημένη μεταβλητή κάθε φορά την αξιολόγηση που προέκυψε βάση των δεικτών DAS28, HAQ και EQ-5D. Επίσης, σε κάθε περίπτωση θεωρήθηκε ως between-subject παράγοντας η θεραπεία που έλαβαν οι ασθενείς (είδος βιολογικού παράγοντα) ενώ λήφθηκαν υπόψη σαν σταθερές (fixed effect) επιδράσεις τα δημογραφικά

---

<sup>1</sup> Ως στάθμη σημαντικότητας από εδώ και στο εξής θεωρούμε  $\alpha=0.05$

<sup>2</sup> Διόρθωση κατά Bonferroni (Bonferroni' scorcction), σύμφωνα με την οποία εάν κατά την ανάλυση των δεδομένων μιας μελέτης πρόκειται να διεξαχθούν n έλεγχοι, τότε η συνολική τιμή  $\alpha$  (για όλους τους ελέγχους της ανάλυσης) διαιρείται με το συνολικό αριθμό των ελέγχων, που είναι ίσος με n.

χαρακτηριστικά των ασθενών (φύλο, ηλικία κτλ) και άλλοι παράγοντες καταγραφής κατά την αρχική επίσκεψη. Τέλος, λήφθηκαν υπόψη ως τυχαίες επιδράσεις οι χρόνοι από την έναρξη της μελέτης.

Επιπρόσθετα, αξιολογήθηκε η πιθανή διαφοροποίηση μεταξύ της κατηγορίας έκπτωσης λειτουργικότητας με χρήση του μη παραμετρικού ελέγχου Friedman για εξαρτημένα δείγματα. Ουσιαστικά με αυτόν τον τρόπο αξιολογείται η μεταβολή των κατηγοριών έκπτωσης λειτουργικότητας θεωρώντας μια νέα μεταβλητή (Πίνακας 4) η οποία έχει 4 επίπεδα και η οποία αντιμετωπίζεται ως διατακτική μεταβλητή (1=Καλύτερη πρόγνωση, 4=Χειρότερη πρόγνωση).

**Πίνακας 4** Διάκριση μεταξύ διαφορετικών κατηγοριών λειτουργικότητας βάσει σκορ HAQ

<b>Σκορ HAQ</b>	<b>Κατηγορία έκπτωσης λειτουργικότητας</b>
<b><math>0 \leq \text{HAQ} &lt; 0.25</math></b>	<b>Φυσιολογική</b>
<b><math>0.25 \leq \text{HAQ} &lt; 0.5</math></b>	<b>Ήπια</b>
<b><math>0.5 \leq \text{HAQ} &lt; 1</math></b>	<b>Μέτρια</b>
<b><math>\text{HAQ} \geq 1</math></b>	<b>Σημαντική</b>

Πίνακας 5 Διάκριση μεταξύ διαφορετικών κατηγοριών λειτουργικότητας βάσει σκορ HAQ

Κλίμακες EQ5-D	Κατηγορίες	Νέες κατηγορίες
<b>Κινητικότητα</b>	Δεν έχω κανένα πρόβλημα στο περπάτημα	Μη ύπαρξη προβλήματος
	Έχω μερικά προβλήματα στο περπάτημα	Ύπαρξη προβλήματος
	Είμαι καθηλωμένος στο κρεβάτι	
<b>Αυτοεξυπηρέτηση</b>	Δεν έχω κανένα πρόβλημα με την αυτοεξυπηρέτησή μου	Μη ύπαρξη προβλήματος
	Έχω μερικά προβλήματα στο να πλένομαι και να ντύνομαι	Ύπαρξη προβλήματος
	Είμαι ανίκανος να πλυθώ και να ντυθώ	
<b>Συνήθειες δραστηριότητας</b>	Δεν έχω κανένα πρόβλημα στο να εκτελώ συνηθισμένες δραστηριότητες	Μη ύπαρξη προβλήματος
	Έχω μερικά προβλήματα στο να εκτελώ συνηθισμένες δραστηριότητες	Ύπαρξη προβλήματος
	Είμαι ανίκανος να εκτελέσω συνηθισμένες δραστηριότητες	
<b>Πόνος δυσφορία</b>	Δεν έχω καθόλου πόνο	Μη ύπαρξη προβλήματος
	Έχω μέτριο πόνο	Ύπαρξη προβλήματος
	Έχω υπερβολικό πόνο	
<b>Άγχος κατάθλιψη</b>	Δεν έχω άγχος ή θλίψη	Μη ύπαρξη προβλήματος
	Έχω μερικό άγχος ή θλίψη	Ύπαρξη προβλήματος
	Έχω υπερβολικό άγχος ή θλίψη	

Παρόμοια, αξιολογήθηκε βάση του ελέγχου Cochran η διαφοροποίηση μεταξύ των υποκλιμάκων του EQ-5D. Οι υποκλίμακες του EQ5D παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 5. Για την εξυπηρέτηση των σκοπών της εργασίας θεωρήθηκε ότι οι 3 κατηγορίες μπορούν να συγχωνευτούν σε 2. Η πρώτη κατηγορία αφορά την μη ύπαρξη προβλήματος και η δεύτερη κατηγορία αφορά την ύπαρξη μερικών ή σοβαρών προβλημάτων. Για την αξιολόγηση της κατάστασης των ασθενών διαχρονικά ελέγχθηκε αν το ποσοστό των ασθενών με μερικά ή σοβαρά προβλήματα μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά την θεραπευτική αγωγή με βιολογικούς παράγοντες.

Τέλος, για αν ελεγχθεί αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση των δεικτών αξιολόγησης ως προς το είδος της θεραπείας σε κάθε χρονική στιγμή χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης ενός παράγοντας (one-way ANOVA) και ο έλεγχος ανεξαρτησίας  $\chi^2$ .

### **Θ.3-2 Συσχέτιση δεικτών αξιολόγησης**

Για την διερεύνηση του βαθμού συσχέτισης μεταξύ των τριών δεικτών αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson καθώς και ο έλεγχος ανεξαρτησίας  $\chi^2$  (chi-square independency test). Αναλυτικότερα, ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθεί κατά πόσο υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των τιμών των τριών δεικτών αξιολόγησης ενώ ο έλεγχος ανεξαρτησίας  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθεί κατά πόσο υπάρχει στατιστικά σημαντική εξάρτηση μεταξύ των κατηγοριών των τριών δεικτών.

### **Θ.3-3 Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία**

Η ανταπόκριση των ασθενών βάσει των κριτηρίων *EULAR* διακρίνεται σε 3 κατηγορίες, αναλόγως της μεταβολής του σκορ του *DAS28* και της τιμής του κατά την χρονική στιγμή αξιολόγησης (Anke et. al, 1998). Λεπτομέρειες σχετικά με τα κριτήρια κατηγοριοποίησης φαίνονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Ανταπόκριση στη θεραπεία βάσει κριτηρίων *EULAR*.

<b>Μείωση του DAS28 (<math>\Delta[DAS28]</math>)</b>			
<b>DAS28 σκορ</b>	<b><math>1.2 &lt; \Delta[DAS28]</math></b>	<b><math>0.6 &lt; \Delta[DAS28] \leq 1.2</math></b>	<b><math>\Delta[DAS28] \leq 0.6</math></b>
<b><math>DAS28 \leq 3.2</math></b>	Καλή	Μέτρια	Καμία
<b><math>3.2 &lt; DAS28 \leq 5.1</math></b>	Μέτρια	Μέτρια	Καμία
<b><math>DAS28 &gt; 5.1</math></b>	Μέτρια	Καμία	Καμία

Η σχέση μεταξύ του είδους θεραπείας και του ποσοστού των ασθενών που βρίσκονται σε κάθε κατηγορία ανταπόκρισης, αξιολογήθηκε για κάθε επίσκεψη, μέσω ενός υποδείγματος διατακτικής παλινδρόμησης (multinomial ordinal regression). Ως εξαρτημένη μεταβλητή θεωρήθηκε η ανταπόκριση στη θεραπεία όπως αυτή προκύπτει από τον Πίνακα 6 (1=Καμία βελτίωση, 2=Μέτρια, 3=Καλή) και ως ανεξάρτητη μεταβλητή θεωρήθηκε το είδος θεραπείας. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε μόνο για τα δεδομένα της τελικής καταγραφής (12 μήνες).

Παρόμοια, η ανάλυση σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα ανταπόκρισης πραγματοποιήθηκε μέσω της προσαρμογής ενός υποδείγματος διατακτικής παλινδρόμησης (multinomial ordinal regression) για να εξετάσουμε την πιθανότητα κάποιος παράγοντας να επιδρά στην βελτίωση της εικόνας του ασθενούς. Σε αυτήν την περίπτωση σαν εξαρτημένη μεταβλητή θεωρήθηκε η διατεταγμένη κατηγορική μεταβλητή «ανταπόκριση». Οι συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών κατηγοριών και ομάδων έγινε χρησιμοποιώντας τον λόγο σχετικών πιθανοτήτων OR (Odds ratio) που προέκυψε από την διατακτική παλινδρόμηση.

### ***Θ.3-4 Αξιολόγηση του ιατρικού κόστους και εκτίμηση της πιο οικονομικής αλλά παράλληλα αποτελεσματικής θεραπείας***

Τέλος, κάνοντας αντιπαραβολή μεταξύ των στοιχείων για την αποτελεσματικότητα και στοιχείων σχετικά με το άμεσο ιατρικό κόστος που συνεπάγεται η λήψη κάθε αγωγής, θα επιχειρηθεί να γίνει εκτίμηση της θεραπείας που βελτιστοποιεί τη συνολική κοινωνική ωφέλεια. Η *αποτελεσματικότητα* της εκάστοτε αγωγής, θα αξιολογηθεί βάσει της μέσης ποσοστιαίας μείωσης (σε 95% διάστημα εμπιστοσύνης) που προκαλεί στον δείκτη *DAS28* ύστερα από 12 μήνες θεραπείας συγκριτικά με τις υπόλοιπες θεραπείες. Το *άμεσο ιατρικό κόστος* θα υπολογιστεί σαν την ποσοστιαία μεταβολή στο χρηματικό κόστος που συνεπάγεται η λήψη της κάθε αγωγής έναντι κάποιας άλλης. Το χρηματικό κόστος περιλαμβάνει το φαρμακευτικό κόστος και το κόστος νοσηλείας. Τα τελικά συμπεράσματα θα προκύψουν μέσω ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness analysis).



## ***I. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ***

Στο παρόν κεφάλαιο θα παρουσιασθούν αναλυτικά τα αποτελέσματα της έρευνας όπως αυτά προέκυψαν από την επεξεργασία και την ανάλυση των δεδομένων. Αρχικά δίνονται τα περιγραφικά αποτελέσματα του δείγματος και στην συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που αφορούν τα ερευνητικά ερωτήματα της ενότητας 3.1.

### ***I.1 Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος***

Συνολικά στην έρευνα συμμετείχαν 150 άτομα εκ των οποίων 30 έλαβαν θεραπεία με Abatacept, 30 έλαβαν θεραπεία με Adalimumab, 30 έλαβαν θεραπεία με Etanercept, 30 έλαβαν θεραπεία με Golimumab και 30 έλαβαν θεραπεία με Certolizumab

Στον Πίνακα 1 δίνονται τα στοιχεία που αφορούν τα κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος από όπου και προκύπτει ότι από τους 150 ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα οι 90 (60%) ήταν γυναίκες και οι 60 (40%) ήταν άντρες. Όσον αφορά την εργασιακή κατάσταση των ασθενών παρατηρούμε ότι ένα σημαντικό ποσοστό εξ αυτών εργάζεται (n=106, 70.7%). Αναλυτικότερα το 38.7% (n=58) εργάζεται με μορφή μερικής απασχόλησης και το 32% (n=48) εργάζεται σε καθεστώς πλήρους απασχόλησης. Επίσης, ένα ποσοστό της τάξης του 19.3% (n=29) δήλωσε ότι είναι ανίκανο για εργασία λόγω της κατάστασης του. Επιπρόσθετα, παρατηρούμε ότι τα ποσοστά της εργασιακής κατάστασης δεν διαφοροποιούνται μεταξύ αντρών και γυναικών. Επιπλέον, προκύπτει ότι το 78% (n=117) των ασθενών ήταν έγγαμοι ενώ το 62% (n=93) δήλωσε ότι δεν έχει καπνίσει ποτέ. Τέλος, το 27.3% (n=41) δήλωσε ότι εξακολουθεί να καπνίζει ακόμη και σήμερα.

Πίνακας 7 Κοινωνικό-δημογραφικά στοιχεία

	Σύνολο		Άντρες		Γυναίκες	
	%	n	%	n	%	n
<b>Φύλο</b>						
Άντρες	40	60	-	-	-	-
Γυναίκες	60	90	-	-	-	-
<b>Εργασιακή κατάσταση</b>						
Πλήρης απασχόληση	32	48	33.3	20	31.1	28
Μερική απασχόληση	38.7	58	38.3	23	38.9	35
Εποχική απασχόληση	10	15	13.3	8	7.8	7
Μη ικανός για εργασία	19.3	29	15	9	22.2	20
<b>Κάπνισμα</b>						
Ποτέ	62	93	66.7	40	64.4	58
Πρώην καπνιστής	10.7	16	13.3	8	6.7	6
Καπνιστής	27.3	41	20	12	28.9	26
<b>Οικογενειακή κατάσταση</b>						
Έγγαμος	78	117	78.2	47	82.2	74
Συμβίωση	2.7	4	3.3	2	3.3	3
Άγαμος	6	9	8.3	5	4.4	4
Διαζευγμένος	4	6	3.3	2	3.3	3
Άλλο	9.3	14	6.7	4	6.7	6
<b>Θεραπεία</b>						
Abatacept	20,0	30	20,0	12	20,0	18
Adalimumab	20,0	30	20,0	12	20,0	18
Etanercept	20,0	30	20,0	12	20,0	18
Golimumab	20,0	30	20,0	12	20,0	18
Certolizumab	20,0	30	20,0	12	20,0	18

Στον Πίνακα 8 δίνονται τα κοινωνικό-δημογραφικά στοιχεία του δείγματος σε κάθε μια από τις θεραπευτικές ομάδες. Από την ανάλυση των δεδομένων δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών κάθε ομάδας ( $p>0.05$  σε όλες τις περιπτώσεις).

**Πίνακας 8** Κοινωνικό-δημογραφικά στοιχεία των ασθενών κατά την επίσκεψη ένταξης, για κάθε μία από τις ομάδες θεραπείας και έλεγχος της μεταξύ τους ανομοιογένειας.

	Θεραπείες										<i>p-value</i>
	Golimumab (n=30)		Etanercept (n=30)		Adalimumab (n=30)		Cimzia Certolizumab (n=30)		Abatacept (n=30)		
<b>Φύλο, n (%)</b>											
Ανδρας	12	20%	12	20%	12	20%	12	20%	12	20%	0.999 <sup>a</sup>
Γυναίκα	18	20%	18	20%	18	20%	18	20%	18	20%	
<b>Ηλικία, (έτη)</b>											
Μέση τιμή ± SD <sup>3</sup> , (ελάχιστη-μέγιστη ηλικία)	59.02± 10.1 (30-76)		58.4 ± 9.5 (42-82)		62.5 ± 8.1 (30-79)		59.6 ± 10.6 (26-72)		63.5 ± 10.1 (43-74)		0.217 <sup>b</sup>
<b>Διάρκεια ασθένειας, (έτη)</b>											
Μέση τιμή ± SD, (ελάχ.-μέγ.)	10.9 ± 7.4 (3-32)		9.4 ± 7.7 (3-23)		13.4 ± 8.7 (2-35)		14.5 ± 6.9 (8-32)		13.9 ± 6.6 (2-28)		0.227 <sup>b</sup>
<b>Εργασιακή σχέση</b>											
Πλήρης απασχόληση	10	33.3%	9	30%	9	30%	8	26.7%	12	40%	0.127 <sup>b</sup>
Μερική απασχόληση	11	36.7%	12	40%	12	40%	14	46.7%	9	30%	
Εποχική απασχόληση	3	13.3%	2	6.7%	4	13.3%	4	13.3%	1	3.3%	
Μη ικανός	5	16.7%	7	23.3%	5	16.7%	4	13.3%	8	26.7%	
<b>Κάπνισμα</b>											
Ποτέ	21	70%	17	56.7%	20	66.7%	19	63.4%	16	53.3%	0.097 <sup>a</sup>
Πρώην καπνιστής	3	10%	4	13.3%	3	10%	4	13.3%	2	6.7%	
Καπνιστής	6	20%	9	30%	7	23.3%	7	23.3%	12	40%	

<sup>a</sup>Έλεγχος ανεξαρτησίας  $\chi^2$

<sup>b</sup> Ανάλυση διακύμανσης (one-way ANOVA)

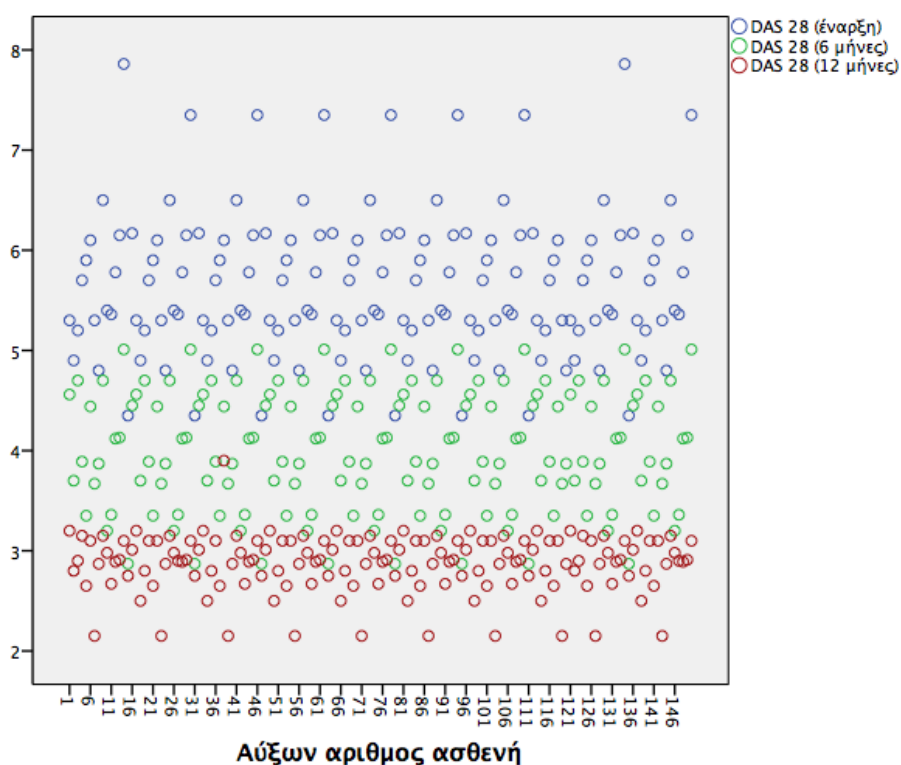
<sup>3</sup>SD=Τυπική απόκλιση

## 1.2 Δείκτες αξιολόγησης

Στις επόμενες τρεις ενότητες δίνονται τα περιγραφικά αποτελέσματα των δεικτών αξιολόγησης (DAS28, HAQ και EA-5D) καθώς και τα αποτελέσματα που αφορούν την διαφοροποίηση των δεικτών ανάλογα με την χρονική στιγμή και ανάλογα με την θεραπευτική ομάδα.

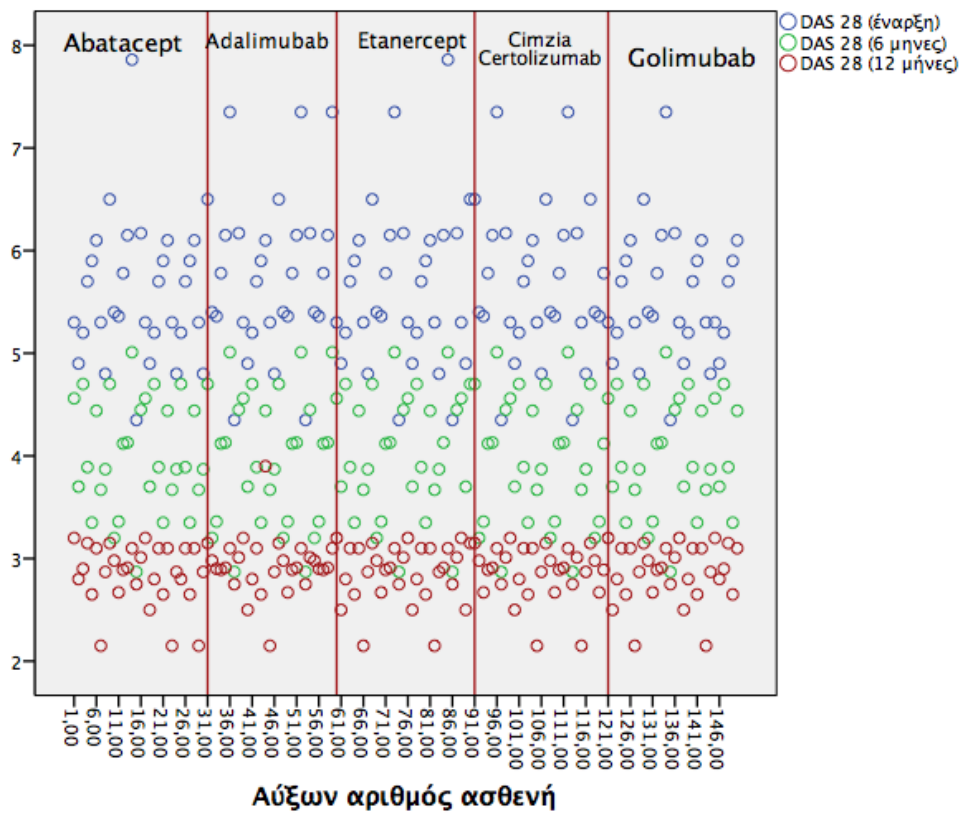
### 1.2-1 Δείκτης αξιολόγησης της νόσου (DAS28)

Η αξιολόγηση των μεταβολών στην δραστηριότητα της νόσου πραγματοποιήθηκε μέσω της ανάλυσης της μεταβλητότητας στο σκορ του ερωτηματολογίου DAS28 κατά τη διάρκεια του χρόνου. Αρχικά στο Σχήμα 1 δίνεται η διαγραμματική απεικόνιση για τον δείκτη αξιολόγησης της νόσου για κάθε έναν από τους ασθενείς και στις τρεις χρονικές περιόδους μέτρησης του. Από το διάγραμμα είναι εμφανές ότι με την πάροδο του χρόνου επιτυγχάνεται σημαντική μείωση του δείκτη. Αυτό αποτελεί μια πρώτη ένδειξη ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση στην κατάσταση της υγείας τους καθώς χαμηλότερες τιμές του δείκτη υποδεικνύουν καλύτερο έλεγχο της νόσου.



Σχήμα 1 Διαγραμματική απεικόνιση για τον δείκτη DAS28 σε κάθε χρονική στιγμή για κάθε άτομο

Επιπρόσθετα, στο Σχήμα 2 δίνεται η διαγραμματική απεικόνιση για τον δείκτη αξιολόγησης της νόσου για κάθε έναν από τους ασθενείς και στις τρεις χρονικές περιόδους μέτρησης του ανάλογα με τον βιολογικό παράγοντα που χορηγήθηκε. Από το διάγραμμα είναι εμφανές ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων/θεραπειών αλλά υπάρχει σημαντική διαφορά εντός των ομάδων. Αυτό αποτελεί μια ένδειξη ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση στην κατάσταση της υγείας καθώς ο δείκτης DAS 28 φαίνεται να περιορίζεται σε σημαντικό βαθμό ανεξάρτητα από τον βιολογικό παράγοντα που χορηγήθηκε.



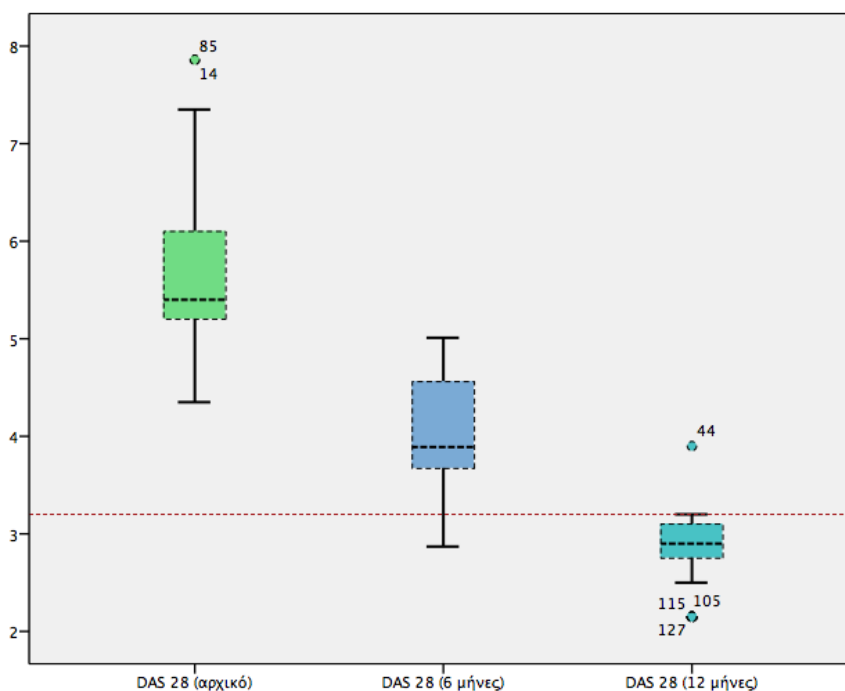
Σχήμα 2 Διαγραμματική απεικόνιση για τον δείκτη DAS28 σε κάθε χρονική στιγμή για κάθε άτομο και για κάθε θεραπευτική ομάδα

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται αναλυτικά τα στοιχεία για την μεταβολή του δείκτη DAS28 ανάλογα με την χρονική περίοδο σε κάθε θεραπευτική ομάδα.

**Πίνακας 9** Μεταβολή του δείκτη DAS28 ως προς κάθε θεραπευτική ομάδα

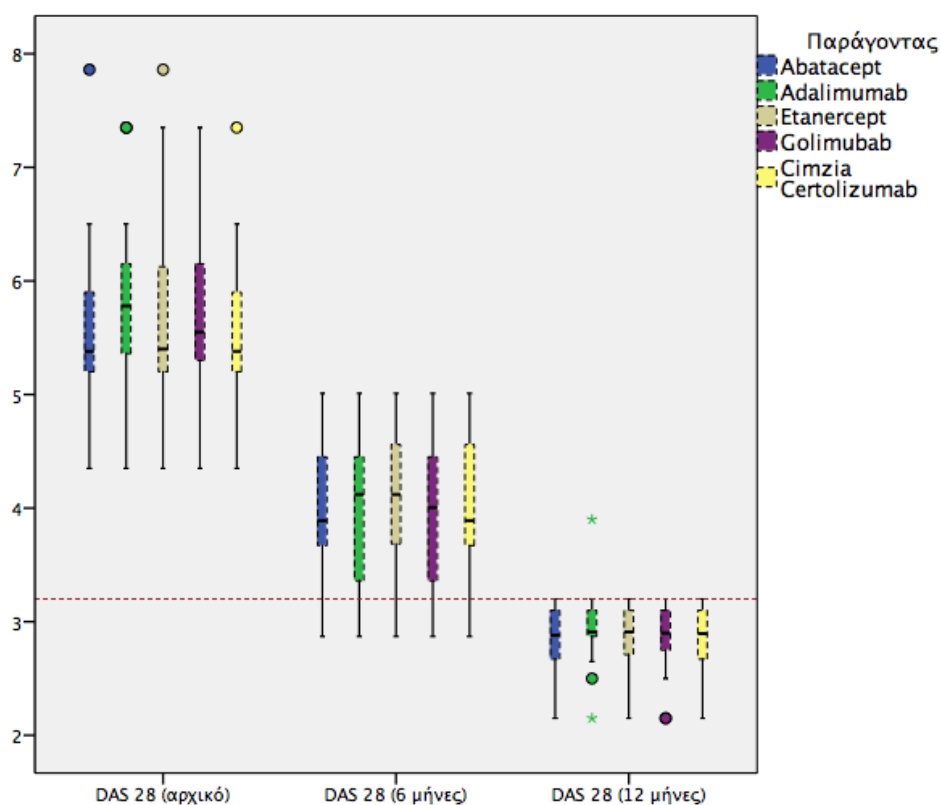
		Θεραπεία				
		Abatacept	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Certolizumab
DAS28	Χρόνος (σε μήνες)	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)				
		0	5.582 (0.718)	5.851 (0.854)	5.561 (0.653)	5.722 (0.776)
	6	4.001 (0.566)	3.994 (0.652)	4.008 (0.566)	3.994 (0.651)	4.009 (0.561)
	12	2.861 (0.291)	2.956 (0.267)	2.855 (0.304)	2.953 (0.358)	2.888 (0.257)

Στο Σχήμα 3 παρουσιάζεται το θηκόγραμμα του δείκτη DAS28 για κάθε χρονική στιγμή ανεξαρτήτως θεραπευτικής ομάδας. Από το θηκόγραμμα παρατηρούμε ότι μετά το πέρας των 12 μηνών οι ασθενείς είχαν σαφή βελτίωση της κατάστασης της υγείας τους καθώς σχεδόν όλοι είχαν δείκτη DAS28 μικρότερο από την κρίσιμη τιμή 3.2.



**Σχήμα 3** Θηκόγραμμα για τον δείκτη DAS28 σε κάθε χρονική στιγμή (κόκκινη διαχωριστική γραμμή αντιπροσωπεύει την τιμή DAS28=3.2)

Στο Σχήμα 4 παρουσιάζεται το θηκόγραμμα του δείκτη DAS28 για κάθε χρονική στιγμή ως προς κάθε θεραπευτική ομάδα. Από το θηκόγραμμα παρατηρούμε ότι μετά το πέρας των 12 μηνών οι ασθενείς σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες είχαν σαφή βελτίωση της κατάστασης της υγείας τους καθώς σχεδόν όλοι και σε κάθε θεραπευτική ομάδα είχαν δείκτη DAS28 μικρότερο από την κρίσιμη τιμή 3.2.



**Σχήμα 4** Θηκόγραμμα για τον δείκτη DAS28 σε κάθε χρονική στιγμή και για κάθε θεραπευτική ομάδα

Στην συνέχεια και με σκοπό να επιβεβαιωθούν οι αρχικές ενδείξεις ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη DAS28 με την πάροδο του χρόνου ανεξαρτήτως θεραπευτικής ομάδας χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων θεωρώντας την θεραπευτική ομάδα ως between-subject παράγοντα.

Αρχικά, από τον έλεγχο Mauchly's Test of Sphericity προέκυψε ότι η υπόθεση περί ισότητα των διακυμάνσεων στις τρεις χρονικές περιόδους απορρίπτεται ( $W=.918$ ,  $\chi^2(2)=12.356$ ,  $p<.05$ ) και για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση του Greenhouse. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακύμανσης δίνονται στον Πίνακα 10

και στον Πίνακα 11. Αρχικά, από την διόρθωση του Greenhouse προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του δείκτη DAS28 μεταξύ των τριών περιόδων ( $F(2,290)=289.9$ ,  $\eta^2=0.923$ ,  $p<.05$ ) ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της θεραπευτικής ομάδας με την χρονική στιγμή ( $F(8,290)=0.573$ ,  $\eta^2=0.016$ ,  $p>.05$ ). Επίσης, προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των πέντε βιολογικών παραγόντων ( $F(4,145)=0.192$ ,  $\eta^2=0.005$ ,  $p>.05$ ). Από τα αποτελέσματα μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη αξιολόγησης DAS28 με την πάροδο του χρόνου ενώ οι βιολογικοί παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους. Ουσιαστικά μπορούμε να πούμε ότι ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση του δείκτη DAS28 και μάλιστα μετά από 12 μήνες αυτός σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ήταν μικρότερος του 3.2.

**Πίνακας 10** Ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων με τρήσεων

Επίδραση	MS	df	F	Greenhouse-Geidder	$\eta^2$
Χρόνος	289.9	2	1727.3	<0.05	0.923
Χρόνος*Θεραπεία	0.096	8	0.573	0.800	0.016
Σφάλμα	0.168	290			

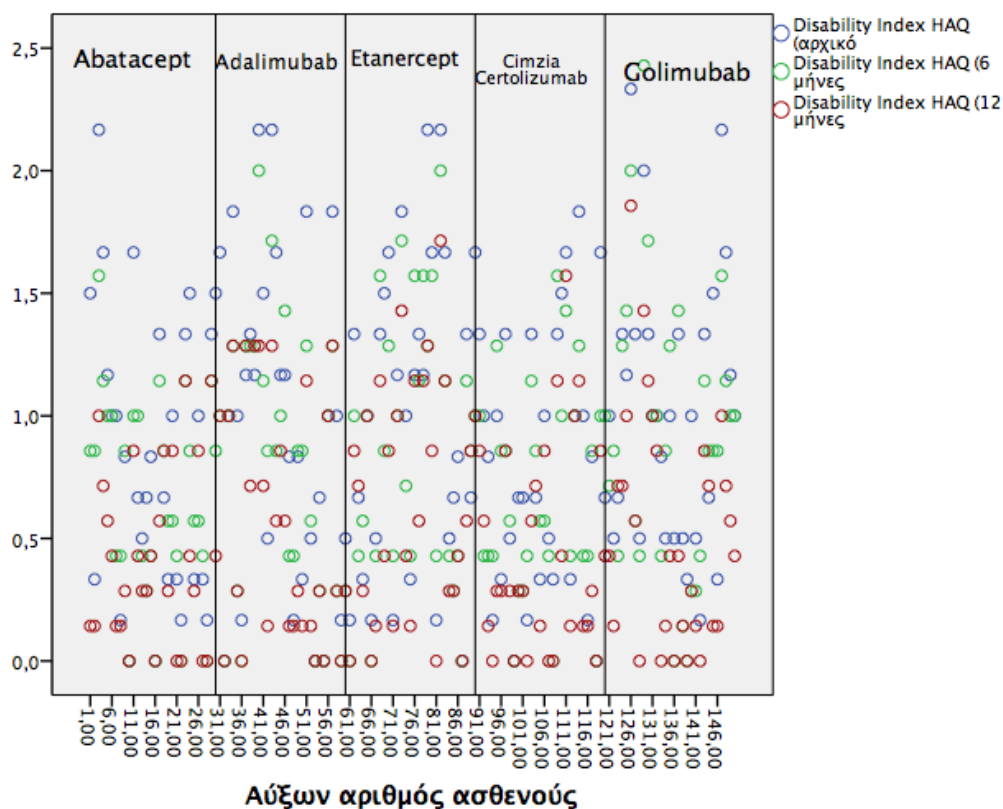
**Πίνακας 11** Ανάλυση διακύμανσης μεταξύ των θεραπειών

Επίδραση	MS	df	F	p	$\eta^2$
Θεραπεία	0.118	4	0.192	0.942	0.005
Σφάλμα	0.617	145			



## 1.2-2 Δείκτης αξιολόγησης της υγείας των ασθενών (HAQ)

Η αξιολόγηση των μεταβολών της υγείας των ασθενών πραγματοποιήθηκε μέσω της ανάλυσης της μεταβλητότητας στο σκορ του ερωτηματολογίου HAQ κατά τη διάρκεια του χρόνου. Αρχικά στο Σχήμα 5 δίνεται η διαγραμματική απεικόνιση για τον δείκτη αξιολόγησης της νόσου για κάθε έναν από τους ασθενείς και στις τρεις χρονικές περιόδους μέτρησης του. Από το διάγραμμα είναι εμφανές ότι με την πάροδο του χρόνου επιτυγχάνεται σημαντική μείωση του δείκτη HAQ. Αυτό αποτελεί μια πρώτη ένδειξη ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση στην κατάσταση της υγείας τους καθώς χαμηλότερες τιμές του δείκτη υποδεικνύουν καλύτερη κατάσταση υγείας.



Σχήμα 5 Διαγραμματική απεικόνιση για τον δείκτη HAQ σε κάθε χρονική στιγμή για κάθε άτομο και για κάθε θεραπευτική ομάδα

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται αναλυτικά τα στοιχεία για την μεταβολή του δείκτη HAQ ανάλογα με την χρονική περίοδο σε κάθε θεραπευτική ομάδα.

Πίνακας 12 Μεταβολή του δείκτη HAQως προς κάθε θεραπευτική ομάδα

		Θεραπεία				
		Abatacept	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Certolizumab
Χρόνος (σε μήνες)	HAQ	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)				
		0	0.85 (0.58)	0.99 (0.66)	0.99 (0.63)	0.81 (0.53)
6		0.68 (0.40)	0.82 (0.56)	0.86 (0.55)	0.70 (0.42)	0.81 (0.58)
12		0.42 (0.36)	0.59 (0.50)	0.65 (0.48)	0.45 (0.42)	0.51 (0.47)

Στην συνέχεια και με σκοπό να επιβεβαιωθούν οι αρχικές ενδείξεις ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη HAQ με την πάροδο του χρόνου ανεξαρτήτως θεραπευτικής ομάδας χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων θεωρώντας την θεραπευτική ομάδα ως between-subject παράγοντα.

Αρχικά, από τον έλεγχο Mauchly's Test of Sphericity προέκυψε ότι η υπόθεση περί ισότητα των διακυμάνσεων στις τρεις χρονικές περιόδους απορρίπτεται ( $W=.945$ ,  $\chi^2(2)=8.160$ ,  $p<.05$ ) και για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση του Greenhouse. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακύμανσης δίνονται στον Πίνακα 13 και στον Πίνακα 14. Αρχικά, από την διόρθωση του Greenhouse προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του δείκτη HAQ μεταξύ των τριών περιόδων ( $F(2,290)=120.2$ ,  $\eta^2=0.453$ ,  $p<.05$ ) ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της θεραπευτικής ομάδας με την χρονική στιγμή ( $F(8,290)=0.860$ ,  $\eta^2=0.023$ ,  $p>.05$ ). Επίσης, προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των πέντε βιολογικών παραγόντων ( $F(4,145)=1.123$ ,  $\eta^2=0.030$ ,  $p>.05$ ). Από τα αποτελέσματα μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη αξιολόγησης HAQ με την πάροδο του χρόνου ενώ οι

βιολογικοί παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους. Ουσιαστικά μπορούμε να πούμε ότι ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση του δείκτη HAQ και οπότε μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι η θεραπευτική παρέμβαση βελτίωσε την κατάσταση της υγείας τους σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

**Πίνακας 13** Ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Επίδραση	MS	df	F	Greenhouse-Geidder	$\eta^2$
Χρόνος	6.315	2	120.2	<0.05	0.453
Χρόνος*Θεραπεία	0.045	8	0.860	0.551	0.023
Σφάλμα	0.053	290			

**Πίνακας 14** Ανάλυση διακύμανσης μεταξύ των θεραπειών

Επίδραση	MS	df	F	p	$\eta^2$
Θεραπεία	0.786	4	1.123	0.348	0.030
Σφάλμα	0.700	145			

Τέλος, διερευνήθηκε η διαφοροποίηση στις κατηγορίες της κατάστασης υγείας των ασθενών όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον δείκτη HAQ. Από τον Πίνακα 15 προκύπτει ότι ανεξαρτήτως θεραπευτικής ομάδας παρατηρείται ότι το ποσοστό των ασθενών που βρίσκονται στην σημαντική κατηγορία (χειρότερη πρόγνωση) μειώνεται σε μεγάλο βαθμό με την πάροδο του χρόνου. Ενδεικτικά μπορούμε να αναφέρουμε ότι το ποσοστό ασθενών που βρίσκονταν στην σημαντική κατηγορία στην αρχή της έρευνας ήταν στο 50% (n=75) και στο τέλος της εργασίας μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπευτικής αγωγής το ποσοστό έπεσε στο 5% (n=5). Επίσης, μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπευτικής αγωγής το ποσοστό ασθενών που ήταν στην φυσιολογική κατηγορία ήταν 23% (n=35) ενώ κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής ως φυσιολογικοί κρίθηκαν μόνο το 1% (n=2) των ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούμε και για κάθε θεραπευτική ομάδα ξεχωριστά.

Στην συνέχεια ελέγχουμε κατά πόσο οι παρατηρούμενες διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές. Προέκυψε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση των ποσοστών με την πάροδο του χρόνου ( $p < 0.05$ ) και οπότε μπορούμε να πούμε ότι η θεραπευτική αγωγή επέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση της κατάστασης υγείας των ασθενών ενώ προέκυψε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην βελτίωση της κατάστασης υγείας ως προς τον βιολογικό παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε ( $p > 0.05$ ). Δηλαδή μπορούμε να πούμε ότι και οι 5 βιολογικοί παράγοντες είχαν ισοδύναμα αποτελέσματα στην βελτίωση της κατάστασης υγείας.

**Πίνακας 15** Μεταβολή της κατηγορίας του HAQ ανάλογα με την θεραπεία και τον χρόνο

Θεραπεία		Αρχικό				6 μήνες				12 μήνες			
		Φυσιολογική	Ήπια	Μέτρια	Σημαντική	Φυσιολογική	Ήπια	Μέτρια	Σημαντική	Φυσιολογική	Ήπια	Μέτρια	Σημαντική
<b>Abatacept</b>	N	0	2	10	18	1	7	15	7	5	16	7	2
	%	0	6,7	33,3	60,0	3,3	23,3	50,0	23,3	16,7	53,3	23,3	6,7
<b>Adalimumab</b>	N	0	3	12	15	3	9	15	3	7	18	5	0
	%	0	10,0	40,0	50,0	10,0	30,0	50,0	10,0	23,3	60,0	16,7	0,0
<b>Etanercept</b>	N	1	5	9	15	4	11	10	5	6	17	4	3
	%	3	16,7	30,0	50,0	13,3	36,7	33,3	16,7	20,0	56,7	13,3	10,0
<b>Golimubab</b>	N	0	6	12	12	6	8	10	6	8	16	5	1
	%	0	20,0	40,0	40,0	20,0	26,7	33,3	20,0	26,7	53,3	16,7	3,3
<b>Cimzia</b> <b>Certolizumab</b>	N	1	4	10	15	5	10	11	4	9	17	3	1
	%	3	13,3	33,3	50,0	16,7	33,3	36,7	13,3	30,0	56,7	10,0	3,3
<b>Σύνολο</b>	N	2	20	53	75	19	45	61	25	35	84	24	7
	%	1	13	35	50	13	30	41	17	23	56	16	5

### 1.2-3 Δείκτης αξιολόγησης της ποιότητας ζωής των ασθενών (EQ-5D)

Στην επόμενη ενότητα δίνονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τα δεδομένα του εργαλείου EQ-5D. Μέσω αυτών των αποτελεσμάτων διερευνήθηκε κατά πόσο η θεραπευτική παρέμβαση είχε σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Αρχικά στον Πίνακα 16 δίνονται τα αποτελέσματα που αφορούν τις διαστάσεις του EQ-5D και τα αποτελέσματα του ελέγχου Cochran. Από την ανάλυση προέκυψε ότι με την πάροδο του χρόνου υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της εμφάνισης προβλημάτων κινητικότητας ( $p < 0.05$ ), αυτοεξυπηρέτησης ( $p < 0.05$ ) και συνήθων δραστηριοτήτων ( $p < 0.05$ ). Επιπρόσθετα, προέκυψε ότι με την πάροδο του χρόνου η θεραπευτική αγωγή μείωσε τα φαινόμενα πόνου και δυσφορίας ( $p < 0.05$ ) καθώς και την εμφάνιση κατάθλιψης ή άγχους ( $p < 0.05$ ).

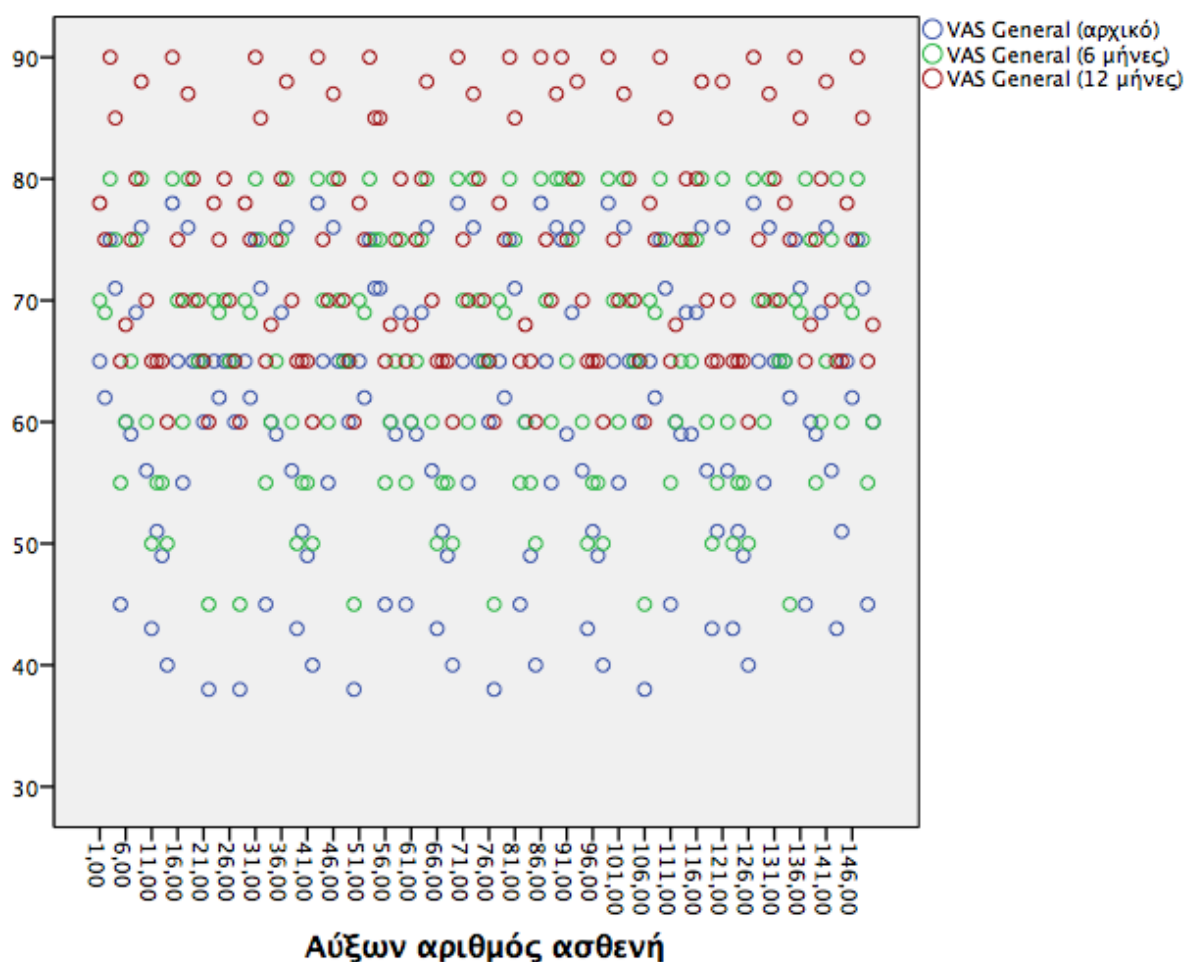
Πίνακας 16 Διαστάσεις του EQ-5D

Διαστάσεις EQ-5D		Χρονική περίοδος			p <sup>4</sup>
		0	6	12	
Κινητικότητα	Χωρίς πρόβλημα %	5,8	13,3	58,3	0.000*
	Πρόβλημα %	94,2	86,7	41,7	
Αυτοεξυπηρέτηση	Χωρίς πρόβλημα %	7,5	16,7	57,5	0.000*
	Πρόβλημα %	92,5	83,3	42,5	
Συνήθειες δραστηριοτήτες	Χωρίς πρόβλημα %	6,7	16,7	48,3	0.000*
	Πρόβλημα %	93,4	83,4	51,7	
Πόνος/Δυσφορία	Χωρίς πρόβλημα %	9,2	16,7	57,5	0.000*
	Πρόβλημα %	90,8	83,3	42,5	
Άγχος/Κατάθλιψη	Χωρίς πρόβλημα %	5,8	15,0	54,2	0.000*
	Πρόβλημα %	94,2	85,0	45,8	

<sup>4</sup> Cochran's test for EQ-5D Dimensions

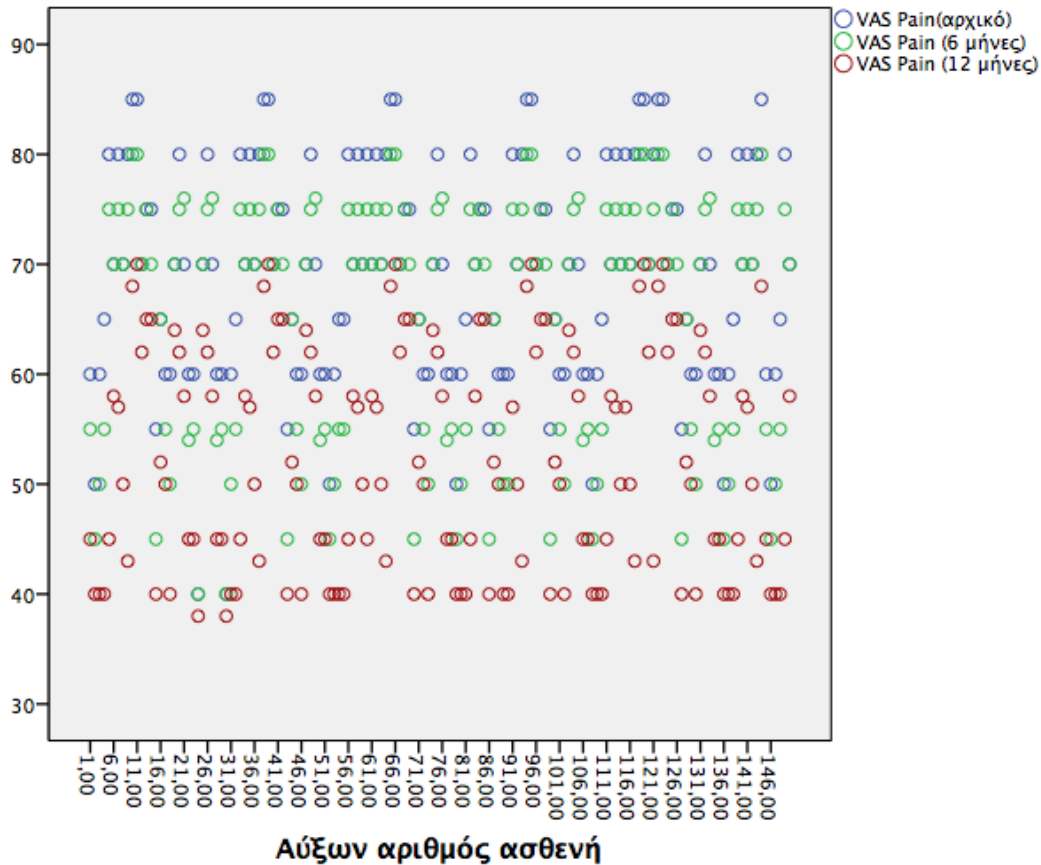
Η αξιολόγηση των μεταβολών της ποιότητας ζωής των ασθενών μπορεί επιπρόσθετα να πραγματοποιηθεί μέσω της ανάλυσης της μεταβλητότητας των σκορ του ερωτηματολογίου EQ-5D κατά τη διάρκεια του χρόνου. Αρχικά στο Σχήμα 6 δίνεται η διαγραμματική απεικόνιση για τον δείκτη αξιολόγησης της νόσου για κάθε έναν από τους ασθενείς και στις τρεις χρονικές περιόδους μέτρησης του.

Από το Σχήμα 6 είναι εμφανές ότι με την πάροδο του χρόνου επιτυγχάνεται σημαντική αύξηση του δείκτη VASGENERAL. Αυτό αποτελεί μια πρώτη ένδειξη ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση της εκτιμώμενης ποιότητας ζωής.



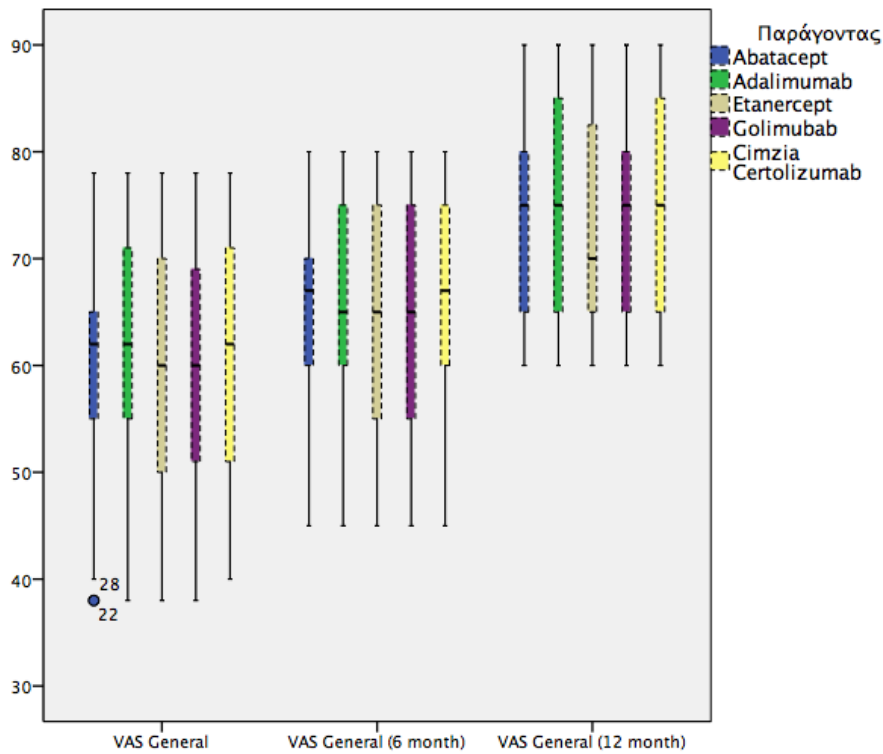
**Σχήμα 6** Διαγραμματική απεικόνιση για τον δείκτη VASGENERAL σε κάθε χρονική στιγμή για κάθε άτομο

Από το Σχήμα 7 έχουμε μια ένδειξη ότι με την πάροδο του χρόνου επιτυγχάνεται σημαντική μείωση του δείκτη VASPAIN. Αυτό αποτελεί μια πρώτη ένδειξη ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση του πόνου που αισθάνονταν λόγω της κατάστασης τους.



**Σχήμα 7** Διαγραμματική απεικόνιση για τον δείκτη VASPAIN σε κάθε χρονική στιγμή για κάθε άτομο

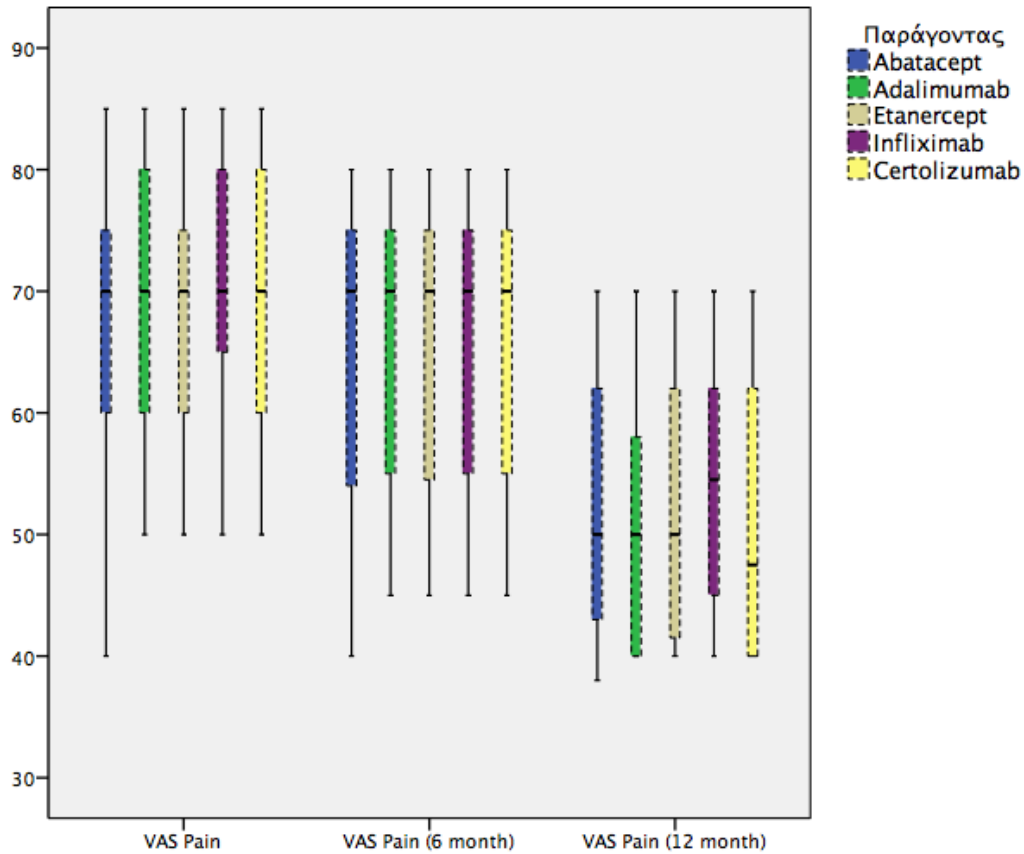
Στο Σχήμα 8 παρουσιάζεται το θηκόγραμμα του δείκτη VASGENERAL για κάθε χρονική στιγμή ως προς κάθε θεραπευτική ομάδα. Από το θηκόγραμμα παρατηρούμε ότι μετά το πέρας των 12 μηνών οι ασθενείς σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες είχαν σαφή βελτίωση της ποιότητας ζωής τους ενώ δεν φαίνεται να έχουμε κάποια σημαντική ένδειξη για διαφορές μεταξύ των βιολογικών παραγόντων.



**Σχήμα 8** Θηκόγραμμα για τον δείκτη VASGENERAL σε κάθε χρονική στιγμή και για κάθε θεραπευτική ομάδα



Στο Σχήμα 9 παρουσιάζεται το θηκόγραμμα του δείκτη VAS PAIN για κάθε χρονική στιγμή ως προς κάθε θεραπευτική ομάδα. Από το θηκόγραμμα παρατηρούμε ότι μετά το πέρας των 12 μηνών οι ασθενείς σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες είχαν σαφή βελτίωση της κλίμακας του πόνου τους ενώ δεν φαίνεται να έχουμε κάποια σημαντική ένδειξη για διαφορές μεταξύ των βιολογικών παραγόντων.



**Σχήμα 9** Θηκόγραμμα για τον δείκτη VAS PAIN σε κάθε χρονική στιγμή και για κάθε θεραπευτική ομάδα

Στον Πίνακα 17 παρουσιάζονται αναλυτικά τα στοιχεία για την μεταβολή του δείκτη VASGENERAL και VASPAIN ανάλογα με την χρονική περίοδο σε κάθε θεραπευτική ομάδα.

Στην συνέχεια και με σκοπό να επιβεβαιωθούν οι αρχικές ενδείξεις ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη VASGENERAL και VASPAIN με την πάροδο του χρόνου ανεξαρτήτως θεραπευτικής ομάδας χρησιμοποιήθηκε η ανάλυσης διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων θεωρώντας την θεραπευτική ομάδα ως between-subject παράγοντα.

Αρχικά, από τον έλεγχο Mauchly's Test of Sphericity προέκυψε ότι η υπόθεση περί ισότητα των διακυμάνσεων στις τρεις χρονικές περιόδους απορρίπτεται τόσο στην περίπτωση του VASGENERAL ( $W=.925$ ,  $\chi^2(2)=8.091$ ,  $p<.05$ ) όσο και στην περίπτωση του VASPAIN ( $W=.895$ ,  $\chi^2(2)=7.886$ ,  $p<.05$ ) και για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση του Greenhouse και στις δύο περιπτώσεις.

**Πίνακας 17** Μεταβολή του δείκτη VASGENERAL και VASPAIN ως προς κάθε θεραπευτική ομάδα

		Θεραπεία				
		Abatacept	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Certolizumab
Χρόνος (σε μήνες)		Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)				
		VAS GEN ERAL	0	60.42 (11.49)	61.21 (12.01)	59.5 (11.85)
6	65.54 (10.32)		66.20 (10.85)	64.54 (10.50)	65.58 (10.44)	65.59 (10.75)
12	74.12 (9.29)		75.04 (10.05)	73.29 (9.49)	74.21 (9.34)	74.54 (6.46)
VAS PAIN	0	67.71 (11.32)	68.75 (9.70)	69.79 (9.72)	69.79 (9.74)	70.42 (10.21)
	6	63.75 (12.43)	64.17 (11.75)	65.83 (11.37)	65.84 (11.39)	66.25 (11.71)
	12	51.57 (10.55)	51.62 (10.63)	52.58 (10.20)	52.75 (10.07)	52.92 (10.71)

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακύμανσης για τον δείκτη VASGENERAL δίνονται στον Πίνακα 18 και στον Πίνακα 19. Αρχικά, από την διόρθωση του Greenhouse προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του δείκτη VASGENERAL μεταξύ των τριών περιόδων ( $F(2,290)=125.7$ ,  $\eta^2=0.562$ ,  $p<.05$ ) ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της θεραπευτικής ομάδας με την χρονική στιγμή ( $F(8,290)=0.960$ ,  $\eta^2=0.022$ ,  $p>.05$ ). Επίσης, προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των πέντε βιολογικών παραγόντων ( $F(4,145)=1.036$ ,  $\eta^2=0.041$ ,  $p>.05$ ). Από τα αποτελέσματα μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη VASGENERAL με την πάροδο του χρόνου ενώ οι βιολογικοί παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους. Ουσιαστικά μπορούμε να πούμε ότι ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής τους και οπότε μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι η θεραπευτική παρέμβαση βελτίωσε την ποιότητα ζωής τους σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

**Πίνακας 18** Ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Επίδραση	MS	df	F	Greenhouse-Geidder	$\eta^2$
Χρόνος	7.872	2	125.7	<0.05	0.562
Χρόνος*Θεραπεία	0.054	8	0.960	0.568	0.021
Σφάλμα	0.058	290			

**Πίνακας 19** Ανάλυση διακύμανσης μεταξύ των θεραπειών

Επίδραση	MS	df	F	p	$\eta^2$
Θεραπεία	0.769	4	1.036	0.236	0.041
Σφάλμα	0.718	145			

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακύμανσης για τον δείκτη VASPAIN δίνονται στον Πίνακα 18 και στον Πίνακα 19. Αρχικά, από την διόρθωση του Greenhouse προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του δείκτη VASPAIN μεταξύ

των τριών περιόδων ( $F(2,290)=217.9$ ,  $\eta^2=0.669$ ,  $p<.05$ ) ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της θεραπευτικής ομάδας με την χρονική στιγμή ( $F(8,290)=0.764$ ,  $\eta^2=0.011$ ,  $p>.05$ ). Επίσης, προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των πέντε βιολογικών παραγόντων ( $F(4,145)=1.001$ ,  $\eta^2=0.014$ ,  $p>.05$ ). Από τα αποτελέσματα μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη VASPAIN με την πάροδο του χρόνου ενώ οι βιολογικοί παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους. Ουσιαστικά μπορούμε να πούμε ότι ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση στην κλίμακα του πόνου τους και οπότε μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι η θεραπευτική παρέμβαση μείωσε τον πόνο των ασθενών σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

**Πίνακας 20** Ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Επίδραση	MS	df	F	Greenhouse-Geidder	$\eta^2$
Χρόνος	11.862	2	217.9	<0.05	0.669
Χρόνος*Θεραπεία	0.041	8	0.764	0.868	0.011
Σφάλμα	0.069	290			

**Πίνακας 21** Ανάλυση διακύμανσης μεταξύ των θεραπειών

Επίδραση	MS	df	F	p	$\eta^2$
Θεραπεία	0.657	4	1.001	0.459	0.014
Σφάλμα	0.921	145			

Στον Πίνακα 22 παρουσιάζονται αναλυτικά τα στοιχεία για την μεταβολή του δείκτη EQ-5D Index ανάλογα με την χρονική περίοδο σε κάθε θεραπευτική ομάδα.

**Πίνακας 22** Μεταβολή του δείκτη EQ-5D Index ως προς κάθε θεραπευτική ομάδα

		Θεραπεία				
		Abatacept	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Certolizumab
EQ-5D Index	Χρόνος (σε μήνες)	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)				
	0	0.541 (0.273)	0.522 (0.310)	0.518 (0.308)	0.519 (0.253)	0.515 (0.242)
	6	0.616 (0.230)	0.554 (0.272)	0.591 (0.294)	0.676 (0.214)	0.561 (0.224)
	12	0.776 (0.226)	0.706 (0.226)	0.761 (0.245)	0.851 (0.216)	0.772 (0.238)

Στην συνέχεια και με σκοπό να επιβεβαιωθούν οι αρχικές ενδείξεις ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη EQ-5D Index με την πάροδο του χρόνου ανεξαρτήτως θεραπευτικής ομάδας χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων θεωρώντας την θεραπευτική ομάδα ως between-subject παράγοντα.

Αρχικά, από τον έλεγχο Mauchly's Test of Sphericity προέκυψε ότι η υπόθεση περί ισότητας των διακυμάνσεων στις τρεις χρονικές περιόδους απορρίπτεται ( $W=.932$ ,  $\chi^2(2)=8.098$ ,  $p<.05$ ) και για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση του Greenhouse. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης διακύμανσης δίνονται στον Πίνακα 23 και στον Πίνακα 24. Αρχικά, από την διόρθωση του Greenhouse προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του δείκτη EQ-5D Index μεταξύ των τριών περιόδων ( $F(2,290)=198.2$ ,  $\eta^2=0.716$ ,  $p<.05$ ) ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της θεραπευτικής ομάδας με την χρονική στιγμή ( $F(8,290)=0.912$ ,  $\eta^2=0.029$ ,  $p>.05$ ). Επίσης, προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των πέντε βιολογικών παραγόντων ( $F(4,145)=1.211$ ,  $\eta^2=0.0306$ ,  $p>.05$ ). Από τα αποτελέσματα μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει στατιστικά

σημαντική βελτίωση του δείκτη EQ-5D Index με την πάροδο του χρόνου ενώ οι βιολογικοί παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους. Ουσιαστικά μπορούμε να πούμε ότι ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση του δείκτη EQ-5D Index και οπότε μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι η θεραπευτική παρέμβαση βελτίωσε την γενική ποιότητα ζωής τους σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

**Πίνακας 23** Ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Επίδραση	MS	df	F	Greenhouse-Geidder	$\eta^2$
Χρόνος	11.015	2	198.2	<0.05	0.716
Χρόνος*Θεραπεία	0.051	8	0.912	0.576	0.029
Σφάλμα	0.053	290			

**Πίνακας 24** Ανάλυση διακύμανσης μεταξύ των θεραπειών

Επίδραση	MS	df	F	p	$\eta^2$
Θεραπεία	0.817	4	1.211	0.239	0.036
Σφάλμα	0.901	145			

### 1.3 Συσχέτιση των δεικτών αξιολόγησης

Στην συνέχεια δίνονται τα αποτελέσματα που αφορούν την συσχέτιση μεταξύ των τριών βασικών δεικτών αξιολόγησης. Από τον Πίνακα 25 παρατηρούμε ότι οι απόλυτες τιμές των εκτιμήσεων για τον συντελεστή συσχέτισης ήταν στατιστικά μεγαλύτερες του μηδέν. Οι δείκτες DAS28 και HAQ συσχετίζονται θετικά σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ και οι δύο εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με τον δείκτη EQ-5D. Η συσχέτιση μεταξύ του DAS28 και του EQ-5D ουσιαστικά σημαίνει ότι η πρόγνωση της σημαντικότητας της νόσου επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την γενική ποιότητα ζωής των ασθενών. Έτσι μπορούμε να πούμε ότι μεγαλύτερες τιμές του δείκτη DAS28 ερμηνεύουν χειρότερη ποιότητα ζωής των ασθενών. Αυτή η παρατήρηση δεν φαίνεται να διαφοροποιείται μεταξύ της έναρξης της μελέτης και της λήξης της μελέτης.

Επίσης, παρατηρούμε ότι η συσχέτιση μεταξύ του DAS28 και του HAQ φαίνεται ότι είναι γενικά μεγαλύτερες από την συσχέτιση των δεικτών αυτών με το EQ-5D. Αυτό θα μπορούσαμε να πούμε ότι σημαίνει ότι η πρόγνωση της κατάστασης της νόσου επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό την κατάσταση της υγείας τους και σε μικρότερο βαθμό την ποιότητα ζωής.

**Πίνακας 25** Συσχέτιση μεταξύ των δεικτών κατά την έναρξη και την λήξη της μελέτης

		Δείκτης Αξιολόγησης		
		<i>DAS28</i>	<i>HAQ</i>	<i>EQ-5D</i>
Επίσκεψη εισαγωγής	<i>DAS28</i>	1	0.911*	-0.811*
		-	[0.81, 0.94]	[-0.79, -0.87]
	<i>HAQ</i>	-	1	-0.582*
		-	-	[-0.52, -0.64]
	<i>EQ-5D</i>	-	-	1
Επίσκεψη στους 12 μήνες	<i>DAS28</i>	1	0.919*	-0.817*
		-	[0.82, 0.95 ]	[-0.76, -0.88]
	<i>HAQ</i>	-	1	-0.618*
		-	-	[-0.56, -0.68]
	<i>EQ-5D</i>	-	-	1
Μεταβολή κατά τη διάρκεια της μελέτης	<i>DAS28</i>	1	0.415**	-0.463*
		-	[0.33, 0.52]	[-0.39, -0.54]
	<i>HAQ</i>	-	1	-0.382**
		-	-	[-0.31, -0.45]
	<i>EQ-5D</i>	-	-	1

#### 1.4 Ανταπόκριση στη θεραπεία

Στην συνέχεια δίνονται τα αποτελέσματα που αφορούν την ανταπόκριση στην θεραπεία των ασθενών βάση της μεταβολής του δείκτη DAS28 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση. Από τον Πίνακα 26 παρατηρούμε ότι μετά το πέρας των 12 μηνών το ποσοστό των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν καθόλου στη θεραπεία ήταν της τάξης του 2.7% (n=4). Επίσης προκύπτει ότι ένα μικρό ποσοστό είχε μέτρια ανταπόκριση 4% (n=6) και ένα πολύ μεγάλο ποσοστό ασθενών είχε καλή ανταπόκριση 93.3% (n=140).

Πίνακας 26 Ανταπόκριση στην θεραπεία

		Ανταπόκριση στην θεραπεία στους 6 μήνες		
		Καλή	Μέτρια	Καθόλου
<i>Θεραπεία</i>	<b>Cimzia</b>	16 (53.3%)	10 (33.3%)	4 (13.3%)
	<b>Certolizumab</b>			
	<b>Etanercept</b>	17 (56.7%)	9 (30%)	4 (13.3%)
	<b>Adalimumab</b>	16 (53.3%)	9 (30%)	5 (16.7%)
	<b>Golimumab</b>	17 (56.7%)	10 (33.3%)	3 (10%)
	<b>Abatacept</b>	16 (53.3%)	10 (33.3%)	4 (13.3%)
<b>Γενικό Σύνολο</b>		82 (54.7%)	48 (32%)	20 (13.3%)
		Ανταπόκριση στην θεραπεία στους 12 μήνες		
		Καλή	Μέτρια	Καθόλου
<i>Θεραπεία</i>	<b>Cimzia</b>	28 (93.4%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
	<b>Certolizumab</b>			
	<b>Etanercept</b>	27 (90%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)
	<b>Adalimumab</b>	28 (93.4%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
	<b>Golimumab</b>	29 (96.7%)	1 (3.3%)	0 (0%)
	<b>Abatacept</b>	28 (93.4%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
<b>Γενικό Σύνολο</b>		140 (93.6%)	6 (4%)	4 (2.7%)

=



Στους 6 μήνες θεραπείας υπάρχουν πολύ οριακές ενδείξεις ( $p>0.05$ ) ότι τα ποσοστά των ασθενών σε κάθε μία από τις κατηγορίες ανταπόκρισης δεν διαφέρουν μεταξύ των ομάδων της θεραπείας. Στους 12 μήνες θεραπείας δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $p>0.05$ ) ως προς τα ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών σε κάθε μία από τις θεραπευτικές ομάδες. Ενώ υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ενδείξεις ότι υπήρχε σημαντική βελτίωση ως προς την ανταπόκριση σε σχέση με τους 6 μήνες ( $p<0.05$ ). Αναλυτικότερα, μπορούμε να πούμε ότι η ανταπόκριση στην θεραπεία είχε σημαντική βελτίωση από τους 6 μήνες στους 12 μήνες ενώ δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές ως προς το είδος του βιολογικού παράγοντα.

### ***1.5. Οικονομικά στοιχεία και ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας***

Εκτός από το κόστος σε όρους απώλειας υγείας, ποιότητας ζωής και επιδείνωσης της λειτουργικότητας που απορρέει ως συνέπεια των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η αντιμετώπιση της συγκεκριμένης χρόνιας νόσου συνεπάγεται ταυτοχρόνως και χρηματικό κόστος. Το τελευταίο έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται σε σημαντικό βαθμό όσο επιδεινώνεται η φυσική λειτουργικότητα του ασθενούς. Παράλληλα, η εισαγωγή των νέων βιολογικών θεραπειών, παρόλο που επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου, αυξάνει ακόμα περισσότερο το κόστος αντιμετώπισης της (Karokis and Katsi, 2008). Για το λόγο αυτό η απόφαση για επιλογή μιας θεραπείας έναντι κάποιας άλλης πρέπει να είναι συνάρτηση τόσο της αναμενόμενης ωφέλειας όσο και του αναμενόμενου κόστους.

Η βασική διάκριση του κόστους είναι σε άμεσο και έμμεσο. Στο *άμεσο κόστος* εντάσσονται δαπάνες που σχετίζονται άμεσα με την παροχή υπηρεσιών υγείας και αφορούν στην αντιμετώπιση τόσο της νόσου όσο και των συμπτωμάτων της. Οι δαπάνες αυτές μπορεί να προέρχονται από το σύστημα υγείας ή τον ίδιο τον ασθενή. Στο *έμμεσο κόστος* ή, αλλιώς, κόστος παραγωγικότητας (productivity cost) περιλαμβάνονται οι οικονομικές απώλειες που επέρχονται στον ασθενή και στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο, εξαιτίας της αδυναμίας του ασθενούς να ανταποκριθεί στον εργασιακό και τον κοινωνικό του ρόλο.

Στην παρούσα μελέτη επιχειρείται η προσπάθεια λήψης της βέλτιστης επιλογής αναφορικά με την επιλογή της κοινωνικά πιο ωφέλιμης θεραπείας, βασιζόμενοι σε

στοιχεία άμεσου κόστους και των αποτελεσμάτων της ανάλυσης των προηγούμενων παραγραφών.

Ο όρος «κοινωνικά ωφέλιμη θεραπεία» αντικατοπτρίζει την θεραπεία η επιλογή της οποίας έναντι κάποιας άλλης θα αποφέρει κέρδος σε όρους βελτίωσης της ποιότητα ζωής και φυσικής λειτουργικότητας του ασθενή και ταυτόχρονα μείωση των παροχών σε υπηρεσίες υγείας, τόσο από το σύστημα υγείας όσο και από τον ίδιο τον ασθενή ή τους συγγενείς του. Με διαφορετικά λόγια είναι η θεραπεία όπου ωφελεί ταυτόχρονα και τα δύο μέρη της κοινωνίας: τους πάσχοντες και τους φορολογούμενους (άριστη κατά *Pareto* επιλογή).

### ***1.5-1 Άμεσο κόστος***

Ο υπολογισμός του άμεσου κόστους βασίστηκε σε στοιχεία κόστους που αφορούσαν στις χρηματικές δαπάνες για την απόκτηση των εκάστοτε σκευασμάτων θεραπείας και σε στοιχείων κόστους νοσηλείας, έτσι όπως αυτά κυμαίνονται επί της παρούσας χρονικής περιόδου στο έτος 2017. Οι χρηματικές δαπάνες υπολογίστηκαν (σε ευρώ) για την περίοδο του ενός έτους.

**Πίνακας 27** Υπολογισμός ετήσιου άμεσου κόστους ανά ασθενή για την θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην Ελλάδα

<b>Κατηγορία άμεσου κόστους</b>			
<b>Θεραπεία</b>	<b>Ετήσιο κόστος αγοράς σκευασμάτων (€)</b>	<b>Ετήσιο κόστος νοσηλείας(€)</b>	<b>Ετήσιο συνολικό Κόστος(€)</b>
<b>Certolizumab</b>	8148	0	8148
<b>Etanercept</b>	9148	0	9148
<b>Adalimumab</b>	8683	0	8683
<b>Golimumab</b>	8972	0	8972
<b>Abatacept</b>	13214	0	13214

\*Για τις συγκεκριμένες θεραπείες δεν απαιτείται η εισαγωγή σε νοσοκομείο.

### 1.5-2 Έμμεσο κόστος

Ο υπολογισμός του έμμεσου κόστους βασίστηκε σε στοιχεία κόστους που αφορούσαν στις χρηματικές δαπάνες που προκύπτουν ως έμμεση συνέπεια της κατάστασης του ασθενούς. Για παράδειγμα έμμεσα κόστη μπορούν να θεωρηθούν:

- ❖ οι χαμένες εργατοώρες που αποφέρει απώλεια εισοδήματος (λόγω της κατάστασης της υγείας τους)
- ❖ μετακινήσεις από και προς το νοσοκομείο/γιατρό
- ❖ τυχόν βοήθεια από τρίτους-οικιακή φροντίδα
- ❖ τυχόν αγορά βοηθητικών εξαρτημάτων (αναπηρικά αμαξίδια, μπαστούνια κτλ)

Το έμμεσο κόστος είναι δύσκολο να καταμετρηθεί επακριβώς καθώς η εκτίμηση του γίνεται βάση των δηλώσεων των ασθενών και δεν μπορεί να αξιολογηθεί κατά πόσο είναι έγκυρο ή υπερεκτιμά/υποεκτιμά το πραγματικό έμμεσο κόστος. Για την εκτίμηση του έμμεσου κόστους λάβαμε υπόψη τις δηλώσεις των ασθενών θεωρώντας ότι τα στοιχεία που δίνονται είναι έγκυρα. Το μέσο έμμεσο κόστος ανά ομάδα ασθενών δίνεται στον πίνακα 28.

Πίνακας 28 Υπολογισμός ετήσιου έμμεσου κόστους ανά ασθενή με ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην Ελλάδα

Θεραπεία	Μέσο ετήσιο έμμεσο κόστος	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
<b>Certolizumab</b>	2100	650	4120
<b>Etanercept</b>	2800	790	4400
<b>Adalimumab</b>	2600	750	4360
<b>Golimumab</b>	2700	830	4980
<b>Abatacept</b>	2850	810	4250

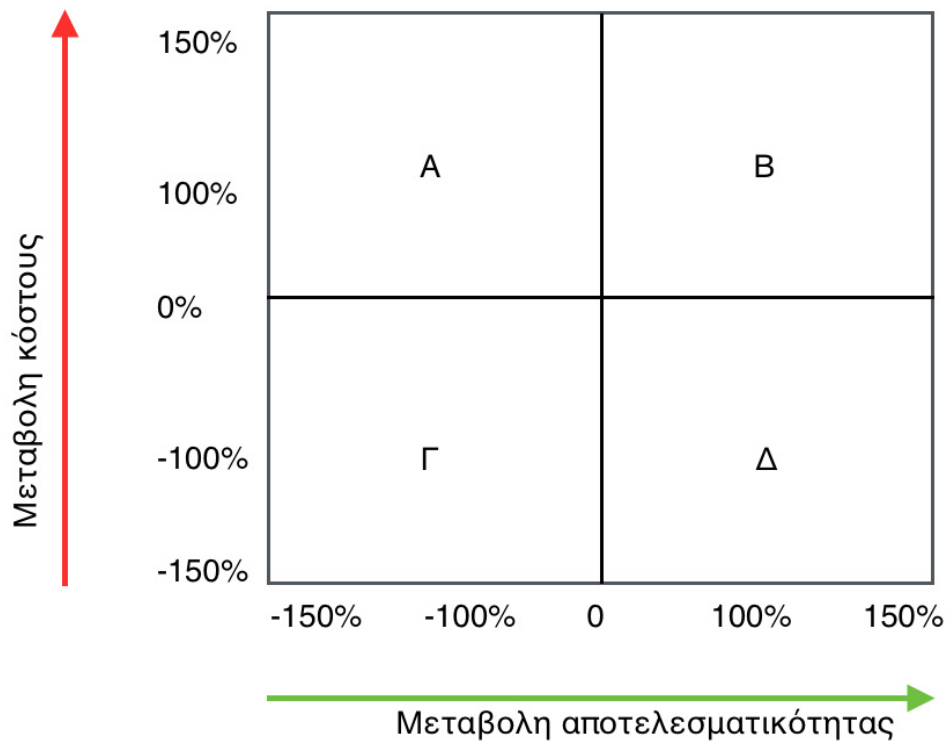
## 1.6 Ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας

Το βασικό κριτήριο για να μπορέσουμε να αποφασίσουμε ποια είναι η βέλτιστη επιλογή ανάμεσα στις 5 θεραπείες ορίστηκε να είναι η επιλογή η οποία μας δίνει τη μέγιστη δυνατή μεταβολή στο άμεσο κόστος σε σύγκριση με την ποσοστιαία διαφορά που αναμένεται να έχουμε στην αποτελεσματικότητα κατά αν επιλέξουμε μια θεραπείας έναντι κάποιας άλλης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Το όφελος που έχουμε από την επιλογή μιας θεραπείας έναντι της επιλογής μιας άλλης θεραπείας μπορεί να παρασταθεί γραφικά στο ακόλουθο γράφημα (Σχήμα 10). Στις συντεταγμένες του σχήματος οι οποίες ορίζονται από το σύστημα των αξόνων, μπορούν να απεικονιστούν διάφοροι συνδυασμοί ως προς τις ποσοστιαίες μεταβολές στο κόστος και τις ποσοστιαίες διαφορές στην αποτελεσματικότητα από την επιλογή μια θεραπείας σε σχέση με το αν θα επιλέγαμε κάποια άλλη. Βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας ορίστηκε να είναι η μείωση του *DAS28* στους 12 μήνες από την αρχή της θεραπείας. Όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί μπορούν να διαχωριστούν σε 4 κατηγορίες/πεδία (Α, Β, Γ και Δ). Σε αυτούς τους τέσσερις συνδυασμούς αντικατοπτρίζονται όλες οι πιθανές περιπτώσεις:

- ❖ Πεδίο Α: Μείωση αποτελεσματικότητας/ Αύξηση κόστους
- ❖ Πεδίο Β: Αύξηση αποτελεσματικότητας/ Αύξηση κόστους
- ❖ Πεδίο Γ: Μείωση αποτελεσματικότητας/ Μείωση κόστους
- ❖ Πεδίο Δ: Αύξηση αποτελεσματικότητας/ Μείωση κόστους

Αναλυτικότερα, το πεδίο Α περιλαμβάνει όλους τους συνδυασμούς των μεταβολών από την επιλογή μιας θεραπείας έναντι κάποιας άλλης, όπου δεν έχουν ούτε οικονομικό ούτε θεραπευτικό κίνητρο (αύξηση σχετικού κόστους, μείωση σχετικής αποτελεσματικότητας). Αντιθέτως στο πεδίο Δ, περιλαμβάνονται όλοι οι συνδυασμοί μετακινήσεων από μία θεραπεία σε μια άλλη, όπου έχουν και οικονομικό κίνητρο (για την κοινωνία) και παράλληλα θεραπευτικό κίνητρο για τους πάσχοντες (μείωση σχετικού κόστους, αύξηση σχετικής αποτελεσματικότητας). Οι συνδυασμοί που εμπεριέχονται στα πεδία Β και Γ, αντιπροσωπεύουν καταστάσεις όπου η είναι δύσκολο να αποφασισθεί κατά πόσο θα προτιμήσουμε μια θεραπεία έναντι μιας άλλης και για την τελική απόφαση λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παράγοντες εκτός της αποτελεσματικότητας και του κόστους. Για παράδειγμα η επιλογή του πεδίου Β

ουσιαστικά σημαίνει ότι έχουμε αύξηση του κόστους και αύξηση της αποτελεσματικότητας οπότε σε αυτήν την περίπτωση μπαίνει ο υποκειμενικός παράγοντας που αφορά το κατά πόσο αυτή η μεταβολή στο κόστος «αξίζει» ως προς την μεταβολή της αποτελεσματικότητας. Επίσης, είναι προφανές ότι η βέλτιστη επιλογή είναι το πεδίο Δ καθώς σε αυτό επιτυγχάνεται αύξηση της αποτελεσματικότητας και μείωση του κόστους.



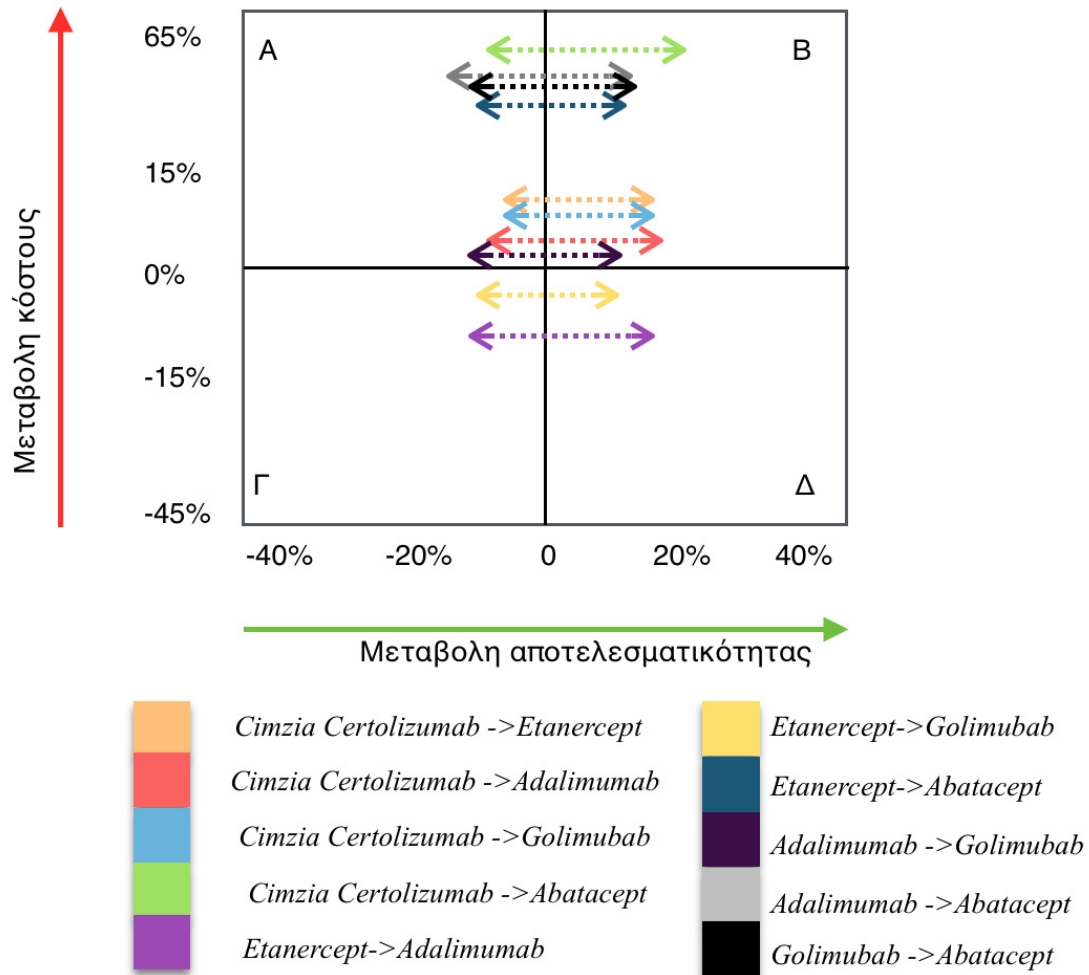
*Σχήμα 10 Απεικόνιση της μεταβολής της αποτελεσματικότητας ανάλογα με την επιλογή θεραπείας σε σύγκριση με κάποια άλλη*

Στην συνέχεια στον Πίνακα 29 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης

**Πίνακας 29** Εκτίμηση των ποσοστιαίων διαφορών στο σχετικό άμεσο κόστος και την αποτελεσματικότητα κατά την επιλογή μιας θεραπείας έναντι κάποιας άλλης (στο διάστημα του ενός έτους) (κριτήριοDAS28)

<i>Αλλαγή θεραπείας</i>		<b>Μεταβολή στο κόστος</b>	<b>Μεταβολή αποτελεσματικότητας</b>	
<i>Certolizumab</i>	→ <i>Etanercept</i>	12.27%	1.5%	[-17.1, 19.4]
<i>Certolizumab</i>	→ <i>Adalimumab</i>	6.56%	2.5%	[-17.7, 19.7]
<i>Certolizumab</i>	→ <i>Golimumab</i>	10.11%	1.4%	[-16.3, 19.1]
<i>Certolizumab</i>	→ <i>Abatacept</i>	62.17%	2.1%	[-17.6, 20.1]
<i>Etanercept</i>	→ <i>Adalimumab</i>	-5.09%	1.3%	[-15.6, 18.9]
<i>Etanercept</i>	→ <i>Golimumab</i>	-1.92%	-0.8%	[-10.9, 12.3]
<i>Etanercept</i>	→ <i>Abatacept</i>	44.4%	0.95%	[-10.4, 11.9]
<i>Adalimumab</i>	→ <i>Golimumab</i>	3.33%	-1.4%	[-11.5, 14.6]
<i>Adalimumab</i>	→ <i>Abatacept</i>	52.18%	-1.7%	[-16.4, 17.1]
<i>Golimumab</i>	→ <i>Abatacept</i>	47.28%	1.1%	[-15.6, -16.9]

Συνολικά υπάρχουν 10 διαφορετικοί συνδυασμοί επιλογών μεταξύ των θεραπειών και αυτές παρουσιάζονται διαγραμματικά στο Σχήμα 11.



**Σχήμα 11** Απεικόνιση της μεταβολής της αποτελεσματικότητας ανάλογα με την επιλογή θεραπείας σε σύγκριση με κάποια άλλη

Αναλυτικότερα, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι βιολογικοί παράγοντες είναι ισοδύναμοι από άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας. Το μέσο άμεσο κόστος ανά ασθενή κυμαίνεται από 8148 έως 13214 ευρώ ενώ το μέσο έμμεσο κόστος κυμαίνεται από 4120 έως 4980 ευρώ. Γενικά, από την ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε ότι σε κάποιες περιπτώσεις όπως αλλαγή θεραπείας από (1) Etanercept σε Abatacept, (2) Adalimumab σε Abatacept, (3) Golimumab σε Abatacept και (4) Certolizumab σε Abatacept παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση του κόστους (44.4%, 51.18%, 47.28% και 62.17% αντίστοιχα) με ελάχιστη μεταβολή αποτελεσματικότητας (2.1%, 0.95%, -1.7% και 1.1% αντίστοιχα).





## ***K. ΣΥΖΗΤΗΣΗ***

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) είναι μια αυτοάνοση, συστηματική και χρόνια νόσος, που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των αρθρικών μεμβρανών που μπορεί να οδηγήσει σε αρθρική καταστροφή [5]. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός στον παγκόσμιο πληθυσμό υπολογίζεται 0,5% έως 1%, με ετήσια επίπτωση από 0,02% έως 0,05%. Η νόσος έχει δύο έως τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο στις γυναίκες, των οποίων η κρίσιμη ηλικία εμφάνισης παρατηρείται κοντά στα 50 έτη [7]. Το κοινωνικό και οικονομικό κόστος της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι μεγάλο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός υγείας υπολογίζει ότι σήμερα ζουν περίπου 24 εκ. άνθρωποι με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Από αυτούς 6,2 εκ. διαβιούν στην Ευρώπη, ήπειρο με τη μεγαλύτερη επίπτωση. Μέσα σε 10 έτη από την εμφάνιση της νόσου, το 50% των ασθενών στις αναπτυγμένες χώρες, αδυνατεί να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις μιας θέσης πλήρους απασχόλησης και συνταξιοδοτείται πρόωρα λόγω αναπηρίας. Το ετήσιο κόστος στη Δυτική Ευρώπη αγγίζει τα 42 δις ευρώ ετησίως από τα οποία μόνο τα 14 δις αφορούν άμεσο ιατρικό κόστος. Το 65% του συνολικού κόστους συνιστάται σε έμμεσα κόστη από την απώλεια παραγωγικότητας, εισοδήματος, τα κόστη άτυπης φροντίδας κ.α. Η εξέλιξη της νόσου και η εμφάνιση αναπηρίας αυξάνει τη συμμετοχή του έμμεσου μη ιατρικού κόστους στο συνολικό οικονομικό κόστος της νόσου. Για τους παραπάνω λόγους η εκπόνηση μελετών ανάλυσης του κόστους, κρίνεται περισσότερο από αναγκαία προκειμένου να αποφασιστεί ο καλύτερος και αποδοτικότερος τρόπος για τη διαχείριση της συγκεκριμένης νόσου. Στις περισσότερες μελέτες που έχουν εκπονηθεί, οι οικονομικές αναλύσεις γίνονται απ' την οπτική γωνία της κοινωνίας αλλά σε πολύ λίγες μελέτες λήφθηκε υπ' όψιν το κόστος από την πλευρά του ασθενή και η απώλεια παραγωγικότητας στην οποία οδηγεί η συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα. Βεβαίως θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παράλειψη εκτίμησης της απώλειας παραγωγικότητας είναι συχνή στις οικονομικές αναλύσεις αφού η εκτίμησή της συνδέεται με ιδιαίτερες μεθοδολογικές δυσκολίες. Ως αποτέλεσμα, στη συντριπτική πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών δεν υπάρχουν στοιχεία για τις ημέρες απουσίας από την εργασία λόγω της συγκεκριμένου νόσου, για τη μειωμένη παραγωγικότητα κατά τη διάρκεια της εργασίας κτλ. Επίσης σχεδόν στο σύνολο των μελετών δεν έχουν ληφθεί υπ' όψιν οι απουσίες από την εργασία ατόμων του συγγενικού περιβάλλοντος του ασθενούς. Στις περισσότερες μελέτες οικονομικής

αξιολόγησης που έχουν εκπονηθεί για τη ΡΑ, η λειτουργική ανικανότητα φαίνεται ότι αποτελεί τον σημαντικότερο προσδιοριστή του κόστους (cost driver factor) Από την άλλη πλευρά, τα τελευταία χρόνια δίδεται όλο και μεγαλύτερη έμφαση στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών αφού ουσιαστικά η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Όσο αφορά στην ΡΑ, ανάλογα με το κόστος και η Ποιότητα Ζωής (ΠΖ) φαίνεται ότι συνδέεται σημαντικά με τη λειτουργική ικανότητα(567). Επιπρόσθετα, πρόσφατα έχει φανεί ότι σημαντική επίπτωση στην ΠΖ έχει εκτός από την λειτουργική ικανότητα και ο πόνος(10). Στην Ελλάδα δεν έχει πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής καμία μελέτη με στόχο μία πλήρη οικονομική αξιολόγηση και εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών.

Η ποιότητα ζωής (QoL) είναι μια έννοια που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την αξιολόγηση των συνθηκών υγείας ενός δεδομένου πληθυσμού (διατροφικές συνήθειες, στέγαση, απασχόληση, την αναψυχή, κλπ) και των επιπτώσεων των θεραπευτικών εφαρμογών που σχετίζονται με διαφορετικές ομάδες ασθενειών [85]. Η αυτοαξιολόγηση της QoL είναι μια πολυδιάστατη έννοια που περιλαμβάνει σωματικά, κοινωνικά και συναισθηματικά συστατικά που σχετίζονται με την ασθένεια, τα οποία καταδεικνύουν έτσι πόσο δύσκολο είναι να καθορισθεί η QoL [85].

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQL) αναφέρεται στις επιπτώσεις της ασθένειας και της θεραπείας στην ευημερία του ατόμου. Οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΡΑ έχουν σημαντικές μειώσεις στον ποιότητας ζωής, που προκύπτει από τον πόνο, την μειωμένη σωματική λειτουργία και την κόπωση [86].

Η χρήση βιολογικών παραγόντων για θεραπεία αυτής της ασθένειας είναι μια πρόκληση, που οδηγεί στην δυνατότητα μείωσης των συνεπειών της νόσου. Η πρόγνωση για τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει βελτιωθεί δραματικά κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες [99,100]. Οι λόγοι για τη βελτιωμένη πρόγνωση περιλαμβάνουν την πρόωπη διάγνωση, τη στόχευση της θεραπείας σε ασθενείς με χαμηλή δραστηριότητα τη χρήση των DMARDs σε συνδυασμούς, και την διαθεσιμότητα των βιολογικών θεραπειών [99,100,102,103]. Ένα σημαντικό μέρος των ασθενών που έχουν διαγνωστεί σήμερα θα έχουν κλινική ύφεση μέσω της θεραπείας [99,100,103,104]. Δυστυχώς, το κόστος της θεραπείας της ρευματοειδούς

αρθρίτιδας έχει επίσης αυξηθεί δραματικά, και αυτό σε μεγάλο βαθμό είναι συνέπεια της χρήσης των βιολογικών θεραπειών[105].

Η πρώτη θεραπευτική παρέμβαση αφορά κυρίως την αγωγή με methotrexate; ωστόσο, μόνο το 30% των ασθενών θα έχουν χαμηλή δραστηριότητα της νόσου μόνο με την συγκεκριμένη θεραπεία [104,106,107]. Και οι εννέα από τους βιολογικούς παράγοντες έχουν εγκριθεί από τις αντίστοιχες υγειονομικές και φαρμακευτικές υπηρεσίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ενώ έχει αποδειχθεί ότι διάφοροι συνδυασμοί των DMARDs (21-25) είναι πιο αποτελεσματικοί από το εικονικό φάρμακο όταν προστίθενται σε methotrexate [92,93,94,95,96,97,98,108,109].

Παρά την μεγάλη συμβολή των βιολογικών παραγόντων και των συμβατικών DMARDs που μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν η methotrexate είναι ανεπαρκής, σε αρκετές έρευνες έχει διατυπωθεί η συμβολή του συνδυασμού DMARDs με κάποιο βιολογικό παράγοντα. Η χρήση και ανάπτυξη νέων βιολογικών θεραπειών προσφέρουν ακόμη περισσότερη ελπίδα, καθώς έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να καταστείλουν τη δραστηριότητα της νόσου, να βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής, και να αναστέλλουν την καταστροφή της άρθρωσης [95,96]. Αλλά παρόλο που οι βιολογικοί παράγοντες μπορεί να έχουν τις μεγαλύτερες δυνατότητες για επιβράδυνση της και διακοπή της πορείας της ΡΑ, τα φάρμακα αυτά κοστίζουν πολύ περισσότερο από τα συνήθη DMARDs. Ως εκ τούτου, οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν βιολογικές θεραπείες για ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARDs αλλά αυτό σε μεγάλο βαθμό μπορεί να προκαλέσει αύξηση του κόστους και αυτό αποκλείει την πρόιμη χρήση τους [94,98,109].

Δεδομένης της έλλειψης μελετών σχετικά με την QoL και το κόστος σε ασθενείς με ΡΑ, ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να αξιολογηθεί η ποιότητα ζωής σε Έλληνες ασθενείς με ΡΑ πριν και μετά τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες καθώς και η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας για την εύρεση (αν υπάρχει) της καταλληλότερης θεραπείας έναντι των υπόλοιπων. Αναλυτικότερα σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η διερεύνηση της ποιότητας ζωής ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες. Ουσιαστικά σκοπός της έρευνας ήταν η αξιολόγηση του βαθμού στον οποίο οι βιολογικοί παράγοντες επιφέρουν σε κάποιο βαθμό ύφεση στην δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Επιπρόσθετα, μελετήθηκε κατά πόσο οι βιολογικοί παράγοντες επιδρούν

στην ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ διερευνήθηκε και η σχέση του κόστους (έμμεσο και άμεσο) με την αποτελεσματικότητα των θεραπειών με στόχο την ανάδειξη εκείνου του παράγοντα που επιφέρει την καλύτερη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας. Αναλυτικότερα, από την ανάλυση των δεδομένων είναι εφικτό να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το αν οι βιολογικοί παράγοντες επιφέρουν σημαντική ύφεση στην δραστηριότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και το αν υπάρχει κάποιος παράγοντας που να επιφέρει σημαντικότερη ύφεση από τους υπόλοιπους. Επιπλέον, βάση των αποτελεσμάτων είναι εφικτό να απαντηθεί το αν υπάρχει θετική επίδραση από την χρήση βιολογικών παραγόντων στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τέλος, ένα ερευνητικό ερώτημα αφορούσε το κατά πόσο υπάρχει κάποιος παράγοντας που επιδρά σε σημαντικότερο βαθμό στην ποιότητα ζωής από τους υπόλοιπους και το κατά πόσο υπάρχει κάποιος παράγοντας που επιφέρει καλύτερη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με τους υπόλοιπους.

Συνολικά στην έρευνα συμμετείχαν 150 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε ένας από τους πέντε υπό μελέτη βιολογικούς παράγοντες. Για τους σκοπούς της έρευνας θεωρήθηκαν κάποια κριτήρια εισαγωγής στην έρευνα και έτσι το δείγμα αποτελούνταν μόνο από ασθενείς που έλαβαν βιολογικό παράγοντα και μόνο ασθενείς με δείκτη DAS28 μεγαλύτερο ή ίσο του 3,2. καθώς μία τιμή DAS28 μικρότερη του 3.2 καταδεικνύει ότι η ασθένεια έχει μικρή δραστηριότητα και ως εκ τούτου ασθενείς με δείκτη μικρότερο από αυτήν την τιμή εξαιρέθηκαν από την έρευνα. Κάθε ασθενής, τυχαιοποιήθηκε σε μια από τις πέντε ομάδες θεραπείας (Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Golimumab και Certolizumab). Η έρευνα διήρκεσε 1 έτος και από τα αποτελέσματα της προέκυψαν χρήσιμα συμπεράσματα τόσο για την ποιότητα ζωής των ασθενών όσο και τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας μεταξύ των 5 θεραπειών.

Αρχικά, από την ανάλυση των δεδομένων προέκυψε ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση στην κατάσταση της υγείας καθώς ο δείκτης DAS 28 περιορίστηκε σε σημαντικό βαθμό ανεξάρτητα από τον βιολογικό παράγοντα που χορηγήθηκε. Ιδιαίτερη βελτίωση παρατηρήθηκε στο τέλος της μελέτης καθώς σχεδόν όλοι είχαν δείκτη DAS28 μικρότερο από την κρίσιμη τιμή 3.2. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν για τον δείκτη HAQ καθώς από την ανάλυση προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά του δείκτη HAQ μεταξύ των τριών περιόδων ενώ δεν

υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της θεραπευτικής ομάδας με την χρονική στιγμή. Επίσης, προέκυψε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των πέντε βιολογικών παραγόντων. Από τα αποτελέσματα μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση του δείκτη αξιολόγησης HAQ με την πάροδο του χρόνου ενώ οι βιολογικοί παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους. Ανεξαρτήτως δηλαδή βιολογικού παράγοντα οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση του δείκτη HAQ και η θεραπευτική παρέμβαση βελτίωσε την κατάσταση της υγείας τους σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Επιπλέον, ότι ανεξαρτήτως θεραπευτικής ομάδας παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό των ασθενών που βρίσκονται στην σημαντική κατηγορία (χειρότερη πρόγνωση) μειώνεται σε μεγάλο βαθμό με την πάροδο του χρόνου. Ενδεικτικά μπορούμε να αναφέρουμε ότι το ποσοστό ασθενών που βρίσκονταν στην σημαντική κατηγορία στην αρχή της έρευνας ήταν στο 50% (n=75) και στο τέλος της εργασίας μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπευτικής αγωγής το ποσοστό έπεσε στο 5% (n=5). Επίσης, μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπευτικής αγωγής το ποσοστό ασθενών που ήταν στην φυσιολογική κατηγορία ήταν 23% (n=35) ενώ κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής ως φυσιολογικοί κρίθηκαν μόνο το 1% (n=2) των ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούμε και για κάθε θεραπευτική ομάδα ξεχωριστά.

Ένα ακόμη σημαντικό αποτέλεσμα που προέκυψε από την ανάλυση για τα δεδομένα του EQ-5D από όπου παρατηρήθηκε ότι με την πάροδο του χρόνου υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση της εμφάνισης προβλημάτων κινητικότητας, αυτοεξυπηρέτησης και συνήθων δραστηριοτήτων. Επιπρόσθετα, προέκυψε ότι με την πάροδο του χρόνου η θεραπευτική αγωγή μείωσε τα φαινόμενα πόνου και δυσφορίας καθώς και την εμφάνιση κατάθλιψης ή άγχους. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση του δείκτη EQ-5D Index και οπότε μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι η θεραπευτική παρέμβαση βελτίωσε την γενική ποιότητα ζωής τους σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναδειχθεί στη μελέτη των Wiles et al. (2000), καθώς το 29% των ασθενών εμφάνισαν βαθμολογία HAQII πάνω από 1 (ένα) μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης [87]. Ενώ σε έρευνα των Combe et al. (2002) αναφέρθηκε ότι το 27% από 191 ασθενείς είχαν HAQ > 1 μετά από τουλάχιστον τρία χρόνια

παρακολούθησης, και 22% διατήρησαν αυτές τις βαθμολογίες τους μετά από διάστημα πέντε ετών[88]. Στην έρευνα των Young et al. (2000) προέκυψαν τα ίδια αποτελέσματα μετά από πενταετία σε 38% των ασθενών του δείγματος του[89]. Πιθανές εξηγήσεις για τις διακυμάνσεις στην εξέλιξη της βαθμολογίας HAQ είναι τα διαφορετικά σχέδια μελέτης και η επίδραση άλλων μεταβλητών, όπως οι επιπτώσεις της θεραπείας και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ασθενών.

Οι μελέτες δείχνουν ότι η υψηλή βαθμολογία HAQ (στις αρχές της ασθένειας) θα πρέπει να είναι προειδοποιητικά σημάδια, οδηγώντας έτσι σε πιο επιθετικές θεραπείες για την πρόληψη της εμφάνισης προβλημάτων στα επόμενα έτη (PuolakkaK et al 2005) [90]. Παρά το γεγονός ότι το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος σε αυτή τη μελέτη (53,3%) είχε περισσότερα από πέντε χρόνια από τη διάγνωση, το 93,3% είχε μέτρια έως σοβαρή αρχική HAQ II, καταδεικνύοντας την επίδραση της PA στην λειτουργική ικανότητα των ατόμων, ακόμη και με τις παραδοσιακές θεραπείες

Σε μια από τις λίγες δημοσιευμένες μελέτες που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία σε 707 ασθενείς με διάρκεια παρακολούθησης επίσης 12 μήνες (Kievit et al 2008), δείχθηκε η υπεροχή των Adalimumab και του Etanercept έναντι του Infliximab. Παρόλο που στην παρούσα μελέτη δεν έχουμε καθόλου αντίστοιχες ενδείξεις ως προς την υπεροχή του Etanercept έναντι του Infliximab η ανικανότητα να δειχθεί η υπεροχή του Adalimumab έναντι του Infliximab, για τις μεταβολές στο DAS28 στον 1 χρόνο, θα μπορούσε να προέρχεται από το γεγονός ότι στους Έλληνες η συγκεκριμένη νόσος είναι ηπιότερη απ' ότι στους λαούς της βόρειας Ευρώπης. Έτσι εάν στο δείγμα της παρούσας μελέτης είχαμε ασθενείς με υψηλότερο αρχικό DAS28 οι μεταβολές στον δείκτη αυτό μετά από 12 μήνες θεραπείας θα μπορούσαν να είχαν αποδειχθεί στατιστικά σημαντικές.

Οι Staples et al. (2011) σε αξιολόγηση ενός δείγματος 1801 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με αντι-TNF φάρμακα σε μια περίοδο 60 μηνών, βρήκαν σημαντικές μεταβολές στο πρώτο εξάμηνο της παρακολούθησης όσον αφορά την ποιότητας ζωής, η οποία παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια των 60 μηνών της θεραπείας[91]. Η αξιολόγηση βαθμολογία HAQII ήταν (αρχική τιμή: 1,64, 6 μήνες: 1,23 και 60 μήνες: 1,24) παρόμοια με την παρούσα μελέτη (αρχική τιμή HAQ: 1,97 και 6 μήνες: 1,23).

Τέλος, διενεργήθηκε ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας από την οποία έγινε προσπάθεια μελέτης με σκοπό την λήψη της βέλτιστης επιλογής αναφορικά με την επιλογή της κοινωνικά πιο ωφέλιμης θεραπείας, βασιζόμενοι σε στοιχεία άμεσου κόστους. Ο υπολογισμός του άμεσου κόστους βασίστηκε σε στοιχεία κόστους που αφορούσαν στις χρηματικές δαπάνες για την απόκτηση των εκάστοτε σκευασμάτων θεραπείας και σε στοιχείων κόστους νοσηλείας, έτσι όπως αυτά κυμαίνονται επί της παρούσας χρονικής περιόδου στο έτος 2017. Οι χρηματικές δαπάνες υπολογίστηκαν (σε ευρώ) για την περίοδο του ενός έτους. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι δεν υπάρχει σημαντική απόκλιση στην σχέση κόστους αποτελεσματικότητας μεταξύ των πέντε θεραπειών. Ως αποτελεσματικότητα στην έρευνα θεωρήθηκε η ποσοστιαία μείωση του δείκτη DAS28 που θα προκύψει από την πιθανή αλλαγή της θεραπείας σε διάστημα ενός έτους.

Αναλυτικότερα, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι οι βιολογικοί παράγοντες είναι ισοδύναμοι από άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας. Το μέσο άμεσο κόστος ανά ασθενή κυμαίνεται από 8148 έως 13214 ευρώ ενώ το μέσο έμμεσο κόστος κυμαίνεται από 4120 έως 4980 ευρώ. Γενικά, από την ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε ότι σε κάποιες περιπτώσεις όπως αλλαγή θεραπείας από (1) Etanercept σε Abatacept, (2) Adalimumab σε Abatacept, (3) Golimumab σε Abatacept και (4) Certolizumab σε Abatacept παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση του κόστους (44.4%, 51.18%, 47.28% και 62.17% αντίστοιχα) με ελάχιστη μεταβολή αποτελεσματικότητας (2.1%, 0.95%, -1.7% και 1.1% αντίστοιχα).





## ***Α. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ***

- Όσον αφορά τον DAS28, οι ασθενείς επιτυγχάνουν σημαντική μείωση του δείκτη(<3,2) με την πάροδο του χρόνου. Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι οι ασθενείς με την λήψη θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση της υγείας τους ανεξάρτητα από τον βιολογικό παράγοντα.
- Επίσης επιτυγχάνεται σημαντική μείωση του δείκτη HAQ, με την πάροδο του χρόνου, ενώ οι βιολογικοί παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ τους.
- Όσο αφορά τα δεδομένα που προέκυψαν από τον δείκτη EQ-5D στην ποιότητα ζωής των ασθενών, παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση της εμφάνισης προβλημάτων κινητικότητας, αυτοεξυπηρέτησης και συνήθων δραστηριοτήτων. Επιπρόσθετα, προέκυψε ότι με την πάροδο του χρόνου η θεραπευτική αγωγή μείωσε τα φαινόμενα πόνου και δυσφορίας καθώς και την εμφάνιση κατάθλιψης ή άγχους. Ακόμα με την πάροδο του χρόνου επιτυγχάνεται σημαντική αύξηση του δείκτη VASGENERAL. Αυτό αποτελεί μια πρώτη ένδειξη ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση της εκτιμώμενης ποιότητας ζωής. Τέλος με την πάροδο του χρόνου επιτυγχάνεται σημαντική μείωση του δείκτη VASPAIN. Αυτό αποτελεί μια πρώτη ένδειξη ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση του πόνου που αισθάνονταν λόγω της κατάστασης τους. Και εδώ προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των πέντε βιολογικών παραγόντων. Ουσιαστικά μπορούμε να πούμε ότι ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση του δείκτη EQ-5D Index και οπότε μπορούμε να ισχυρισθούμε ότι η θεραπευτική παρέμβαση βελτίωσε την γενική ποιότητα ζωής τους σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.
- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του DAS28 και του EQ-5D που ουσιαστικά σημαίνει ότι η πρόγνωση της σημαντικότητας της νόσου επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την γενική ποιότητα ζωής των ασθενών. Έτσι μπορούμε να πούμε ότι μεγαλύτερες τιμές του δείκτη DAS28 ερμηνεύουν χειρότερη ποιότητα ζωής των ασθενών. Αυτή η παρατήρηση δεν φαίνεται να διαφοροποιείται μεταξύ της έναρξης και της λήξης της μελέτης.

- Επίσης, παρατηρούμε ότι η συσχέτιση μεταξύ του DAS28 και του HAQ φαίνεται ότι είναι γενικά μεγαλύτερες από την συσχέτιση των δεικτών αυτών με το EQ-5D. Αυτό θα μπορούσαμε να πούμε ότι σημαίνει ότι η πρόγνωση της κατάστασης της νόσου επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό την κατάσταση της υγείας τους και σε μικρότερο βαθμό την ποιότητα ζωής.
- Μπορούμε να πούμε ότι η ανταπόκριση στην θεραπεία είχε σημαντική βελτίωση από τους 6 μήνες στους 12 μήνες ενώ δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές ως προς το είδος του βιολογικού παράγοντα.
- Οι βιολογικοί παράγοντες είναι ισοδύναμοι από άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας. Το μέσο άμεσο κόστος ανά ασθενή κυμαίνεται από 8148 έως 13214 ευρώ ενώ το μέσο έμμεσο κόστος κυμαίνεται από 4120 έως 4980 ευρώ. Γενικά, από την ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε ότι σε κάποιες περιπτώσεις όπως αλλαγή θεραπείας από (1) Etanercept σε Abatacept, (2) Adalimumab σε Abatacept, (3) Golimumab σε Abatacept και (4) Certolizumab σε Abatacept παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση του κόστους με ελάχιστη μεταβολή αποτελεσματικότητας αντίστοιχα).

## ***M. ΠΕΡΙΛΗΨΗ***

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι χρόνια νόσος και υπολογίζεται ότι πάσχουν απ' αυτή περίπου 40.000-50.000 χιλιάδες Έλληνες (ποσοστό περίπου 0.5% του πληθυσμού). Προσβάλλει συνήθως τις μικρές αρθρώσεις συμμετρικά προκαλώντας πόνο και περιορισμό της κινητικότητας. Όταν η νόσος δεν ελέγχεται, η ποιότητα ζωής των ασθενών είναι σοβαρά υποβαθμισμένη.

Με βάση τα παραπάνω, σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η διερεύνηση και η εκτίμηση του κόστους της συγκεκριμένης ασθένειας (τόσο όσον αφορά το άμεσο υγειονομικό κόστος όσο και την απώλεια παραγωγικότητα των ασθενών και των συγγενών τους, καθώς και της ποιότητας ζωής (κόστους ανά ποιοτικώς αναβαθμισμένο έτος ζωής) σε ασθενείς με ΡΑ στην Ελλάδα. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την αξιολόγηση των σύγχρονων μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΡΑ. Συνολικά στην έρευνα συμμετείχαν 150 άτομα εκ των οποίων 30 έλαβαν θεραπεία με Abatacept, 30 έλαβαν θεραπεία με Adalimumab, 30 έλαβαν θεραπεία με Etanercept, 30 έλαβαν θεραπεία με Golimumab και 30 έλαβαν θεραπεία με Certolizumab.

Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης προέκυψε ότι με την πάροδο του χρόνου, ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας, επιτυγχάνεται σημαντική μείωση του δείκτη DAS-28. Αυτό αποτελεί μια ένδειξη ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση στην κατάσταση της υγείας ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση του δείκτη DAS28 και μάλιστα μετά από 12 μήνες αυτός σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ήταν μικρότερος του 3.2. Από την ανάλυση του δείκτη HAQ προέκυψε ότι ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση του δείκτη HAQ. Επιπρόσθετα, προέκυψε ότι οι ασθενείς με την λήψη της θεραπευτικής αγωγής είχαν βελτίωση της ποιότητας ζωής τους και του πόνου που αισθάνονταν λόγω της κατάστασης τους ανεξαρτήτως βιολογικού παράγοντα. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι η ανταπόκριση στην θεραπεία είχε σημαντική βελτίωση από τους 6 μήνες στους 12 μήνες ενώ δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές ως προς το είδος του βιολογικού παράγοντα.

Στο δεύτερο μέρος του ειδικού μέρους πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας με σκοπό να αποφασίσουμε ποια είναι η βέλτιστη επιλογή ανάμεσα στις 5 θεραπείες (ορίστηκε να είναι η επιλογή η οποία μας δίνει τη μέγιστη δυνατή μεταβολή στο άμεσο κόστος σε σύγκριση με την ποσοστιαία διαφορά που αναμένεται να έχουμε στην αποτελεσματικότητα κατά αν επιλέξουμε μια θεραπείας έναντι κάποιας άλλης). Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης αποτελεσματικότητας (βάση του DAS28) προέκυψε ότι δεν υπάρχει κάποια βέλτιστη επιλογή η οποία να επιφέρει καλύτερο αποτέλεσμα. Ουσιαστικά μπορούμε να πούμε ότι οι βιολογικοί παράγοντες είναι ισοδύναμοι βάση της σύγκρισης αποτελεσματικότητας, ενώ όσο αφορά το κόστος, το abatacept παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση του κόστους με ελάχιστη μεταβολή αποτελεσματικότητας αντίστοιχα.

## ***N. SUMMARY***

Rheumatoid arthritis is a chronic disease, estimated to suffer from this approximately 40,000-50,000 thousand Greeks (approximately 0.5% of the population). Usually affects the small joints symmetrically causing pain and limiting mobility. When the disease is not controlled, the quality of life of patients severely degraded.

Based on the above, the aim of this study is to explore and assess the cost of the disease (both in direct health costs and lost productivity of patients and their relatives), as well as quality of life in patients with RA in Greece. The analysis results are particularly important for the evaluation of modern methods used for the treatment of RA. Overall in the survey involved 150 people of which 30 were treated with Abatacept, 30 were treated with Adalimumab, 30 were treated with Etanercept, 30 treated and 30 Golimumab treated Certolizumab.

The results indicated that over time, regardless of the type of treatment, the treatment has a significant reduction of the DAS-28 index. This is an indication that patients receiving the treatment had an improvement in the health situation regardless biological treatment. More specifically, the treated patients had significant improvement of the DAS28 and even after 12 months was in almost all cases less than 3.2. The analysis of the HAQ index showed that regardless of the biological treatment, the treated patients had significant improvement of HAQ index. Additionally, it showed that patients receiving the treatment had improved their quality of life and pain felt regardless of the biological treatment. Finally, it was observed that the response to treatment resulted in a significant improvement from six months to 12 months and no significant differences were found concerning the type of biological treatment.

Furthermore, cost-effectiveness analysis (based on DAS28) showed that there is no an optimal option which can bring better results. Basically we can say that the biological treatments are equivalent comparing cost effectiveness.



## ***BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ***

1. Landre-Beauvais A.J., (2001) The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. *Joint Bone Spine* 68, 130-143.
2. Firestein G.S. (2003) Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 23, 356-361.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. (2010) Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 376, 1094-108.
4. Berg MH, Giesen FJ, Zeben D, Groenendael JH, Seys PE, Vliet Vlieland TP. (2008) Implementation of a physical activity intervention for people with rheumatoid arthritis: a case study. *Musculoskeletal Care* 6, 69–85. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Aug 1;8(8):9286-92. E Collection 2015.
5. Qin S1, Wang F2, Zhou M1, Ding W3, Chen L4, Lu Y1. Immunolocalization of membrane-type 1 MMP in human rheumatoid synovium tissues. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Aug 1;8(8):9286-92. E Collection 2015.
6. Boki KA, Drosos AA, Tzioufas AG, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jul;52(7):517-9.
7. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130–136.
8. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):182–188.
9. Mohr W., Hummler N., Pelster B., Wessinghage D. (1986) Proliferation of pannustissue cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 6, 127 132.
10. Chu C. Q., Field M., Allard S., Abneyf E., Feldmanf M., Maini R. N. (1992) Detection of Cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with Rheumatoid Arthritis: Implications for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. *British Journal of Rheumatology* 31, 653-661.
11. Xue C., Takahashi M., Hasunuma T., Aono H., Yamamoto K., Yoshino S., Sumida T., Nishioka K. (1997) Characterisation of fibroblast-like cells in pannus

- lesions of patients with rheumatoid arthritis sharing properties of fibroblasts and chondrocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases* 56, 262–267.
12. Goldring S. R. (2003) Pathogenesis of bone and cartilage destruction in Rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 42, 11–16. 92
  13. Suzuki A1, Yamamoto K2. From genetics to functional insights into rheumatoid Arthritis *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jul-Aug;33(4 Suppl 92):S40-3.
  14. Chimenti MS1, Triggianese P1, Conigliaro P1, Candi E2, Melino G2,3, Perricone R1. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis*. 2015 Sep 17;6:e1887. doi: 10.1038/cddis.2015.246.
  15. Highton J., Hung N., Hessian P. and Wilsher M. (2007) Pulmonary Rheumatoid nodules demonstrating features usually associated with rheumatoid synovial membrane. *Rheumatology* 46, 811–814.
  16. Herman S., Kronke G. and Schett G. (2008) Molecular mechanisms of Inflammatory bone damage: emerging targets for therapy. *Trends in Molecular Medicine* 6, 245-253.
  17. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. (2010) Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 376, 1094-1108.
  18. Linden MP, Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, Toes RE, van der Helm-van Mil AH. (2009) Value of Anti-Modified Citrullinated Vimentin and Third-Generation Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Compared With Second-Generation Anti-Cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factor in Predicting Disease Outcome in Undifferentiated Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 8,2232–2241.
  19. Van Heemst J1, Trouw LA2, Nogueira L3, van Steenberg HW4, van der Helm-van Mil AH5, Allaart CF6, Serre G7, Holmdahl R8, Huizinga TW9, Toes RE10, van der Woude D11. An investigation of the added value of an ACPA multiplex assay in an early rheumatoid arthritis setting.) *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 5;17:276. doi: 10.1186/s13075-015-0786-z.
  20. Suzuki, A., et. al (2003) Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidyl arginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nature Genetics* 34, 395-402.



21. Venrooij, W. J., Vossenaar, E. R. & Zendman, A. J. (2004) Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 3 (Suppl 1), S17-19.
22. Visser K, van der Heijde D. (2009) Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 68, 1094-1099.
23. Vossenaar, E. R., Zendman, A. J. & Van Venrooij, W. J. (2004) Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 6, 1-5.
24. Moutsopoulos N., Mavragani C. P. (2009) Rheumatoid arthritis and periodontal disease: biological, clinical, and therapeutic relations. *Analecta Periodontologica* 20,(6)1-14.
25. Nishimoto N and Tadamitsu K. (2006) Interleukin-6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2, 619-26.
26. Scott DL, Symmons DPM, Coulton BL. (1987) Long-term outcome of Treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 329, 1108-11. 96
27. Glynn L. E. (1972) Occasional survey Roy Cameron Lecture, 1971 Pathology, pathogenesis, and etiology of rheumatoid arthritis *Ann. Rheum. Dis.* 31, 412-419.
28. Houssiau F.A. (1995) Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *Clinical rheumatology* 10-13.
29. Boyle, W. J., Simonet, W. S. & Lacey, D. L. (2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423, 337-342.
30. Kotake S., Udagawa N. et al. (2001) Activated Human T Cells Directly Induce Osteoclastogenesis From Human Monocytes Possible Role of T Cells in Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis & Rheumatism* 5,1003–1012.
31. Agarwal V., Malaviya AN. (2005) Cytokine network and its manipulation in rheumatoid arthritis. *Indian Rheumatol. Accoc.* 13, 86-91.
32. Deng G.M., Lenardo M. (2006) The role of immune cells and cytokines in The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immuno-disorders and autoimmunity* 2,163-168.

33. McInnes IB, Schett G. (2007) Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* 7, 429-442.
34. Herman S., Kronke G. and Schett G. (2008) Molecular mechanisms of Inflammatory bone damage: emerging targets for therapy. *Trends in Molecular Medicine* 6, 245-253.
35. Klareskog L, Catrina AI, Paget SA. (2009) Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 373, 659 - 672.
36. Tassioulas I. (2010) Rheumatoid arthritis: Pathogenetic mechanisms and Medical approach. *Iatrika Analekta* 3, 291-295.
37. Ismail E1, Nofal OK1, Sakthiswary R2, Shaharir SS2, Sridharan R3. The Clinical Significance of Interleukin-1 Receptor Antagonist +2018 Polymorphism in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2016 Apr 22;11(4):e0153752. doi:10.1371/journal.pone.0153752
38. Tassioulas I. (2010) Rheumatoid arthritis: Pathogenetic mechanisms and medical approach. *IatrikaAnalekta* 3, 291-295.
39. McInnes IB, Schett G. (2007) Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* 7, 429-442.
40. Moutsopoulos HM., Mavragani C. P. (2009) Rheumatoid arthritis and periodontal disease: biological, clinical, and therapeutic relations. *Analecta Periodontologica* 20, (6)1-14.
41. Grassi W., Angelis R., Lamanna G., Cervini C. (1998) The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology* 27 18–24.
42. Espersen R1, Jensen V1, Berg Johansen M2, Fonager K3. The Impact of Diagnosis on Job Retention: A Danish Registry-Based Cohort Study. *Rehabil Res Pract.* 2015;2015:795980. doi: 10.1155/2015/795980. Epub 2015 Dec 1.
43. Sherine E. G. (2001) The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 27, 269-281.
44. Lipsky, P. E. (2008) Rheumatoid Arthritis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Editors: Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L. & Loscalzo, J., 17th edition, pp. 2083-2092, New York, McGraw-Hill.

45. Brooks P. M. (2002) Rheumatoid Arthritis: Aetiology and Clinical Features. The Medicine Publishing Company Ltd 44-47.
46. Turesson C., O'Fallon W. M., Crowson C. S., Gabriel S. E., Matteson E. L. (2003) Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 62, 722–727.
47. Young A., Koduri G. (2007) Extra-articular manifestations and complications Of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical RRheumatology* 5, 907-927.
48. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, FelsonTD, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: the American College of rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum dis* 2010; 69:1580-88.
49. Khosla P., Shankar S, Duggal L. (2004) Anti CCP Antibodies in Rheumatiod Arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc* 12, 143-46.
50. Ger J.M. Pruijn, Vossenaar E. R., Drijfhout J. W., Walther J. van Venrooij and Zendman. A. (2005) Anti-CCP Antibody Detection Facilitates Early Diagnosis and Prognosis of Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reviews* 1, 1-7.
51. Feldmann M, Taylor PC. (2009) Anti-TNF Biologic Agents: Still the Therapy of Choice for Rheumatoid Arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*5, 578 - 582.
52. Niewold T.B., Harrison M.J., Paget S.A. (2007) Anti-CCP antibody testing as adiaagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 100, 193–201.
53. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al: Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406–415.
54. O'Dell JR, Haire CE, Erickson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287–1291.
55. Köhler G, Milstein C. (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256, 495 – 497. 93
56. Shirota, Y., Illei, G. G. & Nikolov, N. P. (2008) Biologic treatments for Systemic rheumatic diseases. *Oral Diseases* 14, 206-216.

57. Feldmann M, Taylor PC. (2009) Anti-TNF Biologic Agents: Still the Therapy of Choice for Rheumatoid Arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*5, 578 - 582.
58. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. (2002) Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 46, 1443-50.
59. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. (2000). Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant. Therapy Study Group. *N Engl J Med*343, 1594-602.
60. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. (2003) Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 48, 35-45.
61. Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. (2002) Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 46, 1443-50.
62. Nakashima Y, Kondo M, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, Kuroda K, Miyahara H, Nagamine R, Nakashima H, Otsuka T, Saikawa I, Shono E, Suematsu E, Tsuru T, Wada K, Iwamoto Y. (2010) Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol* 20, 343–352.
63. Scott, D. L. & Kingsley, G. H. (2006) Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 355, 704-712.
64. Yfantopoulos J. Quality of life and QALYs in the measurement of health. *Archives of Hellenic Medicine* 2001a;18:114-130.

65. Bowling. *Measuring health: A review of quality of life measurement scales*. New York: Open University Press, 1997
66. Maini R., St Clair EW., Briedeweld F. et.al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-39.
67. Bathom JM, Martin RW, Fleischman RM et al. A comparison of Etanercept and Methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1586-93.
68. Gabriel S, et al. OMECART 6 Economics Working Group report: a proposal for a reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis 2003.
69. Ελληνική Ρευματολογία, τριμηνιαία έκδοση, συμπληρωματικό τεύχος, Δεκέμβριος 2009
70. Θεοδώρου Μ, Σαρρής Μ, Σούλης Σ. Συστήματα υγεία και ελληνική πραγματικότητα. Αθήνα 1997.
71. Κατσή Λ, Καρόκης Α,. Φαρμακοοικονομία. Τεύχος 27. Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2006.
72. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2006; 332(7534):152-155.
73. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-911.
74. Kaplan, R.M, Anderson, JP, (1988). A general health policy model: update and applications, *Health Serv Res*.
75. Kaplan R.M., Bush J.W. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychology* 1982;1:61-80.
76. Salaffi F, Stancati A. *Scale di valutazione e malattie reumatiche*. Ed. Mattioli 1885, Parma, 2001
77. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316–1322.
78. Uhlig T, Moe RH, Kvien TK. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2014 Sep;32(9):841-51. doi: 10.1007/s40273-014-0174-6.

79. Birnbaum HG, Barton M, Greenberg PE, Sisitsky T, Auerbach R, Wanke LA, Buatti MC. Direct and indirect costs of rheumatoid arthritis to an employer. *Occup Environ Med.* 2000 Jun;42(6):588-96.
80. Her M, Kavanaugh A. Critical analysis of economic tools and economic measurement applied to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S107-11. Epub 2012 Oct 16.
81. National Institute for Health and Care Excellence, Rheumatoid Arthritis-Quality Standard 33, June 2013.
82. Nicklin J, Cramp F, Kirwan J, et al. Measuring Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study to Evaluate the Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire, Visual Analog Scales, and Numerical Rating Scales. *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No.11, November 2010, pp 1559–1568.
83. European Commission Economic Policy Committee. The 2012 Ageing Report: Underlying Assumptions and Projection Methodologies European Economy 4/2011. European Commission Directorate-General for Economic and Financial Affairs; 2011. [Accessed May 3, 2015]. Available from: [http://ec.europa.eu/economy\\_finance/publications/european\\_economy/2011/pdf/ee-2011-4\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/european_economy/2011/pdf/ee-2011-4_en.pdf).
84. Estimating medical costs with censored data, H Bang and AA Tsatis. Department of Statistics, North Carolina State University, Raleigh, NC 27695, USA E-mail: [hjbang@stat.ncsu.edu](mailto:hjbang@stat.ncsu.edu); [tsiatis@stat.ncsu.edu](mailto:tsiatis@stat.ncsu.edu)
85. Marc Ehrig, Steffen Staab, York Sure. Boots trapping Ontology Alignment Methods with APFEL. Volume 3729 of the series Lecture Notes in Computer Science pp 186-200.
86. WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, editors. *Quality of life assessment: international perspectives.* Heidelberg: Springer Verlag; 1994. p.41-60.
87. Mili F, Helmick CG, Moriarty DG. Health related quality of life among adults reporting arthritis: analysis of data from the Behavioral Risk Factor Surveillance System, US, 1996-99. *J Rheumatol.* 2003;30(1):160-6.
88. Wiles NJ, Dunn G, Barrett EM, Harrison BJ, Silman AJ, Symmons DP. One year follow up variables predict disability 5 years after presentation with

- inflammatory polyarthritis with greater accuracy than at baseline. *J Rheumatol*. 2000;27(10):23606.
89. Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnat MC, Sibilia J, Eliaou JF. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2344-9.
  90. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Emery P, Gallivan S. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(6):603-11.
  91. Puolakka K, Kautiainen H, Mattonen T. Predictors of productivity loss in early rheumatoid arthritis: a year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):130-3.
  92. Staples MP, March L, Lassere M, Reid C, Buchbinder R. Health-related quality of life and continuation rate on 1st-line anti-tumor necrosis factor therapy among rheumatoid arthritis patients from the Australian Rheumatology Association Database. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):166-75.
  93. Kasmann NM, Power JD, Mamdani MM, Badley EM. Use of medication. In: Badley EM, Glazier RH, editors. *Arthritis and related conditions in Ontario: ICES research atlas*. 2nd ed. Toronto: Institute for Clinical Evaluative Sciences; 2004. p. 87–104.
  94. Drummond MF, Sculpher MJ, O’Brian BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programs*. 3rd ed. Oxford (UK): Oxford University Press; 2005.
  95. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society of Rheumatology guidelines for prescribing TNF blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:157– 63.
  96. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al, for the PREMIER Investigators. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26 –37.

97. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586–93.
98. Lopez-Mendez A, Daniel WW, Reading JC, Ward JR, Alarcon GS. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the Cooperative Systematic Studies of the Rheumatic Diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 1993;36:1364–9.
99. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762–84.
100. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:269–81.
101. Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ* 2008;8 Suppl 2:S49–60.
102. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121 Suppl 1:S9–14.
103. Maetzel A, Li LC, Pencharz J, Tomlinson G, Bombardier C, Community H, et al. The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: a comparative study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:395–401.
104. Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38: 1138 – 41.
105. Coyte P, Asche C, Croxford R, Chan B. The economic costs of arthritis and rheumatism in Canada. In: Badley EM, Williams JI, editors. *Patterns of health care in Ontario: arthritis and related conditions*. Toronto: Institute for Clinical Evaluative Sciences; 1998. p. 27–34.
106. Backman CL. Employment and work disability in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:148–52.
107. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999;26:1681–5.



108. Allaire S, Wolfe F, Niu J, LaValley M, Michaud K. Work disability and its economic effect on 55–64-year-old adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53:603–8
109. Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:822–31.
110. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor a (TNFa) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1a), for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64: iv2–14.
111. Shemilt I, Mugford M, Byford S, Drummond M, Eisenstein E, Knapp M, et al. Incorporating economics evidence. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.1*. London: Cochrane Collaboration; 2008.
112. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics* 2006;24:355–71.
113. Drummond MF, Jefferson TO, for the BMJ Economic Evaluation Working Party. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;313:275–83.
114. Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ* 2010;19:350 – 64

