
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ
ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΑΝΤΙΡΡΕΥΜΑΤΙΚΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ
ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ**

Ευθύμιος Πανόπουλος

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2017

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΝΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ
ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΑΝΤΙΡΡΕΥΜΑΤΙΚΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ
ΝΕΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ**

[Ευθύμιος Πανόπουλος], Α.Μ.: ΟΔΥ/1438

Επιβλέπων: Ράικου Μαρία / Επίκουρη Καθηγήτρια / Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2017

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**ECONOMIC EVALUATION OF A BIOLOGICAL
DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG FOR
TREATING JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

EFTHYMIOS PANOPOULOS

Master Thesis submitted to the Department of Economics
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management

Piraeus, Greece, 2017

Στην αγαπημένη μου οικογένεια

I. Ευχαριστίες

Η ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την συμπαράσταση και την κατανόηση της συζύγου μου Παρασκευής Ζαχαριά και των παιδιών μου Κυριακής και Ελπίδας.

Επίσης στην καθηγήτριά μου κυρία Μαρία Ράικου εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου καθώς η σωστή καθοδήγησή της και η βαθιά γνώση της, με βοήθησαν να ολοκληρώσω την διπλωματική μου εργασία.

II. Περίληψη

Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (εφεξής καλούμενη ΝΙΑ) είναι το πιο κοινό ρευματικό νόσημα που εμφανίζεται σε παιδιά, ηλικίας, κυρίως κάτω των 16 ετών και παραμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων, ενώ μπορεί να εξελιχθεί σε αιτία λειτουργικής μειονεκτικότητας.

Η ασθένεια είναι αγνώστου αιτιολογίας, χαρακτηρίζεται από πόνο στις αρθρώσεις, οίδημα και περιορισμό της κίνησης, συμπτώματα που προκαλούνται από τη φλεγμονή του αρθρικού υμένα της προσβληθείσας άρθρωσης. Η ΝΙΑ διακρίνεται σε 7 υποκατηγορίες βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου που διαρκούν για διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών – ολιγοαρθρίτιδα, πολυαρθρίτιδα οροθετική ή οροαρνητική, ψωριασική αρθρίτιδα, συστηματική αρθρίτιδα, αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα και αταξινόμητη αρθρίτιδα.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών με ΝΙΑ βασιζόταν στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, με την προσθήκη χορήγησης κορτικοστεροειδών. Αργότερα, χρησιμοποιήθηκε η μεθοτρεξάτη, που είναι το πιο κοινό συμβατικό μη-βιολογικό αντιρρευματικό φάρμακο, ενώ η τρέχουσα προτιμώμενη θεραπεία κάνει χρήση των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων.

Ο σκοπός αυτής της αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας είναι η εκτίμηση του κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΝΙΑ με την χορήγηση ανταλιμουμάμπης, ενός βιολογικού ανοσοτροποποιητικού αντιρρευματικού φαρμάκου (Humira®, AbbVie) σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς που έλαβαν βιολογική θεραπεία με ανταλιμουμάμπη εμφάνισαν λιγότερες εξάρσεις της νόσου καθώς και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από εκείνους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μόνο μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκεί στοιχεία για την κλινική αποτελεσματικότητα των βιολογικών φαρμάκων σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες της ασθένειας.

Βάση του ανεξάρτητου μοντέλου που αναπτύχθηκε για τους σκοπούς της παρούσης αξιολόγησης, ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) για τη θεραπεία με ανταλιμουμάμπη σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία με μεθοτρεξάτη εκτιμάται σε 25.659 ευρώ ανά κερδισμένο ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής (QALY).

Τα αποτελέσματα του μοντέλου είναι πιο ευαίσθητα στις αλλαγές στις τιμές χρησιμότητας HRQoL. Οι αλλαγές στις παραμέτρους κλινικής αποτελεσματικότητας, όπως η διακοπή της θεραπείας και η έξαρση της νόσου, είχαν ελάχιστη επίδραση στα αποτελέσματα του μοντέλου.

III. Summary

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease that occurs in children aged below 16 years and persists for more than 6 weeks and can become a cause of functional impairment.

The disease is of unknown etiology, characterized by joint pain, swelling and movement limitation, symptoms caused by inflammation of the synovial membrane of the affected joint. NIA is divided into 7 subtypes based on the clinical features of the disease lasting for more than six months – oligoarthritis, polyarthritis RF+ or RF-, psoriatic arthritis, systemic arthritis, arthritis related to enthesitis and undifferentiated arthritis.

The treatment of children with NIA was based on non-steroidal anti-inflammatory drugs, with the addition of corticosteroids. Later, methotrexate, the most common conventional non-biological antirheumatic drug, was used, while the current preferred treatment makes use of the biological drug-modifying drugs.

The purpose of this health technology assessment is to evaluate the cost-effectiveness of NIA treated with adalimumab, a biological modifying antirheumatic drug (Humira®, AbbVie) in combination with methotrexate, compared to conventional methotrexate therapy.

Patients receiving biologic treatment with adalimumab experienced fewer disease flares as well as fewer adverse events than those treated only with methotrexate. However, there is limited evidence for the clinical effectiveness of the biological treatment in specific subtypes of the disease.

Based on the developed independent model for the purposes of the current assessment, the incremental cost-effectiveness ratio (ICERs) for the treatment with adalimumab compared to the conventional treatment with methotrexate is estimated at EUR 25,659 per QALY gained, using the drug price list acquisition costs.

Model results are more sensitive to changes in HRQoL utility values. Changes in clinical effectiveness parameters, such as discontinuation of treatment and disease flares, had little effect on the model's results.

IV. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Ευχαριστίες.....	ix
II. Περίληψη.....	xi
III. Summary	xiii
IV. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	xv
V. Κατάλογος πινάκων.....	xvii
VI. Κατάλογος γραφημάτων και εικόνων	xix
VII. Συντμήσεις – Ακρωνύμια	xxi
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1. Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΝΙΑ): Ορισμός και ταξινόμηση.....	3
2. Επιδημιολογία της ΝΙΑ	9
3. Κλινικά χαρακτηριστικά υποομάδων ΝΙΑ	11
3.1. Συστηματική αρθρίτιδα	11
3.2. Ολιγοαρθρίτιδα.....	13
3.3. Πολυαρθρίτιδα.....	15
3.3.1. Πολυαρθρίτιδα RF-θετική.....	15
3.3.2. Πολυαρθρίτιδα RF-αρνητική	15
3.4. Αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα.....	17
3.5. Ψωριασική αρθρίτιδα	18
3.6. Αταξινόμητη αρθρίτιδα	19
4. Επιπτώσεις και μακροχρόνια έκβαση της ΝΙΑ.....	21
5. Παράγοντες κινδύνου και διαγνωστικές διαδικασίες για την ΝΙΑ.....	27
6. Θεραπευτική προσέγγιση της ΝΙΑ	31
7. Κοινωνικοοικονομικό κόστος της ΝΙΑ	35
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	37
1. Σκοπός της μελέτης.....	39
2. Δεδομένα και μέθοδος	43
2.1. Κλινική αποτελεσματικότητα	43
2.2. Σχολιασμός των ευρημάτων της κλινικής μελέτης μεθοδολογίας	51
3. Οικονομική αξιολόγηση της παρέμβασης	53
3.1. Μοντέλο οικονομικής ανάλυσης	55
3.2. Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας	58
3.3. Υπολογισμός κόστους	60
3.4. Υπολογισμός του δείκτη πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας.....	62
3.5. Ανάλυση ευαισθησίας	65
3.6. Συμπερασματικά σχόλια.....	67
4. Συζήτηση – Συμπεράσματα	69

Συμπεράσματα	71
VIII. Λέξεις ευρετηρίου	73
IX. Αναφορές.....	74
X. Βιβλιογραφία.....	78

V. Κατάλογος πινάκων

A. Γενικό μέρος	1
Πίνακας 1.1. Ταξινομήσεις της αρθρίτιδας στα παιδιά	4
Πίνακας 1.2. Ταξινόμηση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	5
Πίνακας 1.3. Κριτήρια ταξινόμησης της ΝΙΑ κατά ILAR	6
Πίνακας 1.4. Ορισμός των όρων στην ταξινόμηση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας (ΝΙΑ), σύμφωνα με τα κριτήρια ILAR.	8
B. Ειδικό μέρος	37
Πίνακας 2.1.1 Βασικά χαρακτηριστικά	43
Πίνακας 2.1.2 Μετρήσιμα αποτελέσματα κλινικής έρευνας	46
Πίνακας 2.1.3 Ανεπιθύμητες δράσεις - παρενέργειες κλινικής έρευνας	47
Πίνακας 2.1.4 Πρώτες 104 εβδομάδες της “OLE” φάσης	49
Πίνακας 2.1.5 Post hoc ανάλυση	50
Πίνακας 3.2.1 Πιθανότητες μετάβασης στις διαφορετικές καταστάσεις του μοντέλου	58
Πίνακας 3.2.2 Χρησιμότητες	59
Πίνακας 3.3. Κόστος θεραπείας	61
Πίνακας 3.4.1 Οικονομικά αποτελέσματα	63
Πίνακας 3.4.2 Αποτελέσματα οικονομικής αξιολόγησης του NHS	64

VI. Κατάλογος γραφημάτων και εικόνων

A. Γενικό μέρος	1
B. Ειδικό μέρος	37
Γράφημα 1.1. Μεταβάσεις μοντέλου	55
Γράφημα 3.3.1 Κόστος ανταλιμουμάμπης	60
Γράφημα 3.3.2 Κόστος μεθοτρεξάτης	60
Γράφημα 3.5.1 Διάγραμμα διασποράς	65
Γράφημα 3.5.2 Καμπύλες κόστους	66

VII. Συντμήσεις – Ακρωνύμια

ACR = American College of Rheumatology: Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας

ACR Pedi-20,-30,-50,-70,-90,-100 = American College of Rheumatology Paediatric response level 20, 30, 50, 70, 90, 100: Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας Επίπεδο παιδιατρικής απόκρισης 20, 30, 50, 70, 90, 100

ADA, Adalimumab: Ανταλιμουμάμπη

ANA = Antinuclear Antibodies: Αντιπυρηνικά Αντισώματα

BMI = Body Mass Index: Δείκτης Μάζας Σώματος

CBA = Cost Benefit Analysis: Ανάλυση Κόστους Οφέλους

CEA = Cost Effectiveness Analysis: Ανάλυση Κόστους Αποτελεσματικότητας

CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire: Ερωτηματολόγιο Κλινικής Αξιολόγησης Παιδιών

CHAQ-DI, Disability Index of the Childhood Health Assessment Questionnaire: Δίκτης Ανικανότητας του Ερωτηματολογίου Κλινικής Αξιολόγησης Παιδιών

CI = Confidence Interval: Διάστημα Εμπιστοσύνης

COI = Cost of Illness: Κόστος Ασθένειας

CUA = Cost Utility Analysis: Ανάλυση Κόστους Χρησιμότητας

DMARDS= Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs: Ανοσοτροποποιητικά Αντιρρευματικά Φάρμακα

EQ-5D™ = European Quality of Life-5 Dimensions

ERA = Enthesitis-Related Arthritis: Αρθρίτιδα Σχετιζόμενη με Ενθεσίτιδα

EULAR = European League Against Rheumatism: Ευρωπαϊκή Ομάδα Εναντίον των Ρευματικών Νοσημάτων

HTA = Health Technology Assessment

ICER = Incremental Cost Effectiveness Ratio: Δείκτης Πρόσθετου Κόστους-Αποτελεσματικότητας

ILAR = International League of Associations for Rheumatology: Διεθνής Ομάδα Ρευματολογικής Εταιρείας

inhTNF α = inhibitor Tumour Necrosis Factor- α : Αναστολέας Παράγοντα Νέκρωσης Όγκου- α

ITT, Intention to Treat: Πρόθεση για Θεραπεία

JADI-A = Juvenile Arthritis Damage Index-Articular: Δείκτης Καταστροφής στη Νεανική Αρθρίτιδα- Αρθρικές Βλάβες

JADI-E = Juvenile Arthritis Damage Index-Extraarticular: Δείκτης Καταστροφής στη Νεανική Αρθρίτιδα- Εξωαρθρικές Βλάβες

MTX, Methotrexate: Μεθοτρεξάτη

N, n = Number: Αριθμός

NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence: Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας

NR, Not Reported: Δεν Αναφέρθηκε

QALYs = Quality Adjusted Life Years: Ποιοτικά Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής

QoL = Quality of Life: Ποιότητα Ζωής

RCT = Randomised Controlled Trial

RF = Rheumatology Factor: Ρευματοειδής Παράγοντας

SD = Standard Deviation: Τυπική Απόκλιση

SG = Standard Gamble

TNF = Tumour Necrosis Factor: Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου

TTO = Time Trade Off

ΑΕΠ = Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν

ΕΣΥ = Εθνικό Σύστημα Υγείας

NHS = National Health System: Εθνικό Σύστημα Υγείας

NIA = Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

NPA = Νεανική Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

NXA = Νεανική Χρόνια Αρθρίτιδα

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΝΙΑ): Ορισμός και ταξινόμηση

Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (εφεξής καλούμενη ΝΙΑ) είναι το πιο κοινό ρευματικό νόσημα που εμφανίζεται σε παιδιά, ηλικίας κυρίως, κάτω των 16 ετών, ενώ μπορεί να εξελιχθεί σε αιτία λειτουργικής μειονεκτικότητας. Η ΝΙΑ εμφανίζεται όσο συχνά και ο παιδικός διαβήτης και τέσσερις φορές συχνότερα από την παιδική λευχαιμία. Η νόσος θεωρείται αγνώστου αιτιολογίας, τείνει όμως να συνδέεται με γενετικούς, περιβαλλοντικούς, ορμονικούς και ανοσολογικούς παράγοντες, οι οποίοι συνηγορούν στην ετερογένεια αυτής και στη δυσκολία κατηγοριοποίησής της. Καθώς η ΝΙΑ δεν είναι μικρογραφία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων, η διάγνωση της νόσου διενεργείται μέσω αποκλεισμού άλλων νοσημάτων που εκδηλώνονται με χρόνια παιδική αρθρίτιδα και στηρίζεται στο πλήρες ιστορικό, στην προσεκτική κλινική εξέταση και στον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο.^{1 2 3 4}

Πλήθος όρων και κριτηρίων έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί προκειμένου την οριοθέτηση και ταξινόμηση της ΝΙΑ. Η προσπάθεια τριών σημαντικών οργανισμών να ταξινομήσουν τη νόσο έτυχαν κοινής αποδοχής και συγκεκριμένα εκείνης της διεθνούς ομάδας ρευματολογικής εταιρείας [International League of Associations for Rheumatology (ILAR)], του αμερικανικού κολλεγίου ρευματολογίας [American College of Rheumatology (ACR)] που απέδωσε τον όρο νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα (NPA) και της ευρωπαϊκής ομάδας εναντίον των ρευματικών νοσημάτων [European League Against Rheumatism (EULAR)], η οποία εισήγαγε τον όρο Νεανική χρόνια αρθρίτιδα (NXA). Το σχήμα της κάθε ταξινόμησης εμφανίζεται στον Πίνακα 1.1.^{5 6 7 8}

Πίνακας 1.1. Ταξινομήσεις της αρθρίτιδας στα παιδιά

(Minden K. *Classification and epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. In Rheumatology. Hochberg CM, Silman AJ, Smolen JS, Wewinblatt MH, eds. Mosby Elsevier 5th ed.2011:p988*)

Σύστημα ταξινόμησης	ACR	EULAR	ILAR
Όρος	Νεανική Ρευματοειδής αρθρίτιδα (NPA)	Νεανική Χρόνια Αρθρίτιδα (NXA)	Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (NIA)
Ηλικία έναρξης της αρθρίτιδας	<16 ετών	<16 ετών	<16 ετών
Διάρκεια της αρθρίτιδας	>6 εβδομάδες	>3 μήνες	>6 εβδομάδες
Υποομάδες έναρξης	3	3	7
Εξαιρέσεις	Νεανική αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, νεανική ψωριασική αρθρίτιδα, αρθρίτιδα της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.	Οροθετική πολυαρθρίτιδα	Αντιδραστική αρθρίτιδα
<i>ACR= American College of Rheumatology EULAR= European League Against Rheumatism ILAR= International League of Associations for Rheumatology NPA= Νεανική Ρευματοειδής Αρθρίτιδα NXA= Νεανική Χρόνια Αρθρίτιδα NIA=Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα</i>			

Τα κριτήρια στα οποία βασίστηκαν οι δύο ταξινομήσεις, κατά ACR και κατά EULAR, ήταν ο τρόπος έναρξης της νόσου και οι τρεις βασικές υποκατηγορίες που περιλάμβαναν, η συστηματική αρθρίτιδα, η ολιγοαρθρίτιδα και η πολυαρθρίτιδα, όπως αποτυπώνονται στον Πίνακα 1.2.

Καμία όμως από τις δύο ταξινομήσεις δεν κάλυπταν όλες τις χρόνιες αρθρίτιδες αγνώστου προελεύσεως που εκδηλώνονταν στην παιδική ηλικία και η σύγκριση των επιδημιολογικών, κλινικών, ορολογικών και γενετικών δεδομένων δεν μπορούσε εύκολα να επιτευχθεί.

Πίνακας 1.2. Ταξινόμηση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας
(*Rheumatology. Hochberg CM, Silman AJ, Smolen JS, Wewinblatt MH, eds. Mosby Elsevier 5th ed. 2011: p988*)

ILAR	ACR	EULAR
<ul style="list-style-type: none"> • Ολιγοαρθρίτιδα • Πολυαρθρίτιδα οροαρνητική (RF-αρνητική) • Πολυαρθρίτιδα οροθετική (RF-θετική) • Ψωριασική αρθρίτιδα • Συστηματική αρθρίτιδα • Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα • Αταξινόμητη αρθρίτιδα 	<ul style="list-style-type: none"> • Χρόνια αρθρίτιδα 4 ή λιγότερων συνδέσμων • Χρόνια αρθρίτιδα 5 ή περισσότερων συνδέσμων • Ενεργή ιερολαγόνια αρθρίτιδα • Συστηματική αρθρίτιδα με ενεργά συστηματικά χαρακτηριστικά (και χωρίς ενεργή αρθρίτιδα) • Συστηματική αρθρίτιδα με ενεργή αρθρίτιδα (και χωρίς ενεργά συστηματικά χαρακτηριστικά) 	<ul style="list-style-type: none"> • Συστηματική (σαφής) • Συστηματική (πιθανή) • Πολυαρθρίτιδα • Ολιγοαρθρίτιδα • Νεανική αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα • Αρθροπάθεια σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου • Σαφής ψωριασική αρθρίτιδα • Πιθανή ψωριασική αρθρίτιδα
<p>* Η ταξινόμηση κατά ACR έχει υποβληθεί σε αναθεώρηση πολλές φορές από την πρώτη δημοσίευσή της το 1973. Ίσως κάποιες κλινικές δοκιμές αναφέρονται στα κριτήρια του 1977. Για αυτό το λόγο θα πρέπει να είστε εξοικειωμένοι με τους οριζόμενους από τα κριτήρια του ACR του 1977 αρχικούς τύπους, οι οποίοι είναι οι ακόλουθοι: ολιγοαρθρίτιδα (< 5 σύνδεσμοι), πολυαρθρίτιδα (> 4 σύνδεσμοι), και συστηματική (χαρακτηριστικός πυρετός και εξάνθημα).</p>		

Ένα νέο σύστημα, το οποίο ακολουθήθηκε από δύο αναθεωρήσεις, έφερε το 1994 η διεθνής ομάδα ILAR, προτείνοντας μια νέα ταξινόμηση με τον όρο Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (NIA), προκειμένου να καλύψει τα κενά που άφηναν οι προηγούμενες δύο ταξινομήσεις και να περιγραφούν όλες οι μορφές της νόσου, η οποία εκδηλώνεται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 16 ετών και έχει διάρκεια τουλάχιστον έξι εβδομάδων, είναι αγνώστου αιτιολογίας και η ένταξη του νοσούντα σε κάποια υποκατηγορία γίνεται μετά από διάστημα 6 μηνών.

Η διάκριση κατά ILAR στις 7 υποκατηγορίες γίνεται βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου που διαρκούν για διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών, του αριθμού των προσβεβλημένων αρθρώσεων (**ολιγοαρθρίτιδα ή πολυαρθρίτιδα**), της παρουσίας του ρευματοειδούς παράγοντα (**οροθετική ή οροαρνητική πολυαρθρίτιδα**) και τη συσχέτιση με άλλες ασθένειες όπως: ψωρίαση, δακτυλίτιδα, ονυχόλυση

(**ψωριασική αρθρίτιδα**), ακαθόριστο ερυθρηματώδες εξάνθημα, γενικευμένη διόγκωση λεμφαδένων, ηπατομεγαλία και/ή σπληνομεγαλία, ορογονίτιδα (**συστηματική ΝΙΑ**), ενθεσίτιδα, άλγος στην ιερολαγόνια άρθρωση και/ή φλεγμονώδη οσφυοϊερό πόνο, παρουσία HLA-B27, οξεία πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα, ιστορικό αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, ιερολαγονίτιδα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σύνδρομο Reiter (**αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα**). Το σχήμα κατηγοριοποίησης της ΝΙΑ κατά ILAR, καταγράφεται στον Πίνακα 1.3.

Πίνακας 1.3. Κριτήρια ταξινόμησης της ΝΙΑ κατά ILAR
(EDMONDON 2001)

Υποκατηγορία	Ορισμός
Ολιγοαρθρίτιδα	Αρθρίτιδα που επηρεάζει 1-4 αρθρώσεις κατά τους 6 πρώτους μήνες της νόσου: <ul style="list-style-type: none"> • Εμμένουσα ολιγοαρθρίτιδα: <ul style="list-style-type: none"> - Προσβάλει ≤ 4 αρθρώσεις στην εξέλιξη της νόσου • Επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα: <ul style="list-style-type: none"> - Προσβάλει > 4 αρθρώσεις μετά τους 6 πρώτους μήνες της νόσου <i>Εξαιρέσεις: α, β, γ, δ, ε</i>
• Πολυαρθρίτιδα οροαρνητική (RF-αρνητική)	• Αρθρίτιδα που προσβάλει ≥ 5 αρθρώσεις στους 6 πρώτους μήνες της νόσου και μία RF-αρνητική εξέταση <i>Εξαιρέσεις: α, β, γ, δ, ε</i>
• Πολυαρθρίτιδα οροθετική (RF-θετική)	• Αρθρίτιδα που προσβάλει ≥ 5 αρθρώσεις στους 6 πρώτους μήνες της νόσου και ≥ 2 RF-αρνητικές εξετάσεις με διαφορά τουλάχιστον 3 μηνών στους 6 πρώτους μήνες της νόσου <i>Εξαιρέσεις: α, β, γ, ε</i>
• Ψωριασική αρθρίτιδα	• Αρθρίτιδα και ψωρίαση ή • Αρθρίτιδα και ≥ 2 από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> - Λοίμωξη των δακτύλων των χεριών ή των ποδιών (δακτυλίτιδα) - Διάβρωση ονύχων (τουλάχιστον 2 διαβρώσεις σε 1 ή περισσότερα νύχια οποιαδήποτε χρονική στιγμή) ή χαλάρωση/αποκόλληση όνυχα (ονυχόλυσης) - Ψωρίαση σε συγγενή πρώτου βαθμού <i>Εξαιρέσεις: β, γ, δ, ε</i>

<ul style="list-style-type: none"> • Συστηματική NIA 	<ul style="list-style-type: none"> • Αρθρίτιδα σε ≥ 1 αρθρώσεις με, ή με προηγηθέντα πυρετό διάρκειας τουλάχιστον 2 εβδομάδων, αποδεδειγμένα καθημερινά ανερχόμενος σε $\geq 39^{\circ}\text{C}$ και επιστρέφοντας σε $\leq 37^{\circ}\text{C}$ μεταξύ των κορυφώσεων για ≥ 3 ημέρες και συνοδευόμενος από ≥ 1 από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> - Ακαθόριστο ερυθρηματώδες εξάνθημα - Γενικευμένη διόγκωση λεμφαδένων - Ηπατομεγαλία και/ή σπληνομεγαλία - Ορογονίτιδα <p><i>Εξαιρέσεις: α, β, γ, δ</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (ERA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Αρθρίτιδα και ενθεσίτιδα ή • Αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα με ≥ 2 από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> - Παρουσία ή ιστορικό άλγους στην ιερολαγόνια άρθρωση και/ή φλεγμονώδη οσφυοϊερό πόνο - Παρουσία HLA-B27 - Έναρξη της αρθρίτιδας σε αγόρι > 6 ετών - Οξεία (συμπτωματική) πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα - Ιστορικό αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, ERA, ιερολαγονίτιδα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σύνδρομο Reiter, οξεία πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα σε συγγενή πρώτου βαθμού <p><i>Εξαιρέσεις: α, δ, ε</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Αταξινόμητη αρθρίτιδα 	<ul style="list-style-type: none"> • Αρθρίτιδα που πληροί κριτήρια σε 0 ή ≥ 2 από τις παραπάνω κατηγορίες

Η ταξινόμηση της νόσου κατά ILAR θα χρησιμοποιηθεί εφεξής για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας. Όπως και με τα περισσότερα εκ των κριτηρίων κατηγοριοποίησης της NIA, οι ειδικοί απαιτείται αρχικά να εξαιρέσουν άλλες αιτίες πρόκλησης χρόνιας αρθρίτιδας όπως για πχ. μόλυνση.

Πίνακας 1.4. Ορισμός των όρων στην ταξινόμηση της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας (ΝΙΑ), σύμφωνα με τα κριτήρια ILAR.

(Petty RE, Southwood TR, Manners P. et al. Classification of juvenile idiopathic arthritis; second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-392.

Gare A. and Fasth A. Presentations, clinical features, and special problems in children. In Rheumatology. Hochberg CM, Silman AJ, Smolen JS, Wewinblatt MH, eds. Mosby Elsevier 5th ed.2011:p995.)

Αρθρίτιδα: διόγκωση μιας άρθρωσης ή περιορισμός του εύρους της κίνησης της άρθρωσης με πόνο στην άρθρωση, η οποία εμμένει για τουλάχιστον 6 εβδομάδες, παρατηρείται από ιατρό και δεν οφείλεται σε πρωτοπαθείς μηχανικές διαταραχές ή σε άλλες αδιευκρίνιστες αιτίες.

Δακτυλίτιδα: διόγκωση σε ένα ή περισσότερα δάκτυλα, συνήθως με ασύμμετρη κατανομή, η οποία επεκτείνεται πέρα από τα όρια της άρθρωσης.

Ενθεσίτιδα: πόνος στην κατάφυση ενός τένοντα, συνδέσμου, αρθρικής κάψας ή περιτονίας, στο οστό.

Φλεγμονώδης οσφυοϊερός πόνος: οσφυοϊερός πόνος στην κατάκλιση με πρωινή δυσκαμψία, η οποία βελτιώνεται με την κίνηση.

Εντυπώματα ονύχων: τουλάχιστον δύο εντυπώματα σε ένα ή περισσότερα νύχια σε οποιαδήποτε στιγμή.

Αριθμός προσβεβλημένων αρθρώσεων: αρθρώσεις οι οποίες μπορούν εξατομικευμένα να εκτιμηθούν κλινικά, μετρώνται ως ξεχωριστές αρθρώσεις.

Θετικός έλεγχος για ρευματοειδή παράγοντα (RF): τουλάχιστον δύο θετικά αποτελέσματα, με μεσολάβηση διαστήματος τουλάχιστον τριών μηνών, κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της νόσου.

Ψωρίαση: διαγνωσμένη από ιατρό (όχι απαραίτητα δερματολόγο)

Καθημερινός πυρετός: Ο πυρετός ο οποίος ανέρχεται σε >39° C μία φορά την ημέρα και επιστρέφει σε > 37° C ανάμεσα στις αιχμές του πυρετού.

Ορογονίτιδα: περικαρδίτιδα και/ή πλευρίτιδα και/ή περιτονίτιδα.

Ιερολαγονίτιδα: παρουσία πόνου κατά την απευθείας πίεση πάνω στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις.

Σπονδυλοαρθροπάθεια: φλεγμονή των ενθέσεων και αρθρώσεων της οσφυοϊερής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.

Ιριδοκυκλίτιδα: χρόνια πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα, διαγνωσμένη από οφθαλμίατρο.

Στον Πίνακα 1.4. αναλύονται οι ορισμοί των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων.

2. Επιδημιολογία της ΝΙΑ

Η ΝΙΑ αποτελεί την πιο κοινή χρόνια ρευματική πάθηση στα παιδιά και έναν σημαντικό παράγοντα βραχυχρόνιας ή/και μακροχρόνιας λειτουργικής μειονεκτικότητας. Η εικόνα της ΝΙΑ παρουσιάζει εναλλαγές ανάμεσα στις γεωγραφικές περιοχές, ένδειξη ουσιαστικών διαφορών στην εμφάνιση και μορφή της νόσου, υπαίτιων ανοσογενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων ή συνδυασμού και των δύο. Έρευνες σε ανεπτυγμένες χώρες κατέδειξαν ότι η νόσος εμφανίζεται σε πληθυσμούς παιδιών από 16 έως 150 περιπτώσεις σε τυχαίο δείγμα 100.000 παιδιών. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 1996, σε αστικό ιστό περιφέρειας της Αυστραλίας κατέληξε, κατόπιν κλινικών εξετάσεων, στις οποίες υποβλήθηκαν 100.000 μαθητές δημοτικών σχολείων από Παιδίατρο-Ρευματολόγο, την καταγραφή της νόσου σε 400 περιπτώσεις. Υπολογίζεται ότι 1 στα 1000 παιδιά πάσχει από τη νόσο.⁹

Αν και στις λευκές φυλές της δυτικής Ευρώπης και της βόρειας Αμερικής η πιο κοινή υποομάδα της νόσου είναι η ολιγοαρθρίτιδα, προσεγγίζοντας περισσότερο του 50% επί συνόλου περιπτώσεων, η συγκεκριμένη είναι εξαιρετικά σπάνια σε χώρες όπως η Κόστα Ρίκα, η Ινδία, η Νέα Ζηλανδία και η Νότια Αφρική, όπου η πολυαρθρίτιδα παρουσιάζει τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης (<https://www.e-rheumatology.gr>).

Επιπρόσθετα, η κατανομή του φύλου ποικίλλει ανάλογα με την υποομάδα έναρξης προσβολής της νόσου. Συγκεκριμένα, τα κορίτσια είναι περισσότερο ευάλωτα στην ολιγοαρθρικής και πολυαρθρικής έναρξης νόσο συγκριτικά με τα αγόρια, τα αγόρια προσβάλλονται με μεγαλύτερη συχνότητα από τα κορίτσια από αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα, ενώ ισομέρεια ποσοστών προσβολής των δύο φύλων παρουσιάζονται στην περίπτωση της συστηματικής αρθρίτιδας.

Η νόσος επηρεάζει την ποιότητα της ζωής και μειώνει τη φυσική δραστηριότητα. Οι κοινωνικές συναναστροφές περιορίζονται, προκαλείται αναπηρία και μειώνεται το προσδόκιμο της ζωής σε σοβαρές περιπτώσεις μέχρι και 15 χρόνια.¹⁰

Στην Ελλάδα οι ρευματοειδείς παθήσεις κατατάσσονται πρώτες μεταξύ των χρόνιων προβλημάτων υγείας (38,7%), μακροχρόνιας και βραχυχρόνιας σωματικής ανικανότητας (47,2% και 26,2% αντίστοιχα) και ιατρικών επισκέψεων (20,5%) και δεύτερες στην κατανάλωση συνταγογραφούμενων και μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων (24,0 και 17,7% αντίστοιχα).¹¹

3. Κλινικά χαρακτηριστικά υποομάδων ΝΙΑ

Η κατηγοριοποίηση της ΝΙΑ βασίζεται σε υποομάδες, οι οποίες φαίνεται να αντιπροσωπεύουν διαφορετικές εκφάνσεις της νόσου που χαρακτηρίζονται από διακριτές μεθόδους παρουσίασης, κλινικά χαρακτηριστικά, συμπτωματολογία και σε κάποιες περιπτώσεις ανοσογενετικό υπόβαθρο.

3.1. Συστηματική αρθρίτιδα

Η συστηματικού τύπου έναρξης αρθρίτιδα αποτελεί ιδιαίτερα διακριτή υποομάδα της νόσου, η οποία συνδυάζεται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας αλλά και θνητότητα και καταλαμβάνει περίπου το 5% του πληθυσμού της ΝΙΑ. Ο τύπος αυτός της ρευματοπάθειας εμφανίζεται στα αγόρια όσο συχνά και στα κορίτσια, ενώ ορόσημο έναρξης της νόσου δεν προκαθορίζεται, αφού μπορεί να εκδηλωθεί σε όλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις μπορεί να προηγούνται της αρθρίτιδας για εβδομάδες ή μήνες ή ακόμη και για περισσότερα από 10 χρόνια. Προκειμένου την ασφαλή διάγνωση της νόσου, ο κλινικός ιατρός πρέπει να αναγνωρίσει χαρακτηριστικά όπως, επίμονος πυρετός διάρκειας τουλάχιστον δύο εβδομάδων και εμφάνιση μίας με δύο φορές ημερησίως κατά τις απογευματινές και βραδινές ώρες, όπου τις τρεις τελευταίες ημέρες αυξάνει σε επίπεδα μεγαλύτερα του 39°C, επιστρέφοντας σε θερμοκρασία μικρότερη των 37°C ανάμεσα στα πυρετικά κύματα, ενδεχομένως και κάτω των φυσιολογικών επιπέδων, κυρίως κατά τις πρωινές ώρες. Σε απουσία της αρθρίτιδας, ο κλινικός ιατρός πρέπει να διαφοροδιαγνώσει τη νόσο από λοιμώξεις, κακοήθειες, ρευματικό πυρετό, καθώς και από άλλες ρευματικές νόσους, όπως αγγειίτιδα και Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο.^{12 13 14}

Τα συμπτώματα της συστηματικού τύπου έναρξης ΝΙΑ, στο 90% των περιπτώσεων, εμφανίζουν έκθυση ενός χαρακτηριστικού σομόν χρώματος κηλιδώδους ή κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, συχνότερα, στον κορμό ή στα κάτω άκρα, με ή μη προηγθέντα πυρετό. Περιστασιακά, μπορεί να συνοδεύεται από κνησμό. Περίπου το 50-75% των ασθενών αναπτύσσουν γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και ηπατοσπληνομεγαλία. Μυαλγία και κοιλιακό άλγος ενδέχεται να επιμένουν σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ, εξαιτίας της ηπατομεγαλίας ή της σπληνομεγαλίας. Τα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών με συστηματική ΝΙΑ περιλαμβάνουν λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση, αναιμία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, πολύ υψηλή ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και υψηλή συγκέντρωση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και φερριτίνης.^{12 13 14}

Περίπου το 5-8% των παιδιών με συστηματικού τύπου έναρξης ΝΙΑ, αντιμετωπίζουν μια θανατηφόρο επιπλοκή, γνωστή ως το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων [Macrophage Activation Syndrome, (MAS)] ή αντιδραστική αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση. Το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων χαρακτηρίζεται από ξαφνικό, επίμονο πυρετό, πανκυτταροπενία, ηπατοσπληνομεγαλία, διαταραχές ήπατος, διαταραχή της πήκτικότητας του αίματος και νευρολογικά συμπτώματα.^{12 13 14}

3.2. Ολιγοαρθρίτιδα

Η ολιγοαρθρίτιδα είναι ο τύπος της αρθρίτιδας που επηρεάζει μέχρι τέσσερις αρθρώσεις τους πρώτους έξι μήνες της ασθένειας και αποτελεί την πιο συχνή υποομάδα, αντιπροσωπεύοντας το 40% όλων των περιπτώσεων ΝΙΑ.^{12 13 14}

Αν και η ολιγοαρθρίτιδα είναι κατά πάσα πιθανότητα ετερογενής οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μία καλώς ορισμένη υποομάδα της ΝΙΑ. Η συγκεκριμένη μορφή είναι τυπική στα παιδιά ενώ δε συναντάται στους ενηλίκους, χαρακτηρίζεται από ασυμμετρική αρθρίτιδα, μικρή ηλικία έναρξης πριν το 6^ο έτος της ηλικίας και μεγαλύτερη εμφάνιση στα κορίτσια. Υψηλή συχνότητα θετικών αντιτυρινικών αντισωμάτων και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας πρόσθιας ιριδοκυκλίτιδας.^{12 13 14}

Η πλειονότητα των παιδιών με ολιγοαρθρίτιδα εμφανίζουν τη νόσο πριν την ηλικία των 5 χρόνων, με μια αιχμή ανάμεσα στο 1^ο και 3^ο έτος. Η μορφή αυτή της ΝΙΑ εμφανίζεται συχνότερα στα κορίτσια απ' ότι στα αγόρια. Τα εργαστηριακά ευρήματα, εκτός της σχετικά αυξημένης συχνότητας θετικών Αντιτυρινικών Αντισωμάτων [Antinuclear Antibodies, (ANA)], είναι στις περισσότερες των περιπτώσεων φυσιολογικά. Συνήθως, δεν παρατηρείται αύξηση της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ούτε και λευκοκυττάρωση. Η άρθρωση του γόνατος, είναι αυτή που προσβάλλεται συχνότερα, περίπου στο 47% των περιπτώσεων, ακολουθεί η ποδοκνημική άρθρωση και στη συνέχεια οι αρθρώσεις των δακτύλων των χεριών ή ο αγκώνας. Περίπου στο 30-50% των περιπτώσεων μία άρθρωση έχει προσβληθεί με την εμφάνιση. Τέλος, συνηθισμένη είναι η προσβολή της κροταφογναθικής άρθρωσης και της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε αντίθεση με τις άλλες αρθρώσεις, οι οποίες προσβάλλονται λιγότερο συχνά. Εξαιρετικά σπάνια σε αυτήν την υποομάδα της ΝΙΑ είναι η αρθρίτιδα που περιορίζεται στο ισχίο και εφόσον υπάρχει, η διάγνωση θα πρέπει να αναθεωρηθεί.^{12 13 14}

Στο 40-85% του συνόλου των παιδιών με ολιγοαρθρική μορφή, τα ANA είναι θετικά και συνδυάζονται με χρόνια πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα. Ο κίνδυνος εμφάνισης χρόνιας πρόσθιας ιριδοκυκλίτιδας είναι αυξημένος σε παιδιά ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας μικρότερης των 5 ετών, με θετικά ANA και ολιγοαρθρίτιδα. Η ιριδοκυκλίτιδα είναι ασυμπτωματική και για το λόγο αυτό επιβάλλεται, η οφθαλμολογική εξέταση των παιδιών σε τακτική βάση.^{12 13 14}

Η ολιγοαρθρίτιδα ταξινομείται κατά ILAR σε δύο υποκατηγορίες (Πίνακας 1.3.), στην

εμμένουσα και στην επεκταθείσα. Η εμμένουσα μορφή της ολογοαρθρίτιδας περιορίζεται σε προσβολή μέχρι τεσσάρων αρθρώσεων σε αντίθεση με την επεκταθείσα μορφή της, η οποία επεκτείνεται σε περισσότερες από τέσσερις αρθρώσεις μετά τους πρώτους έξι μήνες εμφάνισης της νόσου. Οι περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με εμμένουσα ή με επεκταθείσα μορφή ολιγοαρθρίτιδας, εξακολουθούν να εντάσσονται στην ίδια κλινική οντότητα. Άλλωστε οι ασθενείς με θετικά ANA που ανήκουν στις δύο αυτές υποκατηγορίες της νόσου, εμφανίζουν ομοιογένεια στα κλινικά χαρακτηριστικά τους, όπως ηλικία έναρξης της νόσου, φύλο, ασυμμετρία αρθρικής συμμετοχής και συχνότητα εμφάνισης ιριδοκυκλίτιδας. Τα κλινικά αυτά χαρακτηριστικά υποδεικνύουν ότι η εμμένουσα ολιγοαρθρίτιδα είναι η ίδια νόσος με την επεκταθείσα, με τη δεύτερη περίπτωση να είναι σοβαρότερη της πρώτης.^{12 13 14}

3.3. Πολυαρθρίτιδα

Η πολυαρθρικού τύπου έναρξης αρθρίτιδα συναντάται στο 25% των παιδιών με ΝΙΑ και για τη διάγνωσή της απαιτείται η προσβολή 5 ή περισσότερων αρθρώσεων μέσα στους πρώτους 6 μήνες της νόσου. Η μορφή αυτή της ΝΙΑ κατηγοριοποιείται σε 2 υποομάδες ανάλογα με την παρουσία ή όχι θετικού Ρευματοειδούς Παράγοντα (RF), στην πολυαρθρίτιδα με θετικό RF (οροθετική) και στην πολυαρθρίτιδα με αρνητικό RF (οροαρνητική).^{12 13 14}

3.3.1. Πολυαρθρίτιδα RF-θετική

Η οροθετική πολυαρθρική μορφή της ΝΙΑ ορίζεται ως η αρθρίτιδα που προσβάλλει πέντε ή περισσότερες αρθρώσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι μηνών της ασθένειας και συνοδεύεται από την παρουσία Ρευματοειδούς Παράγοντα – RF τουλάχιστον σε δύο περιπτώσεις εργαστηριακών εξετάσεων, οι οποίες απέχουν τουλάχιστον τρεις μήνες η μια από την άλλη. Παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με την οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα των ενηλίκων και κυρίως εμφανίζεται σε κορίτσια στην εφηβεία. Παρατηρούνται όμως διαφορές στο φαινότυπο της ασθένειας μεταξύ παιδιών και ενηλίκων, οι οποίες κυρίως οφείλονται στην επίδραση της ασθένειας σε άτομα που ο σκελετός του ακόμη αναπτύσσεται.^{12 13 14}

Τυπική είναι η συμμετρική πολυαρθρίτιδα που προσβάλλει τις μικρές αρθρώσεις των δακτύλων των χεριών και των ποδιών. Οι μεγάλες αρθρώσεις των αγκώνων και των γονάτων ενδέχεται να προσβληθούν κατά την έναρξη της νόσου, συνήθως όμως σε συνδυασμό με τις μικρές αρθρώσεις. Ένα από τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτής της υποομάδας που δεν παρατηρείται στις άλλες υποομάδες της ΝΙΑ, είναι η εμφάνιση ρευματοειδών οζιδίων κυρίως στο αντιβράχιο και τους αγκώνες.^{12 13 14}

Οι επιπλοκές που αναπτύσσονται σε αυτήν την υποομάδα περιλαμβάνουν την καθυστέρηση στην ανάπτυξη και ωρίμανση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, την οστεοπενία, το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και το ατλαντοαξονικό υπεξάρθρωμα με νευρολογική σημειολογία. Οι ασθενείς αυτής της υποομάδας εμφανίζουν συχνότερα πνευμονική ίνωση και σύνδρομο Felty.^{12 13 14}

3.3.2. Πολυαρθρίτιδα RF-αρνητική

Η οροαρνητική πολυαρθρική μορφή της ΝΙΑ ορίζεται ως η αρθρίτιδα που προσβάλλει πέντε ή περισσότερες αρθρώσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι μηνών της ασθένειας και συνοδεύεται από την απουσία Ρευματοειδούς Παράγοντα – RF. Ο συγκεκριμένος

τύπο της νόσου είναι δυσκολότερο να καθοριστεί συγκριτικά με την οροθετική πολυαρθρική μορφή της ΝΙΑ, καθώς θεωρείται ίσως η πιο ετερογενής υποομάδα. Μπορούν, ωστόσο να αναγνωριστούν τρία διακριτά υποσύνολα κλινικών χαρακτηριστικών.^{12 13 14}

Το πρώτο υποσύνολο προσομοιάζει με τα χαρακτηριστικά έναρξης σε μικρής ηλικίας ασθενείς, ολιγοαρθρικής ΝΙΑ, με μόνη διαφοροποίηση τον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων κατά τους πρώτους έξι μήνες εκδήλωσης της ασθένειας. Οι ομοιότητα των κλινικών χαρακτηριστικών που εμφανίζουν ασθενείς με οροαρνητική πολυαρθρικής μορφής ΝΙΑ και ασθενείς με έναρξη ολιγοαρθρίτιδας σε μικρή ηλικία, έκανε τους ειδικούς να καταλήξουν ότι πρόκειται για την ίδια ασθένεια. Συγκεκριμένα, συμπέραναν ότι η οροαρνητική πολυαρθρικής μορφής ΝΙΑ εξελίσσεται σε ολιγοαρθρίτιδα. Η άποψη αυτή στηρίζεται περαιτέρω και από το γεγονός ότι οι θετικοί ANA, πάσχοντες από ολιγοαρθρίτιδα εμφανίζουν ομοιογενή κλινικά χαρακτηριστικά με τους θετικούς ANA, πάσχοντες από οροαρνητική πολυαρθρικής μορφής ΝΙΑ, αλλά όχι με τους αρνητικούς ANA, επίσης, πάσχοντες από οροαρνητική πολυαρθρικής μορφής ΝΙΑ.^{12 13 14}

Το δεύτερο υποσύνολο της οροαρνητικής πολυαρθρικής μορφής ΝΙΑ, είναι όμοιο με την οροαρνητική ρευματοειδή αρθρίτιδα των ενηλίκων και χαρακτηρίζεται από εμφανώς συμμετρική υμενίτιδα των μικρών και μεγάλων αρθρώσεων, έναρξη της νόσου κατά τα χρόνια της σχολικής ηλικίας, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, αρνητικό ANA και αβέβαια έκβαση της ασθένειας.^{12 13 14}

Το τρίτο υποσύνολο της νόσου, γνωστό και ως ξηρή υμενίτιδα, εμφανίζεται με αμελητέο οίδημα στις αρθρώσεις και δυσκαμψία, σύγκαμψη και σε φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη την ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών. Ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης υποομάδας συνήθως δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία και η περαιτέρω πορεία εξελίσσεται δυσοίωνα.^{12 13 14}

3.4. Αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα

Η αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα επηρεάζει κυρίως αγόρια ασθενείς μετά την ηλικία των έξι ετών και χαρακτηρίζεται από την συνύπαρξη ενθεσίτιδας και αρθρίτιδας. Ορίζεται ως αρθρίτιδα σε συνδυασμό με ενθεσίτιδα ή αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα με τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: Παρουσία ή ιστορικό άλγους στην ιερολαγόνια άρθρωση και/ή φλεγμονώδη οσφυοϊερό πόνο, παρουσία HLA-B27, έναρξη της αρθρίτιδας σε αγόρι ηλικίας μεγαλύτερης των έξι ετών, οξεία (συμπτωματική) πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα, ιστορικό αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα, ιερολαγονίτιδα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σύνδρομο Reiter, οξεία πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα σε συγγενή πρώτου βαθμού (Πίνακας 1.3.).^{12 13 14}

Αυτή η υποομάδα της NIA προσβάλλει ιδιαιτέρως την άρθρωση του γόνατος και την ποδοκνημική και συχνά μπορεί να προσβάλλει την άρθρωση του ισχίου ερχόμενη σε αντίθεση με την ολιγοαρθρίτιδα που ξεκινάει σε μικρότερη ηλικία. Η ενθεσίτιδα, ειδικά σε παιδιά με άλγος στη ράχη τα οποία μπορεί να αναπτύξουν ιερολαγονίτιδα κάποια χρόνια αργότερα, διαφοροποιείται πολύ δύσκολα από την αρθρίτιδα, ενώ η διάγνωση της αρθρίτιδας που σχετίζεται με ενθεσίτιδα γίνεται επίσης δύσκολα γιατί μέχρι την ενηλικίωση μπορεί να μην έχει αναπτυχθεί πλήρως η νόσος.^{12 13 14}

Οι ασθενείς με παρουσία αντιγόνου HLA-B27 θετικό και θετικό ιστορικό σπονδυλαρθροπάθειας μπορεί να αναπτύξουν και εκείνοι σπονδυλαρθροπάθεια, ενώ το 15-25% των νοσούντων εμφανίζει οξεία και συμπτωματική ιρίτιδα. Η παρουσία επίμονου, σχετικού με τη νόσο, πυρετού εγείρει την υπόνοια φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, εξ αποκλεισμού της σηπτικής αρθρίτιδας.^{12 13 14}

3.5. Ψωριασική αρθρίτιδα

Η διάγνωση της νεανικής ψωριασικής αρθρίτιδας κατά ILAR απαιτεί την ταυτόχρονη παρουσία αρθρίτιδας και ενός τυπικού ψωριασικού εξανθήματος ή παρουσία αρθρίτιδας και οποιαδήποτε δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα: Λοίμωξη των δακτύλων των χεριών ή των ποδιών (δακτυλίτιδα), τουλάχιστον δύο διαβρώσεις και ανωμαλίες σε ένα ή περισσότερα νύχια οποιαδήποτε χρονική στιγμή ή χαλάρωση/αποκόλληση όνυχα (ονυχόλυσης), ψωρίαση σε συγγενή πρώτου βαθμού (Πίνακας 1.3.).¹⁵

Οι περισσότεροι ασθενείς ψωριασικής αρθρίτιδας που ικανοποιούν τα κριτήρια κατά ILAR έχουν έναρξη της νόσου σε μικρή ηλικία, ασυμμετρική ολιγοαρθρίτιδα, αντιμετωπίζουν κίνδυνο για εκδήλωση ιριδοκυκλίτιδας και είναι συχνά θετικοί ANA. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά καθώς προσομοιάζουν στην υποκατηγορία των ασθενών με οροαρνητική πολυαρθρίτιδα και είναι κοινά με εκείνα που εμφανίζουν παιδιά με ολιγοαρθρίτιδα. Η κύρια διαφορά που εντοπίζεται σε σχέση με τους νοσούντες από ολιγοαρθρίτιδα είναι ότι οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα προσβάλλονται συχνότερα από δακτυλίτιδα καθώς και από αρθρίτιδα τόσο των μικρών όσο και των μεγάλων αρθρώσεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις η νεανική ψωριασική αρθρίτιδα παραμένει ολιγοαρθρική, ενώ ανάπτυξη πολυαρθρικής νόσου συχνά παρατηρείται σε μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Σημαντικός αριθμός παιδιών εμφανίζουν σπονδυλαρθρίτιδα και ιερολαγονίτιδα. Σε ηλικία αρχικά περίπου δύο ετών υπάρχει έντονη εμφάνιση της νόσου, με δεύτερη αιχμή την όψιμη παιδική ηλικία. Κορίτσια, με ηλικία μικρότερη των πέντε χρόνων εμφανίζουν δακτυλίτιδα, αρθρίτιδα των μικρών αρθρώσεων των άνω άκρων και θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα. Τα αγόρια μεγαλύτερης ηλικίας εμφανίζουν ενθεσίτιδα και εμμένουσα ολιγοαρθρίτιδα.^{16 17}

3.6. Αταξινόμητη αρθρίτιδα

Η αταξινόμητη αρθρίτιδα δεν αποτελεί διακριτή υποομάδα της νόσου αλλά καταλαμβάνει τους νοσούντες που δεν εμφανίζουν κλινικά χαρακτηριστικά τέτοια ώστε να ενταχθούν σε οποιαδήποτε άλλη υποομάδα. Η δημιουργία αυτής της υποομάδας έρχεται συμπληρωματικά στις υπόλοιπες υποομάδες που δεν έχουν μπόρξει να ορισθούν ομοιογενώς κατά ILAR.¹⁸

4. Επιπτώσεις και μακροχρόνια έκβαση της ΝΙΑ

Παιδιά και έφηβοι που έχουν νοσήσει από τη ΝΙΑ είναι πιθανό να εμφανίσουν διαταραχές στην ανάπτυξη, οστεοπενία και αμυλοείδωση.¹⁴

Η σύγχρονη θεραπευτική μέθοδος ναί μεν μπορεί να περιορίσει τις επιπτώσεις της νόσου, δεν μπορεί όμως να εξασφαλίσει ικανοποιητική ποιότητα ζωής και να προδιαγράψει την πορεία των ασθενών κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής τους.

Πιο συγκεκριμένα, η ανάπτυξη του ασθενούς επηρεάζεται από τοπική ή γενικευμένη διαταραχή. Με την εμφάνιση φλεγμονής σε μια άρθρωση παράγονται κυτταροκίνες, οι οποίες μέσω ενεργοποίησης των οστεοβλαστών σε τοπικό επίπεδο, προκαλούν κατά μήκος αύξηση των οστών και εφόσον παραμένουν, οδηγούν στην ωρίμανση και στην πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων με αποτέλεσμα το χαμηλότερο τελικό ανάστημα κατά την ενηλικίωση. Την τοπική ανάπτυξη επηρεάζουν ακόμα, ο μυϊκός σπασμός, η καταστροφική υμενίτιδα, που διαβρώνει τις αρθρικές επιφάνειες, καθώς και τα υπεξάρθρηματα.

Η συχνότερα προσβεβλημένη άρθρωση είναι αυτή του γόνατος, οδηγώντας σε ανισοσκελία, ακολουθεί η άρθρωση του καρπού όπου εμφανίζει υπεξάρθρημα και σοβαρή παραμόρφωση ενώ διάφορου βαθμού βραχυδακτυλία είναι το αποτέλεσμα της πρόωρης σύγκλισης των επιφύσεων στα δάκτυλα τόσο των χεριών όσο και των ποδιών. Το ισχίο παρουσιάζει διαταραχές της ανάπτυξης στο 35% των παιδιών με ΝΙΑ. Παράλληλα, προκύπτει υποπλασία της γνάθου, λόγω της φλεγμονής και καταστροφής της κροταφογοναθικής άρθρωσης.

Γενικευμένη διαταραχή της ανάπτυξης, παρατηρείται σε παιδιά με εμμένουσα ενεργότητα της νόσου και σχετίζεται με την ένταση και τη διάρκεια της γενικευμένης

φλεγμονώδους αντίδρασης. Η επιπλοκή αυτή αφορά, κυρίως, παιδιά με συστηματική μορφή ή παιδιά που παρουσιάζουν πολυαρθρική πορεία με μακρά διαστήματα ενεργού νόσου. Στις ημέρες μας ωστόσο, μόνο το 5-10% των παιδιών που νοσούν εμφανίζουν γενικευμένη διαταραχή στην ανάπτυξη, αποτέλεσμα του πληρέστερου και πιο έγκαιρου ελέγχου της νόσου.

Μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές της ΝΙΑ είναι η οστεοπενία ή η χαμηλή για την ηλικία, οστική πυκνότητα. Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν συνολικά τη μέγιστη οστική πυκνότητα στα παιδιά με ΝΙΑ είναι τα μακρά διαστήματα ενεργότητας νόσου, η πτωχή δίαιτα σε ασβέστιο και βιταμίνη D, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η απουσία φυσικής άσκησης και η καθυστερημένη εμμηναρχή.

Ασθενείς με εμμένουσα ενεργότητα νόσου ΝΙΑ ενδέχεται να εμφανίσουν αμυλοείδωση. Η αμυλοείδωση εκδηλώνεται όταν μια πρωτεΐνη που συνήθως παράγεται στο μυελό των οστών και ονομάζεται αμυλοειδές συσσωρεύεται στο σώμα, σε οποιονδήποτε ιστό ή σε κάποιο όργανο. Η αμυλοείδωση πλήττει συχνότερα την καρδιά, τα νεφρά, το συκώτι, τον σπλήνα, το νευρικό σύστημα και την πεπτική οδό. Η σοβαρής μορφής αμυλοείδωση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ανεπάρκεια του οργάνου που έχει πλήξει. Πρόσφατες μελέτες ωστόσο ανέδειξαν ότι η επίπτωση της αμυλοείδωσης στη ΝΙΑ, φαίνεται να είναι πτωτική, ενδεχομένως λόγω της επιθετικότερης αντιφλεγμονώδους θεραπείας που επιλέγεται να εφαρμόζεται.

Η ποιότητα ζωής του παιδιού με ΝΙΑ, όπως και με οποιαδήποτε άλλη χρόνια ασθένεια παρόμοιας σοβαρότητας, επηρεάζεται σημαντικά από τον πόνο, τη κόπωση και τις διαταραχές του ύπνου. Το μυοσκελετικό άλγος, η κεφαλαλγία και το άτυπο κοιλιακό άλγος είναι αυτά που αναφέρονται συχνότερα. Το στοιχείο του έντονου άλγους επηρεάζει σημαντικά τη ψυχολογία του ασθενούς, κυρίως ως προς τη δυστοκία αυτονόμησης από τους γονείς με την ανάπτυξη άγχους και φοβιών, τα οποία οδηγούν σε διαταραχές του ύπνου επηρεάζοντας σημαντικά την κοινωνική ζωή και τη σχολική επίδοση των ασθενών.

Η μακροχρόνια έκβαση της ΝΙΑ αφορά αφενός στην πορεία και στα ανατομικά προβλήματα που προκύπτουν από την εξέλιξη της νόσου (κλινική ύφεση, αρθρική καταστροφή και οφθαλμική βλάβη) και αφετέρου στα στοιχεία που χαρακτηρίζουν τη λειτουργικότητα του ατόμου (σωματική, κοινωνικοοικονομική και ψυχοκοινωνική).

Αν και η νόσος ενδέχεται σε ποσοστό περίπου 50%, να παρουσιάσει ύφεση κατά την ενηλικίωση του ασθενούς, ωστόσο η ΝΙΑ δεν εξαφανίζεται, καθότι δεν αποτελεί μια ήπια νόσο, συχνά επιμένει και συνεχίζεται και μετά την ενηλικίωση.

Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι τα ποσοστά που αντιπροσωπεύουν ασθενείς με κλινικά μη ενεργό νόσο διαφέρουν ανάλογα με τη μορφή της ΝΙΑ. Συγκεκριμένα, τα ευρήματα δηλώνουν ότι κλινική ύφεση πετυχαίνουν συχνότερα οι ασθενείς με εμμένουσα ολιγοαρθρίτιδα και σπανιότερα οι ασθενείς με οροθετική πολυαρθρίτιδα. Αντίθετα, τα ποσοστά ύφεσης στη συστηματική αρθρίτιδα ποικίλλουν ευρέως αντανακλώντας πιθανώς την αδιαμφισβήτητη ετερογένεια της υποομάδας αυτής.

Η δημιουργία μόνιμης ή όχι δομικής βλάβης αποτελεί ένα ακόμα σημαντικό κριτήριο αξιολόγησης της μακροχρόνιας έκβασης της νόσου ΝΙΑ. Συχνά αναφέρεται η παρουσία μικρογναθίας ή ασυμμετρίας της γνάθου, καθώς και γενικευμένες διαταραχές στην ανάπτυξη, όπως είναι το τελικό ύψος του ατόμου. Για την ποσοτική εκτίμηση αρθρικής και εξωαρθρικής καταστροφής οι ειδικοί το 2005, ανέπτυξαν τον δείκτη Juvenile Arthritis Damage Index, (JADI). Ο JADI αποτελείται από 2 μέρη, τον δείκτη της αρθρικής (JADI-A) και τον δείκτη της εξωαρθρικής (JADI-E) καταστροφής και εξάγεται από την προσεκτική κλινική εξέταση και από μια σύντομη ανασκόπηση του πλήρους ιστορικού του ασθενούς.

Παράλληλα με τον JADI, βλάβες των αρθρώσεων δύνανται να διαπιστωθούν μέσω ακτινολογικού ελέγχου. Συγκεκριμένα, ο ακτινολογικός έλεγχος βοηθάει στον εντοπισμό διαβρώσεων, στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος, περιαρθρικής οστεοπενίας και της παρουσίας υπεξαρθρήματος ή αγκύλωσης.

Τοπικές διαταραχές της ανάπτυξης, όπως η ανισοσκελία, η μικρογναθία ή ασυμμετρία της γνάθου και η βράχυνση δακτύλων χεριών και ποδιών, φαίνεται να ακολουθούν τους νοσούντες με ΝΙΑ και στην ενήλικη ζωή τους. Τα ποσοστά εμφάνισης των ανωτέρω διαταραχών ποικίλουν ανάλογα με τη μορφή της νόσου, αλλά και τους τρόπους αντιμετώπισης της διαταραχής για πχ. με τη χρήση ειδικών υποδηματικών πάτων ή με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση όταν ο βαθμός της αρθρικής καταστροφής είναι μεγάλος.

Ασθενείς με συστηματική και πολυαρθρική μορφή ΝΙΑ, εμφανίζουν συχνότερα καθυστέρηση ανάπτυξης σε ύψος, κυρίως λόγω των παρατεταμένων διαστημάτων ενεργότητας της νόσου σε συνδυασμό με τις μακρές περιόδους χρήσης κορτικοειδών.

Στο πλαίσιο μελέτης της μακροχρόνιας έκβασης των ασθενών με ΝΙΑ, σημαντική είναι και η εξέταση του παράγοντα της οφθαλμικής βλάβης, ιδίως στους ασθενείς, στους οποίους η ιριδοκυκλίτιδα συμβαίνει πριν ή κατά την έναρξη της αρθρίτιδας, σε εκείνους που είχαν σοβαρή νόσο κατά τη διάγνωση και σε εκείνους με συνεχιζόμενη ενεργό φλεγμονή. Το 30% περίπου των ασθενών που αναπτύσσουν ιριδοκυκλίτιδα αναμένεται να εμφανίσει κατά την ενήλικη ζωή του, σοβαρή απώλεια όρασης από τις επιπλοκές της. Παράλληλα, οι ασθενείς υπό συνεχιζόμενη φλεγμονώδη διαδικασία, αλλά και λόγω της τοπικής χρήσης κορτικοειδών συνήθως εμφανίζουν επιπλοκές, οι οποίες επηρεάζουν την όρασή τους, όπως καταρράκτη και γλαύκωμα.

Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών κατά την ενήλικη ζωή τους καθορίζεται από παράγοντες όπως η σωματική ικανότητά τους (Physical Ability). Τις τελευταίες δεκαετίες η σωματική ικανότητα των ασθενών με ΝΙΑ, δηλαδή η δυνατότητα ή όχι, να εκτελέσουν απλές καθημερινές δραστηριότητες, φαίνεται να έχει βελτιωθεί σημαντικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι περίπου το 10% των ασθενών χρειάζονται βοήθεια για την εξυπηρέτηση αναγκών της καθημερινότητάς τους. Για τη μέτρηση της σωματικής λειτουργικής ικανότητας των ενηλίκων με ΝΙΑ, χρησιμοποιείται η ταξινόμηση κατά Steinbrocker, αλλά και ένας πιο ευαίσθητος δείκτης που βασίζεται σε ερωτηματολόγιο με το οποίο ο ίδιος ο ασθενής βαθμολογεί τη δυνατότητά του για αυτοεξυπηρέτηση και εκτέλεση των συνηθισμένων δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής του. Αυτό είναι το ερωτηματολόγιο εκτίμησης της υγείας - δείκτης Σωματικής ανικανότητας [Health Assessment Questionnaire-Disability index (HAQ-DI)].

Ασθενείς με πολυαρθρίτιδα αλλά και με συστηματικής έναρξης νόσο με μετάπτωση σε πολυαρθρίτιδα, καθώς και εκείνοι με επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα, παρουσιάζουν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% μειωμένη λειτουργική ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης των καθημερινών αναγκών τους κατά την ενήλικη ζωή τους. Αντιθέτως, περίπου το 80% των ασθενών με εμμένουσα ολιγοαρθρίτιδα δεν εμφανίζει δυσκολία στις καθημερινές του δραστηριότητες.

Το μορφωτικό επίπεδο των ενηλίκων με ΝΙΑ, φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται, καθώς οι εκπαιδευτικές επιδόσεις τους είναι όμοιες ή καλύτερες συγκριτικά με τα υγιή άτομα, ίδιας ηλικίας, σύμφωνα με το ποσοστό αποφοίτησης, τους τελικούς βαθμούς αποφοίτησης καθώς από τα συνολικά έτη σπουδών. Αντίθετα, ως προς την εργασιακή αποκατάστασή τους, τα ευρήματα των ερευνών ποικίλουν. Αν αποσυνδέσουμε το γεγονός της

οικονομικής κρίσης και τις επιπτώσεις αυτού στην ευόδωση των προσπαθειών προς εργασιακή αποκατάσταση του παραγωγικού πληθυσμού, τα αποτελέσματα των ερευνών παρουσίαζαν ομοιογένεια σε δείγμα ατόμων ηλικίας 20-35 ετών. Αντίθετα σε δείγμα ατόμων ηλικίας άνω των 68 ετών, εντοπίστηκαν περισσότερες δυσκολίες στην εργασιακή αποκατάστασή τους. Στις ημέρες μας οι δυσκολίες αυτές αίρονται κυρίως λόγω της βελτίωσης της φαρμακευτικής αγωγής της ΝΙΑ, αλλά και της αλλαγής του τρόπου αντιμετώπισης ατόμων με σωματικά προβλήματα στον εργασιακό χώρο.

Τα άτομα που διανύουν την περίοδο της εφηβείας παλεύουν να αποκτήσουν τη δική τους ταυτότητα, πόσο μάλλον οι έφηβοι με ΝΙΑ, οι οποίοι καλούνται παράλληλα με την εσωτερική διεργασία αποδοχής της εικόνας του σώματός τους, να επιτύχουν ανεξαρτησία από τους γονείς τους και να εδραιώσουν σχέσεις έξω από την οικογένεια. Η επίδραση της χρόνιας νόσου αλλοιώνει την εικόνα του σώματός τους, η οποία εμφανίζει όπως ήδη έχουμε αναφέρει, χαμηλό ανάστημα, τοπικές διαταραχές στην ανάπτυξη όπως π.χ. ένα βραχύτερο μέλος, μικρογναθία, κεντρική παχυσαρκία, ακμή και ραγάδες του δέρματος, ως αποτέλεσμα της χρήσης στεροειδών. Όλα αυτά σε συνδυασμό με την περιορισμένη κινητικότητα των ασθενών αυτών, έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη χαμηλής αυτοεκτίμησης, περιορισμένης εξωστρέφειας, άγχους, απομόνωσης και κατάθλιψης.

5. Παράγοντες κινδύνου και διαγνωστικές διαδικασίες για την ΝΙΑ

Η ΝΙΑ αποτελεί αντικείμενο έρευνας για δεκαετίες χωρίς να μπορεί να αιτιολογηθεί η προέλευσή της. Υπάρχουν ευρήματα ερευνών που δείχνουν τον αυτοάνοσο χαρακτήρα της αλλά και το αυτοφλεγμονώδες παθογενετικό της υπόστρωμα. Η νεανική ιδιοπαθείς αρθρίτιδα δεν προσομοιάζει στη ρευματοειδή αρθρίτιδα των ενηλίκων παρά το γεγονός ότι το ένα τρίτο των ασθενών θα συνεχίσει να έχει ενεργό νόσο και στην ενήλικη ζωή του.^{19 20}

Η διάγνωση της νόσου στα παιδιά βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα. Η ΝΙΑ παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και η πορεία της νόσου διαφέρει ανάλογα με την υποκατηγορία στην οποία ανήκει ο κάθε ασθενής.⁴

Η ανεύρεση T λεμφοκυττάρων στον αρθρικό υμένα των νοσούντων καθώς και η παρατεταμένη υμενίτιδα δείχνουν κυτταρική διαμεσολάβηση στη ρύθμιση της φλεγμονώδους διαδικασίας, ενώ η αύξηση των ανοσοσυμπλεγμάτων και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος πιθανολογεί B-λεμφοκυτταρική δραστηριότητα και διαταραχές στην ανοσορύθμιση. Η παθογένεια της ΝΙΑ είναι απότοκη αυτοάνοσων και γενετικών παραγόντων, ενώ επιρεάζεται από ορμονικούς, λοιμώδεις και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Ειδικότερα, η ευαίσθητη ισορροπία μεταξύ δύο υποπληθυσμών, των Th17, CD4+ T κυττάρων που οδηγούν στη διήθηση του αρθρικού υμένα από φλεγμονώδη κύτταρα και των Treg, ρυθμιστικά T κύτταρα που βοηθούν σημαντικά στη διατήρηση της ανοσοπαθογένειας, είναι καθοριστική στην εμφάνιση ή όχι αυτοάνοσης απάντησης καθώς και στην έκβαση της νόσου, αφενός με την κατασταλτική δράση των Treg στην

αυτοάνοση αντίδραση και αφετέρου με την ευνοϊκή επίδραση των Th17 στη συντήρηση της φλεγμονής.^{21 22 23 24 25}

Η ΝΙΑ χαρακτηρίζεται από επίμονη φλεγμονή των αρθρώσεων και περιλαμβάνει υπερπλασία του αρθρικού υμένα με αύξηση του υγρού που βρίσκεται μέσα στην άρθρωση, διόγκωση των μαλακών μορίων και περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης, καταστροφή του χόνδρου και τελικά διάβρωση του οστού. Επιφέρει πόνο, δυσκαμψία της άρθρωσης, κόπωση, ψυχολογικές διαταραχές και διαταραχές ύπνου που οδηγούν σε ελαττωμένη ποιότητα ζωής.

Η ΝΙΑ κατατάσσεται στις σύνθετες γενετικές ασθένειες (complex diseases) που δεν ακολουθούν κάποιο τύπο κληρονομικότητας αλλά προκύπτει από την συνύπαρξη γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι ιδιοπαθής δηλαδή αγνώστου αιτιολογίας, ενώ υπάρχει πιθανή συσχέτιση επίδρασης κάποιου λοιμογόνου παράγοντα σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο. Αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου έχουν παιδιά που έχουν νοσηλευτεί για οποιαδήποτε λοίμωξη κατά το πρώτο έτος της ζωής τους ή που δεν έχουν εκτεθεί σε μικροβιακούς παράγοντες στα πρώτα τους χρόνια και κατά συνέπεια δεν έχουν αναπτύξει ισχυρό ανοσολογικό σύστημα.^{26 27 28} Αυτά σε συνδυασμό με την γενετική τους προδιάθεση μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αλλεργικής ή αυτοάνοσης φλεγμονώδους απάντησης. Μελέτες δείχνουν ότι το ένα τρίτο του κινδύνου ανάπτυξης ΝΙΑ οφείλεται σε γονίδια σχετικά με τα αυτοάνοσα νοσήματα.^{29 30 31}

Αντίσταση κατά της ανάπτυξης της νόσου παρουσιάζουν τα παιδιά με επαρκώς ανεπτυγμένο ανοσολογικό σύστημα ενώ σημαντικό ρόλο στην αύξηση της ανοσολογικής ανοχής παίζουν εκτός από την έκθεση σε μικροβιακούς παράγοντες και η βιταμίνη D και η έκθεση στον ήλιο.^{26 32}

Υπάρχουν πολλά και σύνθετα εργαλεία που εκτιμούν διάφορες παραμέτρους της ΝΙΑ, όπως η ενεργότητα της νόσου, η ανταπόκριση σε κάποια θεραπεία, οι προκληθείσες από την ασθένεια βλάβες και η ποιότητα ζωής. Συγκεκριμένα, το εργαλείο JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) με επικρατέστερη εκ των παραλλαγών του τη JADAS-10 που εκτιμά την ενεργότητα της ΝΙΑ. Το ACRpedi που εκτιμά την αλλαγή της κατάστασης της νόσου (υποτροπή, ανενεργός νόσος/κλινική ύφεση και ελάχιστα ενεργός νόσος). Το JADI (Juvenile Arthritis Damage Index) που εκτιμά τη συνολική βλάβη από την νόσο με το JADI-A για την αρθρική βλάβη και το JADI-E για την εξωαρθρική. Και

το CHAD (Childhood Health Assessment Questionnaire), που εκτιμά τη λειτουργική ικανότητα, την σωματική και ψυχοκοινωνική ευεξία του παιδιού με ΝΙΑ. Το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της υγείας του παιδιού περιλαμβάνει τριανταεπτά ερωτήσεις και καλύπτει τις ακόλουθες οκτώ ενότητες: ντύσιμο και περιποίηση, έγερση στην όρθια θέση, γεύμα, βάρδια, φροντίδα υγιεινής του σώματος, προσέγγιση αντικειμένων, σφίξιμο, ενεργητικότητα. Η κάθε ενότητα βαθμολογείται σε μία κλίμακα από το 0, καμία ανικανότητα, έως το 3, πολύ σοβαρή μειονεκτικότητα. Χρησιμοποιούνται επίσης μία οπτική αναλογική κλίμακα (OAK) για την εκτίμηση του πόνου, από το 0, καθόλου πόνος, έως το 10, πολύ σοβαρός πόνος και μία για την εκτίμηση της ευεξίας (well-being) από το γονέα από το 0, πολύ καλά, έως το 10, πολύ άσχημα.

Καθοριστικοί προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της νόσου είναι οι ίδιες οι υποκατηγορίες τις ΝΙΑ. Παιδιά και ιδιαιτέρως κορίτσια που αναπτύσσουν πολυαρθρίτιδα κατά την έναρξη ή κατά την πορεία της νόσου, οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής και ο θετικός ρευματοειδής παράγοντας έχουν χειρότερη πρόγνωση για εμμένουσα ενεργότητα της νόσου και για μειωμένη λειτουργική ικανότητα και αρθρική καταστροφή. Αντιθέτως αν επιτευχθεί μη ενεργός νόσος τουλάχιστον μία φορά τα πρώτα 5 έτη, τότε υπάρχει πιθανότητα για μικρότερη αρθρική καταστροφή και λειτουργική ανικανότητα.³³

6. Θεραπευτική προσέγγιση της ΝΙΑ

Αρχικά, η θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών με ΝΙΑ βασιζόταν στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), με την προσθήκη χορήγησης κορτικοστεροειδών. Αργότερα, στα τέλη της δεκαετίας του 1980 χρησιμοποιήθηκε η μεθοτρεξάτη, που είναι το πιο κοινό συμβατικό μη-βιολογικό αντιρρευματικό φάρμακο, ενώ στα τέλη της επόμενης δεκαετίας έγινε χρήση των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Η σταδιακή χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων στους νοσούντες έχει αποδειχθεί ανεπαρκής. Μεγάλο ποσοστό των παιδιών συνεχίζουν να έχουν ενεργό νόσο και ως ενήλικες και πολλά εξ αυτών αντιμετωπίζονται επεμβατικά με κάποια χειρουργική επέμβαση, όπως αρθροπλαστική. Μελέτες δείχνουν ότι με έγκαιρη διάγνωση και επιθετική θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί μακροχρόνια ύφεση της νόσου που οδηγεί σε ικανοποιητική ανάπτυξη και καλή λειτουργική ικανότητα των ασθενών.^{1 2 3 34 35 36}

Η ασπιρίνη, η ινδομεθακίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση του πόνου και του πυρετού. Όμως, η χορήγηση ΜΣΑΦ ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ενδοαρθρική χορήγηση κορτικοειδών δεν εμποδίζει την πορεία της νόσου και την καταστροφή των αρθρώσεων. Η συστηματική χρήση κορτικοειδών συνήθως αποφεύγεται λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στην ανάπτυξη των παιδιών, ενώ αντιθέτως η πρόωπη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (DMARDs), όπως η μεθοτρεξάτη, μπορεί να δράσει αποτελεσματικά σε κάποιες υποομάδες τις ΝΙΑ που παρουσιάζουν ταχεία εξέλιξη της αρθρικής βλάβης, πετυχαίνοντας μακροχρόνια ύφεση της νόσου με φυσιολογική λειτουργία των αρθρώσεων και αποτροπή της μόνιμης αρθρικής βλάβης. Σημαντικότερες ανεπιθύμητες δράσεις - παρενέργειες της χρήσης των DMARDs

αποτελούν τα διάφορα γαστρεντερικά συμπτώματα που πολλές φορές οδηγούν στη διακοπή της θεραπείας ή ήπια άνοδος των ηπατικών ενζύμων που όμως δεν οδηγεί σε μόνιμες βλάβες.

Σε ασθενείς ανθεκτικούς στη συμβατική αγωγή, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα μη βιολογικά αντιρρευματικά φάρμακα χρησιμοποιούνται βιολογικές ανοσοτροποποιητικές θεραπείες με φάρμακα που έχουν ως βάση τους βιολογικούς παράγοντες και στοχεύουν τον παράγοντα νέκρωσης όγκου, TNF α (Tumor Necrosis Factor- α -inhibitor). Η ανταλιμουμάμπη (ανταλιμουμάμπη) χορηγείται είτε ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη είτε σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη. Η ανταλιμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα εκφρασμένο σε κύτταρα Ωοθηκών Κινεζικών Hamster. Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών οι κεφαλαλγίες, οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, τα φαινόμενα αυτοανοσίας, ενώ θα πρέπει να προηγείται έλεγχος για φυματίωση στους ασθενείς πριν τη χορήγησή του. Η θεραπευτική αντιμετώπιση με αυτή τη νέα βιολογική θεραπεία στοχεύει στην κλινική ύφεση της νόσου, επιβράδυνση της εξέλιξης της αρθρικής δομικής βλάβης και βελτίωση της λειτουργικότητας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή συνίσταται και η μη-φαρμακευτική προσέγγιση και συγκεκριμένα φυσική άσκηση και φυσιοθεραπείες που βοηθούν την κίνηση των αρθρώσεων, την ενδυνάμωση των μυών και κατ' επέκταση τους ασθενείς στις καθημερινές τους ασχολίες. Επιπλέον προτείνονται συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D σε ασθενείς που κάνουν χρήση κορτικοστεροειδών και έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν οστεοπενία. Η αρθροπλαστική ίσως είναι ενδεδειγμένη σε κάποιες περιπτώσεις παιδιών που το άλγος και η καταστροφή των αρθρώσεων επιμένει. Τέλος, η συστηματική και λεπτομερής ενημέρωση τόσο των νοσούντων παιδιών όσο και των γονιών τους είναι απαραίτητη για την καλύτερη κατανόηση της ασθένειας που μπορεί να τους βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και στην καλύτερευση του επιπέδου της ποιότητας της ζωής τους.

Καθοριστικό ρόλο στο σχεδιασμό της θεραπείας παίζει η υποκατηγορία της NIA. Στη συστηματική αρθρίτιδα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου χορηγούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και γίνεται συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών. Στην ολιγοαρθρίτιδα αρχικά χορηγείται μη στεροειδές

αντιφλεγμονώδες (ΜΣΑΦ), στη συνέχεια και εφόσον δεν έχει αποτέλεσμα η μονοθεραπεία με ΜΣΑΦ γίνονται ενδαρθρικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών και όταν επιμένει αντιμετωπίζεται όπως η πολυαρθρίτιδα. Στην πολυαρθρίτιδα με αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα η μονοθεραπεία με ΜΣΑΦ δεν ενδείκνυται, ενώ η πρόιμη χορήγηση μεθοτρεξάτης είναι απαραίτητη. Νωρίς στην πορεία της νόσου μπορεί να χρησιμοποιηθεί βιολογική θεραπεία και σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη. Στην πολυαρθρίτιδα με θετικό ρευματοειδή παράγοντα ο σχεδιασμός της θεραπείας θα πρέπει να γίνει από την αρχή πιο επιθετικά με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης και τη χρήση βιολογικού ανοσοτροποποιητικού όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν απαντά. Η ψωριασική αρθρίτιδα αντιμετωπίζεται είτε όπως η ολιγοαρθρίτιδα, είτε όπως η πολυαρθρίτιδα είτε όπως η αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα, αναλόγως σε ποια προσομοιάζει. Στην αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα η χορήγηση βιολογικού ανοσοτροποποιητικού μπορεί να είναι αποτελεσματική, ενώ η θεραπεία της ιριδοκυκλίτιδας αρχικά γίνεται με τη χορήγηση σταγόνων κορτικοστεροειδών, ενώ η χρήση μεθοτρεξάτης ή/και η χορήγηση βιολογικού ανοσοτροποποιητικού μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική.^{14 37 38}

7. Κοινωνικοοικονομικό κόστος της ΝΙΑ

Το κοινωνικό και οικονομικό κόστος της ασθένειας είναι μεγάλο για το σύστημα υγείας. Λόγω της εξέλιξης της νόσου και της επίδρασής της στην ποιότητα ζωής και την καθημερινότητα των ασθενών οι δαπάνες για το σύστημα υγείας, τον ίδιο τον ασθενή αλλά και την κοινωνία είναι πολύ υψηλές. Διακρίνονται σε άμεσες όπως η δαπάνη για τη θεραπεία, τη φαρμακευτική αγωγή, τη νοσοκομειακή περίθαλψη, τη χειρουργική αποκατάσταση και τη φυσικοθεραπεία, και σε έμμεσες όπως η αξία των αγαθών που δεν παράγονται λόγω της νόσου και η ανάγκη για τη φροντίδα του πάσχοντα από την οικογένειά του ή τρίτους. Το συνολικό κόστος των ρευματοειδών παθήσεων εκτιμάται από 1,2% έως 3% του ΑΕΠ μιας χώρας στις ανεπτυγμένες οικονομίες.³⁹

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι η εκτίμηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness) της θεραπευτικής αντιμετώπισης της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας (ΝΙΑ) με την χορήγηση ανταλιμουμάμπης, ενός βιολογικού ανοσοτροποποιητικού αντιρρευματικού φαρμάκου (DMARD) σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το συγκεκριμένο φάρμακο φαίνεται να έχει καλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία. Ωστόσο δεν έχει αξιολογηθεί η οικονομική αποδοτικότητά του.

Η Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (εφεξής καλούμενη ΝΙΑ) είναι το πιο κοινό ρευματικό νόσημα που εμφανίζεται σε παιδιά, ηλικίας κυρίως, κάτω των 16 ετών. Η κατηγοριοποίηση της ΝΙΑ, της διεθνούς ομάδας ρευματολογικής εταιρείας [International League of Associations for Rheumatology (ILAR)], βασίζεται σε υποομάδες, οι οποίες φαίνεται να αντιπροσωπεύουν διαφορετικές εκφάνσεις της νόσου, η οποία έχει διάρκεια τουλάχιστον έξι εβδομάδων, είναι αγνώστου αιτιολογίας και η ένταξη του νοσούντα σε κάποια υποκατηγορία γίνεται μετά από διάστημα 6 μηνών.

- Ολιγοαρθρίτιδα – Είναι η πιο κοινή μορφή της νόσου με περισσότερο από 40% των νέων ασθενών ΝΙΑ κάθε χρόνο, η οποία επηρεάζει μέχρι τέσσερις αρθρώσεις κατά τους έξι πρώτους μήνες της νόσου. Εμμένουσα ολιγοαρθρίτιδα η οποία δεν επηρεάζει περισσότερες από τέσσερις αρθρώσεις και μετά τους 6 πρώτους μήνες της νόσου. Επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα η οποία επηρεάζει περισσότερες από 4 αρθρώσεις μετά τους 6 πρώτους μήνες της νόσου.

- Πολυαρθρίτιδα οροαρνητική (RF-αρνητική) και οροθετική (RF-θετική) – Πολυαρθρίτιδα που προσβάλλει περισσότερες των 5 αρθρώσεων στους 6 πρώτους μήνες της νόσου.
- Συστηματική – αρθρίτιδα με τουλάχιστον μία άρθρωση συνοδευόμενη με άλλα συμπτώματα όπως καθημερινός πυρετός, ακαθόριστο ερυθηματώδες εξάνθημα, γενικευμένη διόγκωση λεμφαδένων, ηπατομεγαλία και/η σπληνομεγαλία, ορογονίτιδα.
- Ψωριασική αρθρίτιδα – Αρθρίτιδα και ψωρίαση ή οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης.
- Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (ERA)
- Αταξινόμητη αρθρίτιδα

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΝΙΑ βασιζόταν στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη με σταδιακή προσθήκη ενός ή περισσότερων ανοσοτροποποιητικών αντιρρευματικών φαρμάκων (DMARDs), με τη μεθοτρεξάτη ως το πιο κοινό συμβατικό μη-βιολογικό αντιρρευματικό φάρμακο και ενδαρθρικές εγχύσεις στεροειδών αργότερα. Σε ασθενείς ανθεκτικούς στη συμβατική αγωγή οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση σε αντιρρευματικά φάρμακα ή σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τη χρόνια χρήση στεροειδών, για περισσότερους από τρεις μήνες, ενδείκνυται η ανταλιμουμάμπη είτε ως μονοθεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη είτε σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη. Η ανταλιμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα εκφρασμένο σε κύτταρα Ωοθηκών Κινεζικών Hamster. Η εμπορική του ονομασία είναι Humira[®] (Human Monoclonal antibody In Rheumatoid Arthritis) της φαρμακευτικής εταιρίας AbbVie. Η θεραπευτική αντιμετώπιση με αυτή τη νέα βιολογική θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των έξι ετών με ενεργό νόσο, χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη και στοχεύει στην κλινική ύφεση της νόσου, επιβράδυνση της εξέλιξης της αρθρικής δομικής βλάβης και βελτίωση της λειτουργικότητας των νοσούντων.^{1 2 3}

Άλλες βιολογικές θεραπείες και φάρμακα δεν θα εξεταστούν στην παρούσα μελέτη. Ενδεικτικά αναφέρονται τα etanercept (Enbrel[®], Pfizer), abatacept (Orencia[®], Bristol-Myers Squibb - BMS) και tocilizumab (RoActemra[®], Roche), τα οποία είτε ως μονοθεραπείες είτε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη χορηγούνται για την αντιμετώπιση της νόσου με παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα (NICE). Ο ταυτόχρονη χορήγηση

παραπάνω του ενός βιολογικού φαρμάκου δεν προτείνεται, ενώ η χορήγηση συγκεκριμένης δόσης του φαρμάκου σε ασθενείς με ΝΙΑ καθώς και η παρακολούθησή τους θα πρέπει να γίνεται από ιατρό εξειδικευμένο στη θεραπεία της νόσου.

Ο σκοπός της φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς με ΝΙΑ είναι ο περιορισμός των συμπτωμάτων, ώστε να μπορέσει ο ασθενής να εξασφαλίσει φυσιολογική ανάπτυξη, με πλήρη συμμετοχή στις σχολικές και αθλητικές δραστηριότητες αλλά και σε ό,τι συνιστά μία φυσιολογική ζωή. Ο αρχικός σκοπός είναι η επίτευξη της ολοκληρωτικής καταστολής της ασθένειας με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ενδοφλέβια ή ενδοαρθρικά. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα, κατά κανόνα αποφεύγεται προκειμένου να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες δράσεις - παρενέργειες (επηρεασμός της ανάπτυξης ή αυξημένος κίνδυνος οστεοπόρωσης), συνίσταται όμως για βραχείες χρονικές περιόδους.

Η ανταλιμουμάμπη σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργούς πολυαρθρικής ΝΙΑ, σε ασθενείς ηλικίας άνω των δύο ετών, οι οποίοι δεν είχαν αποτέλεσμα από τη χορήγηση ενός ή περισσότερων ανοσοτροποποιητικών αντιρρευματικών φαρμάκων (DMARDs). Η ανταλιμουμάμπη δύναται να χορηγηθεί ως μοναδική θεραπεία στην περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή σε περιπτώσεις όπου η παρατεταμένη χορήγηση μεθοτρεξάτης αντενδείκνυται. Η χορήγηση ανταλιμουμάμπης σε ασθενείς κάτω των δύο ετών δεν έχει ερευνηθεί.

Η ανταλιμουμάμπη παράγεται σε σκευάσματα των 24 mg/m² ανθρώπινου σώματος σε ενέσιμη μορφή για υποδόρια εφαρμογή. Η δοσολογία ποικίλει αναλόγως του βάρους σώματος ή/και του πρωτοκόλλου θεραπείας, ενώ χορηγείτε με ταυτόχρονη λήψη μεθοτρεξάτης για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς ενδείκνυται να λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και πρεδνιζόνη ή συναφή της (AbbVie).

2. Δεδομένα και μέθοδος

Για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας θα αναφερθούμε στην ενδιαφέρουσα κλινική έρευνα που διενήργησε το 2008 η Lovell και συνεργάτες.⁴⁰

2.1. Κλινική αποτελεσματικότητα

Η εν λόγω κλινική μελέτη, χρηματοδοτήθηκε από την εταιρία Abbott Laboratories και έλαβε χώρα σε 31 κέντρα με έδρα το Βέλγιο, τη Δημοκρατία της Τσεχίας, τη Γαλλία, τη Γερμανία, την Ιταλία, την Ισπανία, τη Δημοκρατία της Σλοβακίας και τις Η.Π.Α. Η συλλογή του δείγματος στην έρευνα ξεκίνησε στις 19/09/2002 και ολοκληρώθηκε στις 13/01/2015. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη συνοψίζονται στον πίνακα 2.1.1

Πίνακας 2.1.1 Βασικά χαρακτηριστικά

Βασικά χαρακτηριστικά	ADA (n=38)	Placebo (n=37)	Σχόλια
Ηλικία, μέσο έτος (SD)	11.7 (3.3)	10.8 (3.4)	
Ηλικιακή ομάδα, n (%)			
4–8 έτη	6 (16)	12 (32)	
9–12 έτη	17 (45)	10 (27)	
13–17 έτη	15 (40)	15 (41)	
Φύλο: θήλυ, n (%)	30 (79)	30 (81)	
Εθνικότητα, n (%)			
Λευκός	36 (95)	36 (97)	Δηλώθηκε από γονείς ή ασθενείς
Έγχρωμος	0	0	
Άλλο	2 (5)	1 (3)	
Μέσο βάρος σώματος, kg (SD)	42.1 (17.9)	44.3 (18.9)	

Τύπος NIA			Αναφέρθηκε ως νεανική πολυαρθρίτιδα
RF-ve, n/N (%)	27/37 (73)	30/36 (83)	
Μέση διάρκεια NIA, έτη (SD)	4.3 (4.1)	4.0 (3.5)	
Προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, n (%)			
Μεθοτρεξάτη	38 (100)	37 (100)	
Άλλα DMARDs	1 (3)	7 (19)	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	2 (5)	2 (5)	

Η κλινική μελέτη συγκρίνει τα βιολογικά ανοσοτροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD) με τα εικονικά σκευάσματα. Η εν λόγω μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (RCT - randomized controlled trial), και αποτελείται από τρεις φάσεις: μία 16 - εβδομάδων τυχαιοποιημένη “open-label” φάση, μία 32- εβδομάδων τυχαιοποιημένη “double-blind withdrawal” φάση και μία “OLE-Open Label Extensions” φάση. Σε όλη τη διάρκεια της πρώτης φάσης της έρευνας, όλοι οι συμμετέχοντες λαμβάνουν κάθε εβδομάδα τουλάχιστον μία δόση 10 mg/m² μεθοτρεξάτη και κάθε δεύτερη εβδομάδα 24 mg/m² ανταλιμουμάμπης, με μέγιστο τα 40 mg/m², υποδορίως με ένεση.

Για την εκτίμηση της αλλαγής της κατάστασης της νόσου χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του ACRpedi όπως αυτά εφαρμόζονται για την αποτύπωση της αποτελεσματικότητας των βιολογικών παραγόντων στη θεραπεία της NIA, καθώς και των 2ης γραμμής φαρμάκων. Τα ACR pediatric 30 (ACRpedi 30), ACRpedi 50, ACRpedi 70 και ACRpedi 90 χρησιμοποιούνται επίσης σαν μετρήσεις έκβασης της νόσου σε μελέτες και ορίζονται ως βελτίωση κατά 30%, 50%, 70% και 90% αντίστοιχα σε τουλάχιστον 3 από τις 6 παραμέτρους με επιδείνωση σε όχι περισσότερες από μία παράμετρο κατά 30%.

Από τους 171 συνολικά συμμετέχοντες στην πρώτη φάση της κλινικής έρευνας, 85 λάμβαναν σε αυτή τη φάση ταυτόχρονα ανταλιμουμάμπη και μεθοτρεξάτη. Από τους ανωτέρω, οι 75 είχαν ποσοστό απόκρισης κατά ACR Pedi-30 και πέρασαν στη δεύτερη φάση “double-blind withdrawal”, οπότε σε 37 εξ αυτών χορηγήθηκε εικονικό σκεύασμα και μεθοτρεξάτη, ενώ στους υπόλοιπους 38 συνεχίστηκε η θεραπεία με ανταλιμουμάμπη και μεθοτρεξάτη.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν ηλικίας από 4 έως 17 ετών και

έπασχαν από πολυαρθρικής μορφής ΝΙΑ ανεξαρτήτως της εναρκτήριας μορφής της νόσου. Όσοι είχαν έναρξη της νόσου με μορφή συστηματικού τύπου, έπρεπε να απέχουν από κάθε συστημική θεραπεία της ΝΙΑ, για τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από τη συμμετοχή τους στην έρευνα. Οι συμμετέχοντες είχαν ενεργή νόσο, δηλαδή τουλάχιστον πέντε αρθρώσεις προσβεβλημένες από τη νόσο και τουλάχιστον τρεις με περιορισμένη κινητικότητα. Είχαν επίσης, ανεπιτυχή απόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Επίσης, είτε δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία μεθοτρεξάτης, είτε αν είχαν προηγουμένως υποβληθεί είχαν εμφανίσει ανεπιθύμητες δράσεις – παρενέργειες (AEs - Adverse Effects) εξαιτίας της χορήγησης του φαρμάκου ή είχαν ανεπαρκή απόκριση. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν σημαντικές κλινικές αποκλίσεις σε αιματολογικούς, υπατικούς και νεφρικούς δείκτες, συνεχείς επιμολύνσεις ή πρόσφατες σημαντικές λοιμώξεις με νοσοκομειακή αντιμετώπιση, χορήγηση αντιβίωσης ενδοφλεβίως και πρόσφατη πρόσληψη εμβολίων. Ομοίως αποκλείστηκαν από την έρευνα ασθενείς που είχαν λάβει κατά το παρελθόν θεραπεία με άλλα βιολογικά στελέχη ή προσφάτως είχαν λάβει ενδοφλέβια θεραπεία ανοσοσφαιρίνης ή θεραπεία με κυτταροτοξικά στελέχη ή με άλλα υπό κλινικές δοκιμές στελέχη, ή με DMARDs (πλην μεθοτρεξάτης) ή είχαν λάβει κορτικοστεροειδών ενδοαρθρικά, ενδομυικά ή ενδοφλέβια.

Οι παρατηρήσεις της έρευνας συλλέγονται κάθε 12 εβδομάδες ερευνητικής περιόδου, τα δε αποτελέσματα της μελέτης εξειδικεύονται σε πρωτεύον αποτέλεσμα ως προς την εξέλιξη της νόσου αναφορικά με τα σημεία και συμπτώματά της, και σε δευτερεύον αποτέλεσμα ως προς τις ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου στον οργανισμό του δείγματος των ασθενών. Σημειώνουμε ότι, το κριτήριο «πόνος» δεν συμπεριλήφθηκε στην κλινική μελέτη, ενώ δεν σημειώθηκαν θάνατοι καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας. Τα αποτελέσματα, αξιολογούνται και παρατίθενται ακολούθως:

Πρωτεύον τελικό σημείο κλινικής δοκιμής (clinical trial endpoint): Έξαρση νόσου – υποτροπή (disease flare) (ACR Pedi responses): επιδείνωση $\geq 30\%$ σε περισσότερα από τρία εκ των έξι κύριων κριτηρίων της ΝΙΑ και βελτίωση $\geq 30\%$ σε ένα το πολύ κριτήριο. Αν ο αριθμός των αρθρώσεων με ενεργή αρθρίτιδα χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο έξαρσης της ασθένειας, τότε απαιτούνταν αύξηση στον αριθμό των ενεργών αρθρώσεων σε περισσότερες των δύο εάν υπήρχε το πολύ μία ενεργή άρθρωση. Η ίδια μέθοδος χρησιμοποιήθηκε και όταν το κριτήριο έξαρσης της νόσου ήταν ο αριθμός των

αρθρώσεων με απώλεια κίνησης. Αν η γενική κλινική εικόνα ήταν το κριτήριο έξαρσης της νόσου τότε απαιτούνταν επιδείνωση κατά >30% σε κλίμακα από 0 έως 100.

Πίνακας 2.1.2 Μετρήσιμα αποτελέσματα κλινικής έρευνας

Αποτελέσματα (Double-blind φάση, εβδομάδες 16–48)	ADA (n=38)	Placebo (n=37)	p-value
Πρωτεύον αποτέλεσμα			
Έξαρση ασθένειας, n/N (%)	14/38 (37)	24/37 (65)	p = 0.02
Δευτερεύον αποτέλεσμα			
Δραστηριότητα ασθένειας			
ACR Pedi response εβδομάδα 48 (%)ⁱ			
ACR Pedi-30	63	38	p = 0.03
ACR Pedi-50	63	38	p = 0.03
ACR Pedi-70	63	27	p = 0.002
ACR Pedi-90	42	27	p = 0.17 ⁱⁱ
Φυσιολογική λειτουργία	NR	NR	
Κάκωση αρθρώσεων	NR	NR	
Πόνος	NR	NR	
Μειούμενη χορήγηση κορτικοστεροειδών	NR	NR	
Έξω-αρθρικά συμπτώματα (όπως uveitis)	NR	NR	
Βάρος σώματος και ύψος	NR	NR	
Θνησιμότητα	Βλέπε σχόλια - Ανεπιθύμητες Δράσεις		
HRQoL	NR	NR	

Σχόλια:

- i. Ασθενής που σύμφωνα με το πρωτόκολλο είχαν έξαρση ασθένειας, κατατάσσονται εις το εξής σαν να μην είχαν απόκριση (ACR Pedi < 30), ανεξαρτήτως του ACR Pedi response του ασθενή τη δεδομένη χρονική στιγμή.
- ii. Δεν είναι στατιστικά σημαντικό.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 2.1.2, το 37% των ασθενών που ελάμβαναν ανταλιμουμάμπη παρουσίασε έξαρση της νόσου έναντι του 65% του δείγματος των συμμετεχόντων στην κλινική μελέτη που ελάμβαναν εικονικό σκεύασμα (p = 0,02), ενώ παράλληλα η έναρξη της έξαρσης της νόσου εμφανίστηκε στην πρώτη ομάδα αρκετά αργότερα από ότι εμφανίστηκε στη δεύτερη.

Δευτερεύον τελικό σημείο κλινικής δοκιμής (clinical trial endpoint): Ανεπιθύμητες δράσεις – παρενέργειες (AEs), όπως αυτές εμφανίζονται στον πίνακα 2.1.3.

Πίνακας 2.1.3 Ανεπιθύμητες δράσεις - παρενέργειες κλινικής έρευνας

Ανεπιθύμητες δράσεις αριθμός εμφανίσεων	ADA n = 38	Placebo n = 37
(αριθμός εμφανίσεων ανά έτος ασθένειας)	(18.3 patient-years)	(15 patient-years)
Σύνολο ανεπιθύμητων δράσεων	234 (12.8)	155 (10.3)
Συχνότερες ανεπιθύμητες δράσεις		
Αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση	73 (4.0)	57 (3.8)
Μώλωπες	12 (0.7)	7 (0.5)
Ρινοφαρυγγίτιδα	5 (0.3)	6 (0.4)
Λοίμωξη άνω αναπνευστικού	6 (0.3)	5 (0.3)
Ιογενής λοίμωξη	7 (0.4)	3 (0.2)
Έμετος	4 (0.2)	2 (0.1)
Εκδορές	10 (0.6)	1 (0.1)
Σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις, πιθανά σχετιζόμενες με το υπό μελέτη φάρμακο ⁱ	0	1 (0.1) – γαστροδωδεκα-δακτυλίτιδα
Ανεπιθύμητες δράσεις - παρενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου	0	0

Σχόλια:

Δεν προέκυψαν θάνατοι, λοιμώξεις, κακοήθειες παθήσεις, απομυελινωτικές ασθένειες ή αντιδράσεις τύπου λύκου. Ποσοστό 16% των ασθενών (27 από τους 171) εμφανίστηκαν θετικοί σε αντισώματα ανταλιμουμάμπης κατά τη διάρκεια της πρώτης ανοικτής (open-label) και της δεύτερης διπλά-τυφλής (double-blind) φάσης της κλινικής μελέτης, [6% της ομάδας θεραπείας με μεθοτρεξάτη (5 από τους 85) και 26% της ομάδας θεραπείας χωρίς μεθοτρεξάτη (22 από τους 86)], ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν οδήγησαν σε μεγαλύτερο ρυθμό διακοπής του φαρμάκου μελέτης ή αυξημένα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων δράσεων του φαρμάκου (SAEs).

- i. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου (SAEs) αφορούσαν θάνατο ή οποιοδήποτε γεγονός που ήταν απειλητικό για τη ζωή, απαιτούσε νοσηλεία ή επέκταση της υφιστάμενης νοσηλείας, οδηγούσε σε επίμονη ή σημαντική αναπηρία, συγγενή ανωμαλία ή αυθόρμητη ή εκούσια έκτρωση ή απαιτούσε ιατρική ή χειρουργική επέμβαση για την πρόληψη άλλου σοβαρού αποτελέσματος.

Συγκεκριμένα, κατά τους πρώτους 8 μήνες της δεύτερης φάσης της κλινικής μελέτης

(double-blind period) καταγράφηκαν 234 περιπτώσεις ανεπιθύμητων δράσεων στους συμμετέχοντες που ελάμβαναν ανταλιμουμάμπη (12,8 παρενέργειες ανά ασθενή ετησίως) και 155 περιπτώσεις ανεπιθύμητων δράσεων στους συμμετέχοντες που ελάμβαναν εικονικό σκεύασμα (10,3 παρενέργειες ανά ασθενή ετησίως). Σημειώνουμε ότι, δεν συμπεριλήφθηκε στην κλινική μελέτη η στατιστική σύγκριση των ανεπιθύμητων δράσεων τόσο της ανταλιμουμάμπης όσο και του εικονικού σκευάσματος. Παρόλα αυτά αναφέρεται ότι ασθενής που ελάμβανε εικονικό σκεύασμα παρουσίασε γαστροδωδεκαδακτυλίτιδα, ως παρενέργεια και μάλιστα σοβαρή. Η παρενέργεια που εμφανίστηκε συχνότερα αφορά αντίδραση στο σημείο της ένεσης και συγκεκριμένα, καταγράφηκαν 73 περιπτώσεις στους συμμετέχοντες που ελάμβαναν ανταλιμουμάμπη (4 περιστατικά ανά ασθενή ετησίως) και 57 περιπτώσεις στους συμμετέχοντες που ελάμβαναν εικονικό σκεύασμα (3,8 περιστατικά ανά ασθενή ετησίως). Άλλες περιπτώσεις ανεπιθύμητων δράσεων ήταν η εμφάνιση μολώπων, ρινοφαρυγγίτιδας, λοίμωξης του άνω αναπνευστικού, ιώσεων, εμετών και εκδορών. Καμία από τις ως άνω αναφερόμενες παρενέργειες δεν οδήγησαν σε διακοπή συμμετέχοντος ασθενούς από τη μελέτη. Ποσοστό 16% των ασθενών (27 από τους 171) εμφανίστηκαν θετικοί σε αντισώματα ανταλιμουμάμπης κατά τη διάρκεια της πρώτης ανοικτής (open-label) και της δεύτερης διπλά-τυφλής (double-blind) φάσης της κλινικής μελέτης, [6% της ομάδας θεραπείας με μεθοτρεξάτη (5 από τους 85) και 26% της ομάδας θεραπείας με διαφορετική της μεθοτρεξάτης ουσία (22 από τους 86)], ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν επηρέασαν την πορεία της κλινικής μελέτης ή τα ποσοστά των σοβαρών ανεπιθύμητων δράσεων του φαρμάκου (SAEs). Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης δεν εμφανίστηκαν θάνατοι, πρόσκαιρες επιμολύνσεις, κακοήθειας παθήσεις, απομυελινωτικές ασθένειες ή αντιδράσεις τύπου λύκος.

Κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας - ACR Pedi: εκτιμήσεις ιατρού και ασθενούς/γονέα για τη συνολική ποιότητα ζωής/ευημερία του νοσούντα και μετρούνται σε κλίμακα 0-100 όπου: 0 = καμία δραστηριότητα της νόσου ή «πολύ καλή» ποιότητα ζωής, 100 = έντονη δραστηριότητας της νόσου ή «πολύ κακή» ποιότητα ζωής. Μετράται ο αριθμός των αρθρώσεων με ενεργή αρθρίτιδα (οι αρθρώσεις με οίδημα που δεν προκλήθηκε από παραμόρφωση ή οι αρθρώσεις που δεν παρουσίαζαν οίδημα ή/και είχαν περιορισμένη κινητικότητα και ευαισθησία στον πόνο). Για τον καθορισμό του αριθμού των αρθρώσεων με περιορισμένη κινητικότητα, η φυσιολογική λειτουργία τους

μετρήθηκε με την CHAQ-DI, ενώ η φλεγμονή αξιολογείται εργαστηριακά (συγκεντρώσεις CRP). Οι δείκτες κατά ACR Pedi ταξινομούνται σε -50, -70, -90 και -100 και αντιπροσωπεύουν τα επίπεδα απόκρισης στο φάρμακο. Ορίζονται ως βελτιώσεις ποσοστού τουλάχιστον 50%, 70%, 90% και 100%, αντίστοιχα, σε τρία ή περισσότερα από τα έξι βασικά κριτήρια της NIA, με επιδείνωση κατά τουλάχιστον 30% σε ένα μόνο κριτήριο.

Ένα στατιστικά σημαντικό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ανταλιμουμάμπη πέτυχαν ποσοστά απόκρισης κατά ACR Pedi -30, -50 και -70, υψηλότερα από εκείνους που ελάμβαναν εικονικό σκεύασμα ($p = 0,03$, $p = 0,03$ και $p = 0,002$, αντίστοιχα). Το ποσοστό των ασθενών με ποσοστό απόκρισης κατά ACR Pedi -90 ήταν επίσης μεγαλύτερο για εκείνους που ελάμβαναν ανταλιμουμάμπη, έναντι των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό σκεύασμα (42 έναντι 27). Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,17$).

Τα ανωτέρω αποτελέσματα καταγράφηκαν για εκείνους που εισήλθαν στην φάση OLE, πίνακας 2.1.4 και 2.1.5, ως ενιαία ομάδα συμμετεχόντων ($n = 128$). Αυτή η ομάδα περιελάμβανε 35 επί συνόλου 38 (92%) συμμετέχοντες που έλαβαν ανταλιμουμάμπη και μεθοτρεξάτη, και 36 επί συνόλου 37 (97%) συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο και μεθοτρεξάτη στη δεύτερη φάση της κλινικής έρευνας “double-blind withdrawal”. Κατά τις πρώτες 104 εβδομάδες της τρίτης φάσης OLE δεν υπήρχε μείωση των ποσοστών απόκρισης κατά ACR Pedi, με αποτέλεσμα μετά από 104 εβδομάδες θεραπείας κατά την τρίτη φάση, το 40% των συμμετεχόντων είχαν ACR Pedi-100 απόκριση. Ωστόσο, σοβαρές παρενέργειες που πιθανώς σχετίζονται με το φάρμακο της εξεταζόμενης σχετικής κλινικής μελέτης εμφανίστηκαν σε επτά ασθενείς κατά τη διάρκεια της τρίτης φάσης OLE και τρεις εξ αυτών των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων δράσεων κατά τη φάση αυτή.

Πίνακας 2.1.4 Πρώτες 104 εβδομάδες της “OLE” φάσης

ACR Pedi σε 104 εβδομάδες της “OLE” φάσης, %	“OLE” φάση ($n = 128$) ¹
ACR Pedi-30	89%
ACR Pedi-50	86%
ACR Pedi-70	77%
ACR Pedi-90	59%
ACR Pedi-100	40%

Σχόλια:

- i. Μόνο οι 71/128 (55%) της συγκεκριμένης ομάδας έλαβε μεθοτρεξάτη κατά τη διάρκεια της “open-label” και της “double-blind” φάσης της μελέτης, οπότε και πληρούσε τα κριτήρια χορήγησης ανταλιμουμάμπης.

Πίνακας 2.1.5 Post hoc ανάλυση

Post hoc ανάλυση: OLE, 64 n (%)	ADA		Placebo	
	week 48	week 88	week 48	week 88
Ήπια ασθένεια ⁱ	19 (76)	26 (83.9)	15 (62.5)	14.0 (50.0)
Ήπια ασθένεια ⁱ με κανονική λειτουργεία ⁱⁱ	17 (68.0)	24 (77.4)	15 (62.5)	14 (50.0)

Σχόλια:

- i. JADAS27 < 3.8.
- ii. CHAQ-DI < 0.5.

2.2. Σχολιασμός των ευρημάτων της κλινικής μελέτης μεθοδολογίας

Η κατανομή σε ομάδες θεραπείας ήταν τυχαία σε αναλογία 1:1, και διπλά-τυφλή όπου ερευνητές, συντονιστές, αξιολογητές, ασθενείς και γονείς δεν γνώριζαν την εκχώρηση της θεραπείας κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής φάσης της μελέτης.

Συγκριτικά για τις ομάδες θεραπείας δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων μεθοτρεξάτης και ανταλιμουμάμπης. Η ομάδα ανταλιμουμάμπης είχε ένα υψηλότερο ποσοστό παιδιών στην ηλικιακή ομάδα 9 έως 12 ετών, αντιστρόφως, το μέσο σωματικό βάρος ήταν ελαφρώς χαμηλότερο. Η μέση RF- ήταν 10% χαμηλότερη σε αυτήν την ομάδα, ενώ η διάρκεια της NIA ήταν ελαφρώς χαμηλότερη και η προηγούμενη χρήση φαρμακευτικής αγωγής με άλλα DMARDs ήταν 16% χαμηλότερη από την ομάδα της μεθοτρεξάτης.

Αναφέρθηκε ποσοστό απόκρισης στην ανταλιμουμάμπη στην ομάδα της ανταλιμουμάμπης 70% και απαιτήθηκαν 42 ασθενείς στην πρώτη φάση ώστε να δώσουν τους 29 ασθενείς που χρειάστηκαν για κάθε ομάδα στην διπλά-τυφλή φάση. Αυτή η εκτίμηση βασίστηκε σε μια διαφορά 40% στον ρυθμό έξαρσης της ασθένειας μεταξύ των ομάδων ενώ δεν έγινε επιπλέον συγκριτική ανάλυση για διερεύνηση επιπλέον διαφορών.

Υπήρξαν 4 (5,3%) αποχωρήσεις από τη μελέτη στη διπλά-τυφλή φάση (3 στην ομάδα της ανταλιμουμάμπη που αποσύρθηκαν για διάφορους λόγους αλλά δεν υπάρχουν περισσότερες λεπτομέρειες και 1 στην ομάδα της μεθοτρεξάτης που αποσύρθηκε με συγκατάθεση). Το ποσοστό των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη μελέτη κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης ήταν 38 (22%) και στη δεύτερη φάση ήταν 5 (3,8%) στη διπλά-τυφλή.

Η μελέτη περιορίζεται σε νοσούντες νεανικής πολυαρθρίτιδας, ηλικίας 4 έως 17 ετών, οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ανταλιμουμάμπη και μεθοτρεξάτη για 16 εβδομάδες και είχαν μια ACR Pedi-30 απόκριση τη 16^η εβδομάδα.

3. Οικονομική αξιολόγηση της παρέμβασης

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας της αντιμετώπισης της ΝΙΑ με τη χορήγηση ανταλιμουμάμπης (adalimumab) (Humira[®], AbbVie), ενός βιολογικού ανοσοτροποποιητικού αντιρρευματικού φαρμάκου (DMARD) και σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Για την αποτίμηση της αποτελεσματικότητας βασιστήκαμε στα δεδομένα της κλινική δοκιμής που αναλύσαμε παραπάνω, ενώ η αξιολόγηση αναφέρεται στη διπλά-τυφλή φάση.

Η οπτική γωνία της ανάλυσης είναι αυτή του φορέα που πληρώνει για τις υπηρεσίες υγείας. Τα επιμέρους στάδια της οικονομικής ανάλυσης είναι:

- 1) Μοντέλο οικονομικής ανάλυσης
- 2) Εκτίμηση αποτελεσματικότητας
- 3) Εκτίμηση κόστους
- 4) Υπολογισμός του λόγου του πρόσθετου κόστους ανά μονάδα αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER)
- 5) Ανάλυση ευαισθησίας
- 6) Συμπερασματικά σχόλια

Οι μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης περιλαμβάνουν ανάλυση κόστους και συνεπειών όλων των εναλλακτικών προγραμμάτων αποτιμημένες σε νομισματικές μονάδες. Ωστόσο, μελέτες που ασχολούνται αποκλειστικά με το κόστος ενός ή περισσότερων προγραμμάτων (cost analysis, CA) δεν μπορούν να θεωρηθούν πλήρεις οικονομικές αναλύσεις, γιατί δεν λαμβάνουν υπόψη τους τις σχετικές συνέπειες των υπό

μελέτη εναλλακτικών, συγκρίνοντάς τες με τα αντίστοιχα σχετικά κόστη τους. (Drummond 2015). Επειδή μόνο η εκτίμηση του κόστους δεν αρκεί για τη λήψη της απόφασης, δεν επιλέγουμε βάσει του πιο οικονομικού, αλλά λαμβάνουμε υπόψη μας και την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης.

Η αποτίμηση του κόστους γίνεται βάσει της σχέσης: Συνολικό κόστος = (ποσότητα πόρων) * (κόστος πόρων ανά μονάδα), ενώ η αποτίμηση του αποτελέσματος υπολογίζεται βάσει του προσδόκιμου επιβίωσης ή του χρόνου ελεύθερου συμπτωμάτων ή του προσαρμοσμένου χρόνου μέχρι το θάνατο για ποιότητα ζωής κ.α. Τα στοιχεία συγκεντρώνονται από αρχεία ασθενών, κλινικές δοκιμές, δημοσιευμένα στοιχεία, γνώμη ειδικών και κλινικές έρευνες. Τα κόστη και τα αποτελέσματα υπολογίζονται ετησίως και προεξοφλούνται για τις χρονικές τους διαφορές, ενώ στη συνέχεια αθροίζονται για το σύνολο της περιόδου του αναλύεται.

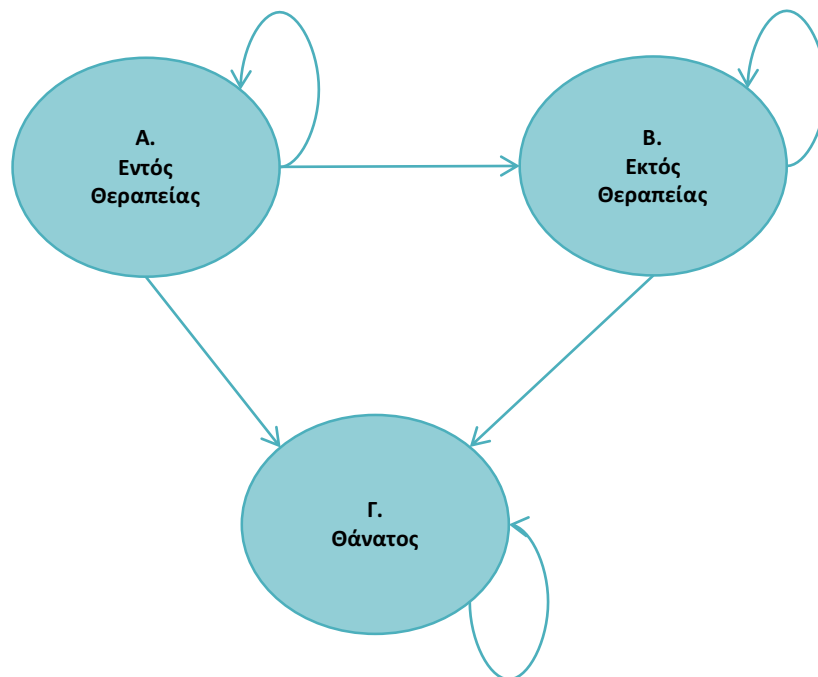
Θα πρέπει να υπολογιστούν τόσο το επιπλέον κόστος όσο και το σχετικό αποτέλεσμα, ο λόγος των οποίων μας δίνει το δείκτη πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER). Συγκρινόμενος με ένα επίσημο ανώτατο όριο (threshold), που μπορεί να οριστεί για παράδειγμα ως ένα πολλαπλάσιο του κατά κεφαλήν εισοδήματος (GDP/capita), δίνει πληροφορία εύκολα ερμηνεύσιμη.

Ο δείκτης $ICER = (\Delta \text{ Κόστους}) / (\Delta \text{ QALY})$, δηλαδή το πρόσθετο κόστος για κάθε επιπλέον ποιοτικά προσαρμοσμένο κερδισμένο έτος ζωής, μας δίνει ένα γενικευμένο οικονομικό μέγεθος, συγκρίσιμο μεταξύ όλων των ιατρικών παρεμβάσεων και όλων των συνεπειών τους. Το QALY ορίζεται ως το γινόμενο της χρησιμότητας επί των χρόνων ζωής ($QALY = Utility * Life \text{ Years}$).

3.1. Μοντέλο οικονομικής ανάλυσης

Η ανάλυση έγινε με χρήση του μοντέλου Markov το οποίο αναπτύχθηκε με τη χρήση Microsoft Excel. Το μοντέλο θεωρεί την ύπαρξη 2 υποθετικών ομάδων (ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου) των 1000 παιδιών η κάθε μία, που πάσχουν από ΝΙΑ. Σε κάθε κύκλο του μοντέλου, κάθε άτομο μπορεί να μεταβεί από μία κατάσταση Α (εντός θεραπείας - on treatment) σε μία κατάσταση Β (εκτός θεραπείας - off treatment) ή σε μία κατάσταση Γ (θάνατος-death). Ένα διάγραμμα του μοντέλου φαίνεται στο Γράφημα 1.1.

Γράφημα 1.1. Μεταβάσεις μοντέλου



Ο χρονικός ορίζοντας της ανάλυσης ορίστηκε στα 30 έτη διάστημα επαρκές ώστε να συμπεριληφθούν κόστη και οφέλη μέχρι την ενήλικη ζωή των ασθενών. Το μοντέλο υποθέτει κύκλους διάρκειας τριών μηνών (δώδεκα εβδομάδων), όπως είχε οριστεί και η χρονική περίοδος παρατήρησης των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η ηλικία κατά την οποία τα άτομα εισέρχονται στο μοντέλο έχει οριστεί στο 11ο έτος βάσει των στοιχείων της μελέτης Prince και συνεργάτες 2011, από την οποία χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία για την ποιότητα ζωής και τους δείκτες χρησιμότητας για

την παρούσα μελέτη. Κατά την έναρξη του μοντέλου όλα τα άτομα βρίσκονται στην κατάσταση Α.

Σύμφωνα με το μοντέλο η ομάδα παρέμβασης (οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανταλιμουμάμπη) και η ομάδα ελέγχου (οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με ανταλιμουμάμπη) μπορούν να μεταβούν από την κατάσταση Α, στη κατάσταση Β ή στη κατάσταση Γ. Το μοντέλο δεν επιτρέπει την επιστροφή σε προηγούμενη κατάσταση. Μπορεί να παραμείνουν στην κατάσταση Β (εκτός θεραπείας) ή να μεταβούν στην κατάσταση Γ (θάνατος). Οι ασθενείς τόσο της ομάδας παρέμβασης όσο και της ομάδας ελέγχου παραμένουν στη θεραπεία, έως ότου:

- i. εμφανίσουν παρενέργειες ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητων δράσεων του φαρμάκου ή η θεραπεία δεν είναι πλέον αποτελεσματική ή
- ii. πεθάνουν

Για τις ανάγκες της εργασίας θεωρούμε ότι το ύψος και το βάρος των νοσούντων ακολουθεί εκείνα του μέσου όρου του γενικού πληθυσμού. Η κλινική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου εκτιμάται τόσο από το μέσο χρονικό διάστημα ύφεσης της ασθένειας μέχρι την επόμενη έξαρση, όσο και από την εμφάνιση παρενεργειών, αποτέλεσμα των ανεπιθύμητων δράσεων της θεραπείας. Οι ασθενείς με έξαρση της ασθένειας συνεχίζουν στην ίδια κατάσταση του μοντέλου που βρίσκονται και επιβαρύνονται με επιπλέον κόστος για το συγκεκριμένο κύκλο, καθώς και με επιπλέον τιμή στο δείκτη HRQoL δυσλειτουργίας.

Το HRQoL εκτιμάται σύμφωνα με κάθε κατάσταση υγείας στην οποία μεταβαίνουν οι ασθενείς. Το κόστος και τα QALYs υπολογίζονται σε κάθε κύκλο του μοντέλου, πολλαπλασιάζοντας το αντίστοιχο κόστος με το HRQoL, δηλαδή σταθμισμένα για ποιότητα ζωής χρησιμοποιώντας τις τιμές χρησιμότητας που σχετίζονται με κάθε κατάσταση, και με τον αριθμό των ασθενών που παραμένουν στην κάθε ομάδα σε καταστάσεις μη θανάτου. Το συνολικό κόστος του μοντέλου υπολογίζεται ως το άθροισμα του κόστους όλων των κύκλων του και τα συνολικά QALYs υπολογίζονται αθροίζοντας τα QALYs επίσης όλων των κύκλων του μοντέλου. Από το προ-εξοφλημένο κερδισμένο QALY και το προ-εξοφλημένο κόστος της θεραπείας υπολογίζεται η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των δύο θεραπειών. Η διαφορά στο συνολικό κόστος και τα QALYs μεταξύ των δύο ομάδων δίνει τον δείκτη πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας ανά κερδισμένο QALY (ICER). Το κόστος και η

αποτελεσματικότητα προεξοφλήθηκαν με ετήσιο ποσοστό 3,5% βασισμένο στη σύσταση του NICE, εφόσον στην Ελλάδα δεν υπάρχει κάποια σχετική οδηγία.

Λόγω της αβεβαιότητας σε σχέση με το μοντέλο της ανάλυσης (ντετερμινιστικό μοντέλο) και τις τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας (στοχαστική ανάλυση). Στις παραμέτρους του μοντέλου, στη στοχαστική ανάλυση, για κάθε επανάληψη δίδονταν τυχαίες τιμές από τις κατανομές πιθανοτήτων που του είχαν αντιστοιχηθεί.

3.2. Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αποτιμήθηκε σε ποιοτικά προσαρμοσμένα κερδισμένα έτη ζωής, QALYs, όπως αυτή αναλύετε παρακάτω.

Ο κίνδυνος έξαρσης της ασθένειας για τον τριμηνιαίο κύκλο της θεραπείας στην ομάδα της ανταλιμουμάμπης υπολογίστηκε σε 0,14 ενώ στην ομάδα της μεθοτρεξάτης 0,25 (Lovell et al. 2008).

Ως διακοπή από τη θεραπεία θεωρήθηκε η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή αναποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Η εκτίμηση για τη διακοπή της θεραπείας είναι 5,3% για την ομάδα παρέμβασης, όπου 1,8% οφείλεται στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και 3,5% στην αναποτελεσματικότητα του φαρμάκου (Lovell et al. 2008). Για την ομάδα ελέγχου η αντίστοιχη εκτίμηση είναι 1%, όπου 0,6% οφείλεται στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και 0,4% στην αναποτελεσματικότητα του φαρμάκου (German Methotrexate Registry).

Η θνησιμότητα υποθέσαμε ότι ακολουθεί το ποσοστό του γενικού ελληνικού πληθυσμού με βάση το φύλο και την ηλικία όπου σύμφωνα με τον WHO 2015 σε ένα συντηρητικό σενάριο είναι 1,15% το χρόνο το οποίο διατηρήθηκε σταθερό για όλους τους κύκλους του μοντέλου.⁴¹

Βάσει των παραπάνω υπολογίστηκαν όπως φαίνεται στον πίνακα 3.2.1 οι πιθανότητες μετάβασης, τόσο για την ομάδα παρέμβασης όσο και για την ομάδα ελέγχου, οι οποίες διατηρήθηκαν σταθερές για όλους τους κύκλους του μοντέλου.

Πίνακας 3.2.1 Πιθανότητες μετάβασης στις διαφορετικές καταστάσεις του μοντέλου

Ανταλιμουμάμπη και μεθοτρεξάτη	Τέλος			
		Εντός θεραπείας	Εκτός θεραπείας	Θάνατος
Αρχή	Εντός θεραπείας	94,45%	5,26%	0,29%
	Εκτός θεραπείας	0,00%	99,71%	0,29%
	Θάνατος	0,00%	0,00%	100,00%

Μεθοτρεξάτη	Τέλος			
		Εντός θεραπείας	Εκτός θεραπείας	Θάνατος
Αρχή	Εντός θεραπείας	98,71%	1,00%	0,29%
	Εκτός θεραπείας	0,00%	99,71%	0,29%
	Θάνατος	0,00%	0,00%	100,00%

Για την χρησιμότητα χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ετήσιες τιμές από την μελέτη Prince et al. (2011) βάση της οποίας η χρησιμότητα φαίνεται να αυξάνει με την πάροδο του χρόνου.⁴²

Πίνακας 3.2.2 Χρησιμότητες

No treatment	0.53	Prince et al. (2011)
Treatment with first-line biologic, 0–3 months	0.53	Prince et al. (2011)
Treatment with first-line biologic, 3–15 months	0.69	Prince et al. (2011)
Treatment with first-line biologic, 15–27 months	0.74	Prince et al. (2011)
Treatment with first-line biologic, 27+ months	0.78	Prince et al. (2011)
Treatment with second- and third-line biologics	0.74	Prince et al. (2011)
Disutility for disease flare	0.03	Assumption

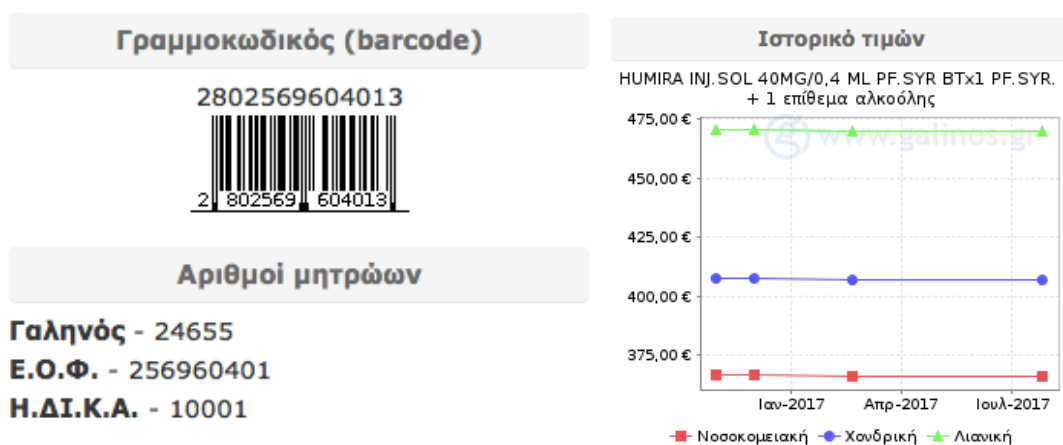
Για τις ανάγκες του μοντέλου χρησιμοποιήθηκε η τιμή 0,74 όπως αποτυπώνεται και στον παραπάνω πίνακα 3.2.2 για θεραπείες δεύτερης και τρίτης σειράς βιολογικών φαρμάκων και η οποία διατηρήθηκε σταθερή για όλους τους κύκλους του μοντέλου.

3.3. Υπολογισμός κόστους

Στο κόστος του μοντέλου, δεδομένης της οπτικής της συγκεκριμένης οικονομικής αξιολόγησης, περιλαμβάνονται τα άμεσα κόστη. Το κόστος θεραπείας, το κόστος συνεδρίας και παρακολούθησης του φαρμάκου καθώς επίσης και το κόστος για τη θεραπεία των επιπλοκών. Τα κόστη που χρησιμοποιούνται στο μοντέλο περιγράφονται λεπτομερέστερα παρακάτω:

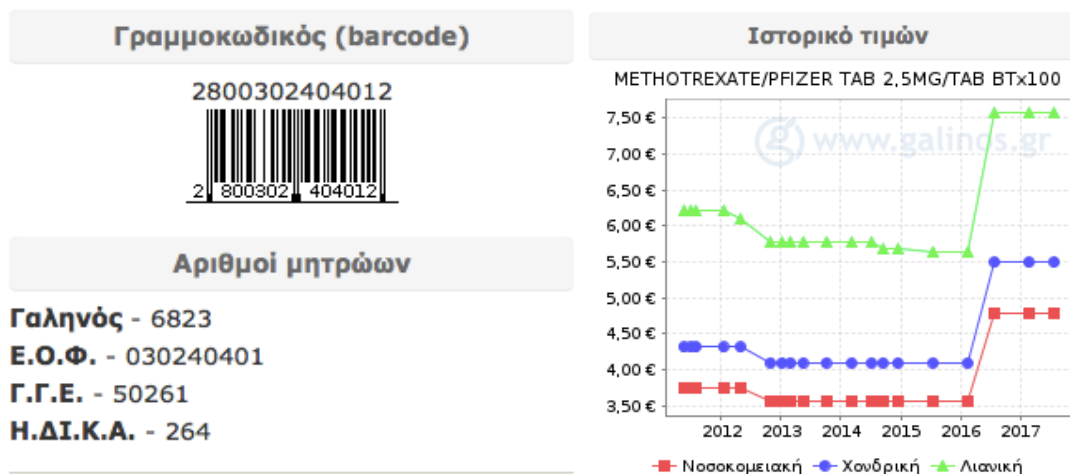
Το κόστος του φαρμάκου στη θεραπεία με ανταλιμουμάμπη, όπου χορηγήθηκαν κατά μέσο όρο 40mg κάθε δύο εβδομάδες υπολογίστηκε σε 365,73 ευρώ τη φορά (ανά δύο εβδομάδες), βάση της ισχύουσας νοσοκομειακής του τιμής.⁴³

Γράφημα 3.3.1 Κόστος ανταλιμουμάμπης



Το αντίστοιχο κόστος της μεθοτρεξάτης υπολογίστηκε σε 0,1912 ευρώ την εβδομάδα.⁴⁴

Γράφημα 3.3.2 Κόστος μεθοτρεξάτης



Τα υπόλοιπα κόστη παρακολούθησης και θεραπείας εμφανίζονται στον πίνακα 3.3

όπως υπολογίστηκαν από τα σχετικά ΦΕΚ. Για τις μονάδες της κάθε θεραπείας χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση του NHS.

Πίνακας 3.3. Κόστος θεραπείας

Θεραπεία	Μονάδες	Τιμή μονάδος	Πηγή	Ετήσιο κόστος
Γενικός ιατρός/ Παιδίατρος	10,00	€ 50,00	ΦΕΚ1851	€ 500,00
Ρευματολόγος για παιδιά	5,58	€ 50,00	ΦΕΚ1851	€ 279,00
Οφθαλμίατρος	2,69	€ 50,00	ΦΕΚ1851	€ 134,50
Ειδική νοσοκόμα	7,00	€ 50,00	ΦΕΚ1851	€ 350,00
Φυσιοθεραπίες	4,00	€ 15,00	ΦΕΚ1851	€ 60,00
Εργοθεραπευτής	0,65	€ 16,23	ΦΕΚ1851	€ 10,55
Ορθοπαιδικός	0,61	€ 50,00	ΦΕΚ1851	€ 30,50
Εξέταση αίματος (full blood count, CRP, urea and electrolytes and a liver function test)	1,00	€ 20,82	ΦΕΚ1851	€ 20,82
Κλινική απεικόνιση (magnetic resonance imaging scan, dual-energy X-ray absorptiometry scan, ultrasound and radiography)	1,00	€ 370,00	ΦΕΚ1851	€ 370,00
Συνολικό ετήσιο κόστος				€ 1.755,37
Μέσο κόστος ανά κύκλο θεραπείας				€ 438,84
Νοσιλευόμενη θεραπεία για έξαρση ασθένειας ανά κύκλο θεραπείας	1,00	€ 425,00	KEN:M69X	€ 425,00
Νοσιλευόμενη θεραπεία για σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις ανά κύκλο θεραπείας	1,00	€ 1.530,00	KEN:M69M	€ 1.530,00

πηγή: ΦΕΚ946 - Λίστα KEN από 1/3/2012 (κόστος, ΜΔΝ), ΦΕΚ1851 - Μέσο κόστος απογευματινών ιατρείων των νοσοκομείων

Το άυλο κόστος και το κόστος διαχείρισης δεν περιλαμβάνεται στην παρούσα οικονομική αξιολόγηση, επειδή δεν επιβαρύνει τον φορέα από την οπτική του οποίου γίνεται η ανάλυση.

3.4. Υπολογισμός του δείκτη πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας

Τα αποτελέσματα της οικονομικής αξιολόγησης σύμφωνα με τις υποθέσεις και παραδοχές του μοντέλου για την περίοδο αξιολόγησης των 30 ετών, αλλά και όπως εμφανίζεται στον πίνακα 3.4., έδειξαν ότι το κόστος της θεραπείας με ανταλιμουμάμπη για κάθε ασθενή ανέρχεται κατά μέσο όρο σε €143.710, ενώ το αντίστοιχο κόστος της θεραπείας με μεθοτρεξάτη σε €67.711. Η διαφορά στο κόστος μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου είναι €75.999 ανά ασθενή. Οι δύο ομάδες θεραπείας παρουσιάζουν διαφορά και ως προς την αποτελεσματικότητα, 2,962 QALYs.

Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) που προκύπτει από τα παραπάνω δεδομένα είναι €25.659 ανά κερδισμένο QALY, εκτίμηση που με μεγάλη πιθανότητα οι λήπτες αποφάσεων θα θεωρούσαν αποδεκτή. Για παράδειγμα το NICE θεωρεί, με όριο μεταξύ των £20.000/QALY και £30.000/QALY, την παρέμβαση αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος της.

Πίνακας 3.4.1 Οικονομικά αποτελέσματα

Incremental analysis

Results with half-cycle correction

			COSTS	OUTCOMES	NET BENEFIT
	Treatment A		€143.710	11,504	€86.367
	Treatment B		€67.711	8,542	€103.128
	Incremental		€75.999		
		for		2,962 QALYs	
	ICER		€25.659	per QALY	

Results without half-cycle correction

			COSTS	OUTCOMES	NET BENEFIT
	Treatment A		€142.023	11,390	€85.772
	Treatment B		€67.243	8,460	€101.951
	Incremental		€74.780		
		for		2,930 QALYs	
	ICER		€25.522	per QALY	

Στον πίνακα 3.4.2 φαίνονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα της οικονομικής ανάλυσης του NHS όπου εμφανώς ο δείκτης ICER είναι μεγαλύτερος του αντίστοιχου δείκτη της παρούσας εργασίας. Η σύγκριση με τρία επιπλέον βιολογικά ανοσοτροποποιητικά

αντιρρευματικά φαρμάκου (DMARD) δείχνει ότι τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και το κόστος τους είναι παρόμοιοι και έτσι δεν μπορεί να αποκλειστεί κανένα εκ των τεσσάρων.

Πίνακας 3.4.2 Αποτελέσματα οικονομικής αξιολόγησης του NHS

TABLE 60 Cost-effectiveness of second-line biologic DMARDs compared with methotrexate using list price

Treatment	Costs, £	QALYs	Incremental costs, £	Incremental QALYs	ICER (£ per QALY gained) vs. methotrexate ^a
Methotrexate only	67,534	9.37			
Abatacept	203,276	12.80	135,742	3.4	39,536
Adalimumab	183,387	12.65	115,853	3.3	35,284
Etanercept	179,580	12.67	112,045	3.3	33,948
Tocilizumab	194,263	12.76	126,728	3.4	37,363

^a Results presented compared with methotrexate; no incremental analysis presented.

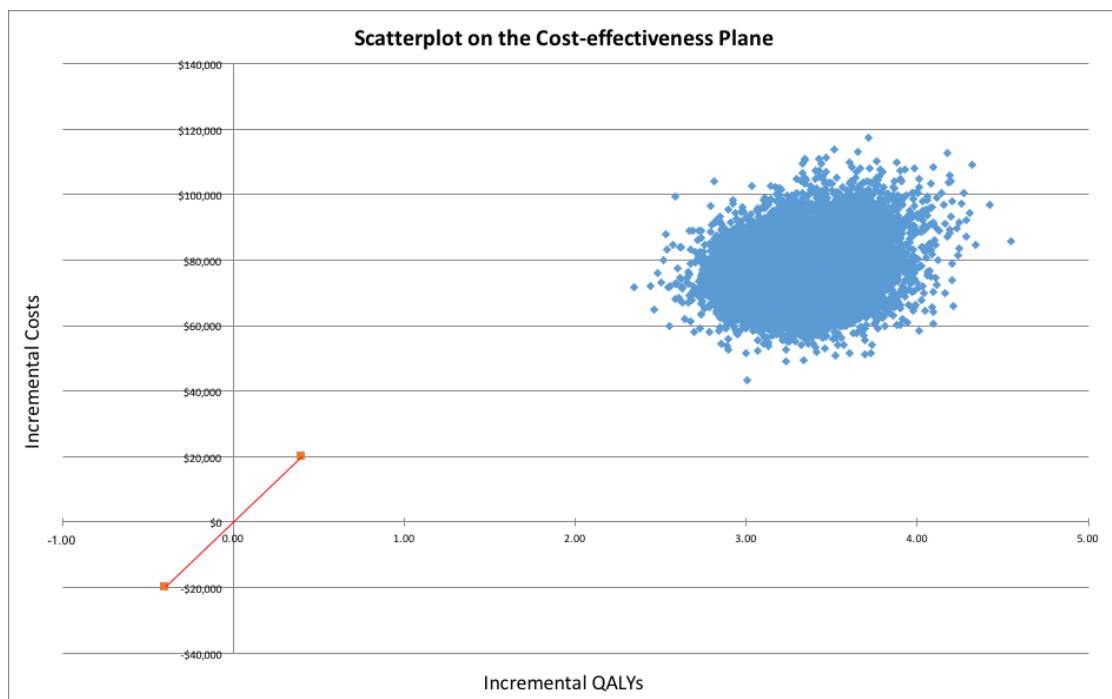
Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(34).

Health Technology Assessment is indexed and abstracted in Index Medicus/MEDLINE, Excerpta Medica/EMBASE, Science Citation Index Expanded (SciSearch[®]) and Current Contents[®]/Clinical Medicine

3.5. Ανάλυση ευαισθησίας

Σκοπός της ανάλυσης ευαισθησίας είναι η διαπίστωση κατά πόσο ο δείκτης ICER είναι ευαίσθητος σε μεταβολές των παραμέτρων του μοντέλου. Με τη χρήση πιθανοτήτων μεταβλήθηκαν οι περισσότεροι εκ των παραμέτρων του μοντέλου. Εν συνεχεία υπολογίστηκαν εκ νέου όλοι οι δείκτες εφόσον το μοντέλο έτρεξε για 10.000 επαναλήψεις. Τα αποτελέσματα της ανωτέρω διαδικασίας εμφανίζονται στο γράφημα 3.5.1 όπου στον κάθετο άξονα αποτυπώνεται η διαφορά στο κόστος μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου (Incremental costs) και στον οριζόντιο η διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητά τους (Incremental QALYs).

Γράφημα 3.5.1 Διάγραμμα διασποράς
(Scatterplot on the Cost-effectiveness Plane)



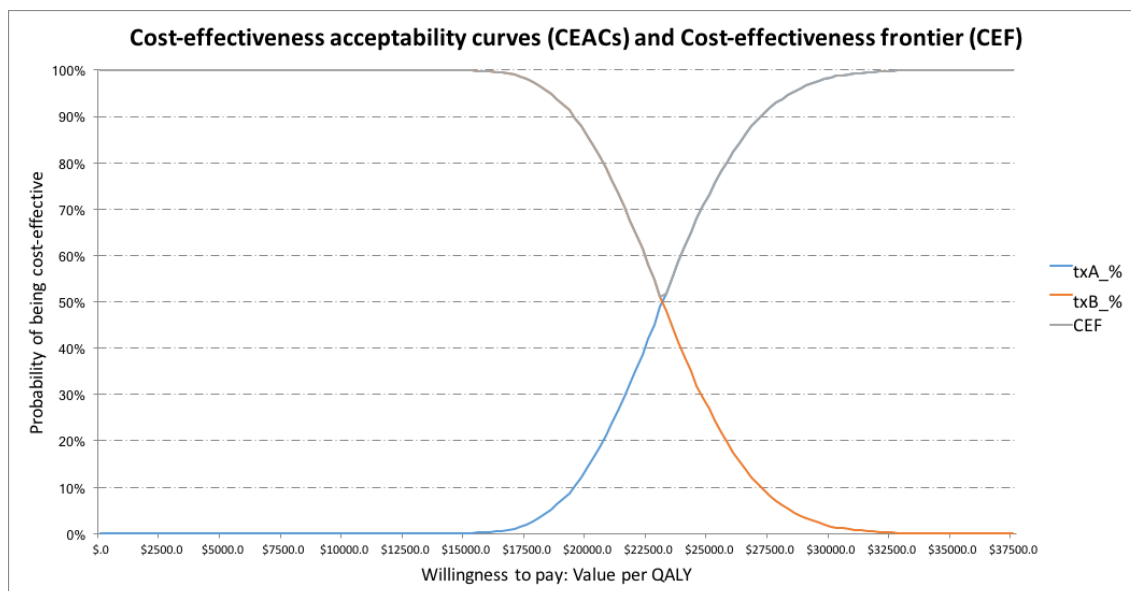
Το κόστος της θεραπείας με ανταλιμουμάπη για κάθε ασθενή ανέρχεται κατά μέσο όρο σε €144.176, ενώ το αντίστοιχο κόστος της θεραπείας με μεθοτρεξάτη σε €66.625. Η διαφορά στο κόστος μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου είναι €77.551 ανά ασθενή. Οι δύο ομάδες θεραπείας παρουσιάζουν διαφορά και ως προς την αποτελεσματικότητα, 3,356 QALYs.

Ο δείκτης πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) που προκύπτει από τα παραπάνω δεδομένα είναι €23.107 ανά κερδισμένο QALY.

Λιγότερο το κόστος και περισσότερο η αποτελεσματικότητα είναι αυτά που επηρεάζουν τελικά το δείκτη πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER).

Στο γράφημα 3.5.2 παρουσιάζονται οι καμπύλες αποδοχής του κόστους των δύο θεραπειών από το φορέα (Cost-effectiveness acceptability curves CEACs). Συγκεκριμένα αποτυπώνεται η πιθανότητα η Θεραπεία Α (ανταλιμουμάμπη) να είναι οικονομικά αποδοτική ως 1-μείον την πιθανότητα η Θεραπεία Β (μεθοτρεξάτη) να είναι οικονομικά αποδοτική. Με αυτό το τρόπο καθορίζεται το σημείο στο οποίο το αναμενόμενο καθαρό όφελος για τη θεραπεία Α υπερβαίνει το αναμενόμενο καθαρό όφελος από τη θεραπεία Β υποδεικνύοντας ποια θεραπεία προτιμάται από οικονομικής άποψης σε διαφορετικές ανώτερες τιμές (κατώφλι) από το φορέα (Cost-effectiveness frontier CEF).

Γράφημα 3.5.2 Καμπύλες κόστους
(CEACs and CEF)



3.6. Συμπερασματικά σχόλια

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της προηγούμενης ανάλυσης καταλήγουν σε μία εκτίμηση του ICER η οποία, με μεγάλη πιθανότητα, θα έκανε την παρέμβαση αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος, για τους φορείς λήψης αποφάσεων.

Η σύγκριση με την έρευνα του NHS δείχνει ότι τόσο τα κόστη όσο και η αποτελεσματικότητα είναι παρόμοια μεταξύ των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών αντιρρευματικών φαρμάκων (DMARD).

Οι διαφορές των δεικτών πρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER), που προκύπτουν από τις δύο μελέτες, εξηγούνται από τη διαφορά του κόστους των φαρμάκων και της θεραπείας στις αντίστοιχες αγορές.

4. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η άσκηση πολιτικής αναφορικά με τη διάθεση νέων φαρμάκων, υγειονομικού εξοπλισμού, διαδικασιών και συστημάτων υγείας, προϋποθέτει ανάλυση, προκειμένου να εξασφαλιστεί η αποδοτικότερη διάθεση των πόρων και η μεγιστοποίηση του κοινωνικού οφέλους μέσω λήψης και υλοποίησης ορθολογικών αποφάσεων. Δεδομένου του περιορισμού των πόρων και τις αυξανόμενης ανάγκης για χρηματοδότηση νέων τεχνολογιών, αποζημίωσης ιατρικών πράξεων και φαρμάκων, ασφαλιστικών καλύψεων και αποφάσεων που επηρεάζουν όχι μόνο τον τομέα της υγείας αλλά και άλλους τομείς, σημασία πλέον δίνεται όχι μόνο στην ανάλυση της κλινικής αποτελεσματικότητας αλλά και στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness). Για την αξιολόγηση της αποδοτικότητας (efficiency) εναλλακτικών πολιτικών, υπηρεσιών ή παρεμβάσεων, η οικονομική αξιολόγηση λειτουργεί ως θεμέλιο βάσει του οποίου οι λήπτες αποφάσεων λαμβάνουν υπόψη, όλες τις επιδράσεις πιθανών εναλλακτικών καθώς και τα αντίστοιχα κόστη τους, ώστε συγκρίνοντάς τα να αποφασίζουν υπέρ ή κατά, πάντοτε με στόχο την βελτίωση της υγείας και την κοινωνική ευημερία.

Στην παρούσα εργασία έγινε εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας με την χορήγηση ανταλιμουμάμπης, ενός βιολογικού ανοσοτροποποιητικού αντιρρευματικού φαρμάκου (DMARD) και σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία με χορήγηση μεθοτρεξάτης. Τα κλινικά αποτελέσματα, στα παιδιά με ΝΙΑ, με τη χρήση του βιολογικού φαρμάκου υπερέχουν σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Ο δείκτης ACR Pedi διατηρείται μακροπρόθεσμα, ενώ οι ανεπιθύμητες δράσεις παρουσιάζονται συγκριτικά παρόμοιες μεταξύ των θεραπειών. Η ανάλυση έγινε μόνο για τους ασθενείς με πολυαρθρίτιδα με βάση υπάρχοντα δεδομένα.

Άλλες βιολογικές θεραπείες και φάρμακα δεν εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη. Ενδεικτικά αναφέρονται τα etanercept (Enbrel®, Pfizer), abatacept (Orencia®, Bristol-Myers Squibb - BMS) και tocilizumab (RoActemra®, Roche), τα οποία είτε ως μονοθεραπείες είτε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη χορηγούνται για την αντιμετώπιση της νόσου με παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα. Ο ταυτόχρονη χορήγηση παραπάνω του ενός βιολογικού φαρμάκου δεν προτείνεται.

Οι κυριότερη παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το μέσο χρονικό διάστημα ύφεσης της ασθένειας μέχρι την επόμενη έξαρση, η εμφάνιση παρενεργειών ως αποτέλεσμα των ανεπιθύμητων δράσεων της θεραπείας και η ποιότητα ζωής των ασθενών. Έγινε επίσης χρήση του δείκτη ACR Pedi, ενώ έγιναν οι απαραίτητες υποθέσεις όπου υπήρχε έλλειψη διαθέσιμων δεδομένων για την οικονομική αξιολόγηση και την εκτίμηση της χρησιμότητας.

Η παρούσα εργασία πραγματοποίησε οικονομική ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μετρήθηκε σε QALYs και το κόστος που χρησιμοποιήθηκε ήταν το κόστος της θεραπείας και των επιπλοκών. Η ανάλυση στηρίχθηκε σε μοντέλο Markov. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό ο χρονικός ορίζοντας ορίστηκε στα 30 έτη διάστημα επαρκές ώστε να συμπεριληφθούν κόστη και οφέλη μέχρι την ενήλικη ζωή των ασθενών ενώ υποθέτει κύκλους διάρκειας τριών μηνών (δώδεκα εβδομάδων).

Ο δείκτης ICER που προέκυψε από τη βασική ανάλυση ήταν €25.659/QALY, ενώ από την ανάλυση ευαισθησίας ήταν €23.107/QALY. Εκτίμηση μεταξύ € 20.000/QALY και € 30.000/QALY που με μεγάλη πιθανότητα θα έκανε τη συγκεκριμένη παρέμβαση αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος.

Δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για να πραγματοποιηθεί οικονομική ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας για κάθε υποκατηγορία της ασθένειας ενώ λόγω των δεδομένων η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε είναι περισσότερο σχετική με την πολυαρθρίτιδα.

Η έλλειψη πρωτογενών δεδομένων ασθενών για την πραγματοποίηση της οικονομικής αξιολόγησης ήταν ένας σημαντικός περιορισμός και για το λόγο αυτό η μελέτη βασίστηκε στη χρήση υποδείγματος το οποίο υποστηρίχθηκε από υποθέσεις βασισμένες στα διαθέσιμα στοιχεία και πηγές.

Συμπεράσματα

Είναι απαραίτητη η τυχαιοποιημένη σύγκριση μεταξύ των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών αντιρρευματικών φαρμάκων με σκοπό τη συγκριτική τους αποτελεσματικότητα. Οι δοκιμές θα πρέπει να γίνουν με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και θα πρέπει να περιλαμβάνουν οικονομική αξιολόγηση για την εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας.

VIII. Λέξεις ευρετηρίου

ADA, Adalimumab: Ανταλιμουμάμπη

Biologic DMARDs

Cost Effectiveness

HTA, Health Technology Assessment: Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας

Humira

ICER, Incremental Cost Effectiveness Ratio: Δείκτης Πρόσθετου Κόστους-Αποτελεσματικότητας

MTX, Methotrexate: Μεθοτρεξάτη

NIA, Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

QALYs, Quality Adjusted Life Years: Ποιοτικά Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής

Αποδοτικότητα

Οικονομική αξιολόγηση

IX. Αναφορές

1. Beresford, M. W. & Baildam, E. M. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis—1: Non-biological therapy. *Arch. Dis. Child. - Educ. Pract. Ed.* **94**, 144–150 (2009).
2. Murray, K. J. & Lovell, D. J. Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **16**, 361–378 (2002).
3. Hayward, K. & Wallace, C. A. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res. Ther.* **11**, 216 (2009).
4. Davidson, J. & Cruikshank, M. Outcome for juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr. Child Health* **20**, 73–78 (2010).
5. Brewer, E. J. *et al.* Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum.* **20**, 195–199 (1977).
6. Fink, C. W. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J. Rheumatol.* **22**, 1566–1569 (1995).
7. Petty, R. E. *et al.* Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J. Rheumatol.* **25**, 1991–1994 (1998).
8. Petty, R. *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* **31**, 390–392 (2004).
9. Tsakalidou, F. K.-. *vasiki paidiatriki / βασική παιδιατρική*. (University Studio Press, 2007).
10. Eustice, C. How Rheumatoid Arthritis Can Affect Your Life Expectancy. *Verywell* Available at: <https://www.verywell.com/life-expectancy-and-rheumatoid-arthritis-188238>. (Accessed: 18th July 2017)
11. Andrianakos, A. A. *et al.* The burden of the rheumatic diseases in the general adult population of Greece: the ESORDIG study. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **44**, 932–938 (2005).
12. Espinosa, M. & Gottlieb, B. S. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr. Rev.* **33**, 303–313 (2012).
13. Gowdie, P. J. & Tse, S. M. L. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr. Clin. North Am.* **59**, 301–327 (2012).

14. MACP, M. C. H. M. M., Silman, A. J., FRCP, J. S. S. M., MD, M. E. W. & MD, M. H. W. Rheumatology: Pediatric Rheumatology. in *Rheumatology, 2-Volume Set, 6e* **1**, 815–884 (Mosby, 2014).
15. Berntson, L. *et al.* Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J. Rheumatol.* **30**, 2275–2282 (2003).
16. Stoll, M. L. *et al.* Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* **54**, 3564–3572 (2006).
17. Stoll, M. L. & Punaro, M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr. Opin. Rheumatol.* **23**, 437–443 (2011).
18. Gattorno, M. *et al.* The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* **58**, 1505–1515 (2008).
19. McCann, L. J., Wedderburn, L. R. & Hasson, N. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arch. Dis. Child. - Educ. Pract. Ed.* **91**, ep29-ep36 (2006).
20. Ravelli, A. & Martini, A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet* **369**, 767–778 (2007).
21. Smolen, J. S. & Aletaha, D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* **11**, 204 (2009).
22. Andersson, A. K., Li, C. & Brennan, F. M. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* **10**, 204 (2008).
23. Gutcher, I. & Becher, B. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J. Clin. Invest.* **117**, 1119–1127 (2007).
24. Miossec, P., Korn, T. & Kuchroo, V. K. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *N. Engl. J. Med.* **361**, 888–898 (2009).
25. Nistala, K. *et al.* Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum.* **58**, 875–887 (2008).
26. Ellis, J. A., Munro, J. E. & Ponsonby, A.-L. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **49**, 411–425 (2010).
27. Bach, J.-F. Infections and autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* **25**, **Supplement**, 74–80 (2005).

28. Carlens, C. *et al.* Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1159–1164 (2009).
29. Cobb, J. E., Hinks, A. & Thomson, W. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **53**, 592–599 (2014).
30. Thompson, S. D. *et al.* Genome-wide association analysis of juvenile idiopathic arthritis identifies a new susceptibility locus at chromosomal region 3q13. *Arthritis Rheum.* **64**, 2781–2791 (2012).
31. Hinks, A. *et al.* Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat. Genet.* **45**, 664–669 (2013).
32. Arnsen, Y., Amital, H. & Shoenfeld, Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 1137–1142 (2007).
33. Magnani, A. *et al.* Achievement of a State of Inactive Disease at Least Once in the First 5 Years Predicts Better Outcome of Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Rheumatol.* **36**, 628–634 (2009).
34. Smolen, J. S., Aletaha, D. & Steiner, G. Does damage cause inflammation? Revisiting the link between joint damage and inflammation. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 159–162 (2009).
35. Lovell, D. J. Update on treatment of arthritis in children: new treatments, new goals. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* **64**, 72–76 (2006).
36. Woo, P. Theoretical and practical basis for early aggressive therapy in paediatric autoimmune disorders. *Curr. Opin. Rheumatol.* **21**, 552–557 (2009).
37. BEUKELMAN, T. *et al.* 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res.* **63**, 465–482 (2011).
38. Ringold, S. *et al.* 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res.* **65**, 1551–1563 (2013).
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state medical expenditures and lost earnings attributable to arthritis and other rheumatic conditions--United States, 2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **56**, 4–7 (2007).

40. Lovell, D. J. *et al.* Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **359**, 810–820 (2008).
41. WHO Mortality Database. Available at: <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>. (Accessed: 23rd June 2017)
42. Prince, F. *et al.* An analysis of the costs and treatment success of etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **29**, 443 (2011).
43. Γαληνός - Σκεύασμα - HUMIRA INJ.SOL 40MG/0,4 ML PF.SYR BTx1 PF.SYR. + 1 επίθεμα αλκοόλης. Available at: <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/packages/24655>. (Accessed: 23rd June 2017)
44. Γαληνός - Σκεύασμα - METHOTREXATE/PFIZER TAB 2,5MG/TAB BTx100. Available at: <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/packages/6823>. (Accessed: 23rd June 2017)

X. Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση

1. Articles and Chapters in books

- 1.1 Chapter 2 in The Handbook of Health Economics Volume 1, Part A, (pp. 55–118) edited by A. Culyer and J. Newhouse, Amsterdam, North Holland, 2000 Elsevier Science.
- 1.2 Besley, T., 1989. The demand for health care and health insurance, Oxford Review of Economic Policy, 5 (1), 21-33.
- 1.3 Dolan, P., 1997. Modeling Valuations for EuroQol Health States. Medical Care, 35(11): 1095-1108.
- 1.4 Ellis, R., and McGuire, T., 1993. Supply-side and demand-side cost sharing in health care, The Journal of Economic Perspectives, Vol. 7, pp. 135-151.
- 1.5 Johannesson, M., Jonsson, B., Karlsson, G., 1996. Outcome measurement in economic evaluation. Health Economics; 5: 279-296.
- 1.6 McGuire, A., Fenn, P. and Mayhew, K., 1989. The assessment: the economics of health care, Oxford Review of Economic Policy, 5 (1), 1-20.
- 1.7 Robinson, R., 1993. Series of articles on Economic Evaluation in the British Medical Journal, 1993, vol 307, pp670-673,726-728,793-795,859-862, 924-926, 994-996.
- 1.8 Torrance, G., 1986. Measurement of health state utilities for economic appraisal. A review. Journal of Health Economics; 5: 1-30. (Αναρτημένο και στο eclass, Folder: Readings).

2. Textbooks

- 2.1 The Economics of Health and Health Care, Sherman Folland, Allen C. Goodman, and Miron Stano, 7 th Edition, 2013, Pearson Education, Inc., publishing as Prentice Hall.
- 2.2 Drummond, M, Sculpher, M, Torrance, G, O'Brien, B, Stoddart G, 2005. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Third Edition, Oxford University Press.
- 2.3 Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G, 2002. Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης των προγραμμάτων υγείας. Αθήνα: Εκδόσεις Κριτική.

Διαδικτυακές Πηγές

1. <http://en.wikipedia.org/>
2. <https://www.e-rheumatology.gr>