



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΘΕΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΥΓΕΙΑΣ»

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Χρήστος Σ. Ελευθερίου

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Μαίρη Γείτονα, Επιβλέπουσα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Κυριάκος Σουλιώτης, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Μαρία Σαρίδη, Δρ, Επιστημονικός Συνεργάτης Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Κόρινθος, Ιανουάριος 2016

Στη μητέρα μου Ευρύκλεια και στην κόρη μου Μαρία Κλειώ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Μ. Γείτονα, για την υποστήριξή της στο Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Θεσμοί και Πολιτικές Υγείας» της Σχολής Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου και της τιμητικής για εμένα αποδοχής της να είναι η επιβλέπουσα της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, όπως και τα μέλη της τριμελούς Κ. Σουλιώτη και Μ. Σαρίδη. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συμφοιτητές μου στο Πρόγραμμα Πάνο, Μαρία, Αλεξάνδρα, Κωνσταντίνα, Ξένια, Ειρήνη, Δέσποινα.

Χρήστος Σ. Ελευθερίου
Βιολόγος, Δρ. Βιολογίας

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	5
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	6
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
A.1. ΣΠΑΝΙΕΣ - ΟΡΦΑΝΕΣ ΝΟΣΟΙ – ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	7
A.2. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	10
A.3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ	12
A.4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ	16
A.5. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (ΗΡQOL) ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ.....	20
A.6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ (ΗΤΑ) ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ	23
B. ΣΚΟΠΟΣ	25
Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	27
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	29
Δ.1. ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ	29
Δ.1.1. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ	29
Δ.1.2. Η ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ	30
Δ.1.3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ	32
Δ.1.4. ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ	35
Δ.1.5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ - ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ	38
Δ.1.6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ.....	40
Δ.1.7. ΒΑΘΜΟΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ	43
Δ.1.8. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ	44
Δ.2. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (ΗΡQOL).....	49

Δ.2.1. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΗΡΩΛ	49
Δ.2.2. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΗΡΩΛ	50
Δ.2.3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΗΡΩΛ	52
Δ.3. ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ.....	54
Δ.3.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ	54
Δ.3.2. ΑΜΕΣΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ	55
Δ.3.3. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	61
Δ.3.4. ΕΜΜΕΣΑ ΚΟΣΤΗ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ	62
Δ.3.5. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ.....	63
Δ.3.6. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ SSA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ.....	64
Δ.3.7. ΡΟΛΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ (ΗΤΑ) ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ.....	73
Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	75
ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	80
Ζ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	82
Η. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	83

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεγαλακρία είναι μια σπάνια χρόνια νόσος οφειλόμενη σε όγκο της υπόφυσης ο οποίος υπερπαράγει αυξητική ορμόνη (GH). Λόγω του ευρέως φάσματος συννοσηροτήτων επιβαρύνει σημαντικά σε κλινικό και οικονομικό επίπεδο τους ασθενείς και το σύστημα υπηρεσιών υγείας.

Παράγοντες μεγέθυνσης των κοινωνικοοικονομικών επιπτώσεων της μεγαλακρίας αποτελούν η καθυστερημένη διάγνωση και η μη ικανοποιητική ρύθμιση των ασθενών οι οποίοι συντελούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και υψηλό κόστος.

Η φαρμακευτική θεραπεία εμφανίζεται να έχει τη μεγαλύτερη συμμετοχή στο συνολικό ιατρικό κόστος. Η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας (HTA) μπορεί να βοηθήσει στην υιοθέτηση οικονομικά αποδοτικών επιλογών ως προς την αντιμετώπιση της μεγαλακρίας.

ABSTRACT

Acromegaly is a rare chronic disease caused by a pituitary tumor that overproduces growth hormone (GH). Because of a wide range of co-morbidities it places a significant burden, in the clinical as well as the economic level, on patients and the health care system.

The socioeconomic impact of acromegaly increases with the late diagnosis and the inadequate regulation of patients, contributing to increased morbidity and mortality and high costs.

Pharmacological therapy appears to have greater participation in the total medical cost. The Health Technology Assessment (HTA) can assist in the adoption of cost-effective decisions regarding the treatment of acromegaly.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AcroQoL	Acromegaly Quality of Life Questionnaire Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής στη Μεγαλακρία
CI	Confidence Interval Διάστημα Εμπιστοσύνης
ΕΕ	Ευρωπαϊκή Ένωση
ΕΚΤ	Ευρωπαϊκή Κεντρική Τράπεζα
EMA	European Medicines Agency Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
ΕΣΥ	Εθνικό Σύστημα Υγείας
FDA	Food and Drug Administration Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων
GH	Growth Hormone Αυξητική Ορμόνη
HRQoL	Health Related Quality of Life Ποιότητα Ζωής Σχετιζόμενη με την Υγεία
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
HTA	Health Technology Assessment Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio Οριακή Αναλογία Κόστους Αποτελεσματικότητας
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio Οριακή Αναλογία Κόστους Χρησιμότητας
IGF-I	Insulin like Growth Factor type I Ινσουλινοειδής Αυξητικός Παράγοντας τύπου I
LYG	Life Year Gained Κερδισμένο Έτος Ζωής
OR	Odds Ratio Λόγος Πιθανοτήτων
QALY	Quality Adjusted Life Year Ποιοτικά Σταθμισμένο Έτος Ζωής
QOL	Quality of Life Ποιότητα Ζωής
SD	Standard Deviation Τυπική Απόκλιση
SMR	Standardized Mortality Ratio Σταθμισμένος Συντελεστής Θνησιμότητας
PGV	Pegvisomant
SSA	Somatostatin Analogue Ανάλογο Σωματοστατίνης

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A.1. ΣΠΑΝΙΕΣ - ΟΡΦΑΝΕΣ ΝΟΣΟΙ – ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Ορισμός σπάνιων - ορφανών νόσων

Οι σπάνιες νόσοι, αναφέρονται επίσης ως ορφανές νόσοι, είναι ασθένειες οι οποίες επηρεάζουν ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού. Υπάρχουν πάνω από 7.000 γνωστές σπάνιες νόσοι, οι οποίες προσβάλλουν αρκετά εκατομμύρια ανθρώπων σε όλο τον κόσμο - πάνω από 25 εκατομμύρια ατόμων στην Ευρώπη ή στις ΗΠΑ. Οι σπάνιες νόσοι οφείλονται συνήθως σε γενετικό αίτιο. Σήμερα, υπάρχουν θεραπείες για μόνο 200-300 από αυτά τα νοσήματα (Hall, 2014).

Στην ΕΕ, η Διεύθυνση για τη Δημόσια Υγεία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής ορίζει τις σπάνιες νόσους ως "απειλητικές για τη ζωή ή χρόνιες φθοροποιές νόσοι οι οποίες έχουν χαμηλό επιπολασμό και για την αντιμετώπισή τους απαιτούνται ειδικές συνδυασμένες προσπάθειες". Με τον όρο χαμηλός επιπολασμός γενικά νοείται η προσβολή λιγότερων από 1 στα 2.000 άτομα (European Commission, 2015).

Στις ΗΠΑ, ο Νόμος για τις Σπάνιες Νόσους του 2002 ορίζει τις σπάνιες νόσους αποκλειστικά σύμφωνα με τον επιπολασμό, δηλαδή με τον αριθμό των ανθρώπων που ζουν με τη νόσο, και ειδικά «οποιαδήποτε νόσο ή πάθηση η οποία προσβάλλει λιγότερους από 200.000 ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες ή περίπου 1 στα 1.500 άτομα (Rare Diseases Act, 2002). Στις ΗΠΑ, ο όρος ορφανή νόσος χρησιμοποιείται ως συνώνυμο για την σπάνια νόσο αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και και τυχόν μη σπάνιες ασθένειες για τις οποίες υπάρχει εύλογη πρόβλεψη ότι το κόστος της ανάπτυξης και διάθεσης ενός φαρμάκου δεν θα μπορεί να αποσβεστεί από τις πωλήσεις του (Orphan Drug Act, 1983).

Ορφανά φάρμακα

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αγωγή σπάνιων νόσων ονομάζονται ορφανά (orphan drugs) διότι η ανάπτυξή τους παρουσιάζει χαμηλό οικονομικό ενδιαφέρον. Δεδομένου ότι προορίζονται για μικρό αριθμό ασθενών, τα συγκεκριμένα θεραπευτικά σκευάσματα παρουσιάζουν κόστος ανάπτυξης που δύσκολα αποσβάζεται και οριακή κερδοφορία με υψηλό κόστος παραγωγής σε αντίθεση με φάρμακα τα οποία παράγονται σε υψηλούς όγκους.

Επιπρόσθετα, από την άποψη της Κοινωνικής Ασφάλισης, σύμφωνα με πρότυπες μεθόδους Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (HTA) οι οποίες ενσωματώνουν την οικονομική αξιολόγηση, τα ορφανά φάρμακα συνήθως δεν αποδεικνύονται οικονομικά αποδοτικά - με καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (Koury, 2013).

Προκειμένου να διευκολυνθεί η ανάπτυξη και η έγκριση των ορφανών φαρμάκων, παρέχονται στις φαρμακευτικές εταιρείες κίνητρα από τους Κρατικούς οργανισμούς (Hall, 2014).

Στην ΕΕ:

- Μειωμένα τέλη έγκρισης από τον EMA
- Συνδρομή από τον EMA στην κατάρτιση πρωτοκόλλου για κλινικές δοκιμές
- Επιτάχυνση της διαδικασίας αξιολόγησης από τον EMA
- Αποκλειστικότητα δεδομένων (data exclusivity) για 10 έτη, αντί 8 ετών, για την αποδοχή αίτησης έγκρισης γενόσημου φαρμάκου από τον EMA

Στις ΗΠΑ:

- Μειωμένα τέλη έγκρισης από τον FDA
- Συνδρομή από τον FDA στην κατάρτιση πρωτοκόλλου για προκλινικές και κλινικές δοκιμές
- Επιτάχυνση της διαδικασίας αξιολόγησης από τον FDA
- Έκπτωση φόρου για το 50% των εξόδων κλινικών δοκιμών
- Ειδικές επιδοτήσεις για τις κλινικές δοκιμές

- Αποκλειστικότητα δεδομένων (data exclusivity) για 7 έτη, αντί 5 ετών, για την αποδοχή αίτησης έγκρισης γενόσημου φαρμάκου από τον FDA

Η μεγαλακρία ως σπάνια νόσος

Η μεγαλακρία κατατάσσεται ως σπάνια νόσος στην ΕΕ στον Κατάλογο Σπανίων Παθήσεων του επίσημου Ευρωπαϊκού Οργανισμού Orphanet (Orphanet, 2015a).

Η μεγαλακρία, κατατάσσεται επίσης ως σπάνια νόσος στις ΗΠΑ από το Κέντρο Πληροφόρησης Γενετικών και Σπανίων Νόσων των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας του Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικών Υπηρεσιών των Ηνωμένων Πολιτειών (GARD, 2011).

Ορφανά φάρμακα για τη μεγαλακρία

Το Κοινοτικό Μητρώο ενεργών Ορφανών Φαρμακευτικών Προϊόντων της Διεύθυνσης Δημόσιας Υγείας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (περιέχει μόνο φάρμακα εγκεκριμένα στην ΕΕ με την κεντρική διαδικασία και στο πλαίσιο της περιόδου αποκλειστικότητας κυκλοφορίας στην αγορά - 12 ετών) περιλαμβάνει για τη θεραπεία της μεγαλακρίας μόνο το φάρμακο Signifor® (pasireotide) (Community Register, 2015).

Ο κατάλογος Φαρμακευτικών Προϊόντων Σπανίων Παθήσεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Orphanet (περιέχει μόνο φάρμακα εγκεκριμένα στην ΕΕ με την κεντρική διαδικασία) περιλαμβάνει για τη θεραπεία της μεγαλακρίας μόνο το φάρμακο Somavert® (pegvisomant) (Orphanet, 2015c).

Στις ΗΠΑ, έχουν εγκριθεί από τον FDA και κατατάσσονται ως ορφανά τα εξής φάρμακα για τη θεραπεία της μεγαλακρίας: Sandostatin® LAR (octreotide), με εμπορική ονομασία Signifor® (pasireotide), Somatuline® Depot (lanreotide) και Somavert® (pegvisomant) (Orphan drugs, 2015).

A.2. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η μεγαλακρία ή γιγαντισμός των άκρων είναι μία νόσος η οποία εμφανίζεται από την αρχαιότητα. Ο Φαραώ Ακενατέν εικάζεται ότι έπασχε από μεγαλακρία όπως φαίνεται από τον προγναθισμό στην απεικόνιση του πορτραίτο του (Εικόνα 1).

Επίσης, ο γίγαντας Γολιάθ της Παλαιάς Διαθήκης ο οποίος νικήθηκε από τον Δαβίδ, φαίνεται ότι έπασχε από μεγαλακρία από το μέγεθός του αλλά και από την πιθανότητα μυϊκής αδυναμίας και διαταραχής της όρασης (Εικόνα 2).



Εικόνα 1. Ο Φαραώ Ακενατέν



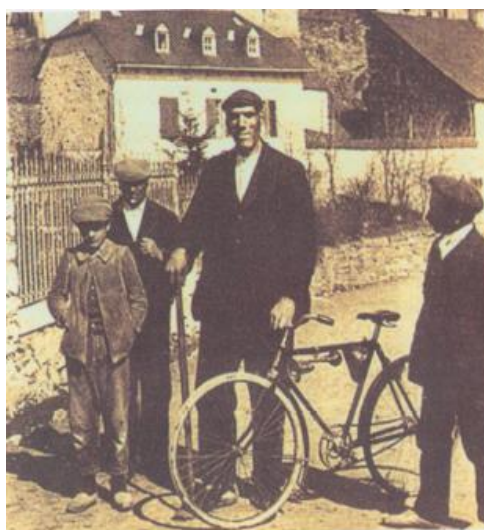
Εικόνα 2. Ο γίγαντας Γολιάθ

Ο Ρωμαίος αυτοκράτορας Μάξιμος Θραξ ήταν γίγαντας με ύψος 2,6 μέτρα και είχε έντονα προτεταμένα στοιχεία του προσώπου λόγω της μεγαλακρίας (Εικόνα 3).

Έως και τον 19^ο αιώνα οι μεγαλακρικοί αντιμετώπιζονταν ως τέρατα ή ως αξιοπερίεργα δημιουργήματα της φύσης (Εικόνα 4). Η πρώτη επιστημονική περιγραφή της μεγαλακρίας ως νόσου οφειλομένης σε όγκο της υπόφυσης έγινε το 1886 από τον Pierre Marie με δημοσίευση στο επιστημονικό περιοδικό *Revue de Medecine* (Καλδρυμίδης 2004).



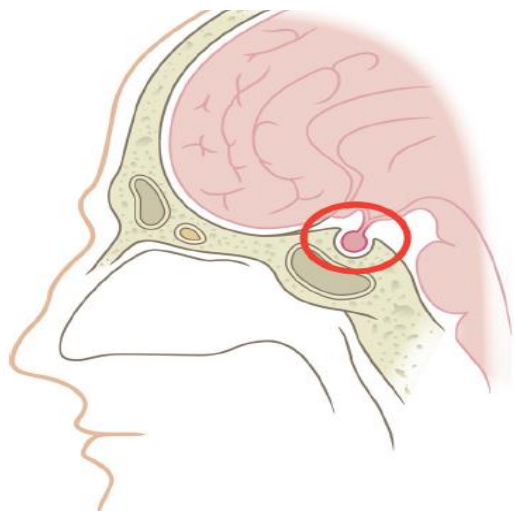
**Εικόνα 3. Ο Ρωμαίος αυτοκράτορας
Μάξιμος Θραξ**



**Εικόνα 4. Ισπανός γίγαντας περ. στα
1900**

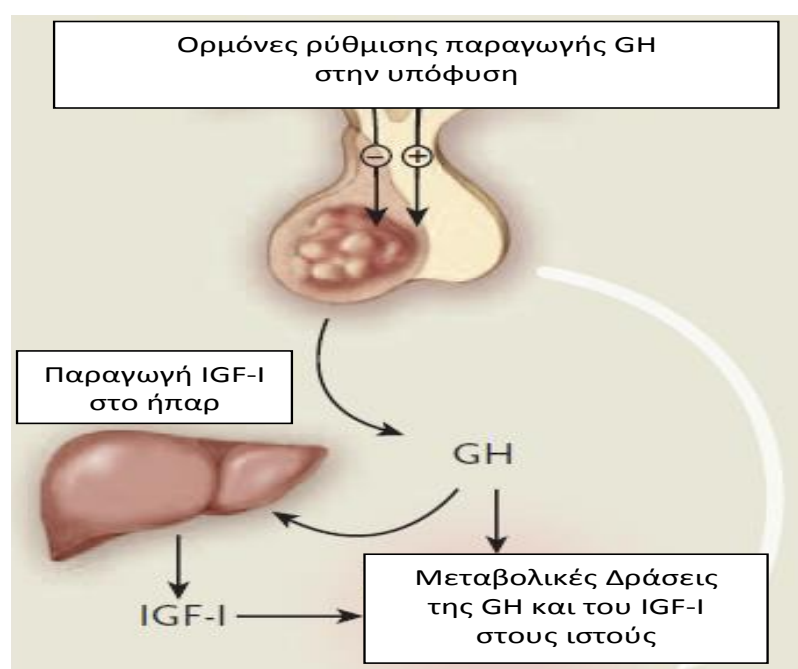
Α.3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ

Η μεγαλακρία είναι συνήθως αποτέλεσμα καλοήθων όγκων (αδενωμάτων) που αναπτύσσονται στην υπόφυση (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Ο αδένας της υπόφυσης

Το σύνολο σχεδόν (99%) των περιπτώσεων μεγαλακρίας προκαλείται από παρατεταμένη υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) από όγκους στην υπόφυση. Η υπερέκκριση GH από την υπόφυση επάγει στη συνέχεια υπερέκκριση του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) από το συκώτι (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Παραγωγή GH και IGF-1

Περίπου το 12% του συνόλου των όγκων της υπόφυσης προκαλούν μεγαλακρία. Ένα ποσοστό 25% αυτών των αδενωμάτων υπερεκκρίνουν μαζί με την GH και προλακτίνη (Melmed, 2006). Ένα ποσοστό 1% της μεγαλακρίας προκαλείται από έκτοπους (μη υποφυσιακούς) όγκους (Moore, 2002).

Τα επίπεδα αυξητικής ορμόνης σε υγιή άτομα είναι συνήθως μη ανιχνεύσιμα (<0,2 μg/l -μικρογραμμάρια ανά λίτρο) με σύντομες διαλείπουσες ώσεις παραγωγής GH (Melmed 2006). Τα αδενώματα οδηγούν σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων της υπόφυσης, με αποτέλεσμα τον 2πλασιασμό έως 3πλασιασμό της έκκρισης αυξητικής ορμόνης (Duncan, 1999, Melmed, 2006).

Στη μεγαλακρία η υπερέκκριση GH από την υπόφυση και η ακολούθως επαγόμενη υπερέκκριση IGF-I από το συκώτι, οδηγούν σε συστηματικές επιπλοκές και βλάβες των ιστών, όπως τοπική οστική υπερπλασία με αποτέλεσμα σωματική παραμόρφωση κυρίως του πρόσωπου και των άκρων, αλλά και υπερπλασία εσωτερικών οργάνων (Colao, 2004).

Ένα ποσοστό περίπου 70% των όγκων που υπερεκκρίνουν GH είναι μακροαδενώματα. Αυτά αναπτύσσονται προς το εσωτερικό του εγκεφάλου και μπορεί να πιέζουν το οπτικό χίασμα επηρεάζοντας την όραση όπως και να πιέζουν τον ιστό της υπόφυσης προκαλώντας ορμονική ανεπάρκεια της υπόφυσης (Melmed, 2006).

Ένα ποσοστό 25-30% των μακροαδενωμάτων είναι διηθητικά. Πρόκειται για επιθετικούς όγκους οι οποίοι παρουσιάζουν χαμηλά ποσοστά χειρουργικής ίασης και απαιτούν σύνθετους χειρισμούς (Luque- Ramirez, 2007).

Κατά την ανάλυση στοιχείων σε πληθυσμό 1219 ασθενών του Ισπανικού μητρώου καταγραφής μεγαλακρίας βρέθηκε ποσοστό μακροαδενωμάτων 73% (Mestron, 2004).

Τα αδενώματα συνήθως αναπτύσσονται ταχύτερα στους νεότερους ασθενείς. Εάν η ανάπτυξή τους γίνει πριν το τέλος της εφηβείας τότε ο ασθενής εμφανίζει ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και γιγαντισμό (Melmed, 2006).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της μεγαλακρίας σχετίζονται με την υπερέκκριση της GH, τη συμπίεση των ιστών που περιβάλλουν την επέκταση του όγκου, τις συστηματικές επιδράσεις στα εσωτερικά όργανα και την προοδευτική παραμόρφωση σωματικών χαρακτηριστικών (Moore, 2002) (Εικόνες 7 και 8).



Εικόνα 7. Μεγαλακρικό προσωπείο



Εικόνα 8. Μεγαλακρικό Άκρο

Οι κλινικές εκδηλώσεις της μεγαλακρίας ποικίλουν. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν οποιοσδήποτε από τις κλινικές επιπτώσεις οι οποίες παρατίθενται με ωρισμένα ποσοστά όπως αναφέρονται στη βιβλιογραφία (Colao, 2004, Melmed, 2006, Chanson, 2008, Melmed, 2013, Szcześniak, 2015) (Πίνακας 1).

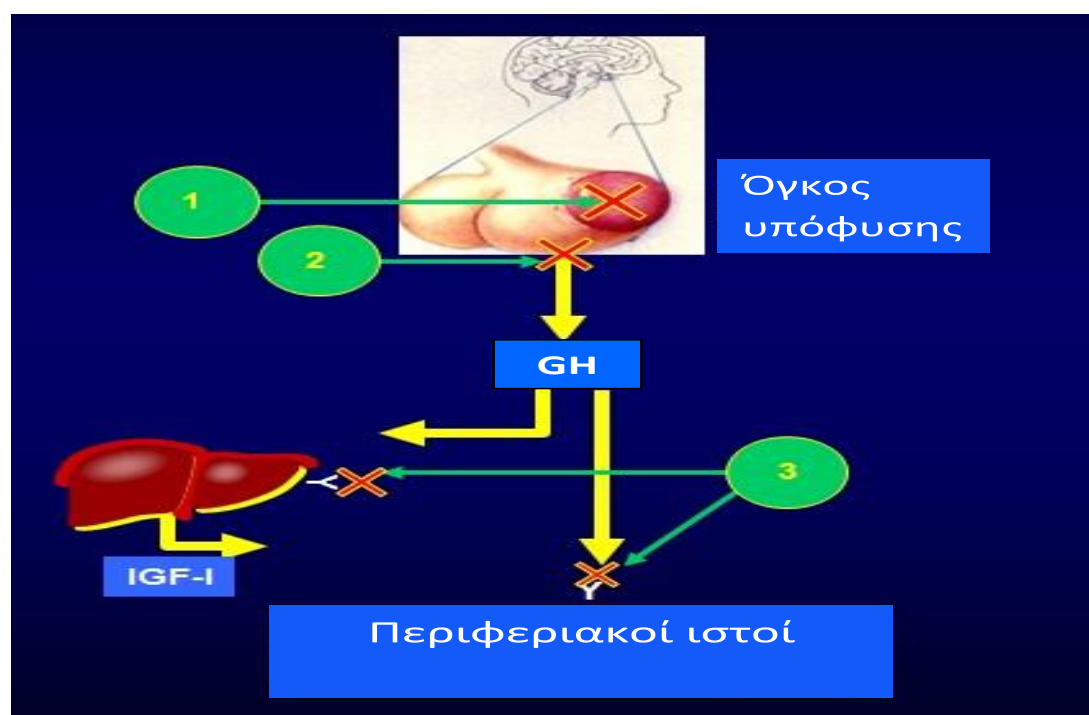
Πίνακας 1. Κλινικές επιπτώσεις της νόσου μεγαλακρίας
Μυοσκελετικό σύστημα: 75% των ασθενών
Αρθραλγία 30%–70%, Αρθροπάθεια 75 %, Αρθρίτιδα, Εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα, Σκολίωση, Κύφωση, Σκελετικά κατάγματα, Γιγαντισμός, Υπερπλασία άκρων, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα 75%, Υπερπλασία τμημάτων προσώπου, Μακρογλωσία, Προγναθισμός, Δυσσυγκλίσια σιαγώνων, Υπερτροφία μετωπιαίων, Μυοπάθεια
Καρδιαγγειακό σύστημα: 60% των ασθενών
Αρρυθμίες 48%, Υπέρταση 20% - 50%, Υπερτροφία βαλβίδων, Βαλβιδοπάθειες,

Υπερτροφία καρδιακού μυός, Αδυναμία καρδιακού μυός, Καρδιομυοπάθεια, Καρδιακή ανεπάρκεια
Αναπνευστικό σύστημα: 50-80%% των ασθενών
Οίδημα μαλακών μορίων, Ρινικοί πολύποδες, Υπερπλασία πνευμονόων 56%-80%, Αποφρακτική υπνική άπνοια 60%–80%, Στένωση αεροφόρων οδών 20% - 30%, Δυσκολία κατά την αναπνοή, Διαταραχές ύπνου, Ναρκοληψία
Καρκίνος
Καρκίνος παχέος εντέρου
Νευρολογικές διαταραχές
Κεφαλαλγία 55%, Παισιθησία άκρων, Διαταραχή οπτικών πεδίων, Πάρεση κρνιακού νεύρου
Ενδοκρινικές διαταραχές
Ορμονική ανισορροπία, Διαταραχές ομοιόστασης γλυκόζης, Σακχαρώδης διαβήτης 20% - 56%, Διαταραχές ομοιόστασης υδατανθράκων, λιπιδίων, αλάτων και ηλεκτρολυτών, Ανωμαλίες και διακοπή περιόδου, Μείωση γενετήσιας επιθυμίας και ανικανότητα, Μείωση αναπαραγωγικής ικανότητας, Γαλακτόρροια, Βρογχοκήλη 25% - 90%, Υποφυσιακή ανεπάρκεια, Υπερπαραθυρεοειδισμός
Παθήσεις δέρματος: 70-80%
Δερματικά εξαρτήματα, Πάχυνση δέρματος, Υπεριδρωσία, Ακμή, Λιπαρότητα
Ψυχιατρικές διαταραχές
Διαταραχή συναισθηματική/προσωπικότητας, Παραμορφωμένη εικόνα σώματος, Άγχος, Κατάθλιψη, Επηρεασμός νοητικής λειτουργίας, Απώλεια μνήμης, Προβλήματα στις διαπροσωπικές σχέσεις, Κοινωνική απομόνωση
Άλλες διαταραχές
Αδυναμία, Διόγκωση εσωτερικών οργάνων, Επηρεασμός νεφρικής λειτουργίας, Πολύποδες παχέος εντέρου 45%

A.4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

Η θεραπεία της μεγαλακρίας προσεγγίζεται σε τρία επίπεδα (Εικόνα 9):

- 1 Χειρουργική επέμβαση - εκτομή όγκου / Ακτινοθεραπεία
- 2 Φαρμακολογικός έλεγχος παραγωγής GH (Αγωνιστές ντοπαμίνης -carbergoline, Ανάλογα σωματοστατίνης SSA - octreotide, lanreotide)
- 3 Φαρμακολογικός έλεγχος δράσης GH στους υποδοχείς GH (pegvisomant)



Εικόνα 9. Επίπεδα θεραπευτικών δράσεων στη μεγαλακρία

- 1 Χειρουργική εκτομή / Ακτινοθεραπεία**
- 2 Φαρμακολογικός έλεγχος παραγωγής GH (Αγωνιστές ντοπαμίνης -carbergoline, Ανάλογα σωματοστατίνης SSA - octreotide, lanreotide)**
- 3 Φαρμακολογικός έλεγχος δράσης GH στους υποδοχείς GH (pegvisomant)**

Ο πρωταρχικός στόχος στη θεραπεία της μεγαλακρίας είναι η εξάλειψη της παρατεταμένης έκθεσης σε αυξημένα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I τα οποία προκαλούν δομικές και λειτουργικές βλάβες στους ιστούς και οδηγούν σε δευτερογενείς συννοσηρότητες και αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας.

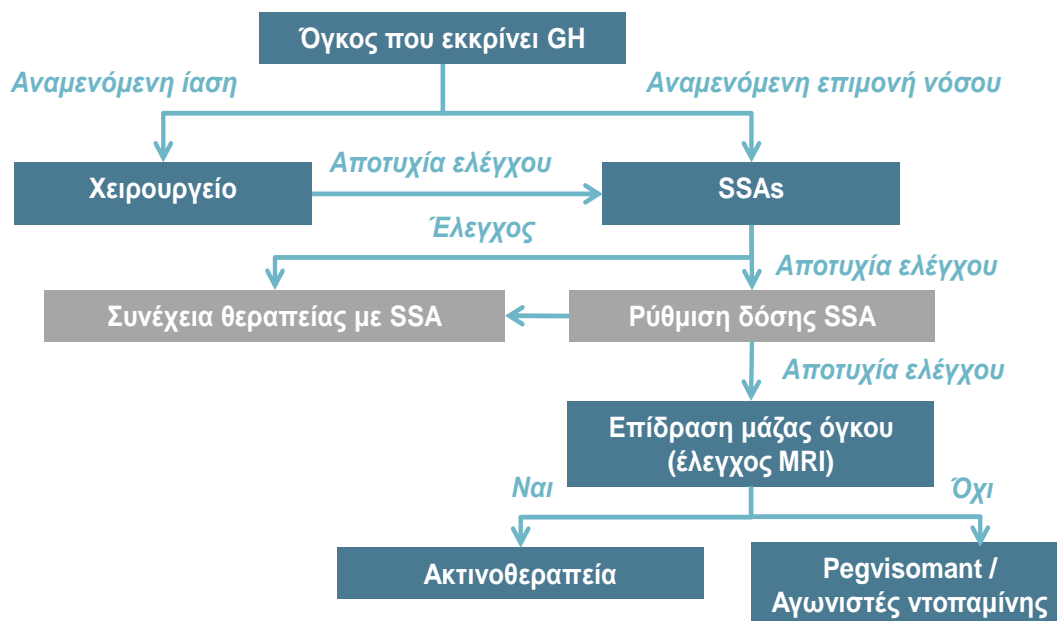
Ως επιτυχία της θεραπείας θεωρείται η μείωση των επιπέδων GH κάτω από τα 2,5 μg/l και φυσιολογικός IGF-I ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Πλέον πρόσφατα, η ομαλοποίηση σε φυσιολογικά επίπεδα του IGF-I θεωρείται αναγκαία συνθήκη για

τον ορισμό της ίασης και αυτό το κριτήριο μειώνει τα ποσοστά επιτυχίας των θεραπευτικών μεθόδων (Melmed, 2002).

Στόχο επίσης αποτελεί η εξάλειψη της μάζας του όγκου στην υπόφυση εάν εξ αυτής δημιουργούνται συμπτωστικές βλάβες κυρίως στο οπτικό νεύρο. Ο στόχος κάθε παρέμβασης περιλαμβάνει ταυτόχρονα και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (Melmed, 2006).

Όλες οι θεραπευτικές μέθοδοι έχουν συγκεκριμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα (Melmed, 2006, Melmed, 2009).

Παρατίθεται απεικονιστική σύνοψη του θεραπευτικού πρωτοκόλλου για τη μεγαλακρία σύμφωνα με διεθνείς Κατευθυντήριες οδηγίες (Giustina, 2010, Melmed, 2013, Katznelson, 2014) (Εικόνα 10).



Εικόνα 10. Σύνοψη θεραπευτικού πρωτοκόλλου για τη μεγαλακρία σύμφωνα με διεθνείς Κατευθυντήριες οδηγίες

Χειρουργική επέμβαση

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την πρωταρχική θεραπεία για τους περισσότερους ασθενείς, προκειμένου να εξαιρεθεί ή ελαχιστοποιηθεί η μάζα του όγκου.

Η χειρουργική θεραπεία αντενδίδνυται εάν οι ασθενείς αρνούνται την επέμβαση ή εάν το αδένωμα κρίνεται ανεγχείρητο και δεν θέτει σε κίνδυνο ζωτικές δομές στη περιοχή. Για αδενώματα της υπόφυσης εκτελείται κυρίως διασφηνοειδική ή παλαιότερα διαρρινική προσέγγιση (Connock, 2007).

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για όγκους οι οποίοι επανεμφανίζονται μετά από χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς στους οποίους δεν ενδείκνυται η χειρουργική επέμβαση. Χορηγείται ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (gamma knife) η οποία εξειδικεύει τη στόχευση.

Τα επίπεδα GH και IGF-I εξασθενούν πολύ αργά μετά από ακτινοθεραπεία, και μπορεί να απαιτήσουν πάνω από 15 έτη.

Τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSA)

Τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSA) (octreotide, lanreotide) αποτελούν την πλέον αποτελεσματική φαρμακευτική αντιμετώπιση της μεγαλακρίας. Ενδείκνυται όταν τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης παραμένουν αυξημένα μετά τη χειρουργική επέμβαση ή ως παρέμβαση πρώτης γραμμής εάν υπάρχει αντένδειξη για χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς με διηθητικά μακροαδενώματα τα οποία παρουσιάζουν ελάχιστες πιθανότητες χειρουργικής ίασης (Katznelson, 2011).

Τα SSA δεσμεύονται σε υποδοχείς σωματοστατίνης, καταστέλλουν την έκκριση της GH, ελέγχουν την υπερέκκριση IGF-I και αναστέλλουν την ανάπτυξη του όγκου στην υπόφυση, με επακόλουθη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων (Colao, 2011).

Έχουν μακρά διάρκεια δράσης και χορηγούνται μία φορά το μήνα εφόρου ζωής. Έχει καταδειχθεί ισοδύναμο αποτέλεσμα των octreotide και lanreotide στον έλεγχο GH και IGF-I (Alexoroulou, 2004, Murray, 2008).

ΤΑ SSA είναι καλώς ανεκτά με παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές, ή χολόλιθους σε μακρόχρονη θεραπεία.

Pegvisomant

Το pegvisomant δεσμεύει τους υποδοχείς αυξητικής ορμόνης GH και αναστέλλει τη δράση της. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αντίσταση ή δυσανεξία σε ανάλογα σωματοστατίνης SSA. Χρησιμοποιείται κυρίως ως θεραπεία τρίτης γραμμής λόγω υψηλού κόστους, ανεπιθύμητων ενεργειών και ημερήσιας χορήγησης (Mellmed, 2006, Van der Lely, 2014).

Αγωνιστές ντοπαμίνης

Οι αγωνιστές ντοπαμίνης (cabergoline, bromocriptine) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με ανάλογα σωματοστατίνης όταν ο όγκος εκκρίνει και προλακτίνη (Mellmed, 2006).

Μελλοντικές φαρμακευτικές θεραπείες

Στις μελλοντικές φαρμακευτικές θεραπείες περιλαμβάνονται τα ανάλογα σωματοστατίνης pasireotide με εξειδικευμένη δράση σε υποδοχείς τύπου 5 ως θεραπεία δεύτερης γραμμής και το octreotide με χορήγηση από του στόματος.

A.5. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (HRQOL) ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

Οι στόχοι, οι προσδοκίες, το βιοτικό επίπεδο και το κοινωνικό και πολιτιστικό περιβάλλον της ζωής των ασθενών παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ποιότητα της ζωής τους. Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις, ο ασθενής θεωρείται ο ειδικός και ο κριτής στον τομέα της ποιότητας της ζωής του, επειδή χρειάζεται να καταγράφονται τα συναισθήματά του, οι σκέψεις και οι καθημερινές δραστηριότητές του (Webb, 2007, Badia, 2004).

Οι ασθενείς με ενεργό μεγαλακρία εμφανίζουν συχνά πολυάριθμες συννοσηρότητες οι οποίες έχουν σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής (Webb, 2006).

Στον τομέα της ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας, οι μεγαλακρικοί ασθενείς εμφανίζουν μειωμένη αυτοεκτίμηση, παραμορφωμένη εικόνα σώματος και κοινωνική απόσυρση, καταστάσεις οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής (Treppe, 2005). Οι μεγαλακρικοί ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα νευρωτισμού, άγχους, ανησυχιών, απαισιοδοξίας, πνευματικής κούρασης και αδυναμίας, σε σύγκριση με υγιή άτομα (Szcześniak, 2015).

Ψυχιατρικές διαταραχές εμφανίζονται σε ασθενείς με μεγαλακρία συχνότερα από ότι σε άτομα με άλλες σωματικές δυσλειτουργίες. Μελέτες δείχνουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης συναισθηματικών διαταραχών, ιδιαίτερα κατάθλιψης, σε ασθενείς με μεγαλακρία από ότι σε ασθενείς με άλλες χρόνιες νόσους (Szcześniak, 2015).

Σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από άλλους όγκους υπόφυσης ή χρόνια πόνο, οι ασθενείς με μεγαλακρία έχουν πιο αρνητική αντίληψη για την ασθένειά τους.

Ακόμη, παρουσιάζουν διανοητική διαταραχή και απώλεια βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας μνήμης (Szcześniak, 2015).

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ως προς την επιβάρυνση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) στη μεγαλακρία έδειξε ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν

σταθερά χαμηλότερη ποιότητα από τα αντίστοιχα άτομα στον γενικό πληθυσμό. Η HRQoL επιβαρύνεται σε μεγάλο βαθμό, με αποτέλεσμα οι μεγαλακρικοί ασθενείς να παρουσιάζουν ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία παρόμοια με εκείνης ασθενών με HIV, και σημαντικά υποβαθμισμένης συγκριτικά με ασθενείς με αρθρίτιδα, χρόνια πνευμονική νόσο, διαβήτη ή υπέρταση (Stephens, 2009).

Ερωτηματολόγια HRQoL στη μεγαλακρία

Σύμφωνα με την τελευταίες για κατευθυντήριες οδηγίες συναίνεσης σχετικά με τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση των ατόμων με μεγαλακρία, κατά τον χειρισμό αυτών των ασθενών πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα και ένα ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (Szcześniak, 2015).

Για την καταγραφή της Ποιότητας Ζωής σχετιζόμενη με την Υγεία (HRQoL) στη μεγαλακρία έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά ερωτηματολόγια Euro-QoL 5D, HRQoL-15D, ACROQoL.

Το ερωτηματολόγιο Euro-QoL 5D (EQ-5D) καταγράφει την ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία σε 5 διαστάσεις ανεξάρτητα από την υπάρχουσα ανά περίπτωση συγκεκριμένη νόσο (Rowles, 2005).

Το ερωτηματολόγιο HRQoL-15D καταγράφει την ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία σε 15-διαστάσεις (κίνηση, όραση, ακοή, αναπνοή, ύπνος, τροφή, ομιλία, διούρηση, παρεμπόδιση συνήθων δραστηριοτήτων, διανοητική λειτουργία, δυσφορικά συμπτώματα, κατάθλιψη, άγχος, ζωτικότητα και σεξουαλική δραστηριότητα) (Kauppinen-Makelin, 2006).

Το πλέον εξειδικευμένο για την μεγαλακρική νόσο είναι το Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής στη Μεγαλακρία (Acromegaly Quality of Life Questionnaire - ACROQoL) (Badia, 2004). Το ACROQoL είναι περισσότερο ευαίσθητο σχετικά με τον ψυχολογικό αντίκτυπο της νόσου (Badia, 2005).

Για την ανάπτυξη του ερωτηματολογίου ACROQoL χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές πηγές πληροφοριών: βιβλιογραφική έρευνα, ιατροί ενδοκρινολόγοι οι οποίοι προσδιόρισαν τα κύρια πεδία των επιπτώσεων της μεγαλακρίας στην ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία (HRQoL) και ημιδομημένες συνεντεύξεις με μεγαλακρικούς ασθενείς για τον καθορισμό της αυτο-αντίληψης των ασθενών για τις επιπτώσεις της μεγαλακρίας στη ζωή τους.

Εντοπίστηκαν οι ακόλουθοι τομείς που σχετίζονται με την HRQoL στη μεγαλακρία: φυσικές και ψυχολογικές λειτουργίες, κοινωνικές, καθημερινές δραστηριότητες, συμπτώματα, γνωστική λειτουργία, γενική αντίληψη για την υγεία, ύπνος, σεξουαλική λειτουργία, πόνος, ενεργητικότητα και εικόνα του σώματος (Webb, 2002).

Στο ερωτηματολόγιο ACROQoL απαντώνται από τον ασθενή ερωτήσεις σε 3 Κλίμακες: (Κλίμακα 1: Σωματική, Κλίμακα 2-1: Ψυχολογική / εμφάνιση, Κλίμακα 2-2: Ψυχολογική / προσωπικές σχέσεις), σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης (πάντα, τις περισσότερες φορές, μερικές φορές, σπάνια, ποτέ) ή το βαθμό συμφωνίας (συμφωνώ πλήρως, συμφωνώ μέτρια, ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ, διαφωνώ μέτρια, διαφωνώ πλήρως) (Webb, 2004) (Παράρτημα Ι).

A.6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ (HTA) ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

Η αποστολή της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας (HTA) είναι η προαγωγή της παροχής ποιοτικής φροντίδας υγείας με το δυνατότερο χαμηλότερο κόστος όπως και η υπόδειξη των προσφορότερων εναλλακτικών λύσεων .

Επίσης την HTA απασχολεί η ισότητα στην πρόσβαση, η αποτελεσματικότητα, η αποδοτικότητα, η επικοινωνία και πληροφόρηση, και η υιοθέτηση πολιτικών ποιοτικού ελέγχου και διασφάλισης της ποιότητας σχετικά με την υγεία και τις παροχές φροντίδας υγείας.

Η HTA χρησιμοποιεί τα ερευνητικά επιστημονικά δεδομένα και τεκμηρίωση για να παράγει οικονομική αξιολόγηση και λύσεις προς την κατεύθυνση του ελέγχου και συγκράτησης του κόστους και βελτιστοποίησης της αποδοτικότητας.

Η μέτρηση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων στην Υγεία (outcomes) γίνεται με κριτήρια κλινικά, οικονομικά αλλά και ανθρωπιστικά (externalities). Η οικονομική αξιολόγηση και λήψη αποφάσεων αφορά ειδικότερα στους τομείς τιμολόγησης των φαρμάκων, αποζημίωσης από τους φορείς ασφάλισης, κατάρτισης θεραπευτικών κατευθυντηρίων γραμμών (clinical guidelines), λήψη αποφάσεων για επιλεγμένη διάθεση πόρων ως προς τα νοσήματα και τις θεραπείες, τεκμηρίωση των κοινωνικών και οικονομικών επιπτώσεων των νοσημάτων και θεραπειών και κάλυψης των προσδοκιών – επιθυμιών των χρηστών (Κυριόπουλος, 2008).

Ο ρόλος της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (HTA) στη νόσο της μεγαλακρίας είναι η οικονομική αξιολόγηση των επιστημονικών δεδομένων, η ανάλυση των παραμέτρων του κόστους και η διερεύνηση της οικονομικής επίπτωσης των θεραπευτικών μεθόδων και παρεμβάσεων με σκοπό την υπόδειξη λύσεων για παροχή ποιοτικής φροντίδας υγείας με την υψηλότερη απόδοση αξίας (value) σε σχέση με το κόστος και με ταυτόχρονη συγκράτηση του κόστους.

Για την αξιολόγηση της αποδοτικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επιπτώσεις νόσου και των θεραπευτικών παρεμβάσεων

στην υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και οι οικονομικές επιπτώσεις που αφορούν στον ασθενή, την οικογένειά του, την κοινωνία, την οικονομία και βέβαια το σύστημα υγείας.

Υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των διαφόρων χωρών και συστημάτων υγείας σχετικά με τις διαδικασίες των συστημάτων υγείας, τα κόστη των θεραπειών και τις φαρμακευτικές δαπάνες, τα οικονομικά μεγέθη και συμπεράσματα αξιολόγησης δεν μπορούν να μεταφέρονται αυτούσια προς εφαρμογή από μία χώρα σε άλλες χώρες (Biermasz, 2009). Κάθε χώρα χρειάζεται να αξιολογεί τα δεδομένα της Υγείας και της Τεχνολογίας Υγείας στο δικό της περιβάλλον.

B. ΣΚΟΠΟΣ

Γενικά

Θα επιχειρηθεί η ανάλυση της μεγαλακρίας και η αξιολόγηση των οικονομικών επιπτώσεων από την παγκόσμια βιβλιογραφία. Αυτή η ανάλυση έχει διερευνητικό χαρακτήρα με σκοπό τη χαρτογράφηση της κατάστασης, των διαδικασιών και των συμπερασμάτων διεθνώς. Η ανάλυση αυτή θα οδηγήσει και στην υποβολή προτάσεων για την Ελλάδα.

Στόχοι της μελέτης

- Ο προσδιορισμός των επιπτώσεων και των δυνατών ωφελειών στο επίπεδο ποιότητας ζωής HRQoL των ασθενών με μεγαλακρία αλλά και στο οικονομικό επίπεδο, από τις υπάρχουσες κλινικές επιλογές και τους στόχους που τίθενται ως προς τον έλεγχο της νόσου.
- Η ανάλυση των δεδομένων για το κόστος και τη χρήση των πόρων, και η οικονομική αξιολόγηση των θεραπευτικών επιλογών.
- Η εξέταση των δεδομένων σχετικά με την ελαχιστοποίηση του κόστους και των επιπτώσεων στο προϋπολογισμό.
- Η παροχή βασικών προτάσεων για τη ρύθμιση της ελληνικής υγειονομικής περίθαλψης για τη νόσο της μεγαλακρίας.

Επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα

- Οι ασθενείς με ελεγχόμενη νόσο ζουν περισσότερο από ό, τι ασθενείς με μη ελεγχόμενη νόσο;
- Τα συνοδά νοσήματα είναι μειωμένα σε ασθενείς με ελεγχόμενη σε σχέση με μη ελεγχόμενη νόσο;
- Η Ποιότητα Ζωής Σχετιζόμενη με την Υγεία HRQoL είναι βελτιωμένη σε ασθενείς με ελεγχόμενη σε σύγκριση με μη ελεγχόμενη νόσο;

- Υπάρχει οικονομικό όφελος που μπορεί να συνδεθεί με τον έλεγχο της νόσου;
- Είναι απαραίτητη η οικονομική αξιολόγηση για την λήψη αποφάσεων σχετικά με τη νόσο;
- Μπορεί η μελέτη να συμβάλει στην αποδοτικότερη κατανομή των υγειονομικών πόρων για τη μεγαλακρία;

Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

α) Αναζήτηση Βιβλιογραφίας

Αναζήτηση στο Internet:

Google scholar

Αναζήτηση σε δικτυακούς τόπους οργανισμών:

European Commission, EMA – European Medicines Agency

European Commission, DG Health and Food Safety, Public health Rare diseases, Orphanet List of rare diseases

U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health, The Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)

Αναζήτηση σε Databases:

MEDLINE

ISPOR, International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research, Scientific Presentations Database, Value in Health

Cochrane Library: Wiley Online

Cochrane Database of Systematic Reviews: Wiley Online.

Health Technology Assessment Database: Wiley Online.

NHS, UK, National Health System, Economic Evaluation Database: Wiley Online

NICE, UK, National Institute for Health and Care Excellence, Evidence search

University of York Centre for Reviews and Dissemination Database

Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά:

(Epidemiology OR Morbidity OR Mortality OR QoL OR Social OR Economic OR Cost OR Health Technology Assessment OR Value) AND Acromegaly

Επιλογή μελετών που συντάχθηκαν μετά το 1988.

Αναζήτηση μέχρι 22/12/2015.

β) Οικονομική ανάλυση

Επειδή η οικονομική ανάλυση έχει διερευνητικό χαρακτήρα, για τους σκοπούς αυτής της διερεύνησης όλα τα κόστη έχουν αναχθεί σε Ευρώ με συναλλαγματικές ισοτιμίες 5/1/2016 (Δελτίο ΕΚΤ).

Ακόμη, δεν έχουν ληφθεί υπόψη μεταβολές λόγω χρονολογικής διαφοράς στους δείκτες τιμών καταναλωτή ή τους δείκτες ιατρικών υπηρεσιών.

Επίσης, δεν έχουν ληφθεί υπόψη μεταβολές στις ισοτιμίες λόγω χρονολογικής διαφοράς. Τέλος, δεν έχει ληφθεί υπόψη η προεξόφληση μελλοντικών δαπανών για αξιολόγηση σε παρόντα χρόνο.

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δ.1. ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Δ.1.1. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ

Δεδομένα από μελέτες που αναφέρουν επιδημιολογικά στοιχεία επίπτωσης και επιπολασμού της μεγαλακρίας παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Δεδομένα επίπτωσης και επιπολασμού μεγαλακρίας			
Παραπομπή	Επίπτωση (ανά εκατομύριο πληθυσμού ανά έτος)	Επιπολασμός (ανά εκατομύριο πληθυσμού)	Προέλευση δεδομένων
Orphanet, 2015b	3,5	-	Παγκόσμια, Βιβλιογραφικά δεδομένα
Melmed, 2006	3	60	Παγκόσμια, Βιβλιογραφικά δεδομένα
Holdaway, 1999	3,3	58–130	Παγκόσμια, Βιβλιογραφικά δεδομένα
Rajasoorya, 1994	3-4	40-60	Παγκόσμια, Βιβλιογραφικά δεδομένα
Moore, 2002	4	40-60	Ευρώπη, Βιβλιογραφικά δεδομένα
Brosa, 2011	2,5	50-60	Ισπανία, Εθνικά δεδομένα
Mestron, 2004	-	36	Ισπανία, Μητρώο 1219 ασθενών
Burton, 2013	3,9	-	ΗΠΑ, 2 βάσεις υγειον. περίθαλψης 37 εκατ ασφαλισμένων 2003-2009
Placzek, 2015	12,6	41,7	ΗΠΑ, βάση ασφάλισης 18 εκατ ιδιωτών 2008-2013
Chanson, 2008	-	100–130	Βέλγιο, Μετρήσεις IGF-I στην πρωτοβάθμια περίθαλψη

Υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με τη φυλετική διαφοροποίηση στον επιπολασμό ή την επίπτωση της μεγαλακρίας. Στη Νέα Ζηλανδία η συχνότητα της μεγαλακρίας

στους ασθενείς με ευρωπαϊκή προέλευση σε σύγκριση με αυτούς που έχουν Πολυνησιακή καταγωγή είναι 4 φορές υψηλότερη (Holdaway, 1999).

Λόγω της δυσκολίας στον προσδιορισμό των αρχικών συμπτωμάτων της νόσου, η επιδημιολογία της ακρομεγαλίας μπορεί να είναι πολύ υψηλότερη από τα γενικώς παραδεκτά επίπεδα. Όπως αναφέρεται (Chanson, 2008), δεδομένα πεδίου δείχνουν διπλάσια συχνότητα επιπολασμού της νόσου στον πληθυσμό σε σύγκριση με νωρίτερα δεδομένα.

Τα τελευταία έτη η μετρούμενη επίπτωση της μεγαλακρίας μπορεί να αυξάνεται λόγω μεγαλύτερης γνώσης από τους ιατρούς και βελτιωμένων διαγνωστικών μεθόδων (Placzek, 2015).

Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου υπολογίζεται στα 30-40 έτη (Moore, 2002).

Δ.1.2. Η ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ

Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση είναι 42 έτη (Moore, 2002).

Κατά την ανάλυση στοιχείων σε πληθυσμό 1219 ασθενών του Ισπανικού μητρώου καταγραφής μεγαλακρίας βρέθηκε μέση ηλικία κατά τη διάγνωση τα 45 έτη (Mestron, 2004).

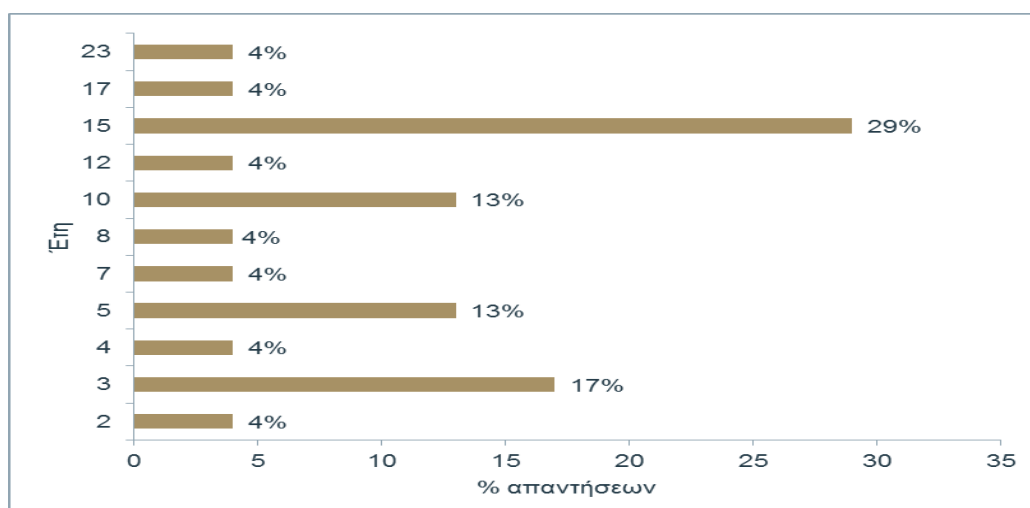
Η διάγνωση καθυστερεί 7-10 έτη μετά την εκτιμώμενη έναρξη των συμπτωμάτων, επειδή η νόσος αναπτύσσεται ύπουλα επί δεκαετίες και υπάρχει δυσκολία στο συσχετισμό των συμπτωμάτων με αυτή (Melmed, 2006, Ben Sholmo, 2015).

Μόνο το 10% των παθολόγων ή των γενικών ιατρών είναι πιθανό να αντιμετωπίζουν σήμερα έναν ασθενή με μεγαλακρία και μόνο το 30% θα συναντήσει μια περίπτωση μεγαλακρίας στη διάρκεια της καριέρας του (Moore, 2002).

Περίπου το 40% των περιστατικών μεγαλακρίας διαγιγνώσκεται αρχικά από παθολόγους, και περίπου 60% διαγιγνώσκεται όταν οι ασθενείς αντιμετωπίζονται από οφθαλμιάτρους για διαταραχές της όρασης, οδοντιάτρους για διαταραχές στη μάσηση, γυναικολόγους για διαταραχές της έμμηνου ρήσης και στειρότητα, ρευματολόγους για οστεοαρθρίτιδα, ή από ειδικούς για διαταραχές του ύπνου όταν αντιμετωπίζονται για αποφρακτική άπνοια κατά τον ύπνο (Melmed, 2006).

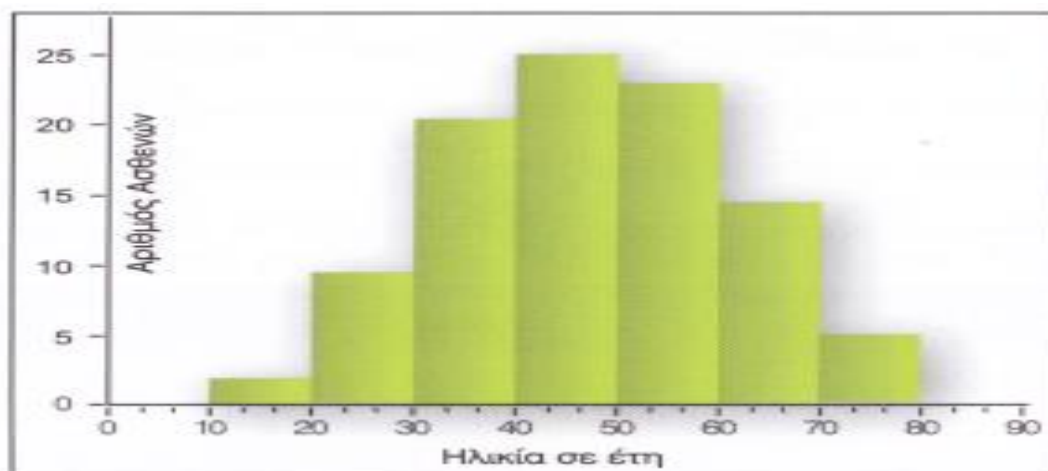
Σε αυτή τη κατάσταση, μπορεί να περάσουν αρκετά χρόνια, όταν εμφανιστούν και επόμενα συμπτώματα, έως ότου ο ασθενής παραπεμφθεί σε ενδοκρινολόγο με υποψία μεγαλακρίας, και τεθεί οριστική διάγνωση με μέτρηση αυξημένων επιπέδων της GH (προσδιορισμός με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος) και του IGF-1 και απεικόνιση / εντοπισμό του όγκου με αξονική ή μαγνητική τομογραφία (Moore, 2002).

Σύμφωνα με τον Knutzen, 2006, η διάρκεια καθυστέρησης στη διάγνωση σε δείγμα 24 ασθενών στον Καναδά είναι 9,8 έτη, κυμαίνεται από 2-23 έτη, στο 54% των ασθενών υπερβαίνει τα 10 έτη και στο 37% των ασθενών τα 15 έτη (Εικόνα 11.).



Εικόνα 11. Έτη από την εμφάνιση έως τη διάγνωση της μεγαλακρίας στον Καναδά (Knutzen, 2006)

Στην Ελλάδα, η κατανομή των ηλικιών των ασθενών κατά τη διάγνωση ακολουθεί τη διεθνώς επικρατούσα κατάσταση (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Κατανομή των δεκαετιών ηλικιών των ασθενών κατά τη διάγνωση της μεγαλακρίας σε ασθενείς του Νοσοκομείου «Μεταξά» (Καλδρυμίδης, 2004)

Σε έρευνα μεταξύ 920 οικογενειακών γιατρών στον Ελληνικό χώρο, προκύπτει ότι μόνο το 21% έχει χειριστεί έναν ή περισσότερους μεγαλακρικούς ασθενείς (με μέσο όρο ασθενών τους 2) με πράξεις από απλή αντιγραφή εξέτασης έως διάγνωση και θεραπευτική κατεύθυνση (Καλδρυμίδης 2004).

Δ.1.3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

Η υπερέκκριση GH και IGF-I οδηγεί σε πολυσυστηματικές συννοσηρότητες όπως καρδιοπάθεια, υπέρταση, άπνοια ύπνου, διαβήτης, καρκίνο και πολύποδες του παχέος εντέρου (Ben-Shlomo, 2011, Wass, 2001, Orme, 1998).

Αναφέρεται ότι το 40% των ασθενών κατά τη διάγνωση παρουσιάζει πολλαπλό συνδυασμό συνοδών νοσημάτων (Ben-Shlomo, 2011).

Ιδιαίτερα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει βρεθεί σε μετα-ανάλυση ότι υπερτετραπλασιάζεται ο κίνδυνος εμφάνισης (λόγος πιθανοτήτων OR 4.35; 95% CI, διάστημα εμπιστοσύνης 1.53-12.35; P = 0.006) (Rokkas, 2008).

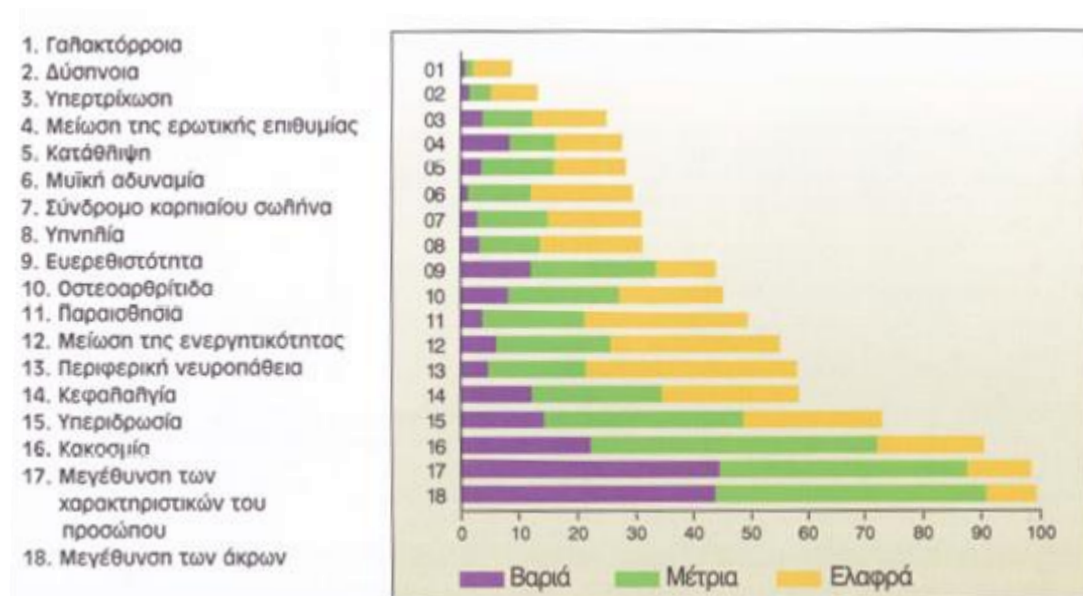
Κατά την ανάλυση στοιχείων 55 ετών σε βάση καταγραφής δεδομένων πραγματικού πληθυσμού (Real World) με 822 μεγαλακρικούς ασθενείς στο Ηνωμένο Βασίλειο βρέθηκαν υψηλά ποσοστά συννοσηροτήτων (Murray, 2013) (Πίνακας 3):

Πίνακας 3. Ποσοστά συννοσηροτήτων 822 μεγαλακρικών ασθενών σε βάση δεδομένων πραγματικού πληθυσμού (Real World) στο Ηνωμένο Βασίλειο	
Συννοσηρότητα	Επιπολασμός (%)
Υπέρταση	46%
Οστεοπόρωση	31%
Αρθροπάθεια	21%
Διαβήτης	18%
Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	13%
Υπνική άπνοια	11%

Επίσης, κατά την ανάλυση στοιχείων σε πληθυσμό 1219 ασθενών του Ισπανικού μητρώου καταγραφής μεγαλακρίας βρέθηκαν τα ακόλουθα υψηλά ποσοστά συννοσηροτήτων (Mestron, 2004) (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Ποσοστά συννοσηροτήτων 1219 ασθενών Ισπανικού μητρώου καταγραφής μεγαλακρίας	
Συννοσηρότητα	Επιπολασμός (%)
Υπέρταση	39.1
Διαβήτης	37.6
Δυσλιπιδαιμία	25.8
Υποφυσιακή ανεπάρκεια	25.7
Αρθροπάθεια	19.6
Καρδιοπάθεια	14.1
Άπνοια κατά τον ύπνο	13.2
Αγγειοεγκεφαλικά νοσήματα	7.1

Στην Ελλάδα, παρουσιάζεται η κάτωθι ποσοστιαία επίπτωση στοιχείων νοσηρότητας σε μεγαλακρικούς ασθενείς στο Νοσοκομείο «Μεταξά» (Καλδρυμίδης 2004) (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Ποσοστιαία επίπτωση στοιχείων νοσηρότητας σε μεγαλακρικούς ασθενείς του Νοσοκομείου «Μεταξά» (Καλδρυμίδης, 2004)

Από δεδομένα πραγματικού πεδίου, σε δύο μεγάλες βάσεις ασφάλισης υγείας 37 εκατ ατόμων στις ΗΠΑ, υπολογίστηκε ότι οι συννοσηρότητες συντελούσαν στην αύξηση του κινδύνου εισαγωγής στο νοσοκομείο των μεγαλακρικών ασθενών λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών κατά 193 % (τριπλασιασμός κινδύνου, λόγος πιθανοτήτων OR 2.93), λόγω μυοσκελετικών παθήσεων κατά 76 %, λόγω υπνικής άπνοιας κατά 56 % ($p < 0.05$). Επίσης, ο κίνδυνος για εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών αυξήθηκε κατά 132 % και λόγω μυοσκελετικών παθήσεων κατά 87 % (Broder, 2014). Επίσης, στις ΗΠΑ, με ανάλυση στοιχείων μεγάλης βάσης δεδομένων ιδιωτικής ασφάλισης 18 εκατ ατόμων, βρέθηκε στο σύνολο 757 ασθενών με μεγαλακρία ότι ανά έτος 97% των ασθενών επισκέφθηκαν ιατρό και 19% είχαν εισαγωγή σε νοσοκομείο (Placzek, 2015).

Δ.1.4. ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ

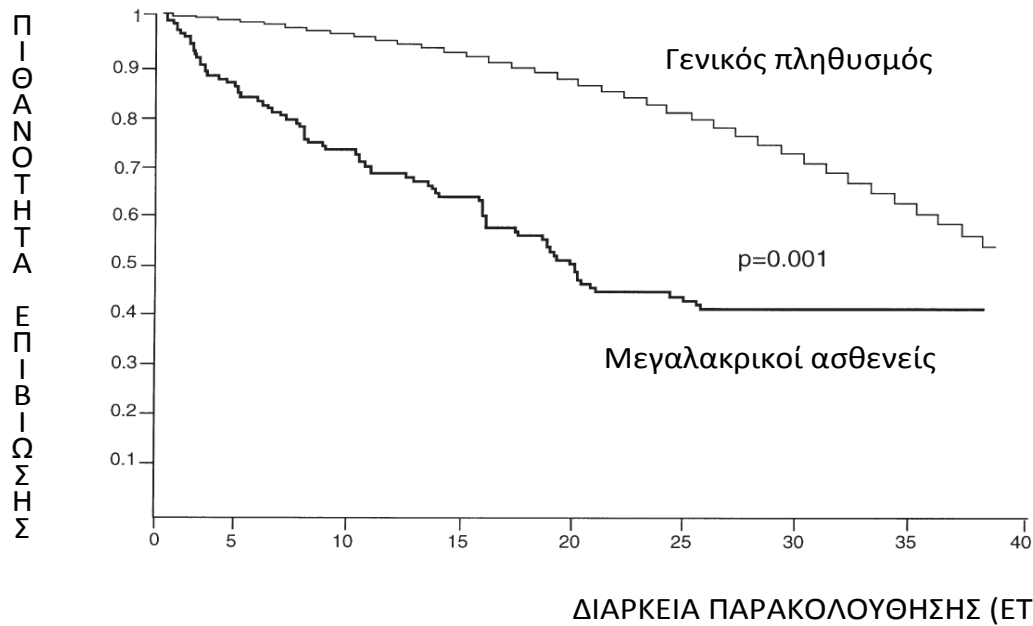
Τα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με μεγαλακρία είναι 1-3 φορές υψηλότερα από εκείνα στο γενικό πληθυσμό, ενώ το προσδόκιμο ζωής των ασθενών μειώνεται κατά 10 έτη (Rajasoorya, 1994, Moore, 2002).

Ο συνολικός σταθμισμένος συντελεστής θνησιμότητας (standardized mortality ratio, SMR), δηλαδή ο λόγος της παρατηρούμενης θνησιμότητας σε ασθενείς με μεγαλακρία ως προς την αναμενόμενη θνησιμότητα σε άτομα του γενικού πληθυσμού όπως συνδυάζονται με την ηλικία και το φύλο, βρέθηκε 1,48 (Melmed, 2006).

Μία μελέτη μετα-ανάλυσης δείχνει αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με μεγαλακρία, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (σταθμισμένος μέσος όρος SMR από 16 μελέτες: 1,72, 95% CI 1.62-1.83) (Dekkers, 2008).

Ο κίνδυνος θνησιμότητας για τους μεγαλακρικούς ασθενείς παραμένει υψηλός παρά το γεγονός ότι βρίσκεται μειωμένος λόγω των σύγχρονων θεραπευτικών στρατηγικών οι οποίες εφαρμόζονται και περιλαμβάνουν διασφηνοειδική χειρουργική επέμβαση και χρήση φαρμακευτικών αναλόγων σωματοστατίνης μακράς δράσης (Dekkers, 2008).

Παρατίθεται η καμπύλη επιβίωσης ασθενών με μεγαλακρία σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό στη Νέα Ζηλανδία (Holdaway, 1999) (Εικόνα 14.).



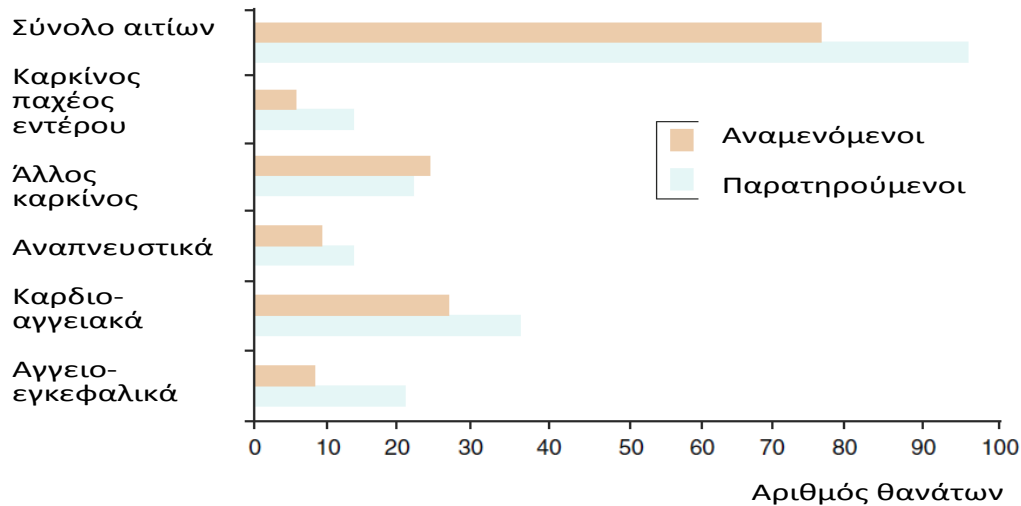
Εικόνα 14. Παρακολούθηση επιβίωσης ασθενών με μεγαλακρία στη Νέα Ζηλανδία σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Holdaway, 1999)

Η αυξημένη θνησιμότητα οφείλεται στην αύξηση των ποσοστών περιστατικών καρδιαγγειακών, αγγειοεγκεφαλικών, αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και αναπνευστικής δυσλειτουργίας καθώς και κακοήθους νόσου. Η παρουσία διαβήτη ή υπέρτασης μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τα ποσοστά θνησιμότητας (Moore, 2002).

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές αποτελούν την κύρια αιτία θνητότητας και αντιστοιχούν σε ~37% των θανάτων (Ben-Shlomo, 2011).

Η θνησιμότητα από τον καρκίνο του παχέος εντέρου υπερδιπλασιάζεται (λόγος πιθανοτήτων OR 2.47, διάστημα εμπιστοσύνης CI 95% 1.31 - 4.22) (Melmed, 2006).

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βρέθηκαν αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακών, αγγειοεγκεφαλικών, αναπνευστικών και καρκίνου του παχέος εντέρου ως αίτια θνητότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Ben-Shlomo, 2011) (Εικόνα).



Εικόνα 15. Αίτια θνητότητας στο γενικό πληθυσμό και στη μεγαλακρία (Ben-Shlomo, 2011)

Κατά την ανάλυση δεδομένων 79 μεγαλακρικών ασθενών στο Ηνωμένο Βασίλειο βρέθηκε 2,63 φορές αυξημένη θνησιμότητα ως προς τον γενικό πληθυσμό (SMR 2,63 (1,8–3,9), $P < 0,001$), μέσος όρος ηλικίας θανάτου τα 62 έτη και αίτια θνησιμότητας αγγειακά (57%), αναπνευστικά (25%) και κακοήθεια (11%) (Bates, 1995).

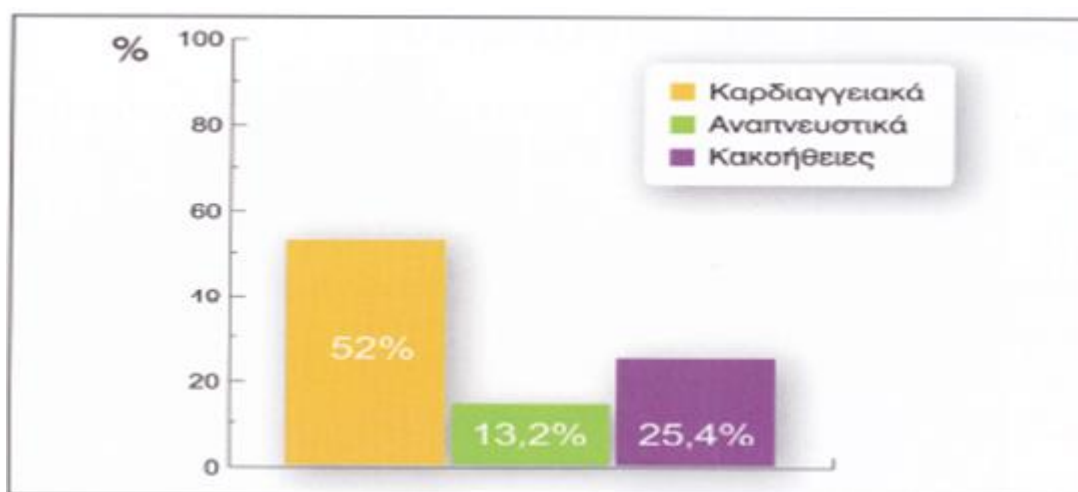
Κατά την ανάλυση στοιχείων σε πληθυσμό 1219 ασθενών του Ισπανικού μητρώου καταγραφής μεγαλακρίας βρέθηκε ότι ο μέσος όρος ηλικίας θανάτου σε ασθενείς με μεγαλακρία είναι τα 60 έτη σε αντίθεση με τα 80 έτη στον γενικό πληθυσμό. Η κύρια αιτία θανάτου ήταν καρδιαγγειακό επεισόδιο σε ποσοστό 39% (Mestron, 2004).

Κατά την παρακολούθηση 166 μεγαλακρικών ασθενών επί 30 έτη στη Σουηδία καταγράφηκε αυξημένη θνησιμότητα από αγγειακά και κακοήθη νοσήματα (32 και 15, περιστατικά αντίστοιχα, σε σύγκριση με αναμενόμενα 9 ($p < 0,001$) και 5,6 ($p < 0,01$) (Bengtsson, 2009).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο σε ανάλυση στοιχείων από ανοικτή βάση καταγραφής μεγαλακρίας

στο πραγματικό πεδίο υπολογίστηκαν σταθμισμένοι συντελεστές θνησιμότητας SMRs ανά έτη μετά τη διάγνωση. Αυτοί βρέθηκαν υψηλότεροι στα έτη κοντά στη διάγνωση ήτοι: 4,6 στα 5 έτη, 3,4 στα 10 έτη και 2,5 στα 15 έτη μετά τη διάγνωση (Murray, 2013).

Στην Ελλάδα, παρουσιάζεται ανάλογη εικόνα αιτίων θνητότητας σε μεγαλακρικούς ασθενείς του Νοσοκομείου «Μεταξά» (Καλδρυμίδης, 2004) (Εικόνα 16).



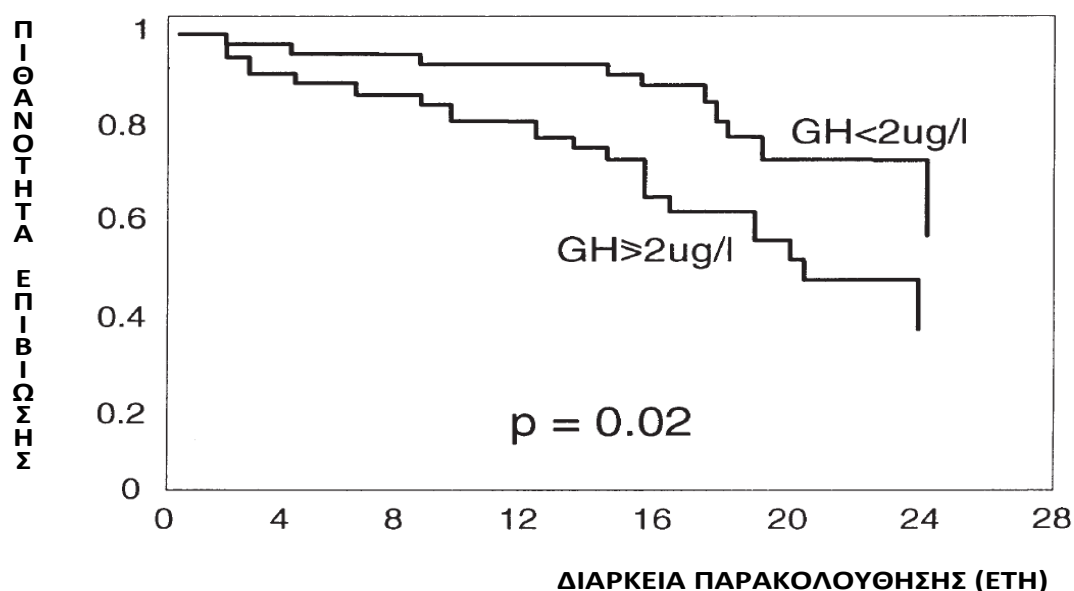
Εικόνα 16. Ποσοστά αιτίας θανάτου σε μεγαλακρικούς ασθενείς του Νοσοκομείου «Μεταξά» (Καλδρυμίδης, 2004)

Δ.1.5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ - ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Παράγοντες οι οποίοι συσχετίζονται θετικά με την νοσηρότητα ή/και την θνησιμότητα έχουν βρεθεί σε ορισμένες μελέτες. Στους προγνωστικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η ηλικία του ασθενούς, η παρουσία διαβήτη, η υπέρταση, τα επίπεδα GH πριν τη θεραπεία, τα επίπεδα GH / IGF-I κατά τη πορεία της νόσου - τελευταία μέτρηση και η διάρκεια της νόσου από τα αρχικά συμπτώματα έως την θεραπεία (Holdaway, 1999, Kauppinen -Makelin 2005, Melmed, 2006, Holdaway, 2008) (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Παράγοντες αυξημένης νοσηρότητας - θνησιμότητας	
Παράγοντες αυξημένης ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ	Παράγοντες αυξημένης ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ
ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	
Μέγεθος όγκου	Υπέρταση
Επέκταση όγκου έξω από τη θέση της υπόφυσης	Διαβήτης
Χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου μέχρι τη διάγνωση/θεραπεία	Χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου μέχρι τη διάγνωση/θεραπεία
Ηλικία	Ηλικία
Επίπεδα GH προεγχειρητικά	
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	
Επίπεδα GH / IGF-I τελευταία μέτρηση	Επίπεδα GH / IGF-I τελευταία μέτρηση
	Συνολική διάρκεια νόσου

Ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης είναι τα επίπεδα της GH ή/ και IGF-I που επιτυγχάνονται με τη θεραπεία. Η πλέον ευνοϊκή έκβαση συνδέεται με επίπεδα $GH < 2,5 \mu\text{g/l}$ ή/και IGF-I (φυσιολογικά για το φύλο και την ηλικία) κατά την τελευταία μέτρηση με τη θεραπεία (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Επιβίωση ασθενών με μεγαλακρία σε αντιστοιχία με τα επίπεδα GH ($< 2,5 \mu\text{g/l}$, $> 2,5 \mu\text{g/l}$) (Holdaway, 1999)

Ο παράγοντας της διάρκειας της νόσου πριν τη θεραπεία αποτελεί ένα μέτρο της συνολικής έκθεσης των ιστών σε περίσσεια αυξητικής ορμόνης GH (Holdaway, 1999).

Δ.1.6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ

Τα επίπεδα θεραπευτικών δράσεων στη μεγαλακρία περιλαμβάνουν:

- 1 Χειρουργική εκτομή / Ακτινοθεραπεία
- 2 Φαρμακολογικό έλεγχο της παραγωγής GH (Αγωνιστές ντοπαμίνης -carbergoline, Ανάλογα σωματοστατίνης SSA - octreotide, lanreotide)
- 3 Φαρμακολογικό έλεγχο δράση GH στους υποδοχείς GH (pegvisomant)

Όλες οι μέθοδοι έχουν συγκεκριμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα (Melmed, 2006, Melmed, 2009)

Χειρουργική επέμβαση

Τα Μικροαδενώματα μπορούν να εξαιρεθούν με διασφηνοειδική πρόσβαση από έμπειρους χειρουργούς με ποσοστό επιτυχίας 75–95%. Στα Μακροαδενώματα (περίπου 70% των μεγαλακρικών ασθενών), ένα ποσοστό 60% δεν ελέγχεται με χειρουργική επέμβαση και απαιτούνται περαιτέρω χειρισμοί (Melmed, 2002, Katznelson, 2011).

Σε διάφορες μελέτες αναφέρονται ποσοστά επιτυχίας 44%-74% ως προς την επαναφορά των επιπέδων GH και IGF-1 στα φυσιολογικά επίπεδα (Connock, 2007).

Στις χειρουργικές επιπλοκές έχει αναφερθεί η πρόκληση μόνιμης ή παροδικής υποφυσιακής ανεπάρκειας σε ποσοστό έως 30%, όπως και η απώλεια όρασης και ο διαβήτης. Ένα ποσοστό 10% των όγκων επανακάμπτει (Melmed, 2006).

Ακτινοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας υπολογίστηκε στο 36% με κριτήριο την ομαλοποίηση του IGF-I (Melmed, 2002).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την ακτινοθεραπεία είναι υψηλές. Μετά την ακτινοθεραπεία περίπου το 50% των ασθενών πάσχει από υποφυσιακή ανεπάρκεια (Melmed, 2006). Ο κίνδυνος αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων και ο κίνδυνος ανάπτυξης δευτερογενών εγκεφαλικών όγκων αυξάνονται κατά 21% και 2% αντίστοιχα στα 20 έτη (Ben-Shlomo, 2011).

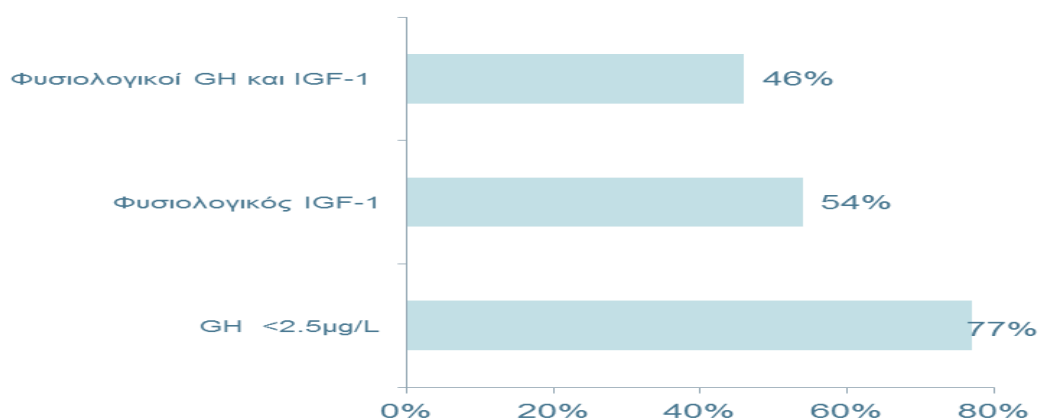
Σε πολλές μελέτες καταγραφής μεγαλακρίας έχει μετρηθεί αυξημένος σταθμισμένος συντελεστής θνησιμότητας για ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία, ενώ αυτό δεν ισχύει για ασθενείς που έλαβαν άλλες θεραπείες, όπως σε μελέτες στην Ισπανία (Mestron, 2004), στην Φινλανδία (SMR 1,69, CI 1,05–2,58, $P < 0,001$) (Kauppinen-Makelin, 2005), στο Βέλγιο (SMR 2,70, CI 1,60–4,55) (Bex, 2007) και στο Ηνωμένο Βασίλειο (SMR 2,1, 95% CI 1,7–2,6, $P = 0,006$) (Sherlock, 2009). Στην τελευταία μελέτη ο κίνδυνος θανάτου από αγγειοεγκεφαλικό αίτιο βρέθηκε τετραπλάσιος (SMR 4,1, 95% CI 2,3–6,6, $P = 0,034$).

Τα ανάλογα σωματοστατίνης (SSA)

Η ομαλοποίηση των επιπέδων IGF-I επιτυγχάνεται στο 54–66% των ασθενών με τη χρήση των SSA σαν θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής (Melmed, 2002).

Περίπου 10% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία με SSA (Melmed, 2006, Connock, 2007).

Παρατίθεται ποσοστό ασθενών με έλεγχο σε φυσιολογικά επίπεδα βιοχημικών παραμέτρων GH / IGF-I μετά από 3 έτη θεραπεία με SSA (Caron, 2006) (Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Ποσοστό ασθενών με έλεγχο σε φυσιολογικά επίπεδα βιοχημικών παραμέτρων GH / IGF-I μετά από 3 έτη θεραπεία με SSA (Caron, 2006)

Pegvisomant

Το pegvisomant θεωρείται αποτελεσματικό σε πολύ υψηλά ποσοστά για τη ρύθμιση των επιπέδων του IGF-I μεγαλακρικών ασθενών (Connock, 2007).

Αγωνιστές ντοπαμίνης

Οι αγωνιστές ντοπαμίνης (cabergoline, bromocriptine) δείχνουν χαμηλή αποτελεσματικότητα 34% και 10% αντίστοιχα, με κριτήριο την ομαλοποίηση του IGF-I (Melmed, 2002).

Τα ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας ως προς τον έλεγχο της GH (GH<2,5µg/l) όπως αναφέρονται σε ανοικτές μελέτες μητρώων καταγραφής ασθενών με μεγαλακρία σε Ευρωπαϊκές χώρες παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας με έλεγχο της GH μεγαλακρικών ασθενών σε ανοικτές μελέτες μητρώων καταγραφής σε Ευρωπαϊκές χώρες			
Αποτελεσματικότητα πρωτογενούς θεραπείας (GH<2,5µg/l)	ΒΕΛΓΙΟ (Bex, 2007)	ΓΕΡΜΑΝΙΑ (Petersenn, 2008)	ΙΣΠΑΝΙΑ (Mestron, 2004)
Χειρουργική επέμβαση	36	54	40
Ακτινοθεραπεία	50	-	28
Φαρμακευτική θεραπεία	51	36	-

Στις ανοικτές μελέτες μητρώων δεδομένων σε Ευρωπαϊκές χώρες καταγράφεται πλήρης αποτυχία ελέγχου των δύο βιοχημικών παραμέτρων (GH και IGF-I) στο 64% ασθενών στο Ηνωμένο Βασίλειο (Murray, 2013), στο 58% στην Ισπανία (Mestron, 2004), στο 49% στο Βέλγιο (Bex, 2007) και στο 32% στη Γερμανία (Schöfl, 2013).

Μία ανάλυση όλων των καταγραφών πραγματικού πεδίου (Real-World Evidence) σε παγκόσμιο επίπεδο, επιστημονικών και διοικητικών, σε μητρώα, έρευνες και δημοσιεύσεις έδειξε ότι περίπου 50% των ασθενών με μεγαλακρία έχουν μη ελεγχόμενη νόσο και μόνο κατά μέσο όρο 37% (CI 0%-75%) είναι ελεγχόμενοι με κριτήριο την ταυτόχρονη ομαλοποίηση της GH και του IGF-I (Nellesen, 2014).

Δ.1.7. ΒΑΘΜΟΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα διεθνώς για τα ποσοστά ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία.

Στην Ισπανία σε μελέτη με 74 μεγαλακρικούς ασθενείς υπολογίστηκε ότι το 88% των ασθενών υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση και φαρμακευτική θεραπεία με SSA χορηγείται στο 85% των ασθενών (Roset, 2012).

Στις ΗΠΑ από δεδομένα πραγματικού πεδίου, σε δύο μεγάλες βάσεις ασφάλισης υγείας 37 εκατ ατόμων, υπολογίστηκε ότι φαρμακολογική θεραπεία χρησιμοποιείται στο 31% των ασθενών. Όμως, το 55% των ασθενών με μεγαλακρία δεν έλαβε καμία θεραπεία για τη νόσο (χειρουργική, ακτινοθεραπεία ή φαρμακευτική) και μόνο το 28 % των ασθενών ελάμβανε θεραπεία κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης (Burton, 2013).

Τα ποσοστά θεραπειών που καταγράφηκαν σε ανοικτές μελέτες μητρώων καταγραφής σε Ευρωπαϊκές χώρες παρατίθενται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Ποσοστά θεραπειών που καταγράφηκαν σε ανοικτές μελέτες μητρών καταγραφής σε Ευρωπαϊκές χώρες				
ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΙΣΠΑΝΙΑ (σύνολο βάσης) (Mestron, 2004)	ΙΣΠΑΝΙΑ (τελευταία δεκαετία) (Sesmiilo, 2013)	ΓΕΡΜΑΝΙΑ (Schöfl, 2013)	ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ (Murray, 2013)
Χειρουργική επέμβαση μόνο ή σε συνδυασμό	81%	84%	89%	38%
Ακτινοθεραπεία μόνο ή σε συνδυασμό	45%	12%	22%	29%
Φαρμακευτική ή θεραπεία μόνο ή σε συνδυασμό	65%	75%	43%	45%

Τα τελευταία έτη μειώνεται κατά πολύ το ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία. Στο μητρώο καταγραφής μεγαλακρίας στην Ισπανία το ποσοστό ασθενών που έλαβε ακτινοθεραπεία έπεσε σταδιακά από 63% στη δεκαετία πριν το 1980 σε 12% την τελευταία δεκαετία (Sesmiilo, 2013).

Δ.1.8. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Επίπτωση στη νοσηρότητα

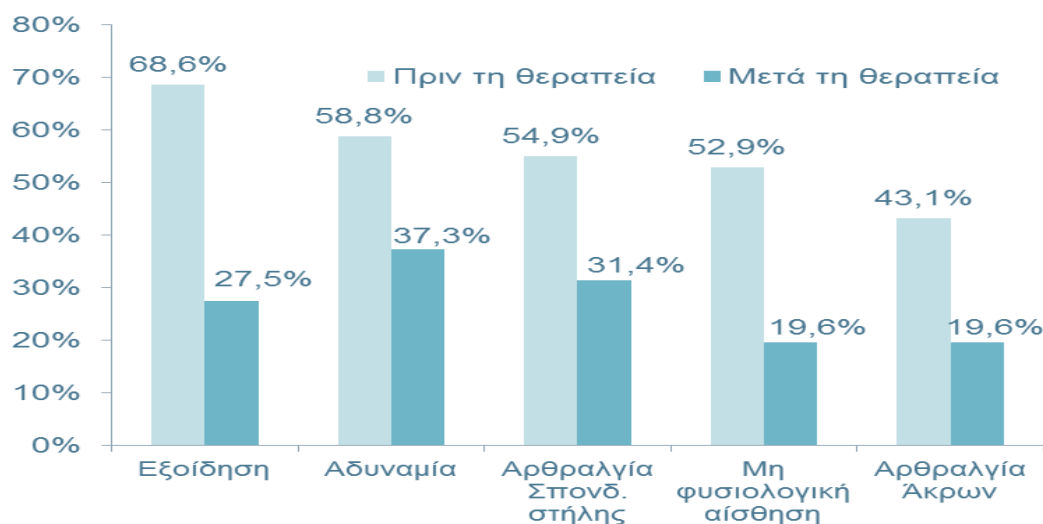
Η παρουσία συννοσηροτήτων και μετά τη θεραπευτική παρέμβαση καταγράφεται στη βιβλιογραφία: Ο Biermasz, 2005, προσδιορίζει ότι παρά τον αυστηρό έλεγχο των επιπέδων της GH και του IGF-I, 77% των ασθενών παρουσιάζουν αρθροπάθεια, 37% υπέρταση, 9% έμφραγμα του μυοκαρδίου και 11% σακχαρώδη διαβήτη.

Στον Πίνακα 8 αποτυπώνονται τα ποσοστά ωρισμένων συννοσηροτήτων της μεγαλακρίας πριν τη θεραπεία και μετά τη θεραπεία σε ρυθμισμένους ή μη ασθενείς. Όπως φαίνεται, με τη θεραπεία οι συχνότητες των συννοσηροτήτων

μειώνονται κάτω από τα επίπεδα στα οποία ευρίσκονταν πριν τη θεραπεία σε ρυθμισμένους ασθενείς αλλά παραμένουν αυξημένα σε μη ρυθμισμένους ασθενείς.

Πίνακας 8. Επίδραση θεραπείας στη νοσηρότητα με έλεγχο ή μη έλεγχο της μεγαλακρίας (δεδομένα από ανασκοπήσεις: ¹ Holdaway 1999, ² Ben-Shlomo, 2011)				
Επιπολασμός Συνοσηροτήτων (%)	Γενικός πληθυσμός	Μεγαλακρία πριν τη θεραπεία	Μεγαλακρία υπό θεραπεία ελεγχόμενη (GH>2μg/l)	Μεγαλακρία υπό θεραπεία μη ελεγχόμενη (GH<2μg/l)
Υπέρταση ¹	33	32	22	43
Διαβήτης ¹	2.8	18	7	17
Καρδιοπάθεια ¹	-	19	7	15
Αρθροπάθεια ¹	4.2	41	25	37
Άπνοια ύπνου ²	-	13-80	39	56
Σπονδυλική πάθηση ²	-	40-50	33	80

Παρατίθεται η μεταβολή ωρισμένων συμπτωμάτων της μεγαλακρίας μετά από 6 μήνες θεραπεία με SSA (Lombardi, 2009) (Εικόνα 19).



Εικόνα 19. Μεταβολή συμπτωμάτων μεγαλακρίας μετά από 6 μήνες θεραπεία με SSA (Lombardi, 2009)

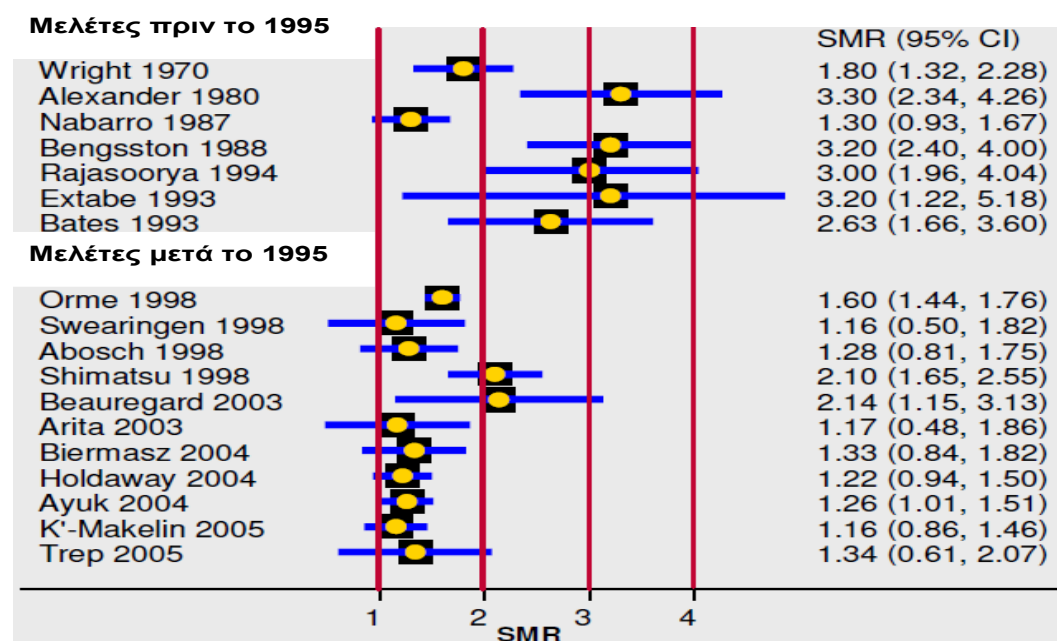
Σε μία αναδρομική μελέτη πεδίου η οποία περιελάμβανε μεγαλακρικούς ασθενείς από 4 χώρες (ΗΠΑ, Γαλλία, Ιταλία και Βραζιλία) βρέθηκε ότι ο ταυτόχρονος

βιοχημικός έλεγχος των επιπέδων GH και IGF- 1 συσχετίζονταν με στατιστικά σημαντικά ($p < 0.01$) μειωμένες επισκέψεις σε γιατρό, εισαγωγές σε νοσοκομείο, και διάρκεια παραμονής σε νοσοκομείο (Badia, 2013).

Επίπτωση στη θνησιμότητα

Αποτελέσματα από μελέτες μετα-ανάλυσης υποδεικνύουν ότι ο έλεγχος της νόσου συσχετίζεται θετικά με την επιβίωση των ασθενών. Φαίνεται ότι όσο βελτιώνεται ο έλεγχος της νόσου με ομαλοποίηση των επιπέδων GH και IGF-1, τόσο μειώνεται η θνησιμότητα των μεγαλακρικών ασθενών. Οι μελέτες δείχνουν ότι ο έλεγχος της νόσου οδηγεί ουσιαστικά στην εξίσωση της θνησιμότητας των μεγαλακρικών ασθενών με εκείνη του γενικού πληθυσμού (Ben-Shlomo, 2011).

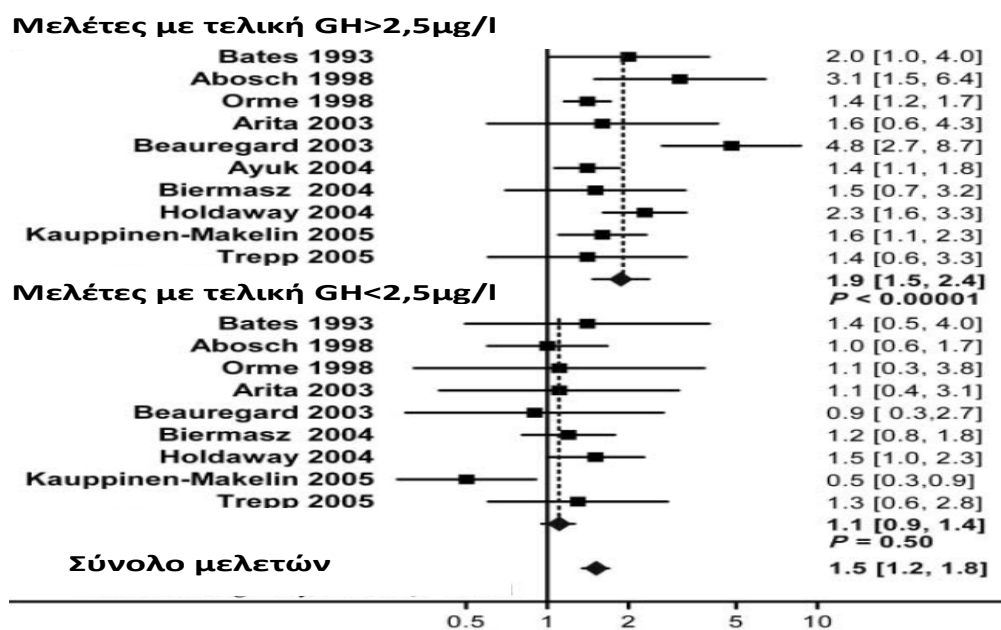
Μια ανάλυση των μελετών θνησιμότητας στην μεγαλακρία με διαχωρισμό των μελετών πριν και μετά το 1995, έχει αξιολογήσει την επίδραση των σύγχρονων θεραπευτικών επεμβάσεων στους σταθμισμένους συντελεστές θνησιμότητας (SMRs) (Moore, 2009) (Εικόνα 20).



Εικόνα 20. Σταθμισμένοι συντελεστές θνησιμότητας (SMRs) σε μελέτες θνησιμότητας στη μεγαλακρία πριν και μετά το 1995 (Moore, 2009)

Σε αυτή τη δραματική μείωση της θνησιμότητας συντελεί ο παράγοντας της αύξησης της χρήσης των αναλόγων σωματοστατίνης (SSA), και η μείωση των ποσοστών χρήσης ακτινοθεραπείας ως πρωταρχικής θεραπείας (Ben-Shlomo, 2011).

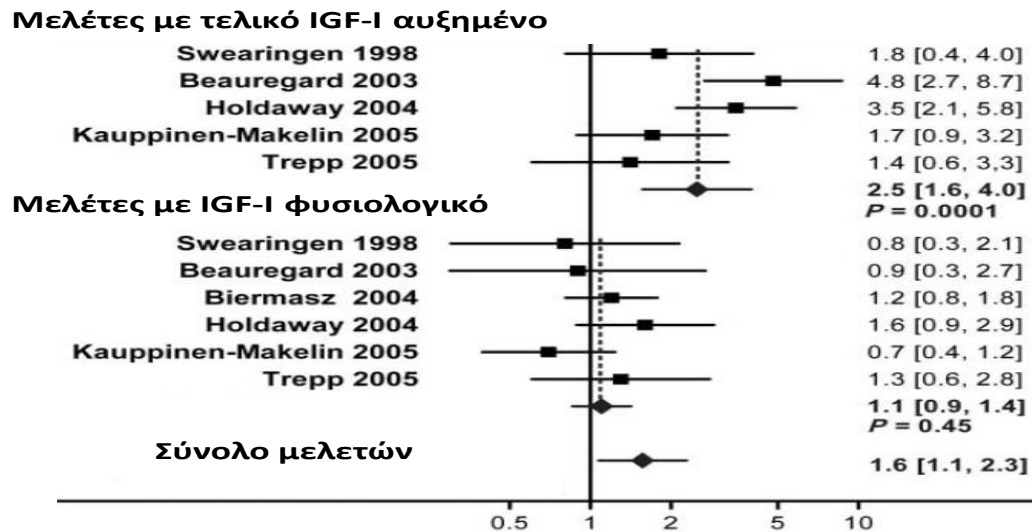
Ποικίλες μελέτες στη μεγαλακρία ως προς τους σταθμισμένους συντελεστές θνησιμότητας (SMRs) σε αντιστοιχία με τα επίπεδα GH κατά την τελευταία μέτρηση δείχνουν ότι ασθενείς μετά από θεραπεία με επίπεδα GH <2.5 μg/l, εμφανίζουν θνησιμότητα παρόμοια με την αναμενόμενη στο γενικό πληθυσμό (SMR 1.1, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0.9–1.4). Αντίθετα, ασθενείς με επίπεδα GH >2.5 μg/l εμφανίζουν περίπου διπλάσια θνησιμότητα (SMR 1.9 (95% CI 1.5–2.4) (Holdaway, 2008) (Εικόνα 21).



Εικόνα 21. Συγκεντρωτικοί σταθμισμένοι συντελεστές θνησιμότητας (SMRs) σε αντιστοιχία με τα επίπεδα GH (<2,5 μg/l, >2,5 μg/l) κατά την τελευταία μέτρηση (CI 95%) σε μελέτες μεγαλακρίας (Holdaway, 2008)

Παρόμοια, τα όψιμα επίπεδα IGF-I αποτελούν προγνωστικό δείκτη για την θνησιμότητα. Τα φυσιολογικά επίπεδα IGF-I ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, κατά την τελευταία μέτρηση σε ασθενείς μετά από θεραπεία, συνδέονται με θνησιμότητα παρόμοια με την αναμενόμενη στο γενικό πληθυσμό (SMR 1.1 (95% CI

0.9– 1.4). Αντίθετα, υψηλές μη φυσιολογικές τιμές IGF-I αντιστοιχούν σε υπερδιπλάσια θνησιμότητα (SMR 2.5 (95% CI 1.6–4.0) (Holdaway, 2008) (Εικόνα 22).



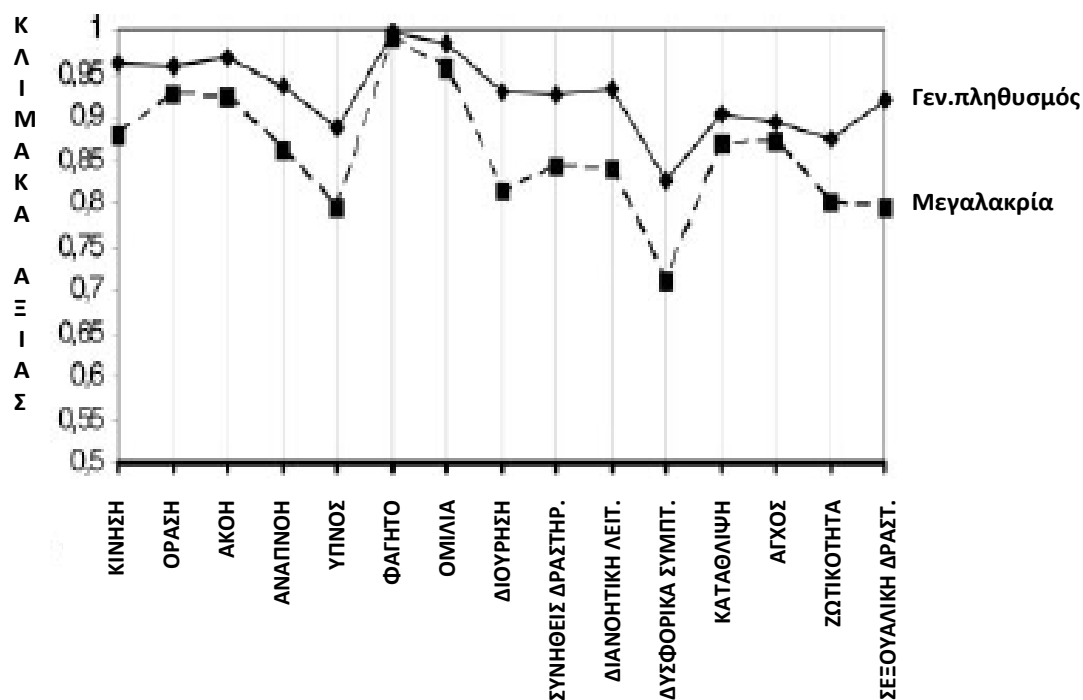
Εικόνα 22. Συγκεντρωτικοί σταθμισμένοι συντελεστές θνησιμότητας (SMRs) σε αντιστοιχία με τα επίπεδα IGF-I (φυσιολογικά ή αυξημένα) κατά την τελευταία μέτρηση (CI 95%) σε μελέτες μεγαλακρίας (Holdaway, 2008)

Δ.2. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (HRQOL)

Δ.2.1. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΗΡQOL

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) επιδεινώνεται στη μεγαλακρία. Με χρήση του ερωτηματολογίου Euro-QoL 5D (EQ-5D) στο Ηνωμένο Βασίλειο, δείχθηκε μειωμένος δείκτης χρησιμότητας (utility index) μεταξύ μεγαλακρικών ασθενών (0,7) και εξομοιωμένων ατόμων του γενικού πληθυσμού (0,81) (Rowles, 2005).

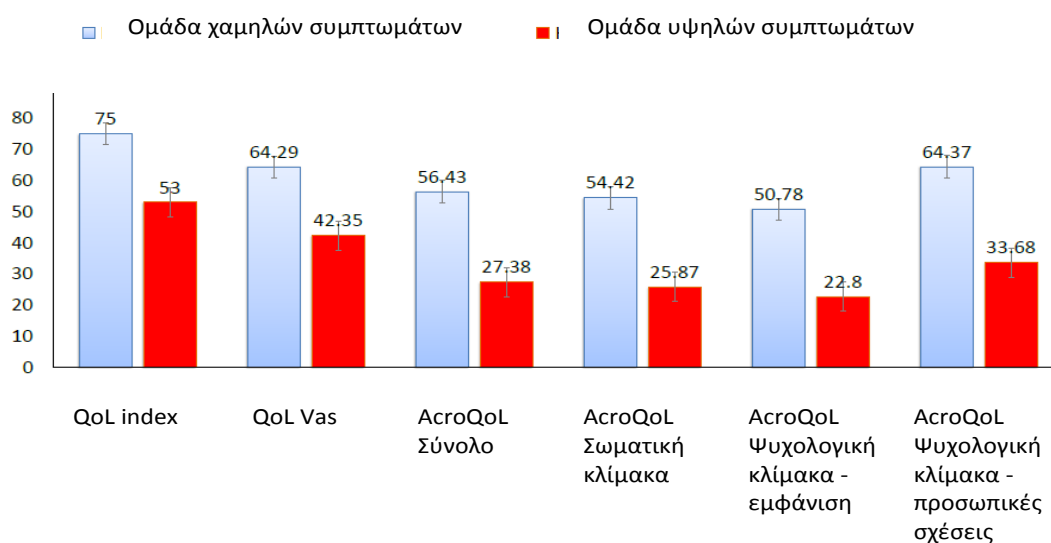
Με χρήση του ερωτηματολογίου HRQoL-15D στην Φινλανδία διαπιστώθηκε ότι οι μεγαλακρικοί ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό υστερούσαν σημαντικά ως προς όλες τις διαστάσεις πλην της λήψης τροφής (Kauppinen-Makelin, 2006) Εικόνα 23.



Εικόνα 23. Βαθμολογίες ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο HRQoL-15D στη μεγαλακρία και στον γενικό πληθυσμό (Kauppinen-Makelin, 2006)

Τα αποτελέσματα εκτίμησης με το ερωτηματολόγιο AcroQoL της HRQoL μεγαλακρικών ασθενών στο Βέλγιο, επιβεβαίωσαν τη σημαντική επιδείνωση της ποιότητα ζωής των ασθενών, ιδιαίτερα σε σχέση με την εμφάνιση, και την αρνητική συσχέτιση μεταξύ βαθμολογίας AcroQoL και εκείνης των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου (T'Sjoen, 2007).

Με συμπλήρωση 3 ερωτηματολογίων HRQoL (QoL index, QoL Vas και AcroQoL) από 106 ασθενείς στις ΗΠΑ οι οποίοι κατατάχθηκαν με βάση τον αριθμό των συμπτωμάτων σε δύο ομάδες (ομάδα χαμηλών συμπτωμάτων με 0-3 συμπτώματα και ομάδα υψηλών συμπτωμάτων με > 4 συμπτώματα), δείχθηκε επιδείνωση της HRQoL με σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες HRQoL ($p < 0,001$), ιδιαίτερα στην ομάδα υψηλών συμπτωμάτων η οποία συμπεριλάμβανε ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο της μεγαλακρίας και οι οποίοι ελάμβαναν δια βίου θεραπεία (Liu, 2015) (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Βαθμολογίες ερωτηματολογίων HRQoL από 106 ασθενείς στις ΗΠΑ καταταχθέντων σε δύο ομάδες (χαμηλών και υψηλών συμπτωμάτων) (Liu, 2015)

Δ.2.2. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΣΤΗΝ HRQOL

Η ποιότητα ζωής ασθενών με μεγαλακρία παραμένει γενικά μειωμένη ακόμα και μετά από μακροχρόνια θεραπεία για τη μείωση της περίσσειας αυξητικής ορμόνης. Σε μελέτη με ασθενείς βιοχημικά ρυθμισμένους κατά το χρόνο της αξιολόγησης

(φυσιολογική GH και IGF-I), δείχθηκε ότι οι μεγαλακρικοί ασθενείς έχουν γενικά την αντίληψη ότι η ευημερία τους παραμένει μειωμένη, αλλά και ότι αισθάνονται περισσότερο κούραση, άγχος και κατάθλιψη σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου (Biermasz, 2005).

Έχει επισημανθεί ότι η διάρκεια της θεραπείας στη μεγαλακρία μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη προβλημάτων παρόμοιων με του συνδρόμου του μετα-τραυματικού στρες (PTSD), όπως περιορισμένη ανάκληση στη μνήμη, αποστασιοποίηση, διαταραχές ύπνου, προβλήματα συγκέντρωσης και κοινωνική απομόνωση (Szcześniak, 2015).

Μετά από χειρουργική θεραπεία, τα ψυχοκοινωνικά συμπτώματα των ασθενών που πάσχουν από μεγαλακρία μπορεί να ποικίλουν: σύνδρομο μετα-τραυματικού στρες (PTSD), θλίψη, θυμός, κούραση, διαταραχές ύπνου, παραμόρφωση εικόνας για το σώμα, σεξουαλικές διαταραχές, κοινωνική απόσυρση, περιορισμένο ενδιαφέρον για τις καθημερινές δραστηριότητες, εξασθένηση βραχυχρόνιας μνήμης, άρνηση της πραγματικότητας της νόσου (Szcześniak, 2015).

Ιδιαίτερα, η ύπαρξη προηγούμενης ακτινοθεραπείας έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με αντίληψη μειωμένης ποιότητας ζωής, αυξημένα επίπεδα άγχους, κατάθλιψης, μείωσης δραστηριότητας και κοινωνικής απομόνωσης (Rowles, 2005, Van der Klaauw, 2008).

Κατά τη θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης η ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα των μεγαλακρικών ασθενών εμφανίζεται ικανοποιητική (Szcześniak, 2015)

Η ανασκόπηση των δεδομένων από μελέτες μητρώων μεγαλακρίας δείχνει ότι περίπου στο ήμισυ των ασθενών δεν επιτυγχάνεται ο έλεγχος της νόσου. Τα οφέλη της ελεγχόμενης σε σύγκριση με τη μη ελεγχόμενη νόσο έχουν καταδειχθεί όσον αφορά στη νοσηρότητα και θνησιμότητα αλλά η επίδραση της ελεγχόμενης ασθένειας στην HRQoL είναι λιγότερο σαφής (Connock 2007, Ben-Shlomo 2011).

Αποτελέσματα από μία μελέτη με 33 μεγαλακρικούς ασθενείς με χρήση του ερωτηματολογίου AcroQoL δείχνουν σημαντικά βελτιωμένη HRQoL στην ελεγχόμενη ή μερικά ελεγχόμενη νόσο σε σύγκριση με τη μη ελεγχόμενη νόσο. Ταυτόχρονα, τα επίπεδα IGF-I είχαν αρνητική συσχέτιση με την HRQoL (Trepp, 2005).

Μία μελέτη με 93 μεγαλακρικούς ασθενείς με το ερωτηματολόγιο AcroQoL διαπίστωσε βελτιωμένη την ψυχολογική υποκλίμακα ψυχολογικής εμφάνισης στους ασθενείς με ρυθμισμένη GH και IGF-I, αλλά δεν βρήκε διαφορά στη συνολική βαθμολογία (Matta, 2008).

Επίσης, σε μία μελέτη με 56 ασθενείς κατά την επαναξιολόγηση μετά 1,5 έτος σε θεραπεία βρέθηκε θετικός συσχετισμός της πτώσης των επιπέδων IGF-I με την συνολική και τις επιμέρους βαθμολογίες αξιολόγησης HRQoL με το ερωτηματολόγιο AcroQoL (Paisley, 2007).

Αντίθετα, δεν βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ της ρυθμισμένης νόσου (φυσιολογικές τιμές GH ή IGF-I) και της HRQoL, όταν συμπληρώθηκαν τόσο το ειδικό ερωτηματολόγιο AcroQoL όσο και τρία γενικά ερωτηματολόγια ποιότητα ζωής σχετιζόμενης με την υγεία (Rowles, 2005). Επίσης, σε μελέτες μητρώων καταγραφής μεγαλακρίας με χρήση του AcroQoL δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην βιοχημικά ενεργό ή μη ενεργό νόσο τόσο στο Βέλγιο (T'Sjoen, 2007) όσο και στην Κίνα (Hua, 2006).

Δ.2.3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΣΤΗΝ HRQoL

Όπως έχει αξιολογηθεί με διαφορετικά ερωτηματολόγια, η μειωμένη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής HRQoL στη μεγαλακρία βρέθηκε ότι συσχετίζεται με τον υψηλό επιπολασμό συννοσηρότητας αρθροπαθειών και συναφών προβλημάτων (Biermasz, 2004).

Σε μία μελέτη με 58 ασθενείς πλήρως ρυθμισμένους βιοχημικά (φυσιολογικά επίπεδα GH και IGF-I) υπό μακρόχρονη θεραπευτική αγωγή (μέση διάρκεια 15 έτη), αξιολογήθηκε με τέσσερα ερωτηματολόγια αξιολόγησης της HRQoL και το ειδικό για την νόσο ερωτηματολόγιο AcroQoL η επίδραση της αρθροπάθειας σε διαφορετικά επίπεδα της ποιότητας ζωής. Τα αποτελέσματα αυτών των ερωτηματολογίων συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα μεθόδου βαθμολόγησης ειδικής για την κλινική οστεοαρθρίτιδα η οποία λαμβάνει υπόψη τις αναφορές των ασθενών ως προς τον πόνο και την ακαμψία στις αρθρώσεις.

Στους μεγαλακρικούς ασθενείς της μελέτης καταγράφηκαν υψηλά ποσοστά (έως 90%) μυοσκελετικού άλγους της σπονδυλικής στήλης, των γονάτων και του ισχίου, το οποίο παρεμπόδιζε την φυσική δραστηριότητα (-27) και είχε αρνητικό αντίκτυπο στη ψυχολογική κατάσταση (-44).

Η κλινική οστεοαρθρίτιδα συσχετίστηκε με μείωση των βαθμολογιών σε όλα τα επίπεδα της ποιότητας ζωής HRQoL των ασθενών (σωματικό, συναισθηματικό, άγχους, κατάθλιψης και κοινωνικό).

Αυτά τα αποτελέσματα τονίζουν τη σημασία της αναγνώρισης των κλινικών εκδηλώσεων της οστεοαρθρίτιδας σε μεγαλακρικούς ασθενείς, παρά τη μακρόχρονη θεραπευτική αγωγή που λαμβάνουν για τον έλεγχο της νόσου, και των συνεπειών στην αξιολόγηση της ποιότητα ζωής HRQoL (Wassenaar, 2010).

Δ.3. ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ

Δ.3.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ

Στην περίπτωση της μεγαλακρίας, η ανάλυση του συνολικού κόστους, ιδωμένου σφαιρικά, θα πρέπει λάβει υπόψη και να αποτιμήσει το σύνολο των παραμέτρων οι οποίες αντιπροσωπεύουν αξία και επηρεάζονται από τη νόσο και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις (Πίνακας 9):

Πίνακας 9. Παράμετροι συνολικού κόστους νόσου μεγαλακρίας
A. Άμεσο κόστος στο σύστημα Υγείας
Καθυστέρηση διάγνωσης Ιατρικό κόστος - παροχή πρωτοβάθμιας, νοσοκομειακής και φαρμακευτικής θεραπείας και κόστος διαγνωστικών εξετάσεων (για την πρωτογενή νόσο και τις συννοσηρότητες)
B. Άμεσο κόστος στον ασθενή
Συμμετοχή στο ιατρικό κόστος πρωτοβάθμιας, νοσοκομειακής και φαρμακευτικής θεραπείας κατά το ποσό που δεν καλύπτεται από την κοινωνική ασφάλιση (για την πρωτογενή νόσο και τις συννοσηρότητες)
Γ. Έμμεσο κόστος στον ασθενή
Απουσία από την εργασία Μείωση παραγωγικότητας στην εργασία (λόγω νόσου, συννοσηροτήτων) Ανεργία σε περίπτωση απώλειας εργασίας λόγω της νόσου Ανεργία λόγω ανικανότητας εργασίας λόγω της νόσου Βοήθεια από τρίτους για συγκεκριμένες εργασίες
Δ. Έμμεσο κόστος στην οικονομία
Απώλεια παραγωγής λόγω της απουσίας από την εργασία και θνησιμότητας Μείωση παραγωγικότητας στην εργασία (λόγω νόσου, συννοσηροτήτων)
E. Αόρατο-ανθρώπινο κόστος στον ασθενή
Νοσηρότητα λόγω της νόσου και των συννοσηροτήτων Θνησιμότητα Βαθμός αναπηρίας Μείωση Ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία (Περιορισμός σωματικής ευεξίας - φυσικής λειτουργικότητας, Περιορισμός ψυχικής ευεξίας - συναισθηματικής υγείας, Περιορισμός κοινωνικής λειτουργικότητας) Μείωση ικανότητας εργασίας Ικανοποίηση /δυσαρέσκεια από την παροχή υπηρεσιών υγείας
ΣΤ. Αόρατο-ανθρώπινο κόστος άμεσου οικογενειακού περιβάλλοντος
Χρόνος παροχής φροντίδας στον ασθενή για αντιμετώπιση των επιπτώσεων της νόσου Συναισθηματικό φορτίο

Επειδή η μεγαλακρία είναι μία σπάνια νόσος, μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι σχετικά μικρή η οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας όπως και η ανάγκη οικονομικής αξιολόγησης των παρεχομένων θεραπευτικών μεθόδων και παρεμβάσεων.

Όμως, επειδή η μεγαλακρία διαρκεί εφ' όρου ζωής των ασθενών, επιφέρει ποικίλες συννοσηρότες, αυξάνει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα και επιδεινώνει τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητας ζωής (HRQoL) των ασθενών, συνδέεται με σημαντικό οικονομικό φορτίο και ανάλογη επιβάρυνση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης.

Επίσης, οι επιμέρους δράσεις για την αντιμετώπιση της μεγαλακρίας εντάσσονται και συντελούν στο άθροισμα της συνολικής ποιότητας, προσφερόμενης αξίας και αποδοτικότητας του όλου συστήματος Υγείας.

Δ.3.2. ΑΜΕΣΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

α) Άμεσο ιατρικό κόστος χωρίς συνυπολογισμό των συννοσηροτήτων

Τα δεδομένα των οικονομικών αναλύσεων δείχνουν ότι η μεγαλακρία επιβαρύνει σημαντικά τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης (Badia 2013).

Στην Ολλανδία ο Biermasz, 2009, υπολόγισε με αλγόριθμο τα κόστη διαφορετικών θεραπευτικών στρατηγικών για τον πλήρη βιοχημικό έλεγχο (φυσιολογικά επίπεδα GH και IGF-1) 100 υποθετικών ασθενών με μεγαλακρία.

Με αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία έλαβε ως δεδομένα το 46ο έτος για τη διάγνωση της μεγαλακρίας, τα 33 έτη για την επιβίωση των ρυθμισμένων ασθενών μετά τη πρώτη θεραπεία ίση με του γενικού πληθυσμού, το 60% για ποσοστό αποτελεσματικότητας της χειρουργικής επέμβασης και των αναλόγων σωματοστατίνης SSA και το 100% για ποσοστό αποτελεσματικότητας του pegvisomant σαν θεραπεία τρίτης γραμμής.

Χωρίς τη σύγκριση με την φθηνότερη στρατηγική με χρήση τρίτης γραμμής συμβατικής ακτινοθεραπείας, λόγω της αυξημένης θνησιμότητας και επιπλοκών όπως υποφυσιακή ανεπάρκεια και σταδιακή μείωση της ποιότητας ζωής HRQoL των ασθενών, δύο στρατηγικές φαίνονται οικονομικότερες εφόρου ζωής των ασθενών: πρώτη γραμμή διασφηνοειδική χειρουργική επέμβαση, δεύτερη SSA και τρίτη pegvisomant (μέσο κόστος €434.000/ασθενή) και πρώτη γραμμή SSA, δεύτερη διασφηνοειδική χειρουργική επέμβαση, τρίτη SSA και τέταρτη pegvisomant (μέσο κόστος €566.000/ασθενή). Το συνολικό δια βίου του ασθενούς ιατρικό κόστος της μεγαλακρίας μειώνεται όσο η χειρουργική επέμβαση εφαρμόζεται νωρίτερα στην θεραπευτική στρατηγική (Biermasz, 2009) (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Εκτιμώμενο άμεσο ιατρικό κόστος για τις πιθανές θεραπευτικές στρατηγικές ανά 100 ασθενείς δια βίου (επιβίωση 33 έτη μετά τη πρώτη θεραπεία) στην Ολλανδία		
	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ I	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ II
ΒΗΜΑΤΑ ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ		
1	1. Χειρουργική επέμβαση	1. SSA
2	2. SSA	2. Χειρουργ επέμβαση
3	3. PGV	3. SSA
4		4. PGV
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΗ ΝΟΣΟ / ΒΗΜΑ		
1	60/100 θεραπευμένοι (Χειρουργική επέμβαση)	60/100 ρυθμισμένοι (SSA)
2	24/40 ρυθμισμένοι (SSA)	24/40 θεραπευμένοι (Χειρουργική επέμβαση)
3	16/16 ρυθμισμένοι (PGV)	10/16 ρυθμισμένοι (SSA)
4	—	6/6 ρυθμισμένοι (PGV)
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ		
Χειρουργ επέμβαση	100	40
SSA	24	70
PGV	16	6
ΑΝΑΛΟΓΟΥΝΤΑ ΚΟΣΤΗ (€)		
Χειρουργ επέμβαση	100 × 12.000	40 × 12.000
SSA	24 × 20.000 × 33 έτη	70 × 20.000 × 33 έτη
PGV	16 × 50.000 × 33 έτη	6 × 50.000 × 33 έτη
ΣΥΝΟΛΟ ΚΟΣΤΟΥΣ 100 ασθενών	43,4 εκατομύρια	56,6 εκατομύρια
ΜΕΣΟ ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΑ ΑΣΘΕΝΗ	434.000	566.000

Στην Ισπανία σε μελέτη με 74 μεγαλακρικούς ασθενείς υπολογίστηκε ότι η φαρμακευτική θεραπεία αντιστοιχεί στο 71% του συνολικού ιατρικού κόστους διαχείρισης της νόσου. Το κόστος της χειρουργικής επέμβασης υπολογίζεται σε 2.500 Ευρώ. Το ετήσιο κόστος της φαρμακευτικής θεραπείας με SSA υπολογίστηκε σε 9.750 Ευρώ. Το μέσο ετήσιο ιατρικό κόστος ανά ασθενή για την αντιμετώπιση της μεγαλακρίας ήταν 9.670 Ευρώ (Roset, 2012).

Στην Ισπανία υπολογίστηκε για ασθενείς με μακροαδένωμα οι οποίοι χειρουργήθηκαν με διασφηνοειδική επέμβαση και έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία επί 4 έτη συνολικό κόστος για τα 4 έτη 38.400 Ευρώ (Luque-Ramirez, 2007) (Πίνακας 11).

Πίνακας 11. Ανάλυση κόστους διαχείρισης μεγαλακρικών ασθενών με μακροαδένωμα οι οποίοι χειρουργήθηκαν διασφηνοειδικά και έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία επί 4 έτη στην Ισπανία	
Είδος θεραπευτικής παρέμβασης	Μέσο κόστος ανά ασθενή (€)
Προεγχειρητική αγωγή	1.602
Προεγχειρητική χρήση SSA	3.273
Προεγχειρητικές ιατρικές επισκέψεις	297
Προεγχειρητικές εξετάσεις	742
Εισαγωγή σε νευροχειρουργική κλινική	8.031
Χειρουργική επέμβαση	373
Νοσηλεία νευροχειρουργικής κλινικής	3.540
Μονάδα εντατικής θεραπείας	5.021
Φαρμακευτική θεραπεία επιπλοκών	200
Φαρμακευτική θεραπεία στην πορεία της νόσου	14.600
Ακτινοθεραπεία	733
Σύνολο 4 ετών	38.412

Στον Καναδά σε μελέτη με 53 μεγαλακρικούς ασθενείς (ποσοστό χρόνου σε μη βιοχημικά ρυθμισμένη κατάσταση 65%) εξετάστηκαν τα ιατρικά κόστη ανά ασθενή. Η μέση ετήσια ιατρική δαπάνη ανά ασθενή ήταν 5.350 Ευρώ (95% CI: 3.850–6.800). Τα χειρουργικά κόστη κυμαίνονταν από 2.800 έως 9.200 Ευρώ ανά ασθενή. Τα φάρμακα αποτελούσαν το υψηλότερο συντελεστή στο συνολικό κόστος (38%).

Η θεραπεία των μικροαδενωμάτων κόστιζε περισσότερο από τη θεραπεία των μακροαδενωμάτων (7.500 έναντι 2.900 Ευρώ ετησίως).

Η ιατρική δαπάνη για θεραπεία της μεγαλακρίας στον Καναδά υπολογίσθηκε σε 10 εκατ Ευρώ ετησίως (95% CI: 7–12 εκατ) (Wilson, 2001).

Με ανάλυση στοιχείων πραγματικού πεδίου από βάση καταγραφής δεδομένων δημόσιου συστήματος υγείας της επαρχίας Quebec στον Καναδά, λαμβάνοντας ως δεδομένο ότι ένα ποσοστό 20% των ασθενών υπεβλήθησαν σε χειρουργική διασφηνοειδική επέμβαση και ένα ποσοστό 19,7% έλαβε φαρμακευτική θεραπεία, υπολογίσθηκε το μέσο ετήσιο ιατρικό κόστος σε 3.500 Ευρώ ανά μεγαλακρικό ασθενή, και για αυτούς που όντως έλαβαν θεραπεία μέσο ετήσιο ιατρικό κόστος 9.300 Ευρώ (Lachaine, 2012).

β) Άμεσο ιατρικό κόστος με συνυπολογισμό των συννοσηροτήτων

Λόγω της διαχείρισης των συννοσηροτήτων, όπως η καρδιοπάθεια, ο διαβήτης, οι αρθροπάθειες και η υπέρταση, το οικονομικό φορτίο της μεγαλακρίας είναι στην πραγματικότητα πολύ υψηλότερο από το άμεσο κόστος βιοχημικού ελεγχου της GH και IGF-I στους μεγαλακρικούς ασθενείς (Knutzen, 2006).

Με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά στην οικονομική επιβάρυνση από τη μεγαλακρία υπολογίζεται ότι ο μέσος όρος των άμεσων ιατρικών δαπανών ανά ασθενή, με συνυπολογισμό των συννοσηροτήτων, κυμαίνεται από 4.000 έως 26.000 ετησίως. Το κόστος ανά μεγαλακρικό ασθενή εφόρου ζωής μπορεί να υπερβαίνει τις 900.000. Βασικοί παράγοντες κόστους είναι τα συνοδά νοσήματα, η επιλογή θεραπευτικής στρατηγικής και η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία (Stephens, 2009).

Στον Καναδά το μέσο ιατρικό κόστος των συννοσηροτήτων στην μεγαλακρία υπολογίζεται σε 1.000 Ευρώ (SD 2.200) (Lachaine, 2012).

Επίσης, στον Καναδά το μέσο ετήσιο ιατρικό κόστος ανά ασθενή μετά το πρώτο έτος οξεία νοσηλείας υπολογίζεται σε 18.500 Ευρώ. Το συνολικό ιατρικό κόστος, με μέση

καθυστέρηση για τη διάγνωση 9,8 έτη και υποθετική επιβίωση μετά τη διάγνωση 25 έτη, υπολογίζεται σε 694.000 Ευρώ (Knutzen, 2006) (Πίνακας 12).

Πίνακας 12. Υπολογιζόμενη ιατρική δαπάνη ανά μεγαλακρικό ασθενή στον Καναδά	
Ανάλυση κόστους	Ποσό σε αντιστοιχία Ευρώ
Ετήσιο κόστος πριν τη διάγνωση	18.500
Συνολικό κόστος πριν τη διάγνωση (μέση διάρκεια νόσου πριν τη διάγνωση 9,8 έτη)	180.600
Κόστος διάγνωσης	8.600
Κόστος οξείας νοσηλείας (χειρουργική επέμβαση)	29.000
Ιατρικό κόστος πρώτου έτους μετά την οξεία νοσηλεία	14.500
Ετήσιο κόστος μετά το πρώτο έτος μετά την οξεία νοσηλεία	18.500
Συνολικό κόστος νόσου (διάρκεια επιβίωσης μετά τη διάγνωση 25 έτη)	694.000

Στις ΗΠΑ με ανάλυση στοιχείων από 2 μεγάλες βάσεις δεδομένων προγραμμάτων υγείας με 2.171 μεγαλακρικούς ασθενείς βρέθηκε ότι οι με συνυπολογισμό των συννοσηρότητων το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή ήταν 22.800 Ευρώ.

Οι συννοσηρότητες υπολογίσθηκε ότι αυξάνουν το συνολικό ετήσιο κόστος κυρίως λόγω της αύξησης του εισαγωγών σε νοσοκομεία.

Υπολογίστηκε ότι η ετήσια αύξηση του κόστους ανά ασθενή από τα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου είναι 7.700 Ευρώ, από μυοσκελετικές επιπλοκές 6.900 Ευρώ, από καρδιαγγειακές επιπλοκές 12.200 Ευρώ, από άπνοια ύπνου 9.600 Ευρώ και από την ανεπάρκεια υποφυσης 6.200 Ευρώ (Broder, 2014).

Επίσης στις ΗΠΑ, με ανάλυση στοιχείων μεγάλης βάσης δεδομένων ιδιωτικής ασφάλισης 18 εκατ ατόμων βρέθηκε τα μεγαλύτερα κόστη που σχετίζονται με την μεγαλακρία αφορούν σε ενδονοσοκομειακές νοσηλείες (μέσος όρος 6.197 Ευρώ) και στα συνταγογραφούμενα φάρμακα (μέσος όρος 5.640 Ευρώ) (Placzek, 2015) (Πίνακας 13).

Πίνακας 13. Μέσο ετήσιο ιατρικό κόστος σχετιζόμενο με τη μεγαλακρία και μέσο ετήσιο συνολικό ιατρικό κόστος ανά μεγαλακρικό ασθενή (N=757) υπολογισμένο από ασφαλιστική βάση δεδομένων στις ΗΠΑ				
	Μέσο ιατρικό κόστος σχετιζόμενο με τη μεγαλακρία (Ευρώ)		Μέσο συνολικό ιατρικό κόστος (Ευρώ)	
	Μέσος όρος	(Τυπική απόκλιση - SD)	Μέσος όρος	(Τυπική απόκλιση - SD)
Εισαγωγή σε νοσοκομείο	6.197	(36.278)	11.883	(54.123)
Εισαγωγή σε εντατική μονάδα	29	(252)	376	(1.358)
Επίσκεψη ιατρού	564	(2.646)	2.044	(4.588)
Επίσκεψη εξωτερικών ιατρείων	2.181	(9.416)	8.937	(17.645)
Συνταγογραφούμενα φάρμακα	5.640	(14.236)	7.145	(13.434)
Σύνολο κόστους ιατρικών πράξεων + φαρμάκων				
	10.005	(18.945)	30.104	(55.882)
Μέρος του κόστους που καλύφθηκε από τους ίδιους τους ασθενείς (out of pocket)				
Κόστος ιατρικών πράξεων + φαρμάκων	634	(1.423)	2.639	(2.672)

Στις ΗΠΑ επίσης, σε έρευνα με 106 μεγαλακρικούς ασθενείς, υπολογίστηκε υψηλό άμεσο ιατρικό κόστος κατά μέσο όρο 10.600 Ευρώ ανά ασθενή ανά έτος, υψηλότερο από το αντίστοιχο για τους καρκινοπαθείς (8.300 Ευρώ).

Η δαπάνη για τους ασθενείς με υψηλό αριθμό συννοσηροτήτων ήταν σημαντικά υψηλότερες ($P < 0.001$). Για παράδειγμα, οι ασθενείς με καρδιαγγειακές ανωμαλίες είχαν πρόσθετο ετήσιο κόστος 17.300 Ευρώ ενώ μεγαλακρικοί ασθενείς με νεόπλασμα του παχέος εντέρου είχαν πρόσθετο ετήσιο κόστος 13.000 Ευρώ (Liu, 2015).

Στην ίδια έρευνα στις ΗΠΑ, υπολογίστηκε η συμμετοχή των ασθενών στο άμεσο ιατρικό κόστος (out of pocket) ότι ανέρχεται κατά μέσο όρο στα 1.650 Ευρώ ανά ασθενή ανά έτος (Liu, 2015).

Το κόστος της φαρμακευτικής θεραπείας υπολογίζεται ότι καταλαμβάνει το μεγαλύτερο ποσοστό του κόστους κατά την πορεία της νόσου πχ στην Ιταλία το 80% (Tasdemir, 2014a), στη Γαλλία το 70% (Tasdemir 2014b) και στη Βραζιλία το 81% (Teich, 2009).

Δ.3.3. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι μη ικανοποιητικά βιοχημικά ρυθμισμένοι ασθενείς (μη φυσιολογικά επίπεδα GH/IGF-1) διατρέχουν τον κίνδυνο αυξημένης νοσηρότητας από πολλά συνοδά νοσήματα όπως και αυξημένης θνησιμότητας (Holdaway 1999, Ben-Shlomo, 2011). Οι οικονομικές πρόσθετες επιπτώσεις αυτών των κινδύνων είναι σημαντικές.

Με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταγράφηκε ότι το συνολικό ιατρικό κόστος (συμπεριλαμβανόμενου του φαρμακευτικού) σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται βιοχημικός έλεγχος της μεγαλακρίας είναι μεγαλύτερο από το κόστος των ρυθμισμένων ασθενών (Stephens, 2009).

Στην Ιταλία σε αναδρομική μελέτη 142 ασθενών υπολογίστηκε το μέσο ιατρικό κόστος για τους ρυθμισμένους ασθενείς σε €7.968/έτος έναντι €12.533/year για τους μη ρυθμισμένους (1,6 φορές υψηλότερο) και η διαφορά αποδώθηκε στη διαχείριση ωρισμένων συνοσηροτήτων με υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης στους μη ρυθμισμένους ασθενείς, όπως ο διαβήτης (17%) και η υπέρταση (44%) (Didoni, 2004).

Σε αναδρομικές έρευνες σε φακέλους ασθενών, στην Ιταλία και στη Γαλλία, καταγράφηκε το μέσο συνολικό ιατρικό κόστος (με εξαίρεση του κόστους από τις συνοσηρότητες αρθρίτιδα και διαβήτη) σε 27.300 και 33.650 Ευρώ ανά ασθενή, αντίστοιχα. Και στις δύο χώρες βρέθηκε ότι το μέσο ιατρικό κόστος για τους ρυθμισμένους ασθενείς ήταν μεγαλύτερο από τους μη ρυθμισμένους ασθενείς κατά 4.000 και 3.000 Ευρώ, αντίστοιχα χωρίς να (Tasdemir, 2014a, Tasdemir, 2014b).

Στην Ισπανία, στη περίοδο παρακολούθησης 4 ετών μετά τη χειρουργική επέμβαση, το κόστος των ρυθμισμένων ασθενών βρέθηκε μεγαλύτερο 7.072 έναντι 9.874 Ευρώ, πιθανόν λόγω του κόστους των SSA (Luque-Ramírez, 2007).

Στη Βραζιλία σε ομάδα ειδικών ενδοκρινολόγων δεν καταγράφηκε ουσιαστική διαφορά στο ετήσιο συνολικό ιατρικό κόστος μεταξύ ρυθμισμένων και μη ρυθμισμένων ασθενών (17.100 έναντι 17.800 Ευρώ, αντίστοιχα).

Όμως, το κόστος για μη ρυθμισμένους ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν φαρμακευτική θεραπεία ήταν 860 Ευρώ. Το μέσο ετήσιο κόστος ανά μεγαλακρικό ασθενή ήταν 12.200 Ευρώ (Teich, 2009).

Δ.3.4. ΕΜΜΕΣΑ ΚΟΣΤΗ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

Στο οικονομικό φορτίο της νόσου (Burden of Disease) εκτός από το άμεσο ιατρικό κόστος πρέπει να συνυπολογιστεί και το έμμεσο κόστος για τον ασθενή, την οικογένειά του και την οικονομία το οποίο προκύπτει από την απώλεια παραγωγής και παραγωγικότητας λόγω της ασθένειας.

Το μέσο ετήσιο κόστος από απώλεια παραγωγής λόγω απουσίας από την εργασία υπολογίστηκε στη Γαλλία και Ιταλία σε 5.149 και 766 Ευρώ ανά ασθενή, αντίστοιχα (Tasdemir, 2014a, Tasdemir, 2014b).

Στις ΗΠΑ, σε έρευνα με 106 μεγαλακρικούς ασθενείς υπολογίστηκε το σύνολο του έμμεσου κόστους που αφορά σε κόστος απουσίας από την εργασία, απώλειας της θέσης εργασίας, ανεργίας λόγω ανικανότητας και αδυναμίας εκτέλεσης οικιακών εργασιών.

Υπολογίστηκε υψηλό ετήσιο έμμεσο κόστος κατά μέσο όρο 23.100 Ευρώ ανά ασθενή ανά έτος, τρεις φορές υψηλότερο από το αντίστοιχο κόστος για τους καρκινοπαθείς (2.800 Ευρώ). Το κόστος για τους ασθενείς με υψηλό αριθμό ήταν σημαντικά υψηλότερο από ότι για εκείνους με μικρότερο αριθμό συννοσηροτήτων (33.500 έναντι 6.600 Ευρώ) ($P < 0.001$).

Επίσης, εκτιμήθηκε η οικονομική επιβάρυνση για τα μέλη οικογενειών με μεγαλακρικούς ασθενείς. Η μέση ετήσια απώλεια εισοδήματος λόγω απουσίας από την εργασία για παροχή φροντίδας στον ασθενή υπολογίσθηκε σε 472 Ευρώ. Το κόστος για τα μέλη οικογενειών με ασθενείς με υψηλό αριθμό συννοσηροτήτων ήταν σημαντικά υψηλότερο από ότι σε εκείνους με μικρότερο αριθμό (600 έναντι 100 Ευρώ) ($P < 0.001$) (Liu, 2015).

Δ.3.5. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

Στην αξιολόγηση τεχνολογίας υγείας (HTA) τα οφέλη των θεραπειών για την υγεία των ασθενών και την ποιότητα της ζωής τους αποτελούν κομβικό κριτήριο για την αξιολόγηση και σύγκριση των θεραπευτικών επιλογών.

Στην περίπτωση των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών για τη μεγαλακρία δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς οι παράμετροι οικονομικής αποδοτικότητας, σχέση κόστους ως προς την αποτελεσματικότητα (cost-effectiveness) εκφρασμένης σε κόστος ανά Κερδισμένα Έτη Ζωής (LYG) και σχέση κόστους ως προς τη χρησιμότητα (cost-utility) εκφρασμένης σε κόστος ανά Ποιοτικά Σταθμισμένα Έτη Ζωής (QALY), αν και αυτές αποτελούν σημαντικό παράγοντα στις αποφάσεις για τη διαχείριση των νοσημάτων (Ben Sholmo, 2011).

Στον Καναδά, με μέσο ετήσιο κόστος φαρμακευτικής θεραπείας της μεγαλακρίας 5.700 Ευρώ και λαμβάνοντας υπόψη τη μείωση της θνησιμότητας, η σχέση κόστους ως προς την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας μετά από χειρουργική διασφηνοειδική επέμβαση υπολογίσθηκε σε 20.300 και 23.700 Ευρώ ανά κερδισμένο έτος ζωής, για την περίπτωση των μικροαδενωμάτων και μακροαδενωμάτων, αντίστοιχα (Wilson, 1999). Με αυτή τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας η φαρμακευτική αντιμετώπιση της μεγαλακρίας κρίθηκε οικονομικά αποδοτική σε επιμένουσα νόσο μετά το χειρουργείο.

Αντίθετα, με ετήσιο κόστος θεραπείας 40.900 Ευρώ στο Ηνωμένο Βασίλειο και υπολογίζοντας μείωση της θνησιμότητας και υποθετική βελτίωση στην HRQoL, η θεραπεία με regvisomant δεν κρίθηκε οικονομικά αποδοτική, καθότι εμφάνισε ICER 287.200 Ευρώ/LYG και ICUR 109.700 Ευρώ/QALY για μία περίοδο 20 ετών (Moore, 2009). Παρόμοια αποτελέσματα υπολογίσθηκαν για το regvisomant στη Βραζιλία (ICER 280.000 Ευρώ/LYG και ICUR 81.700 Ευρώ/QALY) (Fujii, 2012).

Για τα ανάλογα σωματοστατίνης SSA, με ετήσιο κόστος θεραπείας 15.600 Ευρώ, σταθμισμένους συντελεστές θνησιμότητας για διαφορετικά επίπεδα GH από τη βιβλιογραφία (γενικός πληθυσμός: 1,00, μεγαλακρικοί ασθενείς GH<2.5μg/l: 1.1, GH 2.5-10μg/l: 1.41, GH >10μg/l: 2.12), και υποθετική βελτίωση στην HRQoL ανάλογα με τα επίπεδα GH (γενικός πληθυσμός: 1,00, μεγαλακρικοί ασθενείς GH<2.5μg/l: 0.95, GH 2.5-10μg/l: 0.80, GH >10μg/l 0.70), υπολογίσθηκε ICER 20.565.000 Ευρώ/LYG και ICUR 109.700 Ευρώ/QALY (Moore, 2002).

Δ.3.6. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ SSA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ

Η δαπάνη για φαρμακευτική θεραπεία, ιδίως με SSA, αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της θεραπευτικής δαπάνης για τη μεγαλακρία. Παρατίθενται ενδεικτικά τα μέσα ετήσια κόστη θεραπείας με ανάλογα σωματοστατίνης SSA ανά μεγαλακρικό ασθενή σε διάφορες χώρες (Πίνακας 14).

Πίνακας 14. Ετήσια κόστη θεραπείας με ανάλογα σωματοστατίνης SSA ανά μεγαλακρικό ασθενή σε διάφορες χώρες (ποσά σε Ευρώ)			
Χώρα - Μελέτη	Lanreotide	Octreotide	Παρατηρήσεις
Ισπανία – Brosa, 2011	11.860	12.160	Περιλαμβάνεται κόστος χορήγησης
Ην Βασίλειο – Moore, 2002	12.640	15.640	
Μεξικό - Salinas 2009			Μέσο κόστος 22.750
Κίνα – He, 2014	9.900	11.270	
Βραζιλία – Valentim, 2008b	15.330	9.060	

Η παγκόσμια φαρμακευτική δαπάνη για φαρμακευτική θεραπεία στη μεγαλακρία (μακράς δράσης ανάλογα σωματοστατίνης μηνιαίας χορήγησης (SSA) – lanreotide, octreotide - και pegvisomant) ανέρχονταν το 2012 σε 450 εκατ Ευρώ και είχε ανοδική τάση πιθανόν λόγω βελτιωμένης διάγνωσης της μεγαλακρίας και μεγαλύτερου βαθμού χρήση της φαρμακευτικής προσέγγισης (IMS, 2012).

Η οικονομική αξιολόγηση στα πλαίσια της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (Health Technology Assessment - HTA) με σκοπό τη μείωση της δαπάνης έχει διερευνήσει ωρισμένες στρατηγικές που αφορούν επιλογές στη θεραπευτική κλινική πρακτική και στη διαχείριση των υγειονομικών πόρων.

Οι στρατηγικές έχουν μελετηθεί ως προς τη μείωση της επίπτωσης στον προϋπολογισμό (budget impact) των συστημάτων Υγείας, όπως και ως προς τη βελτίωση της οικονομικής αποδοτικότητας της θεραπείας με SSA με μείωση του κόστους (cost-minimisation), μείωση του βαθμού χρήσης των υγειονομικών πόρων, και αύξηση αξίας από ποιοτικά χαρακτηριστικά που ωφελούν τους ασθενείς και το νοσηλευτικό προσωπικό των υγειονομικών υπηρεσιών.

Οι στρατηγικές αυτές αναλύονται στη συνέχεια.

α) Προεγχειρητική χρήση αναλόγων σωματοστατίνης

Η στρατηγική της προεγχειρητικής χρήσης (preoperative use) των αναλόγων σωματοστατίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μερικούς μήνες πριν την εγχείρηση βασίζεται στη παρατήρηση ότι η προεγχειρητική χορήγηση SSA μπορεί να οδηγήσει σε συρρίκνωση του όγκου (παρατηρήθηκε σε 56-75% των ασθενών που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία με SSA), αλλά και σε προεγχειρητική βελτίωση ή αναστολή καρδιακών, αγγειακών, και σχετιζόμενων με τον ύπνο επιπλοκών σε πολλούς ασθενείς (Colaο, 2011).

Η φαρμακευτική θεραπεία με SSA τείνει να εγκαθιδρυθεί σαν θεραπεία πρώτης γραμμής πριν από την χειρουργική επέμβαση όπως καταγράφηκε κατά την

τελευταία δεκαετία σε μητρώο μεγαλακρίας στην Ισπανία (Sesmiolo, 2013). Αν και η μελέτη αυτή δεν έδειξε διαφορά στα ποσοστά επιτυχίας της χειρουργικής θεραπείας (στο 38 % την τελευταία δεκαετία) που να οφείλονταν στην προεγχειρητική χορήγηση SSA (Sesmiolo, 2013), προτείνεται η προεγχειρητική θεραπεία με SSA ειδικά σε ασθενείς με μακροαδενώματα στα κέντρα που δεν παρουσιάζουν τα βέλτιστα χειρουργικά αποτελέσματα (Margusino-Framiñán, 2015). Πράγματι, σε 3 προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονική θεραπεία μελέτες, η προεγχειρητική θεραπεία με SSA μεγαλακρικών ασθενών με μακροαδενώματα έδειξε σημαντική βελτίωση των χειρουργικών αποτελεσμάτων από 18,2% σε ασθενείς χωρίς προεγχειρητική θεραπεία σε 44,4% σε ασθενείς με προεγχειρητική θεραπεία (Margusino-Framiñán, 2015).

Η φαρμακοοικονομική ανάλυση στα πλαίσια της Αξιολόγησης Τεχνολογίας Υγείας για την προεγχειρητική θεραπεία με SSA έδειξε στην περίπτωση των ασθενών με μακροαδενώματα ότι είναι υψηλά αποδοτική όσον αφορά τη σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness), εφόρου ζωής των ασθενών.

Ο Οριακός Δείκτης Κόστους Αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio – ICER) ανά ασθενή είναι αμέσως μετά την εγχείρηση €17.548 και για τα χρόνια μετά την εγχείρηση παραμένει μειωμένος σε πολύ χαμηλά επίπεδα (αρνητικό πρόσημο από το δεύτερο έτος) μετρούμενος στη πρώτη δεκαετία και στην τέταρτη δεκαετία μετά την επέμβαση στο €-9.973 και στο €-3.663 ανά ασθενή ανά έτος, αντίστοιχα (Margusino-Framiñán, 2015).

Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στην αποδοτικότητα της προεγχειρητικής θεραπείας με SSA εξήχθησαν με αναδρομική ανάλυση των περιστατικών 168 μεγαλακρικών ασθενών με μακροαδενώματα. Σε αυτή την μελέτη επιβεβαιώθηκε η σημαντική αύξηση της συνολικής αποτελεσματικότητας της χειρουργικής επέμβασης, ως προς τον βιοχημικό έλεγχο αλλά και το υψηλότερο προσδόκιμο ζωής, και φαρμακοοικονομικά η βελτίωση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας (Duan, 2015).

β) Επέκταση του μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων στη χορήγηση αναλόγου σωματοστατίνης (extended duration)

Σε μεγαλακρικούς ασθενείς οι οποίοι ελέγχονται με την υψηλότερη δόση lanreotide 120mg μπορεί να εφαρμοστεί παρατεταμένο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων, με αποτέλεσμα την μείωση των δαπανών του φαρμάκου και της χορήγησης (Ronchi, 2007). Αυτή η στρατηγική μπορεί να υιοθετηθεί σε ασθενείς των οποίων οι βιοχημικές παράμετροι της νόσου είναι καλά ελεγχόμενες, με παράταση του χρονικού διαστήματος μεταξύ των δόσεων από 4 σε 6-8 εβδομάδες, χωρίς απώλεια της αποτελεσματικότητας. Η τροποποίηση αυτή στο τρόπο χορήγησης έχει εγκριθεί διεθνώς από τους Οργανισμούς Φαρμάκων.

Με την αραιότερη χορήγηση των ενέσεων επιτυγχάνεται η μείωση του κόστους της θεραπείας, αλλά και ταυτόχρονα βελτιώνεται η άνεση του ασθενούς (Abrams, 2007). Σε πολυκεντρική μελέτη στη Γερμανία, δείχθηκε ότι στους ασθενείς όπου είναι δυνατή η επέκταση του μεσοδιαστήματος των δόσεων από 4 σε 6-8 εβδομάδες, παραμένει ισοδύναμη η αποτελεσματικότητα. Επίσης, καταγράφηκε η αντίληψη των ασθενών και δείχθηκε ότι όσο μεγαλύτερο είναι το μεσοδιάστημα τόσο υψηλότερα βρίσκεται στην προτίμηση των ασθενών (Schorohl, 2011).

Στην Πολωνία, σε πολυκεντρική προοπτική μελέτη σε συνθήκες πραγματικού πεδίου (real world) βρέθηκε ότι στη διάρκεια δύο ετών ένα ποσοστό (48%) των ασθενών με μεγαλακρία μπορούσε να παραμένει βιοχημικά ρυθμισμένο κατά την επέκταση του μεσοδιαστήματος χορήγησης πέραν των 4 εβδομάδων (Orlewska, 2015).

Η ανάλυση των στοιχείων δείχνει ότι με αυτή τη στρατηγική αύξησης του μεσοδιαστήματος των δόσεων μπορεί να εξοικονομηθεί το 15% της φαρμακευτικής δαπάνης για θεραπεία με SSA της μεγαλακρίας στην Πολωνία (Πίνακας 15).

Πίνακας 15. Μελέτη μείωσης φαρμακευτικής δαπάνης για θεραπεία με SSA της μεγαλακρίας στην Πολωνία με αύξηση του μεσοδιαστήματος των δόσεων					
Μεσοδιάστημα χορήγησης (εβδομάδες)	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό	Ετήσιο κόστος / ασθενή (Ευρώ)	Μείωση δαπάνης (Ευρώ)	Ποσοστό μείωσης δαπάνης
4	69	52%	12.305	0	0%
5	28	21%	9.844	68910	20%
6	19	14%	8.204	77934	33%
7	7	5%	7.032	36916	43%
8	9	7%	6.153	55374	50%
Σύνολο	132	100%		239.136	15%

Παρόμοιο αποτέλεσμα με εξοικονόμηση 16% από αύξηση του μεσοδιαστήματος των δόσεων (μέση εξοικονόμηση ανά μεγαλακρικό ασθενή 2,019€ /έτος) εξήχθηκε με ανάλυση μοντέλου δεδομένων στην Ισπανία (Brosa, 2011).

γ) Μείωση κόστους από τον βαθμό χρήσης των υγειονομικών πόρων

Αυτοχορήγηση αναλόγου σωματοστατίνης (self-administration)

Η θεραπεία της μεγαλακρίας με ανάλογο σωματοστατίνης συνιστά οικονομικό φορτίο για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, διότι τη χορήγηση των ενέσεων δια βίου στους ασθενείς γίνεται από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας (γιατρούς, νοσηλευτές ή φαρμακοποιούς). Για παράδειγμα στην Πολωνία, οι ενέσεις χορηγούνται σε ποσοστό 84% από επαγγελματίες της υγείας στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων (Orlewska, 2015).

Η χορήγηση lanreotide με προγεμισμένη έτοιμη προς χρήση συσκευή, χωρίς διαδικασία ανασύστασης, επιτρέπει την δυνατότητα αυτοχορήγησης της ένεσης από τους ίδιους τους μεγαλακρικούς ασθενείς (Marty, 2012). Η τροποποίηση αυτή στο τρόπο χορήγησης έχει εγκριθεί διεθνώς από τους Οργανισμούς Φαρμάκων.

Η αυτοχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επισκέψεων στο νοσοκομείο, σε εξοικονόμηση νοσηλευτικού χρόνου και των συνδεόμενων δαπανών, χωρίς να επηρεάζεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Bevan, 2007). Η διαδικασία

αυτοχορήγησης φαίνεται να είναι βολική για τον ασθενή και να αυξάνει την ποιότητα στη χορήγηση. Τα ευρήματα έρευνας σε ασθενείς έδειξαν ότι η αυτοχορήγηση αξιολογείται ως θετική εμπειρία, προσδίδει ανεξαρτησία από το σχεδιασμό και πραγματοποίηση επίσκεψης στο γιατρό και προκαλεί λιγότερο πόνο στο σημείο της ένεσης με τον αυτοκαθορισμό αργού ρυθμού έγχυσης (Brahe-Hoei, 2015).

Εξοικονόμηση χρόνου νοσηλευτικού προσωπικού

Η χορήγηση lanreotide με προγεμισμένη έτοιμη προς χρήση συσκευή, χωρίς διαδικασία ανασύστασης, επιτρέπει την δυνατότητα εξοικονόμησης νοσηλευτικού χρόνου και των συνδεόμενων δαπανών. Στην Πολωνία, σε φαρμακοοικονομική μελέτη εξετάστηκε η διαφορά στο κόστος λόγω της διαδικασίας ανασύστασης, και βρέθηκε εξοικονόμηση 5 Ευρώ ανά ένεση (Orlewska, 2010).

Η βελτιστοποίηση στη διαχείριση του κόστους και της αποδοτικότητας της θεραπείας της μεγαλακρίας με SSA και η προστιθέμενη αξία στην εργασία των επαγγελματιών υγείας με τη χρήση ένεσης με προγεμισμένη έτοιμη προς χρήση συσκευή, χωρίς διαδικασία ανασύστασης, διερευνήθηκε σε μελέτη με επαγγελματίες υγείας στην Γαλλία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο και ΗΠΑ. Η αξία χαρακτηριστικών όπως η ευκολία στην ένεση, η γρήγορη διαδικασία (προετοιμασία και ένεση) και η αποφυγή απόφραξης, βαθμολογήθηκαν υψηλά.

Η εξοικονόμηση χρόνου για την παρασκευή της ένεσης μετρήθηκε σε 4,4' λεπτά κατά μέσο όρο (Adelman, 2012).

δ) Μείωση σπατάλης φαρμάκου από συμβάντα απόφραξης (clogging)

Με τη χορήγηση lanreotide με προγεμισμένη έτοιμη προς χρήση συσκευή αποφεύγεται η διαδικασία ανασύστασης και εξαλείφονται τα συμβάντα απόφραξης με αποτέλεσμα την μείωση της σπατάλης και της επίπτωσής της στη θεραπευτική δαπάνη (Marty, 2012).

Σε μελέτη η οποία περιελάμβανε 27 νοσηλευτές στη Γαλλία, τη Γερμανία, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ υπολογίσθηκε ότι η προγεμισμένη έτοιμη προς χρήση συσκευή μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων για τα νοσοκομεία και τους φορείς υγειονομικής περίθαλψης. Για τις τρεις Ευρωπαϊκές χώρες, η ετήσια εξοικονόμηση μπορεί να ανέρχεται σε 724 ευρώ ανά ασθενή ανά έτος (Roze, 2011).

ε) Συνδυαστική ανάλυση στρατηγικών θεραπείας με SSA για μείωση κόστους και επίπτωσης στον προϋπολογισμό της Κοινωνικής Ασφάλισης στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα, στα πλαίσια οικονομικής αξιολόγησης HTA της χορήγησης SSA και της διαχείρισης μεγαλακρικών ασθενών υπό χρόνια θεραπεία, διεξήχθη μελέτη εκτίμησης της οικονομικής αποδοτικότητας (cost-minimisation) και της επίπτωσης στον προϋπολογισμό υγείας (budget impact) των στρατηγικών μείωσης του κόστους θεραπείας με SSA, όπου συμμετείχαμε υπό την εποπτεία της Αν. Καθ. Μ. Γείτονα της Σχολής Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Χρησιμοποιήθηκαν φαρμακοοικονομικά μοντέλα για τη μεγαλακρία ανεπτυγμένα σε πρόγραμμα Excel.

Δεδομένου ότι υπάρχει έλλειψη Ελληνικών δεδομένων για τη μεγαλακρία, αναζητήθηκε και αξιοποιήθηκε η γνώμη, γνώση και εμπειρία 11 ειδικών ιατρών ενδοκρινολόγων από μεγάλα Ελληνικά Νοσοκομεία (Πανεπιστημιακά και ΕΣΥ), με σκοπό την πιστοποίηση/ επιβεβαίωση και κάλυψη των βιβλιογραφικών κενών και συλλογή δεδομένων που αφορούν στη νόσο της μεγαλακρίας και τη θεραπευτική αντιμετώπισή της στην Ελλάδα.

Οι ειδικοί σε οργανωμένο συμβούλιο γνώμης (expert panel) κάλυψαν τις ερωτήσεις ειδικά διαμορφωμένου ερωτηματολογίου με τη μέθοδο της τεχνικής Delphi, η οποία έχει ως σκοπό τη σύγκλιση απόψεων, συντελώντας στη παραγωγή δεδομένων για τη μεγαλακρία και τη χρήση πόρων για τη διαχείρισή της στην Ελλάδα.

Στα μοντέλα εισήχθησαν δεδομένα που αφορούν στη χρήση και τα άμεσα ιατρικά κόστη για τη χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας SSA από την πλευρά της

Κοινωνικής Ασφάλισης. Ειδικά εισήχθησαν κόστη κτήσης φαρμάκων, περιεκτικότητες φαρμάκων και ποσοστά χρήσης, διάρκεια μεσοδιαστημάτων δόσεων, κατανομή ασθενών ανά περιβάλλον χορήγησης, ποσοστό αυτοχορήγησης, κόστη που προκύπτουν από σπατάλη προϊόντος λόγω συμβάντων απόφραξης, κόστη διαγνωστικών και απεικονιστικών εξετάσεων και κόστη που σχετίζονται με τη χρήση ανθρώπινων πόρων και συγκεκριμένα ο χρόνος του νοσηλευτικού προσωπικού που δαπανάται για τη διαδικασία προετοιμασίας - ανασύστασης και χορήγησης των SSA.

Τα αποτελέσματα της αν οικονομικής αποδοτικότητας (cost-minimisation) έδειξαν ότι η χρήση lanreotide με προγεμισμένη έτοιμη προς χρήση συσκευή μειώνει το συνολικό κόστος της θεραπείας στην μεγαλακρία κατά € 29.896 ανά ασθενή κατά τη χρονική περίοδο επιβίωσης 30 ετών, με το 93% της εξοικονόμησης να αποδίδεται στο μειωμένο κόστος κτήσης και χορήγησης του φαρμάκου (Kousoulakou, 2014) (Πίνακας 16).

Πίνακας 16. Εκτίμηση οικονομικής αποδοτικότητας (cost-minimisation) Θεραπείας με SSA στην Ελλάδα				
Τύπος κόστους	lanreotide	octreotide	Διαφορά	Εξοικονόμηση %
Κτήση φαρμάκου	165,73 €	193,66 €	-27,94 €	14%
Χρήση υγειονομικών πόρων	12 €	36 €	-25 €	68%
Σπατάλη λόγω συμβάντων απόφραξης	0 €	1,94 €	-1,94 €	100%
Συνολικό κόστος	165,74 €	195,64 €	-29,90 €	

Τα αποτελέσματα της εκτίμησης επίπτωσης στον προϋπολογισμό υγείας (budget impact) έδειξαν ότι το συνολικό κόστος της διαχείρισης μεγαλακρίας στην Ελλάδα (συμπεριλαμβανομένου του κόστους διαγνωστικών και απεικονιστικών εξετάσεων) για χρονικό ορίζοντα 5 ετών υπολογίζεται σε € 22,9 εκατ. με ποσοστό χρήσης lanreotide στο σύνολο SSA 30% όπως εκτιμάται στην παρούσα κατάσταση.

Εάν το ποσοστό χρήσης lanreotide αυξηθεί σε 60% (εναλλακτικό σενάριο), το συνολικό κόστος θα μπορούσε να μειωθεί κατά 781.604 € (3%), με συνολική δαπάνη σε όλη την 5ετή περίοδο € 22,2 εκατ. (Kousoulakou, 2014) (Πίνακας 17).

Πίνακας 17. Εκτίμηση επίπτωσης στον προϋπολογισμό υγείας (budget impact) με μεταβολή ποσοστού χρήσης εντός φαρμακευτικής θεραπείας SSA στην Ελλάδα			
	Παρούσα κατάσταση	Εναλλακτικό σενάριο	Διαφορά
Κόστος κτήσης φαρμάκων	22,287,714 €	21,555,580 €	-732,135 €
Κόστος χρήσης υγειονομικών πόρων	3,92 €	3,27 €	-646 €
Σπατάλη λόγω συμβάντων απόφραξης	193,83 €	145,00 €	-48,823 €
Κόστος διαγνωστικών και απεικονιστικών εξετάσεων	456,23 €	456,23 €	0,00 €
Συνολικό κόστος	22,941,690 €	22,160,086 €	-781,604 €

Δ.3.7. ΡΟΛΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ (ΗΤΑ) ΣΤΗ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

Η διαθεσιμότητα ενός εργαλείου για να βοηθήσει τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, τους φορείς χάραξης υγειονομικής πολιτικής αλλά και τους ασθενείς στον προσδιορισμό των επιδράσεων και του ελέγχου της νόσου σε επίπεδο κλινικό, επίπεδο HRQoL, και επίπεδο οικονομικών αποτελεσμάτων είναι απαραίτητη (Ben-Shlomo, 2011).

Παρατίθεται συγκεντρωτικός πίνακας αποτύπωσης των κλινικών, HRQoL, και οικονομικών επιπτώσεων της μεγαλακρικής νόσου και των διαθέσιμων θεραπευτικών παρεμβάσεων, σε συνδυασμό με τον ρόλο της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (ΗΤΑ) (Πίνακας 18).

Πίνακας 18. Αποτύπωση των κλινικών, HRQoL και οικονομικών επιπτώσεων της μεγαλακρικής νόσου και των θεραπευτικών παρεμβάσεων και του ρόλου της Αξιολόγησης της Τεχνολογίας Υγείας (ΗΤΑ)							
	ΦΑΣΗ	ΣΥΝΘΗΚΕΣ / ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ	ΧΡΟΝΙΚΟΣ ΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ	ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΑΞΙΑΣ	ΠΑΡΑ ΜΕΤΡΟΙ ΚΟΣΤΟΥΣ	ΗΤΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
Π Ο Ρ Ε Ι Α Ν Ο Σ Υ	ΠΡΙΝ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	Καθυστέρηση διάγνωσης	-Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	-Θνησιμότητα -Νοσηρότητα / Συννοσηρότητες -HRQoL	-Σύστημα Υγείας -Ασθενής -Οικονομία -Οικογένεια	-Άμεσο -Έμμεσο -Αόρατο	-Οικονομική Αξιολόγηση Συνθηκών / Επιπτώσεων / Θεραπευτικών Επιλογών
	ΔΙΑΓΝΩΣΗ	-Μικροαδένωμα -Μακροαδένωμα			-Σύστημα Υγείας -Ασθενής	-Άμεσο -Έμμεσο	
		Προχειρουργική χρήση SSA	-Αποτελεσματικότητα -Ασφάλεια -Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	-Θνησιμότητα -Νοσηρότητα / Συννοσηρότητες -HRQoL	-Σύστημα Υγείας -Ασθενής	-Άμεσο -Έμμεσο -Αόρατο	-Προτεραιοποίηση -Υπόδειξη Επιλογών
	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	-Χειρουργική επέμβαση -Ακτινοθεραπεία -Φαρμακευτική θεραπεία	-Αποτελεσματικότητα -Ασφάλεια -Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	-Θνησιμότητα -Νοσηρότητα / Συννοσηρότητες -HRQoL	-Σύστημα Υγείας -Ασθενής -Οικονομία -Οικογένεια	-Άμεσο -Έμμεσο -Αόρατο	Προεξάρχει η προοπτική του συστήματος Υγείας
	ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ / ΤΡΙΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	-Φαρμακευτική θεραπεία -Άλλη θεραπεία	-Αποτελεσματικότητα -Ασφάλεια -Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	-Θνησιμότητα -Νοσηρότητα / Συννοσηρότητες -HRQoL	-Σύστημα Υγείας -Ασθενής -Οικονομία -Οικογένεια	-Άμεσο -Έμμεσο -Αόρατο	

Στην Ελλάδα, χρειάζεται να διεξαχθούν μελέτες ως προς την οικονομική αξιολόγηση των κλινικών, HRQoL και κοστολογικών δεδομένων της μεγαλακρικής νόσου και των θεραπειών. Με την ενσωμάτωση των αποτελεσμάτων, η χρήση ενός εργαλείου σύνθεσης, θα βοηθήσει τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και τους φορείς

χάραξης υγειονομικής πολιτικής ώστε να είναι σε θέση να αξιολογήσουν τις θεραπευτικές επιλογές και να καθορίσουν την αποτελεσματικότερη και αποδοτικότερη στρατηγική θεραπείας.

E. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι κλινικές μελέτες στη μεγαλακρία δείχνουν βελτίωση με τη θεραπεία στα σημεία και συμπτώματα της νόσου η οποία συμπίπτει με τη βιοχημική βελτίωση δηλαδή τη μείωση των επιπέδων της GH και του IGF-I.

Φυσιολογικά επίπεδα GH με τις τρέχουσες θεραπείες επιτυγχάνονται περίπου στο 50% των ασθενών και υπάρχει ουσιαστική επιβάρυνση στους μη ρυθμισμένους ασθενείς οι οποίοι υφίστανται σημαντικά αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Holdaway, 1999).

Οι μεγαλακρικοί ασθενείς και οι οικογένειές τους δεν είναι σε θέση να αναγνωρίσουν τις βραδέως εξελισσόμενες αλλαγές στα χαρακτηριστικά του προσώπου και των άκρων. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα συμπτώματα της μεγαλακρίας είναι ποικίλα και καλύπτουν ένα φάσμα ιατρικών ειδικοτήτων, ένας ασθενής ο οποίος παρουσιάζεται στο γιατρό του με ένα κυρίαρχο σύμπτωμα είναι πολύ πιθανό να λαμβάνει θεραπεία μόνο για αυτό, ή να παραπεμφθεί σε ειδικό μόνο για αυτή την κατάσταση.

Η πρώιμη αξιολόγηση των εκδηλώσεων της μεγαλακρίας από τους οικογενειακούς γιατρούς είναι εξαιρετικά δύσκολη και η διάγνωση γίνεται όψιμα όταν έχουν συντελεστεί οι βλαβερές επιπτώσεις της νόσου (αύξηση νοσηρότητας, μείωση προσδόκιμου επιβίωσης περίπου κατά 10 έτη).

Με αυτή τη διαδικασία, η καθυστέρηση στη διάγνωση επιφέρει επιδείνωση των συννοσηροτήτων και έχει επίπτωση στη θνησιμότητα. Μία σημαντική επίπτωση αφορά στις αρθροπάθειες και την λειτουργική ανικανότητα που επιφέρουν, οι οποίες μπορούν να αντιμετωπιστούν και αντιστραφούν μόνο στο αρχικό στάδιο της νόσου και όχι όταν η νόσος έχει προχωρήσει για ωρισμένα έτη. Το ίδιο ισχύει και για την υπέρταση (Colao, 2004).

Δεν έχουν αποσαφηνιστεί οι επιπτώσεις του ελέγχου της νόσου στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL).

Διάφορες υποθέσεις μπορούν να εξηγήσουν γιατί δεν είναι εμφανής ένας συσχετισμός μεταξύ της ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία και του ελέγχου της νόσου με ομαλοποίηση σε φυσιολογικό επίπεδο των GH και IGF-I.

Πρώτον, τόσο το εξειδικευμένο ερωτηματολόγιο AcroQoL όσο και τα γενικά ερωτηματολόγια μπορεί να μην είναι αρκετά ευαίσθητα για την ανίχνευση διαφορών μεταξύ ελεγχόμενων και μη ασθενών ως προς την HRQoL. Αυτή η μη δυνατότητα αξιολόγησης αλλαγών είναι περισσότερο πιθανό να συμβαίνει σε επίπεδο ήπιας δραστηριότητας της νόσου.

Δεύτερον, οι ασθενείς με μεγαλακρία μπορεί να συνεχίζουν να έχουν τις αισθητικές και ορθοπεδικές παραμορφώσεις που απέκτησαν λόγω της χρονικής υστέρησης που παρουσιάζει η διάγνωση από την έναρξη της θεραπείας, οι οποίες σε πολλές περιπτώσεις δεν αντιστρέφονται με τη θεραπεία. Η επίδραση αυτών των παραμορφώσεων στην HRQoL μπορεί να παραμένει.

Τρίτον, η επίδραση των συννοσηροτήτων της μεγαλακρίας στη HRQoL μπορεί να μην αναστέλλεται. Για παράδειγμα, η σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και λειτουργικής ανικανότητας στην μεγαλακρία είναι αρθροπάθεια, η οποία μπορεί να αντιστραφεί σε ένα αρχικό στάδιο, αλλά όχι αν η ασθένεια έχει αφεθεί χωρίς θεραπεία για πολλά χρόνια (Colaο, 2004).

Τέταρτον, η σπανιότητα της νόσου κάνει την αξιολόγηση δύσκολη και οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν επαρκείς αριθμούς ασθενών που να επιφέρουν στατιστικά σημαντική ισχύ για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Τέλος, πολλοί παράγοντες, εκτός από τα επίπεδα της GH και IGF-I, είναι πιθανό να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία ασθενών με μεγαλακρία. Έμμεσοι παράγοντες, όπως το εισόδημα, η εργασία, η οικογενειακή υποστήριξη, η στέγαση, η εκπαίδευση, η προσωπικότητα, το περιβάλλον, η ελευθερία, ο ελεύθερος χρόνος κλπ είναι επίσης πιθανό να έχουν αντίκτυπο και να επηρεάζουν την εκτίμηση της ποιότητα ζωής σχετιζόμενης με την υγεία από τους ασθενείς.

Οι κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις της μεγαλακρίας είναι σημαντικές. Η μεγαλακρία επιφέρει υψηλή οικονομική επιβάρυνση (άμεσο και έμμεσο κόστος) στους ασθενείς και το σύστημα υπηρεσιών υγείας.

Η καθυστερημένη διάγνωση της μεγαλακρίας με το μεγάλο χρονικό διάστημα ανάμεσα στην έναρξη των συμπτωμάτων και τη διάγνωση συμβάλει σε υψηλό κόστος της προδιαγνωστικής φάσης.

Η φαρμακευτική θεραπεία εμφανίζεται να έχει τη μεγαλύτερη συμμετοχή στο συνολικό ιατρικό κόστος μετά την οξεία φάση. Τα ανάλογα σωματοστατίνης SSA είναι τα πλέον χρησιμοποιούμενα.

Το συνολικό δια βίου του ασθενούς ιατρικό κόστος της μεγαλακρίας μειώνεται όσο η χειρουργική επέμβαση εφαρμόζεται νωρίτερα στην θεραπευτική στρατηγική και όσο υψηλότερο είναι το ποσοστό επιτυχίας (επεμβάσεις σε μικρότερα αδενώματα ή σε πλέον έμπειρα χειρουργικά κέντρα) (Biermasz, 2009).

Ένας παράγοντας ο οποίος επηρεάζει την σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας στην μεγαλακρία είναι η εμπειρία του χειρουργού υπόφυσης. Με την βελτιστοποίηση των χειρουργικών αποτελεσμάτων η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μειώνεται δραματικά. Τα ποσοστά χειρουργικής επιτυχίας ως προς τον έλεγχο της GH επηρεάζουν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας δια βίου του ασθενούς λόγω της εξάλειψης της ανάγκης χορήγησης δαπανηρών.

Η προεγχειρητική θεραπεία με SSA μεγαλακρικών ασθενών με μακροαδένωμα βελτιώνει τα χειρουργικά ποσοστά επιτυχίας και είναι οικονομικά αποδοτική όσον αφορά τη σχέση κόστους -αποτελεσματικότητας, εφόρου ζωής των ασθενών.

Η μεγαλακρία επιφέρει υψηλή οικονομική επιβάρυνση (άμεσο και έμμεσο κόστος), ιδιαίτερα στην περίπτωση ασθενών που αντιμετωπίζουν αυξημένη συννοσηρότητα. Οι συννοσηρότητες σε μη ρυθμισμένους ασθενείς είναι υψηλότερες από ότι σε ρυθμισμένους.

Μελέτες εμφανίζουν αυξημένο ιατρικό κόστος μετά την οξεία φάση λόγω των συννοσηροτήτων, διπλασιασμός του κόστους ανά ασθενή (Knutzen, 2006, Lachaine, 2012), 60% υψηλότερο κόστος που σχετίζεται με δύο συννοσηρότητες διαβήτη και η υπέρταση σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη μεγαλακρία (Didoni, 2004).

Υπάρχουν μελέτες όπου δεν εμφανίζεται υψηλότερο κόστος σε αρρυθμιστούς ασθενείς, πιθανόν λόγω της μη συμπερίληψης όλων των συννοσηροτήτων, όπως όταν εξαιρέθηκαν η αρθρίτιδα και ο διαβήτης (Tasdemir, 2014a, Tasdemir, 2014b), ή λόγω μείωσης του μέσου κόστους σε αρρυθμιστούς ασθενείς με τη συμπερίληψη ασθενών χωρίς φαρμακευτική θεραπεία (Teich, 2009) ή ασθενών που δεν ελάμβαναν SSA (Luque-Ramírez, 2007).

Παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές όσον αφορά στα μέσα ετήσια ιατρικά κόστη, με συμπερίληψη των συννοσηροτήτων, π.χ. για τον Καναδά υπολογίστηκαν σε 18.500 Ευρώ (Knutzen, 2006) ενώ στο πραγματικό πεδίο στις ΗΠΑ παρατηρήθηκαν 10.005 Ευρώ (Placzek, 2015). Οι διαφορές μπορεί να αντικατοπτρίζουν διαφορετικό κόστος φαρμακευτικής θεραπείας ανάλογα με το βαθμό χρήσης αναλόγων SSA ή *pegvisomant*, πέραν από τις διαφορές των συστημάτων υγείας.

Η διαφορά στο έμμεσο οικονομικό φορτίο της νόσου όσον αφορά στην απώλεια παραγωγής λόγω απουσίας από την εργασία η οποία υπολογίστηκε μεταξύ Γαλλίας και Ιταλίας (μέσο ετήσιο κόστος 5.149 και 766 Ευρώ ανά ασθενή, αντίστοιχα) (Tasdemir, 2014a, Tasdemir, 2014b), μπορεί να αντανακλά διαφορετικές συνήθειες απουσίας από την εργασία στις δύο χώρες.

Η Αξιολόγηση Τεχνολογίας Υγείας HTA μπορεί να βοηθήσει στην υιοθέτηση οικονομικά αποδοτικών επιλογών ως προς την αντιμετώπιση της μεγαλακρίας. Υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των διαφόρων χωρών και συστημάτων υγείας σχετικά με τις διαδικασίες των συστημάτων υγείας, τα κόστη των θεραπειών και τις φαρμακευτικές δαπάνες και, ως εκ τούτου, τα οικονομικά μεγέθη δεν μπορούν να μεταφέρονται προς υπολογισμό από μία χώρα σε άλλη όπως και τα συμπεράσματα

που αφορούν στα οικονομικά της υγείας σε μία χώρα δεν είναι αυτούσια εφαρμόσιμα σε άλλες χώρες (Biermasz, 2009).

Η ΗΤΑ είναι χρήσιμη για τον υπολογισμό των οικονομικών επιπτώσεων της νόσου και των θεραπευτικών επιλογών.

Για παράδειγμα, θα μπορούσαν να εξεταστούν οι επιπτώσεις της μείωσης των συννοσηροτήτων (π.χ. καρδιακή / υπέρταση, διαβήτης) με αυστηρό βιοχημικό έλεγχο των επιπέδων GH/IGF-I. Οι μεγαλακρικοί ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο πολλαπλών συνοδών νοσήματα με μη ικανοποιητικό έλεγχο, έτσι, η πρόσθετη οικονομική επίδραση της μείωσης της συνοδά νοσήματα μπορεί να είναι σημαντική. Μία προσέγγιση, ελλείψει δεδομένων ειδικά για τη μεγαλακρία, θα ήταν να αξιολογηθεί το μέσο κόστος της θεραπείας για κάθε συννοσηρότητα από τη δημοσιευμένη ιατρική βιβλιογραφία (π.χ. το ετήσιο κόστος καρδιαγγειακής νόσου, της άπνοιας ύπνου, της αρθροπάθειας κ.ο.κ).

Επιπλέον, η οικονομική αξιολόγηση της συντόμευσης της περιόδου μεταξύ της λανθάνουσας έναρξης της νόσου και της διάγνωσης και θεραπείας και της μείωσης της επιβάρυνσης από συμπτώματα της νόσου (π.χ. παραμόρφωση προσώπου, άκρων) και συννοσηρότητες που μπορεί να μην είναι πλήρως αναστρέψιμες εάν η θεραπευτική παρέμβαση καθυστερήσει (π.χ. διαβήτης, υπέρταση, αρθροπάθειες).

Στην περίπτωση της μεγαλακρίας, δεν έχουν συγκριθεί επαρκώς οι διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές ως προς την επίπτωση στα άμεσα και έμμεσα κόστη ούτε τα αποτελέσματα έχουν αναλυθεί και εκφραστεί σε μονάδες όπως τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής.

Η σαφής κατανόηση των πιθανών ωφελειών του ελέγχου της σπάνιας αυτής νόσου, μπορεί να μεταφραστεί σε πολιτική αποζημίωσης των προμηθευτών φαρμάκων και θεραπευτικών υπηρεσιών και σε κατευθυντήριες οδηγίες κλινικών επιλογών, πάντα σύμφωνα και με κριτήριο την βελτιστοποίηση της παροχής αξίας για τους μεγαλακρικούς ασθενείς.

ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Οι μη ικανοποιητικά ρυθμισμένοι μεγαλακρικοί ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο αυξημένης νοσηρότητας από πολλαπλά συνοδά νοσήματα όπως και αυξημένης θνησιμότητας.

Η θνησιμότητα, νοσηρότητα και το συνολικό κόστος μειώνεται σε ρυθμισμένους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς μη ελεγχόμενους βιοχημικά.

Η επίδραση της ελεγχόμενης ασθένειας στην HRQoL είναι λιγότερο σαφής.

Παράγοντες νοσηρότητας – θνησιμότητας οι οποίοι μπορούν να επηρεαστούν προς όφελος των ασθενών και του συστήματος Υγείας είναι η μείωση των επιπέδων GH και IGF-I στην πορεία της νόσου, αλλά και η μείωση του χρονικού διαστήματος από την έναρξη της νόσου μέχρι τη διάγνωση/θεραπεία.

Για την πρόληψη των βλαβερών επιπτώσεων της νόσου (αύξηση νοσηρότητας, μείωση προσδόκιμου επιβίωσης περίπου κατά 10 έτη) μια ισχυρή στάση ως προς την λειτουργία προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου για την αντιμετώπιση της μεγαλακρίας φαίνεται δικαιολογημένη και από την άποψη της οικονομικής αξιολόγησης.

Προτείνεται αυξημένη προσπάθεια στην επιμόρφωση των οικογενειακών γιατρών ως προς την ικανότητα στην όσο το δυνατόν πρώιμη διάγνωση της νόσου.

Η δαπάνη για ιατρικές υπηρεσίες για τη διαχείριση των συννοσηροτήτων είναι σημαντική.

Η εξοικονόμηση δαπανών στη μεγαλακρία σε ρυθμισμένους ασθενείς επιτυγχάνεται με τη μείωση της χρησιμοποίησης υγειονομικών πόρων όπως ιατρικές πράξεις, νοσηλείες, φαρμακευτικές θεραπείες, διαγνωστικές εξετάσεις και την αύξηση της παραγωγικότητας των ασθενών.

Προτείνεται η αξιολόγηση των χειρουργών κέντρων υπόφυσης ως προς την επίτευξη βέλτιστων χειρουργικών αποτελεσμάτων σε περιστατικά μεγαλακρίας.

Προτείνεται η προεγχειρητική θεραπεία με SSA σε ασθενείς με μακροαδενώματα στα κέντρα που δεν παρουσιάζουν τα βέλτιστα χειρουργικά αποτελέσματα.

Υπάρχει ανάγκη να αναπτυχθεί πλήρης αξιολόγηση της οικονομικής επιβάρυνσης της μεγαλακρίας, καθώς και συγκριθούν οι οικονομικές αποδοτικότητες των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών και οι επιπτώσεις τους στον προϋπολογισμό της υγείας, χρησιμοποιώντας τόσο την οικονομική παραμετροποίηση όσο και την αναδρομική ανάλυση δεδομένων της νόσου και των θεραπευτικών επιλογών.

Η λήψη ορθολογικών και τεκμηριωμένων αποφάσεων στη διαχείριση της μεγαλακρίας όπως και κάθε άλλης νόσου χρειάζεται την ύπαρξη τοπικά προσαρμοσμένων μελετών οικονομικής αξιολόγησης ως προς την αποδοτικότητα των θεραπειών, και την ύπαρξη ενός φορέα αξιολόγησης και αποζημίωσης θεραπευτικών επιλογών ο οποίος να αποβλέπει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων υγείας και ταυτόχρονη μείωση της δαπάνης στα πλαίσια της υπάρχουσας οικονομικής κατάστασης και τους στόχους της Ελλάδας.

Ζ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παράρτημα Ι. Το ερωτηματολόγιο ACROQoL
Κλίμακα 1: Σωματική
Τα πόδια μου είναι αδύναμα Έχω κατάθλιψη Έχω προβλήματα κατά την πραγματοποίηση των συνήθων δραστηριοτήτων μου Η ασθένεια επηρεάζει την απόδοσή μου στη δουλειά ή στις συνήθεις εργασίες μου Οι αρθρώσεις μου πονούν Είμαι συνήθως κουρασμένος Αισθάνομαι σαν ένα άρρωστο άτομο Αισθάνομαι αδύναμος
Κλίμακα 2-1: Ψυχολογική / εμφάνιση
Αισθάνομαι ότι είμαι άσχημος Φαίνομαι απαίσια σε φωτογραφίες Φαίνονται διαφορετικός στον καθρέφτη Ορισμένα μέρη του σώματός μου (μύτη, πόδια, χέρια...) είναι πολύ μεγάλα Αντιμετωπίζω πρόβλημα στο να κάνω πράγματα με τα χέρια μου π.χ. ράψιμο ή χειρισμό εργαλείων Ροχαλίζω το βράδυ Είναι δύσκολο για μένα να αρθρώσω λέξεις, λόγω του μεγέθους της γλώσσας μου
Κλίμακα 2-2: Ψυχολογική / προσωπικές σχέσεις
Αποφεύγω να βγαίνω πολύ με φίλους, λόγω της εμφάνισής μου Προσπαθώ να αποφύγω την κοινωνικοποίηση Αισθάνομαι ότι οι άνθρωποι με απορρίπτουν εξαιτίας της ασθένειάς μου Οι άνθρωποι με κοιτάζουν λόγω της εμφάνισής μου Έχω προβλήματα με τις σεξουαλικές σχέσεις Οι σωματικές αλλαγές που προκαλούνται από την ασθένειά μου διέπουν τη ζωή μου Έχω χαμηλή σεξουαλική όρεξη

H. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abrams P, Alexopoulou O, Abs R, Maiter D, Verhelst J. Optimization and cost management of lanreotide-Autogel therapy in acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2007, 157(5), 571-7.
2. Adelman D, Burgess A, Davies P. Evaluation of long-acting somatostatin analog injection devices by nurses: a quantitative study. *Medical Devices: Evidence and Research* 2012, 5, 103-109
3. Adelman D, Liebert K, Nachtigall L, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *International journal of general medicine* 2013, 6, 31-38.
4. Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R and Maiter D. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR *European Journal of Endocrinology* 2004, 151(3), 317–324
5. Alfonso-Cristancho R, Diazgranados S, Martinez K, Diaz-Sotelo O. Cost-Effectiveness of Somatostatin Analogues for the Treatment of Acromegaly in Colombia. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases* 2012, 2, 102-106.
6. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N (2004) Acromegaly quality of life questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004, 2(13), 1-6.
7. Badia X, Webb S, Caron P, Colao A, Carvalho D, Kadioglu P, Reincke M, Pokrajac-Simeunovic A, et al. PED3 A Prospective Real-Life Study Of Quality Of Life In Patients With Acromegaly. *Value in Health* 2005, 8(6), A117–A118 abstract.
8. Badia X, Forsythe A, Roset M, Rondena R, Ferone D. Burden of acromegaly– A retrospective chart audit. *Value in Health* 2013, 16(3), A167 abstract.
9. Bates A, Van't Hoffa W, Jonesa J, Claytona R. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism* 1995, 44, s1, 1–5.

10. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988, 223(4), 327-35.
11. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary* 2011, 14(3), 284-294.
12. Bevan J, Newell-Price J, Wass J. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 68(3), 343-349.
13. Bex M, AbsR, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, Maiter D. AcroBel – the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol* 2007, 157, 399-409.
14. Biermasz N, Van Thiel S, Pereira A, Hoftijzer H, Van Hemert A, Smit J, Romijn J and Roelfsema F. Decreased Quality of Life in Patients with Acromegaly Despite Long-Term Cure of Growth Hormone Excess. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, 89(11), 5369-5376.
15. Biermasz N, Pereira A, Smit J, Romijn J and Roelfsema F. Morbidity after Long-Term Remission for Acromegaly: Persisting Joint-Related Complaints Cause Reduced Quality of Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005, 90(5), 2731–2739.
16. Biermasz N, Roelfsema F, Pereira A, Romijn J. Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2009, 9(3), 223-34.
17. Brahe H, Gintberg Jensen J. EP1349 The Effect of self-administration of Ipstyl treatment on patients' lives. A qualitative study of patients with Acromegaly. *ECE 2015, Endocrine Abstracts 2015, 37, EP1349 abstract.*
18. Broder M, Neary M, Chang E, Cherepanov D, Katznelson L. Treatments, complications, and healthcare utilization associated with acromegaly: a study in two large United States databases. *Pituitary* 2014, 17(4), 333-341.

19. Brosa M, Betoret I, Tapias G. PSY10 Budget Impact Analysis of Somatuline Autogel in the Management of Acromegaly in Spain. *Value in Health* 2011, 14(7), A412 abstract.
20. Burton T, Le nestour E, Bancroft T, Di donato F, Neary M. Real-world comorbidities and treatment patterns of patients with acromegaly in two large US health plan databases. *Pituitary* 2013, 16, 354–362.
21. Caron P, Cogne M, Raingard I, Bex-Bachelier V, Kuhn J. Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel treatment in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 64(2), 209-214.
22. Chanson P, Salenave S: Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3, 17.
23. Colao A, Auriemma R, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to Somatostatin Analogs in Acromegaly. *Endocrine Reviews*, 2011, 32(2), 247–271.
24. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* 2004, 25(1), 102–152.
25. Connock M, Adi Y, Bayliss S, Moore D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review. DPHE, 2007, Report Number 64. The University of Birmingham.
26. Community Register, 2015.
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> (Retrieved 01/11/2015).
27. Dekkers O, Biermasz N, Pereira A, Romijn J, Vandembroucke J. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(1), 61–67.
28. Didoni G, Grottol S, Gasco V, Battistini M, Ferone D, Giusti M, et al. Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004, 27(11), 1034-39.
29. Duan L, Huang M, Yan H, Zhang Y, Gu F. Cost-effectiveness analysis of two therapeutic schemes in the treatment of acromegaly: a retrospective study of 168 cases. *Journal of Endocrinological Investigation* 2015, 38(7), 717-723.

30. European Commission, 2015. Useful Information on Rare Diseases from an EU Perspective.
http://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf (Retrieved 01/11/2015).
31. Fujii R, Mould J, Fernandes R, Furlan F, Manfrin D. Economic Evaluation of pegvisomant for Active Acromegaly Patients who Failed Available Therapies in Brazil – Public Health Care System Perspective PSY36. *Value in Health* 2012, 15(4), A105 abstract.
32. GARD, 2011.
<https://rarediseases.info.nih.gov/gard/5725/acromegaly/resources/1> (Retrieved 01/11/2015).
33. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3141-3148.
34. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein M, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva F, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S. A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nature Reviews - Endocrinology* 2014, 10, 243–248.
35. Hall A, Carlson M. The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable and Rare Diseases Research* 2014, 3(1), 1–7.
36. He J, Hu S, Li Y, Zhuang Y, Zheng H, Zhu G, Jin J. Pharmacoeconomic Evaluation Study On Preoperative Treatment of Acromegaly With Somatostatin Analogues In Shanghai. *Value in Health* 2014, 17(7), A745.
37. Holdaway I, Rajasoorya C. Epidemiology of Acromegaly. *Pituitary* 1999, 2, 29–41.
38. Holdaway I, Bolland M, Gamble G. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2008, 159, 89–95.
39. Hua S, Yan Y, Chang T. Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2006, 155, 831–837.
40. Καλδρυμίδης Φ, Γώγου Λ. Μεγαλακρία, Αθήνα 2009, ISBN 960-86443-3-X.

41. Katznelson L, Laws E, Melmed S, Molitch M, Murad M, Utz A, Wass J. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99(11), 3933-51.
42. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimäki M, Niskanen L, Markkanen H, Löyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman U, Viikari J, Voutilainen E. A Nationwide Survey of Mortality in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005, 90(7), 4081–4086.
43. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Sintonen H, Markkanen H, Välimäki M, Löyttyniemi E, Niskanen L, Reunanen A, Stenman U. Quality of life in treated patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(10), 3891-3896.
44. Knutzen R, Ezzat S. The cost of medical care for the acromegalic patient. *Neuroendocrinology* 2006, 83(3-4), 139-144.
45. Koury C, Silva M. Rapid economic evaluation review for rare diseases treatments – The case of pegvisomant for acromegaly. *Value in Health* 2013, 3(4), 261–269 abstract.
46. Kousoulakou H, Panayiotou-Pazaitou K, Pantazi E, Tsentidis C, Tzanela M, Vryonidou A, Markussis V, Eleftheriou C, Geitona M. Economic Evaluation of Lanreotide Autogel in the Management of Acromegaly in Greece. *Value in Health* 2014, 17(7), A348–A349 abstract.
47. Κυριόπουλος Γ, Γείτονα Μ. Τα Οικονομικά της Υγείας: Μέθοδοι και εφαρμογές της οικονομικής αξιολόγησης, Εκδόσεις Παπαζήσης, Αθήνα 2008, ISBN13 9789600221480.
48. Lachaine J, Serri O, Beauchemin C, Hurry M, Koch C. PDB48 Health Care Resources Utilization and Costs Associated With the Management of Patients With Acromegaly: An Analysis Based on the Ramq Database. *Value in Health* 2012, 15(7), A502 abstract.
49. Liu S, Xu Y, Sisco J, Begelman S, Shi L. Economic Burden and poor quality of life Associated With Acromegaly in the United States. *Value in Health* 2015, 18(3), pA59.

50. Lombardi G, Minuto F, Tamburrano G. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in somatostatin analogue-naive patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2009, 32(3), 202-209.
51. Luque-Ramirez M, Paramo C, Varela dC, Garcia-Mayor RV. Cost of management of invasive growth hormone-secreting macroadenoma. *Journal of Endocrinological Investigation* 2007, 30(7), 541-545.
52. Margusino-Framiñán L, Pertega-Diaz S, Pena-Bello L, Sangiao-Alvarellos S, Outeiriño-Blanco E, Pita-Gutierrez F, Pita-Fernandez S, Cordido F. Cost-effectiveness analysis of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogue on surgical outcome. *European Journal of Internal Medicine*. Available online 20 August 2015, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620515002459>.
53. Marty R, Roze S, Kurth H. Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK. *Medical Devices: Evidence and Research* 2012, 5, 39–44.
54. Marty R, Roze S, Kurth H. PDB37 Injection of Long-Acting Somatostatin Analogs: A Cost Consequence Analysis for Three European Countries. *Value in Health* 2011, 14(7), A478 abstract.
55. Marty R, Roze S, Kurth H. Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK. *Medical devices: Evidence and research* 2012, 5, 39-44.
56. Matta M, Couture E, Cazals L, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *European Journal of Endocrinology* 2008, 158, 305–310.
57. Mestron A, Webb SM, Astorga R et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004, 151(4), 439-446.

58. Melmed S, Vance M, Barkan A, Bengtsson B et al. Current Status and Future Opportunities for Controlling Acromegaly. *Pituitary* 2002, 5(3), 185-196.
59. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006, 355, 2558-73.
60. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009, 119 : 3189–3202.
61. Melmed S, Casanueva F, Klibanski A, Bronstein M, Chanson P, Lamberts W, Strasburger C, Wass J, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly Complications. *Pituitary* 2013, 16:294–302.
62. Moore D, Meads C, Roberts L, Song F. The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology 2002, 81. ISBN No: 07044 23707
63. Moore D, Adi Y, Connock M, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: A systematic review and economic evaluation. *BMC Endocrine Disorders* 2009, 9, 20.
64. Murray R, Melmed S. A Critical Analysis of Clinically Available Somatostatin Analog Formulations for Therapy of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(8), 2957–2968.
65. Murray R, Forsythe A, Roset M, Siva V, Oliver N, Rojas-Farreras S, Ayuk J. Treatment Patterns and Burden of Illness of Acromegaly in the United Kingdom: Real World (RW) Data from Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Value in Health* 2013, 16(7), A452.
66. Neggers S, van Aken M, de Herder W, Feelders R, Janssen J, Badia X, Webb S, van der Lely A. Quality of Life in Acromegalic Patients during Long-Term Somatostatin Analog Treatment with and without pegvisomant. *Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(10), 3853–3859.
67. Nellesen D, Truong H, Oh D, Neary M and Ludlam W. Systematic Review of Real-World Evidence on Treatment of Acromegaly. Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21–24, 2014 – Chicago. SUN-0606.
68. Orlewska E. Somatuline Autogel® (lanreotide) in the treatment of Acromegaly *Farmakoekonomika* 2010, 14(2), 1-19 (Polish).

69. Orlewska E, Kos-Kudla B, Sowinski J, Sworczak K, Zgliczynski W. Assessment of real-world usage of lanreotide AUTOGEL 120 in Polish acromegalic patients – results from the prospective 12-month phase of Lanro-Study. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013, 17(5), 462–467.
70. Orlewska E, Kos-Kudla B, Sowinski J, Sworczak K, Zgliczynski W. Dosage and costs of lanreotide Autogel 120 mg administered as part of routine acromegaly care in Poland — two years of data from Lanro-Study. *Endokrynologia Polska* 2015, 66(2).
71. Orphan Drug Act, 1983. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-96/pdf/STATUTE-96-Pg2049.pdf> (Retrieved 01/11/2015).
72. Orphan drugs, 2015. <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/diseases-with-medical-products/A> (Retrieved 01/11/2015).
73. Orpanet, 2015a.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf (Retrieved 01/11/2015).
74. Orpanet 2015b.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf (Retrieved 01/11/2015).
75. Orhanet 2015c.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf (Retrieved 01/11/2015).
76. Paisley A, Rowles S, Roberts M, Webb S, Badia X, Prieto L, Shalet S, Trainer P. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007, 67, 3, 358-362.
77. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self-image and quality of life in acromegaly. *Pituitary* 2002, 5(1), 17-19.
78. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA, Biermasz NR: Cognitive impairment and psychopathology in patients with pituitary diseases. *Neth J Med* 2012, 70, 255–260.
79. Petersenn S, Buchfelder M, Reincke M, Strasburger CM, Franz H, Lohmann R, Quabbe HJ, Plockinger U. Results of surgical and somatostatin analog

- therapies and their combination in acromegaly: a retrospective analysis of the German acromegaly register. *Eur J Endocrinol* 2008, 159, 525–532.
80. Petrella R, Van Uum S, Hurry M. PDB51 Resource Utilization in the Management of Acromegaly: An Analysis From Southwest Ontario. *Value in Health* 2012, 15(7), A502–A503 abstract.
81. Placzek H, Xu Y, Mu Y, Begelman S, Fisher M. Clinical and Economic Burden of Commercially Insured Patients with Acromegaly in the United States: A Retrospective Analysis. *Manag Care Spec Pharm* 2015, 21(12), 1106-1114.
82. Tasdemir E, Magestro M, Griner B, Cummins G, Van Engen A, Kreeftmeijer J, Niemira J, Tao C. Prevalence-Based Measurement of the Economic Burden of Rare Diseases: Case Review To Determine the Annual Cost of Acromegaly In Italy. *Value in Health* 2014b, 17(7), A528.
83. Rare Diseases Act, 2002. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-107publ280/html/PLAW-107publ280.htm> (Retrieved 01/11/2015)
84. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 14; 14(22): 3484–3489.
85. Ronchi C, Boschetti M, Degli Uberti E. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 67(4), 512-519.
86. Rowles S, Prieto L, Badia X, Shalet S, Webb S, Trainer P. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(6), 3337-44.
87. Roset M, Merino-Montero S, Luque-Ramírez M, Webb S et al. Cost of Clinical Management of Acromegaly in Spain. *Clinical Drug Investigation* 2012, 32(4), 235-245
88. Roze S, Kurth H, Maury le Breton A. PCN54 Injection Of Long-Acting Somatostatin Analogs: A Cost Consequence Analysis In France, Germany, The

- United Kingdom And The United States. Value in Health 2011, 14(3), A164 abstract.
89. Salinas E, Idrovo J, Rivas R, Zapata L. PDB19 Economic Evaluation of Long Term Somatostatin Analogs in the Treatment of Acromegaly in Mexico: Monotherapy Vs Sequential Therapy. Value in Health 2009, 12(3), A100 abstract.
90. Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaursch-Hancke C, Mayr B, Schopohl J et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. Eur J Endocrinol 2013, 168, 39-47.
91. Schopohl J, Strasburger C, Caird D, Badenhop K, Beuschlein F, Droste M, Plöckinger U, Petersenn S. Efficacy and Acceptability of Lanreotide Autogel® 120 mg at Different Dose Intervals in Patients with Acromegaly Previously Treated with Octreotide LAR. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011, 119(3), 156-62.
92. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A et al. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). Pituitary 2013, 16(1), 115-121.
93. Sherlock M, Reulen R, Alonso A, Ayuk J, Clayton R, Sheppard M, Hawkins M, Bates A, Stewart P. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94, 4216–4223.
94. Stephens J, Gao X, Pulgar S, Sheppard M. PDB54 Assessing The Burden Of Acromegaly: A Review Of Health-Related Quality Of Life And Economics. Value in Health 2009, 12(7), A411 abstract.
95. Szcześniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J. The Quality of Life and Psychological, Social and Cognitive Functioning of Patients with Acromegaly. Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University 2015, 24(1), 167-172
96. Tasdemir E, Magestro M, Griner B, Cummins G, Van Engen A, Kreeftmeijer J, Niemira J, Tao C. Prevalence-Based Measurement of the Economic Burden of

- Rare Diseases: Case Review To Determine the Annual Cost of Acromegaly In France. *Value in Health* 2014, 17(7), A527.
97. Teich V, Takemoto M, Bahia L. PDB3 Resource Use And Direct Medical Costs Associated To Acromegaly Treatment Under The Brazilian Public Health Care System Perspective. *Value in Health* 2009, 12(7), A505 abstract.
98. Trepp R, Everts R, Stettler C et al. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63(1), 103-110
99. T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, Velkeniers B, Abs R. Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian Registry on acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2007, 157, 411–417.
100. Valentim J, Passos V, Calabró A. PDB34 Monitoring Of Treatment Costs After Reimbursement Decision: Somatostatin Analogues For Acromegaly. *Value in Health* 2008, 11(6), A506–A507 abstract.
101. Valentim J, Passos V, Mataveli F, Calabro A. Cost-effectiveness analysis of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2008b, 52(9), 1452-60.
102. Van der Lely A, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, Neggers S, Birman P. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *European Journal of Endocrinology* 2014, 171, 59-68.
103. Van der Klaauw A, Biermasz NR, Hoftizjer C, Periera AM, Romijn JA: Previous radiotherapy negatively influences quality of life during 4 years of follow – up in patients cured from acromegaly. *Clin Endocrinol* 2008, 69, 123–128.
104. Wassenaar M, Biermasza N, Kloppenburg M et al. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Hormone & IGF Research* 2010, 20(3), 226–233.
105. Webb S, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, Lucas T, Páramo C, Picó A, Lucas A, Halperin I, Obiols G, Astorga R. Acromegaly

Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clinical Endocrinology* 2002, 57(2), 251–258.

106. Webb S, Badia X. Quality of Life in Growth Hormone Deficiency and Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007, 36(1), 221–232.
107. Wilson L, Shin J, Ezzat S. ED2: Cost-Effectiveness of Acromegaly Treatments. *Value in Health* 1999, 2(5), p369 abstract.
108. Wilson LS, Shin JL, Ezzat S. Longitudinal assessment of economic burden and clinical outcomes in acromegaly. *Endocrine Practice* 2001, 7(3), 170-180.
109. Wuster C, Both S, Cordes U, Omran W, Reisch R. Primary treatment of acromegaly with high-dose lanreotide: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 2010, 4, 85-91.