

ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΜΕ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΒΗΤΑ: Η ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ «RESPOND»

Βλαϊκίδης Ν.¹, Κουτσουράκη Ε.², Μπισκώστας Δ.-Δ.³, Παπαθανασόπουλος Π.⁴, Ταβερναράκης Α.⁵, Κούντρα Π.⁶, Φάκας Ν.⁷, Ανδριανάκη Α.⁸, Κατσάρα Μ.⁸, Βαρούνης Χ.⁸, Βικελής Μ.^{3,9}, Βλάχος Γ.^{8,9}

¹ Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ

² Α' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ

³ Νευρολογική Κλινική ΝΝΑ

⁴ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

⁵ Νευρολογική Κλινική, Θεραπευτήριο «Ευαγγελισμός»

⁶ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Βόλου

⁷ Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

⁸ Ιατρικό Τμήμα, Novartis (Ελλάς) Α.Ε.Β.Ε.

⁹ Νευρολόγος, Αθήνα

Περίληψη

Υπόβαθρο: Οι νοσοτροποποιητικές αγωγές, με κυριότερο εκπρόσωπο την ιντερφερόνη βήτα, αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (RRMS). Παράγοντες όπως οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η ευκολία λήψης αυτών των θεραπειών επηρεάζουν άμεσα την ποιότητα ζωής των ασθενών και την ικανοποίησή τους από τη θεραπεία.

Μεθοδολογία: Η παρούσα πολυκεντρική, συγχρονική, επιδημιολογική μελέτη διεξήχθη στην Ελλάδα μεταξύ Φεβρουαρίου και Δεκεμβρίου 2012 υπό συνθήκες καθημερινής πρακτικής με στόχο να αποτυπώσει την ικανοποίηση από την θεραπεία και την ποιότητα ζωής ασθενών με RRMS υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα τουλάχιστον ένα έτος προ της ένταξης στη μελέτη, μέσω της χρήσης των ερωτηματολογίων TSQM v1.4 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) και Euro-Qol 5 Dimensions (EQ-5D-3L) αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη εντάχθηκαν 178 ασθενείς (μέση ηλικία 39,7±5,6 έτη, 70,2% γυναίκες) με διάρκεια νόσου 7,4±6,6 έτη και ιστορικό 1,2±0,6 υποτροπών κατά το τελευταίο έτος από 13 ερευνητές. Το 59,6% λάμβανε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a (IFNβ-1a) ενώ το 40,4% με IFNβ-1b. Η μέση βαθμολογία TSQM (μέγιστη βαθμολογία=100) ήταν 62,9 για τη «συνολική ικανοποίηση», και 62,5, 61,9 και 61,1 για την «αποτελεσματικότητα», τις «ανεπιθύμητες ενέργειες» και την «ευκολία στη χρήση» αντίστοιχα. Αναφορικά με την ποιότητα ζωής, 71,9% και 53,9% των ασθενών ανέφεραν μέτριο/υπερβολικό «άγχος/θλίψη» και «πόνος/δυσφορία», αντίστοιχα, ενώ 70,8% ανέφεραν προβλήματα σχετικά με την «κινητικότητα» και 56,7% με τις «συνήθειες δραστηριότητες».

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς ήταν γενικά ικανοποιημένοι από τη θεραπεία τους. Χαμηλότερη ικανοποίηση συσχετίστηκε με τη δυσκολία χρήσης της θεραπείας. Εντούτοις φαίνεται να υπάρχει περιθώριο βελτίωσης της ικανοποίησης από τη θεραπεία, καθώς και της ποιότητας ζωής των πασχόντων από RRMS.

Λέξεις ευρετηρίου: Υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, ιντερφερόνη βήτα, ικανοποίηση από τη θεραπεία, ποιότητα ζωής, TSQM, EQ-5D-3L

TREATMENT SATISFACTION AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH RRMS UNDER FIRST LINE TREATMENT WITH INTERFERON BETA: THE «RESPOND» CROSS-SECTIONAL OBSERVATIONAL STUDY

Vlaikidis N.¹, Koutsouraki E.², Mitsikostas D.-D.³, Papathanasopoulos P.⁴, Tavernarakis A.⁵, Kountra P.⁶, Fakas N.⁷, Andrianaki A.⁸, Katsara M.⁸, Varounis C.⁸, Vikelis M.^{3,9}, Vlachos G.^{8,9}

¹ 3rd Neurology Clinic, "Aristotle" University Hospital of Thessaloniki

² 1st Neurology Clinic, "Aristotle" University Hospital of Thessaloniki

³ Neurology Clinic, Navy Hospital of Athens

⁴ Neurology Department, University Hospital of Patras

⁵ Neurology Clinic, Evangelismos Hospital of Athens

⁶ Neurology Clinic, Hospital of Volos

⁷ Neurology Clinic, Army General Hospital of Athens

⁸ Medical Department, Novartis Hellas

⁹ Neurologist, Athens

Abstract

Disease modifying treatments (DMTs) represent the cornerstone in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Factors such as side effects and convenience of using DMTs directly affect satisfaction with treatment as well as quality of life of the RRMS patient. There is no data relating to treatment satisfaction of patients with RRMS in Greece. In this perspective, the present multicentre, cross-sectional, epidemiological study was conducted in Greece between 21-Feb-2012 and 04-Dec-2012 under real-life clinical practice conditions in order to assess DMT satisfaction and quality of life of patients with RRMS having been treated with approved first-line DMT therapies for at least one year prior to study entry, through the use of the TSQM v1.4 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) and EQ-5D-3L questionnaires respectively. A total of 178 patients (mean age 39.7 ± 5.6 years, 70.2% women) with disease duration of 7.4 ± 6.6 years and a history of 1.2 ± 0.6 relapses during the last year prior to study entry were enrolled in the study by 13 investigators. Of the patients, 59.6% were being treated with interferon β -1a (IFN β -1a) and 40.4% with IFN β -1b. In terms of treatment satisfaction and with a score of 100 representing the highest possible TSQM score, denoting optimal treatment satisfaction, a mean score of 62.9 was observed for the «global satisfaction» domain, while mean scores of 62.5, 61.9 and 61.1 were recorded for «effectiveness», «side effects» and «convenience», respectively. Regarding the quality of life, 71.9% and 53.9% of the patients reported moderate/extreme «anxiety/depression» and «pain/discomfort», respectively, 70.8% reported problems with «mobility», and 56.7% with «usual activities», while only 33.0% with «self-care». The EQ visual analog scale (EQ-VAS) score in the total population was 66.6 ± 18.6 (median 70, interquartile range, 50-80). There was a positive correlation between the EQ-VAS and the «global satisfaction» domain of the TSQM (Spearman $\rho = 0.37$, $p < 0.001$). In conclusion, patients were satisfied with their treatment with the lowest satisfaction recorded in the «convenience» domain of the TSQM. Novel therapies with improved convenience and a multidisciplinary patient-centered approach are expected to further improve overall treatment satisfaction as well as quality of life of patients with RRMS.

Key words: Relapsing-remitting multiple sclerosis, interferon beta, treatment satisfaction, quality of life, TSQM, EQ-5D-3L

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία χρόνια νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία προσβάλλει περισσότερα από 2 εκατομμύρια άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο και θεωρείται ως η κύρια αιτία μη τραυματικής αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες. Η ηλικία έναρξης της νόσου κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 20-40 ετών, ενώ η αναλογία γυναικών/ανδρών υπολογίζεται σε 3:2.¹ Ο επιπολασμός της ΠΣ επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες και ποικίλλει ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος.²

Η προκαλούμενη από την ΠΣ αναπηρία συσσωρεύεται με το χρόνο, ενώ το προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων με ΠΣ είναι μειωμένο κατά 6 έως 7 έτη.^{3,4} Η ΠΣ είναι μια ετερογενής διαταραχή, αυτοάνοσης αιτιολογίας, με ποικίλα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά τα οποία αντανakλούν τους πολλαπλούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην ιστική βλάβη.^{5,6} Η φλεγμονή, η απομυελίνωση και η αξονική εκφύλιση είναι οι μείζονες ιστοπαθολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν τις κλινικές εκδηλώσεις.⁷

Λόγω της χρονιότητας της νόσου, της πρώιμης απώ-

λίας της παραγωγικότητας, της ανάγκης υποβοήθησης των ασθενών για την επίτευξη των καθημερινών δραστηριοτήτων τους καθώς και της χρήσης νοσοτροποποιητικών θεραπειών (disease modifying treatments, DMTs) και συνολικά της υγειονομικής περίθαλψης, το κοινωνικό καθώς και το οικονομικό κόστος της ΠΣ είναι υψηλό.⁸ Συγκεκριμένα στην Ελλάδα, η μέση ετήσια ίδια οικονομική επιβάρυνση ΠΣ ασθενών για ένα έτος υπολογίστηκε να υπερβαίνει τις 26.000 €. ⁹

Από τους τέσσερις διαφορετικούς υπότυπους της ΠΣ, η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή (relapsing-remitting, RRMS) είναι η πιο συχνά απαντώμενη, προσβάλλοντας κατά προσέγγιση 80-85% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών. Στην εν λόγω μορφή της νόσου παρατηρούνται σποραδικές ώσεις (υποτροπές ή εξάρσεις των συμπτωμάτων), που αποδράμουν πλήρως ή μερικώς, με μεσοδιαστήματα κλινικής σταθερότητας (ύφεσης).^{10,11,12} Με την πάροδο του χρόνου, στους περισσότερους ασθενείς με RRMS η νόσος εξελίσσεται σε δευτεροπαθή προϊούσα νόσο (SPMS), η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση του βαθμού αναπηρίας, ανεξαρτήτως υποτροπών.¹³ Υπολογίζεται ότι μετά το πέρας 10 ετών¹³ το 50% των ασθενών με RRMS θα εμφανίσουν μετάπτωση σε SPMS ενώ μετά την πάροδο 25 ετών το ποσοστό αυτό προσεγγίζει το 90%.¹⁴

Η χρήση νοσοτροποποιητικών θεραπειών έχει αμβλύνει το κλινικό και κοινωνικό φορτίο της RRMS.¹⁵ Οι νοσοτροποποιητικές θεραπείες στοχεύουν στη μεταβολή της λειτουργίας των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου με απώτερο στόχο τη μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της έντασης των ώσεων, καθώς και καθυστέρηση της μετάπτωσης στην SPMS μορφή.¹⁶ Οι εγκεκριμένες νοσοτροποποιητικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της RRMS κατά το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της παρούσας μελέτης περιλάμβαναν 5 παράγοντες: την οξική γλιταραμέρη, την ιντερφερόνη βήτα (IFNβ), τη μιτοξανδρόνη και τη νатаλιζουμάμη που χορηγούνται παρεντερικά (υποδόρια, ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως), και πιο πρόσφατα την από του στόματος χορηγούμενη φινγκολιμόδη.^{17,18,19} Η μιτοξανδρόνη, η νатаλιζουμάμη και η φινγκολιμόδη χορηγούνται βάσει ένδειξης ως δεύτερης γραμμής θεραπείες ή ως πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις ασθενών με επιθετική νόσο.

Η συμμόρφωση με τη θεραπεία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για τη βελτιστοποίηση των κλινικών εκβάσεων και την αποκόμιση του μέγιστου κλινικού οφέλους από κάποια θεραπεία.^{20,21} Ωστόσο, για πολλούς ασθενείς, η ανάγκη για μακροχρόνια χρήση συσκευών έγχυσης και αυτοχορήγησης προκαλεί μια πλειάδα προβλημάτων που, σε συνδυασμό με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των επιμέρους ιδιοσκευασμάτων και την εξουθενωτική φύση της ίδιας της νόσου, καθιστούν τη συμμόρφωση στη θεραπεία πρόκληση για πολλούς ασθενείς.²²

Οι εγγενείς δυσκολίες παρεντερικής χορήγησης ενός φαρμάκου, καθώς και η δυσανεξία που βιώνεται κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση της ένεσης συμβάλλουν στο υποκειμενικό αίσθημα της συνολικής «ικανοποίησης από τη θεραπεία». Υπό αυτό το πρίσμα, η παρούσα μελέτη διεξήχθη με στόχο να αποτυπώσει την ικανοποίηση ασθενών με RRMS από τη νοσοτροποποιητική θεραπεία που λαμβάνουν με ιντερφερόνη βήτα, καθώς και την επίδραση στην ποιότητα ζωής τους.

Μεθοδολογία

Ερευνητικός σχεδιασμός

Η μελέτη «RESPOND» ήταν μια πολυκεντρική, συγχρονική, επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα μεταξύ Φεβρουαρίου και Δεκεμβρίου του 2012 υπό συνθήκες καθημερινής πρακτικής με στόχο να αποτυπώσει την ικανοποίηση από την θεραπεία και την ποιότητα ζωής ασθενών με RRMS υπό θεραπεία πρώτης γραμμής με ιντερφερόνη βήτα τουλάχιστον ένα έτος προ της ένταξης στη μελέτη.

Στο πλαίσιο αυτής της ερευνητικής εργασίας διενεργήθηκε μία μόνο επίσκεψη ανά ασθενή. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τον ιατρό καταγράφηκαν σε έντυπο αναφοράς περιστατικού και περιλάμβαναν κλινικά και δημογραφικά δεδομένα του ασθενή, το βαθμό αναπηρίας του με βάση τη βαθμολογία στην κλίμακα EDSS, την ενεργότητα της νόσου όπως αποτυπώνεται στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού, τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου καθώς και τα συνοδά νοσήματα. Παράλληλα ο ασθενής συμπλήρωσε ένα ερωτηματολόγιο 14 ερωτήσεων για την ικανοποίησή του από τη θεραπεία (Ελληνική έκδοση του Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication TSQM v1.4),²³ καθώς και το ερωτηματολόγιο EQ-5D-3L^{24,25} για την ποιότητα ζωής, ώστε να διερευνηθεί η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ της ικανοποίησης από τη θεραπεία και της ποιότητας ζωής.

Η νοσοτροποποιητική θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα, που λάμβαναν οι συμμετέχοντες στη μελέτη, χορηγείτο σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του επιμέρους σκευάσματος και βάσει της κλινικής κρίσης του θεράποντος ιατρού. Η μελέτη διεξήχθη υπό πραγματικές συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής και σύμφωνα με τις δεοντολογικές αρχές που υπαγορεύει η Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις ισχύουσες τοπικές κανονιστικές απαιτήσεις. Η μελέτη εγκρίθηκε από τα επιστημονικά συμβούλια των συμμετεχόντων κέντρων.

Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη εντάχθηκαν εξωτερικοί ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας από 18 έως 55 ετών, πάσχοντες από RRMS σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια McDonald^{26,27}. Οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν

πρώτης γραμμής νοσοτροποποιητική θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα για τουλάχιστον ένα έτος πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Επιπροσθέτως έπρεπε να έχουν παρουσιάσει τουλάχιστον μία υποτροπή κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους πριν την ένταξή τους στη μελέτη ή να παρουσιάζουν ένα εκ των δύο ακόλουθως αναφερόμενων: α) σημαντική αύξηση του όγκου βλαβών στην ακολουθία T2 ή β) νέα(-ες) εστία(-ες) με πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους πριν την ένταξή τους στην ερευνητική εργασία σε σχέση με παλαιότερη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού, αντίστοιχα.

Ερωτηματολόγια ασθενών

Το ερωτηματολόγιο TSQM v1.4 αποτελείται από 14 ερωτήσεις που έχουν ως στόχο την αποτύπωση της συνολικής ικανοποίησης του ασθενή από τη θεραπεία του. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται από τον ασθενή και έχει επικυρωθεί για ευρύ φάσμα νοσημάτων.²³ Το TSQM περιλαμβάνει 4 διαστάσεις (ενότητες). Οι ερωτήσεις 1-3 αφορούν την «αποτελεσματικότητα» της θεραπείας κι ο ερωτώμενος καλείται να επιλέξει τη βαθμολογία σε μία 7-βάθμια κλίμακα που κυμαίνεται από το 1=εξαιρετικά δυσαρεστημένος/-η, έως το 7=εξαιρετικά ικανοποιημένος/-η. Η δεύτερη διάσταση αφορά στις «παρενέργειες» ή «ανεπιθύμητες ενέργειες» της θεραπείας και περιλαμβάνει μια γενική ερώτηση για το εάν υπάρχουν παρενέργειες, στην οποία εάν ο ερωτώμενος απαντήσει θετικά προχωράει με τις ερωτήσεις 5-8 των οποίων οι επιλογές αποτελούνται από 5-βάθμια κλίμακα. Η τρίτη διάσταση αφορά στην «ευκολία χρήσης της θεραπείας» και αποτελείται από τις ερωτήσεις 9-11 που περιλαμβάνουν 7-βάθμια κλίμακα απαντήσεων. Τέλος, η τέταρτη διάσταση αποτυπώνει τη «συνολική ικανοποίηση» και αποτελείται από τις ερωτήσεις 12-14 που απαντώνται με τη χρήση 5-βάθμιας κλίμακας. Κάθε διάσταση βαθμολογήθηκε με τον επικυρωμένο τρόπο σύμφωνα με τον οποίο η μέγιστη συνολική βαθμολογία για κάθε μία από τις 4 διαστάσεις είναι το 100, που υποδηλώνει τη μέγιστη δυνατή ικανοποίηση από τη θεραπεία.

Το ερωτηματολόγιο EQ-5D είναι ένα επικυρωμένο συμπληρούμενο από τον ασθενή ερωτηματολόγιο για τη μέτρηση της γενικής κατάστασης υγείας το οποίο αναπτύχθηκε από την Ομάδα EuroQol Group.^{24,25,28} Η έκδοση EQ-5D-3 Level (EQ-5D-3L) αποτελείται από την οπτική αναλογική κλίμακα EQ-VAS και το περιγραφικό σύστημα που περιλαμβάνει τις ακόλουθες 5 διαστάσεις: «κινητικότητα», «αυτοεξυπηρέτηση», «συνήθειες δραστηριότητες», «πόνος/δυσφορία» και «άγχος/θλίψη», καθεμία από τις οποίες έχει 3 επίπεδα: κανένα πρόβλημα, κάποια προβλήματα, σημαντικά προβλήματα. Ο ερωτώμενος καλείται να υποδείξει την κατάσταση της υγείας του/της σημειώνοντας την επιλογή που αντιστοιχεί στην απάντηση που περι-

γράφει καλύτερα την κατάσταση υγείας του σε κάθε μία από τις 5 διαστάσεις. Η EQ-VAS καταγράφει την υποκειμενική εκτίμηση του ερωτώμενου για την κατάσταση της υγείας του σε μια κάθετη, βαθμονομημένη (0-100) κλίμακα όπου τα δύο ακραία σημεία της κλίμακας παριστούν την «καλύτερη κατάσταση υγείας που μπορείτε να φανταστείτε» και τη «χειρότερη κατάσταση υγείας που μπορείτε να φανταστείτε» με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν καλύτερη ποιότητα ζωής.²⁹

Μέγεθος δείγματος

Αρχικά, προτάθηκε δείγμα 300 ασθενών, το οποίο παρέχει 95% ισχύ ώστε να ελεγχθεί η πιθανή συσχέτιση των δημογραφικών και κλινικών στοιχείων των ασθενών με την ικανοποίηση από τη χορηγούμενη θεραπεία (με βάση το ερωτηματολόγιο TSQM) για μέγεθος επίδρασης (effect size) 0,15 και άνω. Λόγω των πολλαπλών υποθέσεων που έπρεπε να ελεγχθούν, έγινε διόρθωση κατά Bonferroni στο επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Επιπροσθέτως εκτιμήθηκε ότι το προαναφερόμενο δείγμα είναι επαρκές για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ της ικανοποίησης από τη θεραπεία (ερωτηματολόγιο TSQM) και της ποιότητας ζωής (ερωτηματολόγιο EQ-5D-3L) με συντελεστή συσχέτισης $\geq 0,3$ και ισχύ μεγαλύτερη από 95%.

Στατιστική μεθοδολογία

Περιγραφική στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για όλα τα δεδομένα της μελέτης και εφαρμόστηκαν επιδημιολογικές μέθοδοι. Οι συνεχείς μεταβλητές συνοψίζονται με τη χρήση μέσης τιμής, τυπικής απόκλισης (SD) και διατεταρτημοριακού εύρους. Οι κατηγορικές/διακριτές μεταβλητές παρουσιάζονται ως πίνακες συχνότητας (N, %).

Η συσχέτιση μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας είτε τη δοκιμασία χ^2 ή την ακριβή δοκιμασία του Fisher (Fisher's exact test), όπως ενδείκνυται. Για την εκτίμηση των μεταξύ ομάδων διαφορών στις μέσες βαθμολογίες στις διαστάσεις TSQM χρησιμοποιήθηκε το t-test ή η δοκιμασία Wilcoxon Signed Rank Sum σε περιπτώσεις μη κανονικής κατανομής των μεταβλητών. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (ρ) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της γραμμικής συσχέτισης μεταξύ του EQ-VAS και της ηλικίας ή μεταξύ των επιμέρους TSQM βαθμολογιών και της ηλικίας, καθώς και της «συνολικής ικανοποίησης» TSQM και EQ-VAS βαθμολογίας ως μη-παραμετρική μέθοδος. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση συσχετίσεων και παρατίθεται ο συντελεστής παλινδρόμησης βήτα με το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα (SE) και την p-τιμή. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν δίπλευρες και πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05.

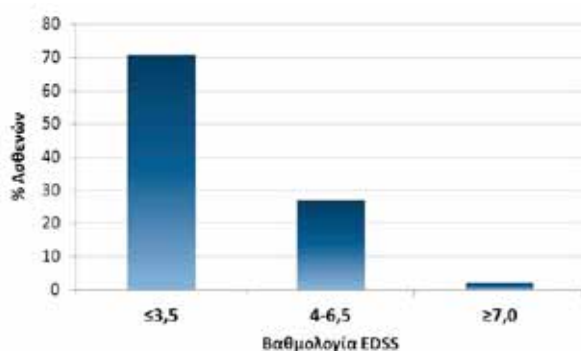
Αποτελέσματα

Κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 178 ασθενείς από 13 ερευνητές. Η μέση ηλικία ήταν $39,7 \pm 5,6$ έτη, ενώ το 70,2% (n=125) ήταν γυναίκες. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν $7,4 \pm 6,6$ έτη (διάμεσος 5 έτη, διατεταρτημοριακό εύρος 3-10). Οι ασθενείς είχαν ιστορικό $5,2 \pm 4,2$ υποτροπών από τη χρονική στιγμή της διάγνωσής τους (διάμεσος 4 υποτροπές, διατεταρτημοριακό εύρος 3-6), και $3,0 \pm 3,0$ υποτροπών (διάμεσος 2, διατεταρτημοριακό εύρος 1-4) κατά τη διάρκεια λήψης της τρέχουσας θεραπείας. Το τελευταίο έτος προ της ένταξής τους στη μελέτη οι ασθενείς είχαν παρουσιάσει κατά μέσο όρο $1,2 \pm 0,6$ υποτροπές (διάμεσος 1 υποτροπή, διατεταρτημοριακό εύρος 1-2).

Η κατανομή των ασθενών βάσει της κλίμακας EDSS παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 1. Οι ασθενείς με EDSS $\geq 7,0$ καθώς και αυτοί με EDSS 4-6,5 ήταν με-

Διάγραμμα 1. Κατανομή ασθενών βάσει της βαθμολογίας EDSS



γαλύτερης ηλικίας από αυτούς με EDSS $\leq 3,5$ [βήτα=8,1 (SE=1,4), $p < 0,001$ και βήτα=8,8 (SE=4,2), $p < 0,041$, αντίστοιχα]. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ EDSS και φύλου ($p=0,368$).

Το 59,6% (n=106) λάμβανε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα 1a (IFNβ-1a) ενώ το 40,4% (n=72) με IFNβ-1b. Αναφορικά με την ενεργότητα της νόσου κατά τη διάρκεια λήψης νοσοτροποποιητικής θεραπείας πριν την ένταξή τους στη μελέτη, 47,2% (n=84) των ασθενών είχαν παρουσιάσει νέες εστίες με πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας ενώ 55,6% (n=99) σημαντική αύξηση του όγκου των βλαβών στην ακολουθία T2 στην πιο πρόσφατη MRI εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς (47,2%) υπέφεραν από κατάθλιψη/άγχος ενώ το 34,8% λάμβανε αντικαταθλιπτικά (Πίνακας 1).

Ικανοποίηση από τη θεραπεία

Η μέση βαθμολογία TSQM ήταν 62,9 για τη «συνολική ικανοποίηση», και 62,5, 61,9 και 61,1 για την «αποτελεσματικότητα», τις «ανεπιθύμητες ενέργειες» και την «ευκολία στη χρήση», αντίστοιχα.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας IFNβ-1a και 1b στις διαστάσεις «ανεπιθύμητες ενέργειες» ($p=0,316$), «συνολική ικανοποίηση» ($p=0,211$), «ευκολία στη χρήση» ($p=0,737$) και «αποτελεσματικότητα» ($p=0,07$).

Η ηλικία φάνηκε να συσχετίζεται αρνητικά (Spearman $\rho=-0,16$, $p=0,025$) με την «αποτελεσματικότητα» και τις «ανεπιθύμητες ενέργειες» ($\rho=-0,20$, $p=0,01$). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της «ευκολίας στη χρήση» ή της «συνολικής ικανοποίησης» ($p > 0,05$, αμφότερα).

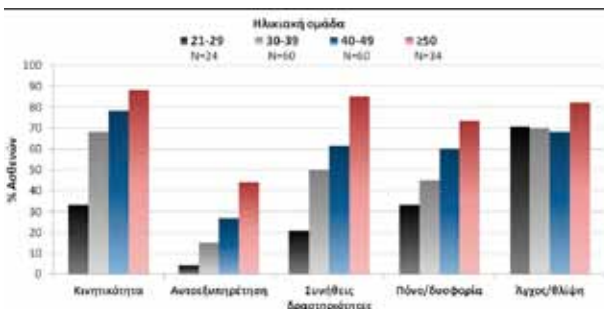
Πίνακας 1. Συννοσηρότητα και συγχορηγούμενη αγωγή

	N	%
Συννοσηρότητα		
Κατάθλιψη/Άγχος	84	47,2
Αρτηριακή υπέρταση	14	7,9
Νοντικές διαταραχές	14	7,9
Βρογχικό άσθμα	5	2,8
Διαταραχές καρδιακού ρυθμού	3	1,7
Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας	1	0,6
Συγχορηγούμενη αγωγή		
Αντικαταθλιπτικά	62	34,8
Φάρμακα για ουρολογικές παθήσεις (ακράτεια)	28	15,7
Φάρμακα κατά της σπαστικότητας	22	12,4
Αναλγητικά για την αντιμετώπιση χρόνιου άλγους	18	10,1
Φάρμακα για την αντιμετώπιση της κόπωσης	17	9,6
Υπναγωγά	11	6,2
Φάρμακα για την αντιμετώπιση προβλημάτων μνήμης ή προσοχής	5	2,8

Ποιότητα ζωής

Αναφορικά με την ποιότητα ζωής, 71,9% και 53,9% των ασθενών ανέφεραν μέτριο/υπερβολικό «άγχος/θλίψη» και «πόνος/δυσφορία», αντίστοιχα, 70,8% ανέφεραν προβλήματα σχετικά με την «κινητικότητα» και 56,7% με τις «συνήθειες δραστηριότητας», ενώ μόλις 33,0% ανέφεραν προβλήματα «αυτοεξυπηρέτησης». Σε όλες τις διαστάσεις του ερωτηματολογίου το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν προβλήματα ήταν υψηλότερο στις ομάδες ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας (Διάγραμμα 2).

Διάγραμμα 2. Ποιότητα ζωής: % ασθενών με προβλήματα στις 5 διαστάσεις του EQ-5D-3L ανά ηλικιακή ομάδα



Η βαθμολογία EQ-VAS στον συνολικό πληθυσμό ήταν $66,6 \pm 18,6$ (διάμεσος 70, διατεταρτημοριακό εύρος, 50-80). Οι ομάδες μικρότερης ηλικίας ανέφεραν καλύτερη κατάσταση υγείας (υψηλότερες βαθμολογίες της οπτικής αναλογικής κλίμακας συγκριτικά με τις ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας) (Spearman $\rho = -0,43$, $p < 0,001$). Παρατηρήθηκε επίσης θετική συσχέτιση του EQ-VAS με τη «συνολική ικανοποίηση» του TSQM (Spearman $\rho = 0,37$, $p < 0,001$).

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη βαθμολογία EQ-VAS μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με IFNβ-1a και IFNβ-1b ($p = 0,993$). Επιπροσθέτως, ασθενείς με EDSS $\geq 7,0$ και 4-6,5 κατέγραψαν χαμηλότερη βαθμολογία EQ-VAS συγκριτικά με ασθενείς με EDSS $\leq 3,5$ [βήτα = -19,4 (SE=2,6), $p < 0,001$ και βήτα = -41,6 (SE=7,9), $p < 0,001$, αντίστοιχα]. Η προαναφερθείσα συσχέτιση της βαθμολογίας EDSS με την EQ-VAS επιβεβαιώθηκε και με πολυπαραγοντική ανάλυση με προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και τον τύπο της νοσοτροποποιτικής θεραπείας (Πίνακας 2).

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι οι ασθενείς ήταν γενικά μέτρια ικανοποιημένοι από τη θεραπεία τους με ιντερφερόνη. Όπως υποστηρίζει η βιβλιογραφία, η χρήση των συσκευών αυτοχορήγησης ιντερφερόνης έχει βελτιώσει σημαντικά την ικανοποίηση και τη συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία.³⁰⁻³⁴ Συγκεκριμένα, όπως προκύπτει από πρόσφατες μελέτες, οι ασθενείς με ΠΣ θεωρούν ότι οι αυτοματοποιημένες συσκευές αυτοχορήγησης προσφέρουν ευκολία στη χρήση και είναι πιο πρακτικές.^{31,34} Αξίζει να σημειωθεί ότι ποσοστά συμμόρφωσης που κυμαίνονται άνω του 88% έχουν αναφερθεί με τη χρήση των προαναφερθέντων συσκευών αυτοχορήγησης ιντερφερόνης.^{32,34} Η συμμόρφωση στη θεραπεία φαίνεται ότι είναι καθοριστικός παράγοντας μείωσης των υποτροπών και των νοσηλείων καθώς και του οικονομικού και κοινωνικού φορτίου της ΠΣ.^{20,21,35}

Παρά τα απορρέοντα οφέλη της χρήσης συσκευών αυτοχορήγησης θεραπείας,^{34,36,37} συμπεριλαμβανομένης της ευκολίας στη χρήση, φαίνεται να υπάρχει σημαντικό περιθώριο βελτίωσης σε όλους τους τομείς ικανοποίησης –όπως κατέδειξε και η παρούσα μελέτη με τη βαθμολογία TSQM στη συγκεκριμένη διάσταση να είναι 61,1– κάτι που θα μπορούσε να επιτευχθεί με τη σύσταση μίας από του στόματος χορηγούμενης αγωγής. Κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας, η φινγκολιμόδη αποτελούσε τη μοναδική από του στόματος χορηγούμενη νοσοτροποποιτική θεραπεία της ΠΣ που ήταν εμπορικά διαθέσιμη στην Ελλάδα και τα αποτελέσματα των δύο μελετών που εκτιμούν την ικανοποίηση ασθενών από τη θεραπεία είναι ενθαρρυντικά. Σε συγχρονική μελέτη της ικανοποίησης ασθενών με ΠΣ υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη (N=310), που διεξήχθη το 2012 στις Ηνωμένες Πολιτείες, αναφέρθηκαν βαθμολογίες του TSQM v1.4 υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη: 79,4 έναντι 61,9 στην τρέχουσα μελέτη για τις «ανεπιθύμητες ενέργειες», 71,7 έναντι 61,1 για την «ευκολία στη χρήση», 70,1 έναντι 62,5 για την «αποτελεσματικότητα», και 68,9 έναντι 62,9 για τη «συνολική ικανοποίηση».³⁸ Αποτελέσματα της τυχαίοποιημένης, ανοικτού σχεδιασμού φάσης 4 μελέτης EPOC, που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες και στον Καναδά, αναφέρουν ότι σε σύνολο 943 πασχόντων με υποτροπιάζουσα ΠΣ η μέση βαθμολογία της «συνολικής ικανοποίησης» στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (least squares, LS) αυξήθηκε κατά 20,4

Πίνακας 2. Πολυπαραγοντική ανάλυση της συσχέτισης EQ-VAS και EDSS*

Βαθμολογία EQ-VAS	Συντελεστής παλινδρόμησης, βήτα	Τυπικό σφάλμα (SE)	p-value
EDSS $\geq 7,0$ έναντι $\leq 3,5$	-15,0	2,7	<0,001
EDSS 4,0-6,5 έναντι $\leq 3,5$	-37,4	7,8	<0,001

* Έχει γίνει προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο και τον τύπο της νοσοτροποποιτικής θεραπείας.

μετά από 6 μήνες θεραπείας με φινγκολιμόδη έναντι 2,9 με άλλη νοσοτροποποιητική θεραπεία (οξικής γλατιραμέρης ή IFN-β).³⁹ Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της παρούσας μελέτης, η φινγκολιμόδη ήταν εγκεκριμένη για λιγότερο από ένα έτος, και κατά συνέπεια κανείς από τους ενταχθέντες δεν λάμβανε αυτή τη θεραπεία. Εντούτοις, στην Ελλάδα βρίσκεται τώρα υπό εξέλιξη η μετεγκριτική μελέτη παρατήρησης, DIAMOND, η οποία θα δώσει πρόσθετα στοιχεία για την ασφάλεια, την ποιότητα ζωής, την ικανοποίηση από τη θεραπεία και την αποτελεσματικότητα της φινγκολιμόδης στη συνήθη κλινική πράξη.⁴⁰

Αναφορικά με την ποιότητα ζωής, στην παρούσα μελέτη η μέση βαθμολογία EQ-VAS ήταν 66,6 στον συνολικό πληθυσμό, με μικρότερες τιμές στις ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας. Ομοίως, σε μια έρευνα που διεξήχθη μεταξύ του 2011-2012 στη Μεγάλη Βρετανία με συμμετοχή 4516 πασχόντων από ΠΣ, η μέση βαθμολογία EQ-VAS σε ασθενείς με RRMS (N=2747) ήταν 62,0, ενώ στο συνολικό πληθυσμό πασχόντων με ΠΣ ήταν 59,7.⁴¹ Στην ίδια μελέτη το 77,9% των πασχόντων από RRMS είχαν προβλήματα με τις «συνήθειες δραστηριότητες», 73,9% με «πόνο/δυσφορία», 69% με «κινητικότητα» και 58,5% με «άγχος/θλίψη», ενώ το χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με προβλήματα καταγράφηκε στη διάσταση «αυτοεξυπηρέτησης» (38,2%), εύρημα ανάλογο με αυτό της παρούσας μελέτης. Μια διαφορά μεταξύ των δύο μελετών έγκειται στο υψηλότερο ποσοστό ασθενών που δήλωσαν προβλήματα στη διάσταση «άγχος/θλίψη» στην παρούσα μελέτη (71,9% έναντι 58,5%), γεγονός που δύναται εν μέρει να επεξηγηθεί από μη σχετιζόμενους με τη νόσο παράγοντες, όπως η τρέχουσα οικονομική κρίση καθώς και ο σχετικά υψηλός επιπολασμός κατάθλιψης/άγχους (47,2%) στους ασθενείς της μελέτης, που συνάδει με τη γενική αύξηση του επιπολασμού της κατάθλιψης στην Ελλάδα τα τελευταία έτη.⁴² Είναι ωστόσο αδιαμφισβήτητο ότι ασθενείς με RRMS πλήττονται συχνά από άγχος και κατάθλιψη, σε ποσοστά που καθιστούν επιτακτική την ανάγκη λήψης μέτρων για την προάσπιση της ψυχικής υγείας τους.⁴³

Η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς κυρίως λόγω του συγχρονικού σχεδιασμού της, ο οποίος αποτυπώνει την ικανοποίηση από τη θεραπεία και την ποιότητα ζωής ασθενών με RRMS μία δεδομένη στιγμή κι όχι σε συνάρτηση του χρόνου. Επιπλέον περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάνουν, όπως και σε κάθε μελέτη παρατήρησης, την πιθανότητα εισαγωγής συστηματικού σφάλματος κατά την επιλογή των ασθενών. Θα ήταν ενδιαφέρον εάν τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής μπορούσαν να συγκριθούν με πανελλαδικά στοιχεία του γενικού πληθυσμού του ίδιου έτους ώστε να συγκριθεί η ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων έναντι του γενικού πληθυσμού. Η εν λόγω σύγκριση θα μπορούσε να συμβάλει σε μία πιο αντικειμενική απο-

τύπωση της επαγόμενης από τη νόσο έκπτωσης της ποιότητας ζωής καθώς το τρέχον κοινωνικοοικονομικό περιβάλλον ενδέχεται να έχει συμβάλει επιβαρυντικά στην παρατηρούμενη ποιότητα ζωής.

Επιπρόσθετος συνήθης περιορισμός των μελετών παρατήρησης είναι η πιθανή επίδραση συγχυτικών παραγόντων στα αποτελέσματα της μελέτης. Εντούτοις, στην παρούσα μελέτη συγχυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και ο τύπος της νοσοτροποποιητικής θεραπείας έχουν ληφθεί υπόψη στις στατιστικές αναλύσεις με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Άλλος πιθανός περιορισμός της μελέτης θα μπορούσε να είναι ο χαμηλότερος αριθμός ενταχθέντων ασθενών έναντι του αρχικά προβλεπόμενου στόχου (178 ασθενείς έναντι 300). Εντούτοις, post-hoc ανάλυση έδειξε ότι το συγκεκριμένο μέγεθος δείγματος μείωσε το σφάλμα τύπου II σε περίπου μηδέν προκειμένου να εξεταστεί ο διμερής έλεγχος της υπόθεσης ότι ο συντελεστής συσχέτισης, ρ, μεταξύ του EQ-VAS και της «συνολικής ικανοποίησης» του TSQM είναι 0 (μηδενική υπόθεση) έναντι της εναλλακτικής υπόθεσης ότι $\rho=0,37$, με επίπεδο σημαντικότητας 0,05.

Αναφορικά με τα συστηματικά σφάλματα που σχετίζονται με τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις και αφορούν σε πιθανή μεροληψία απόκρισης του ασθενούς, επιλεκτική μνήμη καθώς και αδυναμία ανάκλησης δεδομένων,^{44,45} αξίζει να σημειωθεί ότι το EQ-5D-3L δεν απαιτεί ανάκληση πληροφοριών καθώς όλες οι ερωτήσεις αφορούν στη χρονική στιγμή συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, ενώ το TSQM περιλαμβάνει ανάκληση πληροφοριών από ένα βραχύ διάστημα μόλις 2-3 εβδομάδων. Επιπλέον, το συστηματικό σφάλμα που θα μπορούσε να εισαχθεί από τη συλλογή δεδομένων μέσω συνέντευξης του ασθενούς μετριάζεται με τη χρήση των συγκεκριμένων ερωτηματολογίων που είναι συμπληρούμενα από τον ασθενή. Τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν είναι επικυρωμένα και τυποποιημένα, διευκολύνοντας τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων με αυτών άλλων ερευνητικών εργασιών. Αναφορικά με τη γενικευσιμότητα της μελέτης, σημειώνεται ότι, καθώς δεν υφίσταντο περιορισμοί ως προς τη διάρκεια και βαρύτητα της νόσου και η μελέτη διεξήχθη σε περιβάλλον καθημερινής κλινικής πράξης, τα συμπεράσματα της μελέτης είναι αντιπροσωπευτικά του γενικού πληθυσμού με RRMS υπό θεραπεία με IFN-β.

Συνοψίζοντας, η μελέτη κατέδειξε ότι υφίσταται περιθώριο βελτίωσης της ποιότητας ζωής και ικανοποίησης ασθενών με RRMS από τη θεραπεία τους. Όπως έχει δείχθει, αυξανόμενου του βαθμού αναπηρίας αυξάνεται περαιτέρω το κοινωνικό και οικονομικό φορτίο της νόσου, ενώ παράλληλα μειώνεται η ποιότητα ζωής των ασθενών. Συνεπώς, η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και η αναφερόμενη από τον ασθενή ικανοποίηση από τη θεραπεία θα πρέπει να συγκαταλέγονται μεταξύ των εργαλείων εκτίμησης της αναλογίας κόστους/οφέλους της θεραπευτικής στρατηγικής

που ακολουθείται καθώς και ανάδειξης των τομέων φροντίδας που χρήζουν περαιτέρω υποστήριξης. Η εν λόγω προσέγγιση θα συμβάλει στην προαγωγή της ασθενοκεντρικής και διεπιστημονικής περίθαλψης του εν λόγω βεβαρημένου πληθυσμού ασθενών, η οποία σε συνδυασμό με τις καινοτόμες θεραπευτικές επιλογές αναμένεται να βελτιώσει τις εκβάσεις και να αμβλύνει το συνολικό φορτίο της νόσου.

Ιατρική Δεοντολογία

Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του GCP και τη διακήρυξη του Εθσίνκι.

Οι συγγραφείς δήλωσαν την αποδοχή τιμητικών αμοιβών ή τη συμμετοχή σε μελέτες των εξής φαρμακευτικών εταιρειών:

- Βλῆακίδης Νικόλαος: Bayer, Biogen-Genesis, Genzyme, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, UCB, Roche, Teva
- Κουτσουράκη Ευφροσύνη: Novartis, Merck-Serono, Genesis, Teva, Genzyme, Elpen
- Μντακώστας Δήμος-Δημήτριος: Novartis, Genesis, Merck-Serono, Bayer, Genzyme, Teva
- Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης: Novartis, Genesis, Merck-Serono, Bayer, Genzyme
- Φάκας Νικόλαος: AB Science, Bayer Hellas SA, Biogen Idec, Elpen, Genesis Pharma SA, Genzyme, Hoffmann La Roche Ltd, Merck Serono, MSD, Novartis Pharma Services AG, Novartis Hellas, Receptos Inc, Sanofi Aventis, Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Ο Βικελής Μιχαήλ έχει αποδεχθεί τιμητικές αμοιβές ή έχει εργαστεί για τις εξής φαρμακευτικές εταιρείες: Allergan, AstraZeneca, Galenica/Novis, Janssen-Cilag, Merck-Serono, Novartis, Pfizer, Pharmaserv Lilly, Reckitt Beckinser.

Οι Ανδριανάκη Αγγελική, Κατσάρα Μαρία, Βαρούνης Χρήστος, Βικελής Μιχαήλ και Βλάχος Γεώργιος ήταν υπάλληλοι της Novartis κατά την περίοδο της συγγραφής της εργασίας.

Βιβλιογραφία

1. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) website. http://www.msif.org/en/about_ms/index.html. Accessed December 18, 2013.
2. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, et al. "Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(10): 1132-41.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. "Multiple sclerosis." *N Engl J Med*. 2000; 343: 938-52.
4. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, et al. "Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics." *Neurology* 1992; 42: 991-4.
5. Weiner HL. "Multiple sclerosis is an inflammatory

- T-cell-mediated autoimmune disease." *Arch Neurol* 2004; 61:1613.
6. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease." *Brain* 2006; 129 (Pt 3): 584-594.
7. Compston A, Coles A. "Multiple sclerosis." *Lancet* 2008; 372:1502-17.
8. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006; 13(7):700-22.
9. Yfantopoulos J., N. Grigoriadis, G. Hadjigeorgiou, I. Iliopoulos, K. Karageorgiou, A.P. Kyritsis, P. Papathanasopoulos, M. Chantzikou, D. Georgiopoulos, M. Vikelis. The economic and humanistic burden of multiple sclerosis: results from the STORMS study in Greece. Poster Presentation at the 29th congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the 18th Annual Conference of rehabilitation in MS (RIMS), Copenhagen, Denmark 3 October 2013.
10. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907-11.
11. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6(10): 1-73.
12. Rice GPA, Kremenchutzky M, Cottrell DA, Baskerville J, Ebers GC. Observations from the natural history cohort of London, Ontario. In: Filippi M, Comi G, eds. *Topics in Neuroscience: Primary Progressive Multiple Sclerosis*. Milano: Springer Verlag Italia; 2002.
13. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112(pt 1):133-46.
14. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 119: 119-46.
15. Pozzilli C., Prosperini L. Recent Advances in the Management of Multiple Sclerosis. *European Neurological Journal* 2010; 2(1): 41-48.
16. Triantafyllou N. Treatment of multiple sclerosis. *Archives of Hellenic Medicine* 2003; 20(5):477-483.
17. Perumal J, Khan O. Emerging disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2012; 14(3): 256-63.
18. Nicholas J, Morgan-Followell B, Pitt D, Racke MK,

- Boster A. New and emerging disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: what is new and what is to come. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2012; 4:81-103.
19. Derwenskus J. Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Mt Sinai J Med.* 2011; 78(2): 161-75.
 20. Al-Sabbagh A, Bennet R, Kozma C, et al. Medication gaps in disease-modifying therapy for multiple sclerosis are associated with an increased risk of relapse: Findings from a national managed care database. *J Neurol.* 2008; 255(Suppl 2):S79.
 21. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med.* 2008; 10:225.
 22. Verdun di Cantogno E, Russell S, Snow T. Understanding and meeting injection device needs in multiple sclerosis: a survey of patient attitudes and practices patient. *Prefer Adherence.* 2011; 5: 173-180.
 23. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2004; 2:12.
 24. EuroQoL Group: EuroQoL – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990; 16: 199-208.
 25. Rabin R, de Charro F: EQ-5D: a measure of health status from the EuroQoL Group. *Ann Med.* 2001; 33: 337-43.
 26. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-27.
 27. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol* 2005; 58:840-46.
 28. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Bayliss EA. The Impact of Co-Morbidity Burden on Preference-Based Health-Related Quality of Life in the United States. *Pharmacoeconomics.* 2012; 30: 431-42.
 29. Rabin R, Oemar M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. April, 2011. Accessed December 24, 2013 from http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_EQ-5D-3L.pdf.
 30. Mikol D, Lopez-Bresnahan M, Taraskiewicz S, Chang P, Rangnow J. A randomized, multicentre, open-label, parallel-group trial of the tolerability of interferon beta-1a (Rebif) administered by autoinjection or manual injection in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005; 11: 585-91.
 31. Devonshire VA, Verdun di Cantogno E. Review of subcutaneous interferon beta-1a, delivered via the electronic self-injection device RebiSmart, for the treatment of multiple sclerosis. *Ther Deliv.* 2011; 2: 1455-65.
 32. Lugaesi A, Florio C, Brescia-Morra V, et al. Patient adherence to and tolerability of self-administered interferon beta-1a using an electronic autoinjection device: a multicentre, open-label, phase IV study. *BMC Neurol.* 2012; 12:7.
 33. Singer B, Bandari D, Cascione M, et al. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferonβ-1a versus interferonβ-1b: Results of the randomized, multicenter, phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurol.* 2012; 12: 154.
 34. Boeru G, Milanov I, De Robertis F, et al. ExtaviJect® 30G device for subcutaneous self-injection of interferon beta-1b for multiple sclerosis: a prospective European study. *Med Devices (Auckl).* 2013; 6: 175-84.
 35. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther.* 2011; 28: 51-61.
 36. Cramer JA, Cuffel BJ, Divan V, Al-Sabbagh A, Glassman M. Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113: 156-62.
 37. Wray S, Armstrong R, Herrman C, et al. Results from the single-use autoinjector for self-administration of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis (MOSAIC) study. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011; 8:1543-53.
 38. Hanson KA, Agashivala N, Stringer SM, et al. A cross-sectional survey of patient satisfaction and subjective experiences of treatment with fingolimod. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 309-318.
 39. Fox E, Edwards K, Burch JG, et al. Treatment satisfaction and clinical improvement after switch to fingolimod. *ECMSC ACTRIMS Fifth Cooperative Meeting.* 2013; Abstract DX29. Available at <https://cmscactrims.confex.com/cmscactrims/2013/webprogram/Paper1203.html>. Accessed December 20, 2013.
 40. Βικελής Μ, Γρηγοριάδης Ν, Μητσικώστας Δ.-Δ, και συν. Σχεδιασμός μιας πολυκεντρικής, μη παρεμβατικής, προοπτικής μελέτης παρατήρησης σε πληθυσμό ελλήνων ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη: η μελέτη DIAMOND. 1^ο Συνέδριο «Νεότερες εξελίξεις στη νευρολογία και στα συναφή πεδία». 10-12 Οκτωβρίου 2013, Θεσσαλονίκη. Ανακοίνωση PO.04. Available at <http://www.auth.gr/sites/default/>

- files/v_prokatartiko_programma_neurologias.pdf. Accessed December 23, 2013.
41. Jones KH, Ford DV, Jones PA, et al. How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register. PLoS One. 2013; 8(6):e65640.
 42. Economou M, Madianos M, Peppou LE, et al. Major depression in the era of economic crisis: a replication of a cross-sectional study across Greece. J Affect Disord. 2013; 145(3): 308-14.
 43. Jones KH, Ford DV, Jones PA, et al. A large-scale study of anxiety and depression in people with Multiple Sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. PLoS One. 2012; 7(7): e41910.
 44. Krosnick, JA, Alwin DP. An evaluation of a cognitive theory of response order effects in survey measurement. Pub Opin Quart. 1987; 51:201-19.
 45. Tourangeau R, Rips LJ, Rasinski K. The Psychology of Survey Response. Cambridge University Press, Cambridge. 2000.