

# Skutki kliniczne, epidemiologiczne i ekonomiczne zmiany kryteriów klasyfikacyjnych wybranych chorób reumatycznych

*The effects of clinical, epidemiological and economic aspects of changes in classification criteria of selected rheumatic diseases*

Aleksander J. Owczarek<sup>1</sup>, Rafał Michalik<sup>2</sup>, Przemysław Kotyla<sup>3</sup>, Eugeniusz J. Kucharz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Statystyki, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Oddział Rehabilitacji, Szpital Miejski w Sosnowcu

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Słowa kluczowe:** choroby reumatyczne, epidemiologia, aspekty socjoekonomiczne, kryteria klasyfikujące.

**Key words:** rheumatic diseases, epidemiology, socio-economic aspects, the criteria for classification.

## Streszczenie

W pracy przedstawiono epidemiologię i aspekty socjoekonomiczne trzech najczęstszych chorób reumatycznych: reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), toczenia rumieniowatego układowego (TRU) oraz twardziny układowej (TU). Częstość występowania chorób reumatycznych w populacji szacuje się na 4–5%. Współczynnik chorobowości dla RZS w Polsce wynosi 0,45% populacji dorosłej i jest zbliżony do współczynnika w Unii Europejskiej, który wynosi 0,49%. Szacuje się, że średnia częstość występowania toczenia rumieniowatego układowego wynosi 40–55/100 tys. osób. Roczna zapadalność na TU wynosi 19–35 przypadków na milion mieszkańców (w zależności od kraju, w którym przeprowadzono badania). W Polsce blisko 18% wszystkich hospitalizacji jest związanych ze schorzeniami reumatycznymi. Wprowadzenie nowych kryteriów klasyfikacyjnych dla RZS, umożliwiających klasyfikowanie wczesnych postaci choroby i szersze ich zastosowanie w praktyce klinicznej, wpłynie zapewne na zmianę oceny częstości występowania tej choroby w populacji.

## Summary

The paper presents the epidemiology and socio-economic aspects of the three most common rheumatic diseases: rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and scleroderma. The incidence of rheumatic diseases in a population is estimated at 4–5%. Prevalence rate for RA in Poland is 0.45% of the adult population and is similar to the rate reported in the EU (0.49%). It is estimated that the average incidence of SLE is 40–55 per 100 thousand and that the annual incidence of systemic sclerosis is 19–35 cases per million (depending on the country). Nearly 18% of all hospital admissions in Poland are associated with rheumatic diseases. The introduction of new classification criteria for rheumatoid arthritis, allowing classification of the early forms of the disease and their use in clinical practice will probably change the assessment of incidence of this disease in the population.

## Wstęp

Niezwykle ważnym problemem dla współczesnych systemów opieki zdrowotnej jest stale zwiększająca się liczba osób z chorobami przewlekłymi. Skutki ekonomiczne tych chorób obejmują m.in. wyższe koszty opieki zdrowotnej, spadek wydajności z powodu choroby, inwalidztwo i wzrost liczby zgonów wśród ludności w wieku

produkcyjnym [1, 2]. Na podstawie danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) liczba zgonów z powodu chorób przewlekłych w ciągu najbliższych 10 lat wyniesie w Ameryce Północnej i Południowej 53 miliony, w Europie 88 milionów, w krajach środkowo-wschodnich 25 milionów, w Afryce 28 milionów, w południowo-wschodniej Azji 89 milionów, a w Australii i Oceanii aż 106 milionów.

---

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. o zdr. inż. Aleksander Jerzy Owczarek, Zakład Statystyki, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ostrogórska 30, 41-200 Sosnowiec, e-mail: aowczarek@sum.edu.pl

Praca wpłynęła: 17.02.2014 r.

Wśród chorób przewlekłych istotne znaczenie mają choroby narządu ruchu oraz tkanki łącznej. Generują one ogromne koszty pośrednie, związane ze zwiększoną absencją chorobową pracowników, większą liczbą osób niezdolnych do pełnienia ról społecznych, i stanowią główną przyczynę niepełnosprawności i przedwczesnego odchodzenia na emeryturę wśród pracowników. Nie bez znaczenia jest również konieczność finansowania ze środków publicznych świadczeń rentowych, zasiłków, opieki nad przewlekle chorymi oraz ich rehabilitacji. Ocenia się, że dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego obejmują ponad 1/3 populacji Europejczyków (ok. 100 milionów osób) [3]. Według badania dotyczącego rozpowszechnienia chorób reumatycznych w Polsce dolegliwości bólowe narządu ruchu od bardzo rzadkich do stałych stwierdzono u 61,2% badanych dorosłych mieszkańców Polski w wieku powyżej 18 lat [4]. Ponadto osoby, które miały jakiegokolwiek bóle narządu ruchu, gorzej oceniali swój stan zdrowia niż osoby bez bólów (2-krotnie częściej określały swoje zdrowie jako raczej złe lub bardzo złe). Występowanie bólów w narządzie ruchu wiązało się z istotnie częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego, zawału serca oraz choroby wrzodowej żołądka i/lub dwunastnicy [4].

Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) absencja chorobowa z tytułu chorób układu kostno-stawowego, mięśniowego i tkanki łącznej w 2012 r. wyniosła ponad 28,14 milionów dni (co stanowi 13,6% ogółu dni absencji chorobowej). Liczba zwolnień lekarskich wyniosła 2,05 miliona (12,4% ogółu zaświadczeń), przy czym zdecydowanie większą ich liczbę wystawiono dla mężczyzn niż dla kobiet (1 175,7 tys. vs 876,8 tys.).

Przeciętna długość trwania zwolnienia lekarskiego wyniosła 13,71 dnia. Pod względem liczby dni absencji chorobowej choroby układu kostno-stawowego stanowiły trzecią co do częstości grupę przyczyn chorobowych [4, 5]. Rocznie ok. 75 tys. osób uzyskuje z powodu schorzeń reumatycznych powtórne lub pierwszorazowe orzeczenie uprawniające do świadczeń rentowych [5].

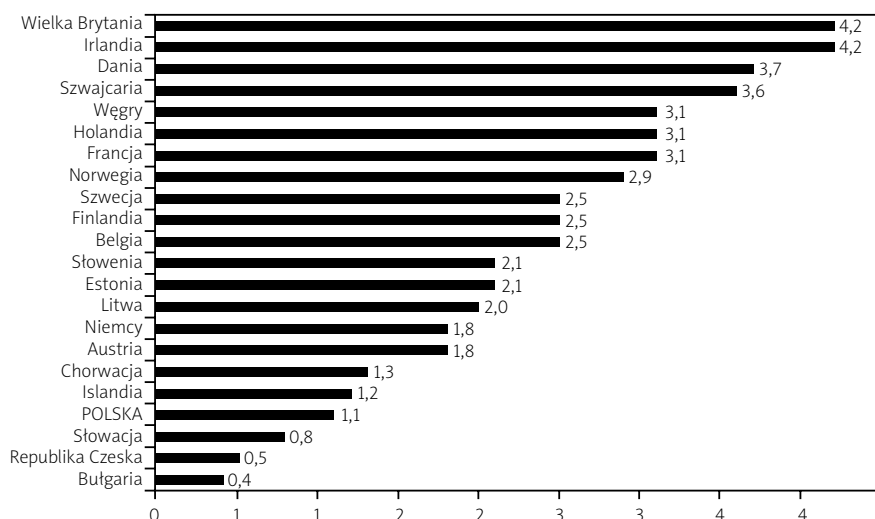
Na podstawie danych Eurostatu szacuje się, że z powodu chorób reumatycznych rocznie w Unii Europejskiej umiera prawie 23 tys. osób [6]. Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu chorób reumatycznych w 2009 r. wyniósł w Polsce 1,1 na 100 tys. mieszkańców, natomiast w Unii Europejskiej (UE) 2,6 na 100 tysięcy mieszkańców (ryc. 1) [3].

W niniejszej pracy przedstawiono epidemiologię i aspekty socjoekonomiczne trzech najczęstszych chorób reumatycznych: reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), toczenia rumieniowatego układowego (TRU) oraz twardziny układowej (TU).

## Epidemiologia

Częstość występowania chorób reumatycznych w populacji szacuje się na 4–5% [7]. Ocenia się, że u 30% osób niepełnosprawnych w Wielkiej Brytanii przyczyną niepełnosprawności było RZS, a w Australii u 32% – RZS i inne choroby reumatyczne.

Szacuje się, że roczna zapadalność na RZS wynosi ok. 3 osoby na 100 tys. populacji. W Polsce współczynnik chorobowości dla RZS wynosi 0,45% w populacji dorosłej i jest zbliżony do współczynnika w UE, który wynosi 0,49%. U dzieci do 16. roku życia rozpoznaje



Ryc. 1. Standaryzowany współczynnik zgonów (na 100 tys.) z powodu chorób reumatycznych w Polsce i wybranych krajach Europy.

Fig. 1. The standardized death rate (per 100 thousand) due to rheumatic diseases in Poland and selected European countries.

się młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) [3]. Częstość występowania RZS u kobiet jest 3–5 razy wyższa niż u mężczyzn. Szczyt zachorowań przypada między 35. a 45. rokiem życia, a chorobowości pomiędzy 40. a 60. rokiem życia. Wykazano, że palenie 3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia RZS, szczególnie w grupie mężczyzn oraz osób z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym [8]. Umiarkowane spożywanie alkoholu wiązało się natomiast z 4-krotnie mniejszym ryzykiem rozwoju RZS w porównaniu z osobami w ogóle niespożywającymi alkoholu [9]. Reumatoidalne zapalenie stawów jest również związane z występowaniem antygeny HLA-DR4 układu zgodności tkankowej, którego obecność może zwiększać ryzyko wystąpienia choroby w rodzinie [10, 11]. Stopień utraty sprawności zwiększa się wraz z czasem trwania choroby. Ocenia się, że w ciągu 10 lat od rozpoznania choroby ponad połowa pacjentów nie pracuje już w pełnym wymiarze czasu. Reumatoidalne zapalenie stawów wiąże się z 20-procentowym niższym zatrudnieniem wśród mężczyzn i 25-procentowym wśród kobiet w porównaniu z osobami zdrowymi, a średnia roczna nieobecność w pracy waha się od 3 do 30 dni [7].

Częstość występowania TRU waha się w zależności od kraju, rasy oraz płci. Szacuje się, że średnia częstość występowania TRU wynosi 40–55/100 tys. W Stanach Zjednoczonych na TRU choruje 159 tys. osób. Kobiety chorują ok. 9-krotnie częściej niż mężczyźni [12, 13].

Ocenia się, że roczna zapadalność na TU wynosi 19–35 przypadków na milion mieszkańców (w zależności od kraju, w którym przeprowadzono badania), a częstość jej występowania wynosi ok. 240 przypadków na milion mieszkańców (od 138 do 286 przypadków wg różnych autorów) [14–16]. W Stanach Zjednoczonych na TU cierpi ok. 300 tys. osób. Kobiety chorują ok. 5-krotnie częściej niż mężczyźni (wg różnych źródeł od 3 nawet do 8 razy częściej) [17]. Tylko 2% chorych jest diagnozowanych w wieku poniżej 25 lat, a szczyt zapadalności przypada pomiędzy 40. a 50. rokiem życia [18]. Standaryzowane współczynniki zgonu względem wieku i płci są od 5 do 8 razy wyższe niż w populacji ogólnej. Przeciętne 10-letnie przeżycie wśród chorych szacuje się na poziomie 70–80% [15, 19].

## Aspekty socjoekonomiczne

Częstość występowania chorób reumatycznych wykazuje tendencję wzrostową wraz z wiekiem. Należy oczekiwać, że wraz ze wzrostem średniej długości życia będzie się zwiększało obciążenie systemu opieki zdrowotnej z powodu leczenia tych chorób. Szacuje się, że pod względem obciążenia systemu opieki zdrowotnej choroby reumatyczne plasują się na 8. miejscu wśród

wszystkich chorób [7]. Ocenia się, że jedna na dziesięć konsultacji u lekarza rodzinnego wynika z potrzeb pacjentów z chorobami reumatycznymi [20], a globalne koszty chorób reumatycznych generują w przybliżeniu wydatki na poziomie 1,5% produktu krajowego brutto [7, 20]. Przykładowo, ponad 20% orzeczeń niezdolności do pracy w Wielkiej Brytanii jest związanych z chorobami reumatycznymi, a łączne roczne koszty leczenia chorego na RZS wynoszą średnio 7000 £. W Grecji w 2005 r. choroby reumatyczne stanowiły ok. 39% wszystkich chorób przewlekłych i były przyczyną 47% przewlekłej niepełnosprawności oraz 26% krótkoterminowej niezdolności do pracy [21]. W Szwecji koszty chorób reumatycznych wynosiły 23% wszystkich kosztów i stanowiły największe obciążenie systemu opieki zdrowotnej [7].

Koszty związane z chorobami reumatycznymi obejmują koszty bezpośrednie, pośrednie oraz tzw. koszty niewymierne [7].

Na koszty bezpośrednie składają się:

- koszty opieki zdrowotnej obejmujące m.in. wizyty lekarskie, procedury diagnostyczne, zabiegi chirurgiczne, opiekę rehabilitacyjną i sprzęt rehabilitacyjny, koszty farmakoterapii, leczenie hospicyjne,
  - koszty osobowe obejmujące koszty transportu oraz czas pacjenta i przedstawicieli służby zdrowia,
  - inne koszty, takie jak: opieka domowa, dostosowanie miejsca zamieszkania do potrzeb osoby niepełnosprawnej, urządzenia wspomagające funkcjonowanie chorego w domu, terapie alternatywne.
- Koszty pośrednie są natomiast związane:
- ze zmianą sposobu życia – przeniesienie do domu opieki czy hospicjum lub stała opieka w domu,
  - ze zmianą formy zatrudnienia lub nawet z utratą pracy oraz zmniejszeniem dochodów,
  - ze zwiększonymi wydatkami z powodu choroby.

Istotnym aspektem chorób reumatycznych jest obniżenie jakości życia chorych, ich rodzin, wpływ na rozwój zawodowy, konieczność zmiany stylu życia i związane z tym ograniczenia. Szacuje się, że RZS odpowiada za 3,5% DALY (*disability adjusted life years lost*) [7]. Wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością) wyraża łącznie lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci lub (jak w tym przypadku) uszczerbku na zdrowiu w wyniku choroby. Przyjęto, że jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu.

Rozkład liczby dni absencji chorobowej z powodu chorób układu kostno-stawowego, mięśniowego oraz tkanki łącznej w zależności od wieku przedstawiono na rycinie 2 [5].

Istotny jest praktycznie liniowy wzrost absencji chorobowej od 20. do 59. roku życia, a następnie gwałtowny spadek, wynikający najprawdopodobniej z przechodzenia obywateli na rentę lub emeryturę. Opierając się na

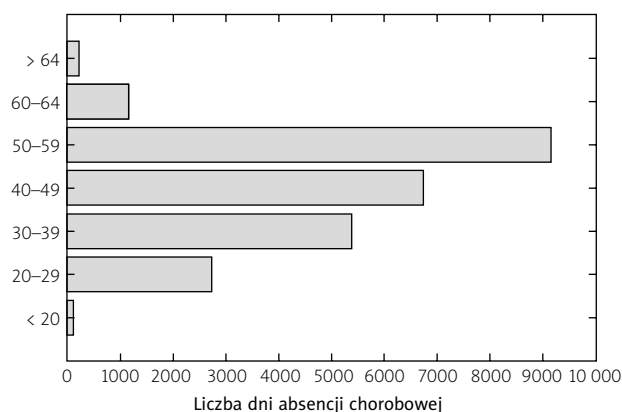
regresji przedziałowej, można oszacować, że w przedziale od 20. do 59. roku życia przybywa średnio 246 zwolnień na każdy rok. Łączne wydatki na świadczenia poniesione przez ZUS w 2009 r. związane z niezdolnością do pracy z powodu chorób reumatycznych wyniosły 3 584 890 tys. zł i stanowiły 12,6% ogółu wydatków na świadczenia związane z niezdolnością do pracy (13,5% wśród mężczyzn i 11,4% wśród kobiet) [3]. W ocenie wydatków na świadczenia związane z niezdolnością do pracy istotny jest również wskaźnik wydatków przypadających na jedną osobę objętą ubezpieczeniem zdrowotnym. Dla chorób reumatycznych wyniósł on 154,9 zł, plasując je na trzecim miejscu po chorobach układu krążenia (192,5 zł) oraz chorobach psychicznych i zaburzeniach zachowania (191,3 zł).

Blisko 18% wszystkich hospitalizacji w Polsce jest związanych z chorobami reumatycznymi [3, 4]. Na podstawie danych z raportu [4] z 2008 r. łączna liczba hospitalizacji z powodu chorób reumatycznych wyniosła 357 574 przypadki, w tym 13 635 z powodu uogólnionych chorób tkanki łącznej. W 2009 r. zanotowano 5895 hospitalizacji związanych z RZS, co stanowiło 1,71% wszystkich hospitalizacji z powodu chorób reumatycznych. Ponadto przeprowadzono 4060 (1,18%) hospitalizacji z powodu TRU i 1554 (0,45%) z powodu TU.

W 2009 r. przeciętna kwota rent z tytułu niezdolności do pracy z powodu chorób reumatycznych wyniosła 1 924 565 tys. zł i stanowiła 13,1% wartości wszystkich świadczeń. W przeliczeniu na jedną osobę objętą obowiązkowym ubezpieczeniem zdrowotnym wysokość świadczenia wyniosła 83,16 zł. Pierwszorazowe orzeczenie do celów rentowych objęło 5835 osób (co stanowiło 11,6% wszystkich orzeczeń), w tym 40 uznano za niezdolne do samodzielnej egzystencji, a u 826 stwierdzono całkowitą niezdolność do pracy [4]. Choroby układu kostno-stawowego, mięśniowego stanowiły trzecią w kolejności przyczynę orzeczeń (14,4% ogółu orzeczeń) wśród kobiet, natomiast piątą (10,1% ogółu orzeczeń) wśród mężczyzn. Średni wiek niezdolności do pracy wyniósł 53,9 roku; 24,7% przyznanych świadczeń rehabilitacyjnych dotyczyło chorób reumatycznych, a średni wiek uprawnionego wynosił 45,1 roku w przypadku mężczyzn i 43,3 w przypadku kobiet. Łącznie przyznano 19 907 świadczeń [4]. Szacunkowe wydatki Funduszu Ubezpieczeń Społecznych związane z chorobami reumatycznymi wyniosły w 2009 r. łącznie ponad 4,5 mld zł.

## Nowe kryteria klasyfikacyjne

Wprowadzenie nowych kryteriów klasyfikacyjnych dla RZS, umożliwiających uchwycenie wczesnych postaci choroby i szersze zastosowanie tych kryteriów w praktyce klinicznej, zapewne wpłynie na zmianę oceny częstości występowania tej choroby w populacji [22]. Takie podej-



Ryc. 2. Rozkład liczby dni absencji chorobowej z powodu chorób układu kostno-stawowego, mięśniowego oraz tkanki łącznej w zależności od wieku.

Fig. 2. Distribution of the number of days of sickness absence due to musculoskeletal diseases, joint, muscle and connective tissue in relation to age.

ście jest zgodne z obserwowanymi obecnie tendencjami do wcześniejszego rozpoznawania choroby oraz jej skutecznego leczenia już we wczesnej fazie. Realizacja takiego zadania jest możliwa z użyciem nowych technik obrazowania narządu ruchu (MRI i USG). Badanie USG z uwagi na względnie mały koszt i dużą dostępność jest coraz częściej stosowane i wypiera klasyczne badanie radiologiczne, które uwidacznia głównie trwałe, niemodyfikowalne zmiany strukturalne stawów [23].

Zmienił się również cel podejmowania interwencji leczniczych. Zastosowanie strategii *treat to target*, zmierzającej do uzyskania remisji choroby lub co najmniej jej małej aktywności, może w najbliższej przyszłości korzystnie wpłynąć na zmniejszenie współczynników niepełnosprawności w tej grupie chorych [24]. Szersze stosowanie nowych kryteriów niesie ze sobą ryzyko zmniejszenia częstości rozpoznawania choroby i wyłączenia przypadków seronegatywnego RZS [25]. Należy o tym pamiętać, analizując dane epidemiologiczne bazujące na nowych kryteriach RZS.

W typowej układowej chorobie tkanki łącznej, czyli w TRU, również dokonano w 2012 r. zmiany kryteriów klasyfikacyjnych [26]. Na podkreślenie zasługuje szersze ujęcie kryteriów hematologicznych i dołączenie oceny stężenia składowych dopełniacza. Pewne trudności mogą napotkać reumatolodzy we właściwej interpretacji zmian skórnych, klasyfikując ostre i przewlekłe tocznie skórny. Właściwa interpretacja wszystkich zmian skórnych i prawidłowa ich klasyfikacja w codziennej praktyce reumatologicznej może być utrudniona, dlatego też ścisła współpraca reumatologa i dermatologa może się okazać konieczna. Trudna jest też obiektywna

ocena aktywności procesu chorobowego w toczniu. Dostępne skale aktywności BILAG, Selena-SLEDAI stworzono z myślą o badaniach klinicznych leków [27]. Skala BILAG oceniająca zajęcie aż 9 układów organizmu (objawy konstytucjonalne, skórno-śluzówkowe, neuropsychiatryczne, ze strony układu kostno-stawowego, sercowo-naczyniowego, oddechowego, narządu wzroku, wydalniczego i krwiotwórczego) jest trudna do zastosowania w codziennej praktyce. Dużą trudność stanowi także prawidłowa klasyfikacja zmian (poprawa, pogorszenie, zmiana nowa). Druga z wymienionych skal jest znacznie prostsza w użyciu, wymaga jednak wykonania kosztownych badań laboratoryjnych (dsDNA, ocena stężenia składników dopełniacza), co powoduje, że lekarze rzadko po nie sięgają, bazując w ocenie klinicznej na subiektywnym odczuciu.

Odnutować należy również wprowadzenie nowych kryteriów klasyfikacyjnych zespołu Sjögrena. Kryteria gruntownie uporządkowano i ich ocena jest mocno uproszczona. Należy przypuszczać, że zastosowanie ich w praktyce klinicznej i w badaniach epidemiologicznych w najbliższym czasie wpłynie zapewne na zwiększenie częstości rozpoznawania tego zespołu [28].

Po blisko 35 latach grupa robocza złożona z ekspertów ACR i EULAR zaproponowała nowe kryteria klasyfikacyjne TU. Zmiany te uwzględniają postęp w badaniach obrazowych układu naczyniowego (kapilaroskopia) i szersze wykorzystanie technik laboratoryjno-immunologicznych. Włączając również takie kryteria, jak teleangiektazje, nadciśnienie płucne, objaw Raynauda. Należy zwrócić uwagę, że jedno z kryteriów – stwardnienie skóry rąk (o wadze punktowej 9) – nawet jeżeli występuje jako jedyny objaw, jest wystarczające dla rozpoznania TU. Pozostałe objawy o mniejszej wadze klasyfikacyjnej (od 2 do 4 punktów) pozwalają na klasyfikację TU, jeżeli ich łączna suma wynosi 9 lub więcej punktów [29]. Należy przypuszczać, że szersze zastosowanie nowych kryteriów klasyfikacyjnych może spowodować wystąpienie istotnych zmian w epidemiologicznej ocenie zapadalności i częstości występowania tej choroby. Potwierdzeniem tej tezy jest porównanie starych i nowych kryteriów w opublikowanym w 2013 r. badaniu szwedzkim. Zastosowanie nowych kryteriów spowodowało zwiększenie częstości rozpoznawania choroby [30].

## Podsumowanie

Analizując dane epidemiologiczne, należy brać pod uwagę zastosowane kryteria, ponieważ ich dynamiczne zmiany istotnie wpływają na wyniki badań epidemiologicznych.

W opinii autorów epidemiologia chorób układu kostno-stawowego znajduje się obecnie w punkcie zwrotnym, a praktykujący lekarze muszą się wyzbywać

starych przyzwyczajeń i szerzej stosować nowe kryteria klasyfikacyjne. Należy również podkreślić, że pomimo intensywnego rozwoju kryteriów chorobowych, w większości chorób (RZS, TRU, TU) nie dysponujemy kryteriami diagnostycznymi. Używając do ustalenia rozpoznania kryteriów klasyfikacyjnych, szeroko rozumiane środowisko medyczne musi mieć świadomość ograniczeń płynących z takiego uproszczenia.

*Praca naukowa sfinansowana ze środków na naukę w latach 2009–2012 jako projekt badawczy – grant NN 402 267 136.*

## Piśmiennictwo

1. World Health Organization, Program and Projects, Health statistics and health information systems, Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO 2004-2009. URL: [http://www.who.int/chp/... chronic\\_disease\\_report/media/](http://www.who.int/chp/... chronic_disease_report/media/).
2. Chronic diseases and their risk factors – a global burden. SmartGlobalHealth.org 2010. URL: <http://www.smartglobal-health.org/issues/entry/chronic-diseases/>.
3. [http://www.zus.pl/files/Wydatki\\_na\\_świadczenia\\_z\\_ubezpieczeń\\_spolecznych\\_związanych\\_z\\_niezdolnością\\_do\\_pracy.pdf](http://www.zus.pl/files/Wydatki_na_świadczenia_z_ubezpieczeń_spolecznych_związanych_z_niezdolnością_do_pracy.pdf).
4. [http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user\\_upload/raport/Raport.pdf](http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/raport/Raport.pdf).
5. [http://www.zus.pl/files/Absencja\\_chorobowa\\_w\\_2012\\_roku.pdf](http://www.zus.pl/files/Absencja_chorobowa_w_2012_roku.pdf).
6. Health and safety at work in Europe. Eurostat 2011. URL: [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public\\_health/database](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/database).
7. [http://www.gigt.is/media/frettir//Social\\_and\\_Personal\\_Costs\\_of\\_Rheumatic\\_Diseases\\_endanl.agust081-2.pdf](http://www.gigt.is/media/frettir//Social_and_Personal_Costs_of_Rheumatic_Diseases_endanl.agust081-2.pdf).
8. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 70-81.
9. Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2140-2146.
10. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 903-907.
11. Bellamy N, Duffy D, Martin N, Mathews J. Rheumatoid arthritis in twins: a study of aetiopathogenesis based on the Australian Twin Registry. *Ann Rheum Dis* 1992; 5: 588-593.
12. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15: 308-318.
13. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-939.
14. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 239-254.
15. Lo Monaco A, Bruschi M, La Corte R, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (2 Suppl 65): S10-S14.

16. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 857-869.
17. Mayes MD. Classification and epidemiology of scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 22-26.
18. Clements PJ, Furst DE. Systemic sclerosis. Williams & Wilkins, Baltimore 2003; 282-339, 381.
19. Korn JH. Scleroderma: a treatable disease. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 954, 956, 958.
20. Clarke AM, Symmons DP. The burden of rheumatic disease. *Medicine* 2006; 34: 333-335.
21. Andrianakos AA, Miyakis S, Trontzas P, et al. The burden of the rheumatic diseases in the general adult population of Greece: the ESORDIG study. *Rheumatology* 2005; 44: 932-938.
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
23. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, et al. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 890-898.
24. Turchetti G, Smolen JS, Kavanaugh A, et al. Treat-to-target in rheumatoid arthritis: clinical and pharmacoeconomic considerations. Introduction. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (4 Suppl 73): S1.
25. Kasturi S, Goldstein BL, Malspeis S, et al. Comparison of the 1987 American College of Rheumatology and the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism criteria for classification of rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study cohorts. *Rheumatol Int* 2014; 34: 407-411.
26. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
27. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
28. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 475-487.
29. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-2747.
30. Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, et al. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2013, doi:10.1136/annrheumdis-2013-203618.