

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ & ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ**

**ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

## **ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ**

### **ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (ΣΥΠΖ)

των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) στην Ελλάδα

### **ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ**

ΠΛΟΥΜΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

### **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

ΚΟΝΤΟΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ, 2020

© ΑΠΚΥ, 2020

Η παρούσα διατριβή και τα λοιπά αποτελέσματά της αποτελούν συνιδιοκτησία του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου (ΑΠΚΥ) και του φοιτητή, ο καθένας από τους οποίους έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο, το συγγραφέα και το ΑΠΚΥ όπου εκπονήθηκε η παρούσα διατριβή, καθώς και τον επιβλέποντα καθηγητή.

Περιεχόμενα.....	3
Πίνακες .....	5
Σχήματα .....	5
Γραφήματα.....	6
Ακρωνύμια .....	7
Περίληψη .....	9
Abstract.....	11
Εισαγωγή.....	13
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	15
Κεφάλαιο 1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα .....	15
1.1. Ορισμός και Επιπολασμός .....	15
1.2. Κλινική Εικόνα και Συννοσηρότητα.....	16
1.3. Προσδιοριστικοί Παράγοντες Νόσου .....	17
1.4. Διάγνωση.....	18
1.5. Θεραπευτική Προσέγγιση .....	20
1.6. Ενεργότητα Νόσου.....	22
Κεφάλαιο 2 - Ποιότητα Ζωής Ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα .....	24
2.1. Υγεία και Ποιότητα Ζωής .....	24
2.2. Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής .....	25
2.3. Ψυχομετρικές Ιδιότητες Εργαλείων ΣΥΠΖ .....	26
2.4. Εργαλεία Μέτρησης της ΣΥΠΖ .....	28
2.5. Η Σημασία Μέτρησης της ΣΥΠΖ στη ΡΑ .....	30
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	31
Κεφάλαιο 3. Υλικό και Μέθοδος Μελέτης .....	31
3.1. Σκοπός.....	31
3.2. Δείγμα και Δεδομένα.....	31
3.3. Ερευνητικά Εργαλεία Μέτρησης .....	31
3.3.1. Επισκόπηση Υγείας: Short Form Health Survey Instrument of 36 items (SF-36).....	31
3.3.2. Επισκόπηση Υγείας: Short Form Health Survey Instrument of 6 dimensions (SF-6D).....	33
3.3.3. EuroQol 5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D) .....	34

3.4. Στατιστική Ανάλυση και Επεξεργασία Δεδομένων .....	35
Κεφάλαιο 4. Αποτελέσματα Έρευνας.....	36
4.1. Περιγραφή δείγματος .....	36
4.2. Κατανομή Δείγματος .....	43
4.3. Σύγκριση Εργαλείων με Ηλικία .....	44
4.4. Σύγκριση Εργαλείων με Ενεργότητα Νόσου (DAS28) .....	45
4.5. Συσχέτιση Pearson μεταξύ των εργαλείων.....	46
4.6. Χρήση DMARDs και βιολογικών παραγόντων.....	47
4.7. Σύγκριση T-test με ένα συγκεκριμένο δείγμα.....	47
Κεφάλαιο 5. Συζήτηση και Συμπεράσματα .....	49
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	52
Αγγλική Βιβλιογραφία.....	52
Ελληνική Βιβλιογραφία.....	55

## Πίνακες

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης RA.....	18
Πίνακας 2. Νέα διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης RA.....	19
Πίνακας 3. Κατηγορίες ενεργότητας της νόσου (DAS28) .....	23
Πίνακας 4. Εργαλεία μέτρησης της ΣΥΠΖ.....	29
Πίνακας 5. Διαστάσεις και επίπεδα εργαλείου SF-6D .....	34
Πίνακας 6. Δημογραφικά χαρακτηριστικά πληθυσμού (φύλο, ηλικιακή ομάδα, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο) .....	36
Πίνακας 7. Ποσοστά εμφάνισης συννοσηρότητας (υπέρταση, οστεοαρθρίτιδα, οστεοπόρωση, δυσλειτουργία θυρεοειδούς, διαβήτης, άλλες περιπτώσεις) .....	38
Πίνακας 8. Φαρμακευτική αγωγή με χρήση Methotrexate και Leflunomide (DMARDs).....	39
Πίνακας 9. Ενεργότητα της νόσου .....	40
Πίνακας 10. Διάρκεια της νόσου.....	41
Πίνακας 11. Περιγραφικά στοιχεία .....	42
Πίνακας 12. Έλεγχος κανονικότητας κατανομής (Kolmogorov-Smirnov) .....	44
Πίνακας 13. Μέσος όρος εργαλείων μέτρησης ανά ηλικιακή ομάδα.....	44
Πίνακας 14. Ανάλυση διακύμανσης ANOVA .....	45
Πίνακας 15. Συσχέτιση Pearson .....	46
Πίνακας 16. Ενεργότητα της νόσου ανάλογα με την χρήση φαρμάκων ή βιολογικών παραγόντων .....	47
Πίνακας 17. Σύγκριση t-test δείγματος .....	48

## Σχήματα

Σχήμα 1. Ανάδειξη τρυφερών και πρησμένων αρθρώσεων .....	23
--	----

## Γραφήματα

Γράφημα 1. Οπτική κλίμακα VAS ..... 41

Γράφημα 2. Κατανομή τιμών για ηλικία, διάρκεια νόσου, DAS28, SF6D, EQ5D-3L και EQ5D-5L43

## Ακρωνύμια

PA	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
ΣΥΠΖ	Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής
ACPA	Anti-Citrullinated Protein Antibody
ACR	American College of Rheumatology
CDAI	Clinical Disease Activity Index
DAS	Disease Activity Score
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DOI	Digital Object Identifier
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3 level version
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 5 level version
EQ-5D-Y	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire Youth version
ERA	Early Rheumatoid Arthritis
EULAR	European League Against Rheumatism
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HRQoL	Health-related quality of life
MCS	Mental Component Summary
PCS	Physical Component Summary
PROMS	Patient Reported Outcome Measures
RA	Rheumatoid Arthritis
RF	Rheumatoid Factor
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-12	Short Form Health Survey Instrument of 12 items
SF-36	Short Form Health Survey Instrument of 36 items
VAS	Visual Analogue Scale

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της φοίτησης μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών Πολιτική Υγείας και Σχεδιασμός Υπηρεσιών Υγείας του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου. Θα ήθελα στο σημείο αυτό να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους με βοήθησαν στην εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Συγκεκριμένα, θερμά ευχαριστώ:

- στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Κοντοδημόπουλο Νικόλαο για την ουσιαστική βοήθεια και καθοδήγηση του στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας
- τους ανθρώπους που με υπομονή αφιέρωσαν πολύτιμο χρόνο για την συμπλήρωση των ερωτηματολογίων της έρευνας
- τα άτομα του στενού οικογενειακού μου κύκλου που καθημερινά με κατανόηση και υπομονή στήριξαν την προσπάθεια αυτή.



## Περίληψη

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η συσχέτιση του δείκτη της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΡΑ, με τους δείκτες μέτρησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (ΣΥΠΖ) αυτών των ασθενών. Τα αποτελέσματα των προς συσχέτιση δεικτών, προκύπτουν από την χρήση εξειδικευμένων ερωτηματολογίων, όπως αυτά δοκιμάστηκαν και αξιολογήθηκαν σε προγενέστερες ερευνητικές μελέτες.

**Υλικό και μέθοδος:** Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 114 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που προσέρχονται για υπηρεσίες υγείας στην Ρευματολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «ΚΑΤ». Η έρευνα διεξήχθη στο χρονικό διάστημα από Νοέμβριο του 2019 έως Φεβρουάριο του 2020. Στους ασθενείς που έλαβαν μέρος στην συμπλήρωση των ερωτηματολογίων, έγινε καταγραφή δημογραφικών και κλινικών δεδομένων, για τον σκοπό διερεύνησης της ενεργότητας της νόσου ΡΑ και σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής. Τα ερωτηματολόγια προς συμπλήρωση αποτέλεσαν το Disease Activity Score 28 (DAS28), η επισκόπηση υγείας Short Form Health Survey Instrument of 6 dimensions (SF-6D), καθώς και τα EQ-5D-3L και EQ-5D-5L. Η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος Statistical Package for Social Sciences Statistics Version 20 (IBM SPSS Statistics 20).

**Αποτελέσματα:** Συνολικά 114 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν γυναίκες 82,5%, ο μέσος όρος ηλικίας ήταν  $62,77 \pm 12,46$  έτη, το 66,7% ήταν έγγαμοι. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων έχει μικρό μορφωτικό επίπεδο, με το 45,6% να έχει ολοκληρώσει μόνο το δημοτικό σχολείο. Ο μέσος όρος ηλικίας έναρξης της νόσου είναι  $53,60 \pm 14,84$  έτη. Η διάρκεια της νόσου καταγράφεται στα  $9,16 \pm 8,61$  έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς του πληθυσμού (57,0%) βρίσκονται σε ύφεση ή παρουσιάζουν χαμηλή δραστηριότητα της νόσου. Ο μέσος δείκτης Disease Activity Score 28 (DAS28) ήταν  $3,40 \pm 1,70$ . Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων (83,16%) δεν παρουσίαζε παράλληλα κάποια από τις πέντε πιο συνήθεις διαταραχές (υπέρταση, οστεοαρθρίτιδα, οστεοπόρωση, διαβήτη, δυσλειτουργία θυρεοειδούς αδένου), ενώ το 40,35% του δείγματος δεν δήλωσε την ύπαρξη κάποιας συννοσηρότητας. Η μέση διάρκεια της νόσου για το συγκεκριμένο δείγμα είναι 9,16 χρόνια. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες (77,2%) λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με κάποιο DMARD (Methotrexate ή Leflunomide). Ο μισός πληθυσμός του δείγματος

(50%) κάνει χρήση βιολογικών παραγόντων, ενώ συνολικά για το δείγμα συνδυασμός DMARDs με βιολογικούς παράγοντες γίνεται περίπου από ένα (1) στα τρία (3) άτομα. Ο δείκτης ενεργότητας DAS28 δείχνει ότι το 57,0% του πληθυσμού βρίσκεται σε ύφεση ή παρουσιάζει χαμηλή δραστηριότητα της νόσου.

**Συμπεράσματα:** Η ρευματοειδής αρθρίτιδα επηρεάζει δυσμενώς την ΣΥΠΖ των ασθενών. Τα τρία ερευνητικά εργαλεία SF6D, EQ5D-3L και EQ5D-5L, παρουσιάζουν αρκετή ευαισθησία στις διάφορες καταστάσεις υγείας, βάσει της ενεργότητας της νόσου του δείκτη DAS28. Επιπλέον, τα SF6D, EQ5D-3L και EQ5D-5L παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους.

**Λέξεις-κλειδιά:** Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής, Ενεργότητα Νόσου, Έρευνα, SF6D, EQ5D-3L, EQ5D-5L

## Abstract

**Objective:** The objective of this research is to correlate the disease activity index of the patients that were diagnosed with RA, with the indicators of the health related quality of life (HRQoL) of these patients. The results of the study are derived from specialized questionnaires, as they were tested and evaluated in previous research studies.

**Methods:** The study population consists of 114 patients diagnosed with rheumatoid arthritis at the Rheumatology Department of the General Hospital of Attica "KAT". The research took place over the period from November 2019 to February 2020. Demographic and clinical data were recorded via questionnaires from the patients who took part in the research, for the purpose of investigating the activity of RA disease and the health related quality of life. The research tools were the Disease Activity Score 28 (DAS28), the Short Form Health Survey Instrument of 6 dimensions (SF-6D), the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L. All the data processing was performed by using the Statistical Package for Social Sciences Statistics Version 20 (IBM SPSS Statistics 20).

**Results:** A total number of 114 patients with rheumatoid arthritis were included in the study. Most of the participants were women (82.5%), mean of age was  $62.77 \pm 12.46$  years, and 66.7% were married. The largest percentage of people have a low level of education, about 45.6% having completed only primary school. The average age of initiation of the disease is  $53.60 \pm 14.84$  years. The duration of the disease is recorded at  $9.16 \pm 8.61$  years. Most patients of the study (57.0%) are in remission or have low activity. The average Disease Activity Score 28 (DAS28) was  $3.40 \pm 1.70$ . The majority of the participants (83.16%) did not have any of the five most common disorders (hypertension, osteoarthritis, osteoporosis, diabetes, thyroid dysfunction), while 40.35% of the sample did not report any comorbidity. The average duration of the disease for this sample is 9.16 years. Most participants (77.2%) were treated with the use of DMARDs (Methotrexate or Leflunomide). Half the population of the study (50%) uses biological agents, while in total for the sample a combination of DMARDs with biological medications is made by approximately one (1) of three (3) individuals. The DAS28 activity index shows that 57.0% of the population is in remission or has low activity of the disease.

**Conclusions:** Rheumatoid arthritis adversely affects patients HRQoL. The research tools, SF6D, EQ5D-3L and EQ5D-5L, are quite sensitive to various health conditions, based on the results of

the DAS28 index. In addition, the SF6D, EQ5D-3L and EQ5D-5L have statistically significant correlations among them.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, Health-Related Quality of Life, Disease Activity, Survey, SF6D, EQ5D-3L, EQ5D-5L

## Εισαγωγή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί μια από τις συχνότερες φλεγμονώδης αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις που χωρίς τον συνδυασμό της έγκαιρης διάγνωσης, με τις κατάλληλες θεραπευτικές μεθόδους, οδηγεί στην παραμόρφωση των αρθρώσεων και μόνιμες βλάβες στο σώμα, με αποτέλεσμα τη μακροχρόνια λειτουργική ανικανότητα του ασθενούς (Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας, 2016). Οι ασθενείς που πάσχουν από ΡΑ, είναι αναγκασμένοι να υπόκεινται σε διάφορες φαρμακευτικές και μη αγωγές. Δεδομένου ότι η ΡΑ δεν είναι θεραπεύσιμη, στόχος της θεραπείας αποτελεί η ύφεση της νόσου ή η μείωση της δραστηριότητάς της. Η ανάγκη για σύγχρονες και στοχευμένες θεραπευτικές μεθόδους διαρκώς αυξάνεται. Επομένως, σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια των οικονομικών πόρων στον χώρο της υγείας, κρίνεται επιτακτική η μελέτη της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής των ασθενών με ΡΑ. Η συμβολή της πρώιμης διάγνωσης τόσο στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας, όσο και στην εργασιακή παραγωγικότητα, είναι καθοριστικής σημασίας. Οι περιορισμοί στον εργασιακό χώρο αυξάνονται ανάλογα με την διάρκεια της νόσου (Tang, K., et al. 2011). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με ΡΑ εργάζονται με μειωμένες επιδόσεις, γεγονός που οδηγεί στην μείωση της παραγωγικότητας, εξουθένωση, ακόμη και σε ανεργία (Xavier, R.M., et al., 2019). Επιπρόσθετη αξία έχει η μελέτη της νόσου δεδομένου ότι σε σύγχρονες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η φλεγμονή που σχετίζεται με την ΡΑ, οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας, τουλάχιστον 50%, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Adawi, M., et al., 2019).

Ο σκοπός της παρούσας έρευνας είναι ο προσδιορισμός των δεικτών της ποιότητας ζωής των ασθενών με διαγνωσμένη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και μεταξύ τους συσχετίσεις με των δείκτη ενεργότητας της νόσου. Το θέμα παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τα ελληνικά δεδομένα λόγω περιορισμένων στοιχείων από μελέτες που ασχολούνται με το συγκεκριμένο ζήτημα, αλλά και των περιορισμένων πόρων στον χώρο της υγείας δεδομένου ότι το κόστος της θεραπείας των ασθενών με ΡΑ είναι ιδιαίτερα υψηλό.

Η εργασία χωρίζεται σε δυο ενότητες: το γενικό και το ειδικό μέρος. Το γενικό μέρος, απαρτίζεται από δυο κεφάλαια: Στο πρώτο, γίνεται αναφορά στον ορισμό και τον επιπολασμό της ΡΑ, στην κλινική εικόνα και επιπρόσθετες παθολογικές συννοσηρότητας της νόσου, σε διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους, καθώς και στην ενεργότητα της νόσου. Το δεύτερο κεφάλαιο αναφέρεται στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Συγκεκριμένα, γίνεται αναφορά

στην έννοια της ποιότητας ζωής και τα εργαλεία μέτρησης της, καθώς και στην σημασία της μέτρησης της ΣΥΠΖ σε ασθενείς με ΡΑ και διατυπώνονται προβληματισμοί στη χρήση των ερωτηματολογίων. Η δεύτερη ενότητα (ειδικό μέρος) περιλαμβάνει το ερευνητικό μέρος και απαρτίζεται από τρία κεφάλαια: Το τρίτο κεφάλαιο όπου παρουσιάζεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό, η μέθοδος, οι ψυχομετρικές ιδιότητες των εργαλείων ΣΥΠΖ, τα ερευνητικά εργαλεία μέτρησης, καθώς και η στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων. Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα ερωτηματολόγια, δηλαδή τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών του δείγματος, την ενεργότητα της νόσου, την συννοσηρότητα και την φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, γίνεται ανάλυση των δεδομένων αυτών και παρουσιάζονται οι μεταξύ τους συσχετίσεις. Στο πέμπτο κεφάλαιο πραγματοποιείται η συζήτηση των αποτελεσμάτων και διατυπώνονται τα συμπεράσματα της μελέτης.

# I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## Κεφάλαιο 1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

### 1.1. Ορισμός και Επιπολασμός

Οι αυτοάνοσες ρευματικές ασθένειες είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών που προκαλούν υψηλή νοσηρότητα σε πάσχοντες ασθενείς. Επομένως, ανεξάρτητα από τη σπάνια εμφάνισή τους, η κλινική σημασία αυτών των ασθενειών φαίνεται να είναι υψηλή (Schmalz, G., et al., 2020). Η περιγραφική επιδημιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) υποδηλώνει μια γενετική επίδραση στον πληθυσμό με δυσκολίες στην πρόβλεψη και αντιμετώπιση της (Silman, A.J., Pearson, J.E., 2002).

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προκαλεί αξιοσημείωτη νοσηρότητα και αναπηρία. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της ΡΑ ποικίλλει από 0,2 έως 1,0% σε διάφορους πληθυσμούς παγκοσμίως. Αναλυτικότερα, τα ποσοστά αυτά αυξάνονται σε πληθυσμούς Αμερικής-Ινδίας καταγράφοντας την υψηλότερη εμφάνιση ΡΑ (5,3% έως 6,8%). Αντίθετα, πολύ χαμηλά ποσοστά (<0,3%) έως και καθόλου εμφανίζουν ομάδες πληθυσμών σε περιοχές όπως Νότια Νοτιοανατολική Ασία, Κίνα, Ιαπωνία, Αφρική και Νιγηρία (Silman, A.J., Pearson, J.E., 2002). Σε ευρωπαϊκές χώρες, αρκετές μελέτες αναδεικνύουν ποσοστά επιπολασμού σε ενήλικες από 0,5 έως 1,0% (Silman, A.J., Pearson, J.E., 2002 - Andrianakos, A., et al., 2006 - Schmalz, G., et al., 2020). Ωστόσο, σε χώρες της Νότιας Ευρώπης, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερο επιπολασμό (0,18-0,34%), γεγονός που εγείρει σημαντικά ερωτήματα σχετικά με τους προσδιοριστικούς παράγοντες (περιβαλλοντικοί, γενετικοί, κ.ά.) στην αιτιολογία της ΡΑ (Andrianakos, A., et al., 2006).

Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένες μελέτες καταγράφουν μείωση όσον αφορά την συχνότητα της ΡΑ κατά τις τελευταίες δεκαετίες, χωρίς όμως να προσδιορίζεται ο λόγος. Σε παράγοντες όπως το φύλο και η ηλικία των ασθενών, παρατηρούνται διαφορές με την αναλογία μεταξύ των φύλων (γυναίκες, άνδρες) να είναι περίπου 3:1, ενώ ηλικιακά προσβάλλει συνήθως άτομα ηλικίας 35-55 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, ακόμη και σε παιδιά (Sanmarti, R., et al., 2013).

## 1.2. Κλινική Εικόνα και Συννοσηρότητα

Οι ασθενείς που πάσχουν από PA συχνά παρουσιάζουν συμμετρική διαβρωτική αρθρίτιδα σε σημεία των αρθρώσεων τους και προοδευτική αναπηρία (Silman, A.J., Pearson, J.E., 2002 - Schmalz, G., et al., 2020). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με PA παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά συννοσηρότητας και υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας (αναλογία πιθανότητας 1,5-1,8) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Sanmarti, R., et al., 2013). Άλλες παθογένειες σε ασθενείς με PA αποτελούν οι καρδιαγγειακές παθήσεις, οι παθήσεις των πνευμόνων / αεραγωγών, οι στοματικές ασθένειες, η απώλεια μυϊκής μάζας, κ.ά.

Η πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου στην PA είναι καρδιαγγειακή νόσος και εκτιμάται ότι οι ασθενείς με PA έχουν 60% υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτή η αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα εξηγείται όχι μόνο από παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα ή η υπέρταση, αλλά και από την επιταχυνόμενη αρτηριοσκλήρωση που υπάρχει σε σημαντικό ποσοστό της PA λόγω της ίδιας της ρευματοειδούς φλεγμονής. Κατά συνέπεια ο έλεγχος της δραστηριότητας της νόσου είναι ένας σημαντικός στόχος για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας, αν και η αποτελεσματικότητά της δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί (Sanmarti, R., et al., 2013).

Οι παθήσεις των πνευμόνων περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών σε αεραγωγούς, υπεζωκότα, βρογχεκτασίες, οζίδια κ.ά. Οι πνευμονοπάθειες να αποτελούν μια σοβαρή πνευμονική επιπλοκή στους ασθενείς με PA, με την έγκαιρη διάγνωσή τους να είναι δύσκολη δεδομένου ότι οι κλινικές εκδηλώσεις τους εμφανίζονται συνήθως στα προχωρημένα στάδια της πνευμονικής νόσου. Περίπου το 10% των ασθενών με PA αναπτύσσουν μια κλινικά σημαντική πνευμονοπάθεια που είναι υπεύθυνη για το 10-20% της θνησιμότητας, με μέση επιβίωση 5-8 ετών. Ωστόσο, η πραγματική συχνότητα εμφάνισής τους που σχετίζεται με PA παραμένει άγνωστη (Cassone, G., et al., 2020).

Οι στοματικές ασθένειες, ιδιαίτερα η περιοδοντίτιδα και η απώλεια δοντιών, είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις. Συνεπώς, οι στοματικές εκδηλώσεις ρευματικών παθήσεων όπως η μειωμένη ροή των σιελογόνων σε ασθενείς που πάσχουν από



σύνδρομο Sjögren ή στοματικό έλκος (Behcet's Diseases), περιοδοντικές εκδηλώσεις στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ή παρενέργειες των αντι-ρευματικών φαρμάκων μπορεί να έχουν σημασία (Schmalz, G., et al., 2020).

Η χρονιότητα της νόσου της PA επηρεάζει αρνητικά την σύνθεση του σώματος. Οι αλλαγές αφορούν σε απώλεια των μυών και αύξηση της μάζας λίπους (υπερβολική περιεκτικότητα σε λιπαρά) χωρίς αλλαγή το σωματικό βάρος, γνωστό ως ρευματοειδής καχεξία, ποσοστό που έχει αναφερθεί στα δύο τρίτα των ασθενών με PA. Στοιχεία χαμηλής άπαχης μάζας στην PA αυξάνουν τις πιθανότητες αναπηρίας και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Muller, R., et al., 2019).

### 1.3. Προσδιοριστικοί Παράγοντες Νόσου

Η αιτιολογία της PA είναι άγνωστη. Μελέτες σε δίδυμα με PA έχουν δείξει ότι οι γενετικοί παράγοντες μπορούν να συνεισφέρουν περίπου στο 50% των παραγόντων που προδιαθέτουν σε PA, ενώ οι υπόλοιποι οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο προσδιορισμός των περιβαλλοντικών παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της PA ποικίλει, αν και δεν υπάρχει συμφωνία για ορισμένους από αυτούς. Παράγοντες όπως υψηλότερο βάρος του βρέφους ή το κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης PA. Άλλες, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει την συσχέτιση του καπνίσματος με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης PA, σε βαθμό που μπορεί να διπλασιάσει τις πιθανότητες σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, αυτός ο υψηλότερος κίνδυνος PA περιορίζεται σε ένα υποσύνολο όπως σε ασθενείς με οροθετική PA (θετική για τον ρευματοειδή παράγοντα) και σε ασθενείς με θετικά αντικιτρολλινικά αντισώματα πεπτιδίου / πρωτεΐνης (ACPA). Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με υψηλότερη δραστηριότητα ασθένειας και μεγαλύτερη καταστροφή των αρθρώσεων σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά και με ορισμένες μελέτες να επιβεβαιώνουν ακόμη και χειρότερη ανταπόκριση στην αντιρευματική θεραπεία σε τρέχοντες καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Sanmarti, R., et al., 2013). Δεδομένου ότι οι γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο έναντι των ανδρών, αρκετοί ερευνητές έχουν επικεντρωθεί στην εξέταση του ρόλου των ορμονικών παραγόντων και των παραγόντων εγκυμοσύνης. Γενικά έχει παρατηρηθεί ότι οι ανδρικές ορμόνες, ιδιαίτερα η τεστοστερόνη, είναι χαμηλότερες στους

άνδρες που έχουν εμφανίσει ΡΑ, ενώ αντίθετα, τα επίπεδα των γυναικείων ορμονών δεν διαφέρουν μεταξύ των περιπτώσεων με ΡΑ (Silman, A.J., Pearson, J.E., 2002).

#### 1.4. Διάγνωση

Η ΡΑ χαρακτηρίζεται από συμμετρική πολυαρθρίτιδα λόγω επίμονης αρθρικής φλεγμονής σε όλες τις αρθρώσεις, με συχνότερες τις αρθρώσεις των χεριών και των ποδιών. Η αρθρίτιδα οδηγεί σε διαφορετικούς βαθμούς καταστροφής και παραμόρφωσης των αρθρώσεων (Sanmarti, R., et al., 2013). Η πορεία της νόσου ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ασθενών και ορισμένοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση ή την επιδείνωση της ΡΑ έχουν εντοπιστεί, όπως αναλύονται στην ενότητα «1.4 Προσδιοριστικοί Παράγοντες Νόσου».

Δεν υπάρχει καμία ειδική δοκιμή για τη διάγνωση της ΡΑ. Η διάγνωση γίνεται με βάση έναν κλινικό φαινότυπο (χρόνια συμμετρική πολυαρθρίτιδα) με τη βοήθεια εργαστηριακών ή ακτινογραφικών δεδομένων. Τα διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης για την ασθένεια της ΡΑ αναπτύχθηκαν το 1987 από το American College of Rheumatology (ACR) και μέχρι τώρα έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως για επιδημιολογικές έρευνες ή κλινικές δοκιμές, παρά στην κλινική πρακτική. Τα κριτήρια αναπτύχθηκαν σε ασθενείς με καθιερωμένη ΡΑ και φαίνεται να έχουν κακή ευαισθησία για τη διάγνωση της ΡΑ σε ασθενείς που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο (Sanmarti, R., et al., 2013).

**Πίνακας 1.** Διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης ΡΑ  
(Sanmarti, R., et al., 2013)

1. Πρωινή δυσκαμψία (τουλάχιστον μία ώρα)
2. Αρθρίτιδα τριών ή περισσότερων αρθρώσεων
3. Αρθρίτιδα των αρθρώσεων των χεριών
4. Συμμετρική αρθρίτιδα
5. Ρευματοειδή οζίδια
6. Ρευματοειδής θετικός παράγοντας
7. Ακτινογραφικές αλλαγές

Υπάρχουν αυξανόμενες επιστημονικές ενδείξεις ότι επιτυγχάνεται καλύτερη έκβαση της νόσου της ΡΑ με την εφαρμογή σε πρώιμο στάδιο αποτελεσματικής αντιρευματικής θεραπείας. Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι ζωτικής σημασίας τόσο για την αποφυγή της ζημιάς των αρθρώσεων και της αναπηρίας του ασθενούς, όσο και μείωση των δαπανών υγείας. Για την διευκόλυνση της διάγνωσης της ΡΑ στις πρώτες φάσεις της νόσου, το 2010 αναπτύχθηκε συνεργασία μεταξύ των επιστημονικών εταιρειών ACR και European League Against Rheumatism (EULAR) όπου έγινε επαναπροσδιορισμός των κριτηρίων (Sanmarti, R., et al., 2013).

**Πίνακας 2.** Νέα διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης ΡΑ  
(Sanmarti, R., et al., 2013)

<b>ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ (0-5)</b>	
1 μεγάλη άρθρωση	0
2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3 μικρές αρθρώσεις (δεν μετρήθηκαν οι μεγάλες αρθρώσεις)	2
4-10 μικρές αρθρώσεις (δεν μετρήθηκαν οι μεγάλες αρθρώσεις)	3
> 10 αρθρώσεις (τουλάχιστον μία μικρή άρθρωση)	5
<b>ΟΡΟΛΟΓΙΑ (0-3)</b>	
Αρνητικό RF ΚΑΙ αρνητικό ACPA	0
Χαμηλό θετικό RF Ή χαμηλό θετικό ACPA	2
Υψηλό θετικό RF Ή υψηλό θετικό ACPA	3
<b>ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ (0-1)</b>	
< 6 εβδομάδες	0
≥ 6 εβδομάδες	1
<b>ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ (0-1)</b>	
Κανονικό CRP ΚΑΙ κανονικό ESR	0
Μη φυσιολογικό CRP Ή μη φυσιολογικό ESR	1

Τα νέα κριτήρια δεν περιλαμβάνουν ακτινογραφικές διαβρώσεις ή ρευματοειδή οζίδια, ενώ αντίθετα σε αυτά έχουν ενσωματωθεί παράγοντες όπως τα Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA), αντισώματα που εμφανίζονται στην πλειονότητα των ασθενών με ρευματοειδή

αρθρίτιδα. Το αποτέλεσμα είναι η υψηλότερη ευαισθησία για τη διάγνωση της πρόσφατης εμφάνισης PA, αλλά ταυτόχρονα και αυξημένες πιθανότητες εσφαλμένης διάγνωσης της ασθένειας. Ωστόσο, οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα δεν εξελίσσονται σε PA και ορισμένοι διακρίνονται από αδιαφοροποίητη ή μη ταξινομήσιμη αρθρίτιδα που μπορεί να υποχωρήσει αυθόρμητα σε ορισμένες περιπτώσεις. Για το λόγο αυτό, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον εντοπισμό των προγνωστικών παραγόντων των ασθενών με πρώιμη φλεγμονώδη αρθρίτιδα, οι οποίοι ενδέχεται να προβλέψουν την ανάπτυξη μόνιμης αρθρίτιδας ή πραγματικής PA. Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες είναι η παρουσία των ACPA (Sanmarti, R., et al., 2013).

Η έγκαιρη παραπομπή ασθενών με υποψία PA σε ρευματολόγο είναι επίσης ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη διάγνωση και την έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας. Παρόλο που η περίοδος καθυστέρησης μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της πρώτης επίσκεψης σε ρευματολόγο ή την έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, παραμένει πολύ μεγάλη και απέχει πολύ από την ικανοποίηση των πρόσφατων συστάσεων για την αποτελεσματική διαχείριση της PA. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα θα πρέπει να διερευνώνται κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες των συμπτωμάτων τους. Πρόσφατη μελέτη σε 10 ευρωπαϊκές χώρες έδειξε ότι αυτό το χρονικό διάστημα διαφοροποιείται, αντανακλώντας διαφορετικές πολιτικές υγειονομικής περίθαλψης όσον αφορά την πρόσβαση σε ρευματολόγους. Κάποιοι από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην καθυστέρηση της διάγνωσης παρουσιάζονται να είναι η καθυστέρηση στην παρουσίαση στον ιατρό της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, η καθυστερημένη παραπομπή από την πρωτοβάθμιας περίθαλψης σε ρευματολόγο και ο παρατεταμένος χρόνος αναμονής για επίσκεψη σε ρευματολόγο μετά την παραπομπή (Sanmarti, R., et al., 2013).

### **1.5. Θεραπευτική Προσέγγιση**

Οι στρατηγικές διαχείρισης και θεραπείας για PA έχουν αλλάξει σημαντικά κατά την τελευταία δεκαετία. Μια σημαντική πρόοδος είναι η χρήση έγκυρων μεθόδων αξιολόγησης της κατάστασης της νόσου που είναι χρήσιμες τόσο σε κλινικές δοκιμές όσο και σε κλινικές πρακτικές. Διαφορετικές μέθοδοι έχουν ενσωματωθεί για την αξιολόγηση της φλεγμονώδους δραστηριότητας

χρησιμοποιώντας σύνθετους δείκτες όπως ο Disease Activity Score (DAS) και ο Simplified Disease Activity Index (SDAI) και Clinical Disease Activity Index (CDAI) (Hendrikx, J., et al., 2016). Ο δείκτης DAS, χρησιμοποιεί μειωμένο αριθμό αρθρώσεων 28 αρθρώσεων (DAS28) είναι ένα χρήσιμο εργαλείο με ευρεία κλινική πρακτική. Άλλες μέθοδοι που αξιολογούν επίσης τη λειτουργική αναπηρία και την ποιότητα ζωής με τη χρήση ερωτηματολογίων, όπως το Health Assessment Questionnaire (HAQ) έχουν επικυρωθεί και εισαχθεί στην κλινική πρακτική. Αυτές οι μέθοδοι παρέχουν στους κλινικούς ιατρούς αντικειμενικά εργαλεία για την αξιολόγηση της πορείας της νόσου και της απόκρισης στη θεραπεία (Sanmarti, R., et al., 2013).

Παρόλο που προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία για PA, η επίτευξη μιας κατάστασης χωρίς ασθένεια ή ύφεσης, είναι ένας ρεαλιστικός στόχος για πολλούς ασθενείς. Διάφορες πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών μπορεί να επιτύχει κλινική ύφεση (απουσία πόνου στις αρθρώσεις και φλεγμονή) μετά από αποτελεσματική αντιρευματική θεραπεία. Σε ορισμένες μελέτες, το ποσοστό ύφεσης είναι τόσο υψηλό όσο 50-65%, αν και το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 20 και 35% στις περισσότερες μελέτες παρατήρησης, ενώ τα ποσοστά μόνιμης ύφεσης είναι πολύ χαμηλότερα (Sanmarti, R., et al., 2013).

Η θεραπεία της PA έχει αλλάξει πολύ τα τελευταία χρόνια. Πριν από μερικές δεκαετίες, η PA αποτελούσε μια σχετικά καλοήγη νόσο, όπου η αντιμετώπιση της γινόταν κυρίως με τη χρήση αναλγητικών και φυσιοθεραπείας, ενώ για ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο με σοβαρές βλάβες στις αρθρώσεις γινόταν η χρήση αντιρευματικής θεραπείας, δηλαδή με την χρήση φαρμάκων DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs). Οι τρέχουσες θεραπείες είναι εντελώς διαφορετικές. Βασίζονται σε πρώιμη χρήση αποτελεσματικών αντιρευματικών φαρμάκων (DMARDs) κατά τη διάγνωση της νόσου, μια στρατηγική που έχει αποδειχθεί για την αποτελεσματικότητα της. Συγκεκριμένα, τα αντιρευματικά φάρμακα λειτουργούν καλύτερα στο πρώιμο στάδιο της ασθένειας, παρά σε ασθενείς με μακροχρόνια PA, γεγονός που αποτελεί θετικό πρόσημο στη διαχείριση και θεραπεία της νόσου (Sanmarti, R., et al., 2013).

Τα DMARDs που διατίθενται προς χρήση σήμερα και αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αγωγής λόγω της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας τους, βάσει EULAR, είναι τέσσερα: η μεθοτρεξάτη (methotrexate), η λεφλουνομίδη (leflunomide), η σουλφασαλαζίνη (sulfasalazine) και τα παρεντερικά άλατα χρυσού (parenteral gold salts), αν και το τελευταίο δεν χρησιμοποιείται σχεδόν καθόλου. Ο μηχανισμός δράσης όλων των φαρμάκων DMARDs είναι

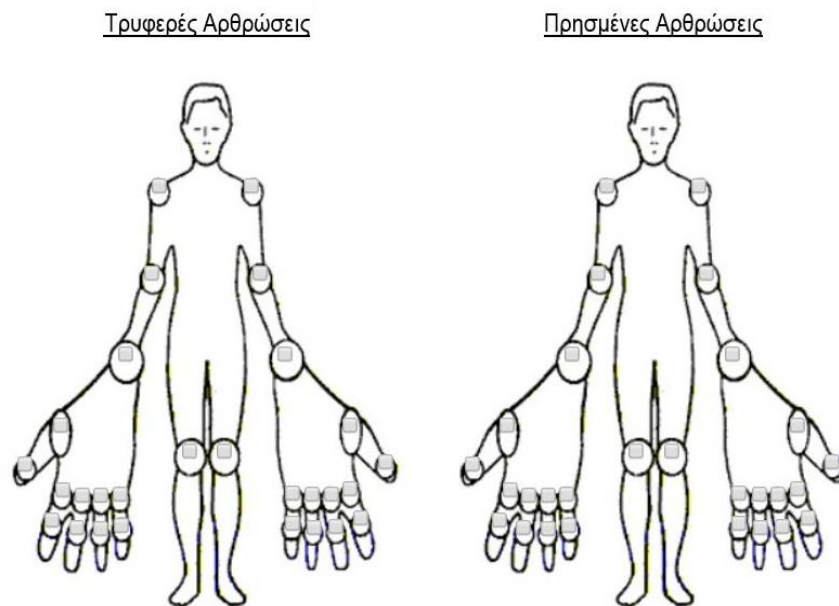
πολύπλοκος και ελάχιστα κατανοητός. Η μεθοτρεξάτη είναι το πιο διαδεδομένο DMARD και αποτελεί μέρος σχεδόν όλων των θεραπευτικών στρατηγικών για την PA. Τα βιολογικά DMARD έχουν φέρει επανάσταση στη θεραπεία της PA, καθώς και άλλων μορφών αρθρίτιδας και διεργασιών που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό (Sanmarti, R., et al., 2013).

Συνοψίζοντας, οι σύγχρονες στρατηγικές θεραπείες περιλαμβάνουν την έναρξη θεραπείας με συνθετικά DMARDs, συνήθως μεθοτρεξάτη και μόνο εάν υπάρχει κακή ανταπόκριση, προστίθεται η βιολογική θεραπεία. Αυτό συμβαίνει διότι πολλοί ασθενείς έχουν θετικά αποτελέσματα με την χρήση χημικών DMARDs, δικαιολογείται επίσης από αμφιβολίες σχετικά με τη μακροπρόθεσμη επιρροή της βιολογικής θεραπείας, καθώς και το υψηλό κόστος της (μέσος όρος: 12.000 ευρώ ετησίως). Παράλληλα, τονίζεται η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας εφαρμόζοντας στενή προληπτική παρακολούθηση της νόσου με σκοπό την επίτευξη ύφεσης ή τη μείωση της φλεγμονής. Η πρόγνωση της PA βελτιώθηκε δραματικά λόγω της εφαρμογής νέων θεραπειών, ωστόσο, δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς καλά στη θεραπεία, γεγονός που σε συνδυασμό με την έλλειψη βιοδεικτών σχετικά με την θεραπευτική απόκριση, αποτελούν εμπόδιο προς τον στόχο της εξατομικευμένης φροντίδας (Sanmarti, R., et al., 2013).

## 1.6. Ενεργότητα Νόσου

Το εργαλείο Disease Activity Score 28 Joints (DAS28) αναπτύχθηκε και επικυρώθηκε από το EULAR για να μετρήσει την ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με PA. Χρησιμοποιείται συχνά σε κλινικές δοκιμές για να καθοδηγήσει τις αποφάσεις θεραπείας. Η βαθμολογία δραστηριότητας της νόσου γίνεται μέσα από την αξιολόγηση 28 αρθρώσεων του σώματος του ασθενούς για την ανάδειξη των πρησμένων και τρυφερών αρθρώσεων (σχήμα 1), τη λήψη αίματος για τη μέτρηση του ρυθμού καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ESR) ή της C αντιδραστικής πρωτεΐνης (CRP), καθώς και την γενική υγεία (GH: General Health) των ασθενών ταξινομώντας την σε οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale - VAS), όπου ο ασθενής αξιολογεί την δραστηριότητα της νόσου από 0-100 όπου το 100 σημαίνει μέγιστη δραστηριότητα (Kontodimopoulos, N., et al., 2019). Μια ενδεικτική απεικόνιση των συνδέσμων όπου καλούνται οι χρήστες του εργαλείου DAS28 να αξιολογήσουν, παρουσιάζεται στο ακόλουθο σχήμα.

**Σχήμα 1.** Ανάδειξη τρυφερών και πρησμένων αρθρώσεων  
(DAS28 Calculator for Rheumatoid Arthritis, 2019)



Τα αποτελέσματα του εργαλείου που κυμαίνονται μεταξύ 0,49 έως 9,07 υποδηλώνουν ξεκάθαρα την εμφάνιση της νόσου RA. Συγκεκριμένα, οι τιμές <2,6 αντιστοιχούν σε ύφεση της νόσου, μεταξύ 2,6 και 3,2 σε χαμηλή δραστηριότητα, μεταξύ 3,2 και 5,1 έως μέτρια δραστηριότητα, ενώ τιμές >5,1 σε υψηλή δραστηριότητα (Kontodimopoulos, N., et al., 2019).

**Πίνακας 3.** Κατηγορίες ενεργότητας της νόσου (DAS28)

<2,6	Ύφεση
2,6 – 3,2	Χαμηλή δραστηριότητα
3,3 – 5,1	Μέτρια δραστηριότητα
>5,1	Υψηλή δραστηριότητα

## Κεφάλαιο 2 - Ποιότητα Ζωής Ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

### 2.1. Υγεία και Ποιότητα Ζωής

Τα πρώτα μοντέλα για την υγεία, λόγω της ανάπτυξης της επιστήμης της βίο-ιατρικής, είχαν επικεντρωθεί στην ασθένεια, ορίζοντας την υγεία ως την απουσία ασθένειας. Ο ορισμός αυτός οδήγησε σε μια ιατροκεντρική προσέγγιση της υγείας θέτοντας ουσιαστικά την ιατρική επιστήμη ως τον κυρίαρχο φορέα παροχής υπηρεσιών υγείας. Όμως, με την χρήση επιδημιολογικών και βιολογικών δεικτών για την καταγραφή της υγείας του πληθυσμού, οι επαγγελματίες υγείας παρέβλεπαν ουσιαστικά την κοινωνική και ψυχική διάσταση του φαινομένου της υγείας (Δαρβίρη Χ., 2007).

Το 1948, με την ίδρυση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) ξεκίνησε μια νέα στρατηγική ορίζοντας την υγεία ως μια κατάσταση πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλώς η απουσία ασθένειας ή αναπηρίας (WHO, 2020). Επομένως, η νέα αντίληψη για την υγεία αντικαθιστά τον όρο «θεραπεία» (cure) με τον όρο «φροντίδα» (care). Η φροντίδα αυτή δεν αποτελεί προσπάθεια μόνο του ιατρού, το έργο του οποίου ταυτίζεται αποκλειστικά με την αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας του ανθρώπινου σώματος, αλλά και άλλων επαγγελματιών υγείας από διάφορες ειδικότητες όπως νοσηλεύτες, κοινωνικοί λειτουργοί, ψυχολόγοι κ.ά. (Σαρρής, Μ., 2001).

Παρά το γεγονός ότι, η παραπάνω προσπάθεια για την προσέγγιση της υγείας έχει επικριθεί κατά καιρούς, χαρακτηρίζεται ως ιστορική επειδή αποτελεί την πρώτη επίσημη αναγνώριση της υγείας ως ένα πολυδιάστατο φαινόμενο, πράγμα το οποίο επιβεβαιώθηκε στα συμπεράσματα της ιστορικής συνδιάσκεψης της Alma-Ata το 1978 (WHO, 1978). Η πολύπλοκη οριοθέτηση της υγείας δηλώνει έμπρακτα την μεγάλη αξία που έχει για την ανθρώπινη φύση, να προσδιοριστούν και να μελετηθούν όλοι εκείνοι οι παράγοντες που την επηρεάζουν. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, οι βασικές προϋποθέσεις για την υγεία είναι η ειρήνη, η στέγαση, η διατροφή, το εισόδημα, η εκπαίδευση, η σταθερότητα του οικοσυστήματος, η ύπαρξη επαρκών πόρων, η κοινωνική δικαιοσύνη, ο σεβασμός των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και της ισότητας, ενώ αναφέρεται η φτώχεια ως μια από τις μεγαλύτερες απειλές για την υγεία (Αθανασάκης, Κ., κ.α., 2009).



Η απόλαυση του υψηλότερου δυνατού επιπέδου υγείας είναι ένα από τα θεμελιώδη δικαιώματα κάθε ανθρώπου χωρίς διάκριση φυλής, θρησκεία, πολιτικές πεποιθήσεις, οικονομική ή κοινωνική κατάσταση. Ιστορικά, η έννοια της ποιότητας ζωής έχει υποστεί διάφορες ερμηνείες. Περιλαμβάνει προσωπική εμπειρία, αντιλήψεις και πεποιθήσεις, στάσεις που αφορούν τη φιλοσοφική, πνευματικές, ψυχολογικές, πολιτικές και οικονομικές πτυχές της καθημερινής ζωής. Η ποιότητα της ζωής χρησιμοποιείται για να περιγράψει όχι μόνο τη γενική «ευημερία» των ατόμων, αλλά και τις κοινωνίες, και είναι αρκετά διαφορετική από την έννοια του βιοτικού επιπέδου, η οποία βασίζεται κυρίως στο εισόδημα. Στο πλαίσιο της υγειονομικής περίθαλψης, ποιότητα ζωής θεωρείται συχνά ως όλες οι συναισθηματικές, κοινωνικές και σωματικές πτυχές της ζωής του ατόμου. Συγκεκριμένα, ο όρος ποιότητα ζωής αναφέρεται στο βαθμό επιρροής της ευημερίας του ατόμου από κάποια ασθένεια, αναπηρία ή διαταραχή (Panagiotakos, D., Yfantopoulos, J., 2011).

Λόγω των αποκλίσεων στον ορισμό της ποιότητας ζωής, τόσο στη θεωρία όσο και στην πράξη, υπάρχει επίσης ένα ευρύ φάσμα διαδικασιών που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Σε αντίθεση με τους δείκτες που μπορούν να μετρηθούν με οικονομικούς όρους, όπως π.χ. το ακαθάριστο εγχώριο προϊόν (ΑΕΠ) ή το βιοτικό επίπεδο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ποσοτικοποίηση της ποιότητας ζωής είναι μια δύσκολη διαδικασία (Panagiotakos, D., Yfantopoulos, J., 2011).

## **2.2. Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής**

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον των επιστημόνων υγείας να μελετήσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, προκειμένου να διερευνηθούν οι τυχόν κίνδυνοι ή τα οφέλη από τις ιατρικές πρακτικές, καθώς και οι επιπτώσεις τους στη ζωή του ασθενούς. Η ποιότητα ζωής είναι μια πλούσια σε περιεχόμενο έννοια και αποτελεί ένα πολυδιάστατο φαινόμενο. Για να διερευνήσει κάποιος το πλούσιο περιεχόμενό της απαιτεί την προσέγγιση και αξιολόγηση κάθε διάστασης της ποιότητας ζωής του ατόμου. Για κάθε διάσταση πρέπει να προκύπτουν όσο το δυνατόν περισσότερες μετρήσεις, ώστε να γίνει κατανοητή η σχέση της με την ασθένεια, τη θεραπεία ή τις άλλες καταστάσεις της ζωής του ασθενούς. Η μεθοδολογία αυτή των πολλαπλών

μετρήσεων, αυξάνει την εγκυρότητα και αξιοπιστία του οργάνου μέτρησης της ποιότητας ζωής ως προς την διάσταση την οποία μελετά (Υφαντόπουλος, Ι., Σαρρής, Μ., 2001).

### 2.3. Ψυχομετρικές Ιδιότητες Εργαλείων ΣΥΠΖ

Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της ΣΥΠΖ πρέπει να πληρούν ορισμένα βασικά κριτήρια, ώστε οι πληροφορίες που παρέχουν να ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα και να μπορούν να γενικευτούν στο σύνολο ενός πληθυσμού. Τα βασικά αυτά κριτήρια «ψυχομετρικές ιδιότητες» αφορούν την αξιοπιστία, την εγκυρότητα, την ειδικότητα, την ανταποκρισιμότητα και την ευαισθησία (Κοντοδημόπουλος, Ν., 2016).

Η αξιοπιστία (reliability) εκφράζει τη σταθερότητα των απαντήσεων σε επανειλημμένες μετρήσεις, χωρίς την μεταβολή τυχαίων παραγόντων όπως για παράδειγμα η επιδείνωση της νόσου. Εκφράζει την ακρίβεια και τη συνέπεια της μέτρησης, και το βαθμό ανεξαρτησίας της από τυχαίους παράγοντες. Επομένως, όσο πιο υψηλός ο συντελεστής αξιοπιστίας τόσο καλύτερη η απόδοση μιας συγκεκριμένης πρακτικής για την βελτίωση ή επιδείνωση της ΣΥΠΖ, μειώνοντας τον κίνδυνο να οφείλεται σε τυχαίους παράγοντες. Η αξιοπιστία περιλαμβάνει τρεις (3) παράγοντες. Ο πρώτος είναι η εσωτερική συνέπεια (internal consistency) που διερευνάται για τις επιμέρους ερωτήσεις του εργαλείου και εκφράζεται με διάφορους συντελεστές, όπως για παράδειγμα τους Cronbach's Alpha, Guttman, και Split-half. Ο δεύτερος αφορά την συμφωνία των μετρήσεων (inter-rater reliability) μεταξύ ανεξάρτητων ερευνητών η οποία μετράται, π.χ. με τον συντελεστή Cohen's Kappa. Ο τελευταίος αφορά την αξιολόγηση της συσχέτισης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (test-retest reliability), όπου η μέγιστη αξιοπιστία εκφράζεται με την τιμή 1,00, ενώ ένα αξιόπιστο εργαλείο μέτρησης λαμβάνει τιμές συσχέτισης από 0,70 έως 0,90 (Υφαντόπουλος, Ι., Σαρρής, Μ., 2001 - Κοντοδημόπουλος, Ν., 2016).

Η εγκυρότητα (validity) εκφράζει την ικανότητα του εργαλείου να μετρά τις εννοιολογικές δομές που σχεδιάστηκε να μετρήσει, χωρίς να επηρεάζεται από τυχαίους παράγοντες. Ο έλεγχος της εγκυρότητας ακολουθεί συνήθως αυτόν της αξιοπιστίας, και θεωρείται πιο σημαντικός από αυτόν. Σύμφωνα με τον Κοντοδημόπουλο (2016), η εγκυρότητα διακρίνεται στις ακόλουθες τέσσερις (4) παραμέτρους.

1. Την εγκυρότητα έκφρασης (face validity) που δηλώνει ότι οι έννοιες είναι αντικειμενικά προφανείς και ότι το εργαλείο είναι κατανοητό και σχετίζεται με το σκοπό της μελέτης.
2. Την εγκυρότητα περιεχομένου (content validity) που εξασφαλίζει ότι η σύνθεση του εργαλείου έχει ευρύτητα και βάθος, και βρίσκεται σε συνάφεια με το σκοπό της μέτρησης.
3. Την εγκυρότητα σχετιζόμενη με κριτήριο (criterion validity) που δηλώνει ότι το εργαλείο είναι έγκυρο ως προς ένα εξωτερικό κριτήριο (π.χ. κάποιο άλλο εργαλείο - gold standard validity). Μορφές της είναι η συντρέχουσα (concurrent) και η προγνωστική (predictive) εγκυρότητα.
4. Την δομική εγκυρότητα (construct validity) που δηλώνει την ικανότητα του εργαλείου να διακρίνει και να καταγράφει διαφοροποιήσεις μεταξύ πληθυσμιακών ομάδων. Υπάρχουν διάφορες μορφές της όπως π.χ. η συγκλίνουσα εγκυρότητα (convergent validity), η διακριτική εγκυρότητα (discriminant validity), η εγκυρότητα “γνωστών ομάδων” (known-groups validity), κ.α.

Ο έλεγχος όσο το δυνατόν περισσότερων δοκιμών εγκυρότητας αυξάνει την εμπιστοσύνη για τα αποτελέσματα του εργαλείου μέτρησης. Αυτό στην πράξη σημαίνει ότι κανένα εργαλείο μέτρησης δεν μπορεί να θεωρηθεί «έγκυρο» σε απόλυτο βαθμό (Κοντοδημόπουλος, Ν., 2016).

Η ειδικότητα (specificity) αναφέρεται στην ικανότητα του εργαλείου να διακρίνει μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, π.χ. ασθενείς με καλή και κακή ΣΥΠΖ που ανήκουν σε διαφορετικές υπό έρευνα ομάδες (Κοντοδημόπουλος, Ν., 2016).

Η ανταποκρισιμότητα (responsiveness) αποδίδει το βαθμό ευαισθησίας του εργαλείου να ανιχνεύει αλλαγές στο φυσικό, ψυχικό και κοινωνικό επίπεδο υγείας. Είναι σημαντική όταν το εργαλείο αξιολογεί την επίδραση μιας παρέμβασης (Κοντοδημόπουλος, Ν., 2016).

Η ευαισθησία (sensitivity) εκφράζει τη δυνατότητα του εργαλείου να καλύπτει όλες τις πιθανές αλλαγές της ΣΥΠΖ στη διάρκεια του χρόνου. Είναι σημαντική ιδιότητα στις κλινικές έρευνες και σε αναλύσεις κόστους-χρησιμότητας (Κοντοδημόπουλος, Ν., 2016).

Τέλος, τα αποτελέσματα της βαθμολόγησης (scoring) των εργαλείων μέτρησης έχουν αξία όταν μπορούν να συγκριθούν τα ατομικά με τα ομαδικά αποτελέσματα (norms), δηλαδή με τα

αντίστοιχα δείγματα παρόμοιας ηλικίας, φύλου, εκπαίδευσης ή επιπέδου υγείας, κάτω από παρόμοιες συνθήκες (Κοντοδημόπουλος, Ν., 2016).

#### **2.4. Εργαλεία Μέτρησης της ΣΥΠΖ**

Ιστορικά για την αποτύπωση και μέτρηση της ποιότητας ζωής έχουν αποτυπωθεί διάφορες ερμηνείες και εργαλεία / δείκτες. Ο όρος της ποιότητας ζωής περιλαμβάνει διάφορες πτυχές της καθημερινής ζωής των ατόμων και έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες για την ανθρώπινη υγεία. Λόγω των σχετικών αποκλίσεων που έχουν αποτυπωθεί στον ορισμό της ποιότητας ζωής, έχει δημιουργηθεί ένα ευρύ φάσμα διαδικασιών για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Η μεγάλη πλειοψηφία αυτών, διακρίνει δύο πτυχές της προσωπικής ευεξίας, την συναισθηματική και την αξιολόγηση της ζωής, όπου οι ερωτηθέντες καλούνται να σκεφτούν τη ζωή τους γενικά και την αξιολογούν σε κλίμακες (Panagiotakos, D., Yfantopoulos, J., 2011). Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφεται ένα δείγμα από τα όργανα μέτρησης που έχουν χρησιμοποιηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, τα οποία αποτελούν ένα μικρό υποσύνολο του συνόλου των εργαλείων, για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής διαφόρων κατηγοριών ασθενών.

#### Πίνακας 4. Εργαλεία μέτρησης της ΣΥΠΖ

Δείκτης Λειτουργικότητας Karnofsky (Karnofsky Performance Index, KPI)
Δείκτης Λειτουργικότητας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO Performance Status)
Δείκτης Katz των Δραστηριοτήτων της Καθημερινής Ζωής (Katz Index of Activities of Daily Living)
Δείκτης Spitzer για την Ποιότητα Ζωής (Spitzer Quality of Life Index)
Ερωτηματολόγιο McGill για τον Πόνο (McGill Pain Questionnaire), 1971
Επισκόπηση Υγείας του Nottingham (Nottingham Health Profile), 1980
Ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας (General Health Questionnaire), 1972
Κλίμακα Ψυχολογικής Προσαρμογής στην Αρρώστια (Psychological Adjustment to Illness Scale), 1978
Επισκόπηση της Επίδρασης της Αρρώστιας (Sickness Impact Profile), 1976
Επισκόπηση Υγείας SF-36 (SF-36 Health Survey), 1992
Επισκόπηση Υγείας EQ-5D (EuroQoL), 1980

Ορισμένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία μέτρησης στον χώρο της υγείας αποτελούν τα SF-36 και EQ-5D. Το Short Form Health Survey 36 (SF-36) είναι ένα εργαλείο της γενικής κατάστασης της υγείας με πολλαπλή χρήση, αποτελούμενο από 36 ερωτήσεις, οι οποίες κατηγοριοποιούνται από οκτώ (8) βαθμίδες λειτουργικής υγείας και ευημερίας. Το SF-36 έχει εφαρμοστεί σε γενικούς και ειδικούς πληθυσμούς, συγκρίνοντας το σχετικό βάρος των ασθενειών, καθώς και στη ανάδειξη του οφέλους για την υγεία από ένα ευρύ φάσμα θεραπειών. Εξίσου σημαντικό εργαλείο μέτρησης της ποιότητας ζωής αποτελεί το EuroQoL-5D (EQ-5D). Δημιουργήθηκε το 1987 από ένα διεπιστημονικό δίκτυο ερευνητών, οι οποίοι αποτελούν την διεθνή ομάδα EuroQoL. Το EQ-5D είναι ένα τυποποιημένο όργανο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, που δεν σχετίζεται αποκλειστικά σε συγκεκριμένη νόσο, και έχει εφαρμογή σε

ένα ευρύ φάσμα συνθηκών υγείας και θεραπειών. Συγκεκριμένα, αποτελείται από ένα μικρό σύνολο ερωτήσεων, παρέχοντας ένα απλό περιγραφικό προφίλ και ένα ενιαίο δείκτη τιμών για την κατάσταση υγείας. Υπάρχει αυξανόμενη ζήτηση για χρήση του EQ-5D σε κλινικές και οικονομικές αξιολογήσεις της υγειονομικής περίθαλψης, καθώς και ερευνών για την υγεία του πληθυσμού (Nemeth, G., 2006 – Panagiotakos, D., Yfantopoulos, J., 2011).

## **2.5. Η Σημασία Μέτρησης της ΣΥΠΖ στη ΡΑ**

Η πρόοδος στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ρευματικών διαταραχών υπήρξε τεράστια τις τελευταίες δεκαετίες, ωστόσο στο γενικότερο πλαίσιο της φροντίδας αυτών των ασθενών αξίζει να εστιάσουμε στην ποιότητα ζωής τους. Η ΡΑ έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής, επηρεάζοντας τόσο την σωματική όσο και την ψυχική διάσταση της υγείας, αλλά και με αρνητικές επιπτώσεις στην επαγγελματική δραστηριότητα. Σύμφωνα με μελέτες, τουλάχιστον το ένα τρίτο των ασθενών με πρώιμη ΡΑ χάνουν τις δουλειές τους τα πρώτα 2-2,5 χρόνια εξέλιξης της νόσου, με την εργασιακή αναπηρία να αυξάνεται με τη διάρκεια της νόσου, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς που κάνουν χειροκίνητη εργασία. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια καταγράφεται σημαντική μείωση της εργασιακής αναπηρίας λόγω του καλύτερου ελέγχου της δραστηριότητας της νόσου (Sanmarti, R., et al., 2013).

Το κοινωνικό και οικονομικό κόστος της ΡΑ είναι υψηλό. Σύμφωνα με ανασκόπηση κατά την οποία αξιολογήθηκαν 26 διαφορετικές μελέτες κόστους της ασθένειας ΡΑ (οι περισσότερες από τη Δυτική Ευρώπη), δείχνει ότι το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης υπερβαίνει τα 4.000 ευρώ ετησίως, καθώς και ένα κόστος για τους ασθενείς που ξεπερνά τα 2.000 ευρώ ετησίως. Συγκεκριμένα, η φροντίδα των ασθενών σε εξωτερική βάση και ειδικά το κόστος των φαρμάκων, αντιπροσωπεύουν περισσότερα από τα δύο τρίτα του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. Το κόστος των φαρμάκων έχει αυξηθεί σημαντικά με τη χρήση βιολογικών παραγόντων, των οποίων η αποδοτικότητα ως προς το κόστος παραμένει υπό διερεύνηση, παρά τα σημαντικά οφέλη τους σε διάφορες πτυχές της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της αναπηρίας των ασθενών (Sanmarti, R., et al., 2013).

## II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 3. Υλικό και Μέθοδος Μελέτης

#### 3.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η συσχέτιση του δείκτη της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΡΑ, με τους δείκτες μέτρησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (ΣΥΠΖ) αυτών των ασθενών. Τα αποτελέσματα των προς συσχέτιση δεικτών, προκύπτουν από την χρήση εξειδικευμένων ερωτηματολογίων, όπως αυτά δοκιμάστηκαν και αξιολογήθηκαν σε προγενέστερες ερευνητικές μελέτες.

#### 3.2. Δείγμα και Δεδομένα

Το δείγμα της έρευνας αποτελούν ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη ΡΑ που προσέρχονται στην Ρευματολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «ΚΑΤ». Τα δεδομένα θα συλλεχθούν από τους ασθενείς με την χρήση ερευνητικών εργαλείων με τη μορφή ερωτηματολογίων. Τα εργαλεία συμπληρώθηκαν με την μέθοδο της αυτοσυμπλήρωσης. Τα κοινωνικό-δημογραφικά στοιχεία αντλήθηκαν από το ιστορικό των ασθενών, ενώ τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την μέτρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών αποτελούν τα DAS28, SF-6D, EQ-5D-3L και EQ-5D-5L. Για όλα τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, τηρήθηκαν οι απαραίτητες προϋποθέσεις νομιμότητας επεξεργασίας προσωπικών δεδομένων για ερευνητικούς σκοπούς, σύμφωνα με τους κανονισμούς της Αρχής Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα.

#### 3.3. Ερευνητικά Εργαλεία Μέτρησης

##### 3.3.1. Επισκόπηση Υγείας: Short Form Health Survey Instrument of 36 items (SF-36)

Το εργαλείο επισκόπησης της υγείας SF-36 είναι ευρέως διαδεδομένο για την μέτρηση της ΣΥΠΖ που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, στην ιατρική έρευνα, στην αξιολόγηση πολιτικών υγείας και σε γενικές πληθυσμιακές μελέτες. Έχει μεταφραστεί σε περισσότερες από 100 γλώσσες και

συναντάται σε πάνω από 10.000 μελέτες για την αυτοεκτίμηση της ΣΥΠΖ και τη σύγκριση του επιπέδου υγείας διαφορετικών ομάδων του πληθυσμού, υγιών και ασθενών διαφορετικών κατηγοριών ή μεταξύ ομάδων ασθενών που ακολουθούν διαφορετικές θεραπείες για την ίδια νόσο. Αποτελείται από 36 ερωτήσεις που επιλέχθηκαν από τους κατασκευαστές του κατά την ανασκόπηση προγενέστερων εργαλείων μέτρησης. Περιγράφει την υγεία και την ΣΥΠΖ σε οκτώ (8) διαφορετικές διαστάσεις και οι οποίες κατηγοριοποιούνται σε δυο κλίμακες, την σωματική υγεία (Physical Component Summary - PCS) και την ψυχική υγεία (Mental Component Summary - MCS) (Ware, J.E., et al., 1994 - Κοντοδημόπουλος, Ν., κ.ά., 2004 - Παππά, Ε., κ.ά., 2006).

Οι οκτώ (8) διαστάσεις αναλύονται ως εξής:

1. **Σωματική Λειτουργικότητα** (Physical Functioning): Προσδιορίζει το κατά πόσο το επίπεδο υγείας περιορίζει σωματικές δραστηριότητες όπως περπάτημα, ανέβασμα σκαλοπατιών, κ.α.
2. **Σωματικός Ρόλος** (Role Physical): προσδιορίζει τη θετική ή αρνητική επιρροή του επιπέδου σωματικής υγείας στην εργασία και τις καθημερινές δραστηριότητες.
3. **Σωματικός Πόνος** (Bodily Pain): προσδιορίζει την ένταση του πόνου και την επίδρασή του σε δραστηριότητες μέσα και έξω από το σπίτι.
4. **Γενική Υγεία** (General Health): προσδιορίζει την προοπτική διατήρησης της υγείας σε υψηλό επίπεδο και την δυνατότητα αντίστασης στην ασθένεια.
5. **Ζωτικότητα** (Vitality): προσδιορίζει το αίσθημα της ενεργητικότητας ή της κούρασης.
6. **Κοινωνική Λειτουργικότητα** (Social Functioning): προσδιορίζει το βαθμό επηρεασμού των κοινωνικών δραστηριοτήτων από τη σωματική υγεία και τα συναισθηματικά προβλήματα.
7. **Συναισθηματικός Ρόλος** (Role Emotional): προσδιορίζει το βαθμό επηρεασμού της εργασίας και άλλων καθημερινών δραστηριοτήτων από τα συναισθηματικά προβλήματα.
8. **Ψυχική Υγεία** (Mental Health): προσδιορίζει τη γενική διανοητική υγεία συμπεριλαμβάνοντας την κατάθλιψη, την ανησυχία και τον έλεγχο της συμπεριφοράς των συναισθημάτων.



Όλες οι ερωτήσεις του SF-36 είναι κλειστές και λαμβάνουν μια απάντηση από ένα σύνολο 2-6 εναλλακτικών που καλύπτουν το θεωρητικό φάσμα από το ελάχιστο έως το μέγιστο σε διαστήματα για τα οποία έχει αποδειχτεί ερευνητικά ότι ισαπέχουν, καθιστώντας έτσι δυνατή την πρόσθεση των απαντήσεων, και κατ' επέκταση τη δημιουργία συνολικών βαθμολογιών ανά διάσταση (McHorney, C.A., et al., 1994 - Κοντοδημόπουλος, Ν., κ.ά., 2004 - Παππά, Ε., κ.ά., 2006).

Το 1996 δημιουργήθηκε η 2<sup>η</sup> έκδοση του SF-36 (SF-36v2), με σκοπό να ξεπεραστούν κάποιοι περιορισμοί της αρχικής έκδοσης (Ware, J.E., et al., 2000). Οι κύριες διαφορές του SF-36v2, σε σχέση με το αρχικό εργαλείο, είναι η αντικατάσταση των επτά διχοτομικών ερωτήσεων των διαστάσεων σωματικού και συναισθηματικού ρόλου με ερωτήσεις σε πενταβάθμιες κλίμακες, όπως επίσης πενταβάθμιες κλίμακες απαντήσεων (αντί των αρχικών εξαβάθμιων) στις εννέα ερωτήσεις των διαστάσεων ψυχικής υγείας και ζωτικότητας.

### **3.3.2. Επισκόπηση Υγείας: Short Form Health Survey Instrument of 6 dimensions (SF-6D)**

Το SF-6D αναπτύχθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο και αποτελεί ένα σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμοποιεί έξι (6) διαστάσεις από τις οκτώ (8) του SF-36, παραλείποντας τις γενικές αντιλήψεις για την υγεία και συνδυάζοντας περιορισμούς ρόλου λόγω σωματικών και συναισθηματικών προβλημάτων. Οι έξι (6) διαστάσεις που περιλαμβάνονται είναι η φυσική λειτουργία, οι περιορισμοί ρόλου, η κοινωνική λειτουργία, ο πόνος, η ψυχική υγεία και η ζωτικότητα, κάθε διάσταση που περιέχει έως και έξι επίπεδα που δημιουργούν 18.000 (6 x 4 x 5 x 6 x 5 x 5) μοναδικές καταστάσεις υγείας (Nemeth, G., 2006).

**Πίνακας 5.** Διαστάσεις και επίπεδα εργαλείου SF-6D

<b>Διαστάσεις</b>	<b>Επίπεδα</b>
Φυσική λειτουργία	6
Περιορισμοί ρόλων	4
Κοινωνική λειτουργία	5
Πόνος	6
Ψυχική Υγεία	5
Ζωτικότητα	5

Ο αλγόριθμος του SF-6D δημιουργεί τιμές κατάστασης υγείας από 1,0 (χωρίς προβλήματα σε όλες τις διαστάσεις) έως 0,296 (χειρότερη κατάσταση και στις έξι διαστάσεις). Το όργανο μέτρησης χαρακτηρίζεται από καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα, παρόλο που υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι τείνει να προβλέπει τις περισσότερες δυσμενείς καταστάσεις υγείας σε σύγκριση με το EQ-5D (Nemeth, G., 2006 - Cruz, L.N., et al., 2011).

### **3.3.3. EuroQol 5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D)**

Εξίσου σημαντικό εργαλείο αποτελεί το EQ-5D και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές, σε έρευνες για την υγεία του πληθυσμού, στη μέτρηση των αποτελεσμάτων ρουτίνας και σε πολλούς άλλους τύπους μελετών όπου είναι χρήσιμο ένα γενικό μέτρο της κατάστασης της υγείας. Διακρίνεται σε τρεις εκδόσεις, την EQ-5D-3L, την EQ-5D-5L και την EQ-5D-Y, όπου και οι τρεις έχουν την ίδια δομή (Herdman, M., et. al., 2011 - EQ-5D, 2020).

Το πρώτο μέρος του EQ-5D περιλαμβάνει πέντε ερωτήσεις που αντιστοιχούν σε πέντε διακριτές διαστάσεις της υγείας: κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση, συνήθης δραστηριότητα, πόνος/δυσφορία

και άγχος/κατάθλιψη. Ανάλογα με την έκδοση του EQ-5D, κάθε ερώτηση περιλαμβάνει απαντήσεις σε τρία (3L) ή πέντε (5L) επίπεδα ως ακολούθως (Kreimeier, S., Greiner, W., 2019).

- 3L: κανένα πρόβλημα, μέτριο πρόβλημα, υπερβολικό πρόβλημα / ανικανότητα
- 5L: κανένα πρόβλημα, μικρό πρόβλημα, μέτριο πρόβλημα, σοβαρό πρόβλημα, υπερβολικό πρόβλημα / ανικανότητα

Το αποτέλεσμα είναι να προκύπτουν 243 (δηλαδή  $3^5$ ) και 3125 (δηλαδή  $5^5$ ) διαφορετικές καταστάσεις υγείας ανάλογα με τον βαθμό ευαισθησίας.

Το δεύτερο μέρος του EQ-5D αποτελείται από μια κάθετη οπτική αναλογική κλίμακα 0 έως 100 (Visual Analogue Scale - VAS), με το 0 και το 100 να αντιπροσωπεύουν τις χειρότερες και καλύτερες καταστάσεις υγείας, αντίστοιχα, όπου ο χρήστης επισημαίνει ένα σημείο στην κλίμακα για τη συνολική κατάσταση της υγείας του την ημέρα της συνέντευξης. Το εργαλείο παρουσιάζει υψηλά ποσοστά συμπλήρωσης λόγω της συντομίας και της καταληπτότητας που το χαρακτηρίζουν (Kontodimopoulos, N., et al., 2008 - Κοντοδημόπουλος, N., 2016).

#### **3.4. Στατιστική Ανάλυση και Επεξεργασία Δεδομένων**

Η στατιστική ανάλυση και η επεξεργασία των δεδομένων που προέκυψαν από την παρούσα έρευνα, υλοποιήθηκαν με μεθόδους περιγραφικής στατιστικής (ελάχιστη και μέγιστη τιμή, διάμεσος, τυπική απόκλιση, μέσος όρος, συχνότητα), έλεγχος κανονικότητας κατανομής δείγματος (Kolmogorov-Smirnov), έλεγχος συσχέτισης Pearson, μονόδρομη ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) και στατιστικοί έλεγχοι T-test ανεξάρτητων δειγμάτων.

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for Social Sciences Statistics Version 20), ενώ το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο  $p=0,05$ .

## Κεφάλαιο 4. Αποτελέσματα Έρευνας

### 4.1. Περιγραφή δείγματος

Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων στη μελέτη ανήλθε σε 114 άτομα, από τα οποία 20 είναι άνδρες και 94 γυναίκες, δηλαδή στην έρευνα συμμετείχαν κυρίως γυναίκες με ποσοστό που ανέρχεται στο 82,5%, έναντι των ανδρών 17,5%. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (φύλο, ηλικιακή ομάδα, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο) με συχνότητα εμφάνισης και ποσοστό (%).

**Πίνακας 6.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά πληθυσμού (φύλο, ηλικιακή ομάδα, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο)

	Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Άνδρες	20	17,5
Γυναίκες	94	82,5
Σύνολο Δείγματος	114	100,0

36-46	9	7,9
47-57	34	29,8
58-68	27	23,7
69-79	25	21,9
80-90	13	11,4
Σύνολο	108	94,7
Ελλιπή Στοιχεία	6	5,3
Σύνολο Δείγματος	114	100,0

Ανύπαντρος/η	10	8,8
Παντρεμένος/η	76	66,7
Διαζευγμένος/η	7	6,1
Χήρος/α	21	18,4
Σύνολο	114	100,0

Α'/θμια Εκπαίδευση	52	45,6
Β'/θμια Εκπαίδευση	41	36,0
Γ'/θμια Εκπαίδευση	19	16,7
Σύνολο	112	98,2
<b>Ελλιπή Στοιχεία</b>	<b>2</b>	<b>1,8</b>
Σύνολο Δείγματος (n)	114	100,0

Οι συμμετέχοντες στην έρευνα είχαν ηλικία από 36 μέχρι 89 έτη, με μέσο όρο ηλικίας 62,77 χρόνια, τυπική απόκλιση 12,46 χρόνια, ενώ η ηλικία που εμφανίστηκε τις περισσότερες φορές είναι τα 52 έτη (7,9%). Για τον δείκτη ηλικία παρουσιάστηκε ποσοστό 5,3% που δεν απάντησε. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε πέντε ηλικιακές ομάδες από 36-46, 47-57, 58-68, 69-79 και 80-90 έτη. Η ηλικιακή ομάδα με τα περισσότερα άτομα ήταν των 47-57 (29,8%) και αμέσως μετά ακολουθούν οι ομάδες των 58-68 (23,7%) και των 69-79 (21,9%). Δηλαδή, από 47 έως 79 ετών είναι τα άτομα που αποτελούν το 75,4% του δείγματος. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν έγγαμοι (66,7%) και στη συνέχεια ακολουθούν οι χήροι (18,4%), οι ανύπαντροι (8,8%) και οι διαζευγμένοι (6,1%). Σχετικά με το μορφωτικό επίπεδο, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων με ποσοστό 81,6% ανήκει στις δύο πρώτες βαθμίδες εκπαίδευσης (Α' και Β'/θμια), με τους περισσότερους από αυτούς (45,6%) να έχουν ολοκληρώσει μόνο το δημοτικό σχολείο. Ανώτατη εκπαίδευση κατέχει μόνο το υπόλοιπο 16,7%.

Ο μέσος όρος ηλικίας έναρξης της νόσου PA είναι τα 53,60 έτη, με εύρος ηλικίας από 25 έως 84 χρόνια, τυπική απόκλιση 14,84 χρόνια, με τα περισσότερα άτομα (5,4%) να έχουν δηλώσει ότι στα 48 τους έτη διαγνώστηκε η νόσος.

Σε ερώτηση σχετικά με την ύπαρξη επιπρόσθετων παθογενειών παράλληλα με την ύπαρξη της νόσου της ΡΑ και συγκεκριμένα για την ύπαρξη διαταραχών υπέρτασης, οστεοαρθρίτιδας, οστεοπόρωσης, διαβήτη ή δυσλειτουργία θυρεοειδούς αδένα, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων (μέσος όρος 83,16%) δεν παρουσίαζε παράλληλα κάποια από αυτές τις διαταραχές, ενώ το 40,35% του δείγματος δεν δήλωσε την ύπαρξη κάποιας συννοσηρότητας. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται ανά περίπτωση τα ποσοστά εμφάνισης συννοσηρότητας. Το μεγαλύτερο ποσοστό θετικής απάντησης εμφάνισε η περίπτωση της υπέρτασης (27,2%), ενώ για τις υπόλοιπες διαταραχές, το ποσοστό αυτό παρουσιάζει μείωση σχεδόν κατά το ήμισυ (μέσος όρος για τις υπόλοιπες περιπτώσεις 14,25%). Συγκεκριμένα, για την περίπτωση της διαταραχής του θυρεοειδούς αδένα, το 14,0% των ασθενών που απάντησαν θετικά αφορούσε περιπτώσεις μόνο υποθυρεοειδισμού, δηλαδή δεν καταγράφηκε κάποια περίπτωση υπερθυρεοειδισμού. Σε όλες τις περιπτώσεις παρουσιάζεται πλήρης εγκυρότητα των δεδομένων, χωρίς την καταγραφή ελλιπών στοιχείων.

**Πίνακας 7.** Ποσοστά εμφάνισης συννοσηρότητας (υπέρταση, οστεοαρθρίτιδα, οστεοπόρωση, δυσλειτουργία θυρεοειδούς, διαβήτης, άλλες περιπτώσεις)

		Ποσοστό (%)	Συχνότητα
Υπέρταση	ΝΑΙ	27,2	31
	ΟΧΙ	72,8	83
Οστεοαρθρίτιδα	ΝΑΙ	15,8	18
	ΟΧΙ	84,2	96
Οστεοπόρωση	ΝΑΙ	14,0	16
	ΟΧΙ	86,0	98
Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (*υποθυρεοειδισμός)	ΝΑΙ	14,0*	16
	ΟΧΙ	86,0	98
Διαβήτης	ΝΑΙ	13,2	15
	ΟΧΙ	86,8	99
Άλλες περιπτώσεις	ΝΑΙ	17,5	20
	ΟΧΙ	82,5	94

Στο 17,54% του δείγματος καταγράφηκαν άλλες περιπτώσεις παθήσεων, όπως Ca θυρεοειδούς, σύνδρομο RHUPUS, αγχώδης διαταραχή, κατάθλιψη, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πολλαπλή σκλήρυνση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια κ.ά.

Η ανωτέρω συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης σε ασθενείς με ΡΑ, σχεδόν διπλάσια έναντι των υπολοίπων διαταραχών, επιβεβαιώνεται από διεθνής καταγραφές όπου οι ασθενείς με ΡΑ εμφανίζουν 60% υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, λόγω καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση.

Όσον αφορά την αντιρευματική θεραπεία των ασθενών του δείγματος με την χρήση φαρμάκων DMARDs και συγκεκριμένα για δύο από τα πιο διαδεδομένα, τη μεθοτρεξάτη (methotrexate) και λεφλουνομίδη (leflunomide), ακολουθούν τα παρακάτω ποσοστά σύμφωνα με τα οποία οι περισσότεροι ασθενείς (57,9%) κάνουν χρήση μεθοτρεξάτης (methotrexate) και το 19,3% χρήση λεφλουνομιδης (leflunomide). Περίπου τα 3/4 κάνουν χρήση DMARDs, ενώ το 22,8% δεν χρησιμοποιεί κάποιο από αυτά.

**Πίνακας 8.** Φαρμακευτική αγωγή με χρήση Methotrexate και Leflunomide (DMARDs)

		Ποσοστό (%)	Συχνότητα
Μεθοτρεξάτη (methotrexate)	ΝΑΙ	57,9	66
Λεφλουνομίδη (leflunomide)	ΝΑΙ	19,3	22
Σύνολο χρήσης DMARDs		77,2	88
Κανένα από τα δύο	ΟΧΙ	22,8	26

Αξίζει να σημειωθεί ότι, 19 άτομα (16,7%) δήλωσαν την χρήση κάποιου παυσίπνου, με τα 14 άτομα (12,3%) από αυτά να κάνουν παράλληλη χρήση κάποιου από τα δύο ανωτέρω DMARDs. Σχετικά με την χρήση βιολογικών παραγόντων, ο μισός πληθυσμός του δείγματος (50%) χρησιμοποιεί κάποιο βιολογικό παράγοντα, ενώ από αυτούς τους χρήστες βιολογικών

παραγόντων οι περισσότεροι κάνουν παράλληλη χρήση κάποιου DMARD (οι 37 από τους 57), οπότε συνολικά για το δείγμα (n=114), κοινή χρήση κάποιου DMARD μαζί με βιολογικό παράγοντα κάνουν περίπου ένα (1) στα τρία (3) άτομα.

Σχετικά με την ενεργότητα της νόσου (DAS), ένα μεγάλο ποσοστό από τους συμμετέχοντες (43,0%) βρίσκεται σε ύφεση, ενώ για τις υπόλοιπες κατηγορίες (χαμηλή, μέτρια και υψηλή δραστηριότητα) υπάρχει μια σχετική ισοκατανομή με μέση τιμή περίπου στο 17,2%. Ο δείκτης DAS δείχνει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού (57,0%) βρίσκεται σε ύφεση ή παρουσιάζει χαμηλή δραστηριότητα της νόσου. Επιπλέον, καταγράφονται έξι (6) ελλιπή στοιχεία (5,3%) από το δείγμα.

**Πίνακας 9.** Ενεργότητα της νόσου

	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό (%)</b>
< 2,6 (Ύφεση)	49	43,0
2,6 - 3,2 (Χαμηλή δραστηριότητα)	16	14,0
3,3 - 5,1 (Μέτρια δραστηριότητα)	23	20,2
> 5,1 (Υψηλή δραστηριότητα)	20	17,5
Σύνολο	108	94,7
<b>Ελλιπή Στοιχεία</b>	<b>6</b>	<b>5,3</b>
Σύνολο Δείγματος	114	100,0

Η διάρκεια της νόσου για το συγκεκριμένο δείγμα παρουσιάζει μέσο όρο 9,16 χρόνια (110,68 μήνες), με εύρος από ένα (1) μήνα μέχρι και τριάντα οκτώ (38) χρόνια, τυπική απόκλιση 8,61 χρόνια (103,41 μήνες), με τα περισσότερα άτομα (7,0%) να έχουν δηλώσει 3 χρόνια διάρκειας της νόσου.

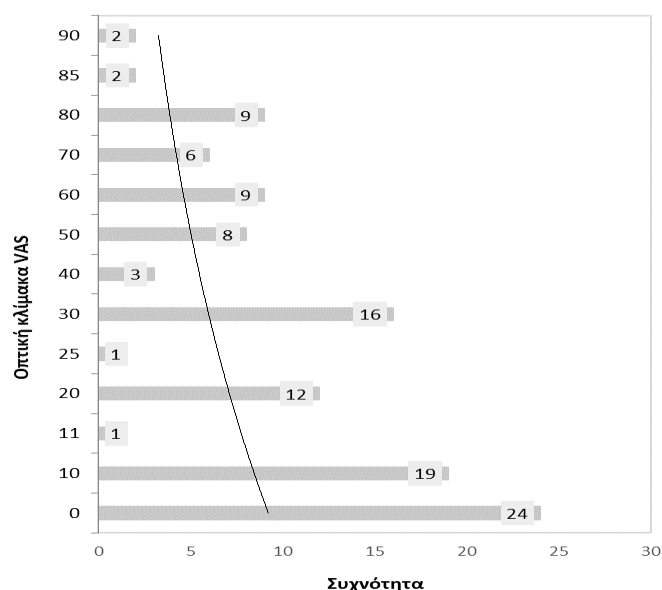


**Πίνακας 10.** Διάρκεια της νόσου

	<b>Μήνες</b>	<b>Χρόνια</b>
Μ.Ο.	110,68	9,16
Διάμεσος	72,00	6,00
Τυπική Απόκλιση	103,41	8,61
Ελάχιστη	1	0,08
Μέγιστη	456	38,00
Έγκυρα Στοιχεία	108	108,7
<b>Ελλιπή Στοιχεία</b>	<b>6</b>	<b>5,3</b>
N	114	100,0

Στην οπτική κλίμακα VAS (από 0 έως 100) του εργαλείου EQ-5D, οι συμμετέχοντες αξιολόγησαν την κατάσταση της υγείας τους την ημέρα της έρευνας, με μέσο όρο κλίμακας στο 31,21 και εύρος τιμών από 0 (ελάχιστη) έως 90 (μέγιστη), ενώ το δείγμα είχε τυπική απόκλιση 28,08 (n=112). Στο γράφημα που ακολουθεί, παρουσιάζεται η τάση των τιμών της κλίμακας, όπου διακρίνεται μια αυξητική τάση όσο μεταβαίνουμε από την καλύτερη κατάσταση υγείας προς την χειρότερη.

**Γράφημα 1.** Οπτική κλίμακα VAS



Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται συγκεντρωτικά οι τιμές για ελάχιστη και μέγιστη τιμή, μέσος όρος (ΜΟ), διάμεσο (Δ) και τυπική απόκλιση (ΤΑ), των τριών εργαλείων SF-6D, EQ5D-3L και 5L, του DAS28, της διάρκειας της νόσου και της ηλικίας του δείγματος.

**Πίνακας 11. Περιγραφικά στοιχεία**

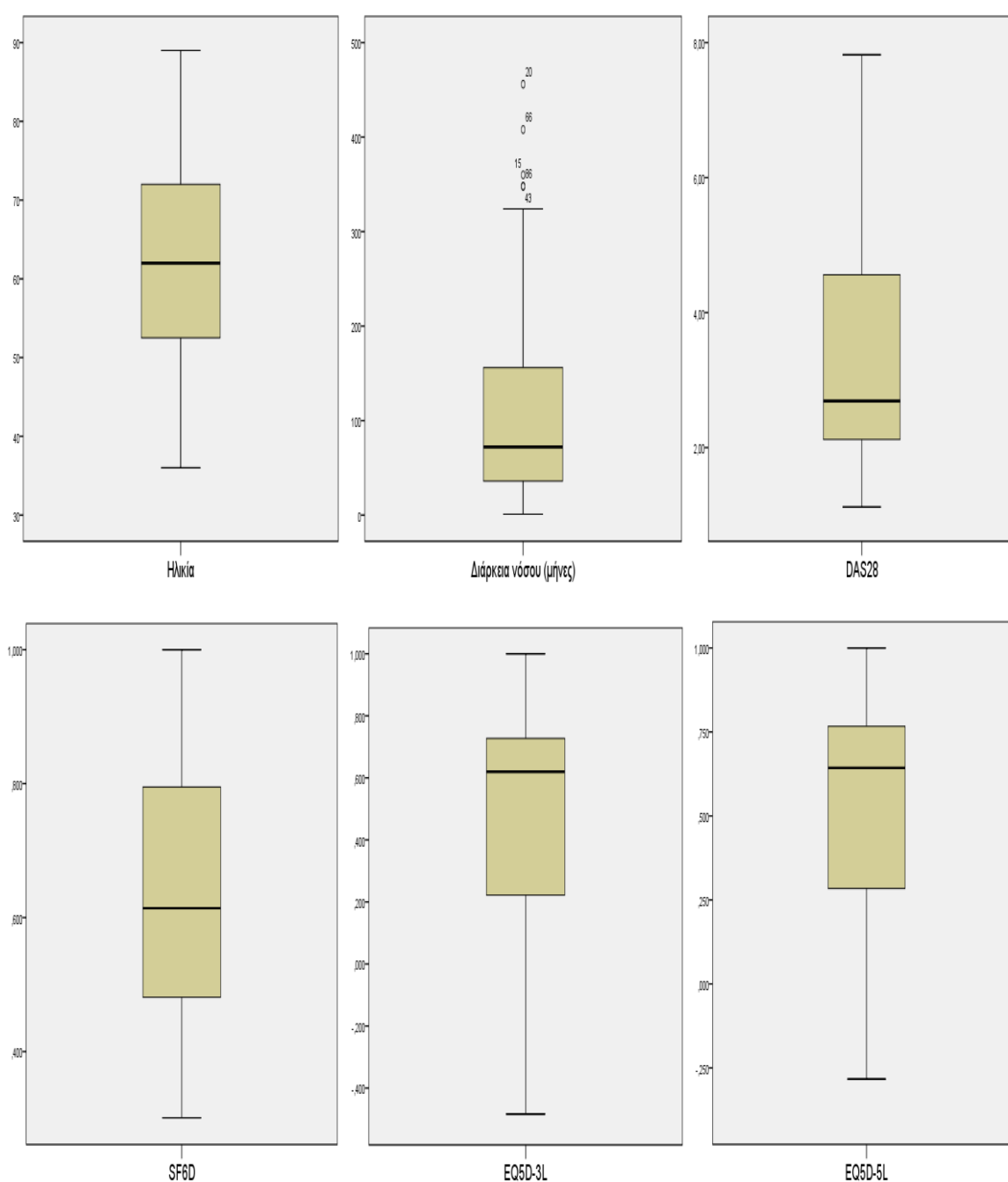
	Ελάχιστο	Μέγιστο	ΜΟ	Δ	ΤΑ	n	ΠΔ (%)
Ηλικία	36	89	62,77	62	12,46	108	94,7
Διάρκεια νόσου (χρόνια)	0,08	38	9,16	6	8,61	108	94,7
Ενεργότητα νόσου (DAS28)	1,12	7,82	3,4091	2,6900	1,70979	108	94,7
SF-6D	0,301	1,000	0,63234	0,61400	0,183038	99	86,8
EQ5D-3L	-0,484	1,000	0,51305	0,62000	0,393084	105	92,1
EQ5D-5L	-0,283	1,000	0,56431	0,64300	0,315086	112	98,2

ΜΟ: μέσος όρος | Δ: διάμεσος | ΤΑ: τυπική απόκλιση | n: σύνολο δείγματος | ΠΔ: πληρότητα δείγματος

## 4.2. Κατανομή Δείγματος

Παρουσιάζεται η κατανομή των τιμών για την ηλικία, την διάρκεια νόσου (μήνες), την ενεργότητα της νόσου (DAS28), καθώς και τα εργαλεία SF6D, EQ5D-3L και EQ5D-5L. Στο γράφημα που ακολουθεί παρατηρείται ότι μόνο στην διάρκεια της νόσου εμφανίζονται ακραίες τιμές του δείγματος.

**Γράφημα 2.** Κατανομή τιμών για ηλικία, διάρκεια νόσου, DAS28, SF6D, EQ5D-3L και EQ5D-5L



Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζεται ο έλεγχος κανονικότητας της κατανομής των μεταβλητών με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov.

**Πίνακας 12.** Έλεγχος κανονικότητας κατανομής (Kolmogorov-Smirnov)

	<b>Statistic</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>
Διάρκεια νόσου	0,177	108	0,000
Ενεργότητα νόσου (DAS28)	0,174	108	0,000
SF-6D	0,087	99	0,062
EQ5D-3L	0,227	105	0,000
EQ5D-5L	0,142	112	0,000

#### 4.3. Σύγκριση Εργαλείων με Ηλικία

Στον επόμενο πίνακα παρουσιάζεται ο μέσος όρος των εργαλείων SF6D, EQ5D-3L και EQ5D-5L για κάθε ηλικιακή ομάδα. Παρατηρείται ότι σε καθεμία από τις ηλικιακές ομάδες το εργαλείο SF6D έχει μεγαλύτερη τιμή από τα EQ5D.

**Πίνακας 13.** Μέσος όρος εργαλείων μέτρησης ανά ηλικιακή ομάδα

<b>Ηλικιακές ομάδες</b>	<b>SF-6D*</b>	<b>EQ5D-3L*</b>	<b>EQ5D-5L*</b>
36-46	0,551	0,390	0,539
47-57	0,690	0,569	0,653
58-68	0,669	0,628	0,588
69-79	0,582	0,393	0,497
80-90	0,570	0,487	0,442

\* Μέσος όρος

#### 4.4. Σύγκριση Εργαλείων με Ενεργότητα Νόσου (DAS28)

Πραγματοποιώντας ανάλυση διακύμανσης ANOVA για τους τρεις ερευνητικούς δείκτες (SF6D, EQ5D-3L και EQ5D-5L) με σκοπό την εξέταση διαφορών στις μέσες τιμές, σε κάθε επίπεδο ενεργότητας της νόσου, προκύπτουν τα στοιχεία του ακόλουθου πίνακα.

**Πίνακας 14.** Ανάλυση διακύμανσης ANOVA

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
<b>SF6D</b>	<2.6 (remission)	41	,74271	,158776	,024797	,340	1,000
	2.6-3.2 (low)	14	,66764	,163571	,043716	,301	,929
	3.3 - 5.1 (moderate)	19	,58284	,103392	,023720	,461	,852
	>5.1 (high)	19	,40784	,068951	,015818	,301	,543
	Σύνολο	93	,63033	,185180	,019202	,301	1,000
<b>EQ5D-3L</b>	<2.6 (remission)	47	,71774	,267890	,039076	,055	1,000
	2.6-3.2 (low)	14	,60214	,295764	,079046	-,239	1,000
	3.3 - 5.1 (moderate)	20	,47125	,288989	,064620	-,181	,796
	>5.1 (high)	18	-,02633	,359105	,084642	-,484	,689
	Σύνολο	99	,51631	,398576	,040058	-,484	1,000
<b>EQ5D-5L</b>	<2.6 (remission)	48	,72160	,254898	,036791	,099	1,000
	2.6-3.2 (low)	16	,65875	,234513	,058628	,076	1,000
	3.3 - 5.1 (moderate)	22	,50086	,241767	,051545	-,042	,767
	>5.1 (high)	20	,16370	,230709	,051588	-,283	,696
	Σύνολο	106	,56104	,319895	,031071	-,283	1,000

Αναλύοντας τα στοιχεία του ανωτέρω πίνακα παρατηρείται ότι μεταξύ των EQ5D-3L και EQ5D-5L, το εργαλείο με τα περισσότερα επίπεδα απαντήσεων (5L) εμφανίζεται να έχει λίγο μεγαλύτερες τιμές από το πρώτο (3L). Ενώ μεγαλύτερες τιμές από τα δύο EQ5D παρουσιάζει το SF6D σε κάθε επίπεδο ενεργότητας της νόσου.

Αναφορικά σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε γενικό πληθυσμό την Ελλάδα (Kontodimopoulos, N., et al., 2008) με πληθυσμό δείγματος n=1.005 άτομα, προέκυψαν τα ακόλουθα μεταξύ των δεικτών:

- Οι τιμές του δείκτη EQ-5D ήταν μεγαλύτερες από αυτές του SF-6D για τα άτομα με καλή κατάσταση υγείας (υψηλό δείκτη VAS).

- Αντίθετα, οι τιμές του δείκτη SF-6D ήταν μεγαλύτερες από αυτές του EQ-5D για χειρότερες καταστάσεις υγείας (χαμηλό δείκτη VAS).

Επομένως, επιβεβαιώνεται στην παρούσα έρευνα ότι οι τιμές του SF-6D είναι μεγαλύτερες τόσο από αυτές του EQ5D-3L (+0,119) όσο και από του EQ5D-5L (+0,068). Κατά συνέπεια οι τρεις δείκτες παρουσιάζουν αρκετή ευαισθησία στις διαφορετικές καταστάσεις υγείας του δείγματος, με τις τιμές τους να μειώνονται όσο αυξάνεται η ενεργότητα της νόσου (αντιστρόφως ανάλογη σχέση).

#### 4.5. Συσχέτιση Pearson μεταξύ των εργαλείων

Ο δείκτης συσχέτισης Pearson μετρά το βαθμό επίδρασης των αλλαγών μιας μεταβλητής σε μία άλλη. Στον πίνακα που ακολουθεί, παρουσιάζεται ο βαθμός συσχέτισης της μεταβλητής για τα δύο εργαλεία EQ5D-3L και EQ5D-5L με το SF-6D, καθώς και η μεταξύ τους συσχέτιση.

**Πίνακας 15.** Συσχέτιση Pearson

		EQ5D-3L	EQ5D-5L
<b>SF-6D</b>	Συσχέτιση Pearson (r)	0,822*	0,863*
	Σημαντικότητα Sig. (2-tailed)	0,000	0,000
	N	95	99
<b>EQ5D-3L</b>	Συσχέτιση Pearson (r)	1	0,898
	Σημαντικότητα Sig. (2-tailed)	-	0,000
	N	105	103
* Η συσχέτιση είναι σημαντική για τιμές $\leq 0,05$ (2-tailed)			

Οι διαφορές που προκύπτουν από τα τρία εργαλεία είναι στατιστικά σημαντικές με  $p \leq 0,05$ .

#### 4.6. Χρήση DMARDs και βιολογικών παραγόντων

Το κόστος των φαρμάκων έχει αυξηθεί σημαντικά με τη χρήση βιολογικών παραγόντων, των οποίων η αποδοτικότητα ως προς το κόστος παραμένει υπό διερεύνηση, παρά τα σημαντικά οφέλη τους σε διάφορες πτυχές της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της αναπηρίας των ασθενών (Sanmarti, R., et al., 2013).

**Πίνακας 16.** Ενεργότητα της νόσου ανάλογα με την χρήση φαρμάκων ή βιολογικών παραγόντων

ΧΡΗΣΗ		DAS28		n
DMARDs	Βιολογικοί	MO	Ενεργότητα Νόσου	
ΝΑΙ	ΟΧΙ	3,69	Μέτρια δραστηριότητα (3,2-5,1)	88
ΟΧΙ	ΝΑΙ	3,36	Μέτρια δραστηριότητα (3,2-5,1)	19
ΝΑΙ	ΝΑΙ	3,04	Χαμηλή δραστηριότητα (2,6-3,1)	34

Για τις πρώτες δύο καταστάσεις όπου οι ασθενείς κάνουν χρήση κάποιου DMARD ή βιολογικού παράγοντα, παρουσιάζουν μέτρια δραστηριότητα νόσου με λίγο χαμηλότερη ενεργότητα νόσου για εκείνους που κάνουν χρήση βιολογικών παραγόντων. Επιπλέον, οριακά χαμηλή δραστηριότητα εμφανίζουν οι ασθενείς που κάνουν χρήση και των δύο παραγόντων στην φαρμακευτική τους αγωγή.

#### 4.7. Σύγκριση T-test με ένα συγκεκριμένο δείγμα

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην πόλη Ανκόνα της Ιταλίας, σε δείγμα πληθυσμού με διαγνωσμένη νόσο ΡΑ, στην οποία συμμετείχαν 583 άτομα (435 γυναίκες και 148 άνδρες), η μέση τιμή του εργαλείου SF-6D υπολογίστηκε σε 0,5699 (Salaffi, F., et al., 2011). Πραγματοποιώντας σύγκριση με την μέση τιμή του SF-6D της παρούσας έρευνας προκύπτει η ακόλουθη συσχέτιση.

Πίνακας 17. Σύγκριση t-test δείγματος

One-Sample Statistics				
	N	M.O.	Τυπική Απόκλιση	Std. Error Mean
SF6D	99	0,63234	0,183038	0,018396

One-Sample Test						
	Test Value = 0,5699					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
SF6D	3,394	98	0,001	0,062443	0,02594	0,09895



## Κεφάλαιο 5. Συζήτηση και Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη συνολικά συμμετείχαν 114 ασθενείς με PA, εκ των οποίων 20 άνδρες και 94 γυναίκες, δηλαδή το δείγμα αποτελείται από πολύ περισσότερες γυναίκες (82,46%) παρά άντρες (17,54%), το οποίο είναι λογικό και αναμενόμενο, λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης της PA στις γυναίκες σε σύγκριση με του άντρες (αναλογία 3 προς 1) (Sanmarti, R., et al., 2013).

Οι ηλικίες των συμμετεχόντων κυμαίνονται από την ηλικία των 36 ετών έως την ηλικία των 89 ετών, με μέσο όρο ηλικίας 62,77 χρόνια, τυπική απόκλιση 12,46 χρόνια, ενώ η ηλικία που εμφανίστηκε τις περισσότερες φορές είναι τα 52 έτη (7,9%). Η πολυπληθέστερη ηλικιακή ομάδα είναι των 47-57 (29,8%), ενώ από 47 έως 79 ετών είναι τα άτομα που αποτελούν την πλειοψηφία των συμμετεχόντων (75,4%). Ο μέσος όρος ηλικίας έναρξης της νόσου PA είναι τα 53,60 έτη, με εύρος ηλικίας από 25 έως 84 χρόνια, τυπική απόκλιση 14,84 χρόνια, με τα περισσότερα άτομα (5,4%) να έχουν δηλώσει ότι στα 48 τους έτη διαγνώστηκε η νόσος. Τα ανωτέρω τεκμηριώνονται μέσα από την βιβλιογραφία, με την εμφάνιση της νόσου να παρουσιάζει αυξημένες πιθανότητες από το 30ο μέχρι και το 70ο έτος του ατόμου (Sanmarti, R., et al., 2013).

Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν έγγαμοι (66,7%) και με το μορφωτικό επίπεδο των περισσότερων (81,6%) να ανήκει μόνο στις δύο πρώτες βαθμίδες εκπαίδευσης (Α' και Β'/θμια), γεγονός που είναι αναμενόμενο αν αναλογιστεί κανείς ότι η πλειοψηφία των ατόμων αφορούν άτομα που γεννήθηκαν τις δεκαετίες του 1950 έως 1970.

Ουσιαστικές διαφορές ως προς το φύλο, δεν υπήρχαν σε σχέση με το έτος έναρξης της νόσου, τον δείκτη ενεργότητας της νόσου και τα αποτελέσματα των τριών ερευνητικών εργαλείων (SF6D, EQ5D-3L και EQ5D-5L), αν και πρέπει να λάβουμε υπόψη μας την ανισοκατανομή που υπάρχει ανάμεσα στα δύο φύλα καθώς και το μικρό μέγεθος του δείγματος. Θα ήταν πολύ ενδιαφέρον να πραγματοποιηθεί μια έρευνα ώστε να μελετηθούν τυχόν διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα.

Όσον αφορά την ύπαρξη κάποιας συννοσηρότητας παράλληλα με την ύπαρξη της νόσου της PA, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων απάντησε θετικά (59,65%), κάτι το οποίο είναι λογικό να συμβαίνει λόγω της παθογένειας της νόσου. Παρά το γεγονός αυτό, το 40,35% του δείγματος που

δεν δήλωσε την ύπαρξη κάποιας συννοσηρότητας αποτελεί ένα σχετικά υψηλό ποσοστό. Αξίζει να σημειωθεί ότι η παθογένεια με το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης στα άτομα αποτελεί η υπέρταση (27,2%), δηλαδή περισσότεροι από το 1/4 των ασθενών, γεγονός που απορρέει από την ίδια την ρευματοειδή φλεγμονή (Sanmarti, R., et al., 2013).

Σχετικά με την αντιρευματική θεραπεία των ασθενών του δείγματος με την χρήση φαρμάκων DMARDs και συγκεκριμένα για δύο από τα πιο διαδεδομένα, τη μεθοτρεξάτη (methotrexate) και λεφλουνομίδη (leflunomide), η πλειοψηφία των ασθενών (57,9%) κάνει χρήση μεθοτρεξάτης (methotrexate) και το 19,3% χρήση λεφλουνομίδης (leflunomide). Δηλαδή, περίπου τα  $\frac{3}{4}$  κάνουν χρήση DMARDs, ενώ το 22,8% δεν χρησιμοποιεί κάποιο από αυτά. Επιπρόσθετα της χρήσης κάποιου DMARD, οι μισή συμμετέχοντες (50%) δήλωσαν ότι χρησιμοποιούν κάποιο βιολογικό παράγοντα. Συνολικά για το δείγμα (n=114), κοινή χρήση κάποιου DMARD μαζί με βιολογικό παράγοντα κάνουν περίπου ένα (1) στα τρία (3) άτομα.

Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, στόχος των σύγχρονων θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι η ύφεση ή η χαμηλή ενεργότητα της νόσου (Sanmarti, R., et al., 2013). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς της παρούσας μελέτης (57,0%) βρίσκονται σε ύφεση (43,0%) ή παρουσιάζουν χαμηλή (14,0%) δραστηριότητα της νόσου. Η διάρκεια της νόσου παρουσιάζει μέσο όρο 9,16 χρόνια (110,68 μήνες).

Αν συγκρίνουμε τις τιμές της αναλογικής κλίμακας VAS, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια αυξητική τάση όσο μεταβαίνουμε από την καλύτερη κατάσταση υγείας προς την χειρότερη. Οι συμμετέχοντες αξιολόγησαν την κατάσταση της υγείας τους την ημέρα της έρευνας, με μέσο όρο κλίμακας στο 31,21.

Αναλύοντας τις συσχετίσεις μεταξύ των τριών εργαλείων παρατηρούμε ότι, το EQ5D-5L δηλαδή το εργαλείο με τα περισσότερα επίπεδα απαντήσεων (5L) εμφανίζεται να έχει μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με το EQ5D-3L με τα τρία επίπεδα (3L) απαντήσεων. Ενώ μεγαλύτερες τιμές και από τα δύο EQ5D παρουσιάζει το SF6D για κάθε επίπεδο ενεργότητας της νόσου. Λαμβάνοντας υπόψη μας τα ευρήματα έρευνας που εκπονήθηκε από τους Kontodimopoulos N. et al. 2008, η οποία πραγματοποιήθηκε σε γενικό πληθυσμό την Ελλάδα με πληθυσμό δείγματος n=1.005 άτομα, και προέκυψε ότι οι τιμές του δείκτη EQ-5D ήταν μεγαλύτερες από αυτές του SF-6D για τα άτομα με καλή κατάσταση υγείας (υψηλό δείκτη VAS), ενώ όταν οι τιμές του δείκτη SF-6D ήταν

μεγαλύτερες από αυτές του εργαλείου EQ-5D ο δείκτης VAS παρουσίαζε χαμηλότερες τιμές και κατά συνέπεια χειρότερη κατάσταση υγείας των ασθενών του δείγματος. Έτσι και για τα δεδομένα της παρούσας μελέτης οι χαμηλές τιμές στην αναλογική κλίμακα της κατάστασης υγείας των ασθενών, συμβαδίζει με τις μεγαλύτερες τιμές του δείκτη SF-6D, έναντι των EQ5D-3L και EQ5D-5L. Επιπλέον, φαίνεται ότι οι τρεις δείκτες παρουσιάζουν αρκετή ευαισθησία στις διαφορετικές καταστάσεις υγείας του δείγματος, με τις τιμές τους να μειώνονται όσο αυξάνεται η ενεργότητα της νόσου (αντιστρόφως ανάλογη σχέση), με σημαντικό το γεγονός ότι οι διαφορές που προκύπτουν από τα τρία εργαλεία να είναι στατιστικά σημαντικές με τον δείκτη στατιστικής σημαντικότητας  $p \leq 0,05$ , γεγονός που ενίσχυσε την εγκυρότητα της έρευνας.

Τέλος, όσον αφορά το κόστος των φαρμάκων, το οποίο έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια με τη χρήση βιολογικών παραγόντων, των οποίων η αποδοτικότητα ως προς το κόστος παραμένει υπό διερεύνηση, παρά τα σημαντικά οφέλη τους σε διάφορες πτυχές της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της αναπηρίας των ασθενών (Sanmarti, R., et al., 2013), έγινε μια προσπάθεια εκτίμησης για το όφελος που μπορεί να έχει η χρήση βιολογικών παραγόντων έναντι των DMARDs. Συγκρίνοντας την χρήση κάποιου DMARD ή βιολογικών παραγόντων με την ενεργότητα της νόσου προκύπτει ότι υπάρχει μια θετική επίδραση της χρήσης βιολογικών παραγόντων έναντι των DMARDs, καθώς και μια μικρή μείωση της ενεργότητας της νόσου, από μέτρια σε χαμηλή δραστηριότητα νόσου, για όσους από τους ασθενείς έκαναν χρήση και των δύο συνδυαστικά. Η χρήση των βιολογικών παραγόντων, μειώνει την ενεργότητα της νόσου, ωστόσο η μείωση αυτή δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποδοτική, λαμβάνοντας υπόψη πάντα το κόστος της συγκεκριμένης θεραπευτικής παρέμβασης. Ένας ακόμη καθοριστικός παράγοντας που πρέπει να λάβουμε υπόψη μας είναι το μέγεθος του δείγματος της έρευνας ( $n=114$ ) και ότι ο πληθυσμός αυτός δεν είναι αντιπροσωπευτικός του γενικού πληθυσμού, τα οποία αποτελούν ένα περιοριστικό παράγοντα για τα ευρήματα της μελέτης. Επιπρόσθετα, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με χρήση βιολογικών παραγόντων, δεν ήταν εφικτό να πραγματοποιηθούν περεταίρω συγκρίσεις μεταξύ των βιολογικών παραγόντων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Αγγλική Βιβλιογραφία

Adawi, M., Firas, S., Blum, A., (2019). Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis. Department of Medicine, Padeh Medical Center, Poriya, Affiliated with Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed, Israel, Volume 21, Number 7, July 2019, Pages: 460-463

Andrianakos, A., Trontzas, P., Christoyannis, F., Kaskani, E., Nikolia, Z., Tavaniotou, E., Georgountzos, A., Krachtis, P., (2006). Prevalence and Management of Rheumatoid Arthritis in the General Population of Greece – The ESORDIG Study. ESORDIG Study Group, *Rheumatology* 2006;45:1549–1554, DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel140>, Publication 11 May 2006

Cassone, G., Manfredi, A., Vacchi, C., Luppi, F., Coppi, F., Salvarani, C., Sebastiani, M., (2020). Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J. Clin. Med.* 2020, 9(4), 1082; <https://doi.org/10.3390/jcm9041082>

Cruz, L.N., Comey, S.A., Hoffmann, J.F., Rowen, D., Brazier, J.E., Fleck, M.P., Polanczyk, C.A., (2011). Estimating the SF-6D Value Set for a Population-Based Sample of Brazilians. *Value in Health* 14, S108 - S114

DAS28 Calculator for Rheumatoid Arthritis, 2019. Visual DAS28 Calculator, <http://www.4s-dawn.com//DAS28/>, [Accessed: 02/12/2019]

EQ-5D, (2020). EQ-5D Instruments. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>, [Accessed: 15/02/2020]

Hendrikx, J., Jonge, M., Fransen, J., Kievit, W., LCM van Riel, P., (2016). Systematic Review of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) for Assessing Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *RMD Open* 2016; 2: e000202, DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000202

Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., Bonnel, G., Badia, X., (2011). Development and Preliminary Testing of the New Five-level Version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 20(10), 1727–1736, DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x>

Kontodimopoulos, N., Pappa, E., Niakas, D., Yfantopoulos, J., Dimitrakaki, C., Tountas, Y., (2008). Validity of the EuroQoL (EQ-5D) Instrument in a Greek General Population. *Value in Health*, Volume 11, Number 7, December 2008, Pages: 1162-9, DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00356.x>

Kontodimopoulos, N., Stamatopoulou, E., Kletsas, G., Kandili, A., (2019). Disease Activity and Sleep Quality in Rheumatoid Arthritis: A Deeper Look into the Relationship. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, Published: 22 Oct 2019, DOI: <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1677156>

Kreimeier, S., Greiner, W., (2019). EQ-5D-Y as a Health-Related Quality of Life Instrument for Children and Adolescents: The Instrument's Characteristics, Development, Current Use, and Challenges of Developing Its Value Set. *Value Health*, 2019, 22(1):31-37, DOI: [10.1016/j.jval.2018.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.11.001)

McHorney, C.A., Ware, J.E., Lu, J.F., Sherbourne, C.D., (1994). The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36): Tests of Data Quality, Scaling Assumptions and Reliability Across Diverse Patient Groups. *Medical Care*, 32:40-66

Muller, R., Kull, M., Pölluste, K., Valner, A., Lember, M., Kallikorm, R., (2019). Factors Associated with Low Lean Mass in Early Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Medicina* 2019, 55, 730; DOI:10.3390/medicina55110730, Published: 8 November 2019

Nemeth, G., (2006). Health Related Quality of Life Outcome Instruments. *European Spine Journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 15 Suppl 1 (Suppl 1), S44–S51, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-005-1046-8>

Panagiotakos, D., Yfantopoulos, J., (2011). Methodological Issues in the Quantitative Assessment of Quality of Life. Volume: 62 issue: 7, page(s): 517-519, Published 20 April 2011, DOI: <https://doi.org/10.1177/0003319711403735>

Salaffi, F., Carotti, M., Ciapetti, A., Gasparini, S., Grassi, W., (2011). A Comparison of Utility Measurements Using EQ-5D and SF-6D Preference-Based Generic Instruments in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011; 29: 661-671

Sanmarti, R., Ruiz-Esquide, V., Hernandez, M.V., (2013). Rheumatoid Arthritis: A Clinical Overview of New Diagnostic and Treatment Approaches. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, Volume 13, Issue 6, 2013, DOI: 10.2174/15680266113139990092

Schmalz, G., Patschan, S., Patschan, D., Ziebolz, D., (2020). Oral-Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Rheumatic Diseases – A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2020, 9(4), 1172; <https://doi.org/10.3390/jcm9041172>

Silman, A.J., Pearson, J.E., (2002). Epidemiology and Genetics of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res.* 2002; 4(Suppl 3): S265–S272, Published online 2002 May 9. DOI: 10.1186/ar578

Ware, J.E., Kosinski, M., Dewey, J.E., (2000). How to Score Version Two of the SF-36 Health Survey. Lincoln, RI: QualityMetric Inc.

Ware, J.E., Kosinski, M., Keller, S.D., (1994). SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston: New England Medical Center

WHO, (1978). Declaration of Alma-Ata, International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978. [https://www.who.int/publications/almaata\\_declaration\\_en.pdf](https://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf) [Accessed: 01/04/2020]

WHO, (2020). Constitution of the World Health Organization in Basic Documents Forty-ninth Edition 2020, World Health Organization. <https://apps.who.int/gb/bd/> [Accessed: 28/04/2020]

Xavier, R.M., Zerbini, C.A.F., Pollak, D.F., Torres, J.L.A.M., Chalem, P., Restrepo, J.F.M., Duhau, J.A., Amado, J.R., Abello, M, Vega, M.C., Dávila, A.P., Biegun, P.M., Arruda, M.S., Ramos-Remus, C., (2019). Burden of Rheumatoid Arthritis on Patients' Work Productivity and Quality of Life. *Adv Rheumatol* 59, 47 (2019), DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0090-8>, Published: 09 November 2019

## Ελληνική Βιβλιογραφία

Αθανασάκης, Κ., Καρέλα, Α., Καραμπλή, Ε., Κυριόπουλος, Γ., Λιονής, Χ., Μυλωνά, Κ., Σουλιώτης, Κ., Τριτάκη, Γ., Τσιάντου, Β., (2009). Μελέτη του Ινστιτούτου Τοπικής Αυτοδιοίκησης, Ο Ρόλος της Τοπικής Αυτοδιοίκησης στη Δημόσια Υγεία, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας: Τομέας Οικονομικών της Υγείας, Αθήνα. <https://www.ita.org.gr> [Πρόσβαση: 29/03/2020]

Δαρβίρη, Χ., (2007). Προαγωγή Υγείας. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.

Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας, (2016). Ρευματοειδής Αρθρίτιδα. DOI: [http://www.elire.gr/info\\_det.php?di=11](http://www.elire.gr/info_det.php?di=11). [Πρόσβαση: 04/12/2019]

Κοντοδημόπουλος, Ν., (2016). Η Χρησιμότητα της Μέτρησης της Υγείας στις Αποφάσεις Κατανομής των Πόρων. Πρωτότυπη Επιστημονική Μονογραφία, αυτοέκδοση Νίκος Κοντοδημόπουλος, Αθήνα 2016

Κοντοδημόπουλος, Ν., Φραγκούλη, Δ., Παππά, Ε., Νιάκας, Δ., (2004). Στατιστικοί Έλεγχοι της Εγκυρότητας και της Αξιοπιστίας του Ελληνικού SF-36. Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Πάτρα, 2004, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 21(5), 451-462

Παππά, Ε., Κοντοδημόπουλος, Ν., Νιάκας, Δ., (2006). Εγκυροποίηση και Προτυποποίηση της Επισκόπησης Υγείας SF-36 με Αντιπροσωπευτικό Δείγμα του Ελληνικού Αστικού Πληθυσμού. Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Πάτρα, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 23(2): 159-166

Σαρρής, Μ., (2001). Κοινωνιολογία της Υγείας και Ποιότητα Ζωής. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα

Υφαντόπουλος, Ι., Σαρρής, Μ., (2001). Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής. Μεθοδολογία Μέτρησης. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2001, 18 (3): 218-229