

# Fattori predittivi dell'outcome nell'artrite reumatoide

## *Outcome predictors in rheumatoid arthritis*

C. Montecucco

Cattedra e Unità Operativa di Reumatologia, Università degli Studi, Pavia

### SUMMARY

*Predicting which patients will develop severe rheumatoid arthritis is essential for selection of the most appropriate treatment regimen in early arthritis. The key outcomes in rheumatoid arthritis are persistence of the disease, joint damage (evaluated by X-ray progression), functional disability, and mortality rate. Rheumatoid factor positivity and number of swollen joints appear to be related to all of these outcomes, while radiologic scores are mostly related to joint damage and health assessment questionnaire (HAQ) to functional disability. Other relevant prognostic parameters are erythrocyte sedimentation rate or serum C-reactive protein levels, and antibodies to citrullinated peptides.*

Reumatismo, 2004; 56 - N. 1 (Suppl. 1):21-27

### INTRODUZIONE

L'approccio terapeutico all'artrite reumatoide (AR) ha subito in questi ultimi anni una serie di impulsi verso un trattamento sempre più precoce ed aggressivo. Il razionale di tale impostazione risiede nella possibilità di rallentare o arrestare la progressione dell'AR a patto di un controllo dell'attività di malattia in fase precoce, prima che si siano evidenziati rilevanti danni anatomici quali ad esempio erosioni radiologicamente documentabili. Si è pertanto sviluppato il concetto di "window of opportunity", vale a dire di un periodo iniziale di malattia particolarmente sensibile all'azione dei DMARDs durante il quale sembra possibile incidere significativamente sulla successiva progressione della malattia.

Questo concetto deriva da alcuni studi che hanno concordemente evidenziato come anche un piccolo ritardo, nell'ordine di alcuni mesi, nell'inizio del trattamento con DMARDs possa condizionare negativamente i parametri di outcome negli anni successivi (1, 2) ed è in accordo con la migliore

prognosi rilevata nei pazienti diagnosticati precocemente rispetto a quelli che hanno avuto una diagnosi tardiva (3).

In questi ultimi anni sta inoltre emergendo la possibilità che un trattamento maggiormente aggressivo, in grado di controllare precocemente l'attività di malattia, comporti un rilevante vantaggio in termini di progressione delle lesioni radiologiche negli anni successivi. Gli studi che offrono indicazioni su questo aspetto derivano dall'impiego precoce di steroidi a basse dosi (4), di terapie di combinazione con o senza steroidi a dosi elevate (5, 6) e di farmaci anti-TNF alfa (7).

Come è facilmente comprensibile, un siffatto approccio terapeutico impone da un lato l'identificazione precoce delle forme che necessitano di un trattamento con DMARDs e dall'altro la loro stratificazione prognostica al fine di riservare i trattamenti più aggressivi alle forme maggiormente severe ed evolutive. Ne consegue la necessità di identificare sempre più precisamente criteri che definiscano la prognosi nella cosiddetta 'early arthritis' consentendone la distinzione tra forme a spontanea risoluzione, forme persistenti ma non evolutive e forme evolutive destruenti (8). È noto infatti che i criteri classificativi dell'ACR, pur comunemente utilizzati per l'inserimento dei pazienti in studi clinici ed epidemiologici, non sempre sono idonei a differenziare in fase precoce i casi con artrite persistente ed evoluzione erosiva (9).

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Carlomaurizio Montecucco  
Cattedra e Unità Operativa di Reumatologia  
Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo  
27100 Pavia  
e-mail montecucco@smatteo.pv.it

Lo sviluppo di indicatori prognostici certi e condivisi nell'early arthritis appare quindi un obiettivo primario per un corretto approccio terapeutico.

## DEFINIZIONE DI OUTCOME

Un fattore importante di variabilità per quanto concerne i dati relativi agli indicatori prognostici nell'AR è il tipo di outcome considerato come parametro identificativo delle forme più gravi.

Alcuni studi, specificamente rivolti alla early arthritis, individuano come parametro di outcome la persistenza di malattia a due anni dalla comparsa dei sintomi. In molti casi i criteri predittivi di persistenza si identificano con criteri diagnostici piuttosto che con veri e propri indicatori di prognosi, dal momento che nella definizione di early arthritis entrano numerose condizioni diverse dall'AR (2, 8). La maggior parte degli studi condotti negli ultimi anni per l'individuazione di fattori prognostici nell'AR iniziale utilizza come outcome o la progressione radiologica, valutata secondo score radiografici validati (10) o la disabilità, in genere valutata impiegando l'HAQ (11). Va tuttavia chiarito che i rapporti tra danno radiologico e disabilità non sono così stretti come si potrebbe a prima vista ipotizzare e questo spiega in parte la variabilità dei dati ottenuti a seconda del parametro impiegato.

In genere il danno radiologico ha una maggior correlazione con la durata di malattia, mentre l'HAQ si modifica meno nel corso degli anni. La migliore correlazione fra i due parametri si ottiene per durate di malattia superiori a 8-12 anni, ed è scarsa nei primi anni. In ogni caso le alterazioni radiologiche concorrono per circa il 30% nel determinismo della disabilità (12). La disabilità è infatti fortemente condizionata dall'attività di malattia (intesa come dolore e flogosi) in ogni fase di malattia. Inoltre alla disabilità concorre in larga misura l'interessamento delle grandi articolazioni che invece non vengono prese in considerazione dagli score di valutazione radiologica (9).

Per quanto concerne l'evoluzione radiologica va inoltre stabilito il tempo ottimale per la valutazione, vale a dire il tempo minimo necessario perché la maggior parte delle forme potenzialmente erosive abbia effettivamente provocato erosioni evidenziate. Benché il tipo e la velocità di progressione del danno possa risultare assai variabile da caso a caso, molti studi sembrano concordemente indicare in 2 anni dalla diagnosi il tempo minimo

richiesto affinché la grande maggioranza dei pazienti con artrite erosiva presenti erosioni radiologicamente quantificabili (2, 9, 11). La presenza di erosioni a 2 anni sta quindi assumendo il valore di gold standard negli studi più recenti per la differenziazione delle forme erosive da quelle non erosive anche se la progressione del danno articolare dopo i primi due anni di malattia può risultare altamente variabile da caso a caso (13).

Diversi studi hanno rilevato un tasso di mortalità elevato nell'AR, significativamente superiore a quanto atteso nella popolazione generale comparata per sesso ed età (14). I fattori responsabili di questo eccesso di mortalità sono ovviamente molteplici e variano da una maggiore incidenza di aterosclerosi, agli effetti collaterali dei trattamenti. In realtà la sopravvivenza come parametro di outcome è certamente utile per individuare la potenziale gravità della malattia in fase di stato (15) ma appare meno sensibile al fine di individuare i fattori prognostici rilevanti in fase precoce e connessi con la rapida evoluzione del danno anatomico e funzionale (2, 9). Inoltre vi sono indicazioni recenti che sembrano evidenziare una modificazione della sopravvivenza a seguito del trattamento con Methotrexate (16) e pertanto i parametri identificati in studi condotti negli anni '80 e '90 potrebbero non risultare più aderenti alla attuale realtà clinica almeno in alcuni paesi (17).

## PRINCIPALI INDICATORI PROGNOSTICI

Le recenti linee guida dell'ACR per la gestione clinica dell'AR indicano quali fattori di prognosi sfavorevole le seguenti condizioni: esordio in giovane età, titoli elevati di fattore reumatoide (FR), VES elevata,  $\geq 20$  articolazioni tumefatte e presenza di manifestazioni extraarticolari quali noduli reumatoidi, sindrome di Sjögren, episclerite e sclerite, pneumopatia interstiziale, pericardite, vasculite sistemica e sindrome di Felty (18). Vi sono tuttavia anche valutazioni discordanti: alcuni autori ritengono, ad esempio, che un fattore prognosticamente sfavorevole sia costituito dall'esordio di malattia in tarda età (19). Diversi studi inoltre indicano nella presenza di comorbidità e nel basso livello socio-economico e culturale un fattore prognostico sfavorevole, così come accade nella maggior parte delle malattie croniche (20, 21). Benché il sesso maschile sia associato a manifestazioni extraarticolari più frequenti e ad una maggiore mortalità, il sesso femminile è risultato associato ad una mag-

giore disabilità a 5 anni e ad un maggior ricorso alla chirurgia ortopedica (22).

Onde evitare un'esautiva quanto inutile rassegna di tutti i potenziali fattori predittivi di tutti i possibili outcomes emersi nei numerosissimi studi sull'argomento, ci limiteremo all'esame di quei fattori documentati come maggiormente predittivi degli outcomes specificati nel paragrafo precedente in studi condotti in modo prospettico su ampie casistiche.

#### **Fattori predittivi per la persistenza di malattia**

I fattori connessi alla persistenza di malattia a due anni dall'insorgenza dei sintomi sono stati ampiamente indagati in modo prospettico su pazienti afferenti alle "early arthritis clinics" (2). I dati maggiormente predittivi risultano essere la durata di malattia (>3 mesi o >6 mesi) (8, 23) e la positività dei test per il FR (24, 25). Altri parametri rilevanti in alcuni studi sono: il numero di articolazioni dolenti e tumefatte, l'elevazione della VES ed il sesso femminile (2). Un recente studio ha inoltre riportato l'importanza degli anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP) (8).

#### **Fattori predittivi per lo sviluppo di erosioni**

Il fattore maggiormente associato allo sviluppo di nuove erosioni è senza dubbio la presenza di erosioni alla prima valutazione (2, 8, 10, 25). Questo parametro, tuttavia, pur rappresentando un formidabile strumento di identificazione dei casi aggressivi, non dovrebbe rientrare tra quelli rilevanti nella early arthritis in quanto la diagnosi andrebbe posta prima dello sviluppo di erosioni radiologicamente evidenti.

Per quanto riguarda altri parametri, i numerosissimi studi dedicati all'argomento non sempre hanno portato a risultati tra loro concordanti se si eccettua la positività per il classico FR (latex test) come indicatore precoce di artrite erosiva (2, 8, 10, 25). Negli ultimi anni è emersa l'utilità, come marcatore diagnostico e prognostico, dei FR IgA che sarebbero maggiormente associati a forme persistenti ed erosive rispetto ai FR di tipo IgM. Il reale impatto del dosaggio routinario dei FR IgA nella pratica clinica resta tuttavia ancora da valutare compiutamente (9).

Vi sono alcune segnalazioni recenti che pongono l'accento sull'importanza prognostica di altri autoanticorpi, quali gli ANCA identificati in immunofluorescenza e, soprattutto, gli anti-CCP determinati con metodiche ELISA. In particolare, la positività per anti-CCP è risultato il parametro

maggiormente predittivo per la comparsa di erosioni nello studio di Visser et al. (8). Questi dati sono stati del tutto recentemente confermati da Olivier Meyer e collaboratori (27) che hanno dimostrato come la positività per anti-CCP risulti maggiormente predittiva della positività per FR.

Un altro fattore risultato prognosticamente rilevante nella maggior parte degli studi condotti nella early arthritis è il numero di articolazioni tumefatte al momento della diagnosi. Benché non vi sia attualmente concordanza assoluta sul numero e sul tipo di articolazioni da considerare, i valori di cut-off identificati in due recenti studi di coorte sono costituiti rispettivamente dalla tumefazione, obiettivata dal medico, di 3 o più gruppi di articolazioni (considerando come singoli gruppi le metacarpofalangee, metatarsofalangee e interfalangee) (8) oppure di 2 o più grandi articolazioni (28).

Un dato importante, emerso in entrambi questi studi, riguarda l'impatto prognostico sfavorevole dell'interessamento delle articolazioni metatarsofalangee. Nell'analisi di Visser et al. (8), la positività del segno della gronda definito come "bilateral compression pain in metatarsophalangeal joints" costituiva un fattore predittivo di erosività analogo alla positività del FR.

La durata dei sintomi oltre i 3 mesi è fattore certamente associato alla persistenza della malattia ma non risulta discriminante per quanto riguarda le forme erosive dalle forme persistenti non erosive.

Numerosi studi hanno inoltre preso in considerazione l'impiego degli indici di flogosi, VES e proteina C-reattiva (PCR) in particolare, come indicatori prognostici in fase precoce di malattia (29), dal momento che vi è evidenza di una correlazione tra intensità e persistenza della flogosi e progressione del danno articolare (30). La PCR è in genere preferita alla VES come indicatore prognostico per la maggiore specificità come indice di flogosi e il maggiore range di variazione. Tuttavia va ricordato che anche la PCR può variare a seguito di fattori non correlati con la flogosi quali l'età, il sesso e la massa corporea (31) e che la contemporanea elevazione di VES e PCR parrebbe fornire indicazioni prognostiche migliori rispetto al solo rilievo di una elevata PCR (32).

Negli ultimi anni alcuni studi hanno messo in dubbio la capacità predittiva della determinazione di VES e PCR in fase iniziale di malattia per quanto concerne il danno radiologico a 1 o 2 anni (8, 29, 33). Questo probabilmente è legato al fatto che

pur essendoci una significativa correlazione tra i valori cumulativi di PCR e la progressione radiologica nei primi anni di malattia, la variabilità dovuta alle differenze individuali ne limita fortemente l'applicazione nel singolo paziente (9, 30). È inoltre noto che le forme di AR ad esordio simil-polimialgico, proprie dei soggetti anziani, sono caratterizzate da elevati valori di VES e PCR all'esordio ma scarsa tendenza all'erosività a breve termine (34).

Al contrario, gli studi che hanno valutato la correlazione degli indici di flogosi alla diagnosi con l'entità del danno radiologico nel lungo periodo, ad esempio dai 3 ai 19 anni, hanno fornito in genere risultati maggiormente significativi (10, 29, 35). Se ne potrebbe dedurre che l'elevazione iniziale degli indici di flogosi non sia particolarmente utile nella distinzione delle forme erosive da quelle non erosive, ma che piuttosto risulti correlata con una maggiore gravità di malattia a lungo termine nelle forme erosive.

Un ultimo parametro considerato significativamente correlato allo sviluppo di erosioni è la presenza di particolari profili immunogenetici relativamente alla presenza di alcuni alleli di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (24). I risultati forniti dai diversi studi sull'argomento sono relativamente discordanti e non permettono attualmente di considerare questi marcatori genetici come indicatori prognostici affidabili nella AR precoce (8, 29). Esistono inoltre evidenti variazioni relative ai diversi ambiti geografici che concorrono a rendere ancor più complesso il quadro. Per quanto riguarda la situazione italiana, ad esempio, la presenza degli alleli caratterizzati dal cosiddetto "shared epitope" nella terza regione ipervariabile della catena beta del DR è solo modestamente associata allo sviluppo di erosioni. Questo potrebbe essere dovuto alla particolare rarità di omozigosi per gli alleli \*0404 e \*0401 nella nostra popolazione (36, 37).

Altri fattori indagati come possibili marcatori di danno articolare sono i livelli serici e sinoviali di varie proteine connesse con la degradazione dell'osso o della cartilagine come la metalloproteasi 3 (38). La reale importanza prognostica di tali determinazioni resta tuttavia da validare in studi clinici prospettici su larga scala. Tra gli altri molteplici parametri indagati e meritevoli di interesse, ne segnaliamo soltanto uno genetico, rappresentato dalle varianti genotipiche della mannosio-binding lectin (39) ed uno acquisito e modificabile come l'abitudine al fumo di sigaretta (40).

### ***Fattori predittivi per la disabilità***

Così come lo score radiologico iniziale risulta il più importante indicatore del danno radiologico a distanza, un cattivo indice funzionale iniziale appare il miglior parametro predittivo della disabilità a lungo termine (2, 29). Poiché, come accennato in precedenza, la disabilità dipende in buona parte dall'attività di malattia, non sorprende che parametri come VES, PCR e numero di articolazioni tumefatte e dolenti all'esordio risultino anch'essi correlati con la disabilità sul lungo periodo (29).

Per quanto riguarda il FR, numerosi studi hanno segnalato una maggiore disabilità a lungo termine nei pazienti sieropositivi (29). Meno costante è invece la correlazione tra positività per il FR e indici di disabilità a breve o medio termine (1-3 anni) (2). Altri fattori potenzialmente rilevanti sono costituiti dal sesso femminile, dal basso livello di scolarità e dall'interessamento delle grosse articolazioni (2). Di scarsa rilevanza appare invece la tipizzazione immunogenetica per quanto concerne il sistema maggiore di istocompatibilità (29).

### ***Fattori predittivi per la sopravvivenza***

Benché alcune recenti segnalazioni europee abbiano messo in dubbio un reale eccesso di mortalità nei pazienti con AR nei primi 10 anni di malattia (17), forse in rapporto con il miglioramento del nostro approccio terapeutico (16), la maggior parte degli studi pubblicati anche negli ultimi anni concorda sul fatto che l'AR continui ad essere gravata di un tasso di mortalità superiore all'atteso (14, 19, 39).

Principali fattori predittivi della mortalità a breve e lungo termine sono risultati, oltre all'età avanzata ed alla presenza di comorbidità (20), la positività del fattore reumatoide (19, 39), la presenza di noduli reumatoidi (39) e di altre manifestazioni extraarticolari (40), lo scarso livello educativo e la modesta condizione socio-economica (21), un elevato indice di disabilità ed un elevato numero di articolazioni coinvolte (41).

## **CONCLUSIONI**

Negli ultimi anni numerosi studi hanno affrontato il tema dei criteri prognostici nell'AR iniziale; i dati maggiormente significativi e discussi nei paragrafi precedenti sono riassunti in tabella I.

Benché la maggior parte degli studi appaia concorde nell'individuare alcuni parametri di sicuro impatto prognostico quali la positività per FR, il

**Tabella 1** – Principali fattori di rischio nell'artrite reumatoide di recente insorgenza a seconda delle diverse tipologie di outcome.

Fattore di rischio	Persistenza di malattia	Danno radiologico	Danno funzionale	Mortalità
Fattore reumatoide IgM	+++	+++	++ a lungo termine	++
Numero di articolazioni tumefatte	++*	++* a 2 anni	++	++ <sup>§</sup>
Durata malattia >3-6 mesi	+++			
Segno della gronda (MTF)	++	++ a 2 anni		
HLA DR (shared epitope)	+	+		
Anti-CCP	++	++ a 2 anni		
Erosioni Radiologiche	+	+++		
Sesso femminile	+	+ a lungo termine	+	
VES/PCR	+	++ a lungo termine	++	
HAQ			+++	++
Manifestazioni extraarticolari				++

\* = 3 gruppi di articolazioni; § = 20 articolazioni  
 MTF = metatarsofalangee, anti-CCP = anticorpi anti peptidi citrullinati, VES = velocità di eritrosedimentazione, PCR = proteina C-reattiva serica, HAQ = health assessment questionnaire.

numero di articolazioni tumefatte e lo score HAQ, non appare ancora possibile un preciso pronostico dell'outcome radiologico e funzionale nel singolo paziente (2, 29).

Del tutto recentemente è stato proposto un nuovo score quantitativo basato su parametri clinici, laboratoristici e radiologici per la determinazione nella early arthritis del rischio di persistenza e di erosività a due anni (8).

Questo score necessita tuttavia di ulteriori validazioni prima di poter essere considerato per dirette

applicazioni nella pratica clinica (9). Al momento attuale, restano pertanto ancora fondamentali nella valutazione prognostica e nella conseguente scelta terapeutica il giudizio e l'esperienza clinica del singolo Reumatologo.

Non vi è dubbio, tuttavia, che gli studi più recenti, condotti su casistiche di AR iniziali, abbiano contribuito a chiarire molti punti controversi e a fornire indicazioni sempre più valide ai fini di una scelta terapeutica ragionata e sempre più basata sull'evidenza.

#### RIASSUNTO

Lo sviluppo di indicatori prognostici certi e condivisi appare di fondamentale importanza per un corretto approccio terapeutico nelle fasi iniziali dell'artrite reumatoide. In questa breve rassegna verranno presi in esame i principali indicatori prognostici per differenti tipi di outcome quali la persistenza di malattia, la progressione del danno radiologico a breve e a lungo termine, la disabilità e la sopravvivenza. La positività per il fattore reumatoide ed il numero di articolazioni tumefatte appaiono indicatori prognostici sfavorevoli per tutti i tipi di outcome considerati, mentre lo score radiologico è predittivo per la progressione del danno articolare e il questionario HAQ risulta predittivo per la disabilità. Anche gli indici di flogosi e la positività per gli anticorpi anti-peptidi citrullinati risultano parametri utili alla definizione prognostica di questi pazienti.

**Parole chiave** - Artrite reumatoide, prognosi, fattore reumatoide, disabilità.

**Key words** - Rheumatoid arthritis, outcome, rheumatoid factor, functional disability.

#### BIBLIOGRAFIA

- O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 283-5.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR,

- Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-7.
- Symmons DPM, Jones MA, Scott DL, Prior P. Long-

- term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25: 1072-7.
4. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-6.
  5. Mottonen R, Hannonen P, Lerisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1568-73.
  6. Landewe RBM, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347-56.
  7. Bathon JM, Martin RW, Fleishmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
  8. Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-65.
  9. Scott DL. The diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis: rationale for new prognostic criteria. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 286-90.
  10. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 26-34.
  11. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathay MA, Hawley D, Spitz PW, Fries JF. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1480-8.
  12. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 122-32.
  13. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT et al. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis - results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25: 417-26.
  14. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 625-31.
  15. Callahan LF, Pincus T, Huston JW, Brooks RH, Nance EP, Kaye JJ. Measures of activity and damage in rheumatoid arthritis: depiction of changes and prediction of mortality over five years. *Arthritis Care Res* 1997; 10: 381-94.
  16. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-7.
  17. Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, Van't Hof MA, van De Putte LB, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis up to 10 years of follow-up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 954-8.
  18. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
  19. Van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zvinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993; 20: 45-52.
  20. Callahan LF, Pincus T, Huston JW 3rd, Brooks RH, Nance EP Jr, et al. Measures of activity and damage in rheumatoid arthritis: depiction of changes and prediction of mortality over five years. *Arthritis Care Res* 1997; 10: 381-94.
  21. Callahan LF, Cordray DS, Wells G, Pincus T. Formal education and five-year mortality in rheumatoid arthritis: mediation by helplessness scale score. *Arthritis Care Res* 1996; 9: 463-72.
  22. Massardo L, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Matteson EL. A population based assessment of the use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 52-5.
  23. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2184-8.
  24. Gough A, Faint J, Salmon M, Hassell A, Wordsworth P, Pilling D, et al. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1166-70.
  25. Wolfe F. The prognosis of rheumatoid arthritis: assessment of disease activity and disease severity in the clinic. *Am J Med* 1997; 103 (suppl 6A): 12-185.
  26. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multi-parameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1736-43.
  27. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-6.
  28. Brennan P, Harrison B, Barret E, Chakravarty K, Scott D, Silman A. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *Br Med J* 1996; 313: 471-6.
  29. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39 (suppl 1): 24-9.
  30. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1473-7.

31. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000; 27: 2351-9.
32. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Sheeran TP, Shadforth MF, Ziade F, et al. Comparison and evaluation of a disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 111-5.
33. Van der Heide A, Remme CA, Hofman DM, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1466-74.
34. Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Maio T, Cimmino MA. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1021-4.
35. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1571-82.
36. Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W, Bragliani M, Collina E, Cremonesi T, et al. HLA DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in Northern Italy: correlation with disease severity. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 165-9.
37. Caporali R, Bugatti S, Rossi S, Cavagna L, Bogliolo L, Montecucco C. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemic trait: clinical, serologic and immunogenetic profile. *Bone Joint Spine* 2003; 70: (in press).
38. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sando W, Nakajima H, Taniguchi A, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during six months after measurement in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 852-9.
39. Graudal NA, Madsen HO, Tarp U, Svejgaard A, Jurik G, Graudal HK, et al. The association of variant mannose binding lectin genotypes with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 515-21.
40. Masdottir B, Jonsson T, Manfredsdottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000 ; 39: 1202-5.
41. Cehata JC, Hassel AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology* 2001; 40: 447-52.
42. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 62-7.
43. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994; 120: 26-34.