



Disponibile online all'indirizzo www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



RASSEGNA

La clinimetria nell'artrite reumatoide

Clinimetric criteria of rheumatoid arthritis

Domenico Galasso^{a,*}, Massimo L'Andolina^b, Norma M. Marigliano^c,
Salvatore Galasso^d, Giovanni Forte^e

^a *Direttore Emerito di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, Catanzaro*

^b *Ambulatorio di Reumatologia, UO Medicina Interna, Presidio Ospedaliero di Tropea, Azienda Sanitaria Provinciale di Vibo Valentia*

^c *Specialista in Farmacologia Clinica, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

^d *Specialista in Fisiatria, Mendicino, Cosenza*

^e *Specialista in Malattie dell'Apparato Digerente, Catanzaro*

Ricevuto il 17 settembre 2010; accettato il 24 aprile 2012

disponibile online il 5 giugno 2012

PAROLE CHIAVE

Rheumatoid arthritis;
Count-out articular;
Health-related quality
of life;
Disability;
AIMS2.

Summary Rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune disease, mainly poly-articular, among wide-spread chronic inflammatory diseases, that cause pain, functional limitation, damage and joints deformations, and disability. It is characterized by turns of active inflammation and remission phases. Inflammation degree and persistence are associated to a bad functional prognosis and progressive joint disability. These patients management require a continuous valuation of inflammatory activity index of disease both therapeutic management and to prevent disablement process. We focus on many valuation index of joint disability and functional damage. Very important are both the scales of auto-values concerning the pain and the joint swelling and clinical data get by physician to valuate activity index of disease as defined by DAS28. Significant data come by health-related quality of life, disability and by AIMS2 (Arthritis Impact Measurement Scale).

© 2012 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

Un processo flogistico acuto e persistente porta inevitabilmente a un danno precoce e duraturo. La sua severità,

precocità di comparsa, persistenza, evolutività identificano il danno fisico e sociale. Tra gli obiettivi della ricerca reumatologica, e dell'artrite reumatoide (AR) in particolare, si colloca la standardizzazione della valutazione dell'attività di

* Corrispondenza: viale Brutium 46/A - 88100 Catanzaro.
E-mail: domenico.galasso@libero.it (D. Galasso).

malattia. Notevole è la variabilità interindividuale, propria della malattia, sia come processo patologico sia come decorso e prognosi.

Le fasi di attività sono molteplici e mutevoli [1]. La maggior parte delle persone affette da AR presenta dolore, incapacità funzionali, stanchezza e/o sofferenza psicologica. Una malattia attiva sottintende la possibile reversibilità, e la misura delle articolazioni dolenti/tumefatte, la rigidità al risveglio, la compromissione funzionale forniscono parametri di confronto e di decorso. Solo una minoranza degli specialisti (non più del 15%) è abituata a raccogliere informazioni quantitative, e documentate, su tali sintomi ed è quindi difficile monitorare la reale efficacia delle terapie proposte [2,3]. Per una malattia cronica come l'AR, queste informazioni sono fondamentali nella documentazione dei risultati delle terapie e nella valutazione prospettica dello stato di salute del paziente.

Il processo di valutazione

Nella pratica clinica, disporre di strumenti valutativi per definire un corretto approccio diagnostico e terapeutico è di grande rilevanza, perché potrebbe offrire l'opportunità di passare da una ricerca "descrittiva" a una "quantitativa" [4]. Riuscire a quantificare segni clinici, acuti o cronici, o strumentali come quelli radiologici assume vitale importanza poiché finirebbe con il fornire un'immagine concreta della gravità delle patologie, della loro evoluzione nel tempo, della loro stabilizzazione o regressione. Il processo di valutazione riguarda in particolar modo il dolore, le articolazioni, la qualità di vita. Numerose sono le scale di misurazione e di valutazione utilizzate. Esse mirano a effettuare una congiunzione tra teoria e pratica e permettono, sia ai pazienti sia al medico, di svolgere un ruolo di attiva partecipazione nella storia naturale della malattia.

Negli ultimi 15 anni sono stati elaborati, e validati nella pratica clinica, diversi set di questionari che indagano lo stato di salute generale, la funzionalità articolare, il dolore, ed è stato definito quali e quante articolazioni vadano controllate nel singolo paziente per una migliore percezione dell'evoluzione della malattia. Questo tipo di informazioni standardizzate viene raccolto, in genere, sia dal medico sia dal paziente attraverso questionari di autovalutazione. Essi servono a fornire un'accurata descrizione delle modificazioni dello stato di salute nel corso dei mesi o degli anni successivi.

Qualità di vita

Nell'AR la compromissione della qualità di vita (QdV) è un importante elemento di valutazione sia della gravità della malattia sia della compliance del paziente e del grado di soddisfazione nei confronti del trattamento [5-7]. Quale definizione e determinazione attribuire?

Partendo dalla definizione di salute proposta dall'*Organizzazione Mondiale della Sanità* [8], Testa et al. [9] hanno definito la QdV in base allo stato di salute fisico-funzionale, psicologico-emotivo e sociale, condizioni, queste, che sono influenzate da esperienze, credenze, obiettivi e aspettative degli individui. La QdV identifica la percezione della propria salute fisica e psicologico-emotiva in relazione al livello di indipendenza, alle relazioni sociali e all'interazione con il

proprio specifico contesto ambientale. Prima del 1980, le classi funzionali di Steinbrocker et al. [10] identificavano i pazienti in base al grado di disabilità:

- nella Classe I non era presente alcuna limitazione funzionale;
- nella Classe II la funzionalità articolare era adeguata per lo svolgimento delle normali attività, nonostante la presenza di dolenzia articolare o limitazione funzionale;
- nella Classe III la funzionalità articolare era insufficiente per lo svolgimento delle normali attività quotidiane;
- nella Classe IV il paziente era quasi completamente impossibilitato sia a svolgere le attività quotidiane sia a presiedere alla cura di se stesso [11,12].

Successivamente, lo stato generale di salute, e in particolare la valutazione della disabilità e della QdV nell'AR, sono stati definiti semiquantitativamente adottando scale e questionari orientati alla patologia specifica, attraverso l'Health Assessment Questionnaire (HAQ) [13,14] e l'Arthritis Impact Measurement Scales 2 (AIMS2) [15-17]. Tali strumenti sono attualmente raccomandati dall'*American College of Rheumatology* (ACR), dalla *European League Against Rheumatism* (EULAR) e dalle conferenze internazionali *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* (OMERACT) come principali misure di valutazione della disabilità e della QdV nell'AR [18]. Molto utili si sono rivelati l'HAQ e l'AIMS. La versione italiana del questionario AIMS2 ha fornito utili indicazioni attraverso lo studio di 646 pazienti con AR, appartenenti a vari centri reumatologici nazionali.

I dati dei questionari, pur con i limiti della soggettività, ma con le caratteristiche della rilevanza clinica e della praticità, vengono correlati con la conta articolare [19].

“La qualità della vita sul lungo periodo è importante quanto il risultato finale” [20,21]. Gli item compresi nell'HAQ sono:

- vestirsi da solo, allacciarsi le scarpe, abbottonarsi gli abiti;
- lavarsi i capelli;
- alzarsi da una sedia senza braccioli;
- salire e scendere dal letto;
- tagliare la carne;
- portare alla bocca un bicchiere o una tazza pieni;
- aprire una confezione di latte;
- passeggiare su un terreno in piano;
- salire cinque gradini;
- lavare e asciugare tutto il corpo;
- farsi un bagno nella vasca;
- utilizzare i servizi igienici da solo;
- raggiungere e prendere un oggetto dal peso di circa 2 kg (per esempio, un sacchetto di zucchero posto a un livello superiore alla testa);
- chinarsi per raccogliere un indumento caduto a terra;
- aprire la portiera dell'automobile;
- aprire un barattolo già aperto in precedenza;
- aprire e chiudere un rubinetto;
- fare le commissioni e fare la spesa;
- salire e scendere dalla macchina;
- svolgere attività quali passare l'aspirapolvere o pulire un cortile.

Tali attività possono essere effettuate: senza difficoltà (0), con qualche difficoltà (1), con molta difficoltà (2), non essere effettuate (3). La somma dei punteggi, diviso per 8, è il punteggio finale HAQ.

L'HAQ esprime soprattutto le limitazioni funzionali. Il numero di articolazioni dolenti rilevate dal paziente è

maggiormente correlato alla velocità di eritrosedimentazione (VES) di quanto sia quello rilevato dal medico [22,23].

Conta articolare

Disease Activity Score (DAS)

L'introduzione del DAS, e successivamente del DAS28, da parte dell'EULAR ha permesso di superare questi limiti. I criteri di risposta DAS, e DAS28 che considera solo 28 articolazioni periferiche, sono stati convalidati in modo estensivo e stanno trovando un uso crescente sia nelle prove cliniche sia nel monitoraggio dell'AR nei pazienti [24–26].

Il DAS28 analizza le articolazioni scapolo-omerali, del gomito, del polso, metacarpo-falangee (1^a, 2^a, 3^a, 4^a, 5^a), interfalangee prossimali (1^a, 2^a, 3^a, 4^a, 5^a), del ginocchio. I parametri di valutazione più appropriati dell'“attività di malattia” sono:

- conta articolare (numero di articolazioni dolenti e tumefatte);
- stato di salute globale (Global Health, GH);
- scala analogica dell'attività globale di malattia-valutazione del paziente (Patient Global Assessment, PGA);
- scala analogica visiva dell'attività globale di malattia-valutazione dell'esaminatore (Assessor's Global Assessment, AGA);
- indici aspecifici di flogosi (VES, PCR).

Si tratta di criteri di valutazione raccomandati dall'EULAR/ILAR/ACR sia per l'attività di malattia sia per definire la remissione della stessa [27,28]. T28 è il numero di articolazioni dolenti su 28, SW28 è il numero di articolazioni tumefatte su 28 Ln(ESR) è il logaritmo naturale della VES (mm/ora).

Il DAS definisce sia l'attività di malattia sia l'efficacia della terapia. Analizza le seguenti articolazioni: temporo-mandibolari, colonna cervicale, scapolo-omerali, sterno-claveari, gomiti, polsi, metacarpo-falangee (1^a, 2^a, 3^a, 4^a, 5^a), interfalangee prossimali (1^a, 2^a, 3^a, 4^a, 5^a), anche, ginocchi, tibio-tarsiche, talo-calcaneari, medio-tarsiche, metatarso-falangee (1^a, 2^a, 3^a, 4^a, 5^a).

La risposta del paziente, stimolata esercitando una digi-topressione sulle rime di articolazioni “signal” o mobilizzando passivamente i distretti nei quali la pressione manuale non è applicabile, viene quantificata mediante una scala ordinale: 0 = non dolente; 1 = dolente; 2 = dolente e reattivo alla palpazione; 3 = dolente, reattivo e ritratto alla palpazione. Il punteggio complessivo (compreso tra 0 e 78) è ricavato dalla somma dei singoli punteggi relativi.

Nel calcolo del DAS si tiene conto di: indice articolare di Ritchie (RAI) [29], numero di articolazioni tumefatte SW (44), logaritmo naturale della VES (mm/ora), Ln(ESR) = GH = stato di salute complessivo (scala visuo-analogica).

L'attività di malattia è: “elevata” se $DAS > 5,1$; “moderata” se $DAS > 3,2$; “bassa” se $DAS \leq 3,2$; “in remissione” se $DAS \leq 2,6$.

Il trattamento è: “efficace” se si ha riduzione $> 0,6$ rispetto al basale, con miglioramento clinico moderato; se la riduzione è $> 1,2$ rispetto al basale, si ha un miglioramento clinico maggiore. Valori $< 2,6$ esprimono uno stato di remissione. Secondo altri autori occorre raggiungere valori più restrittivi, per esempio $< 2,4$ [30,31]. I criteri ACR di Pinals valutano la remissione in termini più restrittivi [32,33]

Clinical Disease Activity Index (CDAI)

Il CDAI rappresenta la somma aritmetica dei seguenti parametri: articolazioni dolenti (0-28), articolazioni tumefatte (0-28), valutazione PGA da parte del paziente (scala VAS 0-10), valutazione AGA da parte dell'esaminatore (tabb. 1 e 2).

Simplified Disease Activity Index (SDAI)

Lo SDAI è la somma aritmetica dei seguenti parametri: articolazioni dolenti (0-28), articolazioni tumefatte (0-28), valutazione AGA da parte dell'esaminatore, scala VAS (0-10), PCR (mg/dL).

L'attività di malattia è: “elevata” se il punteggio è > 40 ; “moderata” se > 20 ; “bassa” se ≤ 20 ; “in remissione” se ≤ 5 .

Il numero di articolazioni dolenti espresse dal paziente correla con la gravità della malattia e con lo stato di salute generale; il tutto riferito all'ultima settimana [34,35] (tab. 1).

Criteri OMERACT di malattia residua

I criteri OMERACT completi, viceversa, sono criteri di valutazione di malattia residua (Minimal Disease Activity).

Comprendono: dolore (0-10) ≤ 2 ; conta delle articolazioni tumefatte (0-28) ≤ 1 ; conta delle articolazioni dolenti (0-28) ≤ 1 ; HAQ (0-3) $\leq 0,5$; stato fisico globale e attività di malattia (0-10) $\leq 1,5$; equilibrio globale del paziente e attività di malattia (0-10) ≤ 2 ; VES ≤ 20 [36,37].

Sono positivi se presenti 5 su 7.

Tabella 1 Valutazioni in base al Simplified Disease Activity Index (SDAI) e al Clinical Disease Activity (CDAI) nell'artrite reumatoide.

Stato della malattia	Punteggio SDAI	Punteggio CDAI
Remissione	$\leq 3,3$	$\leq 2,3$
Bassa attività	≤ 11	≤ 10
Moderata attività	≤ 26	≤ 22
Elevata attività	≥ 26	≥ 22

Tabella 2 Attività globale di malattia (valutata dal paziente e dall'esaminatore) e stato di salute.

PGA	Scala analogica visiva dell'attività globale di malattia (valutazione del paziente) Va da 0 (nessuna attività) a 10 (la più forte attività di malattia possibile)
AGA	Scala analogica visiva dell'attività globale di malattia (valutazione dell'esaminatore) Va da 0 (nessuna attività) a 10 (la più forte attività di malattia possibile)
GH	Stato di salute globale (valutazione del paziente) Va da 100 (il peggiore stato di salute possibile) a 0 (il migliore stato di salute possibile)

Questionario AIMS2

La validità e l'affidabilità dell'AIMS2 hanno trovato conferme in numerosi studi epidemiologici e in un'ampia varietà di patologie reumatiche, oltre l'AR, come: l'artrosi, l'AR giovanile, il lupus eritematoso sistemico, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e la fibromialgia. La versione italiana del questionario AIMS2 è composta da 78 quesiti, distribuiti in 12 sottoscale. Lo strumento è finalizzato a esplorare le principali componenti dello stato di salute:

- camminare e flettersi (5 quesiti);
- funzionalità di mani e dita (5 quesiti);
- funzionalità delle braccia (5 quesiti);
- cura della persona (4 quesiti);
- attività domestiche (5 quesiti);
- attività sociali (5 quesiti);
- supporto di famiglia e amici (4 quesiti);
- dolore (5 quesiti);
- lavoro (4 quesiti);
- livello di tensione (5 quesiti);
- umore (5 quesiti).

Il questionario prevede, inoltre, tre sezioni (soddisfazione in ciascuna area della propria salute, impatto globale dell'artrite in ogni area, aree di speranza di miglioramento) di rilevante interesse in chiave valutativa. Il piacere determinato dalla capacità di eseguire specifici compiti e l'importanza percepita delle proprie capacità (priorità funzionale del paziente) rappresentano due fattori determinati nel processo di autovalutazione [38].

Stato di salute

Lo stato di salute è valutato per età, in valore percentuale, definendola "eccellente", "buona", "sufficiente" e "mediocre". L'autopercezione della salute è direttamente collegata al fattore età. Fino a 44 anni il 55,7% dei pazienti la definisce "eccellente" o "buona", ma dai 45 ai 74 anni prevale il dato "sufficiente", mentre dopo i 75 anni il 50% dei pazienti la definisce "mediocre" (tab. 3).

Impatto dell'artrite

L'area denominata "impatto dell'artrite" rappresenta la seconda area più compromessa per i pazienti intervistati (tab. 4). I problemi associati al dolore sono causati totalmente dall'artrite nel 23,9% dei casi e soprattutto dall'artrite nel 43,8%. L'artrite costituisce, dunque, la causa principale o unica dei problemi in quest'area della salute per il 67,7% dei pazienti, mentre il 18,2% fa riferimento

all'artrite ma anche ad altre cause. Solo il 14,1% considera l'AR una causa secondaria o ininfluenza. L'impatto dell'AR risulta particolarmente evidente anche nell'area della funzionalità di dita e mani [39].

Salute e autosufficienza

L'analisi dei dati raccolti e le elaborazioni dei singoli item dell'AIMS2 hanno permesso di studiare il vissuto quotidiano, con tutte le difficoltà dei pazienti affetti da AR, delineando un quadro complesso e articolato. I pazienti sono preoccupati per le loro condizioni di salute: la maggioranza le considera, oggi, "sufficienti" (il 43,4%), benché circa 1 su 3 le definisca mediocri, tuttavia da qui a 10 anni il 44,6% si aspetta che saranno "mediocri".

La scala relativa alla percezione della salute è in stretto rapporto con le caratteristiche cliniche della malattia. L'avvicinarsi delle fasi acute con quelle di remissione pesa in modo decisivo sulla quotidianità dei pazienti e, ancor più, sulle scale relative alla gestione delle attività quotidiane. La mobilità, la cura della casa e della propria persona, la funzionalità delle braccia, delle mani e delle dita, nonché il dolore, sono aree della salute i cui punteggi medi variano in modo estremamente vistoso al variare del livello attuale di attività di malattia dell'artrite. Le scale relative a percezione della salute e impatto dell'artrite registrano i punteggi medi più alti, e a ciò si devono aggiungere la consapevolezza della progressività della patologia e i rischi che questa comporta in termini di perdita graduale dell'autonomia. Il livello di attività di malattia e il dolore sono fattori condizionanti, assieme all'età superiore, che è un determinante nel punteggio più elevato [40,41].

Scala del dolore

La scala del dolore è stata costruita in base al tipo di dolore sofferto nel corso dell'ultimo mese precedente l'intervista. Complessivamente il 53,5% dei pazienti ha definito "moderato" il proprio livello attuale di dolore, mentre il 35% circa lo ha definito "lieve" (23,3%), "molto lieve" (11,3%) o "assente" (1,7%). Nel 10,2% dei casi il dolore era considerato "grave". La variabile anagrafica assume un peso rilevante, passando dal 6,9% nella fascia d'età 45-64 anni al 19,0% nei pazienti di età ≥ 75 anni (tab. 5).

Vita quotidiana e stato psicologico

Le scale relative alla vita quotidiana sono 12. Si rivelano piuttosto alti, in particolare, i punteggi medi relativi alla vita

Tabella 3 Stato di salute in base all'età, in valore percentuale, nell'artrite reumatoide.

	Fino a 44 anni	Tra 45 e 64 anni	Tra 65 e 74 anni	> 75 anni
Eccellente	4,9	1,2	—	—
Buona	50,8	29,3	15,2	12,5
Sufficiente	32,8	47,0	46,2	37,5
Mediocre	11,5	22,5	38,6	50,0

Fonte: Salaffi F, et al. Reumatismo 2010;62(1):12-33.

Tabella 4 Come l'artrite reumatoide interferisce nelle varie aree della salute, nell'ultimo mese, in percentuale.

	Mai creato problemi	Per altre cause	Soprattutto per altre cause	Sia per l'AR sia per altre cause	Soprattutto per l'AR	Totalmente per l'AR
Dolore	9,9	2,8	1,4	18,2	43,8	23,9
Funzionalità di mani e dita	20,4	2,3	1,9	11,1	42,6	21,7
Camminare e flettersi	28,0	3,4	2,7	15,0	34,8	16,1
Attività domestiche	18,2	5,0	2,6	24,1	34,2	15,9
Mobilità	24,1	6,4	4,1	22,6	30,6	12,8
Lavoro	25,8	5,6	3,9	22,4	29,2	13,1
Lavoro	29,6	7,1	4,6	17,7	26,8	14,1
Livello di tensione	18,6	10,4	6,0	26,9	26,7	11,5
Umore	2,2	9,9	8,0	25,8	24,4	11,7
Cura della persona	40,8	3,6	3,4	16,2	23,4	12,6
Attività sociali	42,7	9,1	6,2	18,6	14,2	9,1
Supporto della famiglia	50,4	7,4	4,6	15,5	13,0	9,2

Fonte: adattata da Salaffi F, et al. Reumatismo 2010;62(1):12-33.

Tabella 5 Significato del dolore nell'artrite reumatoide, espresso in percentuale, in base all'età.

	Livello attuale del dolore per età (%)			
	Fino a 44 anni	Tra 45 e 64 anni	Tra 65 e 74 anni	≥ 75 anni
Grave	0	6,9	11,3	19,0
Moderato	39,3	47,6	62,1	58,4
Lieve	29,5	30,9	18,5	13,9
Molto lieve	29,5	12,2	7,7	6,6
Assente	1,6	2,4	0,5	2,2

Fonte: Salaffi F, et al. Reumatismo 2010;62(1):12-33.

sociale, con limitazioni nei rapporti interpersonali e nelle occasioni di svago con parenti e amici, più di quanto non accada a proposito della vita lavorativa o nelle attività domestiche. Il risultato è l'impovertimento della vita di relazione con il procedere della malattia e con l'acuirsi dei sintomi, soprattutto se si considerano, poi, l'avanzare dell'età e le comorbilità.

Rilevanti sono i riflessi psicologici. Il 58,5% dei pazienti avverte la mancanza di conforto, come espressione di una criticità psicologica, soprattutto in età meno giovane. La mancanza di conforto, sempre o molto spesso, è segnalata infatti dall'1,8% dei pazienti di età inferiore a 45 anni passando al 22,5% in età superiore a 75 anni [42].

Conclusioni

Gli strumenti valutativi per definire un corretto approccio diagnostico e terapeutico permettono oggi di attuare una ricerca "quantitativa", capace di obiettare segni clinici, acuti o cronici, e il loro decorso nel tempo, in particolare nell'applicazione di protocolli terapeutici, nella verifica di efficacia dei trial farmacologici e nella ricerca. L'AR mostra tutto il suo peso, in base all'indice di "attività di malattia" misurato come il CDAI e lo SDAI e da altri successivamente,

come il RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index), composto da 5 item: livello di attività della malattia negli ultimi sei mesi, dolore e gonfiore articolare, dolore prodotto dalla malattia reumatica, persistenza al risveglio della rigidità articolare, e autovalutazione del numero di articolazioni dolenti- funzionale alla misurazione del livello di attività della malattia, capace di condizionare, sia le aspettative dei pazienti per la propria vita, che l'interazione con i vari aspetti della quotidianità, soprattutto nei pazienti più anziani e con comorbilità.

L'utilizzo del questionario, compilato in modo autonomo dal paziente, come avviene per il DAS28, diventa uno strumento di grande valenza, che può presentare un discreto margine di miglioramento sia con la valutazione ripetuta, sistematica e abituale sia con un eventuale breve addestramento fornito ai pazienti. L'uso dei dati autoriportati dal paziente appare un'opzione percorribile nell'uso clinico e molto promettente nel futuro; la consuetudine migliorerà l'aderenza statistica e l'attendibilità, ottimizzando il tempo dedicato al paziente e promuovendo la consapevolezza, l'autodeterminazione e l'autogestione. La perdita graduale dell'autonomia pone i pazienti in condizioni di grave difficoltà esistenziale, compromette la loro fiducia e finisce col sottrarre progressivamente spazi e opportunità alle loro vite, sia con il procedere della malattia, che con l'acuirsi dei sintomi.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315–24.
- [2] Pincus T, Callahan LF. The 'side effects' of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol* 1993;32(Suppl. 1):28–37.
- [3] Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996;44:13–22.
- [4] Salaffi F, Carotti M. Scale di valutazione e malattie muscolo-scheletriche. Fidenza: Mattioli 1885; 2005.
- [5] Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:25.
- [6] Salaffi F, De Angelis R, Stancati A, Grassi W, MArche Pain; Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study. Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(6):829–39.
- [7] Salaffi F, Stancati A. Disability and quality of life of patients with rheumatoid arthritis: assessment and perspectives. *Reumatismo* 2004;56(1 Suppl. 1):87–106.
- [8] World Health Organization. International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps. In: A manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva: WHO; 1980.
- [9] Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334(13):835–40.
- [10] Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949; 140(8):659–62.
- [11] Duthie JJ, Brown PE, Truelove LH, Baragar FD, Lawrie AJ. Course and prognosis in rheumatoid arthritis. A further report. *Ann Rheum Dis* 1964;23:193–204.
- [12] Rasker JJ, Cosh JA. The natural history of rheumatoid arthritis: a fifteen year follow-up study. The prognostic significance of features noted in the first year. *Clin Rheumatol* 1984;3(1): 11–20.
- [13] Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2): 137–45.
- [14] Ranza R, Marchesoni A, Calori G, Bianchi G, Braga M, Canazza S, et al. The Italian version of the Functional Disability Index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(2):123–8.
- [15] Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):146–52.
- [16] Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ, Guccione AA, Kazis LE. AIMS2. The content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1992;35(1):1–10.
- [17] Salaffi F, Piva S, Barreca C, Cacace E, Ciancio G, Leardini G, et al. Validation of an Italian version of the arthritis impact measurement scales 2 (ITALIAN-AIMS2) for patients with osteoarthritis of the knee. *Gonarthrosis and Quality of Life Assessment (GOQOLA) Study Group. Rheumatology (Oxford)* 2000;39(7):720–7.
- [18] Wolfe F, Lassere M, van der Heijde D, Stucki G, Suarez-Almazor M, Pincus T, et al. Preliminary core set of domains and reporting requirements for longitudinal observational studies in rheumatology. *J Rheumatol* 1999;26(2):484–9.
- [19] Bombardier C, Ware J, Russell IJ, Larson M, Chalmers A, Read JL. Auranofin therapy and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Results of a multicenter trial. *Am J Med* 1986;81(4):565–78.
- [20] Wright V. Measurement of outcome in rheumatic diseases. *J R Soc Med* 1985;78(12):985–94.
- [21] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36(6):729–40.
- [22] Prevoo ML, van Gestel AM, van T, Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1101–5.
- [23] Piacentini AM, Macchioni MG, Macchioni P, Salvarani C. Un esempio di educazione terapeutica: l'autovalutazione della conta articolare in pazienti con artrite reumatoide. *Lo Spalanzani* 2008;22:19–23.
- [24] Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, Nielen MM, Vos K, van Schaardenburg D, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1): 65–9.
- [25] Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, Boers M. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):637–41.
- [26] Mäkinen H, Hannonen P, Sokka T. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomised clinical trials for the rate of remission. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(6 Suppl 43):S22–8.
- [27] Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis* 2008;67(10): 1360–4.
- [28] Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl. 39):S100–8.
- [29] Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grievson P, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37(147):393–406.
- [30] van der Helm-van Mil AH, Breedveld FC, Huizinga TW. Aspects of early arthritis. Definition of disease states in early arthritis: remission versus minimal disease activity. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):216.
- [31] Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24(10):1308–15.
- [32] Fransen J, Stucki G, Van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum* 2003;49(5S):S214–24.
- [33] Wells GA, Boers M, Shea B, Brooks PM, Simon LS, Strand CV, et al. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition. *J Rheumatol* 2005;32(10):2016–24.
- [34] Khanna D, Oh M, Furst DE, Ranganath V, Gold RH, Sharp JT, et al. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. Evaluation

- of the preliminary definitions of minimal disease activity and remission in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Rheum* 2007;57(3):440–7.
- [35] Wolfe F, Rasker JJ, Boers M, Wells GA, Michaud K. Minimal disease activity, remission, and the long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57(6):935–42.
- [36] Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9):2625–36.
- [37] Wallace CA, Ravelli A, Huang B, Giannini EH. Preliminary validation of clinical remission criteria using the OMERACT filter for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(4):789–95.
- [38] Sesin CA, Bingham 3rd CO. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(3):185–96.
- [39] Salaffi F, Vaccaro CM, Manacorda T, Pardini L, Coletta V, Montecucco C. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis: assessment by a Italian version of the Arthritis Impact Measurement Scales, Version 2 (AIMS2). *Reumatismo* 2010;62(1):12–33.
- [40] Sangha O, Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN. The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: a new method to assess comorbidity for clinical and health services research. *Arthritis Rheum* 2003;49(2):156–63.
- [41] Salaffi F, Vaccaro CM, Manacorda T, Pardini L, Montecucco CM. Socio-demographic aspects and therapeutic pathways in patients with rheumatoid arthritis in Italy. *Reumatismo* 2009;61(3):197–211.
- [42] Rintelen B, Haindl PM, Sautner J, Leeb BA, Deutsch C, Leeb BF. The rheumatoid arthritis disease activity index-5 in daily use. Proposal for disease activity categories. *J Rheumatol* 2009; 36(5):918–24.