

Czynniki prognostyczne progresji radiologicznej w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Prognostic factors of radiological progression in rheumatoid arthritis

Piotr Wiland

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu,
kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med., prof. AM Piotr Wiland

Słowa kluczowe: progresja radiologiczna, czynniki prognostyczne, infliksymab, model ryzyka, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: radiographic progression, prognostic factors, infliximab, risk model, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Możliwość przewidywania odległych konsekwencji reumatoidalnego zapalenia stawów ma zasadnicze znaczenie dla podejmowania właściwych decyzji terapeutycznych u danego chorego. Markery prognostyczne są pomocne w identyfikacji chorych o dużym ryzyku szybkiej progresji radiologicznej. Utwierdzają one lekarza w decyzji o rozpoczęciu intensywnej terapii u chorych z możliwą znaczną destrukcją stawów w ciągu następnych kilku lat. W artykule zaprezentowano pilotażowy model ryzyka dla przewidywania szybkiej progresji radiologicznej. W celu stworzenia tego modelu posłużono się danymi, w tym wynikami badań radiologicznych pochodzącymi z badania ASPIRE, w którym porównywano monoterapię metotreksatem z leczeniem skojarzonym metotreksatem i infliksymabem. W tym modelu wybrano wyjściowe parametry, które są łatwe do uzyskania w rutynowej praktyce klinicznej, takie jak: stężenie białka C-reaktywnego, wartość odczynu opadania krwinek czerwonych, liczbę obrzękniętych stawów oraz miano czynnika reumatoidalnego. Ten macierzowy model ryzyka może być przydatny w ocenie ryzyka postępującego uszkodzenia stawów, szczególnie u chorych z wczesnym zapaleniem stawów.

Summary

The prediction of the outcome of rheumatoid arthritis (RA) is critical in terms of making the right therapeutic decision for an individual patient. Prognostic markers that could identify patients at high risk of rapid radiographic progression would provide a justification for an early aggressive treatment in patients with a possible extensive destruction within a few years after disease onset. A pilot risk model predicting rapid radiographic progression was presented in this paper. Data that have been used in this model included the radiographic pictures from the ASPIRE study where methotrexate (MTX) monotherapy or MTX in combination with infliximab were compared. This model selected baseline risk factors available in routine clinical practice such as C-reactive protein, ESR, number of swollen joints and rheumatoid factor. This matrix risk model can be used to predict the risk of joint damage progression in RA patients, especially those with early disease.

Wstęp

Progresja radiologiczna jest kluczowym pojęciem dla długoletniego prognozowania przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), ponieważ odzwierciedla uszkodzenie dotyczące tkanki kostnej i chrzęstnej, które

stanowi pochodną toczącego się procesu zapalnego. Im większe jest uszkodzenie struktury zajętych stawów, tym bardziej pogarsza się jakość życia chorego oraz jego sprawność. W ostatnich latach bardzo zwraca się uwagę na jak najszybsze zahamowanie procesu zapalnego u chorych na RZS, aby zapobiec odległym skutkom

Adres do korespondencji:

dr hab. med., prof. AM Piotr Wiland, Katedra i Klinika Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław,
e-mail: pwiland1@gmail.com

Praca wpłynęła: 12.07.2010 r.

uszkodzenia stawów i związanej z tym niesprawności chorego. Optymalizacja leczenia chorych na RZS polega na wczesnym podawaniu zarówno klasycznych (lub inaczej syntetycznych), jak i biologicznych leków modyfikujących oraz dość częstej kontroli chorego, aby odpowiednio dopasowywać dawki leków w celu uzyskania remisji lub przynajmniej zmniejszenia aktywności RZS.

Bardzo intensywne leczenie pociąga za sobą nie tylko korzyści w postaci zahamowania zapalenia, ale ma również wady, np. częściej pojawiają się objawy niepożądane, a w przypadku leczenia biologicznego jest ono również znacznie bardziej kosztowne. Dlatego też najbardziej pożądane byłoby rozróżnienie na wczesnym etapie RZS, u którego chorego można liczyć się z cięższym przebiegiem choroby i koniecznością intensywnej terapii. Z kolei u chorych ze spodziewanym łagodniejszym przebiegiem nie istniałaby konieczność stosowania bardziej „agresywnej” terapii, co może przynieść korzyści zarówno farmakoekonomiczne, jak i przejawiające się zmniejszeniem częstości objawów niepożądanych.

Szybko postępujące reumatoidalne zapalenie stawów

Rozwój w RZS jest bardzo zmienny. Progresja radiologiczna w badaniach klinicznych najczęściej jest oceniana wg metody Larsena tylko w stawach rąk lub w stawach rąk i stóp wg metody Sharpa/van der Heijde. Uważa się, iż uszkodzenie występujące w drobnych stawach rąk i stóp jest reprezentatywne dla zmian toczących się w stawach o innej lokalizacji. Uszkodzenie w małych stawach rąk i stóp jest zwiastunem uszkodzenia dużych stawów, choć zwykle najpierw obserwuje się zmiany w stawach stóp, a następnie rąk, co może mieć istotne znaczenie w tych badaniach, w których wykonywane są badania radiologiczne jedynie stawów rąk [1]. Należy pamiętać, iż tylko u niektórych chorych dochodzi do znaczącej progresji.

Graudal i wsp. na podstawie długiej obserwacji 109 chorych na RZS wyróżnili pięć typów pojawienia się w czasie choroby zmian możliwych do zaobserwowania w badaniu radiologicznym, z rozróżnieniem początku choroby i jej późniejszego okresu [2]. Wymieniali oni wśród nich:

- typ rzadko spotykany bez jakiegokolwiek progresji (< 1%);
- typ z powolnym lub umiarkowanym początkiem, ale następnie z szybką progresją (39%);
- typ z umiarkowanym lub szybkim początkiem, ale później o dość stabilnym przebiegu (11%);
- typ z szybkim początkiem, ale później dochodzi do zwolnienia prędkości narastania zmian radiologicznych (30%);
- typ charakteryzujący się wolnym początkiem, następnie przyspieszeniem, a później ponownie zwolnieniem progresji (20%).

Według danych pochodzących z Vienna Early Arthritis Cohort do szybkiej progresji, czyli pojawiania się nadżerek, dochodzi u dość dużej części chorych z bardzo wczesnym RZS (≤ 3 miesiące od pojawienia się objawów) [3]. Wśród 63,6% chorych w ciągu 3 lat pojawiły się nadżerki; najwięcej zmian obserwowano w pierwszym roku choroby (74,3%), po 2 latach dotyczyły one 97,2%. Już na pierwszym zdjęciu radiologicznym u 10% chorych stwierdzano nadżerki (mediana trwania choroby wynosiła w tym momencie 8 tygodni).

W badaniach klinicznych stopień progresji najczęściej jest wyrażony wartością indeksu na rok. Przykładowo w obserwacji chorych z wczesnym RZS (< 1 roku) trwającej do 4 lat Verstappen i wsp. wyróżnili szybką progresję radiologiczną (SPR) – gdy stwierdza się indeks Sharpa w modyfikacji van der Heijde (ISMH)/rok > 7,3 – oraz wolną progresję – gdy wartość ISMH wynosi < 2,3 [4]. Wartości indeksu w publikowanych ostatnio badaniach są znacznie mniejsze niż w przeszłości, gdyż badania z zastosowaniem placebo trwają znacznie krócej lub chorzy we wszystkich ramionach badania są leczeni którymś z leków modyfikujących.

Czynniki ryzyka szybkiej progresji radiologicznej

Istnieje bardzo wiele czynników, które mogą wpłynąć na zwiększenie ryzyka progresji radiologicznej [1, 5]. Markatseli i wsp. podzielili je na:

- demograficzne (wiek, płeć, czas trwania choroby, palenie i wskaźnik masy ciała),
- kliniczne (symetryczne zapalenie wielostawowe, objawy pozastawowe, indeksy wysokiej aktywności choroby),
- markery zapalenia [OB i białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP)]
- genetyczne (wspólny epitop – *shared epitope*),
- autooprzeciwiata (w tym czynnik reumatoidalny, przeciwiata antycytrulinowe – anty-CCP),
- markery obrotu kostnego (macierzowa metaloproteaza 3 – MMP-3, stosunek RANKL/OPG, ludzka chrząstkowa glikoproteina 39, COMP – *cartilage oligomeric matrix protein*, CTX-I – *collagen cross-linked C-telopeptide*),
- wczesne uszkodzenie stawów uwidocznione w badaniu obrazowym.

Rola czynników demograficznych w prognozowaniu szybkiej progresji radiologicznej

Wiek pacjenta w chwili wystąpienia choroby tylko wg niektórych badaczy miał istotny wpływ na stopień

progresji radiologicznej; w innych, jeszcze bardziej długoterminowych badaniach nie stwierdzono takiej zależności [6, 7]. W większości badań wykazano, że płęć żeńska jest skojarzona z postępującymi zmianami w stawach. Sanmarti i wsp. wykazali, że najsilniejszym czynnikiem prognostycznym dla progresji wskaźnika Larsena po 2 latach była płęć żeńska [8], natomiast w 10-letnim badaniu prospektywnym Syversen i wsp. czynnik ten był drugim (po anty-CCP) pod względem ważności czynnikiem predykcyjnym dla SPR [7]. Czas trwania choroby przed ustaleniem rozpoznania RZS wpływa na dalszą progresję choroby, co w oczywisty sposób uzasadnia konieczność jak najszybszej diagnozy i wdrożenia leczenia; jest to jednak czynnik prognostyczny związany bardziej z organizacją opieki zdrowotnej i oświatą zdrowotną. Niski wskaźnik masy ciała częściej kojarzył się z SPR. Jest to przedmiotem rozbieżnych opinii, czy jest to zależne czy niezależne od procesu zapalnego. Nie ma też zgodności co do wpływu palenia papierosów na SPR. Wydaje się, że palenie papierosów może mieć większy udział w zainicjowaniu RZS, ale później nie ma zbyt wyraźnego wpływu na przebieg choroby. W badaniu Finckha i wsp. wykazano nawet, iż osoby palące dużo papierosów miały mniej wyrażoną progresję radiologiczną niż chorzy palący mniej papierosów [9].

Czynniki kliniczne, genetyczne i markery zapalenia w prognozowaniu szybkiej progresji radiologicznej

Nie można wysnuć jednoznacznych wniosków z dotychczas przeprowadzonych badań w odniesieniu do zależności pomiędzy objawami klinicznymi a progresją radiologiczną. Według Kaarela i wsp. liczba obrzękniętych stawów jest niezależnym czynnikiem prognostycznym SPR, dotyczy to również symetryczności zmian oraz sztywności porannej na początku choroby [10]. Nie potwierdzili tego jednak w swoich obserwacjach Machold i wsp. oraz Courvoisier i wsp. [3, 6]. Znacznie bardziej istotne dla prognozowania SPR jest współistnienie kilku składowych mających wpływ na wartość DAS28 lub inne indeksy aktywności, takie jak SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) czy CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) oraz ich wartości w pewnym odstępie czasu.

Wartość OB w większości badań została uznana za czynnik predykcyjny uszkodzenia strukturalnego; więcej wątpliwości budzi rola prognostyczna CRP. Według Kaarela czy Courvoisiera i wsp. CRP nie ma znaczenia prognostycznego [6, 10] lub też występuje współzależność od innych czynników [7]. Inaczej przedstawiają to w swojej pracy Plant i wsp. Monitorowali oni w szczególności pojawienie się nowych zmian w stawach i stężenie CRP w różnych przedziałach (od 0,6–1,2 mg/dl do 2,5 mg/dl).

W tym badaniu CRP, mierzone okresowo, miało istotne znaczenie dla prognozowania SPR; u chorych ze stężeniem tego białka < 0,6 mg/dl częstość zajmowania nowych stawów wynosiła 7,3%, natomiast przy stężeniu CRP > 2,5 mg/dl – 39,1% (5,4-krotnie zwiększona częstość). Analizując tylko odsetek chorych z SPR, różnica ta pomiędzy obiema grupami była mniejsza (26,1% i 41,6% – 1,6 razy częściej).

Ze zmian pozastawowych guzki reumatoidalne były brane pod uwagę jako możliwe czynniki wpływające na SPR. Nie został jednak wyjaśniony związek pomiędzy obecnością guzków reumatoidalnych a postępującym uszkodzeniem stawów, ponieważ może być ono bardziej związane z obecnością czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF). Wątpliwości budzą nadal związki pomiędzy genetyczną predyspozycją a SPR, ponieważ sugeruje się, iż przykładowo wspólny epitop może być zależny od obecności anty-CCP [1, 12].

Czy obecność autoprzeciwciał, biomarkerów obrotu kostnego lub wyniki badań obrazowych mogą pomóc w ocenie predyspozycji do szybkiej progresji radiologicznej?

Czynnik reumatoidalny w klasie IgM i/lub IgA [6, 7, 13–15] oraz obecność w surowicy chorych przeciwciał anty-CCP [6, 7, 12, 14, 15] okazały się w większości badań czynnikiem prognostycznym SPR zarówno w krócej, jak i dłużej trwających obserwacjach.

Z kolei markery obrotu kostnego nie są zbyt często przedmiotem badań długoterminowych, dlatego też ich związek z SPR nie jest zbyt dobrze udokumentowany. Courvoisier i wsp. wykazali, iż wyjściowe stężenie MMP-3 było bardzo skojarzone z ISMH po 10 latach [6]. Syversen i wsp. określali panel biomarkerów w surowicy oraz w moczu i próbowali ustalić, jakie parametry mierzone na początku choroby miały znaczenie prognostyczne dla pojawienia się nadżerek w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (RM) dominującej ręki i w klasycznych badaniach radiologicznych rąk [16]. Badaniem objęto 84 chorych na wczesne zapalenie stawów (średni czas trwania choroby < 1 roku, w tym 55% miało obecne w surowicy przeciwciała anty-CCP). Oceniano ich pierwszorazowo, następnie po 3, 6 i 12 miesiącach. Badano takie parametry, jak: CRP, osteoprotegeryna, sRANKL, YKL-40, COMP, MMP-3, CTX typu I we krwi oraz CTX typu II w moczu.

Z aktywnością choroby i indeksem zmian w RM wskazującym na zapalenie, niezależnie od wartości CRP, były związane stężenia MMP-3 oraz YKL-40 we krwi. Z kolei marker CTX I we krwi był czynnikiem prognozującym pojawienie się nadżerek mierzonych w badaniu RM

i radiologicznym, natomiast marker tkanki chrzęstnej CTX II w moczu był czynnikiem prognozującym wystąpienie nadżerek widocznych w badaniu radiologicznym.

Zmiany w badaniu radiologicznym stwierdzane już na początku choroby mają także znaczenie w prognozowaniu późniejszego narastania uszkodzenia, co zostało potwierdzone w badaniu Courvoisiera i wsp. oraz Kaarela [6, 10]. Badanie RM ma istotne znaczenie w prognozowaniu wystąpienia przyszłych zmian widocznych w badaniu radiologicznym. Dość istotna jest obecność obrzęku kostnego, uwidoczniona w RM, co w niedawno opublikowanym badaniu okazało się najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym dla wystąpienia SPR we wczesnym RZS [17]. W przypadku obecności nadżerek kostnych, widocznych na początku w RM (badano tylko kończyny), względne ryzyko nadżerek w obrazie RTG po roku wynosiło 12,1 w porównaniu z ryzykiem u osób, u których w wyjściowym badaniu nie stwierdzono w badaniu RM nadżerek [18].

W poszukiwaniu modelu przewidywania ryzyka szybkiej progresji radiologicznej

Wymienia się wiele różnych czynników mogących usposabiać chorych do szybkiego wystąpienia nadżerek. Jednakże ich obecność umożliwia przewidywanie zmian radiologicznych bardziej na poziomie badanej grupy niż w odniesieniu do pojedynczego chorego. Czynniki predykcyjne ciężkiego przebiegu choroby nie pozwalają na przewidywanie wyniku zastosowanego leczenia. Istnieje zatem pilna potrzeba, aby zamiast analizować poszczególne czynniki, wziąć pod uwagę zestawienie różnych potencjalnych czynników prognostycznych, nie tylko w aspekcie ich obecności lub nieobecności, ale także ich miana (np. anty-CCP), stężenia (np. CRP we krwi) czy liczby (np. obrzękniętych lub bolesnych stawów). Takie rozwiązania przyniosły efekty w kardiologii, gdzie wypracowano powszechnie już stosowany wskaźnik ryzyka choroby wieńcowej (*Systematic Coronary Risk Evaluation – SCORE – Risk Chart*) [19]. Przy użyciu wskaźnika SCORE przewiduje się w perspektywie 10-letniej prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ujęty jest on w postaci tzw. macierzy (*matrix*) bądź tabeli kodowanej kolorowo, tak aby była ona przejrzysta i uwzględniała przedziały wartości powszechnie znanych czynników ryzyka.

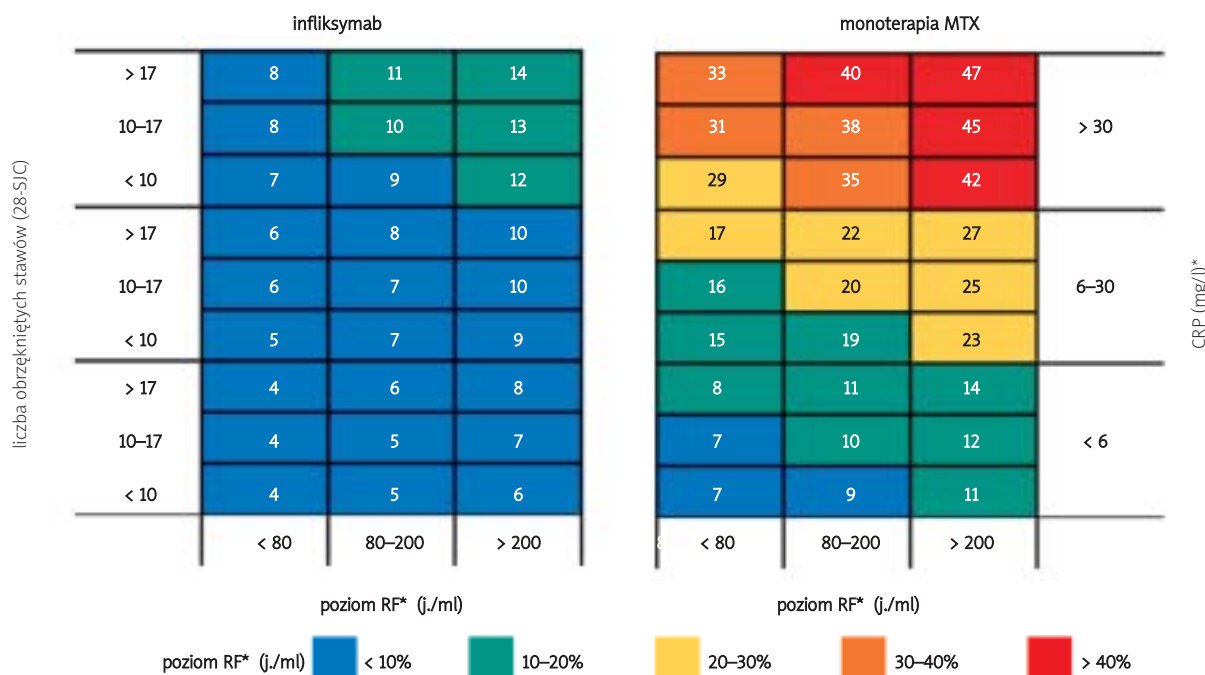
Analogiczny sposób ujęcia ryzyka dla progresji radiologicznej w RZS zaproponowali Vastesaeger i wsp. [20]. Stanowi to pierwszy etap tworzenia macierzy ryzyka progresji radiologicznej u chorych na RZS, opierający się na czynnikach ryzyka oraz rodzaju rozpoczętego leczenia. Posłużono się w tym modelu danymi pochodzącymi

z badań ASPIRE oraz ATTRACT. Pierwsze z wymienionych badań obejmowało 1049 chorych z wczesnym zapaleniem stawów (od 3 miesięcy do 3 lat), którzy przed zakwalifikowaniem do badania nie byli jeszcze leczeni metotreksatem (MTX); w badaniu ASPIRE otrzymywali oni MTX w monoterapii lub MTX w skojarzeniu z infliksymabem (INF) [21]. W badaniu ATTRACT wzięło udział 428 chorych z różnym czasem trwania RZS, którzy kontynuowali leczenie MTX w skojarzeniu z placebo lub INF. Szybka progresja radiologiczna została zdefiniowana jako progresja w ciągu jednego roku ≥ 5 jednostek ISMH, co wynikało zarówno z dotychczasowych ustaleń, jak i faktu, iż całkowite zniszczenie jednego stawu odpowiada zwiększeniu ISMH o 5 jednostek. Odnosząc to do danych z badania ASPIRE, ta wartość graniczna została przekroczona po 52 tygodniach u 23% chorych leczonych tylko MTX i 8% leczonych w sposób skojarzony INF + MTX.

Interpretacja modelu prognozowania szybkiej progresji radiologicznej

Spośród dostępnych i zbieranych w tych badaniach czynników ryzyka odnotowanych przed rozpoczęciem terapii i w początkowej fazie choroby ostatecznie wybrano i określono przedziały wartości w 3 zakresach dla: stężenia CRP ($< 0,6$, $0,6-3$ lub > 3 mg/dl), wartości OB (< 21 , $21-50$ lub > 50 mm/h), liczby obrzękniętych stawów (< 10 , $10-17$ lub > 17 z 28 możliwych) i RF (< 80 , $80-200$ lub > 200 j./ml). Liczba osób z największym ryzykiem (CRP > 3 mg/dl, RF > 200 j./ml i liczbą obrzękniętych stawów > 17) wynosiła 65, a w grupie o najmniejszym ryzyku 68. Z uwagi na znaczną korelację wartości OB i stężenia CRP stworzono dwa warianty modeli: jeden, w którym oprócz RF i liczby obrzękniętych stawów wstawiono wartość OB, oraz drugi, w którym zastosowano CRP zamiast OB. W badaniu ASPIRE liczono 66 stawów, ale ponieważ ich liczba odpowiednio korelowała z 28 stawami (jak w DAS28), więc przyjęto to ostatnie rozwiązanie z praktycznego punktu widzenia.

Spośród innych istotnych czynników ryzyka nie brano pod uwagę przeciwciał anty-CCP, gdyż u większości chorych w badaniu ASPIRE ich nie oznaczano. W porównaniu z czynnikiem reumatoidalnym przeciwciała anty-CCP mogą mieć jeszcze większą wartość prognostyczną, ale wymaga to potwierdzenia w tym modelu na większej grupie chorych. Tak jak w odniesieniu do CRP i OB, przeciwciała anty-CCP można by stosować wymiennie z RF. Nie można było w tym modelu, uwzględniając dane z badania ASPIRE, zastosować wyjściowych wartości uszkodzenia strukturalnego, gdyż 82% chorych w tym czasie miało już nadżerki, a 66% zwężenie szpary stawowej. W badaniu brali bowiem udział chorzy, u których RZS mogło trwać do 3 lat.



* poziom przed leczeniem

Źródło: Vastesaegeer N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48: 1114-1121. Za zgodą autora i redakcji *Rheumatology*

Ryc. 1. Ryzyko wystąpienia szybkiej progresji radiologicznej.

Fig 1. The risk of Rapid Radiographic Progression.

Na rycinie 1 przedstawiono macierzowy model ryzyka progresji radiologicznej. W każdej komórce podano odsetek (95% CI) chorych z ryzykiem wystąpienia SPR w porównaniu ze wszystkimi chorymi na RZS, u których znane były parametry wyjściowe i którzy byli leczeni albo MTX, albo MTX + INF. Bardzo podobnie wygląda zestawienie, w którym zamiast CRP wstawia się wartość OB. W tym przypadku w trzech przedziałach podane są zbliżone wartości ryzyka SPR.

Przykładowo autor proponuje rozważyć przypadek chorego, z 19 obrzękniętymi stawami, ze stężeniem CRP wynoszącym 6 mg/dl oraz RF = 280 j./ml. Gdy rozpoczyna się leczenie tylko MTX, chory ma 47-procentowe ryzyko SPR; ale gdyby zastosowano u niego leczenie skojarzone, wtedy wyniosłoby ono 14%.

Przedstawiony macierzowy model ryzyka może być przydatny w ocenie ryzyka postępującego uszkodzenia stawów, szczególnie u chorych z wczesnym zapaleniem stawów. W tym modelu wybrano wyjściowe parametry, które są łatwe do uzyskania w rutynowej praktyce klinicznej, np. stężenie CRP, OB, liczbę obrzękniętych stawów oraz miano RF. W pracy Vastesaegeer i wsp. zostały wypróbowane wyniki pochodzące z dwóch badań, w których podawano MTX oraz INF. Badania ASPIRE i ATTRACT dotyczyły dwóch różnych grup: z wczesnym RZS i RZS

trwającym przez różny okres. Wymagana jest pewna ostrożność, jeśli chodzi o ich interpretację, z uwagi na różną liczebność w analizowanych badaniach. Potrzebne są dalsze badania, które objęłyby zarówno różne populacje chorych na RZS, jak i inne sposoby leczenia, aby wypracować finalny model oceniający ryzyko i wspomagające reumatologa w podejmowaniu najważniejszej decyzji co do terapii u określonego chorego.

Piśmiennictwo

1. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 114-123.
2. Graudal NA, Jurik AG, de Carvalho A, Graudal HK. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: a long-term prospective study of 109 patients. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1470-1480.
3. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over first years of disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 342-349.
4. Verstappen SM, Poole AR, Ionescu M, et al. Radiographic joint damage in rheumatoid arthritis is associated with differences in cartilage turnover and can be predicted by serum biomarkers: an evaluation from 1 to 4 years after diagnosis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R31.
5. Landewé R. Predictive markers in rapidly progressing rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2007; 80: 8-15.

6. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R106.
7. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, et al. High anti-CCP levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 212-217.
8. Sanmarti R, Gómez-Centeno A, Ercilla G, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1111-1118.
9. Finckh A, Dehler S, Costenbader KH, Gabay C; Swiss Clinical Quality Management project for RA. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1066-1071.
10. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985; 57: 1-54.
11. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, et al. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1473-1477.
12. de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1293-1298.
13. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1736-1743.
14. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196-201.
15. Berglin E, Johansson T, Sundin U, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 453-458.
16. Syversen SW, Haavardsholm EA, Bøyesen P, et al. Biomarkers and their association with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 Suppl 1 – 29th European Workshop for Rheumatology Research A 112.
17. Hetland ML, Ejlberg B, Hørslev-Petersen K, et al.; CIMESTRA study group. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 384-390.
18. Lindergaard HM, Vallo J, Hørslev-Petersen K, et al. Low-cost, low field dedicated extremity magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis: a 1-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1208-1212.
19. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
20. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1114-1121.
21. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 702-710.