

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju ♦ Ljudevita Gaja 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

## PRIJEDLOG STANDARDIZACIJE PRAĆENJA BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM U HRVATSKOJ

### STANDARDISATION PROPOSAL FOR MONITORING RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN CROATIA

Rajko Pavlović

#### Sažetak

Praćenje mjera ishoda bolesti se provodi zbog procjene kvalitete pružene medicinske skrbi i u znanstvenim istraživanjima, odnosno kliničkim pokusima dok se u svakodnevnoj kliničkoj praksi zbog nedostatka vremena najčešće ne izvodi. Cilj nam je bio odabrati set mjera za praćenje aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu (RA) koji objektivno pokazuje stanje bolesti, a da uz to primarno zadovoljava kriterij izvodivosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Na našem smo odjelu u 83 neselektirana bolesnika oboljelih od RA analizirali sljedeće parametre: međusobni odnos pojedinačnih mjera aktivnosti bolesti (Ritchie indeks, broj otečenih zglobova, procjena općeg zdravstvenog stanja pomoću VAS i SE), njihov odnos prema DAS-u i HAQ-u te odnos između DAS-a i HAQ-a. U novije vrijeme smo zbog jednostavnijeg praćenja Ritchie indeks

zamijenili 28 zglobnim, a HAQ mHAQ-om. Vrijednosti korelacija između pojedinačnih mjera aktivnosti bolesti koje smo statističkom obradom dobili opravdavaju njihovu uporabu kao pokazatelja kliničkog statusa. Međutim, nepostojanje korelacija u odnosu na HAQ ukazuje na nepouzdanost kada se koriste u procjeni aktivnosti bolesti. Za razliku od pojedinačnih mjera, DAS je imao pozitivnu korelaciju u odnosu na HAQ. Na temelju našeg iskustva u protekle dvije godine te preporuka iz literature, predlažemo uvođenje seta mjera za sustavno praćenje bolesnika oboljelih od RA u kliničkoj praksi. Od mjera aktivnosti bolesti to je kao dugoročni pokazatelj mHAQ, a kao kratkoročni, parametri iz kojih se može izračunati DAS28: broj bolnih zglobova, broj otečenih zglobova, procjena općeg stanja pomoću VAS i sedimentacija eritrocita.

#### Ključne riječi

reumatoidni artritis, aktivnost bolesti

#### Summary

Monitoring of outcome measures is carried out because of the assessment of medical care quality, also in scientific researches i.e. clinical trials. However, it is rarely carried out in daily clinical practice due to lack of time. Our goal was to choose the outcome measures set for monitoring disease activity in rheumatoid arthritis (RA) which encompasses validity, reliability and sensitivity and also primarily satisfies feasibility criteria in daily clinical practice. We have analyzed the following parameters in 83 unselected patients with RA diagnosis in our department: the mutual relation of single measures of the disease activity (Ritchie index, number of swollen joints, general health status assessment with VAS and SE), their relation to the DAS and HAQ and the relation between the DAS and HAQ. We have recently replaced the Ritchie index by 28DAS, and HAQ by

mHAQ. The values of correlation between the single measures of the disease activity which we had found out by statistical processing justify their usage in assessment of the clinical status, however the non-existence of the correlations compared to HAQ points to unreliability when used in evaluation of the disease activity. Unlike the single measures, DAS has positive correlation compared to HAQ. Based on our experience in past two years and recommendations found in literature, we suggest introducing the outcome measures set for monitoring disease activity in rheumatoid arthritis in clinical care. That would be mHAQ as the long-term outcome in measuring the disease activity and parameters by which DAS28 (number of tender joints, number of swollen joints, general health status assessment by VAS, SE) can be calculated as short-term outcome.

dr. Rajko Pavlović

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju ♦ Ljudevita Gaja 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

## Key words

rheumatoid arthritis, disease activity

## Uvod

Za procjenu stanja bolesti koriste se parametri koji se nazivaju mjere ishoda bolesti (outcome measures). Mjere ishoda bolesti se prate prije svega zbog procjene kvalitete medicinske skrbi (1) te u okviru istraživanja i kliničkih pokusa. Pri tome se koriste upitnici sastavljeni tako da daju bitne podatke za statističku obradu (Health Status Questionnaires - HSQ). Budući da se a kliničkom radu za razliku od statističkog uzorka prati pojedinac, njegovo stanje se ne mora uvijek uklapati u statističke okvire. Međutim, kliničko praćenje također nalaže prihvaćanje određenih standarda.

### Upitnici za procjenu stanja

Dva su osnovna tipa upitnika (2):

a) *Upitnici koji obuhvaćaju specifične mjere za direktno praćenje mjera ishoda bolesti.* U reumatoidnom artritisu se kao mjere cjelokupnog funkcionalnog statusa najčešće koriste HAQ (Health Assessment Questionnaires) i AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale), a kao pokazatelj destrukcija zgloba Larsenov skor. DAS (Disease Activity Score) i RADAR (Rapid Assessment of Disease Activity) se koriste kao mjere aktivnosti bolesti i uglavnom prate upalnu komponentu.

b) *Upitnici koji obuhvaćaju cjelokupnu prirodu zdravlja i bolesti procjenom kvalitete života* (Health-Related Quality of Life - HRQOL), a to su primjerice EuroQol i Short-Form Health Survey, SF-36).

### Kriteriji odnosno mjere za procjenu ishoda bolesti

Ishodom bolesti se smatra očekivano stanje bolesti koje slijedi u funkciji vremena, a podaci koji nam to pokazuju nazivaju se mjere ishoda bolesti. Stanje u kojem se bolest trenutno nalazi, a da se nije terapijski interveniralo, naziva se prirodnim ishodom bolesti. Osnovni cilj praćenja mjera ishoda bolesti u kliničkoj praksi je procjena učinkovitosti terapijskog djelovanja na tijek bolesti. Kako bi podaci dobiveni na temelju statističke obrade bili pouzdani trebaju zadovoljavati sljedeće kriterije:

a) *Vjerodostojnost (validity)* pokazuje koliko određen instrument specifično i objektivno mjeri predmet interesa. Obuhvaća: korelaciju promatranog parametra sa zlatnim standardom (criterion validity), sveobuhvatnost (content validity), usporedbu 2 tipa mjerenja ili 2 tipa uzorka (construct validity) te objektivnost (face validity) koja pokazuje mjeri li instrument stvarno ono za što je namijenjen.

b) *Pouzdanost (reliability)* pokazuje izbjegavanje pogrešaka u mjerenju.

c) *Osjetljivost na promjene (responsiveness sensitivity).*

d) *Izvedivost u svakodnevnoj praksi (feasibility)*, odnosno praktičnost - nastoji se postići korištenjem metoda koje zahtijevaju manju potrošnju vremena i izbjegavanje preklapanja podataka.

### Mjere ishoda bolesti u reumatoidnom artritisu

Na temelju statističkih analiza konsenzusom su (OMERACT - Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) izabrane mjere ishoda bolesti koje sačinjavaju tzv. osnovni set mjera (core data set) prihvaćen od EULAR-a, ACR-a i ILAR-a (3). Mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine: u prvu spadaju *dugoročne* koje omogućavaju pouzdanu i objektivnu procjenu stanja bolesti. One su uglavnom ireverzibilne, a obuhvaćaju destrukciju zgloba odnosno radiološko oštećenje (4) te funkcionalno oštećenje (5) i zajedno s iznenadnim smrtnim ishodom predstavljaju trijas mjera koje sačinjavaju zlatni standard. Obzirom da navedene mjere uglavnom nemaju svojstvo osjetljivosti na promjene, *za kratkoročne* procjene se koriste mjere koje kao pokazatelj upalne komponente imaju tu osobinu. Da bi se smatrale objektivnim moraju imati dobru korelaciju s dugoročnim mjerama (6,7,8,9). Zbog svojstva osjetljivosti na promjene u kliničkoj se praksi najviše koriste za procjenu učinka djelovanja medikamentozne terapije i zbog toga se nazivaju kriterijima odgovora (response criteria), odnosno pokazateljima aktivnosti bolesti.

Osnovni set mjera ishoda bolesti (core data set):

a) *Dugoročne:* funkcionalni status, rentgenološki nalaz-analiza rentgenskih snimki, odnosno stupanj koštane destrukcije (za bolesnike kod kojih bolest traje duže od godine dana).

b) *Kratkoročne:* broj bolnih zglobova i broj otečenih zglobova, ocjena boli i općeg stanja od strane bolesnika (VAS), sveobuhvatna ocjena aktivnosti bolesti od strane liječnika, sveobuhvatna ocjena aktivnosti bolesti od strane bolesnika, reaktanti akutne faze upale (SE,CRP).

Budući da se u statističkim analizama pokazalo da pojedinačne kratkoročne mjere nisu dovoljno pouzdane kao mjere ishoda bolesti (nemaju zadovoljavajuću korelaciju s mjerama zlatnog standarda) koriste se indeksi koji obuhvaćaju više kratkoročnih pokazatelja. To su ACR i Paulusovi kriteriji za procjenu remisije bolesti (10,11) i DAS (12) koji predstavlja EULAR-ov indeks za procjenu aktivnosti bolesti i ujedno se koristi za procjenu ulaska bolesti u remisiju. Navedeni indeksi imaju osnovni cilj da zadovolje ranije navedene kriterije za procjenu aktivnosti bolesti.

Cilj je rada bio analizirati međusobne zavisnosti pojedinačnih mjera aktivnosti bolesti uz njihov odnos prema

DAS-u i HAQ-u te usporedba naših rezultata u odnosu na navedene u literaturi, kako bi se moglo procijeniti objektivnost naše metodologije pouzdanosti dobivenih rezultata. Krajnji cilj je bio pokušaj standardiziranja i postizanja

jednoobraznosti mjera za svakodnevnu praksu te izbor mjera ishoda bolesti koje bi zadovoljavale kriterije pouzdanosti uz čim jednostavnije izvođenje. Na taj način bi bilo moguće odgovarajuće praćenje bolesnika na razini cijele države.

### Ispitanici i metode rada

U našoj se ustanovi unatrag 2 godine prate mjere ishoda bolesti za sve bolesnike koji dolaze na rehabilitaciju zbog reumatoidnog artritisa (13). Od dugoročnih mjera smo pratili cjelokupni funkcionalni status uz pomoć HAQ-a (14). Kao kratkoročne mjere aktivnosti bolesti pratili smo zglobovi indeksi (Ritchie indeks i broj otečenih zglobova), procjenu općeg zdravstvenog stanja pomoću vizualno analogne skale (VAS) i vrijednosti akutnog reaktanta upale (SE). Navedene pojedinačne mjere nam koriste za praćenje kliničkog statusa.

Međutim, prema podacima iz literature, promatranje zasebno nisu objektivni pokazatelj aktivnosti bolesti, jer se pokazalo da određene vrste terapije djeluju jače na akutne reaktante upale a manje na broj zahvaćenih zglobova i obrnuto (11). Analiza njihove zavisnosti pokazuje da uvijek ne moraju međusobno korelirati, a također i u odnosu prema stanju cjelokupnog funkcionalnog statusa. Stoga se za objektivne analize koriste indeksi koji u isto vrijeme obuhvaćaju više pojedinačnih parametara.

U našoj ustanovi koristimo DAS dizajniran od nijmegenške skupine a ujedno prihvaćen od EULAR-a kao standard za praćenje kratkoročnih mjera ishoda bolesti (12,15,16). Od pojedinačnih mjera obuhvaća bolne zglobove (Ritchie indeks ili ukupan broj bolnih zglobova), broj otečenih zglobova, ocjenu općeg zdravstvenog stanja pomoću VAS i vrijednost sedimentacije eritrocita u prvom satu. Formula za izračunavanje:  $DAS = 0,54(\sqrt{RAI}) + 0,065(\text{otečeni}) + 0,33(\ln SE) + 0,0072(OS)$  za tzv. originalni DAS koji upotrebljava Ritchie indeks (RAI).

Modificirani DAS umjesto RAI koristi 28 zglobovi indeks koji je jednostavniji i brži za izvođenje (17,18,19). Program za izračunavanje je dostupan na web stranici, dovoljno je upisati vrijednosti 4 parametra (20).

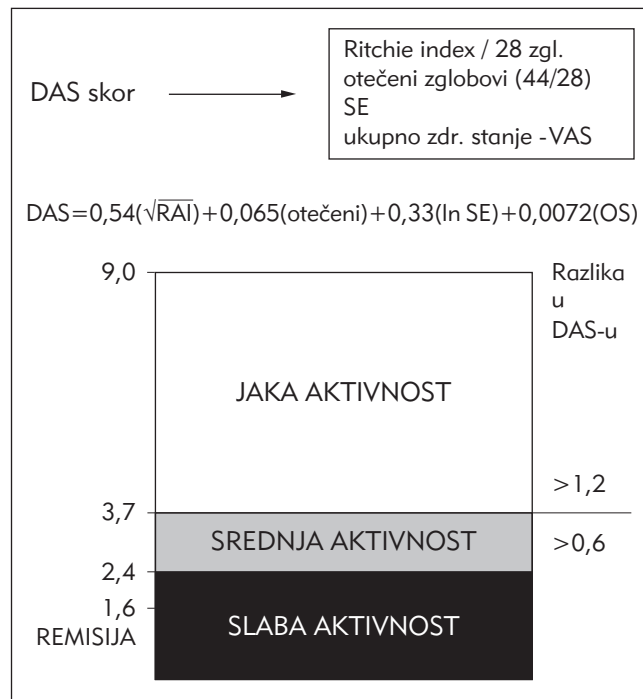
Vrijednosti se dijele u 3 kategorije: <2,4 - slaba aktivnost bolesti, >2,4 i <3,7 - umjerena aktivnost bolesti, >3,7 - jaka aktivnost bolesti. Dobrim odgovorom na terapiju se smatra smanjenje vrijednosti >1,2 u odnosu na

### Rezultati

#### Međusobna korelacija pojedinačnih kratkoročnih parametara aktivnosti bolesti

Dobili smo pozitivne korelacije između većine pojedinačnih parametara, osim između VAS i Ritchie indeksa i broja otečenih zglobova u odnosu na VAS. Moguće je da su takvi rezultati posljedica još uvijek nepotpunog shvaćanja analogno vizualne skale, budući da se velika većina bolesnika po prvi puta susreće s njom.

Slika 1. DAS skor  
Figure 1. DAS score



osnovnu vrijednost iznad 3,7. U okviru umjerene aktivnosti bolesti, smanjenje vrijednosti veće od 0,6 predstavlja klinički značajno stanje. DAS vrijednost <1,6 je ujedno pokazatelj za remisiju bolesti. Cilj terapije je trajno održavanje vrijednosti ispod 2,4.

Uzorak je sačinjavala skupina od 83 neselektirana bolesnika koji su upućeni na rehabilitaciju u našu ustanovu zbog reumatoidnog artritisa. Intervju za HAQ upitnik je radila viša medicinska sestra. Ispitivanje ostalih parametara je radio odjelni liječnik. Prema našem iskustvu ukupno vrijeme potrebno za ispitivanje iznosi oko 10 minuta.

Statistička obrada podataka: međusobnu zavisnost varijabli smo odredili pomoću Spearmanovih koeficijenta korelacija.

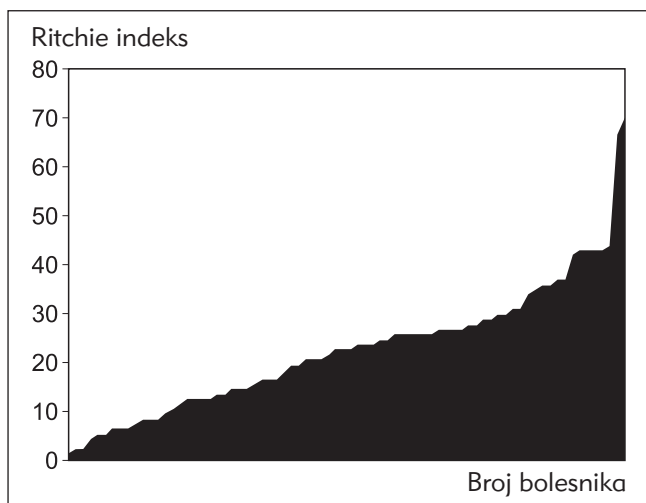
#### Korelacija pojedinačnih kratkoročnih parametara upale u odnosu na HAQ

Niti jedan od pojedinačnih parametara nije pokazao da je u pozitivnoj korelaciji s HAQ-om.

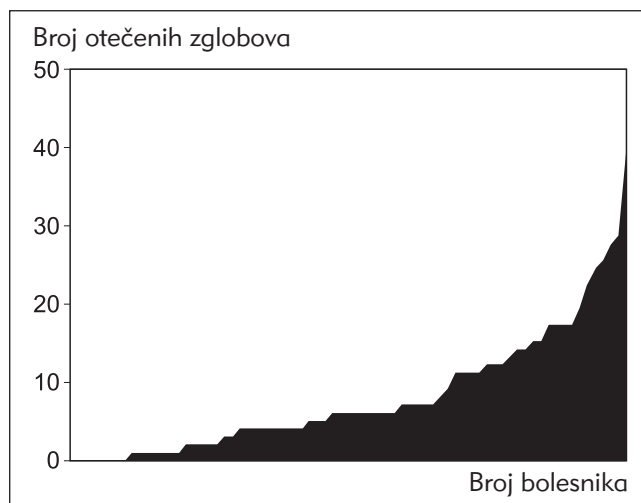
#### Korelacija pojedinačnih parametara upale u odnosu na DAS

Svi pojedinačni parametri su pokazali pozitivnu korelaciju u odnosu na DAS.

Slika 2a. Raspodjela Ritchie indeksa (prosjek=23)  
Figure 2a. Ritchie index distribution (average=23)



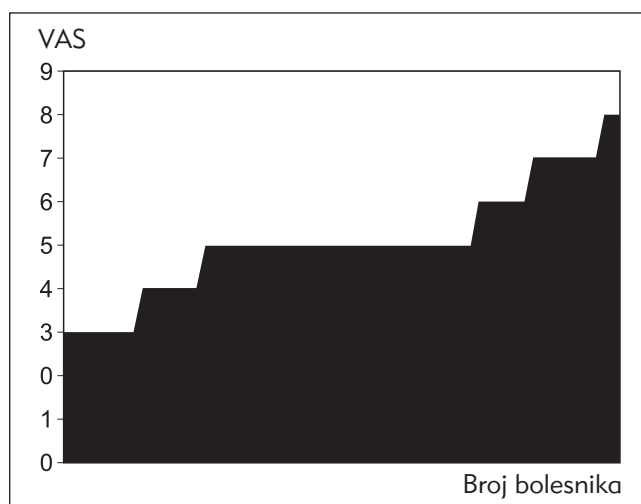
Slika 2b. Raspodjela broja otečenih zglobova (prosjek=6)  
Figure 2b. Number of swollen joints distribution (average=6)



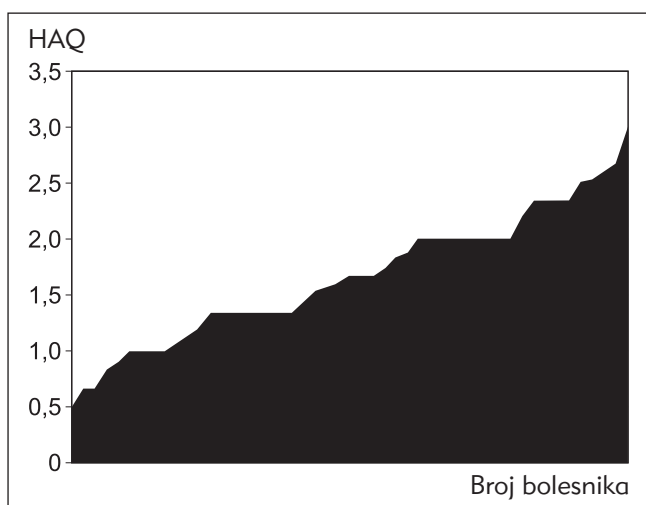
Slika 3a. Raspodjela SE (prosjek=38)  
Figure 3a. SE distribution (average=38)



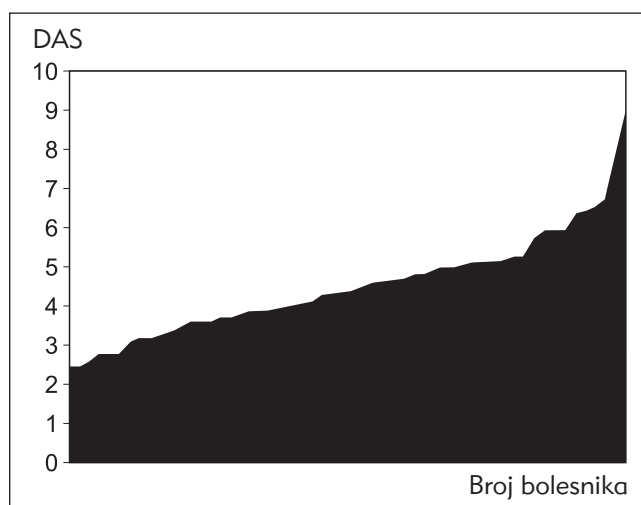
Slika 3b. Raspodjela VAS (prosjek=5)  
Figure 3b. VAS distribution (average=5)



Slika 4a. Raspodjela HAQ (prosjek=1,65)  
Figure 4a. HAQ distribution (average=1,65)



Slika 4b. Raspodjela DAS (prosjek=4,47)  
Figure 4b. DAS distribution (average=4,47)



**Međusobni odnos DAS-a i HAQ-a**  
Statistička analiza međusobnog odnosa varijabli

DAS-a i HAQ-a pokazala je da su te dvije varijable u međusobnoj korelaciji.

Tablica 1. Rezultati Spearmanovih koeficijenata  
Table 1. Spearman coefficients results

	Ritchie i.	Otečeni z.	SE	VAS	DAS	HAQ
Ritchie indeks	-	<u>0,47093</u> <sup>1</sup>	<u>0,43143</u> <sup>1</sup>	0,42620	<u>0,90500</u> <sup>2</sup>	0,34978
Otečeni zglobovi	<u>0,47093</u> <sup>1</sup>	-	<u>0,46396</u> <sup>1</sup>	0,32886	0,82720	0,20141
SE	<u>0,43143</u> <sup>1</sup>	<u>0,46396</u> <sup>1</sup>	-	0,52850 <sup>2</sup>	0,60660 <sup>2</sup>	0,15769
VAS	0,42620	0,32886	0,52850 <sup>2</sup>	-	0,62560 <sup>2</sup>	0,28099
DAS	<u>0,90500</u> <sup>2</sup>	0,82720	0,60660 <sup>2</sup>	0,62560 <sup>2</sup>	-	0,51437 <sup>1</sup>
HAQ	0,34978	0,20141	0,15769	0,28099	0,51437 <sup>1</sup>	-

podcrtano pozitivne korelacije <sup>1</sup>korelacije za p<0,05 <sup>2</sup>korelacije za p<0,01

## Rasprava

Dobivene vrijednosti međusobne zavisnosti pojedinačnih mjera aktivnosti bolesti opravdavaju njihovu uporabu u praćenju kliničkog statusa, prije svega kao dijagnostičkog pokazatelja. Međutim, nepostojanje korelacije u odnosu na HAQ ukazuju na njihovu nepouzdanost kada se pojedinačno koriste u procjeni aktivnosti bolesti.

Pozitivna korelacija DAS-a u odnosu na HAQ pokazuje da je taj indeks vrlo dobar pokazatelj aktivnosti bolesti. Naši se rezultati uglavnom poklapaju s onima iz literature, što nam pokazuje da možemo biti zadovoljni metodologijom uzimanja podataka. Kada razmišljamo o sustavnom i objektivnom praćenju aktivnosti bolesti, potrebno je naglasiti da praćenje samo pojedinačnih mjera nije dovoljno, već je za to potrebno upotrijebiti odgovarajuće indekse kao što je DAS. Budući da bolesnici u našoj ustanovi borave najčešće kroz 3 sedmice, temeljno pitanje koje smo si postavili je na koji način postići jednoobrazno sustavno prikupljanje podataka od početka bolesti na dalje. Za to je prije svega potrebno postići standardizaciju. Pri tome u prvom redu treba voditi brigu o "feasibility" faktoru, tj. izvedivosti u svakodnevnoj praksi, kako sve ne bi ostalo na razini teorijskog. Smatramo da bi praćenje podataka pomoću knjižice po uzoru na dijabetičku bilo najpogodnije (21). Pored općih podataka bile bi praćene sljedeće mjere ishoda bolesti:

a) *Dugoročne mjere aktivnosti bolesti* - mHAQ (6): najmanje 1x godišnje. Modificirani (m) HAQ uzima samo po jedno pitanje iz svake skupine, dakle ukupno 8 pitanja. Ukupni zbroj se kao i kod standardnog HAQ-a dijeli s 8.

b) *Kratkoročne mjere aktivnosti bolesti* - najmanje 1x godišnje, odnosno prema kliničkoj slici i terapiji: DAS28 - broj bolnih zglobova (28), broj otečenih zglobova (28), procjena općeg zdravstvenog stanja od strane bolesnika (VAS) te SE.

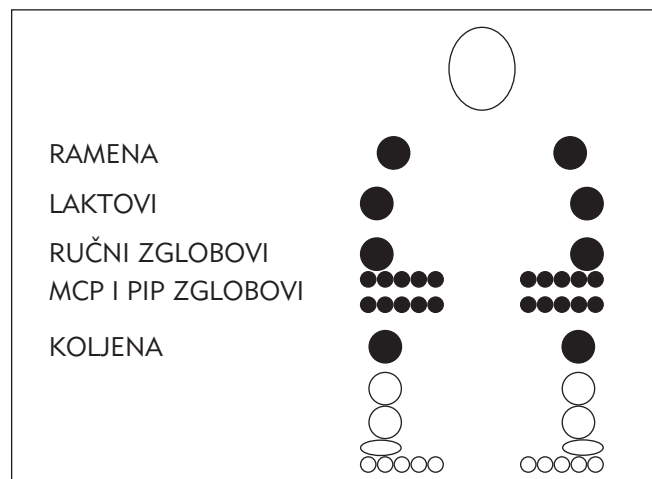
Iako smo u ispitivanju koristili Ritchie indeks i ukupno 44 zglobova, zbog lakšeg izvođenja trenutačno koristimo 28 zglobni indeks. U praćenje bi bilo poželjno uključiti i Larsenov skor 1 godinu iza početka bolesti, te potom kontrolu svake 3 godine, za što je potrebna odgovarajuća suradnja s rentgenolozima.

Tablica 2. mHAQ  
Table 2. mHAQ

Možete li?	bez ikakvih teškoća 0	s nešto teškoća 1	s puno teškoća 2	nesposoban 3
1. OBLAČENJE I NJEGA				
sami se obući, zavezati cipele i zakopčati gumbe				
2. USTAJANJE				
ući i izaći iz postelje				
3. JEDENJE				
podignuti napunjenu šalicu ili čašu do usta				
4. HODANJE				
šetati po ravnom				
5. HIGIJENA				
oprati i obrisati cijelo tijelo				
6. DOHVATANJE				
sagnuti se i podignuti odjeću s poda				
7. HVATANJE				
otvoriti i zatvoriti slavinu				
8. AKTIVNOST				
sjesti i izaći iz auta				
UKUPNO				

Slika 5. Shematski prikaz 28 zglobova koji se ispituju (označeni crnom bojom)

Figure 5. Schematic display of 28 joints being examined (marked black)



Navedene mjere predstavljale bi tzv. osnovni set neophodan za praćenje aktivnosti bolesti. Za kliničko praćenje bolesnika dodali bi i sljedeće podatke:

a) CRP, IgM, RF;

b) procjena boli (VAS);

c) trenutačna reumatološka terapija;

d) učinjeni operativni zahvati (totalne endoproteze i sinoviektomije).

### Zaključak

Kako bi se postigla jednoobraznost na nivou cijele države i na taj omogućilo kontinuirano i objektivno praćenje kvalitete medicinske skrbi u liječenju i rehabilitaciji bolesnika oboljelih od RA, postoji potreba za standardiziranjem mjera aktivnosti bolesti. Na temelju literature i našeg iskustva predlažemo praćenje podataka koje smo odabrali nastojeći da budu zadovoljeni kriteriji objektivnosti, uz čim veću izvedivost. Da bi praćenje mjera ishoda bolesti opravdalo svrhu trebalo bi biti započeto odmah po postavljanju dijagnoze uz rano dijagnosticiranje bolesti te ujedno biti sveobuhvatno, kontinuirano i dugoročno. Smatramo da bi praćenje bolesnika na taj način omogućilo objektivnu i jednoobraznu

Tablica 3. Prijedlog za osnovni set mjera  
Table 3. Basic measures set proposal

- |  |
|--|
| 1. mHAQ  |
| 2. DAS28   |
| - broj bolnih zglobova (28)                                    |
| - broj otečenih zglobova (28)                                  |
| - procjena općeg zdravstvenog stanja od strane bolesnika (VAS) |
| - SE   |

procjenu stanja bolesnika, uz relativno mali utrošak vremena. Odgovarajućom suradnjom s rentgenolozima u praćenje bilo bi poželjno uključiti i Larsenov skor.

### Literatura

1. Eldar R. Procjena i osiguranje vrsnoće medicinske skrbi. *Liječničke novine* 2001;11-17.

2. Evaluation of the patient. B. Health Status Questionnaires. In: Klippel JH. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation. 2001:124-133.

3. Pincus T, Sokka T. Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(5):753-81.

4. Sanmarti R, Gomez A, Ercilla G, Gratacos J, Larrosa M, Suris X. et al. Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDs: a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1044-9.

5. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1854-60.

6. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2009-17.

7. Scott DL, Houssein DA. Joint assesment in Rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl.2):14-18.

8. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieson P. et al. Clinical studies with an articular index for assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Medicin* 1968;37:393-406.

9. Wolfe WE, Pincus T, O'Dell J. Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in

the clinic: which variables best predict change in therapy. *J Rheumatol* 2001;28:1712-7.

10. Felson DT, Anderson JJ, Boers M., Bombardier C, Chernof M, Fried B. The American College of Rheumatology preliminary core data set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-740.

11. Felson DT, Anderson JJ, Boers M., Bombardier C, Furst D, Goldsmith C. et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-735.

12. van Gestel AM, Prevoo MLL, van 'T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.

13. Pavlović R, Nadih M. Evaluacija trojedne stacionarne rehabilitacije bolesnika s reumatoidnim artritisom. *Reumatizam* 2002;49:25-28.

14. Pincus T, Summey JA, Soraci SA JR., Waalston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford health assesment questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983;26:1346-1354.

15. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999;42:1854-60.

16. Jansen LM, van Schardenburg D, van Der Horst-Bruinsma IE, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:223-226.

17. Prevoo MLL, van'T Hof MA, Kuper MA, Leeuwen LBA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
18. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL. et al. Validity and reliability of the twenty-eight joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995;38:38-43.
19. web stranica: [www.reuma-nijmegen.nl/www.das-score.nl/DAScalc.htm](http://www.reuma-nijmegen.nl/www.das-score.nl/DAScalc.htm)
20. Symmons DPM. Measuring outcome in rheumatoid arthritis - which measures are suitable for routine clinical use. *Br J Rheumatol* 1995;34:802-804.
21. van Riel PL, Shumacher HR. How does one assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:67-76.