

Evaluación de la progresión radiográfica en la artritis reumatoide según los métodos de Sharp/Van der Heijde (completo y simplificado) y de Larsen: resultados de un taller de lectura realizado por reumatólogos

J. Ivorra, M. Belmonte^a, E. Batlle-Gualda^b, y Grupo del Taller de Lectura Radiográfica en la AR de la Sociedad Valenciana de Reumatología*

Hospital General d'Ontinyent. Valencia. ^aHospital General de Castellón. ^bHospital General Universitario de Alicante. España.

Objetivos: Familiarizarse con los métodos más extendidos de medida de la progresión radiográfica en la artritis reumatoide y discutir sus posibles ventajas en el contexto de la práctica clínica habitual.

Material y métodos: Se organizó un taller interactivo con 20 reumatólogos con experiencia clínica e interés en la lectura radiográfica. En primer lugar, se revisaron los conceptos básicos y los procedimientos seguidos para la puntuación de tres métodos de uso extendido: el método de Larsen, el método de Sharp/Van der Heijde y el método simplificado propuesto por Van der Heijde. Posteriormente, cada reumatólogo procedió a la lectura individual de dos juegos de radiografías de manos y pies de una misma enferma realizadas en un intervalo de 12 meses. Todos leyeron de forma simultánea copias de las mismas radiografías. Para evaluar la variabilidad de los participantes se utilizó el coeficiente de variación y el recorrido ajustado por la escala (diferencia entre la puntuación máxima y mínima/valor máximo de la escala).

Resultados: La variabilidad de las puntuaciones obtenidas en la evaluación del daño radiográfico de la paciente estudiada fue elevada con los tres métodos. Los métodos de Larsen, Sharp/Van der Heijde y Van der Heijde simplificado presentaron coeficientes de variación del 23,9-54,0%, 24,5-53,6% y 33,5-63,5%, respectivamente, y recorridos ajustados del 13,1-18,1%, 9,6-18,8% y 43,0-53,5%, respectivamente, al analizar las lecturas de las radiografías inicial y de seguimiento de forma independiente. Aunque la variabilidad del método

simplificado fue mayor, cuando se evaluó la progresión radiográfica (cambio entre radiografías realizadas en momentos diferentes) el método simplificado presentó una variabilidad parecida a los otros dos métodos. Todos los participantes, sin entrenamiento previo, fueron capaces de detectar el cambio de forma cuantitativa.

Conclusión: El método simplificado de Van der Heijde, aplicado a la evaluación de la progresión radiográfica, parece tener una variabilidad equiparable a los clásicos de Larsen y Sharp/Van der Heijde, por lo que ofrece claras ventajas para su utilización en la práctica clínica al ser más sencillo y precisar de menor tiempo, 3-5 min, para su realización.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Evaluación del daño radiológico. Método simplificado de Van der Heijde.

Assessment of radiographic progression in rheumatoid arthritis according to the Sharp/Van der Heijde (full and simplified) and Larsen scoring methods: results of a reading session performed by rheumatologists

Aim: To become familiar with the most widely used radiographic scoring methods for rheumatoid arthritis and to discuss their possible advantages in daily clinical practice.

Methods: An interactive radiograph reading session was organized with 20 clinical rheumatologists interested in the radiological assessment of rheumatoid arthritis. After a brief review of how to score radiographs using the Larsen method, the Van der Heijde modified Sharp method and the simplified erosion narrowing score, each rheumatologist scored two sets of films (baseline and films taken at 12 months) of the hands and feet of the same female patient, using the three methods. The 20 participants simultaneously read a copy of the same films. To evaluate variability in participant scores, coefficient of variation and range as a percentage of theoretical maximum damage score (difference between minimum and maximum score/maximum value of the score)

*Reumatólogos de la Sociedad Valenciana de Reumatología que participaron en el taller de lectura de la progresión radiográfica en la AR: Rafael Berenguer, Juan Antonio Castellanos, Cristina Fernández, Domingo Gumbao, Desamparados Ibáñez, Concepción Juliá, Antonio Lozano, Cristina Medrano, Mauricio Mínguez, Daniel Montaner, Francisco Navarro, Antonio Pérez-Torres, Francisco Pérez-Torres, Juan Tovar, José Rosas, Ricardo Ruiz de la Torre, Gregorio Santos y José Luis Valero.

Correspondencia: Dr. J. Ivorra Cortés.
Mosén Fenollar, 6, dup. 46007 Valencia. España.

Manuscrito recibido el 7-2-2002 y aceptado el 29-5-2002.

were used.

Results: All three methods yielded wide variations in absolute damage scores among participants. The coefficient of variation ranged from 23.9-54% for the Larsen method, from 24.5-53.6% for the Sharp/Van der Heijde method and from 33.5-63.5% for the simplified score. The ranges as percentage of maximum damage were 13.1-18.1%, 9.6-18.8% and 43.0-53.5% for the Larsen, Sharp/Van der Heijde and simplified scores, respectively when analyzing the baseline and follow-up scores independently. Although variability was greater in the simplified score, when progression rates were evaluated the variability was similar to that of the Larsen and Sharp/Van der Heijde method. All participants, who were untrained observers, scored higher than the smallest detectable difference.

Conclusion: When evaluating progression rates, the variability of the simplified Van der Heijde method seems to be similar to that of the classical Larsen and Van der Heijde methods. Because this method is simpler and requires less time to perform, 3-5 minutes, it offers clear advantages in clinical practice.

Key words: Rheumatoid arthritis. Radiological damage. Sharp/simplified Van der Heijde score.

Introducción

Medir la progresión del daño radiológico en la artritis reumatoide (AR) es fundamental cuando se desea conocer la evolución de la enfermedad o evaluar las características de un nuevo fármaco modificador de la enfermedad. Así, en los ensayos clínicos esta variable adquiere el nivel de patrón de referencia, pues resulta esencial para poder demostrar dicho efecto "modificador"¹. En los últimos años, los notables avances en la metodología aplicada a la lectura radiográfica y la aparición de fármacos más potentes han permitido demostrar un enlentecimiento de la progresión radiográfica significativo con tan sólo 6 meses de tratamiento, sin tener que esperar a los clásicos 12 meses de antaño^{2,3}. Sin embargo, a pesar de la amplia experiencia adquirida en ensayos clínicos, se dispone de poca información sobre la utilidad de dichos métodos en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria. A su vez, la aparición de fármacos cada vez más potentes, aunque también más caros y con efectos secundarios nada desdeñables, obliga a un seguimiento más cercano de nuestros enfermos. La demostración de la efectividad de estos avances en el manejo rutinario de los enfermos con AR va acompañada de un creciente interés de los clínicos en la evaluación radiográfica. Con esta finalidad algunos expertos han desarrollado versiones simplificadas de los métodos convencionales más factibles para su uso clínico.

Con el objeto de introducir esta metodología en nuestra Comunidad, la Sociedad Valenciana de Reumatología organizó un taller para el aprendizaje de la lectura del daño

radiográfico en la AR. Como objetivo primario se perseguía familiarizar a los participantes con los métodos convencionales de Larsen⁴ y Sharp modificado por Van der Heijde⁵, de amplia utilización en ensayos clínicos y en estudios de cohorte, y el método simplificado de Van der Heijde⁶, de más reciente introducción y aplicable para la evaluación clínica, y evaluar la variabilidad de los presentes en la lectura radiográfica con cada uno de los métodos. Como objetivo secundario se propició un debate sobre los problemas de aplicación de estos métodos en la práctica clínica habitual y se discutieron los conceptos de error de medida y de mínima diferencia detectable, así como los resultados de la variabilidad observada entre los presentes en el ejercicio práctico de lectura que minutos antes habían realizado⁷.

Material y métodos

Se organizó un taller al que asistieron 20 reumatólogos de la Comunidad Valenciana con experiencia clínica. El taller se desarrolló en forma de tres módulos, uno para cada uno de los métodos de lectura radiográfica seleccionados: el método de Larsen⁴, la modificación del método de Sharp realizada por Van der Heijde⁵, y el método simplificado propuesto por Van der Heijde⁶. Cada módulo constaba de tres partes: una teórica, en donde un reumatólogo (J.I.) presentaba los conceptos básicos y el procedimiento seguido para la puntuación de cada método, seguida de una práctica, con lectura de ejemplos presentados con diapositivas y discusión activa de los asistentes para resolver las dudas y los problemas planteados, y finalmente un ejercicio práctico en donde cada uno de los 20 participantes realizaba de forma independiente la lectura de copias idénticas del mismo conjunto de radiografías de una misma paciente (v. más adelante). Para facilitar esta labor, se contó con 10 negatoscopios portátiles y cada participante disponía, además, de un esquema resumen con la forma de puntuar de cada método. Los participantes anotaban sus resultados en unos formularios que después de cada lectura se introducían en una hoja de cálculo informatizada. Esta secuencia se repitió de la misma forma para cada uno de los tres módulos realizados. Al final del taller se presentaron los resultados de la lectura para cada método y se discutió sobre la variabilidad interobservador y el concepto de error de medida y la mínima diferencia detectable. Por último, se abordó el tema de la viabilidad de los diversos métodos en la práctica clínica diaria.

Radiografías y métodos

Para el taller se eligieron de una misma enferma, con AR de reciente comienzo, un par de radiografías de ambas manos y ambos pies realizadas con un intervalo de 12 meses. Las copias de las radiografías se revisaron para asegurar que la calidad técnica de las mismas permitiera detectar todas las erosiones que aparecían en las radiografías originales. En las radiografías se había marcado la secuencia temporal de las mismas, de forma que los participantes conocían cuál se había realizado antes. La enferma represen-

TABLA 1. Puntuaciones obtenidas por 20 evaluadores en lecturas realizadas con los métodos de Larsen, Sharp/Van der Heijde completo y Van der Heijde simplificado en un par de radiografías de manos y pies (placas 1 y placas 2) de una misma enferma y separadas por un intervalo de 12 meses

	Media	DE	CV (%)	Min	Máx	Recorrido	Máx (%)
Placas 1							
Larsen	12,11	6,54	54,0	3	24	21	13,1
Sharp/Heijde	23,80	12,75	53,6	9	52	43	9,6
Simplificado	16,40	10,42	63,5	5	42	37	43,0
Placas 2							
Larsen	35,16	8,41	23,9	22	51	29	18,1
Sharp/Heijde	75,45	18,51	24,5	41	125	84	18,8
Simplificado	33,90	11,37	33,5	14	60	46	53,5
Progresión							
Larsen	23,05	7,04	30,6	14	43	29	18,1
Sharp/Heijde	51,65	13,94	27,0	24	88	64	14,3
Simplificado	18,50	5,83	31,5	7	28	21	24,4

Placas 1: radiografías de ambas manos y ambos pies; placas 2: radiografías de ambas manos y pies realizadas 12 meses después. Progresión: valores placas 2 – valores placas 1; DE: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; Min/Máx: valores mínimo y máximo; Máx (%): recorrido/valor máximo de la escala (Larsen, 0-160; Van der Heijde completo, 0-448; Van der Heijde simplificado, 0-86).

taba un claro ejemplo de progresión radiográfica moderada en 12 meses pero partiendo de muy pocas lesiones basales, motivo por el que fue elegida. En una estimación previa realizada por un lector experimentado, la progresión radiológica medida por los tres métodos superaba ampliamente (más del doble) la diferencia mínima detectable publicada para cada método^{6,7}. Se pensó que en esta situación la evaluación radiográfica puede ser de ayuda en la toma de decisiones terapéuticas. Todos los participantes puntuaron estas mismas radiografías con cada uno de los tres métodos siguientes:

a) *Método de Sharp modificado por Van der Heijde*⁵. Es un método de lectura desglosado que evalúa erosiones e interlínea por separado. Las erosiones se estudian en 16 áreas de cada mano y en 6 de cada pie. La escala de puntuación de las erosiones abarca del 0 al 5. En los pies la escala se aplica en cada una de las dos superficies articulares. La puntuación máxima para erosiones se sitúa en 280. La interlínea se estudia en 15 zonas de las manos y en 6 de los pies. Se puntúa de 0 a 4. La puntuación máxima para la disminución de la interlínea es de 168. El índice total puede oscilar entre 0 y 448.

b) *Método de Larsen*⁴. En su versión, del año 1995, evalúa erosiones e interlínea de forma global en 16 áreas de manos y pies. Cada zona se puntúa de 0 a 5. La puntuación puede oscilar entre 0 y 160.

c) *Método simplificado de Van der Heijde*⁶. Evalúa la presencia de erosiones e interlínea en las mismas áreas que el método de Van der Heijde clásico. Sin embargo, sólo se puntúa la presencia o ausencia de erosiones, grados 1 o 0, respectivamente, o la integridad (0) o pérdida de la interlínea (1). En los pies, las erosiones se puntúan en cada articulación y no en cada carilla articular, como en el método de Sharp/Van der Heijde. La puntuación se sitúa entre 0 y 86.

Análisis estadístico

Para medir la variabilidad de los participantes se realizó un análisis descriptivo. Se presentan la media, la desviación estándar, los valores máximo y mínimo, y el recorrido (diferencia entre el valor máximo y mínimo) de los valores obtenidos por los 20 participantes para cada uno de los métodos. La progresión de la lesión radiológica se define como la diferencia de puntuación entre la segunda y la primera placa, realizadas con 12 meses de diferencia. Para poder comparar la variabilidad de los tres métodos se ha utilizado el coeficiente de variación ($[\text{desviación estándar}/\text{media}] \times 100$) que expresa la desviación estándar como un porcentaje de la media y el recorrido ajustado por la amplitud de la escala. Dado que sólo se realizó una lectura de cada placa por cada método, no se planteó un análisis de concordancia. Los cálculos se realizaron mediante el programa SPSS versión 8.0 para Windows.

Resultados

Los datos demuestran una notable variabilidad entre los participantes con independencia del sistema utilizado (tabla 1). Por ejemplo, en la lectura de las primeras radiografías de manos y pies, los participantes puntuaron, con el método de Larsen, desde 3 hasta 24 puntos, con un recorrido de 21 puntos, lo que representa el 13,1% de todo el recorrido de la escala completa que va de 0 a 160. La situación fue parecida cuando aplicaron el método de Sharp/Van der Heijde completo, con un recorrido de 43 puntos, que representa el 9,6% en la escala de 0 a 448. Este comportamiento similar se aprecia también con los coeficientes de variación. Cuando los participantes leyeron las placas 1 y las placas 2 con los métodos de Larsen y Sharp/Van der Heijde completo tuvieron unos coeficientes de variación muy parecidos (placas 1: 54,0 frente al 53,6%; placas 2: 23,9 frente al 24,5%). La reducción del coeficiente de variación en casi la mitad en la segunda exploración se explica porque la media aumentó casi el doble, manteniendo relativamente constante la des-

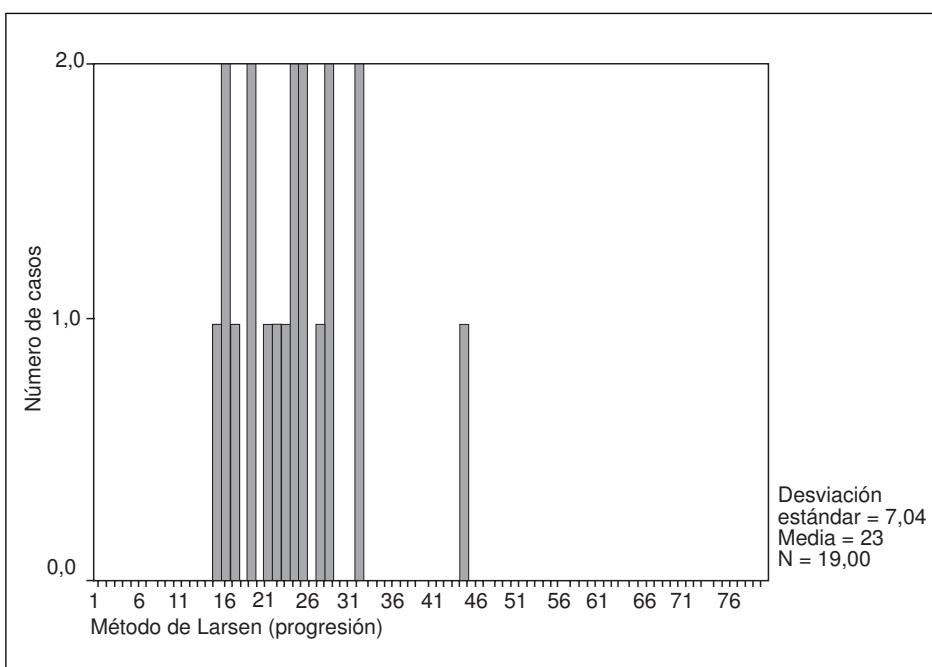


Figura 1. Distribución de las puntuaciones de progresión con el método de Larsen. El recorrido del eje X (0-80) equivale a la mitad del máximo recorrido de la escala (0-160). N: número de lectores.

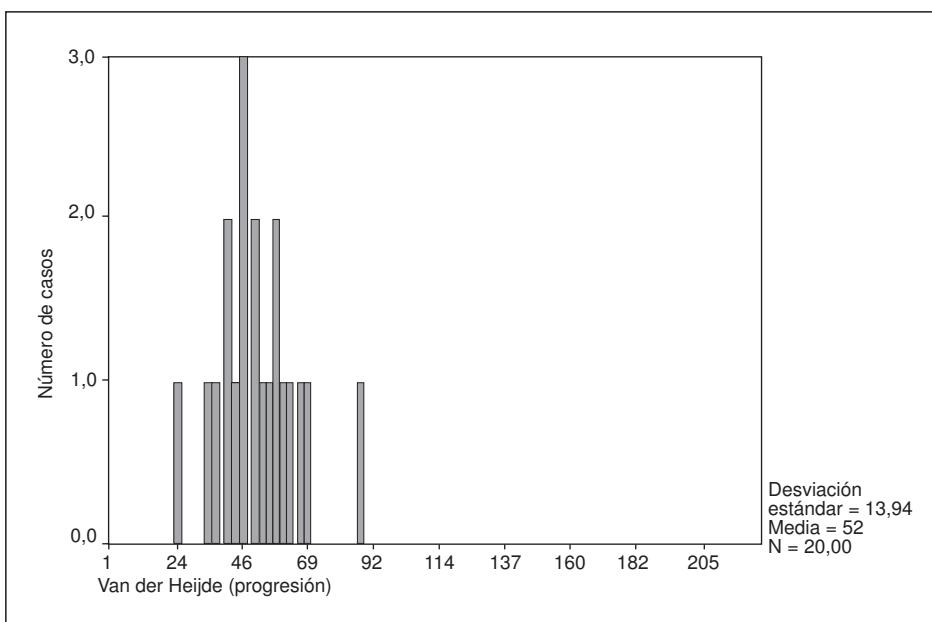


Figura 2. Distribución de las puntuaciones de progresión con el método de Sharp/Van der Heijde. El recorrido del eje X (0-224) equivale a la mitad del máximo recorrido de la escala (0-448). N: número de lectores.

variación estándar.

El método de Van der Heijde simplificado ofreció una mayor variabilidad tanto en la primera como en la segunda exploración. Esto se aprecia en los mayores coeficientes de variación y recorridos ajustados a la escala (porcentaje máximo) con respecto a los otros dos métodos.

Por último, se analizó el comportamiento de los tres métodos al evaluar la progresión de la enfermedad. En las figuras 1-3 se puede observar la distribución de las puntuaciones de progresión de los participantes en cada método. En esta situación la variabilidad de los tres métodos fue muy parecida tanto si se medía con los coeficientes de va-

riación como con los recorridos ajustados a la escala (porcentaje máximo). La mayor variabilidad apreciada con el método de Van der Heijde simplificado en las lecturas independientes de las radiografías basal y tras 12 meses de seguimiento se ve notablemente atenuada al comparar la progresión (tabla 1). El método clásico de Van der Heijde es el que presenta mayor variabilidad si se consideran los valores absolutos de la desviación estándar o el recorrido (fig. 4).

Discusión

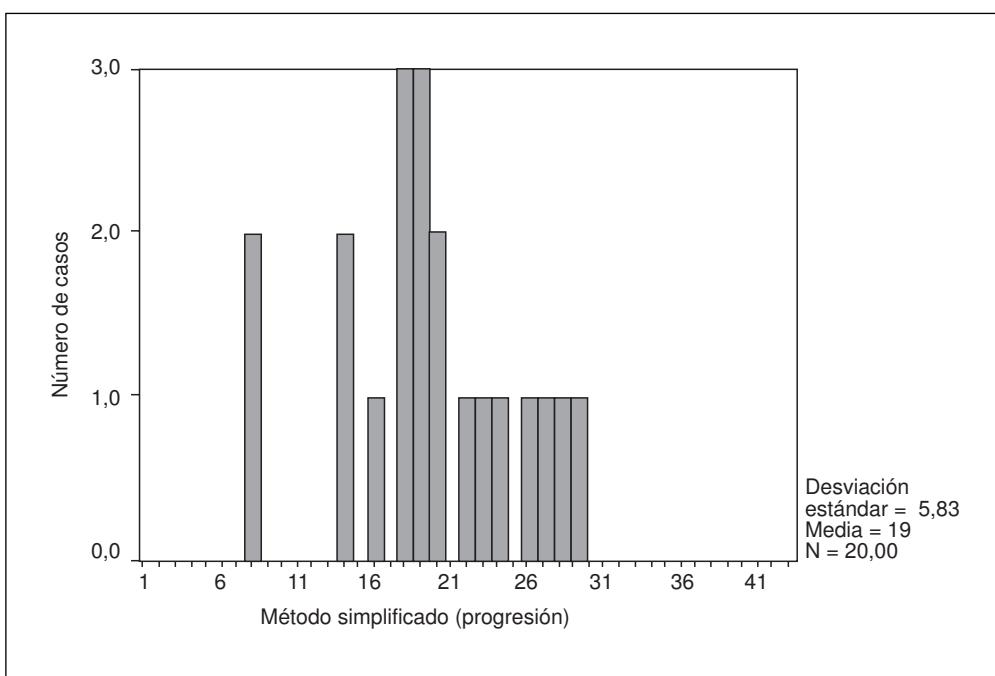


Figura 3. Distribución de las puntuaciones de progresión con el método simplificado. El recorrido del eje X (0-44) equivale a la mitad del máximo recorrido de la escala (0-88). N: número de participantes.

Los métodos cuantitativos de medida de la progresión de la lesión radiográfica utilizados habitualmente en ensayos clínicos y estudios de cohortes suelen ser complejos, precisan un entrenamiento previo y requieren mucho tiempo. Por estos motivos han sido considerados como herramientas inadecuadas para su utilización en la consulta diaria y han permanecido relegados al campo de la investigación. Sin embargo, la relación existente entre la aparición precoz de lesiones radiográficas o su rápida progresión con un peor pronóstico⁸, junto con la introducción de fármacos que han demostrado no sólo retrasar sino incluso detener la progresión de la lesión radiográfica, justifican la incorporación de su medida en la valoración habitual de la AR⁹.

El taller tenía como objetivos conseguir familiarizar a los asistentes en diferentes métodos de medida de la progresión radiográfica de la AR y evaluar su variabilidad. Al mismo tiempo sirvió de foro para entablar un debate sobre las posibilidades de los mismos en la práctica clínica diaria. Los tres métodos utilizados se eligieron por su mayor difusión y aceptación en la comunidad de reumatólogos. Además, se pueden considerar métodos “vivos” pues siguen siendo objeto de un gran debate e investigación en la actualidad.

Nuestros resultados demuestran una notable variabilidad entre los participantes al puntuar un mismo par de radiografías con los métodos más habituales de Larsen y Sharp/Van der Heijde completo. Esta variabilidad fue similar a la descrita en lectores no habituados^{10,11}. La variabilidad disminuye cuando los lectores son experimentados¹².

Molenaar et al¹⁰, en un ejercicio similar al nuestro, con aplicación del método de Larsen modificado por Scott¹³ y el método de Sharp/Van der Heijde, observaron que los lectores, no entrenados, presentaban un mayor recorrido en sus

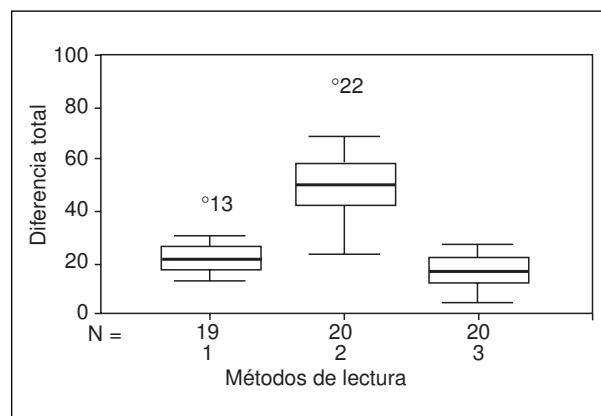


Figura 4. Mediana, cuartiles y valores extremos de las puntuaciones obtenidas en la evaluación de la progresión radiográfica utilizando los métodos de Larsen (1), Van der Heijde (2) y simplificado (3). N: número de lecturas.

puntuaciones con el método de Sharp/Van der Heijde que con el método de Larsen. Este hecho pudo deberse a una menor complejidad del método de Larsen o bien a la mayor amplitud de la escala del método de Sharp/Van der Heijde. Sin embargo, al dividir el recorrido por la puntuación máxima posible de cada método las diferencias desaparecían. Nuestros resultados son similares (tabla 1), aunque demuestran una menor variabilidad en las puntuaciones que los descritos por Molenaar et al¹⁰ (tabla 2). La mayor dispersión de sus puntuaciones pudo ser consecuencia de que las lecturas se realizaron ignorando el orden cronológico de las radiografías, lo que explicaría la progresión radiográfica negativa observada en algunas evaluaciones. En

TABLA 2. Variabilidad observada en la evaluación de la progresión radiográfica en dos estudios diferentes. Los porcentajes representan el recorrido dividido por el valor máximo de la escala

	Comunidad Valenciana (%)	Molenaar et al ¹⁰ (%)
Progresión		
Larsen	18	32-56
Sharp/Van der Heijde	14	47-55

nuestro caso, y siguiendo las recomendaciones para disminuir el error de medida¹⁴, los lectores conocían el orden temporal de las radiografías. Información, por otra parte, disponible en la práctica diaria cuando se evalúan pares de radiografías realizadas en momentos diferentes.

De todas formas, la necesidad de un entrenamiento previo, para reducir la variabilidad y aumentar la sensibilidad al cambio, y el tiempo necesario para su realización suponen un serio obstáculo para implementar cualquiera de los dos métodos comentados. Recientemente, estos mismos autores han propuesto métodos más sencillos, cuya realización requiere menos tiempo y en principio un entrenamiento más breve^{6,15}. En nuestro taller se practicó con el método simplificado de Van der Heijde, que sólo cuantifica la presencia o ausencia de erosiones y la presencia o ausencia de disminución de la interlínea. Lectores experimentados lo cumplimentan en 2-3 min, frente a unos 8-10 min necesarios para completar el método de Sharp/Van der Heijde completo⁶, convirtiéndolo en muy atractivo para la práctica clínica.

Nuestros resultados demuestran que, al ajustar los recorridos por la amplitud de la escala, el método simplificado presentó una mayor discrepancia relativa que los otros dos, aunque los coeficientes de variación fueron bastante similares en los tres métodos. Sin embargo, la situación de mayor relieve desde el punto de vista clínico sería la evaluación de la progresión radiográfica, en donde se observan la claras ventajas del método simplificado de Van der Heijde. En este caso tanto el coeficiente de variación como el recorrido ajustado a la escala (porcentaje máximo) presentan valores muy parecidos a los métodos convencionales, pero con un tiempo de ejecución mucho menor.

Van der Heijde et al⁶ encontraron que su método simplificado presentaba una buena fiabilidad y sensibilidad cuando era utilizado por lectores experimentados. Estos autores establecieron que un empeoramiento de 5 unidades o más, respecto a la radiografía previa, para el primer año de seguimiento en una AR de reciente inicio, permitía asegurar que el cambio no era debido al error de medición⁶. Para el período comprendido entre el primer y quinto año de la enfermedad esta diferencia mínima significativa osciló entre 4 y 6. Las puntuaciones de todos nuestros participantes se encuentran por encima de ese valor, si bien no podemos asegurar que todos hubieran detectado un cambio significativo de forma cuantificada en la población radiográfica al desconocer el error de medida individual de cada lector.

Por otra parte, la amplia discrepancia observada entre ellos (recorrido, 7-28) sugiere que la fiabilidad de este método, al igual que todas las evaluaciones clínicas, depende en gran medida del entrenamiento de los lectores.

Los resultados de este taller deben contemplarse como una información orientativa de la variabilidad de los clínicos ante la lectura radiográfica con métodos cuantitativos sin previo entrenamiento. Las limitaciones de nuestros resultados son diversas. Sólo se evaluaron radiografías de una única paciente, por lo que desconocemos el comportamiento con radiografías con mayor o menor daño radiográfico. Tampoco se utilizó un diseño estándar de concordancia para evaluar esta característica. Aunque el taller de trabajo no estaba diseñado para realizar un estudio formal, creemos que nuestros resultados proporcionan información útil y permiten albergar esperanzas en la utilización de los métodos simplificados en la práctica clínica diaria. A fin de cuentas, su implementación implicaría la utilización de menos de 5 min al año para evaluar la progresión radiográfica de un paciente, lo que no parece demasiado. Es evidente que la introducción de cualquier método de medida de la progresión de las lesiones radiográficas puede mejorar su sensibilidad si se acompaña de un entrenamiento previo que unifique los criterios para detectar erosiones y pérdida de espacio. Consideramos que talleres como el nuestro contribuyen a difundir esta desconocida metodología de indudable interés y familiarizar al clínico con los conceptos de “diferencia mínima detectable” y “diferencia mínima clínicamente relevante” para poder interpretar las puntuaciones obtenidas.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Aventis Pharma, y en especial a Virginia de Lanzas y Waldemar Ibarra, por su inestimable colaboración en la realización del presente Taller.

Bibliografía

1. Edmonds JP, Scott DL, Furst DE, Paulus HE. New classification of antirheumatic drugs. The evolution of a concept. *J Rheumatol* 1993;20:585-7.
2. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:495-505.
3. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobdy M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
4. Larsen A. How to apply Larsen score evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies? *J Rheumatol* 1995;25:1063-6.
5. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/Van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999;26:743-5.
6. Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/Van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;40:103-8.

- matology 1999;38:941-7.
7. Lassere M, Boers M, Van der Heijde D, Boonen A, Edmonds J, Saudan A, et al. Smallest detectable difference in radiological progression. *J Rheumatol* 1999;26:731-9.
 8. Boers M, Kostense PJ, Verhoeven AC, Van der Linden S. Inflammation and damage in an individual joint predict further damage in that joint in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2242-6.
 9. Quinn MA, Conaghan PG , Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001;40:1211-20.
 10. Molenaar ETH, Edmonds J, Boers M, Van der Heijde DFM, Lassere M. A practical exercise in reading RA radiographs by the Larsen and Sharp methods. *J Rheumatol* 1999;26:746-8.
 11. Sharp JT, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, Genant HK, et al. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrist of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:16-24.
 12. Fries JF, Bloch DA, Sharp JT, McShane DJ, Spitz P, Bluhm GB, et al. Assessment of radiological progression in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1986;29:1-9.
 13. Edmonds J, Saudan A, Lassere M, Scott D. Introduction to reading radiographs by the Scott modification of the Larsen method. *J Rheumatol* 1999;26:740-2.
 14. Van der Heijde D, Boers M, Lassere M. Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:726-30.
 15. Wolfe F, Van der Heijde DMFM, Larsen A. Assessing radiographic status of rheumatoid arthritis: introduction of a short erosion scale. *J Rheumatol* 2000;27:2090-9.