



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

UO Reumatologia e Malattie Autoinfiammatorie

IRCCS Istituto Giannina Gaslini

**“Sviluppo e validazione di criteri per la definizione dello stato di attività
di malattia nell’artrite idiopatica giovanile sistemica”**

Relatore

Chiar.mo Prof. Angelo Ravelli

Correlatore

Dott.ssa Silvia Rosina

Candidata

Dott.ssa Letizia Tarantola

anno accademico 2022/2023

INDICE

CAPITOLO 1	4
INTRODUZIONE	4
1.1 L'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (sAIG).	4
1.2 Il systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score (sJADAS).....	5
CAPITOLO 2	7
PAZIENTI E METODI	7
2.1 Sviluppo dei cutoff dell'sJADAS.....	7
2.2 Raccolta dei dati.	7
2.3 Valutazioni cliniche.....	9
2.4 Definizione degli stati di attività di malattia.....	9
2.5 Popolazione di pazienti usata per lo sviluppo e per la validazione dei cutoff dell'sJADAS.....	10
2.6 Selezione dei valori di cutoff.....	11
2.7 Procedure di validazione.....	11
2.8 Metodi statistici.....	12
CAPITOLO 3	15
RISULTATI	15
3.1 Descrizione dei pazienti in studio.....	15
3.2 Identificazione del "Development sample" e del "Validation sample" per la determinazione dei cut-off dell'sJADAS per la definizione dei differenti stati di attività di malattia	23

3.3 Confronto tra “Development sample” e “Validation sample”	24
3.4 Sviluppo dei cutoff dell’sJADAS nel “Development sample”	27
3.5 Conferma della discriminant ability dell’sJADAS nel “Validation sample”	41
3.6 Valutazione della discriminant ability dei cutoff dell’sJADAS prescelti nel “Validation sample”	51
CAPITOLO 4	61
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	61
BIBLIOGRAFIA.....	64
APPENDICE.....	68
Appendice I JAMAR.....	68
Appendice II: modulo per la raccolta dei dati dello studio.....	72
RINGRAZIAMENTI.....	78

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 L'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica

L'Artrite Idiopatica Giovanile sistemica (sAIG) rappresenta un'importante percentuale (5-15%) di tutte le diagnosi di artrite cronica in ambito pediatrico in Europa e Nord America, fino a rappresentare quasi il 50% dei casi in alcune aree geografiche, in particolare India, Thailandia e Giappone [1,2].

A differenza delle altre forme di artrite idiopatica giovanile (AIG), essa si caratterizza per la presenza di manifestazioni anche sistemiche, come febbre giornaliera della durata di almeno due settimane, rash eritematoso evanescente, epatomegalia o splenomegalia, adenopatia generalizzata, sierosite [3,4].

In alcuni casi l'artrite può non manifestarsi all'esordio ma successivamente, durante il corso della malattia, anche mesi o anni dopo la comparsa dei sintomi sistemici.

Per quanto concerne gli aspetti di laboratorio, si riscontrano leucocitosi, anemia (che solitamente è microcitica ipocromica), trombocitosi, un aumento degli indici di flogosi (VES, velocità di eritrosedimentazione, e PCR, proteina C reattiva), un incremento delle immunoglobuline e una riduzione dell'albuminemia.

I pazienti affetti da sAIG sono maggiormente a rischio di sviluppare la cosiddetta Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS), una severa complicanza che può essere rischiosa per la vita [5].

Ad oggi l'sAIG e la malattia di Still sono considerate espressione della stessa entità clinica, che si manifesta a età differenti [6-8].

In questi pazienti è di fondamentale importanza valutare con criteri standardizzati ed in modo regolare il livello di attività di malattia nel corso del tempo, allo scopo di monitorarne il decorso nonché misurare la risposta ai trattamenti eseguiti [9]. I criteri di Wallace per definire la malattia clinicamente inattiva [10,11] ed i criteri di Magni-Manzoni per l'attività minima di malattia [12], per quanto utilizzabili anche nella sAIG, non consentono di stimare in modo quantitativo l'attività di

malattia di un determinato paziente in un determinato momento. Per ovviare a tale necessità, negli ultimi anni in ambito reumatologico pediatrico sono stati proposti e validati differenti indici compositi di attività di malattia. Per quanto concerne l'AIG, lo strumento più utilizzato e popolare per misurare l'attività di malattia è il cosiddetto Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) [13-15].

1.2 Il systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score (sJADAS)

Per quanto il JADAS sia stato adottato anche in studi comprendenti pazienti affetti da sAIG [16], questo strumento nasce dalla validazione su pazienti con oligoartrite o poliartrite (compresi pazienti affetti da sAIG, ma senza manifestazioni sistemiche) [13]. Più di recente, pertanto, è stato sviluppato e validato uno score composito di attività di malattia specificamente dedicato alla sAIG, chiamato "JADAS sistemico" (systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score, o sJADAS). [17]

Accanto ai quattro componenti classici del JADAS [13-15], l'sJADAS comprende un ulteriore quinto elemento volto a quantificare l'impatto delle manifestazioni extra-articolari di malattia, chiamato "modified Systemic Manifestation Score" (mSMS) [18]. L'mSMS è a sua volta composto dalle seguenti 7 componenti cliniche e/o di laboratorio:

1) febbre (punteggio max 4 punti), da conteggiare come segue:

- se 37.5–38°C: 1 punto
- se 38–39°C: 2 punti
- se 39–40°C: 3 punti
- se > 40°C: 4 punti

2) rash (1 punto)

3) linfadenopatia generalizzata (1 punto)

4) epatomegalia e/o splenomegalia (1 punto)

5) sierosite (1 punto)

6) anemia (emoglobina < 9 g/dl) (1 punto)

7) piastrine > 600 × 10⁹/l o ferritina > 500 ng/ml (1 punto)

Il punteggio dell'mSMS è quindi compreso tra 0 e 10, dove 0 corrisponde all'assenza di manifestazioni sistemiche, e 10 esprime la massima attività di malattia sistemica.

Nella costruzione dello strumento si è scelto di dare maggiore peso alla febbre, essendo questo non soltanto il parametro che incide maggiormente sulla qualità di vita del paziente, ma anche sulla scelta terapeutica del medico. La febbre viene definita in base alla temperatura più alta rilevata da parte dei genitori nelle 24 ore antecedenti la visita, in modo tale che essa rifletta più fedelmente le altre manifestazioni sistemiche presenti al momento della visita, specialmente il rash.

Il JADAS sistemico consta quindi dei seguenti 5 elementi:

- 1) valutazione globale da parte del medico dell'attività complessiva di malattia, misurata su una scala analogica visiva di 10 cm (VAS) (0 = nessuna attività; 10 = massima attività);
- 2) valutazione globale da parte del paziente o del genitore sul benessere del paziente, misurata su una VAS di 10 cm (0 = molto bene; 10 = molto male);
- 3) conta delle articolazioni attive calcolata su 10, 27 o 71 articolazioni, a seconda della versione (sJADAS10, sJADAS27 e sJADAS71, rispettivamente);
- 4) livello di VES o PCR, normalizzate su una scala da 0-10, come descritto altrove [13,19];
- 5) mSMS, calcolato come somma dei suoi 7 componenti.

Il range teorico del JADAS sistemico, che deriva dalla semplice somma aritmetica dei suoi 5 componenti, va quindi da 0 a 67, da 0 a 111 e da 0 a 50 a seconda del numero di articolazioni considerato (sJADAS27, sJADAS71 e sJADAS10, rispettivamente).

Per poter interpretare i punteggi del JADAS sistemico è necessario avere a disposizione dei criteri che identifichino i differenti stati di attività di malattia, ovvero "malattia inattiva", "bassa attività di malattia", "moderata attività di malattia", "elevata attività di malattia". Questi criteri possono aiutare il clinico nel monitorare il decorso di malattia e nel definire obiettivi terapeutici precisi.

Scopo di questo studio è proprio quello di sviluppare i valori di cutoff dell'sJADAS10 corrispondenti agli stati di "malattia inattiva" (Inactive Disease, ID), "bassa attività di malattia" (Low Disease Activity, LDA), "moderata attività di malattia" (Moderate Disease Activity, MDA) ed "elevata attività di malattia" (High Disease Activity, HDA), nonché di fornire una validazione preliminare di tali criteri.

CAPITOLO 2

PAZIENTI E METODI

2.1 Sviluppo dei cutoff dell'sJADAS

Per aiutare il clinico nell'interpretazione dei punteggi dell'sJADAS10, sono necessari criteri (cioè valori limite, o cutoff) per identificare i principali stati di attività di malattia dei pazienti con sAIG, in particolare:

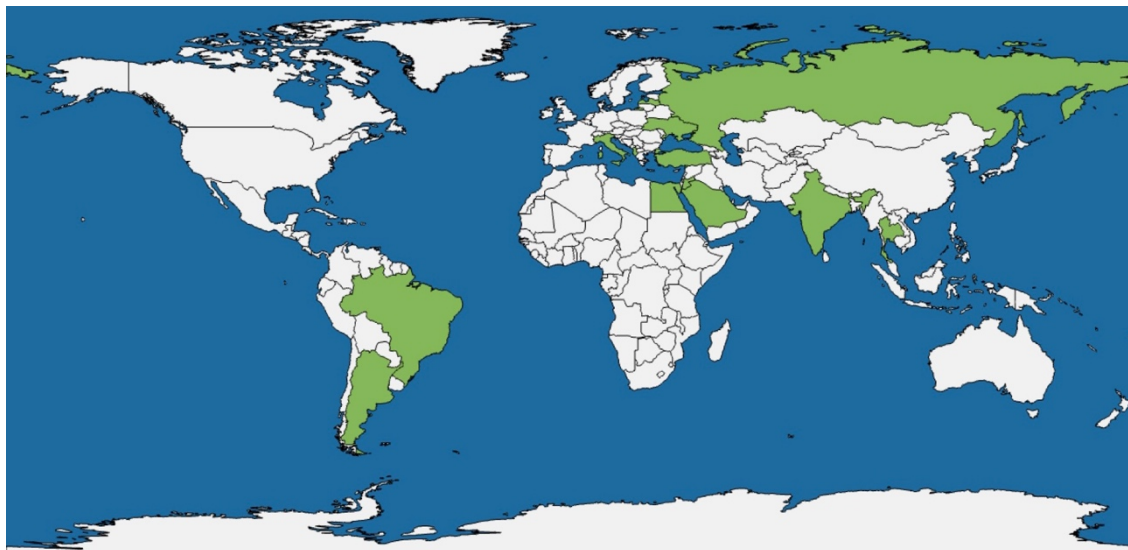
- “malattia inattiva” (o Inactive Disease, ID)
- “attività di malattia bassa” o “minima” (o Low Disease Activity, LDA)
- “attività di malattia moderata” (o Moderate Disease Activity, MDA)
- “attività di malattia elevata” (o High Disease Activity, HDA)

Come già detto, lo scopo del presente studio è quello di sviluppare e validare i valori di cutoff per l'sJADAS10 che corrispondono ai differenti stati di attività di malattia sopracitati. Questi criteri possono costituire un riferimento ed un valido aiuto per monitorare il decorso di malattia nel tempo in un singolo paziente, oppure per confrontare lo stato della malattia tra singoli o gruppi di pazienti. Inoltre, essi possono essere usati come criteri per l'arruolamento di pazienti in studi clinici, nonché rappresentare un supporto per il cambiamento di terapie e per la definizione degli obiettivi terapeutici nell'ambito della strategia del treat-to-target.

2.2 Raccolta dei dati

Il presente studio multicentrico internazionale, trasversale e prospettico, ha portato all'arruolamento di 378 pazienti, per un totale di 400 visite. I pazienti sono stati arruolati tra febbraio 2022 e gennaio 2023 presso 29 centri di reumatologia pediatrica appartenenti alla rete PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation), localizzati in 11 paesi (Argentina, Brasile, Egitto, India, Italia, Giordania, Lettonia, Russia, Arabia Saudita, Thailandia, Turchia).

Figura 1. Paesi in cui sono stati arruolati i pazienti dello studio.



Ai centri partecipanti è stato chiesto di arruolare tutti i pazienti valutati dopo l'inizio dello studio ed affetti da sAIG "definita" (ovvero che soddisfassero i criteri ILAR per l'sAIG) [20] oppure da sAIG "probabile"/"possibile" (ovvero affetti da una malattia febbrile che si presentava con le classiche caratteristiche extra-articolari dell'sAIG, tuttavia in assenza di artrite conclamata). I pazienti con sAIG "probabile"/"possibile" sono quelli che soddisferebbero i nuovi criteri proposti per l'sAIG [21]. Ciascun paziente poteva essere arruolato in uno qualsiasi dei quattro stati di attività di malattia (ID, LDA, MDA e HDA). Tuttavia, un singolo paziente poteva contribuire allo studio con un massimo di quattro visite, una per ogni stato di attività di malattia (ovvero: ID, LDA, MDA o HDA). Ciò significa che, ai fini del presente studio, lo stesso paziente non poteva essere valutato più di una volta nello stesso stato di attività di malattia. Costituivano criteri di esclusione dallo studio la presenza di malattie autoinfiammatorie, altre malattie reumatiche febbrili (ad esempio la malattia di Kawasaki) e disturbi febbrili simili all'sAIG, ma con eziologia nota.

Il protocollo di studio è stato approvato dai comitati etici dei centri partecipanti ed un consenso informato scritto è stato raccolto per ogni paziente che ha preso parte allo studio.

2.3 Valutazioni cliniche

Ad ogni visita dello studio, al medico venivano richieste le seguenti valutazioni:

1. Registrazione dei dati demografici
2. Giudizio soggettivo da parte del medico circa lo stato di attività di malattia del paziente (ID, LDA, MDA o HDA - cfr. la spiegazione sottostante)
3. Valutazione globale da parte del medico circa l'attività complessiva di malattia, espressa mediante una VAS a 21 pallini [22]
4. Valutazione da parte del medico circa l'attività sistemica di malattia, espressa mediante una VAS a 21 pallini [22]
5. Registrazione delle manifestazioni sistemiche incluse nell'mSMS
6. Conteggio articolare standardizzato
7. Registrazione dei valori di laboratorio
8. Registrazione degli interventi terapeutici prescritti al momento della visita
9. Inoltre, prima della visita del medico, doveva essere richiesto ad un genitore o al tutore del paziente di compilare la versione in lingua nazionale del questionario multidimensionale per l'AIG chiamato JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report – Appendice I) [23].

Tutte le informazioni relative ai punti da 1 a 9 dovevano essere raccolte in occasione di ogni visita in cui il paziente si trovava in uno dei quattro stati di attività di malattia. I dati sono stati registrati in un modulo standardizzato ad-hoc (Appendice II) e successivamente inseriti in un file excel presso il centro di coordinamento (l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova, Italia).

2.4 Definizione degli stati di attività di malattia

Per quanto concerne il giudizio soggettivo da parte del medico circa lo stato di attività di malattia del paziente (punto 2 delle valutazioni cliniche richieste al medico), ad ogni visita il paziente doveva essere categorizzato soggettivamente da parte del medico in uno dei seguenti stati di attività di malattia: “malattia inattiva” (ID), “attività di malattia bassa” o “minima” (LDA), “attività di malattia moderata” (MDA) o “attività di malattia elevata” (HDA). Il giudizio doveva essere espresso sulla base dell'opinione ed esperienza personale. Tuttavia, per fornire al medico un riferimento che potesse

aiutare ad orientarsi nel giudizio, venivano fornite le seguenti definizioni dei differenti stati di attività di malattia (Appendice II):

- Lo stato di “malattia inattiva” (ID) viene definito come l'assenza di febbre e di qualsiasi altra manifestazione sistemica o articolare attribuibile all'sAIG. Se il paziente fosse ancora in terapia farmacologica, si potrebbe considerare di interrompere tutte le terapie in atto.
- Lo stato di “attività di malattia bassa” o “minima” (LDA) è definito come l'assenza di febbre e delle altre caratteristiche sistemiche maggiori. Possono essere presenti soltanto lievi manifestazioni sistemiche (ad esempio una lieve eruzione cutanea, oppure un'epatosplenomegalia residua) e/o una conta articolare attiva ≤ 1 . Il paziente in tale stato di attività di malattia può essere in terapia con glucocorticoidi solo a basso dosaggio (ovvero $\leq 0,1$ mg/kg/die), risultando inoltre possibile un'ulteriore riduzione della dose. Se il paziente sta assumendo solo farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, o DMARDs) o farmaci biologici, potrebbe essere possibile scalare gradualmente tali trattamenti.
- Lo stato di “attività di malattia moderata” (MDA) è definito come lo stato di attività di malattia intermedio tra LDA e HDA. Il livello di attività di malattia in questi pazienti è tale da non consentire alcuna riduzione della terapia in corso, o può essere tale da richiedere un cambiamento o un'intensificazione dei trattamenti in atto.
- Lo stato di “attività di malattia elevata” (HDA) è attribuito a un paziente con febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e/o qualsiasi altra manifestazione sistemica o articolare maggiore (ad esempio: eruzione cutanea intensa, sierosite grave, poliartrite attiva) in cui è assolutamente necessario l'inizio di una terapia aggressiva o l'intensificazione del trattamento in corso. Tipicamente, un paziente con un grado elevato di attività di malattia è all'esordio di malattia o ha una riacutizzazione della stessa.

2.5 Popolazione di pazienti usata per lo sviluppo e per la validazione dei cutoff dell'sJADAS

Le 400 visite totali raccolte ai fini dello studio sono state suddivise in modo casuale in due campioni: un campione per lo sviluppo (o “Development sample”), comprendente 240 visite (corrispondenti al 60% delle visite raccolte), ed un campione per la validazione (o “Validation sample”), comprendente 160 visite (corrispondenti al restante 40% delle visite raccolte).

2.6 Selezione dei valori di cutoff

I valori di cutoff ottimali sono stati determinati su un campione di pazienti, che da qui in poi definiremo come “Development sample”, in relazione al giudizio soggettivo del medico in merito allo stato di attività di malattia, che è stato usato come criterio esterno (o Gold Standard). Le 6 metodiche che sono state utilizzate per l’identificazione di tali cutoff comprendono:

1. *Mapping* [24];
2. Calcolo dei percentili della distribuzione cumulativa dei punteggi (10° e 25° percentile per ID, 30° e 40° percentile per LDA, 75° e 90° percentile per HDA);
3. *Youden index*;
4. Metodo della “*Ninety percent fixed specificity*”;
5. *Agreement* (misurato con l’indicatore k di Cohen) [25];
6. Analisi della curva ROC [26].

Il cutoff per lo stato di “attività di malattia moderata” (MDA) non è stato calcolato direttamente mediante metodi statistici, bensì è stato derivato dalla differenza tra i cutoff dell’LDA e dell’HDA. La scelta finale dei cutoff dell’sJADAS10 è stata fatta alla luce di motivazioni cliniche e statistiche: in particolare, per l’Inactive Disease (ID) e la Low Disease Activity (LDA) è stato selezionato il cutoff corrispondente alla specificità di almeno il 90% con almeno l’85% di sensibilità, mentre per quanto riguarda la High Disease Activity (HDA) è stato scelto il valore ottenuto dall’analisi della curva ROC, corrispondente al più alto valore di sensibilità, con almeno un 85% di specificità.

2.7 Procedure di validazione

La validazione dei cutoff dell’sJADAS10 è stata condotta sul campione di pazienti residuo, da qui in poi definito “Validation sample”, valutandone la discriminant ability (o capacità discriminante), ovvero la capacità dei cutoff di discriminare tra:

- 1) i differenti stati di attività di malattia giudicati soggettivamente dal genitore, in termini di: remissione di malattia, attività persistente o ripresa di malattia (‘remission’, ‘persistent activity’ e ‘relapse’);
- 2) la soddisfazione/insoddisfazione del genitore per l’esito di malattia del paziente (Parent Acceptable Symptom State, PASS) [27];

- 3) differenti livelli di dolore del paziente, giudicati dal genitore mediante una VAS a 21 pallini, dove 0 = nessun dolore e 10 = dolore molto severo [22];
- 4) la presenza/assenza di compromissione funzionale, espressa mediante il Juvenile Arthritis Functional Ability Scale (JAFS, punteggio da 0-45, dove 0 = nessuna compromissione funzionale e 45 = massima compromissione funzionale) [28];
- 5) la presenza/assenza di rigidità mattutina (classificata come: assente, 0-30 minuti, 30-60 minuti, >1 ora di durata);
- 6) la presenza/assenza di una normale qualità di vita, valutata mediante la Pediatric Rheumatology Quality of Life Scale (PRQL, punteggio da 0-30), a sua volta composta da una componente relativa alla salute fisica (Physical Health o PhH, con punteggio da 0-15, dove 0 = normale salute fisica e 15 = peggiore salute fisica) e da una componente relativa alla salute psicosociale (Psychosocial Health o PsH, con punteggio da 0-15, dove 0 = normale salute psicosociale e 15 = peggiore salute psicosociale) [28].

Si segnala che l'insieme di queste valutazioni, effettuate dai genitori dei pazienti, veniva raccolto mediante la compilazione del già menzionato questionario multidimensionale chiamato JAMAR (Appendice I).

2.8 Metodi statistici

Innanzitutto, sono state effettuate le analisi statistiche descrittive: le variabili categoriche (es.: genere, diagnosi, ecc.) sono state riportate in termini di frequenze assolute e percentuali, mentre le variabili quantitative (es.: età all'esordio, punteggio della scala sJADAS, ecc.) sono state riportate in termini di mediana e primo e terzo quartile (1° - 3° q), dato che le distribuzioni non erano normali ma asimmetriche ("skewed").

L'associazione tra diverse variabili categoriche è stata valutata mediante test Chi quadrato oppure mediante il test Esatto di Fisher in caso di frequenze attese < 5.

La relazione tra le variabili quantitative in gruppi di pazienti, quando le modalità erano 2 (es.: Età all'esordio nel "Development" rispetto al "Validation" sample) è stata valutata mediante il test non parametrico U di Mann-Whitney (dato che le variabili non erano distribuite in modo normale).

L'analisi della normalità delle distribuzioni è stata valutata mediante il test di Shapiro-Wilk.

La relazione tra le variabili quantitative in gruppi di pazienti, quando le modalità erano > 2, (es.: Durata di malattia nelle 4 forme di attività di malattia - "Disease Activity" - è stata valutata mediante il test non parametrico di Kruskal-Wallis (che rappresenta una Analisi della Varianza non parametrica).

Come già descritto, per quanto riguarda la ricerca del Cutoff migliore del punteggio sJADAS sono stati utilizzati 6 metodi:

1. *Mapping* [24];
 2. Calcolo dei percentili della distribuzione cumulativa dei punteggi (25° percentile per ID, 40° percentile per LDA, e 75° HDA);
 3. *Youden index*;
 4. Metodo della "*Ninety percent fixed specificity*";
 5. *Agreement* [25];
 6. Analisi della curva ROC [26].
1. *Mapping*. Per quanto riguarda il metodo del "mapping", la suddivisione nei vari stati di malattia è stata attuata in questo modo: per il passaggio dalla "ID" alla "Low DA" è stato considerato come valore di cutoff il 75° percentile dell'sJADAS osservato in quel sotto-insieme di pazienti che erano stati definiti dal medico come inattivi (ID); per il passaggio dalla "Low DA" alla "Moderate DA" è stato considerato come valore di cutoff il 75° percentile dell'sJADAS osservato in quel sotto-insieme di pazienti che erano stati definiti dal medico come inattivi (ID) o a bassa attività di malattia (Low DA); per quanto riguarda il passaggio dalla "Moderate DA" alla "High DA" è stato considerato come valore di cutoff il 25° percentile dell'sJADAS osservato in quel sotto-insieme di pazienti che erano stati definiti dal medico come ad elevata attività di malattia ("High DA") [24].
 2. *Metodo dei percentili*. Per quanto riguarda questo metodo, per la scelta dei cutoff sono stati calcolati i valori dei seguenti percentili (10°, 25°, 40°, 75° e il 90°) sull'intera distribuzione dei valori. Sono stati quindi considerati inattivi i pazienti con un valore di sJADAS ≤ 25° percentile, a bassa attività di malattia ("Low DA") i pazienti con un valore di sJADAS ≤ 40° percentile e ad alta attività di malattia ("High DA") i pazienti con un valore di sJADAS > 75° percentile. Questo metodo ha il vantaggio di essere totalmente indipendente dal giudizio del medico.

3. *Youden index*. Questo indicatore è una approssimazione dell'area della curva ROC e viene calcolato secondo la formula seguente: sensibilità+specificità-1. Nel nostro caso, data la elevata numerosità del campione, esso fornisce risultati identici a quelli ottenuti con il metodo della curva ROC.
4. *Ninety percent fixed specificity*. Questo metodo identifica come cutoff quello sulla curva ROC che fissa la specificità al 90%.
5. *Agreement*. Questo metodo si basa sul calcolo dell'indicatore κ di Cohen [25] che viene calcolato secondo la formula seguente:

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

Questa formula consente di depurare l'accordo osservato (p_o) dall'accordo atteso ("chance corrected") per il caso (p_e).

6. *Analisi della curva ROC*. Questo metodo è quello che identifica il cutoff come il punto in cui passa la tangente alla curva ROC in cui sull'asse delle ascisse sono indicati tutti i possibili valori dei falsi positivi ("1 - specificità") e sull'asse delle ordinate sono indicati tutti i possibili valori della sensibilità [26].

Per ogni cutoff identificato con i vari metodi, è stato quindi calcolato il valore della sensibilità e specificità relativa.

La sensibilità rappresenta il numero di veri positivi sul totale di positivi identificati dal Gold Standard. Come già detto, come Gold Standard è stato utilizzato il giudizio del medico sulla attività di malattia. Tutti i test statistici erano a 2 code; un valore di $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Per la gestione e per l'analisi dei dati sono stati utilizzati i seguenti software: a) il software Microsoft Excel per la gestione dei dati; b) il software "Statistica" (versione 9.1, Stat Soft Corporation, Tulsa, OK, USA) per l'analisi della "Discriminant Ability"; c) il software "Stata" (versione 17, Stata Corporation, College Station, TX, USA) per tutte le altre analisi inferenziali (test di Shapiro-Wilk, test chi-quadrato ed Esatto di Fisher, test U di Mann-Whitney, e Test di Kruskal-Wallis); d) il Software MedCalc per l'analisi delle Curve ROC; e) il Software "R" per l'estrazione del campione casuale del 60% dei pazienti (N=240) che sono entrati nella composizione del "Development sample".

CAPITOLO 3

RISULTATI

3.1 Descrizione dei pazienti in studio

Trecento-settantotto pazienti sono stati inclusi nello studio, per un totale di 400 visite.

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche di questi pazienti sono presentate in **tabella I**. Nella stessa tabella vengono riportate anche le caratteristiche delle singole visite.

In **tabella II** vengono presentate le caratteristiche sistemiche e le statistiche descrittive dei parametri di laboratorio osservati.

Nelle **tabelle III e IV** vengono presentate alcune caratteristiche cliniche dei pazienti, suddivisi nelle 4 categorie di attività di malattia in accordo con il giudizio del medico curante.

Nelle **tabelle V, VI e VII** vengono invece forniti rispettivamente i dati relativi all'esame articolare, ai sintomi sistemici e ai parametri di laboratorio dei pazienti, sempre suddivisi nelle 4 categorie di attività di malattia.

Come si osserva nelle **tabelle IV, V, VI, e VII**, i valori osservati delle variabili cliniche, articolari, dei sintomi sistemici e dei parametri di laboratorio sono tutti significativamente diversi nei 4 gruppi di attività di malattia, con un andamento progressivamente crescente passando dalla ID o LDA alla HDA.

Table I. Description of the study patients [N. of patients = 378, N. of visits: 400].

	All Patients [N=378]	All visits [N=400]
Sex: Male	171 (45.2 %)	
Female	207 (54.8 %)	
Age at onset (years), <i>median (1st – 3rd q)</i>	4.5 (2.3 – 7.9)	
Age at visit (years), <i>median (1st – 3rd q)</i>		9.7 (5.6 – 13.4) [n=398]
Disease duration (years), <i>median (1st – 3rd q)</i>		3.0 (0.6 – 6.8) [n=396]
Diagnosis: definite	367 (97.3 %)	389 (97.5 %)
probable	10 (2.7 %)	10 (2.5 %)
DAS assessment: Inactive disease	143 (37.8 %)	150 (37.5 %)
Minimal Disease Activity	72 (19.0 %)	75 (18.8 %)
Moderate Disease Activity	78 (20.6 %)	87 (21.8 %)
High Disease Activity	85 (22.5 %)	88 (22.0 %)
Physician VAS overall, <i>median (1st – 3rd q)</i>	2 (0 – 7) [n=376]	2 (0 – 7) [n=398]
Physician VAS systemic, <i>median (1st – 3rd q)</i>	0 (0 – 6.1) [n=376]	0.5 (0 – 6) [n=398]
Fever: yes	116 (30.7 %)	121 (30.3 %)
no	262 (69.3 %)	279 (69.8 %)
Temperature: normal	262/365 (71.8 %)	279 (69.9 %)
> 37.5 – 38	13/365 (3.6 %)	14 (3.5 %)
> 38 – 39	56/365 (15.3 %)	58 (14.5 %)
> 39 – 40	34/365 (9.3 %)	35 (8.8 %)
> 40	12/365 (3.3 %)	13 (3.3 %)

Table II. Percentage of systemic symptoms [N. of patients = 378, N. of visits: 400].

	All Patients [N=378] N. (%)	All visits [N=400] N. (%)
Fever: yes	116 (30.7 %)	121 (30.3 %)
no	262 (69.3 %)	279 (69.8 %)
Temperature: normal	262/365 (71.8 %)	279/399 (69.9 %)
> 37.5 – 38	13/365 (3.6 %)	14/399 (3.5 %)
> 38 – 39	56/365 (15.3 %)	58/399 (14.5 %)
> 39 – 40	34/365 (9.3 %)	35/399 (8.8 %)
> 40	12/365 (3.3 %)	13/399 (3.3 %)
Rash	68 (18 %)	73 (18.3 %)
Hepatomegaly	37 (9.8 %)	39 (9.8 %)
Splenomegaly	30 (8 %) [n=376]	31 (7.8 %) [n=398]
Lymphadenopathy	35 (9.3 %)	37 (9.3 %)
Serositis	15 (4 %) [n=376]	16 (4 %) [n=398]
	Median (1 st – 3 rd quartile)	Median (1 st – 3 rd quartile)
HB (g/dL)	11.8 (10.5 – 12.9)	11.8 (10.5 – 12.9)
WBC (/mm ³)	8.3 (6.2 – 11.8)	8.4 (6.3 – 12)
Neutrophil (/mm ³)	4.4 (2.7 – 7.6)	4.4 (2.7 – 7.7)
Platelets (/mm ³)	324 (263.8 – 432.3)	330 (265 – 436.3)
Ferritin (ng/mL)	107.7 (34.2 – 397)	104 (34 – 367)
ESR (mm/h)	19 (6 – 53)	19 (6 – 51.5)
CRP (mg/dL)	0.6 (0.1 – 5)	0.5 (0.1 – 5)
Fibrinogen (mg/dL)	317 (239.5 – 445.7)	314.5 (237.5 – 448)

Table III. Socio-demographic and clinical variables divided into the four Disease Activity assessment state categories as defined by the physician [N. of visits: 400].

	ID [N=150]	LDA [N=75]	MDA [N=85]	HAD [N=88]	P
	N. (%)	N. (%)	N. (%)	N. (%)	
Sex: Male	75 (50.3 %)	29 (38.7 %)	39 (44.8 %)	37 (42 %)	0.36 ^s
Female	74 (49.7 %)	46 (61.3 %)	48 (55.2 %)	51 (58 %)	
Temperature: ≤ 37.5	150 (100 %)	75 (100 %)	48 (55.8 %)	6 (6.8 %)	< 0.0001
> 37.5 – 38	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (7 %)	8 (9.1 %)	
> 38 – 39	0 (0 %)	0 (0 %)	21 (24.4 %)	37 (42 %)	
> 39 – 40	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (9.3 %)	27 (30.7 %)	
> 40	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (3.5 %)	10 (11.4 %)	

^sP value refers to the chi-square test. ID: Inactive Disease Activity; LDA: Low Disease Activity; MDA: Moderate Disease Activity; HAD: High Disease Activity.

Table IV. Clinical variables divided into the four Disease Activity (DA) assessment state categories [N. of visits: 400].

	IDA [N=150] <i>Median (1st – 3rd q)</i>	LDA [N=75] <i>Median (1st – 3rd q)</i>	MDA [N=85] <i>Median (1st – 3rd q)</i>	HAD [N=88] <i>Median (1st – 3rd q)</i>	p ^{§§}
Age at onset (years)	5.2 (2.7 – 8.8)	4.2 (2.1 – 7.9)	4.8 (2.6 – 7.6)	3.9 (2.1 – 7.8)	0.15
Age at visit (years)	10.3 (6.7 – 14.3)	9.5 (5.4 – 13.3)	10.1 (4.9 – 13.1)	7.9 (4.4 – 12)	0.015
Disease duration (years)	3.5 (1.3 – 7.1)	3.4 (1 – 7)	3.3 (0.3 – 8)	0.6 (0.2 – 4.4)	0.0002
Physician VAS overall	0 (0 – 0)	1.5 (1 – 2.5) [n=73]	6 (4 – 7)	8.5 (7.9 – 9)	0.0001
Physician VAS systemic	0 (0 – 0)	0 (0 – 1) [n=73]	3.5 (0.8 – 6.5)	8 (7 – 9)	0.0001

^{§§}P value refers to the Kruskal-Wallis test. IDA: Inactive Disease Activity; LDA: Low Disease Activity; MDA: Moderate Disease Activity; HAD: High Disease Activity.

Table V. Articular involvement divided into the four Disease Activity (DA) assessment state categories [N. of visits: 400].

	ID [N=150]	LDA [N=75]	MDA [N=85]	HAD [N=88]	P
N. of joint with swelling	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	2 (0 – 4)	4 (1.5 – 10)	0.0001
N. of joint with pain	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	3 (0 – 6)	5.5 (2 – 12.5)	0.0001
N. of joint with Limited Range of Motion (LOM)	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	2 (1 – 6)	4 (2 – 10)	0.0001
N. of joint with pain or LOM	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	2 (0 – 5)	4 (1 – 10)	0.0001
N. of Active Joints	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	3 (1 – 6)	5 (2 – 11.5)	0.0001

P value refers to the Kruskal-Wallis test. ID: Inactive Disease Activity; LDA: Low Disease Activity; MDA: Moderate Disease Activity; HAD: High Disease Activity.

Table VI. Systemic symptoms divided into the four Disease Activity (DA) assessment state categories [N. of visits: 400].

	ID	LDA	MDA	HAD	P
	[N=150]	[N=75]	[N=87]	[N=88]	
Rash: yes	0 (0 %)	5 (6.7 %)	21 (24.1 %)	47 (53.4 %)	< 0.0001 [§]
Hepatomegaly	0 (0 %)	1 (1.3 %)	9 (10.3 %)	29 (33 %)	< 0.0001 [§]
Splenomegaly	0 (0 %)	2 (2.7 %)	9 (10.3 %)	20 (22.7 %)	< 0.0001 [§]
Lymphadenopathy	1 (0.7 %)	2 (2.7 %)	6 (6.9 %)	28 (31.8 %)	< 0.0001 [§]
Serositis	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (6.9 %)	10 (11.4 %)	< 0.0001 [#]
				[n=86]	

[§]P value refers to the chi-square test; [#] P value refers to the Fisher's Exact test. ID: Inactive Disease Activity; LDA: Low Disease Activity; MDA:

Moderate Disease Activity; HAD: High Disease Activity.

Table VII. Laboratory parameters divided into the four Disease Activity (DA) assessment state categories [N. of visits: 400].

	ID [N=150]	LDA [N=75]	MDA [N=87]	HAD [N=88]	P
HB (g/dL)	12.8 (12 – 13.7) [n=149]	12.1 (11.3 – 13.1)	11.1 (10.1 – 12)	10.2 (9 – 11.2)	0.0001 ^{§§}
WBC (/mm ³)	6.9 (5.4 – 8.4) [n=149]	8.4 (7 – 10.4)	9.8 (7 – 15)	12.8 (8.9 – 17.8)	0.0001 ^{§§}
Neutrophil (/mm ³)	3.1 (2.3 – 4.3) [n=149]	4.2 (3 – 7) [n=74]	5.9 (3.8 – 10.8) [n=81]	8.3 (5 – 13.3) [n=85]	0.0001 ^{§§}
Platelets (/mm ³)	283 (239 – 343) [n=149]	320 (265.5 – 404)	396.5 (288.3 – 538.5) [n=86]	426.5 (313 – 586.3)	0.0001 ^{§§}
Ferritin (ng/mL)	36.7 (22 – 68.4) [n=95]	53.1 (29.2 – 120.5) [n=48]	236 (80 – 520) [n=61]	494 (232.6 – 1875) [n=77]	0.0001 ^{§§}
ESR (mm/h)	7 (3 – 12) [n=145]	12 (4 – 21) [n=73]	40 (22 – 70) [n=85]	65 (42.5 – 92.8)	0.0001 ^{§§}
CRP (mg/dL)	0.1 (0.1 – 0.4) [n=129]	0.3 (0.1 – 0.6) [n=66]	2.5 (0.7 – 6) [n=73]	9.6 (3.3 – 16.6) [n=86]	0.0001 ^{§§}
Fibrinogeno (mg/dL)	256 (211 – 306.5) [n=71]	278.5 (228.5 – 382.1) [n=32]	378 (260.8 – 460.8) [n=38]	490 (364.5 – 591.5) [n=55]	0.0001 ^{§§}

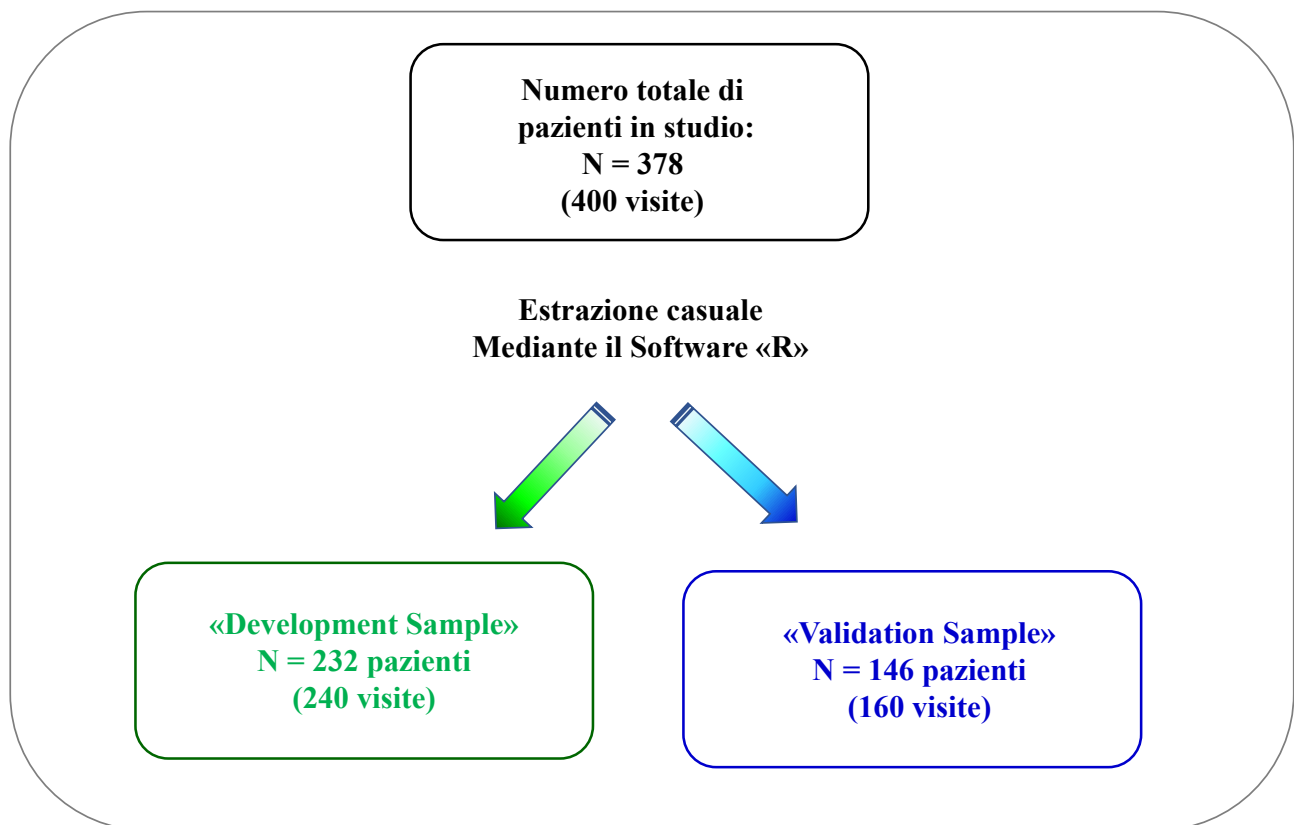
^{§§}P value refers to the Kruskal-Wallis test. ID: Inactive Disease Activity; LDA: Low Disease Activity; MDA: Moderate Disease Activity; HAD: High Disease Activity.

3.2 Identificazione del “Development sample” e del “Validation sample” per la determinazione dei cutoff dell’sJADAS per la definizione dei differenti stati di attività di malattia

Ai fini della determinazione dei cutoff dell’sJADAS per la definizione dei differenti stati di attività di malattia, il campione totale di pazienti è stato suddiviso in due parti non bilanciate (60% per il “Development sample” e 40% per il “Validation sample”), mediante un processo di estrazione casuale delle visite.

Per questo campionamento è stata utilizzata una routine del Software “R” che ha consentito la completa casualità del processo (**figura 2**).

Figura 2. Suddivisione del Campione in “Development sample” e “Validation sample”.



3.3 Confronto tra “Development sample” e “Validation sample”.

Ottenuti i due campioni, per prima cosa è stato effettuato un confronto delle caratteristiche sociodemografiche dei pazienti e delle variabili cliniche riscontrate alle singole visite per controllare che i 2 campioni fossero sovrapponibili. Questo confronto è mostrato nelle **tabelle VIII, IX e X**. Come si osserva nelle tabelle, i 2 campioni non differiscono significativamente e quindi sono adeguati e comparabili.

Table VIII. Comparison of patients’ characteristics between Development and Validation sample.

	Development sample [N=240]	Validation sample [N=160]	P
Sex ^{##} : Male [n=171]	112 (48.3 %)	59 (40.4 %)	0.14 [§]
Female [n=207]	120 (51.7 %)	87 (59.6 %)	
Diagnosis ^{##} : definite	225 (97.4 %)	142 (97.3 %)	1.00 [#]
probable	6 (2.6 %)	4 (2.7 %)	
DA assessment:			
Inactive disease	88 (36.7 %)	62 (38.8 %)	0.69 [§]
Minimal DA	43 (17.9 %)	32 (20 %)	
Moderate DA	57 (23.8 %)	30 (18.8 %)	
High DA	52 (21.7 %)	36 (22.5 %)	
	<i>Median (1st – 3rd q)</i>	<i>Median (1st – 3rd q)</i>	
Age at onset (years) ^{##}	4.4 (2.3 – 7.9)	4.6 (2.1 – 8)	0.63 ^{§§}
Age at visit (years)	10 (5.9 – 13.6)	9.5 (5.5 – 13.4)	0.42 ^{§§}
Disease duration (years)	3.3 (0.7 – 7)	2.2 (0.6 – 6.5)	0.34 ^{§§}
Physician VAS overall	2 (0 – 7)	1.5 (0 – 7)	0.37 ^{§§}
Physician VAS systemic	0.5 (0 – 6.5)	0 (0 – 6)	0.51 ^{§§}

[§]P: Chi-square test; [#] P: Fisher’s Exact test; ^{§§}P: Mann-Whitney U test; ^{##} Comparison of sex, diagnosis and onset age were performed on patients and not on visits.

Table IX. Comparison of patients' clinical characteristics between Development and Validation sample.

	Development sample [N=240]	Validation sample [N=160]	P
Fever: yes	163 (67.9 %)	116 (72.5 %)	0.33 [§]
no	77 (32.1 %)	44 (27.5 %)	
Temperature: ≤ 37.5	163 (67.9 %)	116 (73 %)	0.017 [§]
> 37.5 – 38	5 (2.1 %)	9 (5.7 %)	
> 38 – 39	41 (17.1 %)	17 (10.7 %)	
> 39 – 40	26 (10.8 %)	9 (5.7 %)	
> 40	5 (2.1 %)	8 (5 %)	
Rash: yes [n=73]	44 (18.3 %)	29 (18.1 %)	0.96
no [n=327]	196 (81.7 %)	131 (81.9 %)	
Hepatomegaly: yes [n=39]	24 (10 %)	15 (9.4 %)	0.84
no [n=361]	216 (90 %)	145 (90.6 %)	
Splenomegaly: yes [n=31]	22 (9.2 %)	9 (5.6 %)	0.19
no [n=367]	216 (90.8 %)	151 (94.4 %)	
Lymphadenopathy: yes [n=37]	21 (8.8 %)	16 (10 %)	0.67
no [n=363]	219 (91.3 %)	144 (90 %)	
Serositis: yes [n=16]	10 (4.2 %)	6 (3.8 %)	0.85
no [n=382]	230 (95.8 %)	152 (96.2 %)	

[§]P: Chi-square test; # P: Fisher's Exact test.

Table X. Comparison of laboratory parameters between Development and Validation sample.

	Development sample [N=240]	Validation sample [N=160]	P
	Median (1 st – 3 rd q)	Median (1 st – 3 rd q)	
HB (g/dL)	11.9 (10.4 – 13) [N=239]	11.8 (10.7 – 12.9)	0.96
WBC (n./mm ³)	8.3 (6 – 12.6) [N=239]	8.5 (6.5 – 11.6)	0.87
Neutrophil (n./mm ³)	4.1 (2.6 – 8) [N=232]	4.6 (3.1 – 7.6) [N=157]	0.22
Platelets (n./mm ³)	323.5 (265 – 441) [N=238]	333 (265.5 – 426.5)	0.87
Ferritin (ng/mL)	119 (35 – 430.9) [N=165]	81.6 (30 – 351) [N=116]	0.29
ESR (mm/h)	20 (7 – 53) [N=233]	14 (5 – 49) [N=158]	0.22
CRP (mg/dL)	0.6 (0.2 – 5.9) [N=207]	0.5 (0.1 – 4.8) [N=147]	0.11
Fibrinogeno (mg/dL)	329 (240 – 467) [N=115]	290 (232 – 439) [N=81]	0.29

P: Mann-Whitney U test.

3.4 Sviluppo dei cutoff dell'sJADAS nel "Development sample"

Il "Development sample", costituito da 232 pazienti per un totale di 240 visite, è stato utilizzato per lo sviluppo dei valori di cutoff in grado di discriminare tra i diversi stati di attività di malattia. Da un punto di vista descrittivo, in questo campione si osservava un valore mediano dell'sJADAS pari a 7,5, con un minimo di 0 e un massimo di 42, e con i seguenti quartili: 1,0 – 24,8.

Come già descritto più in dettaglio nel paragrafo 2.6 dei Metodi, sono state utilizzate 6 differenti procedure per l'identificazione di tali cutoff.

I risultati ottenuti mediante queste metodiche sono riportati nelle **tabelle XI/A, XI/B e XI/C**.

Nella **tabella XI/A** viene definito più dettagliatamente il percorso che è stato utilizzato per arrivare al valore del cutoff prescelto, mostrando tutti i vari cutoff ottenuti secondo i diversi metodi di calcolo.

Il metodo del "Mapping" e il metodo della specificità fissa al 90% sono stati applicati secondo la metodologia riportata nell'articolo di Trincianti et. al nel 2021 [24].

Table XI/A. sJADAS cutoff values for classification of patients into Disease Activity states according to physician [N=231].

sJADAS	Mapping (75th pct)	Youden Index	≅ 90 % fixed specificity	Agreement (Cohen's kappa)	25th pct	ROC Curve
ID[§] to Low DA	≤ 1.8 (75.3 / 92.5)	≤ 3 [n=91] (89.4 / 89.7)	≤ 2.9 [n=85] (85.9 / 91.8)	≤ 3 [n=91] (89.4 / 89.7)	≤ 1 [n=66] (67.1 / 93.8)	≤ 3 [n=91] (89.4 / 89.7)
Low to MDA	75th pct ≤ 3.5 (75.2 / 97.2)	Youden Index ≤ 12 [n=135] (98.4 / 88.7)	90 % fixed specificity ≤ 10 [n=128] (95.2 / 91.5)	Agreement ≤ 12 [n=135] (98.4 / 88.7)	40th pct ≤ 3.5 [n=97] (75.2 / 97.2)	ROC Curve ≤ 12 [n=135] (98.4 / 88.7)
MDA to High DA[§]	25th pct > 25.58 (75 / 92.7)	Youden Index > 20.6 [n=75] (94.2 / 85.5)	90 % fixed specificity > 24.3 [n=60] (82.7 / 90.5)	Agreement > 24.3 [n=60] (82.7 / 90.5)	75th pct ≥ 24.8 [n=58] (80.8 / 91.1)	ROC Curve > 20.6 [n=75] (94.2 / 85.5)

[§] Disease Activity (DA) state according to Physician's evaluation of DA. ID: Inactive Disease: n=85/231; 36.8%; MDA: Moderate Disease Activity High Disease Activity: n=52/231; 22.5%. pct: percentile. Values are the cutoffs obtained according to different methods (centiles / ROC curve); figures in parentheses represent sensitivity and specificity. Youden Index = *Sensitivity+Specificity-1*.

Table XI/B. sJADAS cutoff values obtained by the ROC curve method for classification of patients into Disease Activity states according to physician evaluation. [N=231].

sJADAS	ROC Curve	AUC (95 % CI)
ID[§] to Low DA	≤ 3 [n=91]	0.95
	(89.4 / 89.7)	0.92 – 0.98
Low to MDA	ROC Curve	AUC (95 % CI)
	≤ 12 [n=135]	0.98
	(98.4 / 88.7)	0.95 – 0.99
MDA to High DA[§]	ROC Curve	AUC (95 % CI)
	> 20.6 [n=75]	0.96
	(94.2 / 85.5)	0.92 – 0.98

[§]Disease Activity (DA) state according to Physician’s evaluation of DA. ID: Inactive Disease: n=85/231; 36.8%; MDA: Moderate Disease Activity; High Disease Activity: n=52/231. Values are the cutoffs obtained according to ROC curve method; figures in parentheses represent sensitivity and specificity. AUC (95 % CI): Area under “ROC” curve and 95% Confidence Interval.

Table XI/C. sJADAS cutoff values for classification of patients into Disease Activity states according to physician and according to Cohen’s Kappa agreement method - Details [N=231].

	Cutoff	Cohen’s Kappa (95% CI)
Inactive Disease	≤ 2.9	0.777 (0.648 - 0.906)
	≤ 3	0.780 (0.651 - 0.909)
	≤ 3.5	0.747 (0.619 - 0.875)
Low Disease Activity	≤ 8.3	0.852 (0.724 - 0.981)
	≤ 10	0.869 (0.74 - 0.998)
	≤ 10.7	0.851 (0.722 - 0.98)
	≤ 12	0.877 (0.749 – 1.00)
Moderate Disease Activity	> 8.3	0.852 (0.724 - 0.981)
	> 10	0.869 (0.74 - 0.998)
	> 12	0.877 (0.749 – 1.00)
High Disease Activity	> 20.6	0.689 (0.564 - 0.814)
	> 24.3	0.694 (0.566 - 0.822)
	> 25	0.686 (0.557 - 0.815)
	> 32	0.509 (0.393 - 0.626)

Nelle **figure 2/A, 2/B e 2/C**, vengono riportate le figure relative alle 3 curve ROC che sono state utilizzate per definire il valore dei differenti cutoff secondo questo metodo statistico. Nelle figure viene ulteriormente dettagliata l’informazione relativa all’area sottesa alla curva (AUC), i valori dell’Intervallo di Confidenza al 95% e i valori di sensibilità e specificità del cutoff ottenuto tramite questo metodo. Da sottolineare l’altissimo valore dell’AUC ottenuto in questo campione (tutti valori superiori o uguali al 95%).

Figure 2/A. ROC curve for the identification of the best cutoff value for defining Inactive Disease status - Gold standard: Physician's evaluation of Disease Activity. (Development sample n=231).

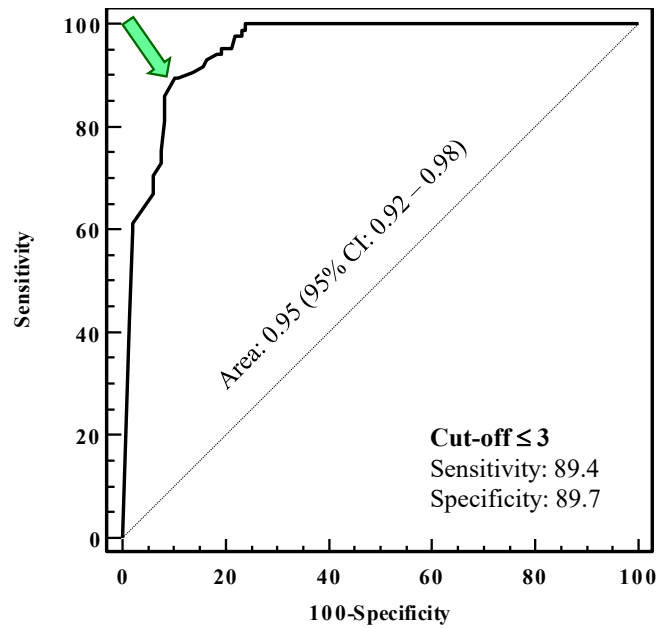


Figure 2/B. ROC curve for the identification of the best cutoff value for defining Low Disease Activity status - Gold standard: Physician's evaluation of Disease Activity. (Development sample n=231).

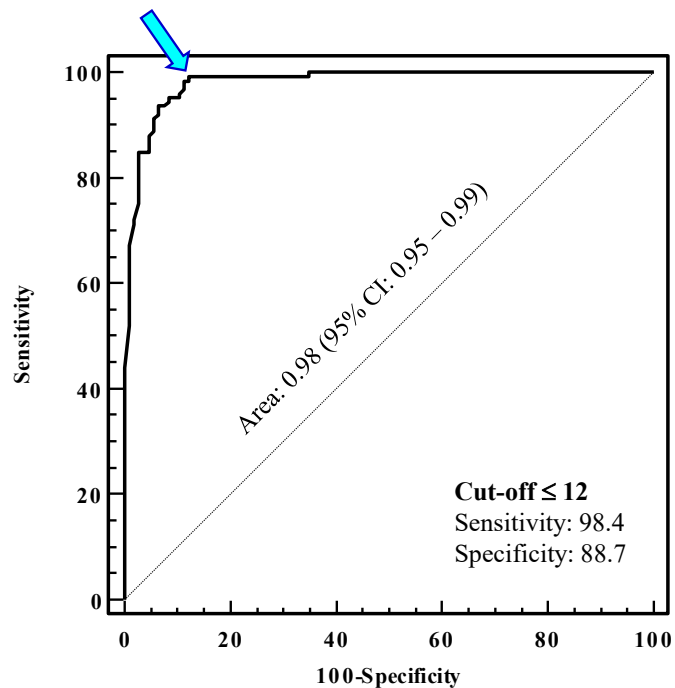
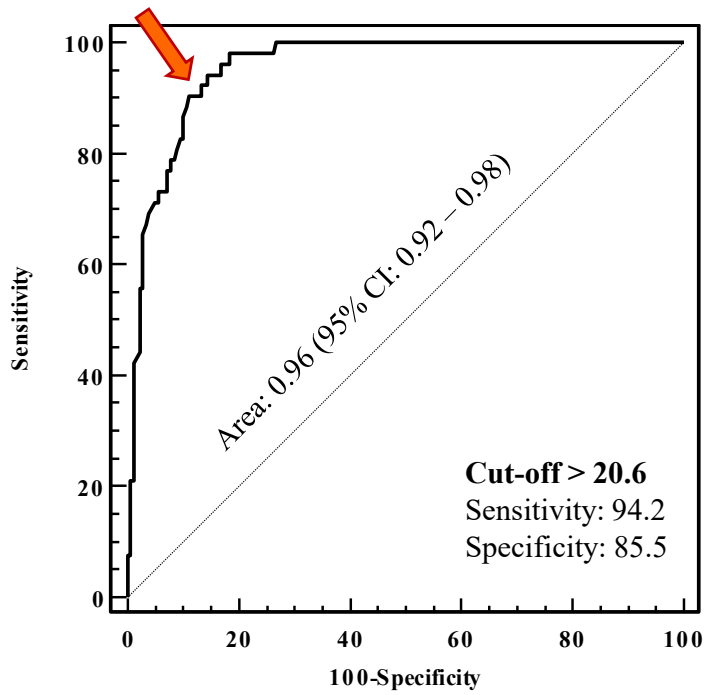


Figure 2/C. ROC curve for the identification of the best cutoff value for defining High Disease Activity status - Gold standard: Physician's evaluation of Disease Activity. (Development sample n=231).



Le **figure 3/A, 3/B e 3/C** mostrano il livello di concordanza tra il giudizio soggettivo del medico circa l'attività di malattia del paziente e le differenti categorie di attività di malattia identificate rispettivamente dai cutoff individuati mediante il calcolo dei percentili (**figura 3/A**), mediante analisi della curva ROC (**figura 3/B**) e mediante il metodo di mapping (**figura 3/C**).

Come si può osservare in **figura 3/B**, ad esempio, il 94.2% dei pazienti giudicati dal medico curante come in uno stato di elevata attività di malattia venivano correttamente classificati, in accordo con il valore di cutoff per l'HDA identificato mediante analisi della curva ROC (pari a > 20.6), come in uno stato di HDA. Il restante 3.8% e 1.9% di pazienti veniva invece classificato come in uno stato di MDA e LDA, rispettivamente.

Nella **tabella XII/A** è possibile osservare i valori di cutoff prescelti per l'identificazione dei differenti stati di attività di malattia, il metodo utilizzato per il calcolo degli stessi, la relativa sensibilità e specificità, nonché la motivazione che ha condotto alla scelta di tale cutoff tra i vari individuati mediante i sei differenti metodi già citati. Ulteriori dettagli inerenti alla sensibilità e specificità dei cutoff prescelti sono contenuti nella **tabella XII/B**. In particolare, i cutoff dell'sJADAS10 selezionati sono $\leq 2,9$ per lo stato di malattia inattiva (ID), ≤ 10 per bassa attività di malattia (LDA), 10-20,6 per moderata attività di malattia (MDA) e $> 20,6$ per elevata attività di malattia (HDA).

La **figura 3/D** mostra il livello di concordanza tra il giudizio soggettivo del medico circa l'attività di malattia del paziente e le differenti categorie di attività di malattia identificate dai cutoff prescelti.

Figure 3/A. Categories of disease activity defined according to percentiles for the sJADAS score and Physician's evaluation of Disease Activity. (Development sample, N = 240).

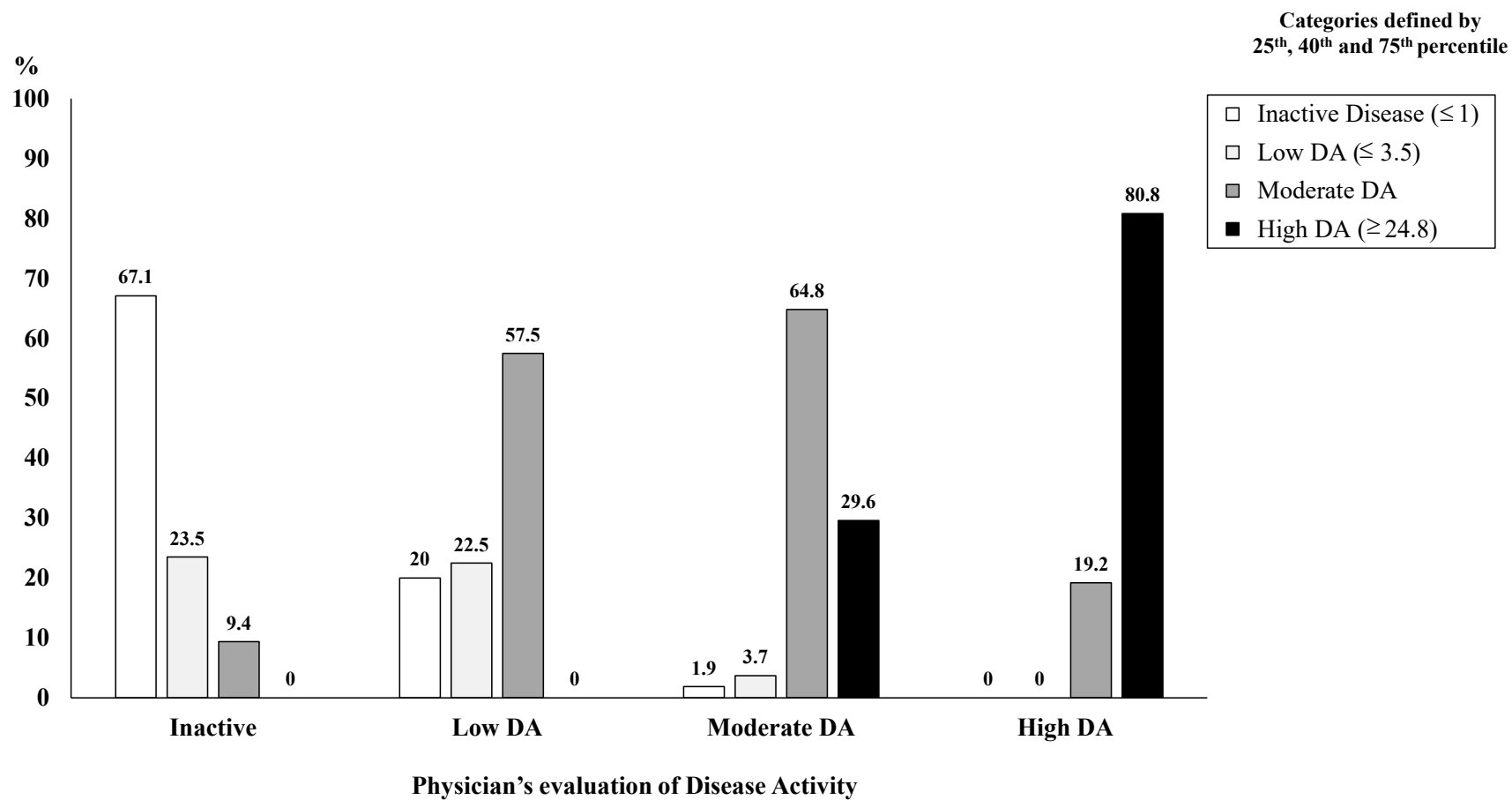


Figure 3/B. Categories of disease activity defined according to ROC curve for the sJADAS score and Physician's evaluation of Disease Activity. (Development sample, N = 240).

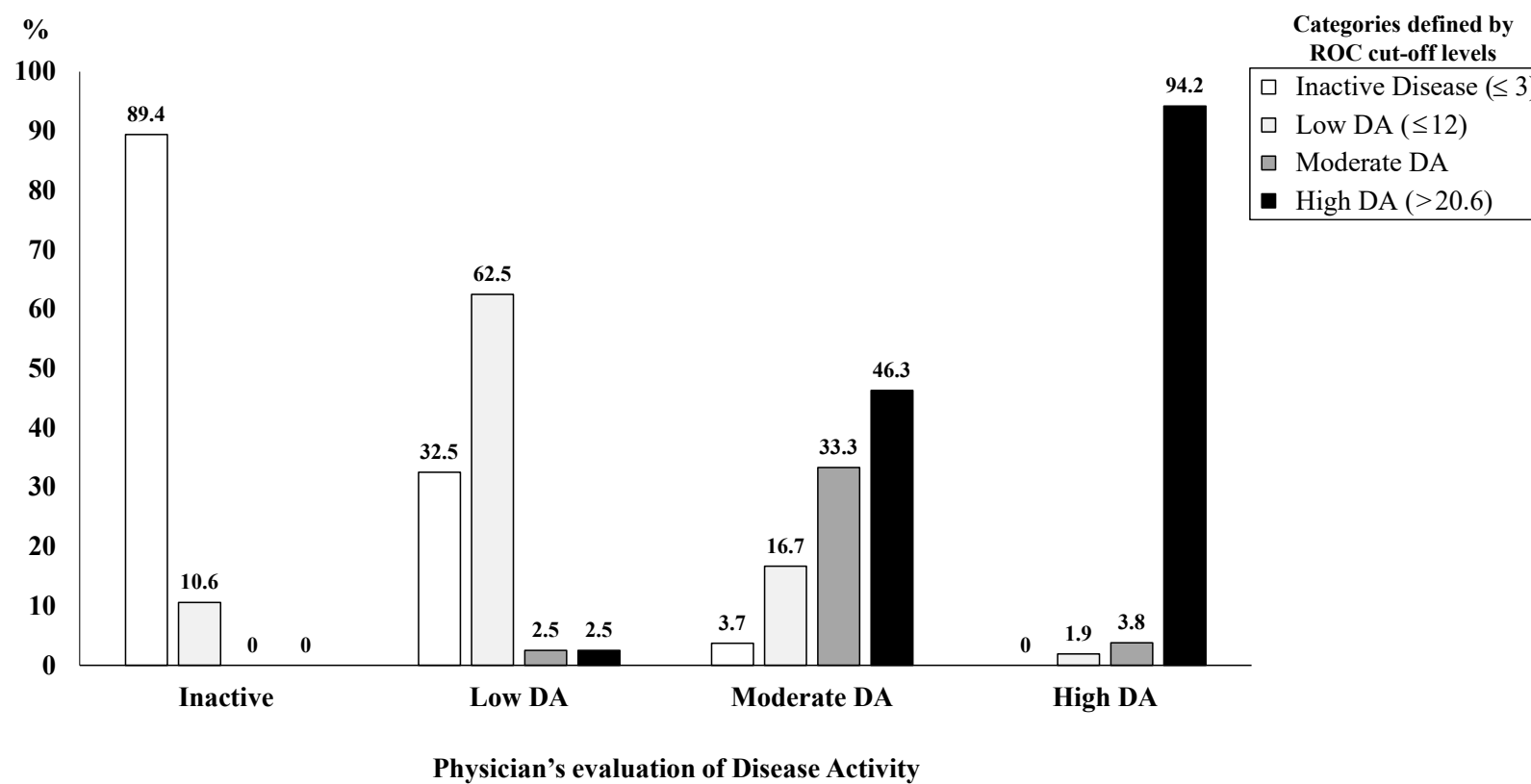


Figure 3/C. Categories of disease activity defined according to the cutoff values obtained by the “Mapping” method for the sJADAS score and Physician’s evaluation of Disease Activity. (Development sample, N = 240).

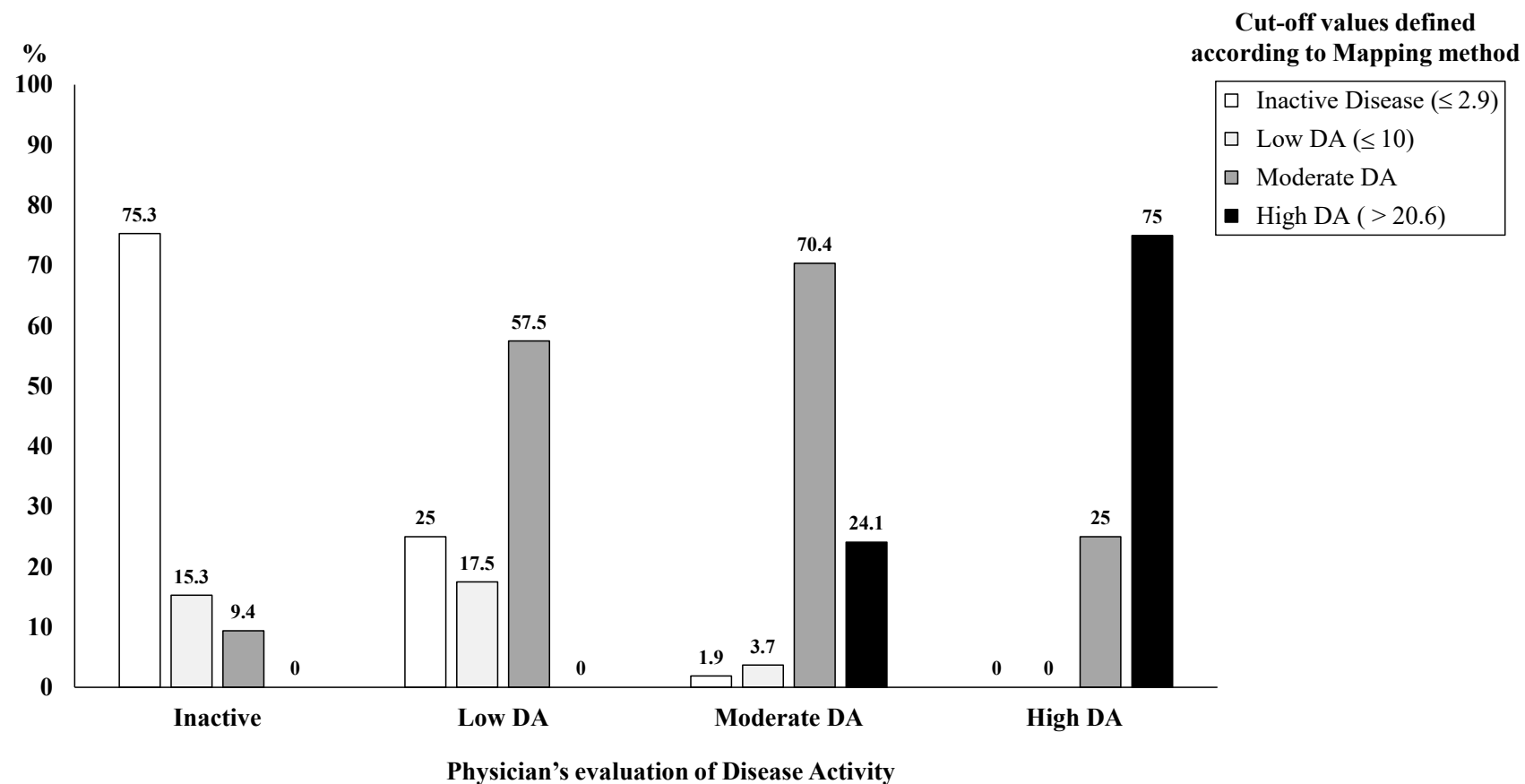


Table XII/A. Selected cutoff values for sJADAS.

Categories of sJADAS total score:	Cutoff	Chosen Method	Sensitivity/specificity	Chosen criterion
ID to Low DA	≤ 2.9	≅ 90 % fixed specificity	85.9 / 91.8	Highest specificity with sensitivity > 85 %
Low to Moderate DA	≤ 10	≅ 90 % fixed specificity	95.2 / 91.5	Highest specificity with sensitivity > 85 %
Moderate to High DA	> 20.6	ROC curve method	94.2 / 85.5	Highest sensitivity with specificity > 85 %

ID: Inactive Disease; DA: Disease Activity.

Table XII/B. Details regarding sensitivity and specificity for the selected cutoff values for sJADAS.

Cutoff value	Gold standard:		
	Physician's evaluation of DA		
90% Fixed specificity for ID	ID	Low/Moderate/High	Total
sJADAS ≤ 2.9	73	12	85
sJADAS > 2.9	12	134	146
Total	85	146	231
<i>Sensitivity = 85.9 %</i>			
<i>Specificity = 91.8 %</i>			
90% Fixed specificity for Low	ID/Low	Moderate/High	Total
sJADAS ≤ 10	119	9	128
sJADAS > 10	6	97	103
Total	125	106	231
<i>Sensitivity = 95.2 %</i>			
<i>Specificity = 91.5 %</i>			
Cutoff values for High (ROC)	High	Moderate/Low/ID	Total
sJADAS > 20.6	49	26	75
sJADAS ≤ 20.6	3	153	156
Total	52	179	231
<i>Sensitivity = 94.2 %</i>			
<i>Specificity = 85.5 %</i>			

Figure 3/D. Categories of disease activity defined according to the selected cutoff values for the sJADAS score and Physician's evaluation of Disease Activity. (Development sample, N = 240).

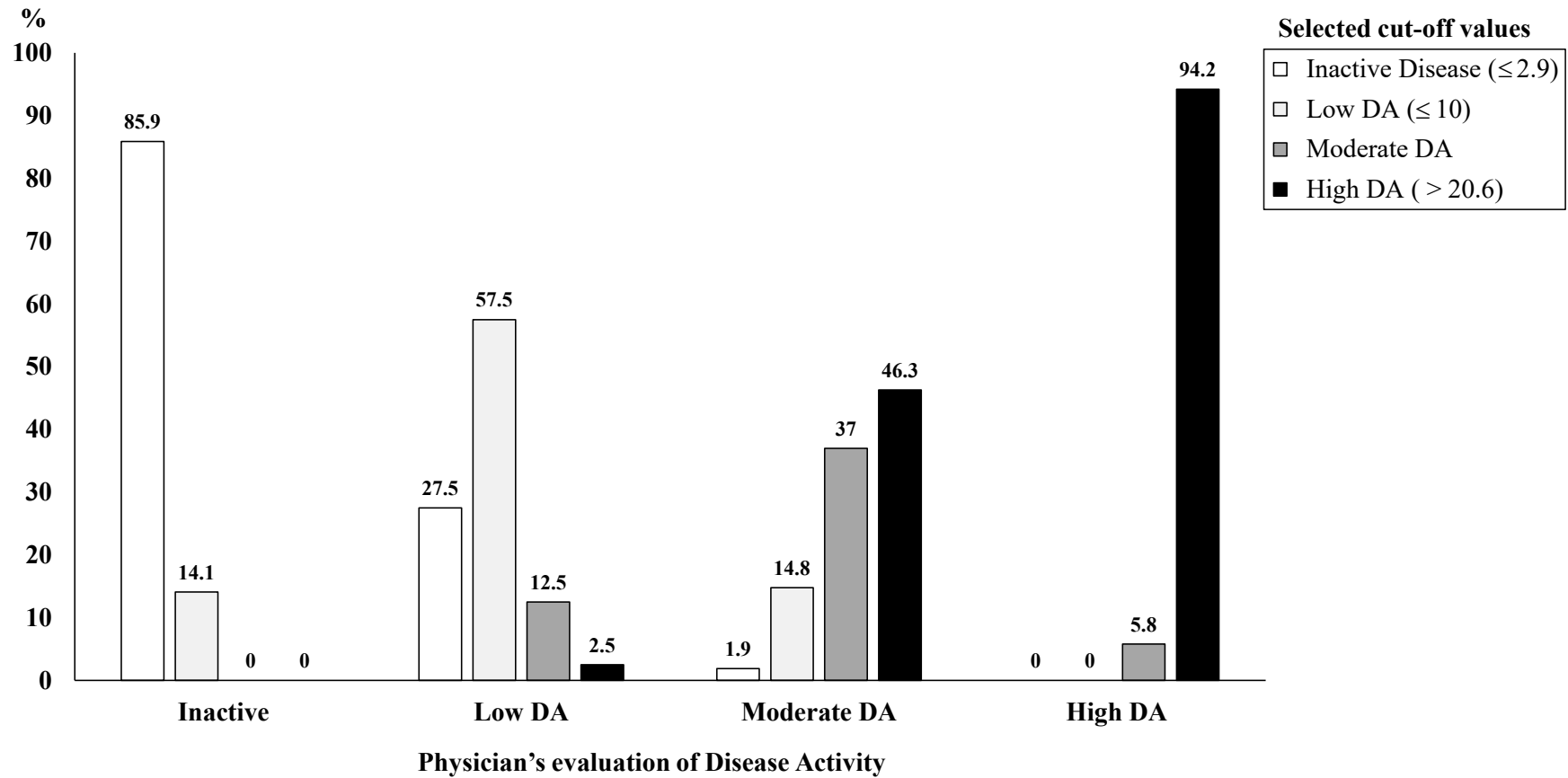


Table XIII. Categories of disease activity defined according to ROC curve, 25th, 40th, and 75th percentile, and Physician’s Disease Activity (DA) Level.

sJADAS		Physician’s Disease Activity Level			
Cutoff defined by:		Inactive	Low DA	Moderate DA	High DA
ROC curve:	Inactive (≤ 3)	76/85 (89.4 %)	13/40 (32.5 %)	2/54 (3.7 %)	-
	Low DA (≤ 12)	9/85 (10.6 %)	25/40 (62.5 %)	9/54 (16.7 %)	1/52 (1.9 %)
	Moderate DA	-	1/40 (2.5 %)	18/54 (33.3 %)	2/52 (3.8 %)
	High DA (> 20.6)	-	1/40 (2.5 %)	25/54 (46.3 %)	49/52 (94.2 %)
	Total	85	40	54	52
25th, 40th, 75th percentile:	Inactive (≤ 1)	57/88 (64.8 %)	8/43 (18.6 %)	1/57 (1.8 %)	-
	Low DA (≤ 3.5)	20/88 (22.7 %)	9/43 (20.9 %)	2/57 (3.5 %)	-
	Moderate DA	-	-	35/57 (61.4 %)	10/52 (19.2 %)
	High DA (≥ 24.8)	-	-	16/57 (28.1 %)	42/52 (80.8 %)
	Total	88	43	57	52

3.5 Conferma della discriminant ability dell'sJADAS nel "Validation sample"

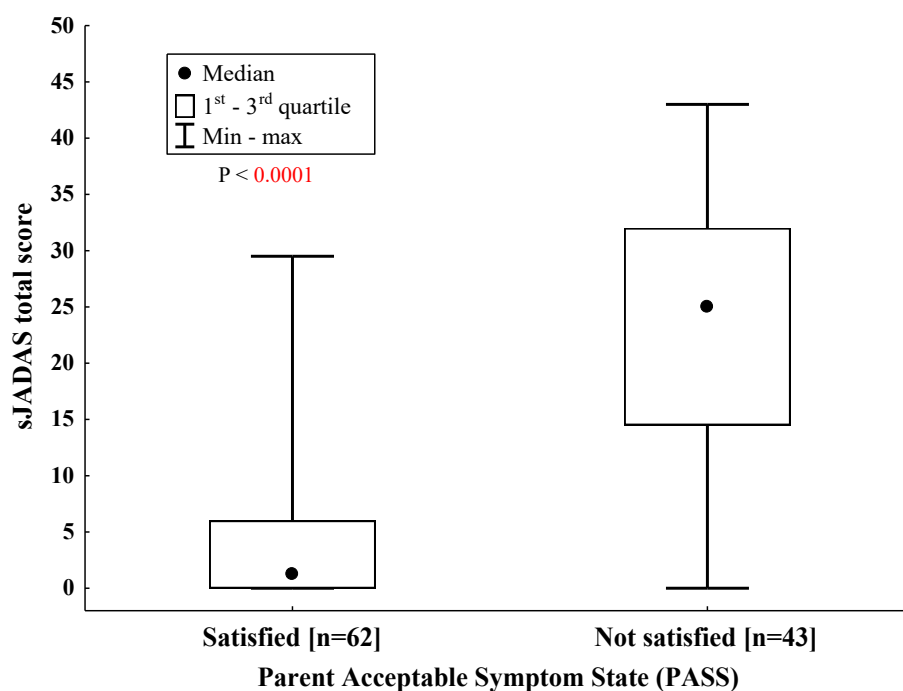
Nelle **tabelle** dalla **XIV** alla **XXI** e nelle relative **figure** dalla **4** alla **11**, viene confermata la capacità discriminante ("Discriminant ability") dell'sJADAS nel campione "Validation sample", costituito da 160 visite di pazienti con sAIG. La capacità discriminante dell'sJADAS nei pazienti affetti da sAIG era già stata dimostrata da Tibaldi et al. nel 2020 [17] e viene ulteriormente confermata sulla casistica raccolta ai fini del presente studio, come dimostrato paragonando l'sJADAS con il PASS), con il dolore misurato dalla scala Pain VAS, con il JAFS, con l'attività di malattia giudicata dal genitore mediante una VAS, con il giudizio del genitore in merito allo stato attuale di malattia del figlio (remissione, attività di malattia persistente, ricaduta) con la qualità della vita misurata nelle 2 sue componenti fisica e psicosociale (PRQL, PhH e PsH) ed infine con la rigidità mattutina (Morning stiffness)

Table XIV. Discriminant ability: sJADAS total score by category of Parent Acceptable Symptom State (PASS) Median values and first and third quartiles are reported in the table.

	PASS		P
	Satisfied [N = 62]	Not satisfied [N = 43]	
sJADAS total score	1.25 (0 – 6)	25 (14.5 – 32)	< 0.0001 [§]

[§]P: Mann-Whitney U test

Figure 4. Discriminant ability: sJADAS total score by category of Parent Acceptable Symptom State (PASS).



P: Mann-Whitney U test

Table XV. Discriminant ability: sJADAS total score by level of pain VAS. Median values and first and third quartiles are reported in the table.

	Level of Pain VAS			P
	Mild (0 – 2.5)	Moderate (3 – 6)	High (6.5 – 10)	
	[N = 67]	[N = 19]	[N = 21]	
sJADAS total score	1 (0 – 5)	22.6 (11 – 27.3)	31.2 (25 – 35.7)	< 0.0001 ^{§§}

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 5. Discriminant ability: sJADAS total score by level of pain VAS.

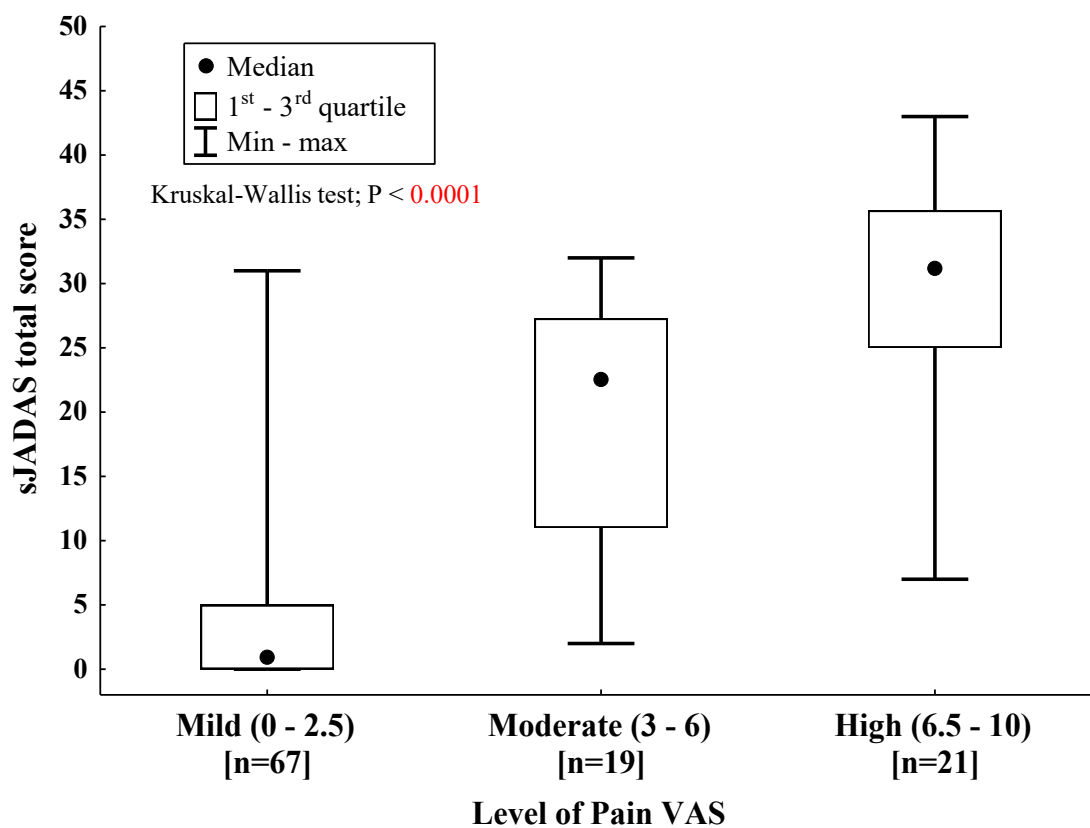
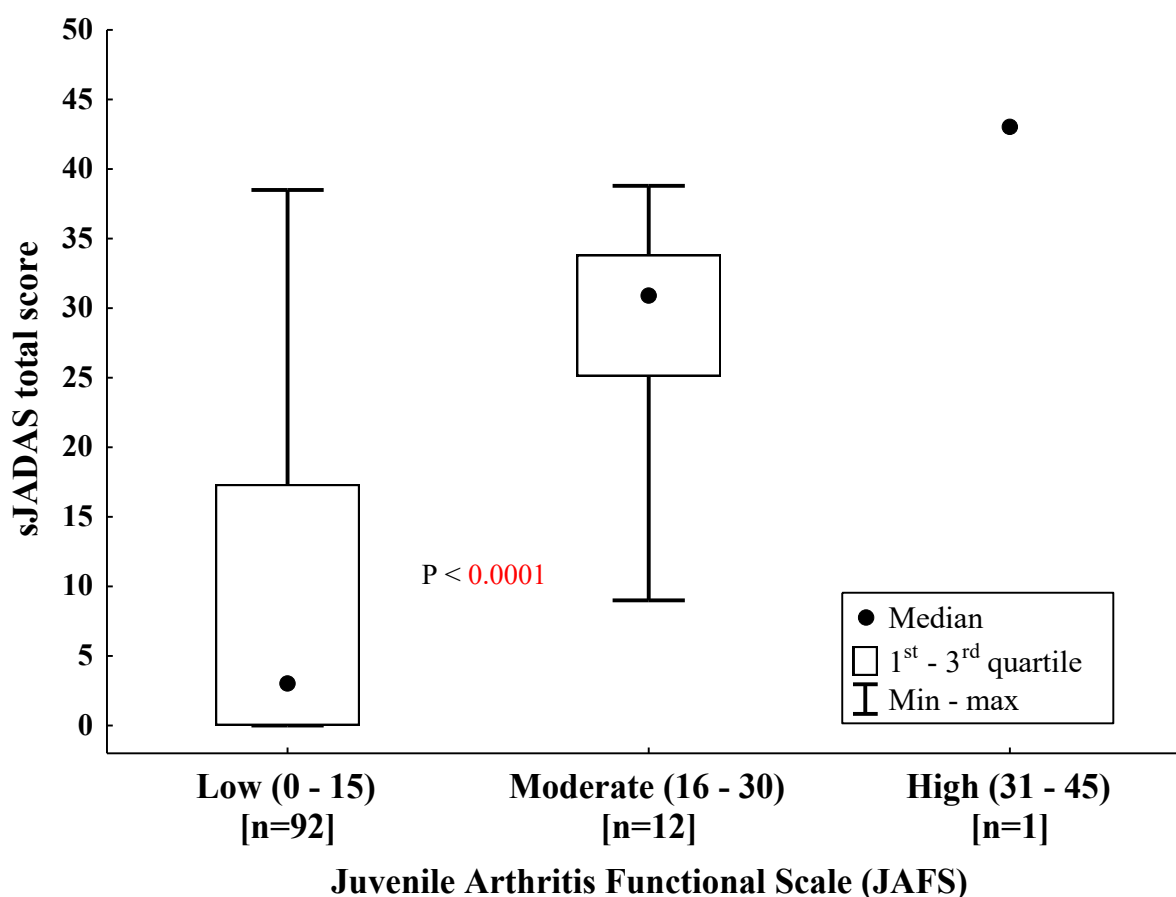


Table XVI. Discriminant ability: sJADAS total score by category of Juvenile Arthritis Functional Scale (JAFS). Median values and first and third quartiles are reported in the table.

	JAFS			P
	Low (0 – 15)	Moderate (16 – 30)	High (31 – 45)	
	[N = 92]	[N = 12]	[N = 1]	
sJADAS total score	3.05 (0 - 17.35)	30.85 (25.10 - 33.85)	43.00	< 0.0001 [§]

[§]P: Mann-Whitney U test: Only two categories were compared (Low vs Moderate) as in the High category there was only 1 patient.

Figure 6. Discriminant ability: sJADAS total score by category of Juvenile Arthritis Functional Scale (JAFS).



P: Mann-Whitney U test (only 2 categories were compared as only 1 patient had a high level of JAFS)

Table XVII. Discriminant ability: sJADAS total score by Parent VAS level of Activity. Median values and first and third quartiles are reported in the table.

	Parent VAS level of Activity			P
	Low (0 – 2.5)	Moderate (3 – 6)	High (6.5 – 10)	
	[N = 68]	[N = 19]	[N = 20]	
sJADAS total score	1 (0 – 4.8)	18.3 (10.5 – 26.0)	31.2 (25.1 – 35.6)	< 0.0001 ^{§§}

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 7. Discriminant ability: sJADAS total score by Parent VAS level of Activity.

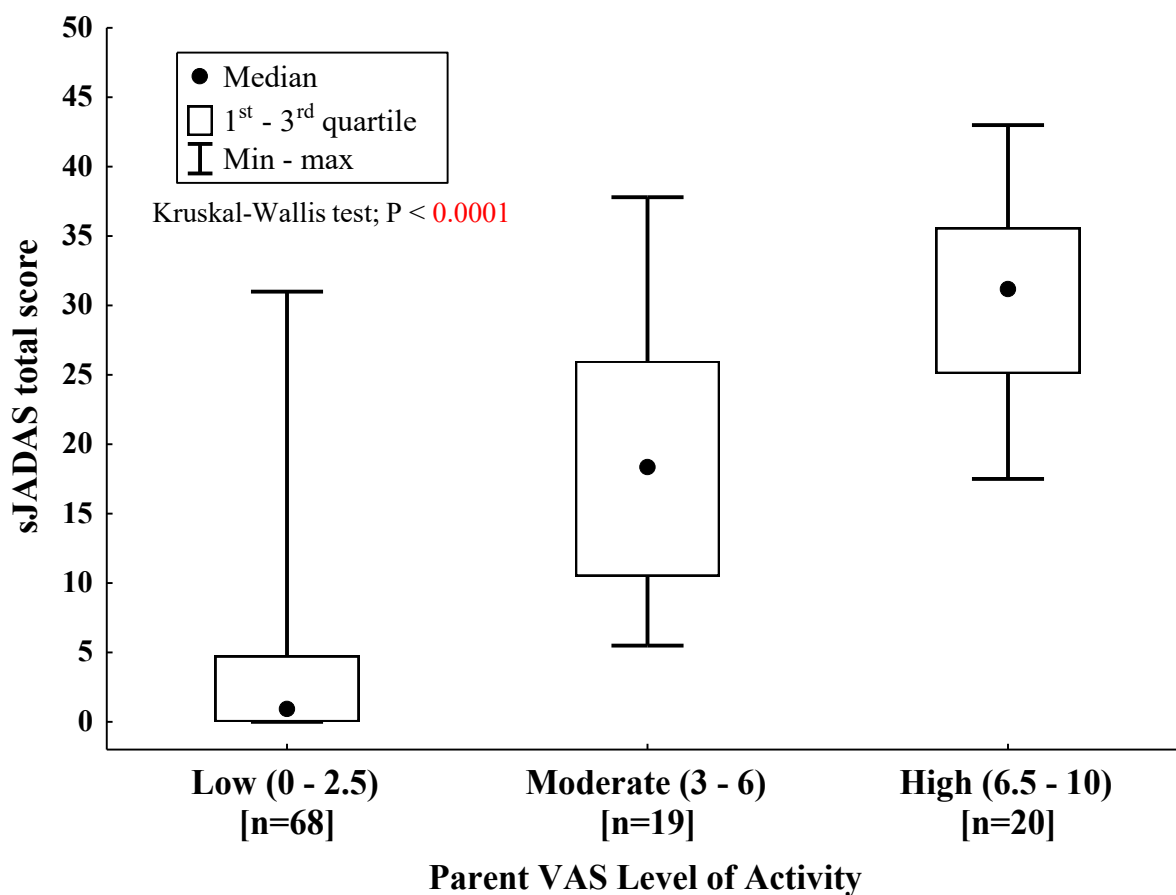


Table XVIII. Discriminant ability: sJADAS total score by categories of Current State of Illness. Median values and first and third quartiles are reported in the table.

	Current State of Illness			P
	Remission	Persistent activity	Relapse	
	[N = 55]	[N = 23]	[N = 28]	
sJADAS total score	1 (0 – 2.5)	23.5 (10.5 – 31.1)	21.6 (10.8 – 31.3)	< 0.0001 ^{§§}

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 8. Discriminant ability: sJADAS total score by category of Current State of Illness.

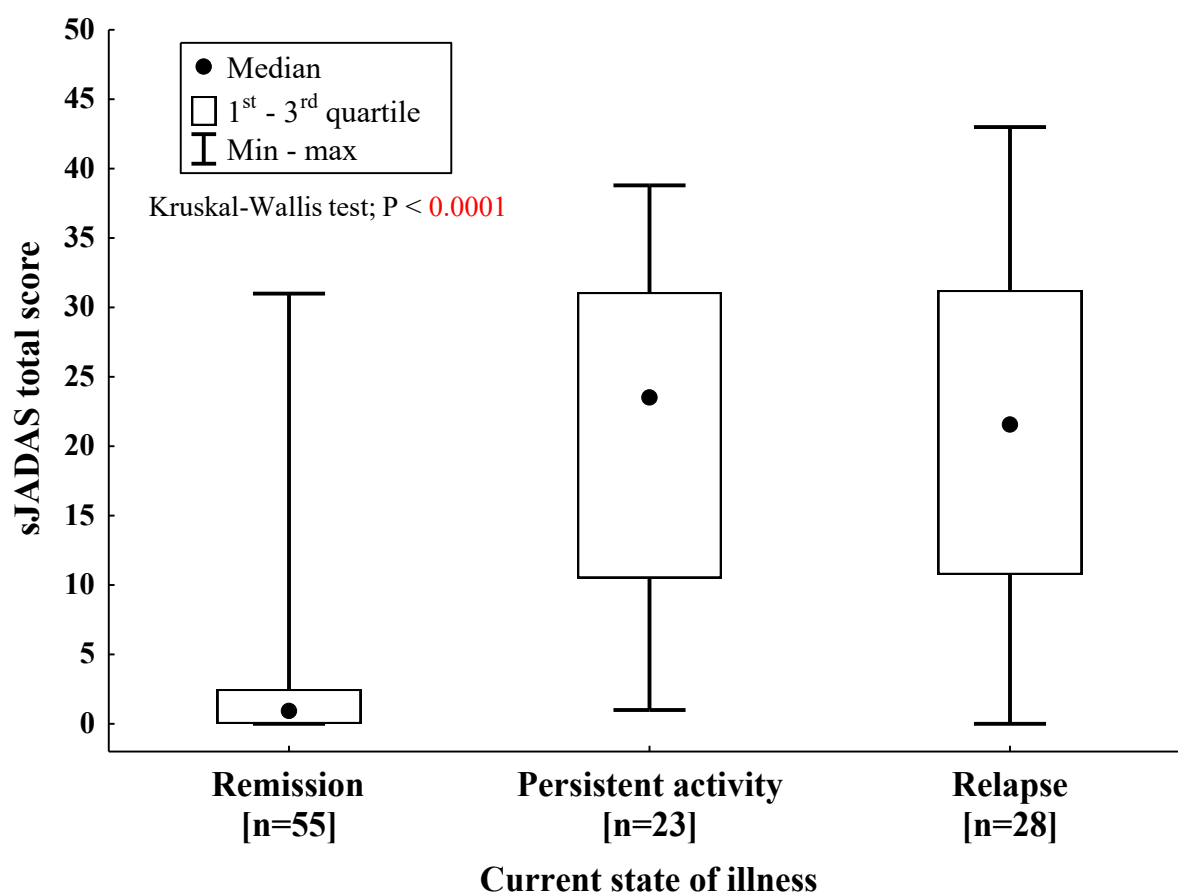


Table XIX. Discriminant ability: sJADAS total score by category of PRQL Physical Health (PhH). Median values and first and third quartiles are reported in the table.

	PRQL Physical Health (PhH)			P
	Low (5 – 7)	Moderate (8 – 11)	High (12 – 15)	
	[N = 57]	[N = 23]	[N = 10]	
sJADAS total score	1 (0 – 4.1)	16.5 (6.5 – 22.6)	22.9 (14.5 - 31.1)	< 0.0001 ^{§§}

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 9. Discriminant ability: sJADAS total score by category of PRQL Physical Health (PhH).

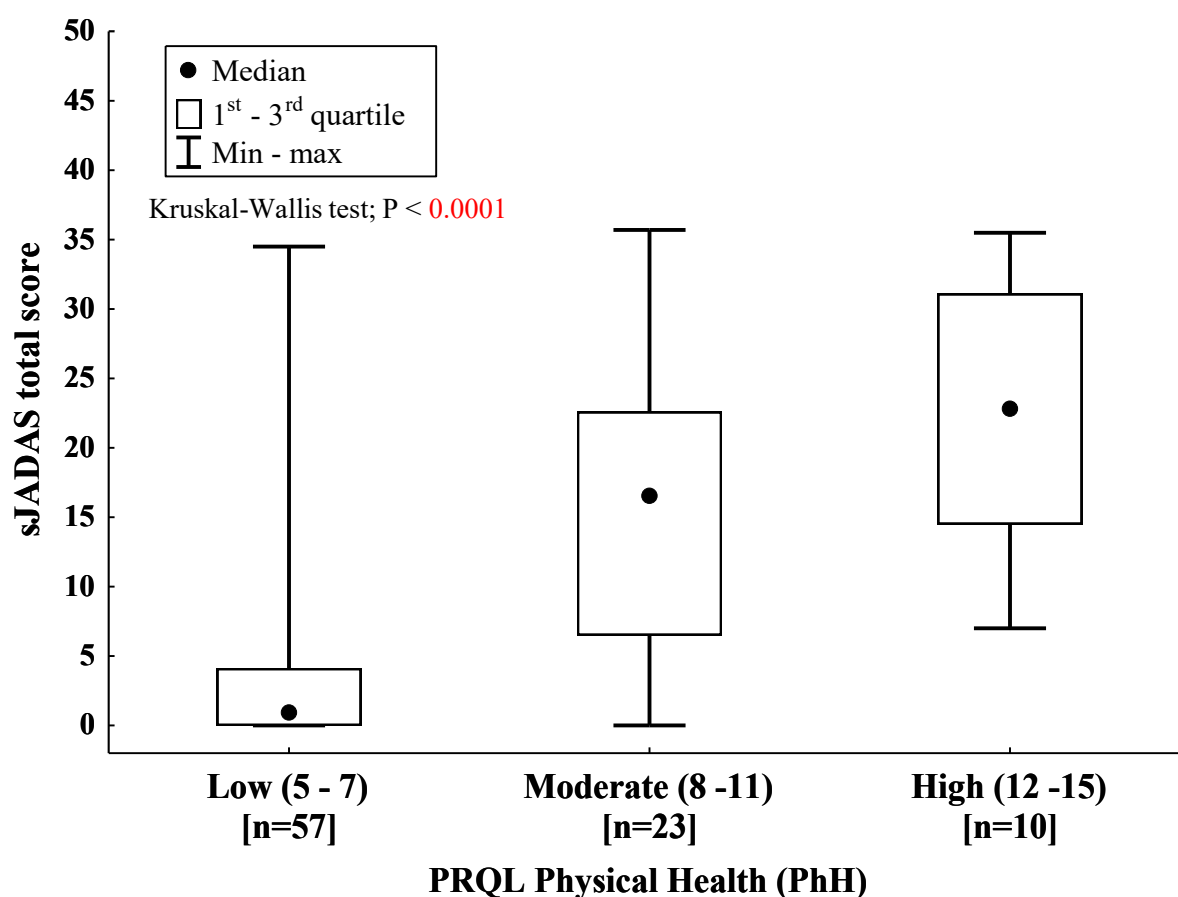


Table XX. Discriminant ability: sJADAS total score by category of PRQL Psycho-Social Health (PsH). Median values and first and third quartiles are reported in the table.

	PRQL Psycho-Social Health (PsH)			P
	Low (5 – 7)	Moderate (8 – 11)	High (12 – 15)	
	[N = 59]	[N = 31]	[N = 10]	
sJADAS total score	1.8 (0 – 7.9)	9 (2 – 28)	24.4 (17.5 - 30.5)	0.0001^{§§}

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 10. Discriminant ability: sJADAS total score by category of PRQL Psycho-Social Health (PsH).

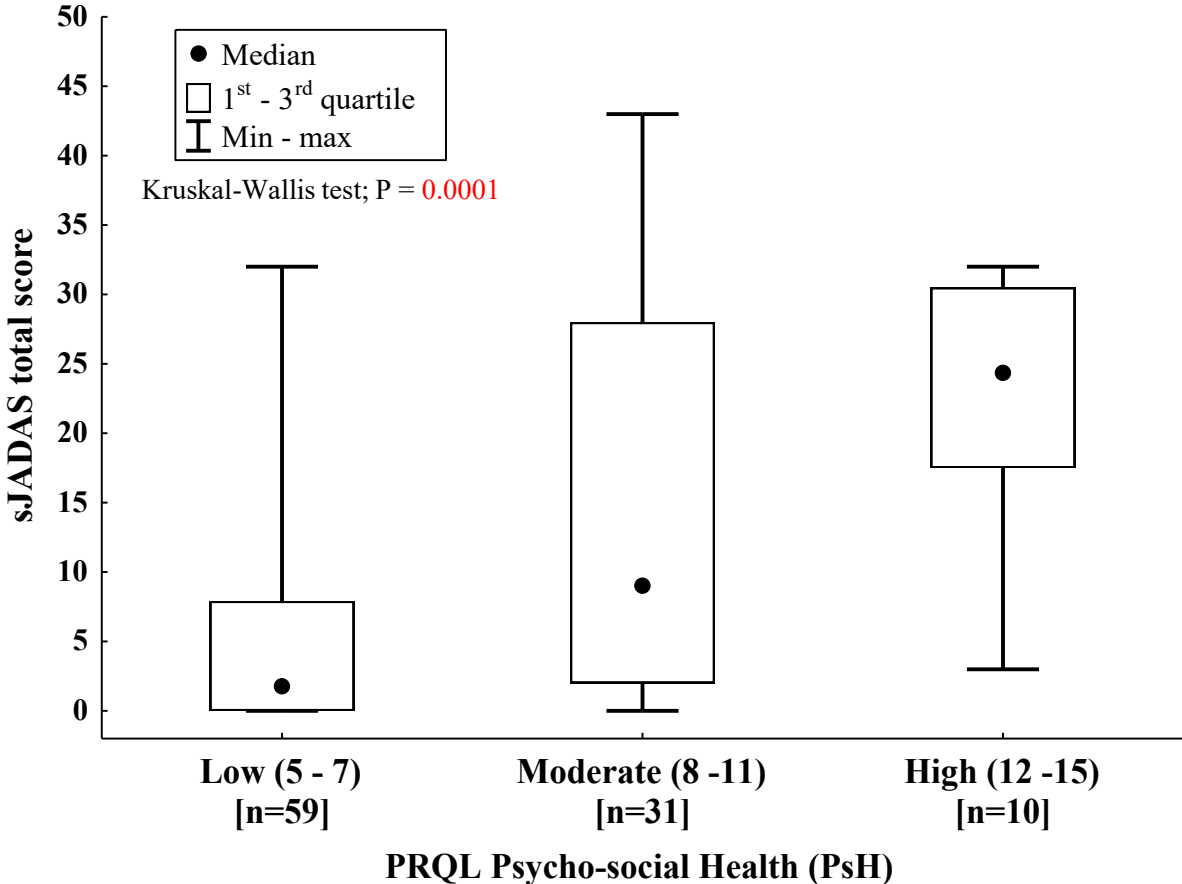
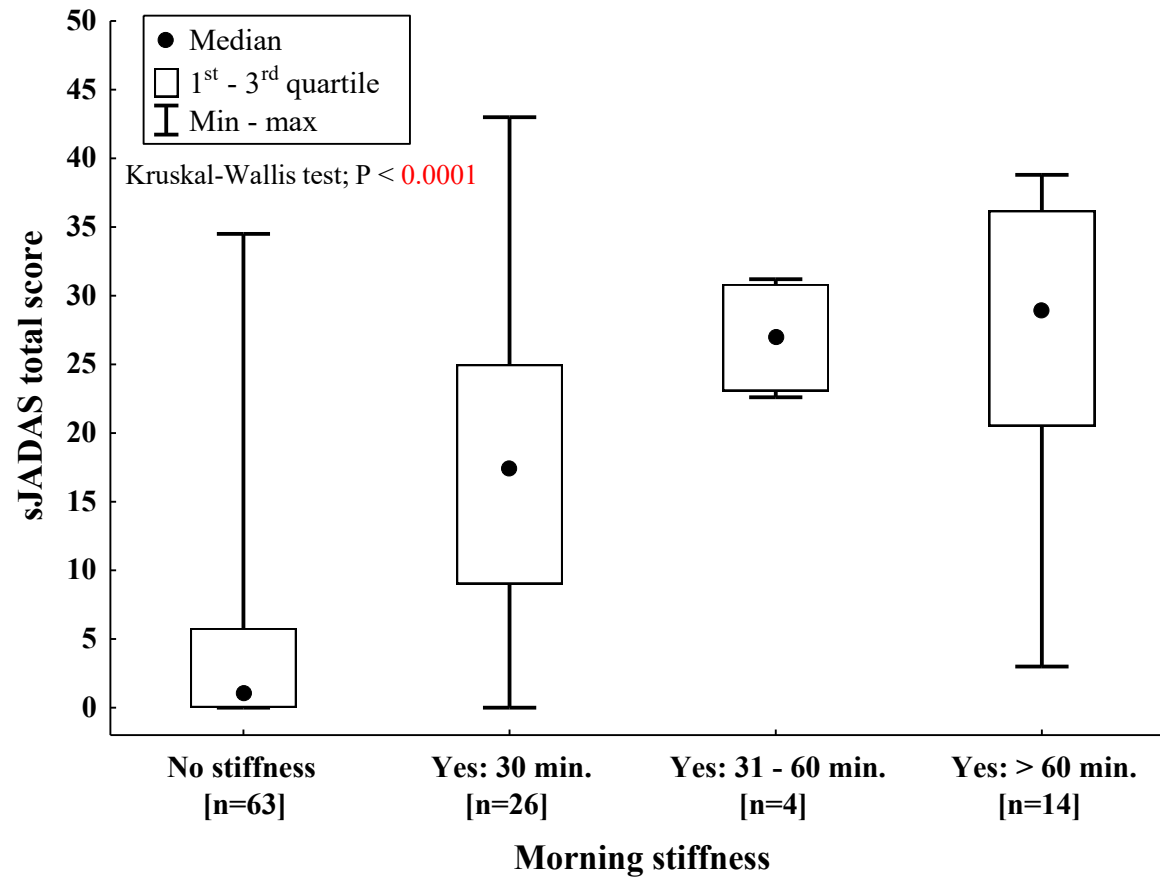


Table XXI. Discriminant ability: sJADAS total score by category of Morning stiffness. Median values and first and third quartiles are reported in the table.

	Morning stiffness				P
	No stiffness [N = 63]	Yes: 30 minutes [N = 26]	Yes: 31 - 60 minutes [N = 4]	Yes: > 60 minutes [N = 14]	
sJADAS total score	1 (0 – 5.8)	17.4 (9 – 25)	27 (23.1 – 30.9)	29 (20.5 - 36.2)	< 0.0001 ^{§§}

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 11. Discriminant ability: sJADAS total score by category of Morning stiffness.



3.6 Valutazione della discriminant ability dei cutoff dell'sJADAS prescelti nel "Validation sample"

Nelle **tabelle** dalla **XXII** alla **XXIX** e nelle relative **figure** dalla **12** alla **19**, viene confermata la capacità discriminante dei cutoff prescelti per la scala sJADAS nel campione "Validation sample" costituito da 160 visite di pazienti con sAIG. In queste tabelle e figure si conferma la bontà dei cutoff selezionati (precedentemente riportati in **tabella XII/A**)

Come si osserva in **tabella XXII** e **figura 12**, il 90,9% dei pazienti con malattia inattiva (ID) mostravano un giudizio di soddisfazione del genitore (PASS: "satisfied") nei confronti della malattia, e, al tempo stesso il 93,1% dei pazienti con alti livelli di attività di malattia ("High DA") mostravano invece un grado di chiara insoddisfazione (PASS: "not satisfied"); la associazione tra le 2 variabili era anche statisticamente significativa (Chi2; $P < 0,0001$).

Analogamente, la capacità discriminante dei cutoff selezionati è ampiamente dimostrata in **tabella XXIII** e relativa **figura 13**, in cui si osserva come il valore mediano della VAS del dolore (Pain VAS) cresca in modo quasi lineare e statisticamente significativo (Analisi della Varianza; $P < 0,0001$) passando dalla categoria di malattia inattiva (ID) alla elevata attività di malattia ("High DA").

Anche tutte le successive variabili analizzate, quali JAFS (**figura 14**), "Parent VAS level of Activity" (**figura 15**), "Current State of Illness" valutato dal genitore (**figura 16**), qualità della vita misurata nelle 2 sue componenti fisica e psicosociale (**figure 17 e 18**) ed infine "Morning stiffness" (**figura 19**) dimostrano la bontà dei cutoff selezionati.

Table XXII. Relationship between sJADAS categories (as defined by the selected cutoff values) and category of Parent Acceptable Symptom State (PASS). Absolute frequencies and row percentages are reported in the table.

Categories of sJADAS total score:	PASS		P (Chi-square test)
	Satisfied [N = 62]	Not satisfied [N = 43]	
Inactive Disease: ≤ 2.9	40 (90.9 %)	4 (9.1 %)	< 0.0001#
Low DA: 3 to ≤ 10	13 (72.2 %)	5 (27.8 %)	
Moderate	7 (50 %)	7 (50 %)	
High DA: > 20.6	2 (6.9 %)	27 (93.1 %)	

Figure 12. Relationship between sJADAS categories (as defined by the *selected cutoff values*) and category of Parent Acceptable Symptom State (PASS).

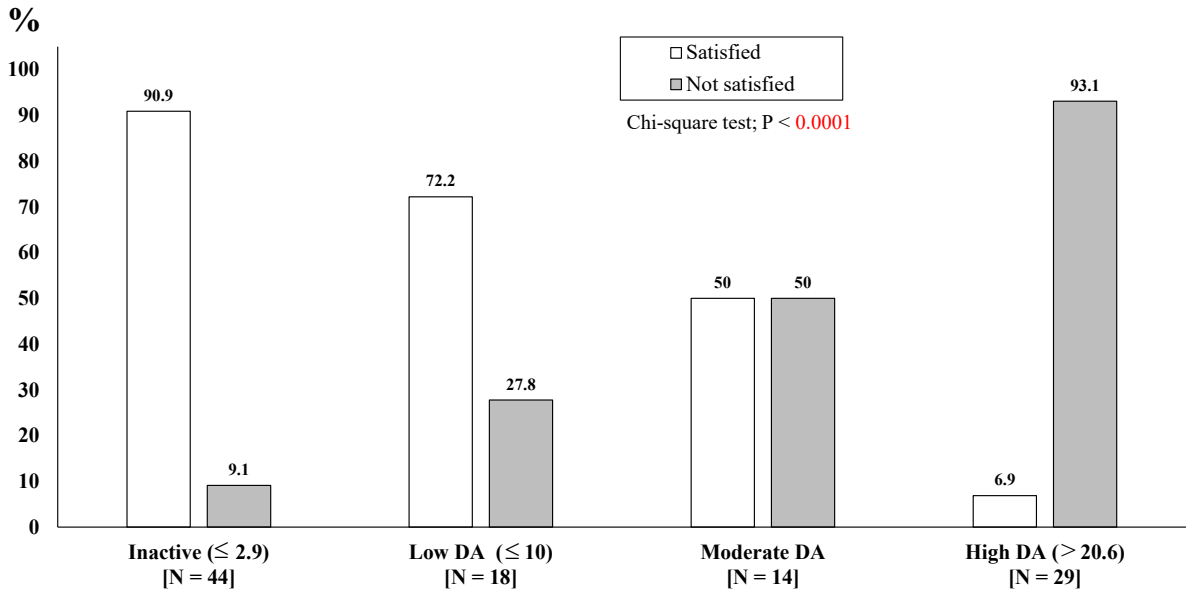


Table XXIII. Discriminant ability of the sJADAS categories (as defined by the *selected cutoff values*) and pain VAS. Median values and first and third quartiles of the Pain VAS are reported in the table.

Categories of sJADAS	Pain VAS		
total score:	N	Median (1 st – 3 rd q)	P
Inactive Disease: ≤ 2.9	45	0 (0 - 0)	$< 0.0001^{§§}$
Low DA: 3 to ≤ 10	19	1.5 (0.5 – 2.5)	
Moderate	14	3.5 (2.5 – 5.5)	
High DA: > 20.6	29	7 (5 – 8)	

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 13. Discriminant ability: Pain VAS in the 4 sJADAS categories defined by the selected cutoff values.

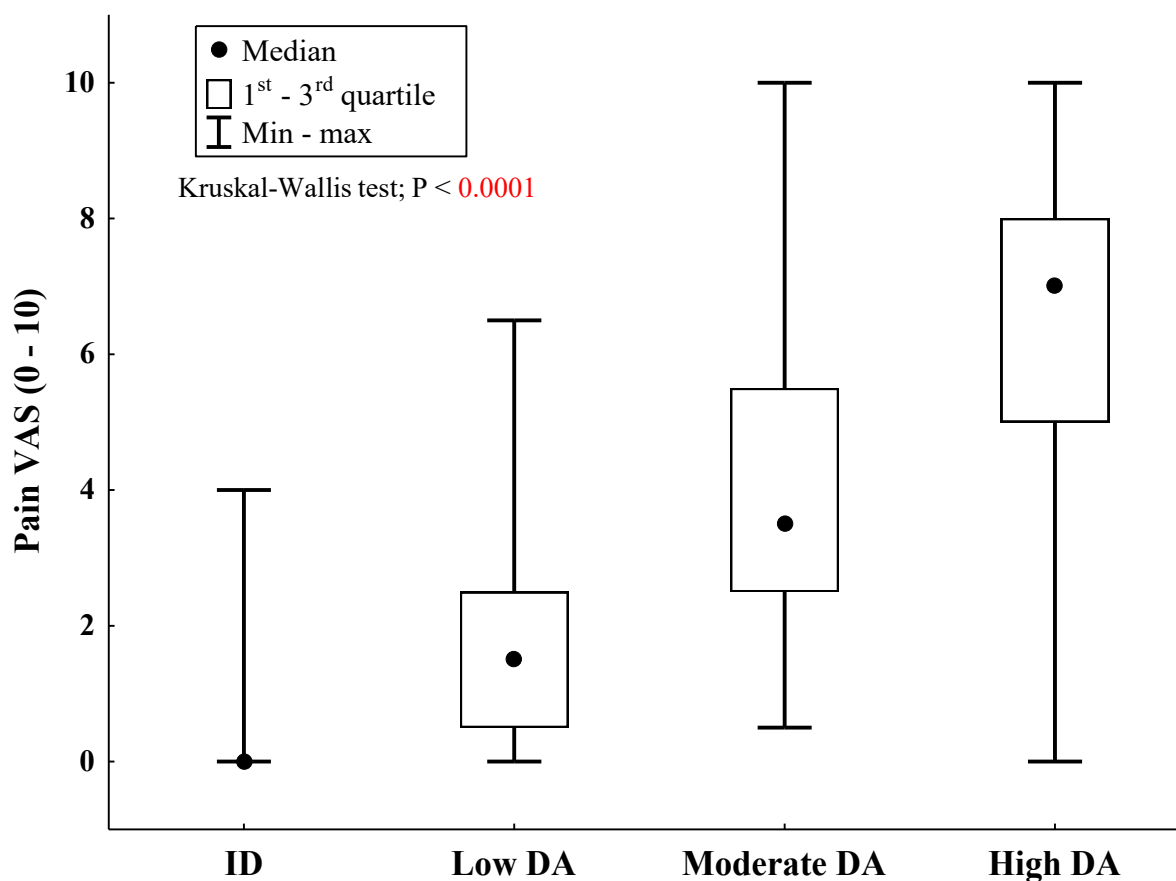


Table XXIV. Discriminant ability of the sJADAS categories (as defined by the *selected cutoff values*) and Juvenile Arthritis Functional Scale (JAFS). Median values and first and third quartiles of the JAFS are reported in the table.

Categories of sJADAS	JAFS		
total score:	N	Median (1 st – 3 rd q)	P
Inactive Disease: ≤ 2.9	45	0 (0 – 1)	$< 0.0001^{§§}$
Low DA: 3 to ≤ 10	18	2 (0 – 9)	
Moderate	14	3 (0 – 8)	
High DA: > 20.6	28	11 (7.5 – 18)	

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 14. Discriminant ability: JAFS in the 4 sJADAS categories defined by the selected cutoff values.

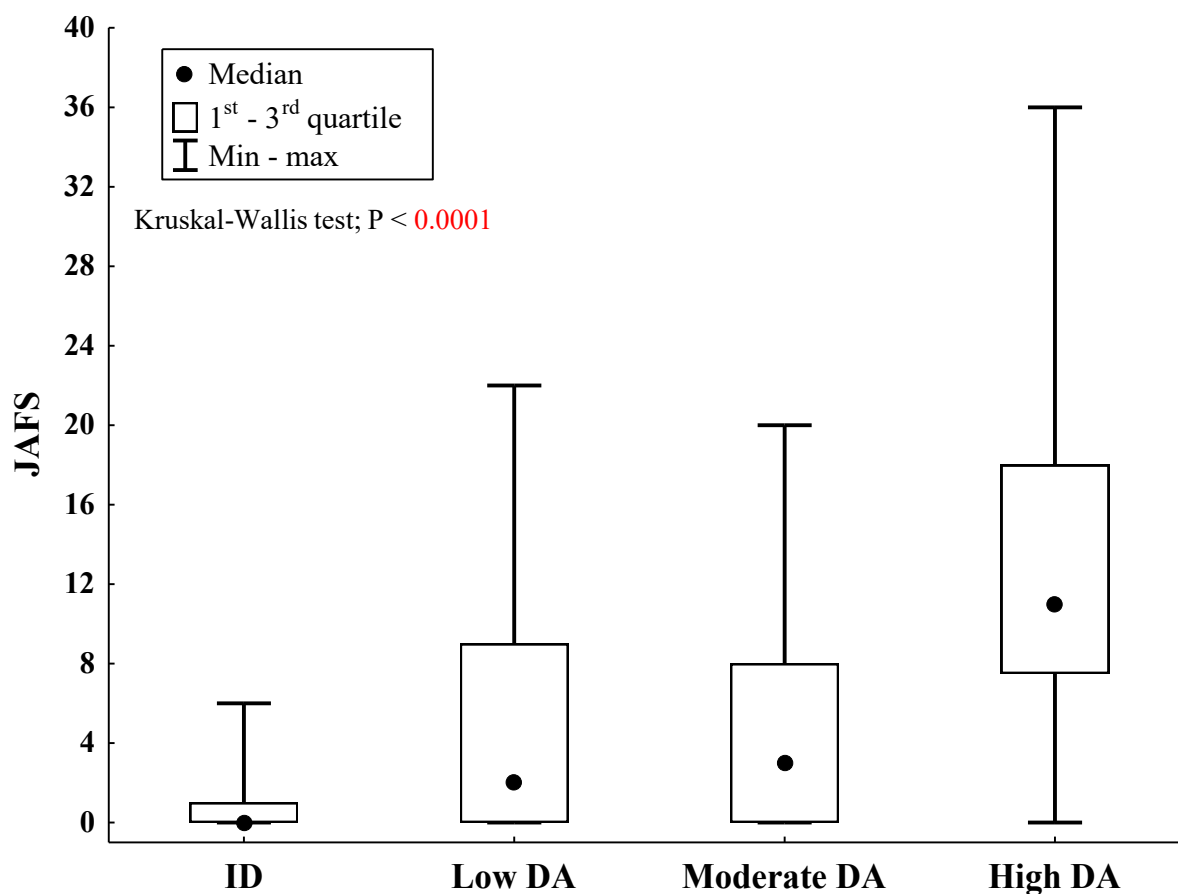


Table XXV. Discriminant ability of the sJADAS categories (as defined by the *selected cutoff values*) and Parent VAS level of Activity. Median values and first and third quartiles of the Parent VAS level of Activity are reported in the table.

Categories of sJADAS	Parent VAS level of Activity		
	N	Median (1 st – 3 rd q)	P
Inactive Disease: ≤ 2.9	45	0 (0 - 0)	$< 0.0001^{§§}$
Low DA: 3 to ≤ 10	19	1.5 (0 – 2.5)	
Moderate	14	3.5 (2.5 – 5)	
High DA: > 20.6	29	7.5 (6 – 9)	

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 15. Discriminant ability: Parent VAS level of Activity in the 4 sJADAS categories defined by the selected cutoff values.

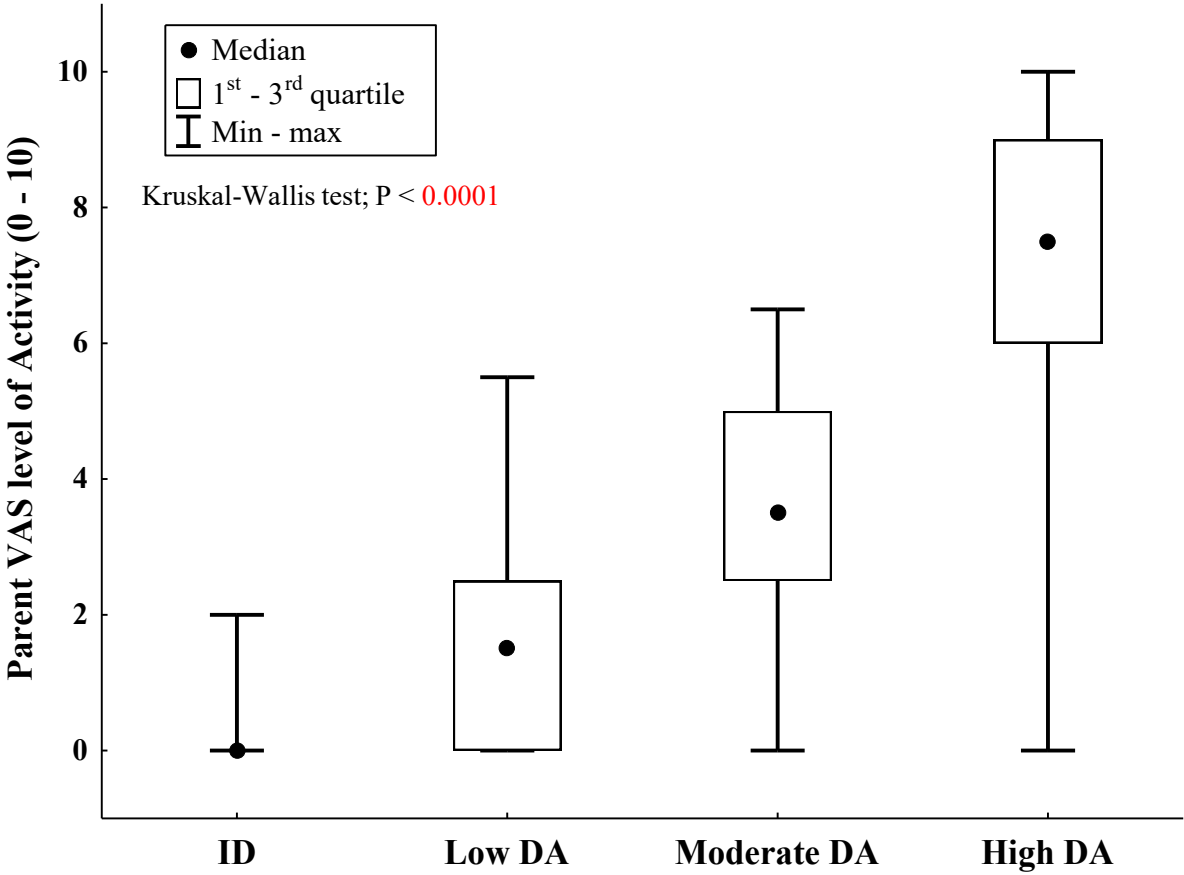


Table XXVI. Relationship between sJADAS categories (as defined by the selected cutoff values) and categories of Current State of Illness. Absolute frequencies and row percentages are reported in the table.

Categories of sJADAS total score:	Current State of Illness			P
	Remission [N = 55]	Persistent activity [N = 23]	Relapse [N = 28]	
Inactive Disease: ≤ 2.9	42 (95.5 %)	1 (2.3 %)	1 (2.3 %)	$< 0.0001^{##}$
Low DA: 3 to ≤ 10	9 (47.4 %)	4 (21.1 %)	6 (31.6 %)	
Moderate	2 (14.3 %)	5 (35.7 %)	7 (50 %)	
High DA: > 20.6	2 (6.9 %)	13 (44.8 %)	14 (48.3 %)	

P value refers to the Fisher's Exact test.

Table 16. Relationship between sJADAS categories (as defined by the *selected cutoff values*) and categories of Current State of Illness.

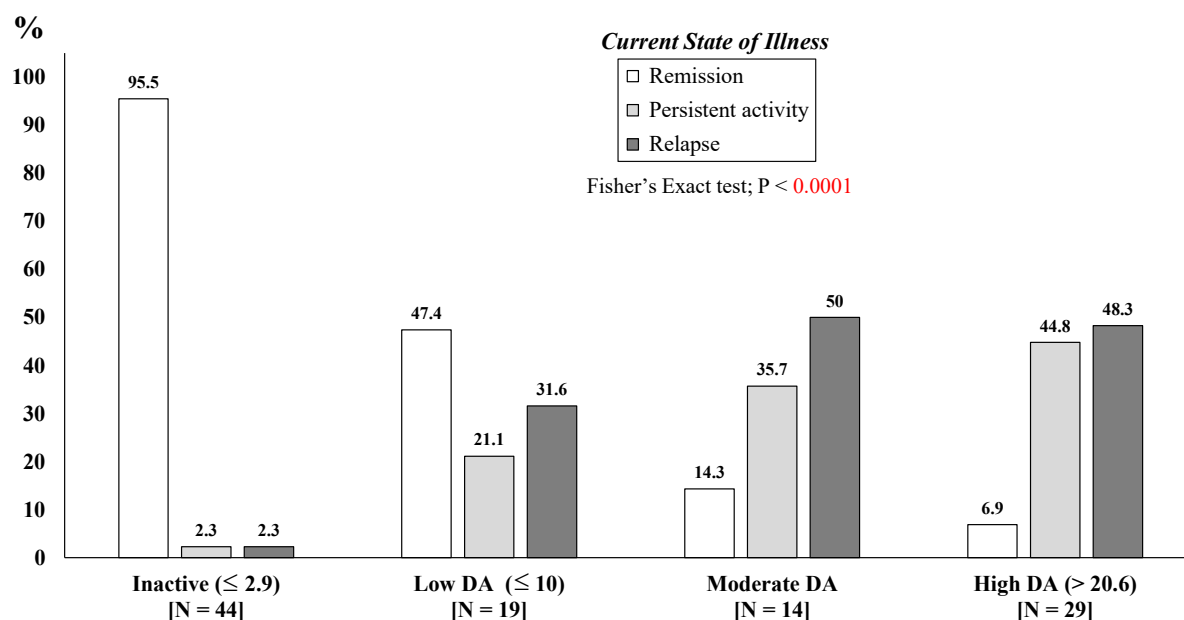


Table XXVII. Discriminant ability of the sJADAS categories (as defined by the *selected cutoff values*) and categories of PRQL Physical Health (PhH). Median values and first and third quartiles of the PhH are reported in the table.

Categories of sJADAS	PRQL Physical Health (PhH)		
total score:	N	Median (1 st – 3 rd q)	P
Inactive Disease: ≤ 2.9	43	5 (5 - 6)	$< 0.0001^{§§}$
Low DA: 3 to ≤ 10	19	7 (6 – 9)	
Moderate	14	9.5 (8 – 12.5)	
High DA: > 20.6	14	10 (8 – 13)	

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 17. Discriminant ability: PRQL Physical Health (PhH) in the 4 sJADAS categories defined by the selected cutoff values.

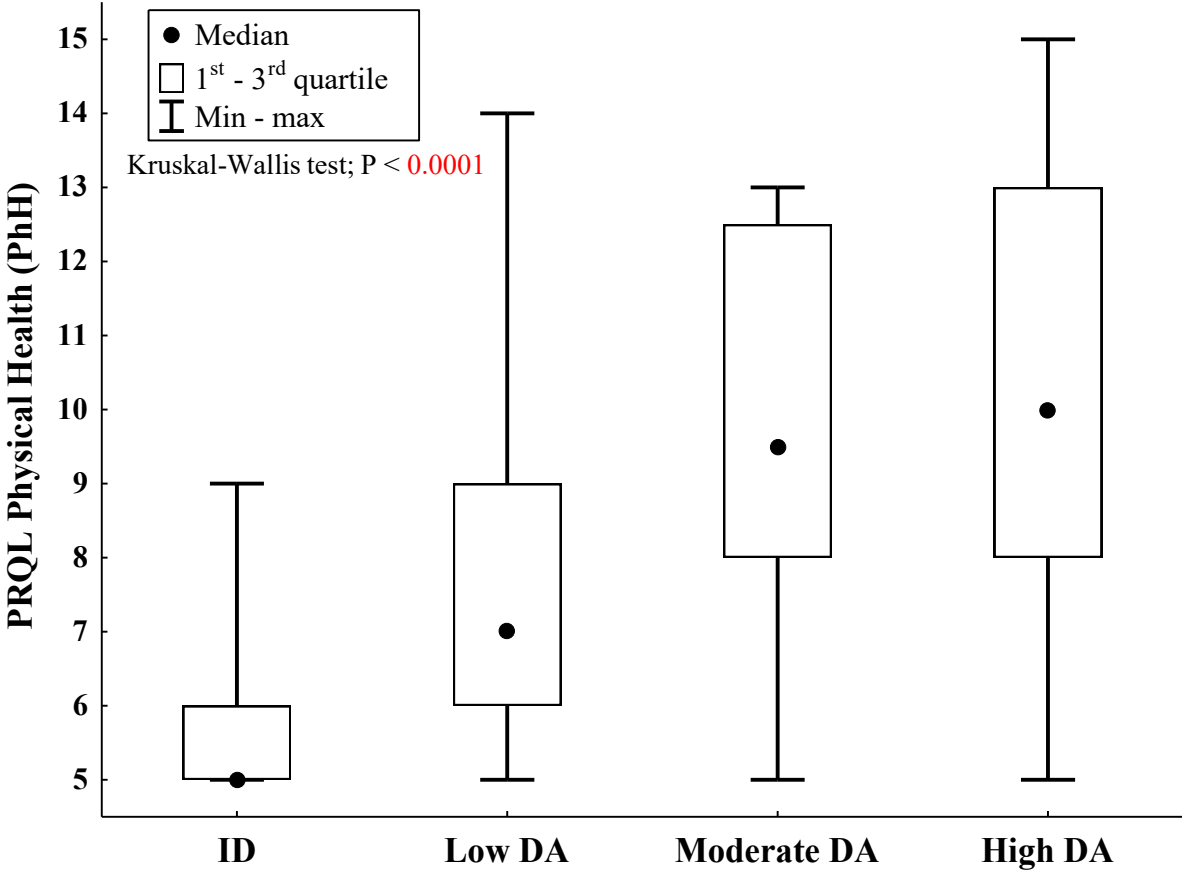


Table XXVIII. Discriminant ability of the sJADAS categories (as defined by the *selected cutoff values*) and categories of PRQL Psycho-Social Health (PsH). Median values and first and third quartiles of the PsH are reported in the table.

Categories of sJADAS	PRQL Psycho-Social Health (PsH)		
	N	Median (1 st – 3 rd q)	P
Inactive Disease: ≤ 2.9	44	5 (5 - 7)	$< 0.0001^{§§}$
Low DA: 3 to ≤ 10	19	7 (6 – 11)	
Moderate	13	7 (5 – 9)	
High DA: > 20.6	24	9.5 (7 – 12)	

^{§§} P: Kruskal-Wallis test (Non parametric Analysis of Variance).

Figure 18. Discriminant ability: PRQL Psycho-Social Health (PsH) in the 4 sJADAS categories defined by the selected cutoff values.

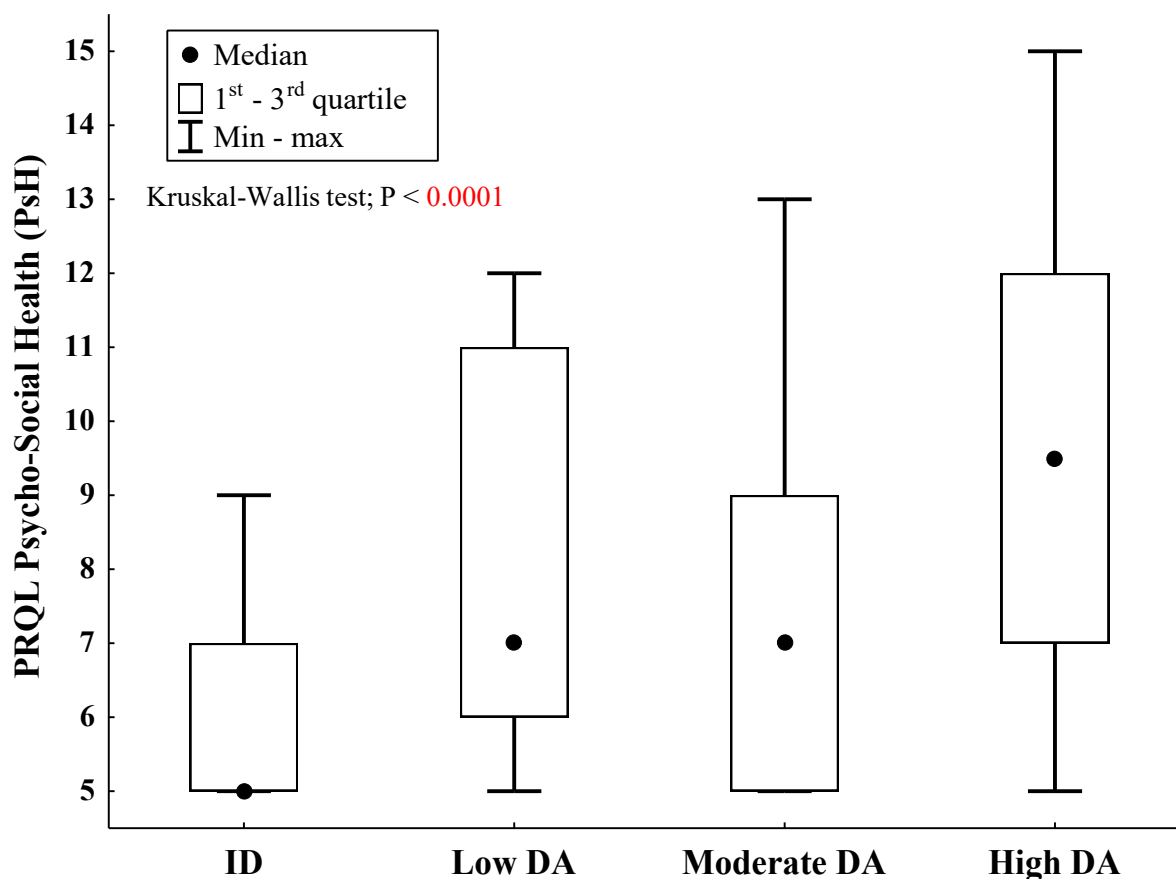
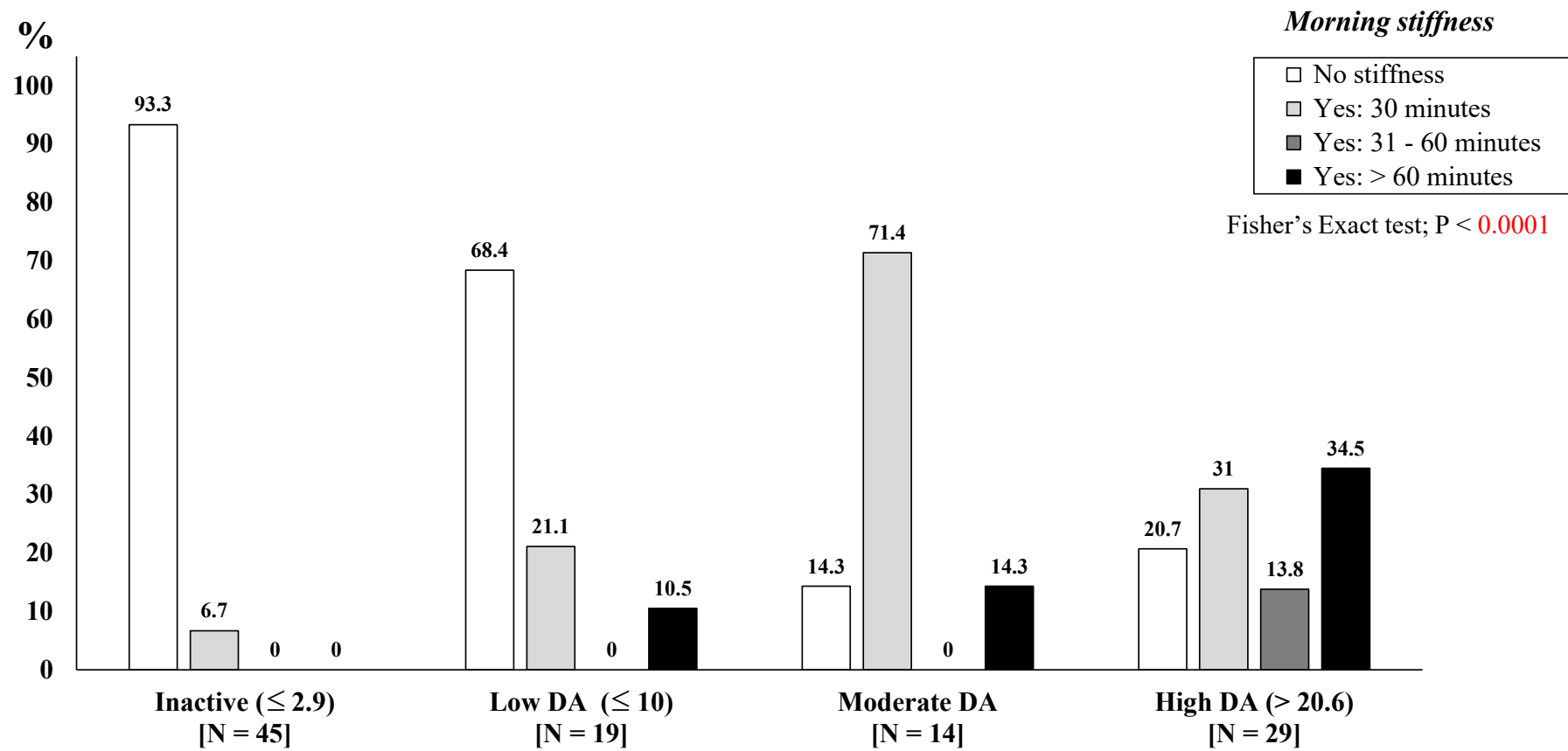


Table XXIX. Relationship between sJADAS categories (as defined by the selected cutoff values) and categories of Morning Stiffness. Absolute frequencies and row percentages are reported in the table.

Categories of sJADAS total score:	Morning Stiffness				P
	No stiffness [N = 63]	Yes: 30 minutes [N = 26]	Yes: 31 - 60 minutes [N = 4]	Yes: > 60 minutes [N = 14]	
Inactive Disease: ≤ 2.9	42 (93.3 %)	3 (6.7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	< 0.0001##
Low DA: 3 to ≤ 10	13 (68.4 %)	4 (21.1 %)	0 (0 %)	2 (10.5 %)	
Moderate	2 (14.3 %)	10 (71.4 %)	0 (0 %)	2 (14.3 %)	
High DA: > 20.6	6 (20.7 %)	9 (31 %)	4 (13.8 %)	10 (34.5 %)	

P value refers to the Fisher's Exact test.

Figure 19. Relationship between sJADAS categories (as defined by the *selected cutoff values*) and categories of Morning Stiffness.



CAPITOLO 4

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Grazie a questo studio abbiamo definito i cutoff nell'sJADAS corrispondenti agli stati di malattia inattiva, bassa, moderata ed elevata nei pazienti con sAIG, basandoci sul giudizio soggettivo del livello di attività di malattia espresso da reumatologi pediatri provenienti da differenti regioni del mondo. Per ottimizzare la standardizzazione della valutazione e facilitare i medici curanti nel giudizio relativo allo stato di malattia del singolo paziente, è stata fornita una definizione dei differenti stati di attività di malattia cui fare riferimento.

Per la definizione dei differenti cutoff dell'sJADAS sono stati utilizzati i dati relativi a 378 pazienti totali (per un totale di 400 visite), arruolati ai fini del presente studio in 29 Centri partecipanti localizzati in 11 differenti Paesi del mondo (Africa, Asia, Europa e Sudamerica).

In particolare, le 400 visite totali sono state casualmente suddivise in due campioni indipendenti: il "Development sample", costituito da 240 visite, è stato utilizzato per la prima fase di sviluppo dei cutoff, mentre il "Validation sample", costituito dalle restanti 160 visite, è servito per la validazione dei cutoff prescelti.

La dimensione del campione di pazienti, discretamente grande per una malattia come l'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) sistemica, la distribuzione bilanciata dei pazienti arruolati nelle 4 differenti categorie di malattia in accordo con la definizione del medico (ID 37,5%; LDA 18,8%; MDA 21,8%; HDA 22,0%) e l'ampia distribuzione geografica dei centri partecipanti, fanno sì che i risultati dello studio siano possibilmente generalizzabili a pazienti con sAIG trattati secondo approcci differenti.

Per la definizione dei cutoff abbiamo applicato una metodologia simile a quella precedentemente adottata per la definizione dei cutoff del JADAS nei pazienti con AIG oligoarticolare o poliarticolare [24]. Per l'Inactive Disease e la Low Disease Activity sono stati scelti i cutoff ottenuti mediante il metodo della *Ninety percent fixed specificity*, in quanto tra quelli individuati rappresentavano quelli con maggiore specificità e sensibilità superiore all'85%. Per quanto riguarda la High Disease Activity, invece, è stato scelto il valore di cutoff

ottenuto dall'analisi della curva ROC, trattandosi di quello con la maggiore sensibilità ed una specificità superiore all'85% (da segnalare l'altissimo valore di AUC ottenuto, pari a 0.96).

Nelle analisi di validazione, i cutoff prescelti hanno dimostrato una forte capacità di discriminare tra: i) pazienti i cui genitori si definivano soddisfatti oppure non soddisfatti dall'esito di malattia del figlio; ii) differenti livelli di dolore dei pazienti; iii) pazienti che presentavano o non presentavano una compromissione della propria capacità funzionale; iv) differenti livelli di attività di malattia, giudicata dal genitore mediante una VAS; v) pazienti i cui genitori definivano lo stato attuale di malattia del figlio come in fase di remissione, attività di malattia persistente, ovvero ricaduta; vi) pazienti con differente qualità di vita, misurata nelle 2 sue componenti fisica e psicosociale; ed infine vii) pazienti rigidità mattutina di differente durata.

In particolare, i cutoff per Inactive Disease e Low disease activity sono stati più frequentemente soddisfatti da pazienti i cui genitori erano contenti dell'esito di malattia del figlio e da pazienti che venivano giudicati dai genitori come in stato di remissione. La VAS del genitore inerente l'attività di malattia dei figli risultava inoltre progressivamente più elevata, come atteso, passando dai pazienti con malattia inattiva ai pazienti con moderata o addirittura alta attività di malattia.

I cutoff identificati dal nostro studio si sono rivelati adeguati anche nel discriminare tra i diversi livelli di dolore del paziente che erano più bassi in pazienti con malattia inattiva e proporzionalmente più elevati passando dalla bassa alla alta attività di malattia. Analogamente, essi si sono rivelati capaci di discriminare tra pazienti che presentavano una differente durata del sintomo "rigidità mattutina", disturbo lamentato in modo progressivamente più significativo al crescere dell'attività di malattia dei pazienti. Preme inoltre sottolineare la bontà dei cutoff identificati nel distinguere pazienti con differente compromissione della capacità funzionale, come dimostrato dalla significativa differenza di punteggi dello score JAFS nelle 4 categorie di attività di malattia.

Per quanto concerne la qualità di vita, i pazienti classificati come ID e LDA dimostravano come atteso minore disabilità fisica rispetto ai pazienti con HDA.; per quanto concerne la componente psicosociale, invece, la capacità discriminante dei cutoff appare meno brillante,

come atteso dato che su tale aspetto della qualità di vita influiscono numerosi altri fattori (e non solo l'attività di malattia). I risultati ottenuti dovrebbero essere interpretati alla luce di alcuni potenziali limiti. In primo luogo, anche se l'ampia rappresentazione geografica dei reumatologi pediatri che hanno preso parte al progetto fornendo il proprio giudizio costituisca un punto di forza del nostro studio, si potrebbe obiettare che la percezione dell'attività di malattia potrebbe variare tra medici che lavorano in differenti regioni del mondo o con diversa esperienza e disponibilità di trattamenti. Come già sottolineato, tuttavia, la scelta di fornire loro delle descrizioni di riferimento dei diversi stati di attività di malattia dovrebbe aver quantomeno ridotto tale potenziale rischio. Un altro limite del nostro studio è legato al fatto che la validazione dei cutoff prescelti è stata condotta su un campione piuttosto piccolo di pazienti: è tuttavia già previsto di proseguire con ulteriori analisi di validazione su differenti popolazioni di pazienti affetti da sAIG. Infine, il cutoff per lo stato di moderata attività di malattia è stato arbitrariamente posto tra i cutoff di bassa e di elevata attività di malattia.

In conclusione, il nostro studio ha permesso di sviluppare valori di cutoff per l'sJADAS10 capaci di identificare i differenti stati di attività di malattia in pazienti affetti da AIG sistemica. Tali criteri sono stati basati sulla percezione soggettiva del livello di attività di malattia da parte di un gruppo multinazionale di reumatologi pediatri. Nelle analisi di validazione, i cutoff identificati hanno dimostrato una forte capacità di discriminare tra differenti livelli di severità di malattia. Essi possono rappresentare per il clinico uno strumento aggiuntivo che, se applicato quotidianamente nella pratica clinica, può essere di valido aiuto non solo nella scelta della migliore strategia terapeutica volta al controllo della patologia, ma anche nel monitoraggio del decorso di malattia, nella prevenzione dello sviluppo di complicanze (ad esempio erosione articolare o sindrome da attivazione macrofagica), nella prevenzione della disabilità funzionale nonché nell'arruolamento di pazienti in studi clinici. Studi futuri dovranno valutare la bontà di tali cutoff in altre popolazioni sia retrospettive che prospettive di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Consolaro A, Ravelli A. Unraveling the phenotypic variability of juvenile idiopathic arthritis across races or geographic areas-key to understanding etiology and genetic factors? *J Rheumatol* 2016;43:683-685.
2. Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf SM, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:255-263.
3. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2012;12:56-59.
4. De Benedetti F, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed.; Elsevier 2016: p. 205-216.
5. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3160- 3169.
6. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2016;169:8-13.
7. Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:50-53.
8. Jamilloux Y, Georgin-Lavialle S, Seve P, Belot A, Fautrel B. It is time to reconcile systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Rev Med Interne* (article in French) 2019 Jun 17.

9. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:819-828.
10. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:929-936.
11. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290-2294.
12. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1120-1127.
13. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658-666.
14. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum* 2012;64:2366-2374.
15. Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, Frisina A, Gallo MC, Pistorio A, et al. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the juvenile arthritis disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1380-1383.
16. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Schneider R, Xavier R, Allen R, et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:840-848.
17. Tibaldi J, Pistorio A, Aldera E, Puzone L, El Miedany Y, Pal P, Giri PP, De H, Khubchandani R, Chavan PP, Vilaiyuk S, Lerkvaleekul B, Yamsuwan J, Sabui TK, Datta P, Pardeo M, Bracaglia C, Sawhney S, Mittal S, Hassan WA, Elderiny GF, Abu-Zaid MH, Eissa M,

- Sztajnbok F, das Neves Sztajnbok FC, Russo R, Katsicas MM, Cimaz R, Marrani E, Alexeeva E, Dvoryakovskaya TM, Alsuweiti MO, Alzyoud RM, Kostik M, Chikova I, Minoia F, Filocamo G, Farag Y, Lotfy H, Nasef SI, Al-Mayouf SM, Maggio MC, Magalhaes CS, Gallizzi R, Conti G, Shimizu M, Civino A, Felici E, Giancane G, Ruperto N, Consolaro A, Ravelli A; Development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2020; 59:3505-3514.
18. Saccomanno B, Tibaldi J, Minoia F, Bagnasco F, Pistorio A, Guariento A, et al. Predictors of effectiveness of anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2019;46:416-421.
 19. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population- based setting. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1122-1127.
 20. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile Idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-392.
 21. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International consensus. *J Rheumatol* 2019;46:190-197.
 22. Filocamo G, Davi S, Pistorio A, Bertamino M, Ruperto N, Lattanzi B, Consolaro A, Magni-Manzoni S, Galasso R, Varnier GC, Martini A, Ravelli A. Evaluation of 21-numbered circle and 10-centimeter horizontal line visual analog scales for physician and parent subjective ratings in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1534-1541.
 23. Bovis F, Consolaro A, Pistorio A, Garrone M, Scala S, Patrone E, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. *Rheumatol Int* 2018;38:5-17.

24. Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, Lahdenne P, Rutkowska-Sak L, Avcin T, Quartier P, Panaviene V, Uziel Y, Pruunsild C, Vargova V, Vilaiyuk S, Dolezalova P, Ringold S, Garrone M, Ruperto N, Ravelli A, Consolaro A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1966-1975.
25. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960;20:37-46.
26. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine* 1978;8: 283-298.
27. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Ruperto N, Pistorio A, Solari N, et al. Parent and child acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:856-863.
28. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Dalprà S, Lattanzi B, Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Pederzoli S, Civino A, Guseinova D, Masala E, Viola S, Martini A, Ravelli A; A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol*. 2011; 38:938-953.

PATIENT ID _____ DATE OF VISIT (DD/MMM/YYYY) _____
 Country code, Centre ID, Incremental number: e.g. IT 01 0001

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

34 **3. Please indicate if today your child is feeling pain or has swelling in any of the joints listed below**

35	LEFT SIDE	Presence of pain or swelling	RIGHT SIDE	Presence of pain or swelling
36	Fingers	<input type="checkbox"/>	Fingers	<input type="checkbox"/>
37	Wrist	<input type="checkbox"/>	Wrist	<input type="checkbox"/>
38	Elbow	<input type="checkbox"/>	Elbow	<input type="checkbox"/>
39	Shoulder	<input type="checkbox"/>	Shoulder	<input type="checkbox"/>
40	Hip	<input type="checkbox"/>	Hip	<input type="checkbox"/>
41	Knee	<input type="checkbox"/>	Knee	<input type="checkbox"/>
42	Ankle	<input type="checkbox"/>	Ankle	<input type="checkbox"/>
43	Toes	<input type="checkbox"/>	Toes	<input type="checkbox"/>
44		Neck	<input type="checkbox"/>	
45		Lower back	<input type="checkbox"/>	
46	My child has no joints with pain or swelling			<input type="checkbox"/>

47 **4. Has your child had joint stiffness when the woke up in the morning over the past week?** Yes No

48 If you answered "yes", how long does it last?

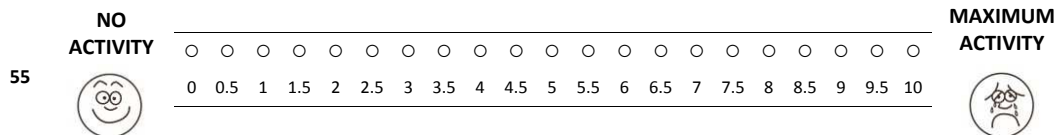
49	15 minutes or less <input type="checkbox"/>	15 to 30 minutes <input type="checkbox"/>	30 minutes to 1 hour <input type="checkbox"/>	1 to 2 hours <input type="checkbox"/>	More than 2 hours <input type="checkbox"/>
----	--	--	--	--	---

50 **5. Please indicate if your child has had either or both of the symptoms listed below over the past week**

51 Fever > 38°C (if due to arthritis) Yes No
 52 Skin rash (if due to arthritis) Yes No

53 **6. Considering all the symptoms, such as pain, joint swelling, stiffness in the morning, fever (if due to arthritis), and skin rash (if due to arthritis), please evaluate the level of activity of your child's illness at the moment**

54 (choose the most accurate score)



56 **7. How would you evaluate the current state of your child's illness?**

57	Complete absence of symptoms (remission) <input type="checkbox"/>	Continuing presence of symptoms (persistent activity) <input type="checkbox"/>	Recurrence of symptoms after a period of complete well-being (relapse) <input type="checkbox"/>
----	--	---	--

58 **8. Compared to his/her last visit, how would you evaluate the course of your child's illness?**

59	Much better <input type="checkbox"/>	Slightly better <input type="checkbox"/>	Stable/unchanged <input type="checkbox"/>	Slightly worse <input type="checkbox"/>	Much worse <input type="checkbox"/>
----	---	---	--	--	--

PATIENT ID _____ DATE OF VISIT (DD/MMM/YYYY) _____
 Country code, Centre ID, Incremental number: e.g. IT 01 0001

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

60 **9. Is your child taking any medication to treat arthritis?** Yes No

61 If you answered "no", please go directly to question 13

62 If "yes", please also answer questions 10, 11 and 12

63 **10. Which medication is your child currently taking?**

64	NSAIDs (e.g. Ibuprofen, Nurofen, Diclofenac, Voltarol, Piroxicam, Feldene, Meloxicam, Mobic, Naproxen, Naprosyn)	<input type="checkbox"/>	Please specify _____
65	Steroids (e.g. Prednisolone)	<input type="checkbox"/>	Please specify _____
66	Methotrexate (e.g. Metoject, Maxtrex)	<input type="checkbox"/>	Oral ?? Subcutaneous <input type="checkbox"/> Intramuscular <input type="checkbox"/>
67	Sulfasalazine (e.g. Salazopyrin)	<input type="checkbox"/>	Ciclosporin (e.g. Neoral, Deximune) <input type="checkbox"/>
68	Etanercept (Enbrel)	<input type="checkbox"/>	Infliximab (Remicade) <input type="checkbox"/> Adalimumab (Humira) <input type="checkbox"/>
69	Golimumab (Simponi)	<input type="checkbox"/>	Certolizumab (Cimzia) <input type="checkbox"/> Abatacept (Orencia) <input type="checkbox"/>
70	Anakinra (Kineret)	<input type="checkbox"/>	Canakinumab (Ilaris) <input type="checkbox"/> Rilonacept (Arcalyst) <input type="checkbox"/>
71	Tocilizumab (Actemra)	<input type="checkbox"/>	Other (please specify _____) <input type="checkbox"/>
72	Other (please specify _____)	<input type="checkbox"/>	Other (please specify _____) <input type="checkbox"/>

73 **11. Since your child's last visit, has he/she had any problems which may be caused by the medication he/she is taking?** Yes No

74 If you answered "yes", please specify which in the table below

75	Fever	<input type="checkbox"/>	Pain or burning feeling in the stomach	<input type="checkbox"/>
76	Headache	<input type="checkbox"/>	Nausea	<input type="checkbox"/>
77	Skin rash	<input type="checkbox"/>	Vomiting	<input type="checkbox"/>
78	Mouth sores	<input type="checkbox"/>	Constipation	<input type="checkbox"/>
79	Swollen/bleeding gums	<input type="checkbox"/>	Diarrhoea	<input type="checkbox"/>
80	Increased body hair	<input type="checkbox"/>	Black or bloody stools (faeces)	<input type="checkbox"/>
81	Weight gain	<input type="checkbox"/>	Blood in the urine	<input type="checkbox"/>
82	Weight loss	<input type="checkbox"/>	Swelling, bruising, pain, redness, etc., at the injection site	<input type="checkbox"/>
83	Mood swings (excitement, depression, anxiety)	<input type="checkbox"/>	Other (please describe) _____	<input type="checkbox"/>
84	Sleep disturbances	<input type="checkbox"/>	Other (please describe) _____	<input type="checkbox"/>

85 **12. Does your child take his/her medication regularly (as prescribed by the doctor) at home?** Yes No

86 If "no", why not?

87	He/she refuses to	<input type="checkbox"/>	It has to be taken too many times per day	<input type="checkbox"/>
88	Organisational difficulty (for example, problems taking medication at school)	<input type="checkbox"/>	Fear of side effects	<input type="checkbox"/>
89	The child takes too much medication	<input type="checkbox"/>	Other (please specify) _____	<input type="checkbox"/>

90 Which medication is most difficult to give on a regular basis? _____

91 **13. Does your child attend school?** Yes No

92 If you answered "yes", what school-related problems does the illness cause?

93	None	<input type="checkbox"/>	Difficulty in his/her relationships with teachers	<input type="checkbox"/>
94	Frequent absences	<input type="checkbox"/>	Decrease in performance	<input type="checkbox"/>
95	Difficulty in remaining seated for a long time	<input type="checkbox"/>	Other (please specify) _____	<input type="checkbox"/>

APPENDICE II: modulo per la raccolta dei dati dello studio

PATIENT INFORMATION

PATIENT PERSONAL INFORMATION (as allowed by local Ethics Committee)
--

Patient First Name or initials	
--	--

Patient Last Name or initials	
---	--

If, for confidentiality reasons, you cannot provide patient name or initials, please write xxx for both name and surname.

Sex <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Country of Birth		Birth date	(dd/mmm/yyyy)
--	-------------------------	--	-------------------	---------------

If, for confidentiality reasons, you cannot provide the exact date of birth, please report only the year of birth and the 15th of June as date. (e.g.15/jun/yyyy).

PATIENT ID Country code, Centre ID, Incremental number (1-100) e.g. IT 01 0001	Country code	Centre ID	Incremental number

DIAGNOSIS

- Definite systemic JIA (i.e. meeting the ILAR criteria for systemic arthritis)
- Probable/possible systemic JIA (i.e. a febrile disease that presents with the classical extra-articular features of systemic JIA, but lacks overt arthritis)

Date of disease onset (date of occurrence of the first clinical manifestation consistent with the disease)		Date of first visit at your center for JIA	
	(dd/mmm/yyyy)		(dd/mmm/yyyy)

DATE OF STUDY VISIT	
	(dd/mmm/yyyy)

ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY STATE

Please provide a subjective estimation of the disease activity state of the patient at the time of the visit (a definition of each state is provided as reference)

Inactive disease <input type="checkbox"/>	Minimal disease activity <input type="checkbox"/>	Moderate disease activity <input type="checkbox"/>	High disease activity <input type="checkbox"/>
REFERENCE DEFINITIONS			
<p>Absence of fever and of any other systemic or articular manifestations attributable to sJIA</p> <p>If the patient is still on medications, it may be possible to stop all therapies</p>	<p>Absence of fever and of other major systemic features</p> <p>Only mild systemic manifestations (i.e. faint skin rash, residual hepatosplenomegaly) and/or an active joint count of ≤ 1 can be present</p> <p>The patient can only be receiving low-dose glucocorticoid therapy (i.e. ≤ 0.1 mg/kg/day), with further dose reduction being possible</p> <p>If the patient is receiving only therapy with DMARDs or biologics, it might be possible to gradually withdraw it</p>	<p>Disease activity state in between minimal disease activity and high disease activity</p> <p>The level of disease activity does not allow any reduction of the ongoing therapy or may require a change or intensification of treatment</p>	<p>Presence of fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and/or any other major systemic or articular manifestations (i.e., intense rash, severe serositis, active polyarthritis)</p> <p>The start of an aggressive therapy or the intensification of ongoing treatment is definitely required</p> <p>Typically, a patient in the state of high disease activity is at disease onset or has a disease flare</p>

PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT OF OVERALL DISEASE ACTIVITY

Considering the **WHOLE SIGNS AND SYMPTOMS OF THE DISEASE AT THE TIME OF THE PRESENT VISIT**, please rate the overall level of disease activity by marking a circle

NO ACTIVITY	○ ○																				MAXIMUM ACTIVITY
	0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10																				

PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS

Considering the **SYSTEMIC MANIFESTATIONS of the disease (e.g, fever, rash, serositis, hepasplenomegaly, lymphadenopathy) AT THE TIME OF THE PRESENT VISIT**, please rate the overall level of **SYSTEMIC DISEASE ACTIVITY** by marking a circle

NO ACTIVITY	○ ○																				MAXIMUM ACTIVITY
	0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10																				

ASSESSMENT OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS			
Fever	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
If fever is present, please indicate the highest temperature recorded in the 24 h before the visit:			
	>37.5-38°C		<input type="checkbox"/>
	>38-39°C		<input type="checkbox"/>
	>39-40°C		<input type="checkbox"/>
	>40°C		<input type="checkbox"/>
Evanescent (non-fixed) erythematous rash	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Hepatomegaly	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Splenomegaly	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Generalized lymphadenopathy (enlargement of >3 lymph node stations)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Serositis (specify _____)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	

ASSESSMENT OF ARTICULAR MANIFESTATIONS

RHEUMA EXAM

Check box if present. Legend: **Swell**: swelling **Pain**: pain on motion and/or tenderness **LOM**: limitation of motion

RIGHT SIDE

LEFT SIDE

	Swell	Pain	LOM	JOINT	Swell	Pain	LOM
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Temporo-mandibular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Sterno-clavicular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Acromion-clavicular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Shoulder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elbow	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wrist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DIP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hip		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Knee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ankle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Subtalar joints	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Intertarsal joints	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MTP V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOE I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOE II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOE III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOE IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TOE V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cervical spine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Thoracic spine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lumbar spine
<input type="checkbox"/>		Sacroiliac joints

<input type="checkbox"/>

Please comment on any joints that you were unable to evaluate: _____

If the RHEUMA EXAM is negative for arthritis, please specify if the patient shows:	
Absence of joint symptoms <input type="checkbox"/>	Presence of arthralgia only <input type="checkbox"/>

LABORATORY PARAMETERS AT THE TIME OF THE VISIT		
Haemoglobin		g/dl
White blood cell count		/mm ³
Neutrophil count		/mm ³
Platelets		/mm ³
Ferritin		ng/mL
ESR		mm/h
CRP		mg/dL
Fibrinogen		mg/dL

THERAPY AT THE TIME OF THE VISIT						
	Ongoing at the time of the visit	therapeutic decision at visit				New prescription at visit
		Dose confirmed	Dose increased	Dose decreased	To be discontinued	
NSAIDs	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Steroids						
<i>Oral</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Intravenous</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Intra-articular</i>	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
Methotrexate						
<i>Oral</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Parenteral</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Leflunomide	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Cyclosporine	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Etanercept	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Infliximab	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Adalimumab	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Rituximab	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Abatacept	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Anakinra	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Canakinumab	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Rilonacept	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Tocilizumab	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Sarilumab	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Tofacitinib	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Baricitinib	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Other: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
Other: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>

RINGRAZIAMENTI

Mi è doveroso dedicare questo spazio del mio elaborato alle persone che hanno contribuito, con il loro instancabile supporto, alla realizzazione dello stesso.

Un sentito grazie al mio Relatore il Prof. Angelo Ravelli per la sua immensa pazienza, per i suoi indispensabili consigli, per la sua infinita disponibilità e tempestività ad ogni mia richiesta, per le conoscenze trasmesse durante tutto il percorso di stesura dell'elaborato, per avermi dato la possibilità di far parte di questo progetto.

Grazie anche alla mia Correlatrice Dott.ssa Silvia Rosina per la sua disponibilità, per avermi seguito in ogni step della realizzazione dell'elaborato, suggerendomi puntualmente le giuste modifiche da apportare.

Alla Dott.ssa Angela Pistorio, con cui ho condiviso parte dell'ultimo anno e che mi ha permesso di avvicinarmi alla statistica, per me da sempre ostica. Grazie a voi ho accresciuto le mie conoscenze e le mie competenze.

Ringrazio infinitamente i miei genitori che mi hanno sempre sostenuto, appoggiando in ogni mia decisione, fin dalla scelta del mio percorso di studi; grazie per essermi stati vicini in questo percorso di crescita personale e professionale e per avermi permesso la realizzazione di questo progetto che fino a qualche anno fa era solo un sogno.

Grazie per esserci sempre stati soprattutto nei momenti di sconforto.

Non finirò mai di ringraziarvi per avermi permesso di arrivare fin qui.

Grazie a tutta la mia famiglia, nonna Vanna, Peo, Irene e Gigio, ai miei zii e cugini per essermi stati accanto in questo periodo intenso e per gioire, insieme a me, dei traguardi raggiunti. Per avermi sempre sostenuto e supportato anche quando credevo di non farcela. Infine, ringrazio Linda, Elisa, Ludovica, Cristina e tutti i miei colleghi e amici, per essere stati sempre presenti anche durante questa ultima fase del mio percorso di studi. Grazie per aver ascoltato i miei sfoghi, grazie per tutti i momenti di spensieratezza.

Grazie a tutti, senza di voi non ce l'avrei mai fatta.