



Názov:

**Komplexný manažment pacienta
s reumatoidnou artritídou**
štandardný diagnostický a terapeutický postup

Autori:

MUDr. Vanda Mlynáriková, PhD.
MUDr. Dagmar Mičková, PhD.

Špecializačný odbor:

Reumatológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Komplexný manažment pacienta s reumatoidnou artritídou

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0290	22. máj 2023	schválený	1. jún 2023

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Vanda Mlynáriková, PhD.; MUDr. Dagmar Mičeková, PhD.

Recenzenti:

doc. MUDr. Emőke Šteňová, PhD.; MUDr. František Máliš, PhD.; MUDr. Ľubica Kuderová; doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Ingrid Dúbravová; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, MBA, MPH; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Martina Šimonovičová

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe“ (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

reumatoidná artritída, diagnostika, odporúčania, chorobu modifikujúce antireumatické lieky

Zoznam skratiek

ABA	abatacept
ACPA	anti-citrullinated protein antibody – protilátka proti citrulínovaným proteínom
ACR	American College of Rheumatology
ANA	antinuclear antibody – antinukleárna protilátka
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody – protilátka proti cytoplazme neutrofilov
anti-DNP	anti-deoxyribonucleoprotein antibody – protilátka proti deoxyribonukleoproteínu
anti-dsDNA	anti-double stranded DNA antibody – protilátka proti dvojvláknovej deoxyribonukleovej kyseline
AZA	Azatioprín
bDMARD	biological disease-modifying antirheumatic drug – biologický chorobu modifikujúci antireumatický liek
CB	celkové bielkoviny
CDAI	Clinical Disease Activity Index – index klinickej aktivity ochorenia
CK	Kreatínkináza
CRP	C-reaktívny proteín
CSA	klinicky suspektná artralgia – clinically suspect arthralgia
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug – konvenčný syntetický chorobu modifikujúci antireumatický liek
CT	počítačová tomografia
CTLA4	cytotoxický T lymfocytárny antigén 4
CyA	cyklosporín A
CyC	cyklofosfamid
DAS28	disease activity score 28 – skóre aktivity ochorenia 28
DIL	drug induced lupus erythematosus – liekmi indukovaný lupus erythematosus
DMARDs	disease-modifying antirheumatic drugs – chorobu modifikujúce antireumatické lieky
DNA	deoxyribonucleic acid – deoxyribonukleová kyselina
EBM	evidence based medicine – medicína založená na dôkazoch
EULAR	European League Against Rheumatism/European Alliance of Associations for Rheumatology
FW	Fahraeus-Westergren test – sedimentácia erytrocytov
GK	Glukokortikoidy
GoR	grade of recommendation – stupeň odporúčania
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAQ	Health Assessment Questionnaire – dotazník hodnotenia funkčného stavu
HCQ	Hydroxychlorochín
HLA	Human Leukocyte Antigen – hlavný histokompatibilný komplex

i.a.	Intraartikulárne
IBD	inflammatory bowel disease – zápalové ochorenia čriev
Ig	Imunoglobulín
IL	Interleukín
i.m.	intramuskulárne
IP	interfalangeálny kĺb
IS	imunosupresívny liek
i.v.	intravenózne
JAK	Janusová kináza
JAKi	inhibítora Janusových kináz
KO	krvný obraz
LD	laktátdehydrogenáza
LEF	Leflunomid
LoA	level of agreement – úroveň súhlasu
LoE	level of evidence – úroveň dôkazu
MCP	metakarpofalangeálny kĺb
MR	magnetická rezonancia
MTP	metatarzofalangeálny kĺb
MTX	Metotrexát
NA	neaplikovateľné
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSA	nesteroidové antiflogistiká
NÚ	nežiaduce účinky
PIP	proximálny interfalangeálny kĺb
RA	reumatoidná artritída
RCT	randomized controlled trial – randomizovaná kontrolovaná štúdia
RF	reumatoidný faktor
RTG	röntgenové vyšetrenie
RTX	rituximab
s.c.	subkutánne
SDAI	Simplified Disease Activity Index – zjednodušený index aktivity ochorenia
SjS	Sjögrenov syndróm
SLE	systemový lupus erythematosus
SLR	systematic literature review – systematický prehľad literatúry
SpA	séronegatívna spondyloartritída
SSZ	sulfasalazín
ŠDTP	štandardné diagnostické a terapeutické postupy
TBC	tuberkulóza
TNF-α	tumor nekrotizujúci faktor alfa
tsDMARD	cielený syntetický chorobu modifikujúci antireumatický liek
UZV	ultrazvukové vyšetrenie
VAŠ	vizuálna analógová škála

Kompetencie

(špecializácie zúčastňujúce sa na diagnostike, liečbe a sledovaní pacientov s reumatoidnou artritídou):

Lekár so špecializáciou v odbore reumatológia – klinické vyšetrenie, hodnotenie laboratórnych parametrov, realizácia a hodnotenie ultrasonografického vyšetrenia kĺbov, hodnotenie kĺbového röntgenologického nálezu a stanovenie definitívnej diagnózy reumatoidnej artritídy (RA), sledovanie a liečba pacientov s RA.

Lekár so špecializáciou v odbore rádiológia – realizácia a hodnotenie ultrasonografického vyšetrenia kĺbov, realizácia a hodnotenie kĺbového röntgenologického nálezu.

Lekár so špecializáciou v odbore fyziatria, balneológia a liečebná rehabilitácia – klinické vyšetrenie s prihliadaním aj na laboratórne parametre, návrh nefarmakologických balneorehabilitačných procedúr a fyzikálnej liečby.

Fyzioterapeut – vykonanie fyzioterapeutických postupov podľa odporúčania lekára so špecializáciou v odbore fyziatria, balneológia a liečebná rehabilitácia.

Lekár so špecializáciou v odbore ortopédia – klinické vyšetrenie pacienta, návrh invazívneho terapeutického postupu, po konzultácii s ošetrojúcim reumatológom realizácia invazívneho terapeutického postupu postihnutého kĺbu.

Lekár so špecializáciou v odbore všeobecné lekárstvo – odoslanie pacienta so suspekciou na RA k reumatológovi, kontrola a manažment pacientov s RA podľa ŠDTP po stanovení diagnózy reumatológom, konzultuje reumatológa, prípadne iných odborníkov podľa orgánového postihnutia, ak to vyžaduje stav pacienta.

Sestra, psychológ, sociálny pracovník

Prepojenie s medzinárodnými spoločnosťami, metodika

Prepojenie s medzinárodnými spoločnosťami

Tento projekt bol vypracovaný zástupcami Slovenskej reumatologickej spoločnosti. Diagnostické a terapeutické algoritmy sa opierajú o najnovšie informácie EBM a vychádzajú zo smerníc medzinárodných spoločností. Najdôležitejšie smernice použité pri tvorbe ŠDTP sú nasledovné:

Vedecká spoločnosť: EULAR (European League Against Rheumatism), ACR (American College of Rheumatology)

Názov: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.

Autori: Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., et al.

Rok vydania: 2010

Dostupnosť: Arthritis Rheum, 2010;62(9):2569-2581.

Vedecká spoločnosť: EULAR (European League Against Rheumatism)

Názov: EULAR definition of arthralgia suspicious of progression to rheumatoid arthritis

Autori: van Steenbergen, H. W., Aletaha, D., Beart-van de Voorde, L.J.J. et al.

Rok vydania: 2017

Dostupnosť: Ann Rheum Dis 2017;76:491-496.

Vedecká spoločnosť: EULAR (European League Against Rheumatism)

Názov: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update.


Autori: Smolen, J.S., Landewé, R., Bergstra, S.A., et al.


Rok vydania: 2022

Dostupnosť: Ann Rheum Dis 2022;0:1-16. doi:10.1136/ard-2022-223356.

Metodika – nástroje hodnotenia kvality odporúčaných klinických postupov

Kategórie dôkazov

 AGREE II (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation II)		
Kategória	Dôkaz z:	
1a	Systematický prehľad randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCTs)	A
1b	Individuálne randomizované kontrolované štúdie	
2a	Systematický prehľad kohortných štúdií	B
2b	Individuálne kohortné štúdie	
3a	Systematický prehľad štúdií prípadov a kontrol	
3b	Individuálne štúdie prípadov a kontrol	C
4	Kazuistiky, kohortné štúdie a štúdie prípadov a kontrol nízkej kvality	
5	Odporúčanie expertov na základe klinických skúseností	D

 Sila odporúčania	
A	Založené na dôkaze úrovni I
B	Založené na dôkaze úrovni II alebo extrapolácia dôkazu úrovne I
C	Založené na dôkaze úrovni III alebo extrapolácia dôkazu úrovne I alebo II
D	Založené na dôkaze úrovni IV alebo extrapolácia dôkazu úrovne I, II alebo III

Zdroj: Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. West J Med. 1999;170(6):348-51.

GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Zdroj: Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328:1490.

Úvod

Definícia

Reumatoidná artritída (RA) je chronická systémová zápalová choroba, ktorá postihuje prevažne synoviálne kĺby zápalovou infiltráciou a hypertrofiou synoviálnej membrány s tvorbou erózií okolitých kostných štruktúr a extraartikulárnymi prejavmi – najčastejšie vaskulitídou, sérozitídou a reumatoidnými uzlami (1). Typické je polyartikulárne symetrické postihnutie drobných kĺbov rúk a nôh, ktoré sa prejavuje prevažne kľudovou bolesťou a rannou stuhnutosťou trvajúcou viac ako hodinu. U viac ako 80 % pacientov môžeme v krvi detegovať prítomnosť reumatoidného faktora.

Epidemiológia

Incidencia RA je približne 40 prípadov na 100 000 obyvateľov (2). Prevalencia RA sa celosvetovo pohybuje medzi 0,4 až 1 %. Severná Amerika a severná Európa má vyššiu prevalenciu, naopak južná Európa má prevalenciu 0,3 % – 0,7 %. Ochorenie sa vyskytuje 2 – 3x častejšie u žien ako u mužov a viaceré štúdie potvrdili vekom podmienenú zvyšujúcu sa prevalenciu (2).

Etiológia a patogenéza

Príčina vzniku RA nie je známa. Predpokladá sa, že pri jej vzniku sa uplatňujú hlavne genetické faktory (3), porucha imunity (4) a vplyvy vonkajšieho prostredia, napr. fajčenie, nedostatok vitamínu D a rôzne infekčné vírusové či bakteriálne agensy (5, 6, 7).


V patogenéze reumatoidnej artritídy hrajú dôležitú úlohu antigén prezentujúce bunky, ktoré prezentujú artritogénny antigén na molekule HLA II. triedy T-lymfocyty. T-lymfocyt vníma antigén ako cudzí. Artritogénny antigén nebol pri RA zatiaľ presne zafinovaný. T-lymfocyty sa aktivujú a produkujú prozápalové cytokíny, predovšetkým IL-2 a interferón- γ . Následne T-lymfocyty aktivujú B-lymfocyty, na ich povrchu sa zjavujú kostimulačné molekuly, ktoré podporujú aktiváciu T-lymfocytov a tvoria autoprotilátky (8, 9). Tieto protilátky priamo alebo nepriamo, cez tvorbu imunokomplexov deštruujú tkanivo, syntetizujú chemokíny a cytokíny, ktoré indukujú leukocytovú infiltráciu, angiogézu a tvorbu granulačného tkaniva (10). Dochádza k aktivácii makrofágov, ktoré taktiež produkujú prozápalové cytokíny (TNF- α , IL-1, IL-6) a chemokíny (11). Interleukíny IL-1 a IL-6 zvyšujú aktivitu osteoklastov. Proteolytické enzýmy, reaktívne formy kyslíka a dusíka pochádzajúce z neutrofilov, poškodzujú celulárnu matrix a chrupku. Aktivované makrofágy, fibroblasty, synoviocyty a chondrocyty produkujú metaloproteinázy (kolagenázu, stromelyzín) a ostatné proteolytické enzýmy (elastázu, katepsín B a G), ktoré poškodzujú chrupku, subchondrálnu oblasť kosti a periartikulárne tkanivá (12).

Klinický obraz

Kĺbové príznaky

Reumatoidná artritída je systémové ochorenie spojiva charakterizované polyartritídou. Prvým varovným príznakom ale môžu byť artralgie. Spoločnosť EULAR zdefinovala charakteristiky klinicky suspektných artralgií (clinically suspect arthralgia – CSA) s vyšším rizikom rozvoja RA (Tabuľka č. 1) (13).

Tabuľka č.1: EULAR definícia charakteristík klinicky suspektných artralgií

	EULAR definícia charakteristík klinicky suspektných artralgií
Anamnestické parametre možno aplikovať u pacientov s artralgiami bez klinickej artritídy a bez iných diagnóz alebo príčin vysvetľujúcich artralgie.	
<ul style="list-style-type: none">➤ Čerstvé kĺbové príznaky (trvanie < 1 rok)➤ Príznaky lokalizované na metakarpofalangeálnych kĺboch (MCP)➤ Trvanie rannej stuhnutosťi ≥ 60 minút➤ Najvýraznejšie príznaky prítomné v skorých ranných hodinách➤ Prítomnosť prvostupňových príbuzných s RA	
Fyzikálne vyšetrenie	
<ul style="list-style-type: none">➤ Problémy s vytvorením päste➤ Pozitívny test priečného stisku cez MCP	

Dané údaje by ošetrojúceho všeobecného lekára mali upozorniť na nutnosť včasného odoslania pacienta k reumatológovi.

Artritída pri RA je typicky symetrická a postihuje prevažne drobné kĺby rúk a nôh. Najčastejšie bývajú postihnuté metakarpofalangeálne kĺby (MCP) a proximálne interfalangeálne kĺby (PIP) rúk, zápästia a metatarzofalangeálne (MTP) kĺby nôh, ale v úvode môže byť prítomná aj artritída veľkých kĺbov horných alebo dolných končatín. Artritída sa prejavuje opuchom, citlivosťou a zvyčajne aj zateplením daného kĺbu, ale začervenanie kože nad kĺbom nie je pre RA typické. Väčšina pacientov udáva aj prítomnosť rannej stuhnutosťi, ktorá trvá hodinu a aj viac.

V priebehu rokov sa pri pokračovaní zápalu vyvíja poškodenie kĺbu, ktoré sa prejavuje zhrubnutím, obmedzenou pohyblivosťou, nestabilitou a deformitou kĺbu.

Mimokĺbové príznaky

Reumatoidná artritída môže byť asociovaná aj so zápalom v mimokĺbových lokalitách (Tabuľka č. 2). Bežnými príznakmi systémového postihnutia je únava, slabosť a strata hmotnosti.

Tabuľka č. 2: Mimokĺbové prejavy reumatoidnej artritídy

 Mimokĺbové prejavy reumatoidnej artritídy	
Reumatoidné uzly	Najčastejšie nad olekranom a nad proximálnou hranou ulny, ale aj nad drobnými kĺbmi rúk
Očné prejavy	Suchá keratokonjunktivitída Episkleritída a skleritída
Pľúcne prejavy	Pleuritída Intersticiálna pľúcna fibróza Reumatoidné uzly v pľúcach a laryngu
Kardiálne prejavy	Perikarditída Myokarditída Endokarditída Poruchy vedenia vzruchov
Neurologické prejavy	Úžinové syndrómy Senzoricko-motorická neuropatia Myelopatia pri atlantoaxiálnej dislokácii
Hematologické prejavy	Anémia chronických ochorení Trombocytóza Lymfadenopatia
Vaskulitída	Vaskulitída malých ciev

Laboratórne nálezy

V sére 80 % pacientov s RA možno detegovať prítomnosť reumatoidného faktoru (RF), teda imunoglobulínu viažuceho Fc fragment molekuly IgG. RF nebýva pozitívny len pri RA, ale aj pri Sjögrenovom syndróme (SjS), systémovom lupus erythematosus (SLE), rôznych nereumatických ochoreniach (napr. pri chronických infekciách, ako je hepatitída C, tuberkulóza, subakútna infekčná endokarditída, sarkoidóza a hematologické malignity), ale aj v zdravej populácii (1 – 5 %). So stúpajúcim vekom jeho výskyt v zdravej populácii ešte rastie (14).

Veľký diagnostický, ale aj prognostický význam z hľadiska priebehu ochorenia majú protilátky proti citrulínaným proteínom (ACPA). ACPA sa vyskytujú vo včasných fázach ochorenia, často už v predklinickej fáze (15, 16, 17, 18).

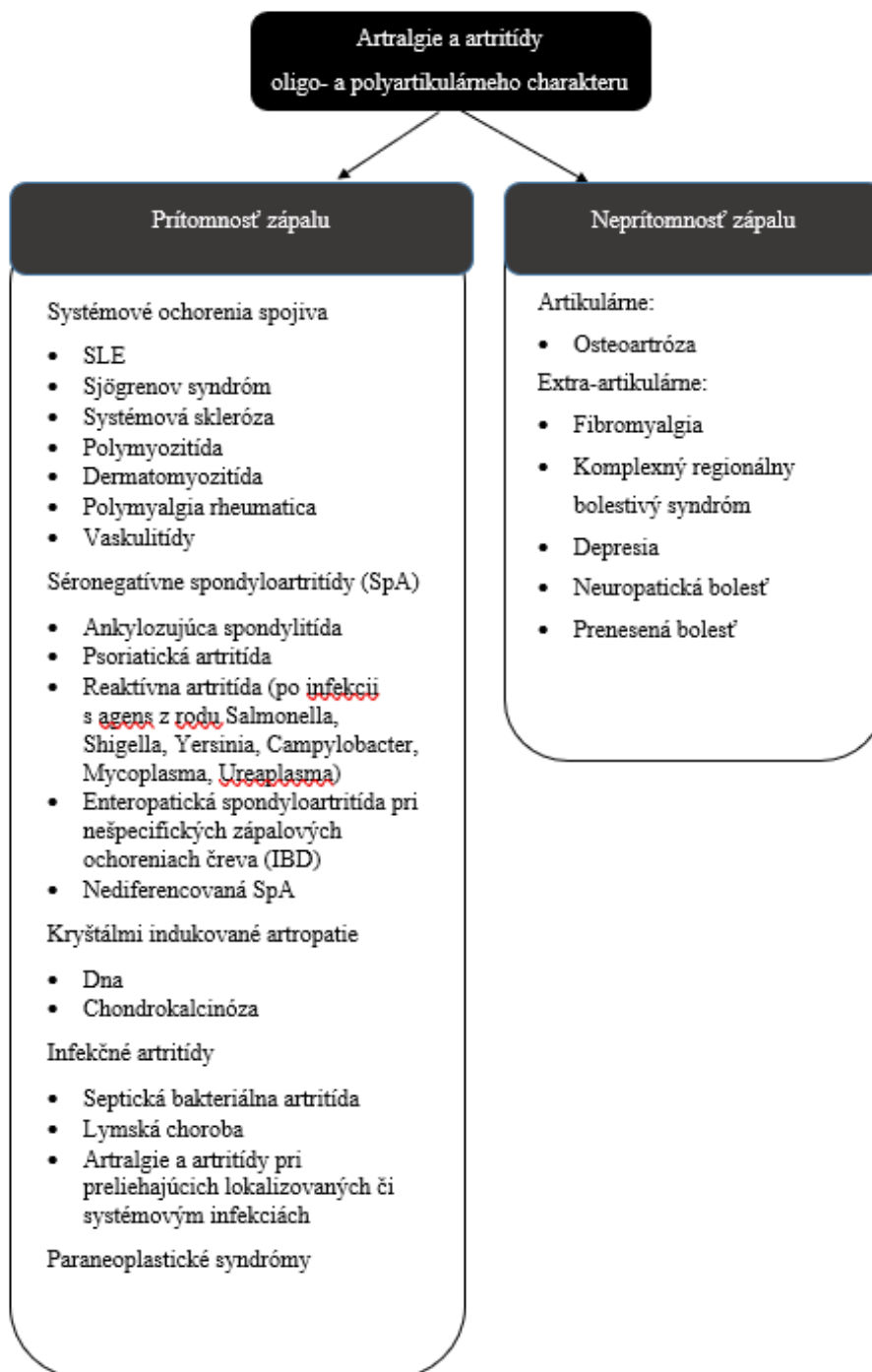
Antinukleárne protilátky (ANA) bývajú pozitívne v 30 – 35 % prípadov, aj keď zväčša sa vyskytujú len v nízkych hladinách.

Sedimentácia červených krviniek (FW) a C-reaktívny proteín (CRP) sú zvýšené u väčšiny pacientov s RA a korelujú s aktivitou ochorenia. Je však známe, že 10 až 20 % pacientov s RA má normálne hodnoty proteínov akútnej fázy. V krvnom obraze (KO) pacientov s výrazne aktívnym ochorením sa vyskytuje normochrómna alebo aj hypochrómna anémia, s reaktívnou trombocytózou, menej často leukocytóza.

Diferenciálna diagnostika

V diferenciálno – diagnostickom procese je nutné okrem nezápalových ochorení muskuloskeletálneho systému vylúčiť hlavne artralgie a artritídy pri iných zápalových ochoreniach spojiva, a to napr. pri iných systémových ochoreniach spojiva (SLE, SjS, dermatomyozitíde, reumatickej polymyalgii, vaskulitídach), periférnej forme spondyloartritídy, kryštálmi indukovanej artropatii, infekčných artritídach (Schéma č. 1).

Schéma č. 1: Diferenciálna diagnostika artralgie a artritídy oligo- a polyartikulárneho charakteru



Odporúčané diagnostické postupy k stanoveniu diagnózy reumatoidnej artritídy

Odporúčanie: Pri stanovovaní diagnózy reumatoidnej artritídy sa opierame o dôkladnú anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, laboratórnu diagnostiku, zobrazovacie metódy. Po vyhodnotení výsledkov týchto vyšetrení môžeme definitívnu diagnózu stanoviť využitím ACR/EULAR klasifikačných kritérií.

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Najčastejšie kĺbové a mimokĺbové symptómy a znaky RA sú zhrnuté v kapitole Klinický obraz.


Laboratórne vyšetrenia

Medzi základné vyšetrenia patrí vyšetrenie zápalových markerov (FW, CRP), KO s diferenciálnym rozpočtom leukocytov, biochemických parametrov (urey, kreatinínu, pečeňových testov, mineralogramu, kyseliny močovej), chemického vyšetrenia moču a močového sedimentu.

Diagnostika RA sa opiera hlavne o prítomnosť špecifických ACPA a menej špecifického RF.

Podľa aktuálnych klinických príznakov v rámci diferenciálnej diagnózy a prípadného vývoja iného systémového ochorenia spojiva (Tabuľka č. 3) je potrebné doplniť vyšetrenie ďalších orgánovo – nešpecifických ANA, anti-Ro/SS-A a anti-La/SS-B protilátok, autoprotilátok proti deoxyribonukleoproteínu (anti-DNP), proti dvojláčkovej deoxyribonukleovej kyseline (anti-dsDNA), proti topoizomerase (anti-Scl 70), proti centromére (anti-CENP), prípadne aj autoprotilátky typicky prítomné pri myozitídach či antisyntetázovom syndróme (anti Jo-1) a pri ANCA-asociovaných vaskulitídach (ANCA). V rámci diferenciálnej diagnostiky je niekedy nápomocné aj vyšetrenie HLA A, B, C triedy a sérologické vyšetrenia na prítomnosť protilátok proti bakteriálnym artritogénnym kmeňom.

Tabuľka č. 3: Laboratórne vyšetrenia v rámci diferenciálnej diagnostiky RA


 Laboratórne vyšetrenia v rámci diferenciálnej diagnostiky RA	
Ochorenie	Laboratórne vyšetrenie
Iné systémové ochorenia	
Systémový lupus erythematosus	ANA, anti-DNP, anti-dsDNA, anti-Sm, CH50, C3 a C4 zložky komplementu
Sjögrenov syndróm	ANA, ENA, anti-Ro/SS-A a anti-La/SS-B, C3 a C4 zložky komplementu
Systémová skleróza a jej podobné zápalové ochorenia spojiva	ANA, ENA, anti-Scl70, anti- PM/Scl, anti-U1-RNP
Polymyozitída, dermatomyozitída a im podobné zápalové ochorenia spojiva	CK, LDH, ANA, anti- PM/SCI, anti-Jo1, anti- PL 7, anti-PL 12, anti-OJ, anti-EJ, anti-Mi2, anti-Ku

ANCA – asociované vaskulitídy	ANCA
Séronegatívne spondyloartritídy (SpA)	
Ankylozujúca spondylitída	HLA B27
Psoriatická artritída	HLA B13, B17, B27, B28, B38, B39, Cw6
Reaktívna artritída	HLA B27, priamy dôkaz agensu alebo sérologické vyšetrenie na dôkaz protilátok proti agensu z rodu Salmonella Shigella, Yersinia, Campylobakter, Chlamýdia trachomatis a pneumonie, Ureoplazma, Mykoplazma
Iné infekčné artritídy	
Lymfská choroba	sérologické vyšetrenie na dôkaz protilátok proti boréliám
Septická artritída	mikrobiologické kultivačné vyšetrenie synoviálneho výpotku
Kryštálmi indukované artropatie	
Dna	kyselina močová v sére, kryštály urátu sodného v synoviálnom výpotku
Chondrokalcinóza	kryštály kalcium pyrofosfátu v synoviálnom výpotku

Zobrazovacie metódy používané pri reumatoidnej artritíde

Konvenčné röntgenové vyšetrenie kĺbov (RTG) v anteroposteriórnej projekcii (AP) je štandardné vyšetrenie na vizualizáciu typických zmien asociovaných s RA, ktoré boli Steinbrockerom rozdelené do 4 štádií (Tabuľka č. 4) (19). Jeho limitáciou je veľmi nízka senzitivita na malých kĺboch a pri detekcii včasných zmien (20).

Tabuľka č. 4: Rádiografické štádiá RA podľa Steinbrockera


 Rádiografické štádiá RA podľa Steinbrockera	
Štádium I	Periartikulárna osteoporóza
Štádium II	Periartikulárna osteoporóza, jemné erózie subchondrálnej kosti
Štádium III	Periartikulárna osteoporóza, výraznejšie erózie a kĺbové deformity
Štádium IV	Periartikulárna osteoporóza, výraznejšie erózie a kĺbové deformity a ankylóza

Ultrazvukové vyšetrenie kĺbov (UZV) sa využíva nielen v diagnostike, ale aj pri monitorovaní aktivity ochorenia. Umožňuje totiž získanie presnejších údajov o prítomnosti intraartikulárneho výpotku, zmnoženej kĺbovej výstelky – synovie, periartikulárnych štruktúrach, mäkkých tkanivách a zvýšeného prekrvenia zápalom postihnutého kĺbu pri použití dopplerovskej farebnej sonografie (21). Alternatívou je magnetická rezonancia kĺbov (MR).

Definitívna diagnóza reumatoidnej artritídy pomocou klasifikačných kritérií

Na diagnostiku reumatoidnej artritídy boli vypracované klasifikačné kritériá American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) z roku 2010 (Tabuľka č. 5) (22).

Tabuľka č. 5: ACR/EULAR 2010 klasifikačné kritériá pre reumatoidnú artritídu

ACR/EULAR 2010 klasifikačné kritériá pre reumatoidnú artritídu	
	
Synovitída	Body
1 veľký kĺb*	0
2 – 10 veľkých kĺbov	1
1 – 3 malé kĺby**	2
4 – 10 malých kĺbov	3
>10 kĺbov (z toho aspoň 1 malý kĺb)	5
Sérológia	
Negatívny RF a negatívne ACPA	0
Pozitivita RF alebo ACPA v nízkych hladinách [#]	2
Pozitivita RF alebo ACPA vo vysokých hladinách ^{##}	3
Trvanie príznakov	
< 6 týždňov	0
≥ 6 týždňov	1
Reaktanty akútnej fázy	
Normálne CRP a FW	0
Abnormálne hodnoty CRP alebo FW	1

*Ramenné kĺby, lakte, bedrové kĺby, kolená, členky

**PIP, MCP kĺby na rukách, 2. až 5. MTP kĺby, IP kĺby palcov na nohách, zápästia

nad hornú hranicu normy

nad 3-násobok hornej hranice normy

Kritériá pre RA sú splnené, ak je vylúčená iná alternatívna príčina synovitídy a súčtom bodov je dosiahnuté skóre ≥ 6/10.

Hodnotenie zdravotného stavu a funkčnej schopnosti pacienta

Funkčnú schopnosť pacienta možno hodnotiť buď jej priamym meraním (goniometrické meranie), alebo pomocou dotazníkov. Najčastejšie sa používa dotazník HAQ (Health Assessment Questionnaire), ktorý sa týka vykonávania denných činností (obliekanie, upravovanie sa, vstávanie, stravovanie, chôdza, hygiena, dosah na predmety a stisk).

Hodnotenie klinickej aktivity RA

Pri hodnotení aktivity RA sa používajú rôzne skórovacie systémy, najčastejšie kompozitný index DAS28 (Disease Activity Score), pričom číslo 28 predstavuje počet hodnotených kĺbov. DAS28 (FW) sa vypočítava podľa vzorca $DAS28(FW) = 0,56 \cdot \sqrt{(tj28)} + 0,28 \cdot \sqrt{(swj28)} + 0,7 \cdot \ln(FW) + 0,014 \cdot GHP$ a DAS28(CRP) podľa vzorca $DAS28(CRP) = 0,56 \cdot \sqrt{(tj28)} + 0,28 \cdot \sqrt{(swj28)} + 0,014 \cdot GHP + 0,36 \cdot \ln(CRP+1) + 0,96$.

Pre klinickú prax sa tiež používajú kompozitné indexy SDAI (Simplified Disease Activity Index) a CDAI (Clinical Disease Activity Index). SDAI vypočítame ako súčet tj28 + swj28 + GHP + GHD + CRP (v mg/dL). CDAI vypočítame ako súčet tj28 + swj28 + GHP + GHD.

Pričom

„tj28“ je počet bolestivých kĺbov z celkového počtu 28,

„swj28“ je počet opuchnutých kĺbov z celkového počtu 28,

„FW“ sedimentácia erytrocytov,


„CRP“ hodnoty CRP,

„GHP“ globálne hodnotenie choroby pacientom na vizuálnej 100 mm analógovej škále,

„GHD“ globálne hodnotenie choroby lekárom na vizuálnej 100 mm analógovej škále.

Získané čísla nás informujú o aktivite ochorenia (Tabuľka č. 6).

Tabuľka č. 6: Hodnotenie aktivity RA podľa DAS28, CDAI a SDAI

 Hodnotenie aktivity RA podľa DAS28, CDAI a SDAI			
	DAS28	CDAI	SDAI
Vysoká aktivita	>5,1	>22	>26
Stredná aktivita	≤5,1	≤22	≤26
Nízka aktivita	<3,2	≤10	≤11
Remisia	<2,6	≤2,8	<3,3

Odporúčané terapeutické postupy liečby reumatoidnej artritídy

V terapii reumatoidnej artritídy prevažuje liečba farmakologická, ale uplatňuje sa aj nefarmakologická liečba.

Nefarmakologická liečba

Nefarmakologická liečba má stále svoje miesto v algoritme terapie. Od začiatku ochorenia sa kladie dôraz na fyzioterapeutické postupy. Jej cieľom je hlavne prevencia kontraktúr a udržanie pohyblivosti a mobility kĺbov (23). Z fyzikálnych metód sa uplatňuje hlavne kryoterapia (24). Z ďalších prostriedkov fyzikálnej liečby sa používajú rôzne formy elektroliečby, ako je ionoforéza, galvanizácia, interferenčné prúdy. Tiež možno aplikovať ultrazvuk, magnetoterapiu a najnovšie aj terapiu laserom (25). Vodoliečebné procedúry majú význam v chronickej fáze a v pooperačnom období.

Farmakologická liečba

Základom modernej farmakologickej liečby reumatoidnej artritídy sú syntetické (sDMARDs) a biologické chorobu modifikujúce antireumatické lieky (bDMARDs), ale súčasne možno zväziť i podávanie nesteroidových antiflogistík (NSA) a glukokortikoidov (GK).

1. Nesteroidové antiflogistiká

Mechanizmus účinku NSA spočíva v inhibícii cyklooxygenázy. NSA sú pri RA dokázateľne účinné na zmiernenie bolesti, zlepšenie funkčných schopností a celkovej kvality života. Neovplyvňujú však aktivitu ochorenia, nemajú vplyv na hladiny reaktantov akútnej fázy, ani RTG progresiu ochorenia.

2. Glukokortikoidy

Glukokortikoidy znižujú syntézu prozápalových cytokínov, prozápalových enzýmov, aktivitu a funkciu T-buniek (26, 27). U pacientov s RA redukujú klinickú aktivitu ochorenia (28), RTG progresiu (29) a majú výrazný účinok na zníženie bolesti a trvania rannej stuhnutosti (30).


3. Syntetické choroby modifikujúce antireumatické lieky (sDMARDs)

Syntetické choroby modifikujúce antireumatické lieky ovplyvňujú priebeh RA, potláčajú zápalovú aktivitu a niektoré spomaľujú alebo zastavujú RTG progresiu choroby. Ich efekt nastupuje oneskorene. Syntetické choroby modifikujúce lieky možno rozdeliť na konvenčné choroby modifikujúce antireumatické lieky (csDMARDs) a na cielečné choroby modifikujúce antireumatické lieky (tsDMARDs).

3.1. Konvenčné syntetické choroby modifikujúce antireumatické lieky (csDMARDs)

Medzi csDMARDs patria tradičné lieky ako antimalariká, sulfasalazín, metotrexát, leflunomid, azatioprín, cyklosporín A, cyklofosfamid, soli zlata. Jednotlivé csDMARDs rôznym spôsobom zasahujú do imunopatologických procesov s cieľom znížiť až zastaviť autoimunitný zápal pri RA. V rámci monitoringu je nutné nielen pravidelné hodnotenie klinickej a laboratórnej odozvy na liečbu, ale aj sledovanie možných nežiaducich účinkov liekov (31, 32, 33) (Tabuľka č. 7).

Tabuľka č. 7: Odporúčané dávkovanie a monitorovanie bezpečnosti csDMARDs pri liečbe RA

 Odporúčané dávkovanie a monitorovanie bezpečnosti csDMARDs pri liečbe RA			
csDMARD	Dávkovanie	Vyšetrenie pred zahájením liečby	Pravidelné kontroly
Hydroxylchlorochín	Úvodné: 200 – 600mg/d Udržiavacie: 200 – 400 mg/d	Vyšetrenie očného pozadia oftalmológom KO + dif., urea, kreatinín, hepatálne testy, glykémia	Očné pozadie podľa odporúčania oftalmológa KO + dif., urea, kreatinín, hepatálne testy, glykémia
Sulfasalazín	Úvodné: 500 mg/d s postupným navýšením dávky o 500 mg týždenne Udržiavacie: 2 – 3g/d	KO + dif., urea, kreatinín, mineralogram, hepatálne testy, albumín, celkové bielkoviny, moč chemicky + sediment	KO + dif., hepatálne testy v úvode á 2 týždne počas prvých 3 mes., následne 3 mes. 1x/mes., potom 1x/3 mes. event. ako je klinicky indikované Pri navýšení dávky opätovne kontroly á 1 mes. Urea, kreatinín, moč chemicky + sediment prvé 3 mes. 1x/mes., potom 1x/3 mes. Albumín, celkové bielkoviny 1x/3 mes.
Metotrexát	Úvodné: 7,5 – 10 mg/1x týždenne s postupným navýšením dávky o 2,5 – 5 mg á 4 – 6 týždňov max. do 25 mg/týždeň Udržiavacie: 7,5 – 25 mg podľa tolerancie, a prítomnosti nežiaducich účinkov !Nútnosť sprievodnej liečby kyseliny listovej – 1x týždenne 10 – 30 mg podľa dávky metotrexátu (10 mg kyseliny listovej/10 mg metotrexátu) aspoň 24 hodín po užití metotrexátu!	KO + dif., urea, kreatinín/glomerulárna filtrácia, mineralogram, albumín, celkové bielkoviny, hepatálne testy, moč chemicky + sediment HBsAg, anti HBs, anti-HBc, anti HCV Na zváženie aj RTG hrudníka a funkčné vyšetrenie pľúc, event. vylúčenie TBC	KO + dif., urea, kreatinín/GF, hepatálne testy, moč chemicky + sediment v úvode 1x/týž. prvé 2 týždne, ďalší mes. á 2 týž., nasledujúcich 6 mes. v závislosti od laborat. parametrov 1x/mes. potom á 3 mes., prípadne ako je klinicky indikované Pri zvyšovaní dávky nutná opätovná kontrola 1x/mes. event. ako je klinicky indikované Celkové bielkoviny, albumín á 6 mesiacov
Leflunomid	Úvodné: 20 mg/d Udržiavacie: 10 – 20 mg/d	KO + dif., urea, kreatinín, mineralogram, hepatálne testy, moč chemicky + sediment, albumín, celkové bielkoviny HBsAg, anti HBs, anti-HBc, anti HCV, Tlak krvi	KO + dif., urea, kreatinín, hepatálne testy, moč chemicky + sediment prvých 6 mes. á 2 týždne, následne á 8 – 12 týždňov, prípadne ako je klinicky indikované Tlak krvi pri každej kontrole
cyklosporín A	Úvodné: 2,5 mg/kg/d v 2 dávkach prvých 6 týž., možné navýšenie o 25 mg á 2 – 4 týž. do dosiahnutia účinku alebo do maximálnej dávky 5 mg/kg/deň Udržiavacie: 2,4 – 3,2 mg/kg/deň	KO + dif., urea, kreatinín, GF, ionogram, hepatálne testy, lipidogram, urikémia, moč chemicky + sediment Tlak krvi	Urea, kreatinínu á 2 týždne prvý mesiac, následne 1x/mes. KO + dif., hepatálne testy, moč chemicky+ sediment, ionogram, urea, kreatinín, GF po stabilizácii dávky 1x/mes. prípadne ako je klinicky indikované Glykémia, lipidy á 6 mes. Tlak krvi pri každej kontrole

GF glomerulárna filtrácia, KO + dif. – krvný obraz a diferenciálny rozpočet leukocytov, d – deň, mes. – mesiac, týž. – týždeň

3.2. Cílené syntetické choroby modifikujúce antireumatické lieky (tsDMARDs)


Cílené syntetické DMARDs (tsDMARDs) sú lieky, ktoré boli vyvinuté na ovplyvnenie špecifických molekúl v kaskáde autoimunitného zápalu. Inhibítory Janusových kináz (JAKi) sú malé molekuly, ktoré intracelulárnou inhibíciou fosforylácie sprostredkovanou JAK zabraňujú prenosu signálu z bunkového povrchu do jadra, a tým inhibujú následnú expresiu génov pre prozápalové cytokíny (34). V dnešnej dobe máme v liečbe RA na Slovensku k dispozícii 4 rôzne JAKi – tofacitinib, baricitinib, upadacitinib a filgotinib. Nakoľko efekt liečby je porovnateľný s biologickou chorobu modifikujúcou liečbou (bDMARDs), našli si JAKi svoje postavenie v algoritme liečby RA (35), avšak pre hlásené bezpečnostné signály je nutné vždy prehodnotiť prítomnosť rizikových faktorov (vek nad 65 rokov, anamnéza denia, malignity, rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení a tromboembolizmu) (36).

4. Biologické choroby modifikujúce antireumatické lieky (bDMARDs)


Biologická liečba je cieľná liečba využívajúca terapiu molekulami, ktoré sú produkované zložitými biomedicínskymi technologickými procesmi. Biologická liečba pôsobí na presne definovanú molekulu ľudského organizmu alebo jej receptor. V liečbe RA sa využívajú hlavne monoklonálne protilátky proti prozápalovým cytokínom alebo B- a T- lymfocytom (37, 38, 39). bDMARDs pôsobiace na T- a B- lymfocyty ovplyvňujú autoreaktívne lymfocyty, ktoré inak umožňujú progresiu ochorenia cez produkciu prozápalových cytokínov, autoprotilátok (RF a ACPA) a zásahom do signálnej kaskády.

bDMARDs môžeme okrem cieľovej molekuly pôsobenia deliť aj na originálne (boDMARDs) a na biologicky podobné lieky (biosimilars – bsDMARDs). Tieto sú odvodené od originálnych prípravkov a sú uvádzané na trh po vypršaní patentovej ochrany originálu. Tomuto sa podobajú v primárnej, sekundárnej aj terciárnej štruktúre, ale vzhľadom na zložitosť biotechnologickej prípravy biologických preparátov a ich unikátnej vlastnej štruktúre molekuly sa pre tieto prípravky nepoužíva názov biogeneriká, ale biosimilary. Prehľad bDMARDs používaných v liečbe RA na Slovensku je v Tabuľke č. 8 a odporúčané dávkovanie a monitorovanie bezpečnosti liečby tsDMARDs a bDMARDs (31, 40, 41) v Tabuľke č. 9.

Tabuľka č. 8: Biologické lieky používané v terapii RA na Slovensku v súčasnosti

 Biologické lieky používané v terapii RA na Slovensku v súčasnosti	
Názov	Mechanizmus účinku
infliximab	inhibitor TNF α
adalimumab	inhibitor TNF α
etanercept	inhibitor TNF α
golimumab	inhibitor TNF α
certolizumab pegol	inhibitor TNF α
tocilizumab	inhibitor IL6 receptora
sarilumab	inhibitor IL6 receptora
rituximab	apoptóza B buniek
abatacept	inhibitor kostimulácie T-lymfocytov
anakinra	antagonista IL1 receptora

Tabuľka č. 9: Odporúčané dávkovanie a monitorovanie bezpečnosti tsDMARDs a bDMARDs pri liečbe RA

 Odporúčané dávkovanie a monitorovanie bezpečnosti tsDMARDs a bDMARDs pri liečbe RA			
Názov	Dávkovanie	Vyšetrenie pred zahájením liečby	Pravidelné kontroly
tsDMARDs – inhibítor JAK			
tofacitinib	5 mg 2x/d. alebo 11 mg denne s alebo bez MTX	KO + dif., urea, kreatinín, CK, lipidy, hepatálne testy, moč chemicky + sediment, ANA, anti-DNP/anti-dsDNA, celkové bielkoviny, albumín, glykémia HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV Komplexné pneumologické vyšetrenie (podľa usmernenia MZ SR) Dôkladná anamnéza rizikových faktorov *	KO + dif., urea, kreatinín, CK, hepatálne testy, celkové bielkoviny, albumín, glykémia, moč chem + sed 4 – 8 týž. po zahájení liečby, následne á 3 mes. prípadne ako je klinicky indikované Lipidogram 8 – 12 týž. po zahájení liečby, následne á 3 mes. ANA, anti-DNP pri rozvoji príznakov kompatibilných s liekmi indukovaným lupus erythematosus (DIL) Pneumologické vyšetrenie 1x ročne event. podľa odpor. pneumológa
baricitinib	4 mg denne s/bez MTX		
upadacitinib	15 mg denne s/bez MTX		
filgotinib	200 mg denne s/bez MTX		
bDMARDs			
infiximab	Pri intravenóznom podávaní: Úvodné: 3 mg/kg i.v. v týž. 0, 2, 6 Udržiavacie: 3 mg/kg i.v. á 8 týž. v kombinácii s MTX Pri kombinovanom intravenóznom a subkutánnom podávaní: Úvodné: 3 mg/kg i.v. v týž. 0, 2 Udržiavacie: o 4 týždne po podaní 2 infúzie podať 120 mg s.c. a následne á 2 týž. v kombinácii s MTX Pri subkutánnom podávaní: Úvodné: 120 mg s.c. v týždni 0, 1, 2, 3 Udržiavacie: 120 mg s.c. á 2 týž. v kombinácii s MTX	KO + dif. urea, kreatinín, lipidogram, hepatálne testy, moč chemicky + sediment, ANA, anti-DNP/a-ds-DNA, celkové bielkoviny, albumíny HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV Komplexné pneumologické vyšetrenie (podľa usmernenia MZ SR)	KO + diferenciálny KO, urea, kreatinín, hepatálne testy, celkové bielkoviny, albumín, moč chem + sed, mesiac po zahájení liečby, následne á 3 mes., event. ako je klinicky indikované Pri infiximabe kontrola pred každou infúziou – t.j. pri udržiavacej dávke á 8 týž., event. ako je klinicky indikované Lipidogram á 6 mesiacov ANA, anti-DNP pri rozvoji príznakov kompatibilných s liekmi indukovaným lupus erythematosus (DIL) Pneumologické vyšetrenie 1x ročne event. podľa odpor. pneumológa
adalimumab	40 mg s.c. 1x/2 týž. s/bez MTX		
etanercept	50 mg s.c. 1x/týž. s/bez MTX		
golimumab	50 mg s.c. 1x/mes. s MTX		
certolizumab	Úvodné: 400 mg s.c. v týždni 0, 2, 4		
pegol	Udržiavacie: 200 mg s.c. á 2 týždne s/bez MTX		


tocilizumab	8 mg/kg i.v. (maximálne 800 mg) á 4 týž. alebo 162 mg s.c. á týž. s/bez MTX	KO + dif. urea, kreatinín, lipidogram, hepatálne testy, moč chemicky+ sediment, ANA, antiDNP, celkové bielkoviny, albumín	KO + dif., urea, kreatinín, hepatálne testy, celkové bielkoviny, albumín, lipidogram, moč chem + sed á 4 – 8 týž. prvých 6 mes., následne á 3 mes., prípadne ako je klinicky indikované ANA, anti-DNP pri rozvoji príznakov kompatibilných s liekmi indikovaným lupus erythematosus (DIL) Pneumologické vyšetrenie 1x ročne event. podľa odpor. pneumológa
sarilumab	200 mg s.c. 1x/2 týž. s/bez MTX	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV Komplexné pneumologické vyšetrenie (podľa usmernenia MZ SR)	
rituximab	1000 mg i.v. v odstupe 2 týždňov á 6 – 12 mesiacov (alebo opätovne až po nástupe aktivity ochorenia) v kombinácii s MTX	KO + dif., urea, kreatinín, lipidogram, hepatálne testy, moč chem + sed. ANA, anti-DNP/anti-dsDNA, celkové bielkoviny, albumín, IgG, IgA, IgM HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV	KO + dif., urea, kreatinín, hepatálne testy, celkové bielkoviny, albumín, moč chem. + sed. á 2 mes., prípadne ako je klinicky indikované IgG, IgA, IgM á 6 mesiacov ANA, anti-DNP pri rozvoji príznakov kompatibilných s liekmi indukovaným lupus erythematosus (DIL)
abatacept	i.v. infúzie v týž. 0, 2, 4 a následne á 4 týž. podľa hmotnosti 500 mg (<60 kg), 750 (>60 až ≤100 kg), 1000 mg (>100 kg) v kombinácii s MTX	KO + dif., glykémia, urea, kreatinín, lipidy, hepatálne testy, moč chem + sed, ANA, anti-DNP/a-ds-DNA, celkové bielkoviny, albumín HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV Komplexné pneumologické vyšetrenie (podľa usmernenia MZ SR)	KO + dif., glykémia, urea, kreatinín, hepatálne testy, celkové bielkoviny, albumín, lipidogram, moč chem + sed, 1 mes. po zahájení liečby, následne á 3 mesiace ANA, anti-DNP pri rozvoji príznakov kompatibilných s liekmi indukovaným lupus erythematosus (DIL) Pneumologické vyšetrenie 1x ročne event. podľa odpor. pneumológa
anakinra	100 mg s.c. denne s MTX	KO + dif. urea, kreatinín, lipidogram, hepatálne testy, moč chem +sed., ANA, anti-DNP/a-dsDNA, celkové bielkoviny, albumín HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV Komplexné pneumologické vyšetrenie (podľa usmernenia MZ SR)	KO + dif., urea, kreatinín, hepatálne testy, celkové bielkoviny, albumín, lipidogram, moč chem + sed 1mes. po zahájení liečby, následne á 3 mes. prípadne ako je klinicky indikované ANA, anti-DNP pri rozvoji príznakov kompatibilných s liekmi indukovaným lupus erythematosus (DIL) Pneumologické vyšetrenie 1x ročne event. podľa odpor. pneumológa

* rizikové faktory: fajčenie, kardiovaskulárne príhody, trombembolická choroba, nádorové ochorenia, MTX – metotrexát, moč chemicky a sediment – moč chem + sed,

Odporúčania liečby

Liečba RA sa na Slovensku riadi podľa aktuálnych odporúčaní EULAR z roku 2022 (Tabuľka č. 10), pričom cieľom liečby RA je dosiahnutie remisie alebo aspoň nízkej aktivity ochorenia (Tabuľka č. 6) (35). Odporúčania pozostávajú z 5 zastrešujúcich princípov a 11 samostatných odporúčaní.

Tabuľka č. 10: EULAR odporúčania liečby reumatoidnej artritídy z roku 2022

 EULAR odporúčania liečby reumatoidnej artritídy z roku 2022			
Zastrešujúce princípy	Úroveň dôkazu (LoE)	Stupeň odporúčania (SoA)	Úroveň súhlasu (LoA) 1-10
A. Liečba pacientov s RA má byť zameraná na najlepšiu možnú starostlivosť a musí byť založená na spoločnom rozhodnutí pacienta a reumatológa.	NA	NA	10
B. Rozhodnutia o liečbe sú založené na aktivite ochorenia, na bezpečnosti liečby a na ďalších faktoroch pacienta, ako sú komorbidity a progresia štrukturálneho poškodenia.	NA	NA	9.9
C. O pacientov s RA sa majú starať v prvom rade reumatológovia.	NA	NA	9.8
D. Vzhľadom na heterogénnu povahu RA majú mať pacienti prístup k liekom s rôznymi mechanizmami účinku; počas života môžu vyžadovať viacnásobnú zmenu liečby.	NA	NA	9.8
E. RA spôsobuje vysoké individuálne, medicínske a spoločenské náklady, ktoré majú byť zohľadnené ošetrojúcim reumatológom pri manažmente ochorenia.	NA	NA	9.7

Odporúčania			
1. Liečba DMARDs má byť zahájená hneď po stanovení diagnózy RA	1a	A	9.9
2. Liečba má byť zameraná na dosiahnutie cieľa trvalej remisie alebo aspoň nízkej aktivity ochorenia*	1a	A	9.8
3. Monitoring má byť pri aktívnom ochorení frekventnejší (každé 1 – 3 mesiace); ak nebola dokumentovaná odpoveď po 3 mesiacoch po zahájení liečby alebo cieľ nebol dosiahnutý do 6. mesiaca, je nutné liečbu upraviť	2b	B	9.5
4. Metotrexát (MTX) má byť súčasťou prvej liečebnej stratégie pacientov s reumatoidnou artritídou	1a	A	9.6
5. U pacientov s kontraindikáciou MTX (alebo pri skorej intolerancii MTX), leflunomid (LFN) alebo sulfasalazín (SSZ) má byť zvažovaný ako (prvá) liečebná stratégia	1a	A	9.1


6. Krátkodobá liečba glukokortikoidami, v rôznych dávkach a cestách aplikácie, má byť zvážená pri iniciácii alebo zmene liečby csDMARDs, ale ich dávka má byť po dosiahnutí terapeutického cieľa znižovaná až vysadená tak rýchlo, ako to je možné	1a	A	9.3
7. Ak terapeutický cieľ nebolo možné dosiahnuť prvým csDMARD, v prípadoch neprítomnosti faktorov nepriaznivej prognózy** liečba iným csDMARDs má byť zvážená	5	D	8.6
8. Ak terapeutický cieľ nebolo možné dosiahnuť prvým csDMARD, v prípadoch prítomnosti faktorov nepriaznivej prognózy**, pridanie bDMARD má byť zvážené; inhibítory JAK môžu byť zvážené pri zohľadnení prítomnosti rizikových faktorov***	Účinnosť 1a Bezpečnosť 1b	Účinnosť A Bezpečnosť B	9.1
9. bDMARDs a tsDMARDs*** majú byť kombinované s csDMARDs; u pacientov, ktorí nemôžu užívať csDMARDs ako komedikáciu, inhibítory IL-6 a tsDMARDs*** môžu mať niektoré výhody oproti iným bDMARDs	Účinnosť 1a	Účinnosť A	9,2
10. Ak liečba bDMARD alebo tsDMARD*** zlyhala, liečba iným bDMARD alebo tsDMARD*** má byť zvážená; ak jeden TNF-inhibítor alebo IL-6R-inhibítor zlyhal, liečba biologickým liekom s iným mechanizmom účinku alebo druhým TNF-inhibítorom/ IL-6R-inhibítorom, môže byť zvážená	Účinnosť 1b/5/3 Bezpečnosť 1b	Účinnosť A/D Bezpečnosť B, IL-6 inhibícia C	9.3
11. Ak po vysadení glukokortikoidov zotrúva pacient v pretrvávajúcej remisii je možné zvážiť redukciu DMARDs (bDMARD/tsDMARDs a/alebo csDMARDs)	1b	A	9.3

*definícia remisie a nízkej aktivity ochorenia pomocou kompozitných indexov

**pre faktory nepriaznivej prognózy vid' Tabuľka č. 11

***nasledovné rizikové faktory kardiovaskulárnych príhod a malignít nutné zvážiť pri plánovanom predpise liečby inhibítormi JAK: vek nad 65 rokov, anamnéza fajčenia v prítomnosti alebo aj v minulosti, iné rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení (diabetes, obezita, arteriálna hypertenzia), iné rizikové faktory pre malignitu (aktuálna prítomnosť malignity alebo anamnéza malignity v minulosti, iná ako úspešne liečené nemelanómové nádory kože), rizikové faktory tromboembolických príhod (anamnéza infarktu myokardu alebo srdcového zlyhania, rakovina, vrodená porucha zrážanie krvi alebo anamnéza zrazeniny v minulosti, pacientky užívajúce kombinovanú hormonálnu antikoncepciu alebo hormonálnu substitučnú liečbu, podstúpenie veľkého chirurgického zákroku, imobilita)

Tabuľka č. 11: Faktory nepriaznivej prognózy

	Faktory nepriaznivej prognózy
Pretrvávajúca vysoká alebo stredná aktivita ochorenia podľa kompozitných indexov napriek liečbe csDMARDs	
Vysoké koncentrácie reaktantov akútnej fázy (CRP, FW)	
Veľký počet opuchnutých kĺbov	
Pozitivita ACPA a/alebo RF, hlavne vo vysokých hladinách	
Včasné erozívne zmeny	
Zlyhanie dvoch alebo viacerých DMARDs	

Zastrešujúce princípy

A. Liečba pacientov s RA má byť zameraná na najlepšiu možnú starostlivosť a musí byť založená na spoločnom rozhodnutí pacienta a reumatológa.

Pacient s RA by mal byť adekvátnym spôsobom informovaný o charaktere svojho ochorenia aj o liečebných možnostiach, pričom zdravotná starostlivosť musí byť zabezpečená podľa najnovších poznatkov liečby RA. Voľba liečby má byť spoločným rozhodnutím lekára a pacienta. Pri spoločnom rozhodovaní o liečbe sa totiž predpokladá výrazne lepšia compliance pacienta pri užívaní liečby RA (42).

B. Rozhodnutia o liečbe sú založené na aktivite ochorenia, na bezpečnosti liečby a na ďalších faktoroch pacienta, ako sú komorbidity a progresia štrukturálneho poškodenia.

Nutnosť posúdenia aktivity ochorenia, celkového stavu pacienta s prihliadaním na komorbidity a podľa toho zváženie pomeru riziko/benefit liečby je jedným z hlavných podmienok správneho manažmentu liečby pacienta.

C. O pacientov s RA sa majú starať v prvom rade reumatológovia.

Nakoľko je reumatológ zväčša prvým lekárom, ktorý stanoví diagnózu RA, má najlepšie skúsenosti s liečbou DMARDs, vrátane ich účinnosti a bezpečnosti zohľadňujúc rizikové faktory komorbidít, má byť ústredným lekárom v starostlivosti o pacienta s RA. V prípade komorbidít, akými sú napr. chronická hepatitída, intersticiálna pľúcna choroba, kardiovaskulárne udalosti, konzultuje ostatných špecialistov (43).

D. Vzhľadom na heterogénnu povahu RA majú mať pacienti prístup k liekom s rôznymi mechanizmami účinku; počas života môžu vyžadovať viacnásobnú zmenu liečby.

Nových sDMARDs aj bDMARDs s rôznymi mechanizmami účinku pribúda. Vychádzajúc z charakteru chronicity reumatického ochorenia a rizika zlyhania jedného DMARDs počas života má mať pacient pri zlyhaní jednej liečby možnosť zmeny na inú modalitu.

E. RA spôsobuje vysoké individuálne, medicínske a spoločenské náklady, ktoré majú byť zohľadnené ošetroujúcim reumatológom pri manažmente ochorenia.

Zastrešujúci princíp síce poukazuje aj na nutnosť zváženia ekonomických nákladov liečby, ale pritom nezabúda na socioekonomický dopad správnej liečby RA so znížením prezentizmu, absentizmu a mnohokrát návratom pacienta do plného pracovného pomeru (44).

Odporúčania

1. Liečba DMARDs má byť zahájená hneď po stanovení diagnózy RA.

Liečba RA má byť zahájená ihneď po stanovení diagnózy RA, nakoľko na základe charakteru ochorenia sa nepredpokladá spontánny ústup príznakov.

2. Liečba má byť zameraná na dosiahnutie cieľa trvalej remisie alebo aspoň nízkej aktivity ochorenia.

Cieľom liečby RA je dosiahnutie remisie, prípadne nízkej aktivity ochorenia stanovenej pomocou kompozitných indexov aktivity. Najoptimálnejším cieľom je dosiahnutie tzv. Booleanovej remisie (bolestivé kĺby ≤ 1 , opuchnuté kĺby ≤ 1 , CRP ≤ 1 mg/dl, hodnotenie aktivity ochorenia pacientom na vizuálnej analógovej škále ≤ 1 cm), ale alternatívne možno využiť aj iné kompozitné indexy (CDAI, SDAI, DAS28) (45).

- 3. Monitoring má byť pri aktívnom ochorení frekventnejší (každé 1 – 3 mesiace); ak nebola dokumentovaná odpoveď po 3 mesiacoch po zahájení liečby alebo cieľ nebol dosiahnutý do 6 mesiacov, je nutné liečbu upraviť.**

Cieľom pravidelnejšieho monitorovania pacienta nie je len hodnotenie aktivity ochorenia s dosiahnutím remisie či nízkej aktivity ochorenia po zavedení liečby RA, ale aj zisťovanie možných nežiaducich účinkov liečby, komorbidít a samozrejme optimalizácia liečby s cieľom dosiahnutia remisie či nízkej aktivity ochorenia (46).

- 4. Metotrexát (MTX) má byť súčasťou prvej liečebnej stratégie pacientov s RA.**

Metotrexát naďalej zostáva liekom prvej voľby RA, nielen kvôli tomu, že je to účinný csDMARD, ale je aj bázou kombinovanej liečby s inými csDMARDs, glukokortikoidmi, bDMARDs a tsDMARDs. Jeho dávka má byť postupne navyšovaná do maximálnej dávky 20 – 25 mg týždenne, pričom navyšovanie má byť postupné. Nakoľko liečba MTX je asociovaná s rôznymi nežiaducimi účinkami, zavedenie liečby má byť spoločným rozhodnutím lekára a pacienta po adekvátnej informovanosti pacienta o jeho účinkoch, ale aj možných nežiaducich účinkoch (47).

- 5. U pacientov s kontraindikáciou MTX (alebo pri skorej intolerancii MTX), leflunomid alebo sulfasalazín má byť zväžený ako (prvá) liečebná stratégia.**

V prípade kontraindikácie liečby MTX alebo v prípade ich intolerancie možno zvážiť liečbu leflunomidom alebo sulfasalazínom, nakoľko liečba danými csDMARDs potvrdila efekt na aktivitu ochorenia a aj štrukturálnu progresiu ochorenia. Liečba hydroxychlórochínom dokázala len minimálny efekt na aktivitu a žiadny efekt na progresiu štrukturálneho poškodenia (48).

- 6. Krátkodobá liečba glukokortikoidami (GK), v rôznych dávkach a cestách aplikácie, má byť zväžená pri iniciácii alebo zmene liečby csDMARDs, ale ich dávka má byť po dosiahnutí terapeutického cieľa znižovaná až vysadená tak rýchlo, ako to je možné.**

Liečba GK má rýchly nástup účinku a efekt na štrukturálnu progresiu. Nakoľko je ale spájaná s rôznymi nežiaducimi účinkami zostáva ich postavenie naďalej len ako premost'ujúca liečba v úvode ochorenia alebo pri zmene liečby DMARDs. Po dosiahnutí liečebného cieľa má byť ich dávka znižovaná až do ich úplného vysadenia (najoptimálnejšie do 3 mesiacov od zahájenia liečby) (49).

- 7. Ak terapeutický cieľ nebolo možné dosiahnuť prvým csDMARD, v prípadoch neprítomnosti faktorov nepriaznivej prognózy, liečba iným csDMARDs má byť zväžená.**

V prípade zlyhania liečby prvým DMARDs je nutné vyhodnotiť prítomnosť faktorov nepriaznivej prognózy (Tabuľka č. 10). V prípade ich neprítomnosti možno zvážiť liečbu iným csDMARDs.

- 8. Ak terapeutický cieľ nebolo možné dosiahnuť prvým csDMARD, v prípadoch prítomnosti faktorov nepriaznivej prognózy, pridanie bDMARD má byť zväžené; JAKi môžu byť zväžené, ale prítomnosť príslušných rizikových faktorov má byť zohľadnená.**

V prípade zlyhania liečby prvým csDMARDs a pri prítomnosti faktorov nepriaznivej prognózy možno zvážiť liečbu bDMARDs (50). Pre hlásené bezpečnostné signály z klinického skúšania ORAL-Surveillance je nutné pred plánovaným zavedením liečby JAKi vyhodnotiť prítomnosť rizikových faktorov (36). Medzi takého rizikové faktory patria vek nad 65 rokov, anamnéza fajčenia v prítomnosti alebo aj v minulosti, iné rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení (diabetes mellitus, obezita, arteriálna hypertenzia), iné rizikové faktory pre malignity (aktuálna prítomnosť malignity alebo anamnéza malignity v minulosti, iné ako úspešne liečené nemelanómové nádory kože), rizikové faktory trombembolických príhod (anamnéza infarktu myokardu alebo srdcového zlyhávania, malignita, vrodená porucha zrážanie krvi alebo anamnéza

zrazeniny v minulosti, pacientky užívajúce kombinovanú hormonálnu antikoncepciu alebo hormonálnu substitučnú liečbu, podstúpenie veľkého chirurgického zákroku, imobilita). Indikácia JAKi má byť vždy v súlade s ich platnými indikačnými obmedzeniami MZ SR.

9. bDMARDs a tsDMARDs majú byť kombinované s csDMARDs; u pacientov, ktorí nemôžu užívať csDMARD ako komedikáciu, inhibítory IL-6 alebo tsDMARDs môžu mať niektoré výhody oproti iným bDMARDs.

Nakoľko liečba bDMARDs a tsDMARDs dokázala väčšiu účinnosť v kombinácii s csDMARDs pretrváva preferencia kombinovanej liečby (50). V prípade, že metotrexát je súčasťou takejto kombinovanej liečby, dávka 10 mg týždenne sa zdá byť dostatočujúca na zvýšenie účinnosti bDMARDs. Inhibítory IL-6 a aj inhibítory JAK dokázali svoju dostatočnú účinnosť aj v monoterapii, preto majú byť preferované u pacientov, u ktorých kombinovaná liečba s csDMARDs nie je možná (51, 52, 53, 54).

10. Ak liečba bDMARD alebo tsDMARD zlyhala, liečba iným bDMARD alebo tsDMARD má byť zvážená; ak jeden TNFi alebo IL-6Ri zlyhal, liečba biologickým liekom s iným mechanizmom účinku alebo druhým TNFi/IL-6Ri môže byť zvážená.

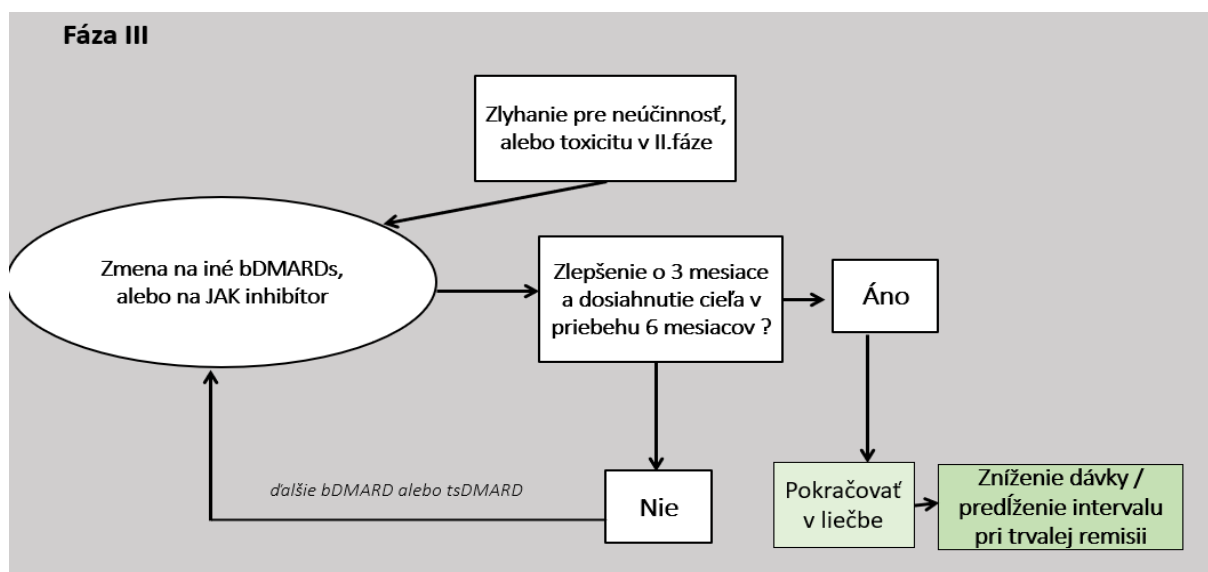
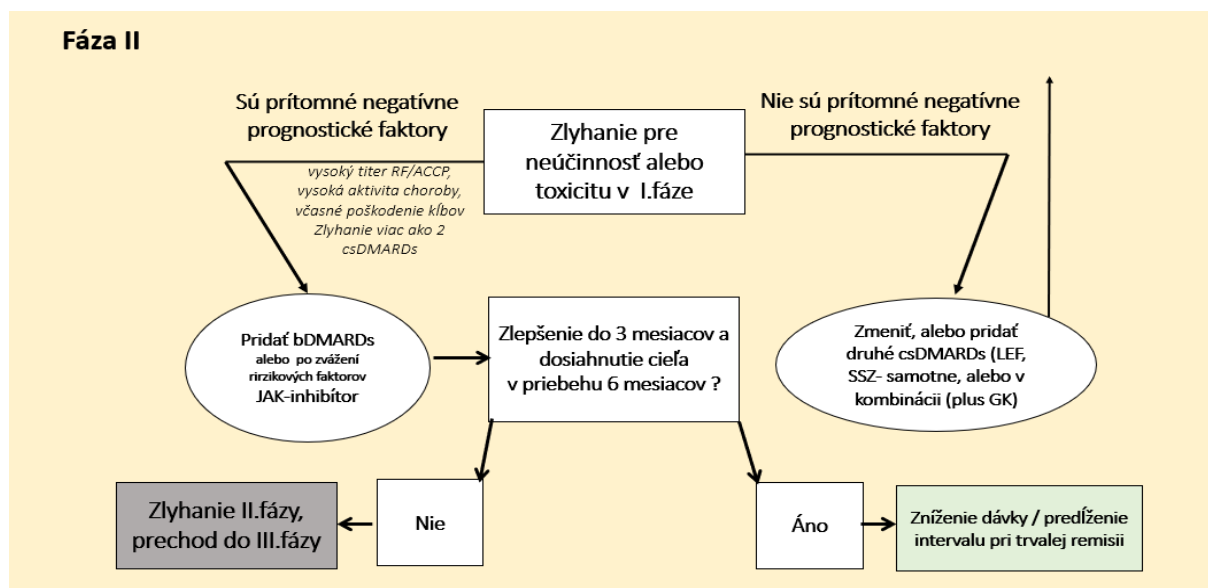
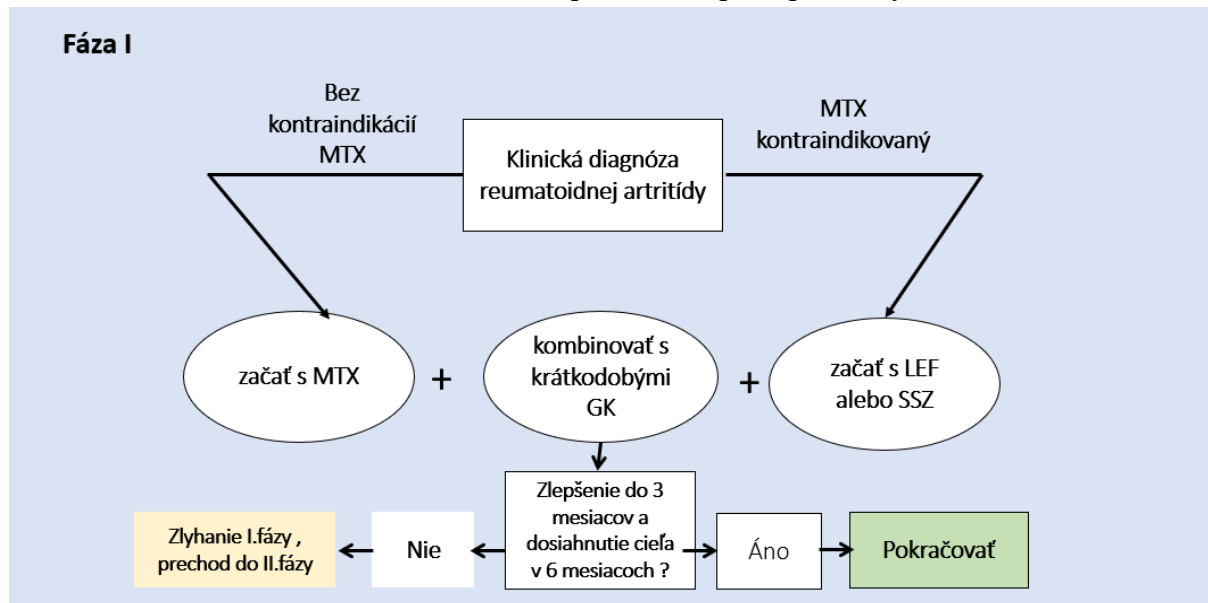
Nakoľko sú v liečbe RA dostupné bDMARDs s rôznymi mechanizmami účinku, možno pri zlyhaní jedného bDMARD zvážiť liečbu iným bDMARDs alebo aj tsDMARD.

11. Ak po vysadení glukokortikoidov zotrúva pacient v pretrvávajúcej remisii je možné zvážiť redukcii DMARDs (bDMARD/tsDMARDs a/alebo csDMARDs).

Aj keď definícia pretrvávajúcej remisie chýba, možno za ňu zväčša považovať remisiu trvajúcu aspoň 6 mesiacov. V prípade dosiahnutia takej dlhodobej remisie sa možno pokúsiť o postupnú detrakciu bDMARDs (redukcii dávky alebo predĺženie intervalu). V prípade dosiahnutie nízkej aktivity ochorenia nie je detrakcia bDMARDs jednoznačne odporúčaná, nakoľko existuje zvýšené riziko vzplanutia ochorenia.

Pri pretrvávani dlhodobej remisie možno síce zvážiť vysadenie csDMARD, ale podľa zatiaľ dostupných klinických skúšaní existuje značné riziko relapsu ochorenia, preto postupná redukcia dávky sa zdá byť lepším riešením, ako úplné vysadenie liečby csDMARD (55).

Schéma č. 2: Schematické znázornenie terapeutického postupu liečby RA



Prognóza


Reumatoidná artritída je závažné systémové ochorenie so skráteným prežívaním pacientov. Príčinou predčasného úmrtia môžu byť okrem častejšieho výskytu závažných infekcií, malignít, kardiovaskulárnych príhod a komplikácií liečby/glukokortikoidmi, nesteroidovými antireumatikami, csDMARDs, tsDMARDs a bDMARDs/ aj cervikálna myelopatia, amyloidóza. Prognóza RA vo veľkej miere závisí od toho koľko času uplynulo od prvých príznakov po stanovenie diagnózy, od aktivity ochorenia, prítomnosti faktorov nepriaznivej prognózy a adekvátnej liečby RA. Zavedením nových terapeutických postupov sa dosiahlo hlavne zvýšenie kvality života a predĺženie skráteného prežívania z 10 na 5 rokov oproti zdravej populácii (56). Práve preto je nutná včasná a správna diagnostika ochorenia s nasledujúcou adekvátnou liečbou individualizovanou podľa aktuálnych odporúčaní liečby RA.

Posudková činnosť

Pacienti liečení pre RA môžu byť pri nástupe príznakov ochorenia uznaní dočasne práce neschopní. Dĺžka dočasnej pracovnej neschopnosti závisí od závažnosti klinických príznakov. Pri dlhodobom nepriaznivom zdravotnom stave (to je v súlade so zákonom taký nepriaznivý zdravotný stav, ktorý má trvať aspoň jeden rok), môže byť pacient uznaný invalidným. Pri posudzovaní miery poklesu schopnosti zárobkovej činnosti je podľa aktuálnej platnej legislatívy zohľadňované okrem poruchy funkcie, pohyblivosti a výkonnosti, hlavne štrukturálne postihnutie objektivizované konvenčným röntgenologickým vyšetrením, ktoré sa vyvíja až pri dlhom trvaní ochorenia.

Vzhľadom na nutnosť zohľadnenia dĺžky trvania ochorenia (do 2 r. trvania funkčné zmeny môžu byť ešte reverzibilné), ale predovšetkým aktivity ochorenia, extraartikulárnych a systémových prejavov, ako aj komplikácií liečby, odporúčame, aby v rámci revízie bol posudzovaný pokles pracovnej činnosti nasledovne (Tabuľka č. 12).

Tabuľka č. 12: Odporúčané hodnotenie poklesu pracovnej schopnosti

 Odporúčané hodnotenie poklesu pracovnej schopnosti	
Lahké formy s pravdepodobným ľahkým obmedzením pracovnej činnosti	<ul style="list-style-type: none">➤ nízka aktivita ochorenia hodnotená kompozitným indexom aktivity DAS 28 (DAS 28 < 3,2)➤ HAQ skóre 0 – 0,5➤ zriedkavé reaktivácie ochorenia➤ bez orgánového poškodenia➤ bez systémových prejavov➤ s miernou (trvalou) poruchou funkcie 2 alebo viacerých kĺbov s čiastočným obmedzením niektorých denných aktivít
Stredne ťažké formy so stredne ťažkým obmedzením pracovnej činnosti	<ul style="list-style-type: none">➤ stredná aktivita až vysoká aktivita ochorenia hodnotená kompozitným indexom aktivity DAS 28 (DAS 28 ≥ 3,2)➤ HAQ skóre 0,6 – 1,5➤ častejšie sa vyskytujúce vzplanutia s len parciálnou odpoveďou na chorobu modifikujúcu liečbu (DMARDs) – pomaly progredujúce formy

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ podstatné zníženie výkonnosti a výraznejšie obmedzenia viacerých denných aktivít v dôsledku spravidla ireverzibilných zmien kĺbov, šliach a svalov
Ťažké formy s ťažkým obmedzením pracovnej činnosti	<ul style="list-style-type: none"> ➤ aktivita ochorenia hodnotená kompozitným indexom DAS 28 spravidla vysoká (DAS 28 > 5,1 pri dvoch za sebou nasledujúcich kontrolách v priebehu roka) alebo pri dlhotrvajúcom ochorení a pretrvávajúcom funkčnom obmedzení hlavne v dôsledku ireverzibilných zmien kĺbov resp. pri orgánovom postihnutí môže byť aktivita ochorenia aj nižšia (DAS 28 ≤ 5,1) ➤ HAQ skóre nad 1,5 ➤ postihnutie viacerých kĺbov s ťažkou ireverzibilnou poruchou ich funkcie a výrazným ovplyvnením väčšiny denných aktivít ➤ aktivita nedostatočne ovplyvniteľná chorobu modifikujúcou liečbou (DMARDs) – rýchlo progredujúce formy ochorenia s klinickou a RTG progresiou ➤ pretrvávajúce systémové prejavy ochorenia alebo výskyt závažných orgánových komplikácií

Kúpeľná liečba

Návrh na kúpeľnú liečbu môže podať všeobecný lekár, FBLR lekár alebo reumatológ podľa Indikačného zoznamu pre kúpeľnú liečbu. Kontraindikáciou pre jej aplikáciu je vysoká aktivita ochorenia nestabilizovaná primeranou liečbou, ťažšie viscerálne postihnutia alebo ťažšie prejavy nežiaducich účinkov liekov.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Stanovenie diagnózy reumatoidnej artritídy

Kompetencie sú delegované nasledovne:

- *Stanovenie diagnózy aktívnej synovitídy UZV* – lekár so špecializáciou v odbore reumatológia, rádiológia.
- *Indikácia vyšetrenia reumatoidného faktoru a ACPA protilátok* – lekár so špecializáciou v odbore všeobecný lekár.
- *Indikácia vyšetrenia kompletného autoprotilátkového profilu nutného v rámci diagnostiky a diferenciálnej diagnostiky reumatoidnej artritídy* – lekár so špecializáciou v odbore reumatológia.
- *Stanovenie definitívnej diagnózy* – lekár so špecializáciou v odbore reumatológia.

Liečba a kontrola pacientov reumatoidnej artritídy

Liečbu ochorenia manažuje reumatológ.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta

Pacient (prípadne jeho zákonný zástupca) podpisuje v súlade so Zákonom č. 576/ 2004 Z. z., § 6 informovaný súhlas.

Odporúčania pre revíziu štandardu

Audít a revízia budú realizované po 12 mesiacoch a následne každých 5 rokov. V prípade objavenia sa nových vedeckých informácií, medzinárodných odporúčaní, vývoja diagnostických metód a terapeutických modalít aj skôr.

Literatúra

1. Visser, H., Le Cessie, S., Vos, K., et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):357-365.
2. Alamanos, Y., Voulgari, P.V., Drosos, A.A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-188.
3. Silman, A.J., Pearson, J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3:265-72.
4. Stastny, P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1978;298(16):869-871.
5. Costenbader, K.H., Feskanich, D., Mandl, L.A., Karson, E.W. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *AM J Med.* 2006;119:503:e1-e9.
6. Merlino, L.A., Curtis, J., Mikuls, T.R., et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72-77.
7. Hajeer, A.H., MacGregor, A.J., Rigby, A.S., et al. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(2):137-139.
8. Brennan, F.M., Foey, A.D., Feldmann, M. The importance of T cell interaction with macrophages in rheumatoid cytokine production. *CTMI.* 2006;305(2):177-194.
9. Goronzy, J.J., Zettl, A., Weyand, C.M. T cell receptor repertoire in rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol.* 1998;17 (5-6):339-363.
10. Szekanecz, Z., Koch, A.E. Chemokines and angiogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(6):202-208.
11. Hata, H., Sakaguchi, N., Yoshitomi, H., et al. Distinct contribution of IL-6, TNF-alpha, IL-1 and IL 10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *J Clin Invest.* 2004;114(4):582-588.
12. Raza, K., Falciani, F., Curnow, S.J., et al. Early rheumatoid arthritis is characterised by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):784-795.
13. van Steenbergen, H. W., Aletaha, D., Beart-van de Voorde, L.J.J. et al. EULAR definition of arthralgia suspicious of progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:491-496.
14. Hrnčič, Z. Klinický význam revmatoidních faktorů. *Avicenum, Praha* 1986 (1);119
15. Vossenaar, E.R., van Venrooij, W.J. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(3):107-111.
16. Avouac, J., Gossec, L., Dougados, M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):845-851.
17. Burkhardt, H., Sehnert, B., Bockermann, R., et al. Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2005;35(5):1643-1652.
18. Lundberg, K., Nijenhuis, S., Vossenaar, E.R., et al. Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):458-467.
19. Steinbrocker, O., Traeger, C.H., Batterman, R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc.* 1994;140(8):659-662.
20. Backhaus, M., Kamradt, T., Sandrock D., et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional, radiography scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1232-1245.
21. Ostergaard, M., Ejbjerg, B., Szkudlarek, M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(1):593-91-116.
22. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581.
23. Fries, J., Spitz, P., Kraissnes, R.G., et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-145. Brosseau, L., et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Therapy.* 2004;84(11):934-972.
24. Christie, A., Jamtvedt, G., Dahm, K.T., et al. Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for patients with rheumatoid arthritis: on overview of systematic review. *Phys Ther.* 2007;87(12):1697-1715.
25. Brosseau, L., et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for electrotherapy and thermotherapy interventions in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Therapy.* 2004;84(11):1016-1043.
26. Barnes, P.J., Adcock, I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanism. *Trends Pharmacol Sci.* 1993;14(12):436-441.
27. Cronstein, B.N., Kimmel, S.C., Levin, R.I., et al. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(21):9991-9995.
28. Hansen, M., Podenphant, J., Florescu, A., et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis: clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(11):713-718.
29. Wassenberg, S., Rau, R., Steinfeld, P., Zeidler, H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3371-3380.
30. Buttgerit, F., Doering, G., Schaeffler, A., et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9608):205-2014.
31. SPC liekov. Databáza Európskej liekovej agentúry. www.sukl.sk
32. Šedová, L., Štolfá, J., Horák, P a spol. Doporučení České revmatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy. *Čes.Reumatol.* 2009;17:4-15.
33. Ledingham, J, Gullick, N, Irving, K et aldrugs.Rhe. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology.* 2017;56:865-868
34. Chaplin, S. Janus kinase inhibitors for autoimmune disorders. *Prescriber.* 2017;28(12):33-37.
35. Smolen, J.S., Landewé, R., Bergstra, S.A. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2022;0:1-16. doi:10.1136/ard-2022-223356
36. Ytterberg, S.R., Bhatt, D.L., Mikuls, T.R., et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;383:316-326.

37. Choy, E.H., Panayi, G.S. Cytokine pathway and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;344(11):907-916.
38. Edwards, J.C., Cambridge, G., Leandro, M.J. B cell depletion therapy in rheumatoid disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(5):915-928.
39. Kremer, J.M. Selective costimulation modulators: a novel approach for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11 (3 Suppl): 55-62.
40. Holroyd, ChR, Seth, R, Bukhari, M et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology.* 2019;58:e3-e42
41. Štandardy MZ SR pre pneumológiu a ftizeológiu. Tuberkulóza pľúc. www.standardnepostupy.sk/standardy-pneumologia-ftizeologia/
42. Taibanguay, N, Chaiamnuay, S, Asavatanabodee, P, et al. Effect of patient education on medication adherence of patient with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:119-129.
43. Widdifield, J, Bernatsky, S, Paterson, JM, et al. Quality of care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res.* 2011;63:53-57.
44. Bergstra, SA, Branco, JC, Vega-Morales, D, et al. Inequity in access to bDMARD care and how it influence disease outcomes across countries worldwide: results from the METEO-registry. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1413-1420.
45. Aletaha, D, Smolen, JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *JAMA.* 2018;320:130-1372.
46. Aletaha, D, Alasti, F, Smolen, JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1479-1485.
47. Gaujoux-Viala, C, Rincheval, N, Dougados, M, et al. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:2054-2060.
48. Van Der Heijde, DFM, Van Riel, PCM, Nuvér-Zwart, I, et al.. Sulfasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *The Lancet.* 1990;335:539.
49. Goekoop-Ruiterman, YP, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:406-415.
50. O'Dell, JR, Mikuls, TR, Taylor, Th.et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369:307-318.
51. Verhoeven, MMA, Tekstra, J, Jacobs, JWD, et al. Efficacy of Tocilizumab Monotherapy Versus Tocilizumab and Methotrexate Combination Therapy in the Prevention of Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: An Analysis Using Individual Patient Data from Multiple Clinical Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(6):889-895.
52. Fleischmann, R, Mysler, E, Hall, S, et al. Efficacy and safty of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patient with rheumatoid arthritis (oral strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390:457-468.
53. Smolen, JS, Pangan, AL, Emery, P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 2019;393:411.
54. Keystone, EC, Genovese, MC, Schlichting, DE, et al. Safety and efficacy of aricitinib through 128 weeks in an open-label, long term extension study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45:14-21.
55. ten Wolde, S, Beedveld, FC, Dijkmans, BAC, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1996;347:347-352.
56. Chiu,Y.M, Lu, Y.P., Lan, J.L., Chen, D.Y.m et al. Lifetime Risk, Life Expectancy, and Health Care Expenditures for Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Cohort Followed Up From 2003 to 2016. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(5):750-758.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii a diagnostike ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. júna 2023.

Michal Palkovič
minister zdravotníctva