Revmatoidní artritida

Ladislav Šenolt

Revmatologický ústav, Praha

Souhrn

Revmatoidní artritida je autoimunitní onemocnění, které se projevuje perzistentním zánětem synoviálních kloubů, destrukcí kosti, úbytkem chrupavky a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních a dalších přidružených onemocnění. Léčba revmatoidní artritidy by měla být založena na strategii léčby k cíli, jímž je dosažení remise, v některých případech nízké aktivity nemoci. Podstatou léčby k cíli jsou častější kontroly a optimalizace léčby na podkladě aktivity nemoci. Metotrexát patří stále mezi zásadní léčivý přípravek ze skupiny chorobu modifikujících antirevmatických léků pro léčbu revmatoidní artritidy. V úvodu se často přidávají glukokortikoidy. Při nedostatečném účinku lze zvážit biologickou léčbu nebo použití cílených syntetických léků. V tomto přehledném článku se bude autor věnovat epidemiologii a rizikovým faktorům, patofyziologii, a zejména diagnostice, hodnocení aktivity a léčbě revmatoidní artritidy.

Klíčová slova: aktivita nemoci – diagnostika – léčba – revmatoidní artritida

Rheumatoid arthritis

Summary

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease manifested by a persistent inflammation of synovial joints, bone destruction, loss of cartilage and increased risk of cardiovascular and other intercurrent diseases. The treatment of rheumatoid arthritis should be based on the strategy of treat to target therapy which is achieving remission, in some cases low activity of the disease. Essential to the treat to target therapy are more frequent checkups and optimization of treatment based on disease activity. Methotrexate continues to be the essential medicine from the group of disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis treatment. At the start are frequently added glucocorticoids. If the effect is insufficient, biological therapy or use of targeted synthetic drugs can be considered. In this overview, the author will focus on epidemiology and risk factors, pathophysiology and in particular on the diagnostics, evaluation of activity and treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: diagnostics – disease activity – rheumatoid arthritis – treatment

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) patří mezi nejčastější chronická zánětlivá revmatická onemocnění, projevuje se progresivním synoviálním zánětem, rozvojem kloubních destrukcí a v některých případech tvorbou revmatických uzlů, plicním postižením, vaskulitidou, častějším výskytem osteoporózy a přidružených komorbidit, nejčastěji kardiovaskulárních onemocnění [1]. Od počátku nového tisíciletí nastal průlom v léčbě RA, postupně se rozšířily léčebné možnosti, zavedla se nová klasifikační kritéria umožňující rychlejší diagnostiku a včasnou léčbu, začaly se používat léčebné strategie uplatňující princip léčby k cíli, tzn. dosažení remise nebo nízké aktivity onemocnění [2]. Přestože se významně zlepšil osud pacientů s RA a lze pozorovat mírnější průběh nemoci než v minulosti, stále většina jedinců není v kompletní remisi, natož aby se dalo hovořit o úplném vyléčení. V tomto přehledném článku budou popsány některé

nové aspekty patogeneze onemocnění, časná diagnostika a léčebné možnosti RA.

Epidemiologie a genetické rizikové faktory

Prevalence onemocnění je přibližně 0,5–1 % a zhruba 2–3krát častěji postihuje ženy než muže. Nejčastěji vzniká v produktivním věku, ale může se objevit kdykoliv, přičemž četnější výskyt je na venkově než ve městech. Pozitivní rodinná anamnéza zvyšuje riziko vývoje nemoci přibližně 3- až 5násobně. V současné době se působení dědičnosti odhaduje na 40–65 % u séropozitivní a přibližně 20 % u séronegativní RA [3].

Podařilo se již identifikovat více než 100 různých genů asociovaných se vznikem RA, které často hrají důležitou roli v imunitní odpovědi, a některé z nich mají vztah i k jiným zánětlivým chorobám. Nicméně, dominantní postavení má stále HLA systém, zejména sdílený epitop – sekvence několika aminokyselin HLA-DRB1 alely, který

se podílí na prolomení imunitní tolerance a na stimulaci autoreaktivních T-lymfocytů [4]. Sdílený epitop je častěji spojován s agresivním průběhem nemoci, s časnějším rozvojem erozivního poškození a se zvýšenou morbiditou a mortalitou [5]. Ostatní genetické faktory mají pravděpodobně menší funkční význam, jedná se např. o alelické varianty podílející se na aktivaci lymfocytů (např. PTPN22), ovlivnění kostimulace (např. CD28 a CTLA-4) nebo na molekuly cytokinové signalizace. Zvýšené riziko RA u jedinců se sdíleným epitopem je spojováno s přítomností auto-protilátek, revmatoidních faktorů (RF) a protilátek proti citrulinovaným peptidům (ACPA). Protože sdílený epitop má velmi špatnou asociaci se séronegativní RA, není třeba při diagnostice onemocnění provádět genetické testování. Auto-protilátky se vyskytují přibližně u 50–70 % jedinců v době diagnózy a jejich hladiny jsou v průběhu onemocnění relativně stabilní. Proto následné monitorování auto-protilátek nepřináší podstatný význam.

Kromě genetických faktorů se na patogenезi RA podílí i tzv. epigenetické změny, velmi pravděpodobně v součinnosti s genetickými faktory a faktory zevního prostředí [6]. Narušená metylace DNA a acetylace histonů může ovlivnit některé biologické vlastnosti leukocytů a synoviálních fibroblastů. Imunitní odpověď mohou regulovat některé mikro-RNA, jednovláknové řetězce nekódující RNA [7].

V kombinaci s genetickou predispozicí se na vzniku RA podílí i faktory zevního prostředí. Nejvíce dokladů je o vlivu kouření, které u geneticky predisponovaných jedinců přispívá ke zvýšené citrulinaci proteinů v plicní tkáni a prolomení imunitní tolerance s následnou tvorbou ACPA protilátek [8]. Další hypotéza předpokládá, že působením bakterie *Porphyromonas gingivalis*, která se častěji nachází při paradentóze, dochází ke zvýšené citrulinaci bílkovin a lokální prolomení imunitní tolerance. Tento mechanismus je navozen zvýšenou expresí pep-

tidylarginin deiminázay-4 (PAD4), která umožňuje konverzi argininu na citrulin [9,10]. V posledních letech se vede rozsáhlá diskuse o vlivu narušeného střevního mikrobiomu na patogenезi řady onemocnění, včetně RA, zejména pak v časně fázi onemocnění [11].

Patofyziologie

RA je heterogenní onemocnění, jehož vznik stále není zcela objasněn. V poslední době je ale přijímána teorie, že vznik RA probíhá mimo kloubní tkáň [12]. Iniciálně dochází k aktivaci imunitního systému, následně probíhá zánětlivá fáze, která většinou vede k destruktivnímu poškození kloubů. Takto lze charakterizovat několik fází vývoje RA (schéma).

Počáteční aktivace imunitních buněk se může odehrávat v plicích nebo sliznici gastrointestinálního traktu, a to často několik let před klinickou manifestací onemocnění [13,14]. Přítomnost auto-protilátek, často i zvýšená exprese prozánětlivých cytokinů a mírná elevace reaktantů zánětu, tak mohou předcházet až 10 let rozvoj artritidy, přítomnost auto-protilátek je navíc spojena se závažnějším průběhem onemocnění [15]. Auto-protilátky mají nejen diagnostický význam, ale mohou se přímo podílet na patogenезi RA: RF mohou aktivovat makrofágy a následnou tvorbu cytokinů, ACPA pomocí tvorby imunitních komplexů s citrulinovanými peptidy anebo přímou vazbou na Fc receptor aktivují osteoklasty a podporují tak přímo erozivní poškození kloubů [16].

Před rozvojem klinicky manifestního onemocnění bývá zpravidla několik měsíců i synoviální tkáň histologicky zcela normální [17]. K přestupu imunitních buněk do synoviální tkáně dochází v určitý moment a vzniká tak patologická zánětlivá odpověď. To znamená, že tzv. subklinická synovitida, která je detekovatelná např. pouze pomocí ultrasonografického vyšetření nebo magnetické rezonance, se může rozvíjet pouze několik málo týdnů. Kli-

Schéma. Jednotlivé fáze vývoje revmatoidní artritidy. Upraveno podle [17]

nicky v této fázi mohou být artralgie, tendinopatie, tenosynovitida nebo také žádné obtíže.

Kloubní otok je provázen synoviálním zánětem, hyperplazií tkáně a přítomností synoviální tekutiny. Charakteristická je zánětlivá infiltrace synovie, přítomnost vrozených imunitních buněk (makrofágy, dendritické buňky, mastocyty nebo vrozené lymfoidní buňky) a adaptivních imunitních buněk (Th1 a Th17 lymfocyty, B-lymfocyty, plazmatické buňky a další). Výsledkem je vysoce zánětlivé prostředí s přítomností mnoha prozánětlivých mediátorů, z nichž na podkladě současných znalostí jsou pro tento proces nejdůležitější tumor nekrotizující faktor (TNF), interleukin 6 (IL6) a faktor stimulující kolonie granulocytů a monocytů (GM-CSF) [18]. V synoviálním kompartmentu se následně hromadí aktivované imunitní buňky a rezidentní buňky synoviální tkáně – synoviální fibroblasty – získávají agresivní fenotyp, mají zánětlivý a invazivní potenciál, a přispívají ke zvýšení osteoklastogeneze [19]. To se děje pomocí ligandu pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru κ B (RANKL), který je primárně exprimován T-lymfocyty, B-lymfocyty a synoviálními fibroblasty, a navozuje aktivaci makrofágů, dendritických buněk a preosteoklastů [20]. Výsledkem je erozivní poškození kosti, které vzniká na okraji kloubu, v místech, v nichž není hyalinní chrupavka a synoviální membrána přiléhá ke kosti. Prozánětlivé cytokiny navozují katabolické pochody chondrocytů a enzymatickým působením metaloproteináz dochází k degradaci matrix chrupavky [21].

Klinický obraz

U většiny pacientů je začátek onemocnění pozvolný, postupně během týdnů až měsíců narůstají bolestivé symptomy, přibývá počet nateklých kloubů (obr. A), typicky

se objevuje ranní ztuhlost v drobných kloubech rukou charakterizovaná neschopností ohnout prsty v pěst, trvání je různé, často déle než 1 hod. Přestože je pro RA charakteristická symetrická polyartritida, přibližně u třetiny jedinců je v časně fázi nemoci (první týdny až měsíce) postižení asymetrické, bývá oteklý jeden nebo několik málo kloubů a nemusí být plně vyjádřena ranní ztuhlost. Fulminantní začátek onemocnění není častý, vyskytuje se přibližně u 10 % jedinců a bývá charakterizovaný akutní polyartritidou, přicházející během několika málo dnů. V některých případech mohou být přítomny nespecifické příznaky: slabost, únava, nechutenství, úbytek na váze, teplota, lymfadenopatie a splenomegalie [22].

Průběh nemoci je variabilní, zpravidla pozvolně progresivní. V refrakterních případech se artritida stává perzistentní navzdory léčbě, tvoří se kostní eroze a vznikají kloubní deformity (obr. B). Výsledkem může být omezení funkčních schopností a ztráta práceschopnosti. Nejčastěji se střídají různě dlouhé epizody remise nebo nízké aktivity se vzplanutím nemoci. Trvale progresivní typ bez remisí postihuje menšinu, přibližně 10 % pacientů.

Extraartikulární manifestace a komorbidity

Mimokloubní projevy se mohou objevit téměř u poloviny jedinců. Nejčastěji se vyskytují u pacientů s dlouhotrvajícím onemocněním, s vysokými hladinami autoprotilátek a vysokou aktivitou nemoci [23]. Častá je přítomnost tenosynovitidy, která v některých případech může vést k ruptuře šlach a rozvoji deformit. Asi čtvrtina jedinců může mít revmatoidní uzly, nejčastěji se objevují na místech vystavených tlaku, typicky nad olekranonem, nad hranou ulny a někdy se objevují nad drobnými klouby rukou, vzácně také na viscerálních orgánech (srdce, plíce). V některých případech může k rozvoji nodulózy přispívat samotný

Obr. Klinický obraz revmatoidní artritidy. Časná fáze onemocnění s artritidami ve 2., 4. a 5. proximálním interfalangeálním kloubu (A), pokročilá fáze onemocnění s deformitami kloubů, již po chirurgické rekonstrukci zápěstí a metakarpofalangeálních kloubech (B). Archiv autora

metotrexát. V polovině případů se vyskytuje perikarditida, která je v naprosté většině asymptomatická. Existuje zvýšené riziko ischemické choroby srdeční a riziko kardiálního selhání. Postižení plic se může projevit přítomností pleurálního výpotku, revmatoidních uzlů (Caplanův syndrom u jedinců s RA a pneumokoniózou), u méně než 10 % bývá přítomna intersticiální plicní fibróza, často bývá asymptomatická, a je nezbytné ji odlišit od metotrexátové plicce a velmi vzácně také od negativního působení TNF blokujičích léčby i některých dalších antirevmatických přípravků [24].

Chronický zánět a obvykle také terapie glukokortikoidy a omezená hybnost přispívají k rozvoji osteoporózy. Hyperplazie synoviální membrány nebo kloubní deformity mohou způsobit úžinové syndromy, které se projevují paresteziemi nebo poruchou citlivosti. Atlantoaxiální subluxace může dát vznik cervikální myelopatii a vaskulitida vasa nervorum může způsobit mononeuritis multiplex. Až třetinu jedinců postihuje suchá keratokonjunktivitida, která se projevuje pálením nebo pocitem písku v očích. Vzácná je episkleritida a skleritida, velmi vážnou komplikací je perforující skleromalacie. U pacientů s dlouhým trváním nemoci a těžkým průběhem se může objevit vaskulitida, postihuje zejména malé cévy a klinicky se může projevit jako palpovatelná purpura, infarkty nehtového lůžka s distální senzoričnou neuropatií, kožními vředy nebo jako livedo reticularis, polyarteriitis nodosa či mononeuritis multiplex. Častá je anémie a trombocytóza a u pacientů s těžkým průběhem nemoci se může objevit i Feltyho syndrom: triáda RA, splenomegalie a neutropenie [25]. Přítomnost neutropenie je asociována se zvýšeným rizikem infekce, která je u pacientů s RA častější a její výskyt bývá potencován léčbou, převážně glukokortikoidy a biologickými preparáty.

Diagnostika a časné doporučení pro odeslání ke specialistovi

RA představuje heterogenní skupinu několika syndromů, které se liší nejen genetickou dispozicí nebo spouštěcími faktory, ale zejména klinickým průběhem a prognózou onemocnění. Typický pacient má bolestivé a oteklé klouby s ranní ztuhlostí a zvýšenými reaktanty akutní fáze zánětu. Nicméně tento náález není pro RA specifický. Na začátku tak nelze vždy učinit jednoznačnou diagnózu a někdy lze hovořit o nediferencované artritidě. Navíc je často obtížné začátek onemocnění správně charakterizovat. Muskuloskeletální symptomy, jakými jsou artralgie, tendinitida nebo tenosynovitida často předcházejí týdny, měsíce, někdy až roky vlastní propuknutí artridy, která může být na začátku intermitentní, ale ve většině případů je nebo se stává perzistentní [26].

Pro diagnostiku RA neexistuje jednoduchý test, zpravidla se užívají klasifikační kritéria. Dlouhodobě byla využívána kritéria Americké revmatologické společnosti z roku 1987, která se zakládají na symetrickém polyartikulárním postižení drobných kloubů ruky, dlouhotrvající ranní ztuhlosti, přítomnosti erozivního kloubního postižení, ev. na výskytu revmatických uzlů [27]. Tato kritéria

nejdou vhodná pro časnou diagnostiku a iniciálně měla sloužit pro odlišení RA od jiných zánětlivých revmatických nemocí. Pro usnadnění včasného stanovení diagnózy a zejména nutnosti rychlého nasazení účinné léčby byla v roce 2010 publikována nová klasifikační kritéria (tab. 1) [28]. Tato kritéria mají větší senzitivitu, již při postižení jednoho malého kloubu lze někdy určit diagnózu onemocnění, pokud je vyloučena jiná příčina, např. osteoartróza, psoriatická artritida nebo dna. Artritida může být potvrzena v nejasných případech ultrasonograficky nebo magnetickou rezonancí. Kromě hodnocení kloubů jsou důležitou a vysoce hodnocenou doménou klasifikačních kritérií přítomnost autoprotilátek, dále reaktanty zánětu a délka trvání příznaků. Není již kladen tak velký důraz na symetrické kloubní postižení a ranní ztuhlost, RTG změny i revmatické uzly byly navíc z nových kritérií pro nízkou specifitu vyřazeny. Je třeba konstatovat, že diagnóza RA je diagnózou klinickou, přičemž klasifikační kritéria byla vyvinuta převážně s cílem vytvořit co nejvíce homogenní skupinu pro účely klinických hodnocení.

V běžné praxi se ale klasifikační kritéria běžně využívají, aby byla včas podpořena diagnóza a zahájena léčba, což napomáhá podstatně snížit, někdy až eliminovat zá-

Tab. 1. Klasifikační kritéria revmatoidní artritidy.

Upraveno podle [28]

Onemocnění je klasifikováno jako revmatoidní artritida při nálezu otoku alespoň v jednom kloubu, který byl určen klinickým vyšetřením zkušeným hodnotitelem a při dosažení ≥ 6 bodů z celkem 10 možných.

	kritérium	skóre
klouby (0–5)	1 střední až velký	0
	2–10 středních až velkých	1
	1–3 malé klouby rukou/nohou nebo zápěstí	2
	4–10 malé klouby rukou/nohou nebo zápěstí	3
	> 10 (alespoň 1 z rukou/nohou nebo zápěstí)	5
sérolgie (0–3)	RF a anti-CCP obojí negativní	0
	RF a anti-CCP níže pozitivní	2
	RF a anti-CCP vysoce pozitivní	3
reaktanty akutní fáze (0–1)	normální CRP a FW	0
	abnormální CRP a FW	1
trvání symptomů (0–1)	< 6 týdnů	0
	≥ 6 týdnů	1

ACPA – protilátky proti citrulinovaným proteinům ACR – Americká revmatologická asociace/American College of Rheumatology CCP – cyklický citrulinovaný peptid CRP – C-reaktivní protein EULAR – Evropská liga proti revmatismu/European League Against Rheumatism FW – sedimentace erytrocytů RF – revmatoidní faktory

*Při hodnocení rozsahu kloubního postižení se nepočítají klouby typicky postižované osteoartrózou (distální interfalangeální klouby, karpometakarpální klouby palců rukou a 1. metatarzofalangeální klouby nohou).

nětlivou kloubní aktivitu, zpomalit až zastavit strukturální progresi a celkově zlepšit dlouhodobou prognózu pacientů s RA. Při velmi časně léčebné intervenci, zpravidla do 3 měsíců trvání symptomů, může s větší pravděpodobností dojít ke kvalitativně odlišnému účinku, permanentnímu potlačení imunitního systému a v některých, stále spíše vzácnějších, případech i k vyléčení [29]. V rámci spolupráce České reumatologické společnosti (ČRS) a Společnosti všeobecného lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně byla nedávno publikována doporučení pro odesílání pacientů s podezřením na RA k odbornému vyšetření [30]. Vyšetření revmatologem je naléhavě indikováno u nemocných s otokem alespoň jednoho kloubu, s postižením metakarpofalangeálních nebo metatarzofalangeálních kloubů, která lze ověřit testem příčného stisku, a s ranní ztuhlostí trvající alespoň 30 min. Odesílající lékař nemusí u těchto nemocných provádět žádná laboratorní vyšetření ani RTG snímky, aby nedocházelo ke zbytečnému zdržení nebo chybné interpretaci výsledků. Ideální je zajištění vyšetření v ambulanci časně artritidy, případně na základě individuální domluvy s revmatologem. Před vyšetřením specialistou lze podávat nesteroidní antirevmatika k symptomatické úlevě, aby nedošlo k zastření příznaků, není vhodné zahajovat léčbu glukokortikoidy nebo chorobu modifikujícími antirevmatickými léky.

Diferenciální diagnóza

V časně fázi nemoci může být určení správné diagnózy obtížné. U mladších nemocných je třeba zvažovat onemocnění ze skupiny periferních spondylartritid, nejčastěji psoriatickou artritidu nebo reaktivní artritidu. Je třeba také pomýšlet na ostatní systémová revmatická onemocnění, která se projevují polyartritidou, nejčastěji systémovým lupus erythematoses. Symetricky mohou být klouby přechodně zasaženy i u některých virových infekcí, např. hepatitidy nebo parvoviroza. U starších jedinců je třeba odlišit poměrně častou osteoartrózu drobných kloubů rukou, zejména zánětlivou dekompenzaci nebo erozivní formu osteoartrózy. Podle charakteru příznaků je třeba zvažovat revmatickou polymyalgii a vždy je nutné myslet na paraneoplastické projevy nádorových onemocnění.

Hodnocení klinické aktivity a cíl léčby revmatoidní artritidy

Při hodnocení aktivity RA se standardně provádí fyzikální vyšetření kloubního aparátu – v praxi se vyšetřují zánětem postižené klouby. Zpravidla se využívají kompozitní indexy, nejčastěji tzv. skóre DAS28 (disease activity score), ve kterém se hodnotí počet oteklých a palpačně bolestivých kloubů (z celkového počtu 28 kloubů), subjektivní ukazatel zdravotního stavu hodnocený pacientem a reaktanty akutní fáze zánětu (tab. 2). Kompozitní indexy jsou preferované před měřením jediného ukazatele, protože lépe reflektují heterogenní onemocnění [31]. Reaktanty zánětu navíc nebývají vždy u aktivního onemocnění zvýšené a monitorování hladin autoproti-

láték není racionální, protože se většinou jejich hladiny nemění a slouží převážně k podpoření diagnózy na počátku onemocnění. Lze také využít další nástroje k hodnocení aktivity RA, např. zjednodušený index aktivity onemocnění (SDAI – Simplified Disease Activity Index) nebo v případě, že není k dispozici CRP, tak klinický index aktivity onemocnění (CDAI – Clinical Disease Activity Index) [32] (tab. 2). Relativní výhodou těchto indexů proti DAS28 je snadnější použití bez potřeby složitých výpočtů nebo kalkulátorů, jedná se o prostý součet jednotlivých parametrů. Tyto indexy jsou navíc přísnější pro hodnocení remise, než použitý index DAS28.

Nedávno byla publikována provizorní kritéria remise, podle nichž lze pro běžnou klinickou praxi použít hod-

Tab. 2. Kompozitní indexy pro hodnocení aktivity revmatoidní artritidy. Upraveno podle [45]

DAS28	
počet oteklých kloubů (0–28)	
počet bolestivých kloubů (0–28)	
FW (mm/h) nebo CRP (mg/l)	
VAS (0–100)	
DAS28 (FW) = $0,56 * \sqrt{(\text{bolestivé klouby})} + 0,28 * \sqrt{(\text{oteklé klouby})} + 0,70 * \ln(\text{FW}) + 0,014 * \text{GH}$	
DAS28 (CRP) = $0,56 * \sqrt{(\text{bolestivé klouby})} + 0,28 * \sqrt{(\text{oteklé klouby})} + 0,36 * \ln(\text{CRP}+1) + 0,014 * \text{GH} + 0,96$	
remise	≤ 2,6
nízká aktivita	≤ 3,2
střední aktivita	≤ 5,1
vysoká aktivita	> 5,1
CDAI	
CDAI = bolestivé klouby (28) + oteklé klouby (28) + GH (pacient VAS) + GH (lékař VAS)	
remise	≤ 2,8
nízká aktivita	≤ 10
střední aktivita	≤ 22
vysoká aktivita	> 22
SDAI	
SDAI = bolestivé klouby (28) + oteklé klouby (28) + GH (pacient VAS) + GH (lékař VAS) + CRP	
remise	≤ 3,3
nízká aktivita	≤ 11
střední aktivita	≤ 26
vysoká aktivita	> 26

CDAI – klinický index aktivity nemoci/Clinical Disease Activity Index
CRP – C-reaktivní protein **DAS** – skóre aktivity nemoci/Disease Activity Score **FW** – sedimentace erytrocytů **GH** – globální hodnocení aktivity (VAS 0–10 cm) **ln** – přirozený logaritmus/natural logarithm
MDGA – globální hodnocení lékařem **PGA** – globální hodnocení pacientem **SDAI** – zjednodušený index aktivity nemoci/Simplified Disease Activity Index **SJC** – počet oteklých kloubů **TJC** – počet citlivých kloubů

nocení počtu bolestivých a oteklých kloubů a pacientovo globální hodnocení, přičemž každý ukazatel by měl být ≤ 1 (Booleův model) nebo lze využít kompozitní index CDAI, který by měl být nižší než 2,8 [33]. Kompozitní indexy se využívají jak pro hodnocení aktivity onemocnění, tak pro hodnocení zlepšení klinického stavu, respektive léčebné odpovědi podle změny indexu mezi dvěma časovými intervaly [33]. V klinických studiích se dále hodnotí RTG progresi, jejíž využití se v běžné praxi pro složitost a časovou náročnost neprovádí. Často se také využívají patientské dotazníky hodnotící funkční stav nebo únavu, kvalitu života, zameškání v práci, výskyt komorbidit (nejčastěji kardiovaskulárních) nebo mortalitu.

Strategie léčby revmatoidní artritidy

Pro léčbu RA se standardně používají choroby modifikující antirevmatické léky (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs), které tlumí zánětlivou aktivitu a zabraňují strukturální progresi onemocnění. Podle nové nomenklatury se rozdělují na syntetické léky (konvenční a cílené) a biologické léky (originální a biosimilární), tab. 3, [34]. Biosimilární léky jsou považovány za rovnocenné referenčním originálním biologickým lékům. Často se využívají také glukokortikoidy, které mají velmi rychlý nástup účinku a mají symptomatický, ale také chorobu modifikující účinek, nicméně jejich dlouhodobé podávání je spojeno s řadou nežádoucích účinků. Nesteroidní antirevmatika působí pouze symptomaticky, zmírňují bolest a ztuhlost, ale neovlivňují strukturální progresi nemoci.

Léčba RA je komplexní, součástí péče o nemocné s RA je také léčba bolesti, fyzioterapie a léčebná rehabilitace včetně balneoterapie. U nemocných se strukturálním poškozením se uplatňují chirurgické metody, např. artroskopická synovektomie, totální náhrady nebo artrodéza.

Po zvážení mezinárodních doporučených postupů [35,36] a všech nových poznatků navrhla pracovní skupina ČRS následující **principy léčby RA** [37]:

- Při stanovení diagnózy RA by měl být ideálně nasazen metotrexát v monoterapii, u aktivního onemocnění se doporučuje přidat glukokortikoidy – dávka

metotrexátu je navyšována postupně a optimálně by se měla pohybovat mezi 25–30 mg týdně, plného účinku bývá dosaženo po 4–6 měsících léčby. Den po užití metotrexátu je doporučováno užívání 10 mg kyseliny listové, což přispívá ke snížení rizika jeho toxicity. Při kontraindikaci nebo intoleranci metotrexátu je potřeba zvážit jako lék první linie jiný konvenční syntetický DMARD – leflunomid nebo sulfasalazin. Antimalarika jsou vyhrazena pouze pro pacienty s mírným průběhem nemoci nebo pro kombináční léčbu. Glukokortikoidy vedou k rychlému zlepšení klinického a funkčního stavu, normalizují laboratorní ukazatele zánětu u většiny pacientů a přispívají ke zpomalení RTG progresi [38], protože ale dlouhodobá léčba glukokortikoidy bývá spojena se zvýšeným rizikem závažných nežádoucích projevů, je nutné dávku postupně snižovat až k vysazení, ideálně do 3 měsíců, maximálně však do 6 měsíců, kdy by již měl být patrný účinek metotrexátu – pokud se léčbu glukokortikoidy nedaří zcela vysadit, je nezbytné, aby byla při zachování účinnosti dávka přípravku co nejnižší. Při postižení menšího počtu kloubů je výhodné aplikovat intraartikulární injekce glukokortikoidu.

- Pokud intenzivně vedená léčba nevede po 3 měsících k žádnému zlepšení a přetrvává vysoká aktivita nebo není dosaženo remise (případně nízké aktivity) po 6 měsících, je nutné léčbu upravit – další postup je závislý na přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů (vysoká aktivita nemoci, pozitivní autoprotilátky a erozivní poškození kloubů):
 - při jejich nepřítomnosti je možné zvážit změnu za jiný konvenční syntetický DMARD, a to obvykle v monoterapii, nebo přidání více léků do kombinace, nejčastěji se využívá kombinace metotrexát + sulfasalazin + hydroxychlorochin [39]
 - v případě přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů se doporučuje přidat biologickou léčbu (tab. 3), v první linii se nejčastěji podávají TNF inhibitory (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol), abatacept (modulátor kostimu-

Tab. 3. Rozdělení choroby modifikujících léků (DMARD) pro revmatoidní artritidu. Upraveno podle [41]

syntetické DMARD		biologické léky	
konvenční csDMARD	cílené tsDMARD	originální boDMARD	biosimilární bsDMARD
např.: metotrexát leflunomid sulfasalazin hydroxychlorochin	např.: tofacitinib baricitinib	inhibitory TNFα: adalimumab certolizumab pegol etanercept golimumab infliximab s jiným mechanismem účinku: abatacept anakinra rituximab tocilizumab	etanercept infliximab adalimumab

boDMARD – biological original DMARD **bsDMARD** – biosimilar DMARD **csDMARD** – conventional synthetic DMARD **DMARD** – disease-modifying antirheumatic drugs **tsDMARD** – targeted synthetic DMARD **TNFα** – tumor nekrotizující faktor α

lace T-lymfocytů) nebo tocilizumab (inhibitor receptoru IL6) – u nemocných s kontraindikacemi jiné biologické léčby (např. výskyt lymfomu, tuberkulózy či demyelinizačního onemocnění) je možné jako první linii zvážit i rituximab (inhibice CD20+ B-lymfocytů). Při selhání metotrexátu připadají v úvahu na stejné úrovni s biologickou léčbou také cílené syntetické léky – inhibitory janus kináz (JAK) – tofacitinib a baricitinib [40]. U nemocných, kteří nemohou užívat metotrexát nebo jiný konvenční DMARD, může mít určitou výhodu monoterapie IL6 inhibitory nebo cílenými syntetickými léky

- Při selhání biologické léčby nebo cíleného syntetického DMARD je třeba zvážit náhradu jiným biologickým či cíleným syntetickým lékem – při selhání TNF inhibitoru může pacient dostat jiný TNF inhibitor nebo lék s jiným mechanismem účinku [41,42], ukazuje se, že oba přístupy jsou možné, ale v případě nedostatečného účinku léku od počátku (primární selhání), by měl být spíše preferován lék s jiným mechanismem účinku.

Základní podmínkou úspěšné léčby je včasná diagnostika onemocnění a okamžité zahájení terapie. Důležitá je intenzivní eskalace léčby a strategie vedená podle konceptu léčby k cíli, jehož podstatou je posuzování aktivity onemocnění pomocí kompozitních indexů s následnou úpravou terapie v pravidelných časových intervalech, obvykle 1–3 měsíce [2]. Cílem léčby nově diagnostikované RA je remise, které by mělo být dosaženo rychle, zpravidla do 6. měsíce. V některých případech lze považovat za úspěch dosažení nízké aktivity nemoci.

Nežádoucí účinky léčby

Syntetické i biologické léky mohou mít řadu nežádoucích účinků [43]. Při biologické léčbě se může dostavit lokální nebo celková alergická reakce a častěji se mohou vyskytovat infekce, obvykle postihující respirační a močový trakt. Proti kontrolní populaci se častěji vyskytují vážné infekce, včetně tuberkulózy. Při léčbě JAK inhibitory se častěji objevuje infekce herpes zoster. Na podkladě rozsáhlých randomizovaných a observačních studií, včetně dat z registrů, se nezdá, že by bylo zvýšené riziko malignit, a to včetně lymfomů, nicméně je pravděpodobně mírně zvýšené riziko melanomu (HR 1,5). Biologické léky jsou imunogenní a mohou vyvolat protireakci organismu ve formě tvorby protilátek proti biologickému léku, jež mohou vést ke ztrátě efektu či vzniku některých nežádoucích účinků. Podávání této léčby vyžaduje pravidelné monitorování pacientů lékaři se zkušeností s touto léčbou, v podmínkách České republiky se jedná o léčbu centrovou. Léčba konvenčními syntetickými DMARD vyžaduje pravidelné, alespoň 3měsíční, kontroly potenciální myelosuprese a hepatotoxicity. Léčba metotrexátem nebo sulfasalazinem je v některých případech limitována gastrointestinální intolerancí. Nežádoucí účinky glukokortikoidů jsou poměrně dobře známy a jejich uvedení je nad rámec tohoto sdělení.

Postup při dosažení remise

Pokud je onemocnění při biologické léčbě již inaktivní, je minimálně 6 měsíců navozena remise nebo nízká aktivita, a pokud je ukončena kortikoterapie, existuje možnost zkusit redukovat dávku biologického léku nebo prodloužení intervalu jeho podávání při ponechání metotrexátu [44]. Ukončení biologické léčby vede ve většině případů k relapsu. Po znovuzavedení biologického léku však u těchto nemocných dochází většinou opět k dobré odpovědi. V klinické praxi je třeba při léčbě zohlednit komorbiditu, polypragmazi, případnou toxicitu léčby nebo přání pacienta neměnit léčbu. V neposlední řadě je nutné zvažovat finanční náklady léčby. V některých případech je možné udržovat remisi nízkou dávkou metotrexátu, jeho vysazení vede také často k relapsu.

Závěr

Revmatoidní artritida je potenciálně závažné onemocnění, které pokud není včas adekvátně léčeno, navozuje destruktivní poškození kloubů, významně může snížit kvalitu života, a celkově zvyšovat morbiditu a mortalitu. Důležité je včasné zahájení léčby, nejlépe v průběhu prvních 3 měsíců trvání symptomů, a strategie vedená podle konceptu léčby k cíli, tj. pravidelné kontroly s optimalizací léčby podle aktivity nemoci, které mohou nepříznivý stav onemocnění zvrátit. Většina pacientů tak v současné době může mít minimální známky aktivity nebo inaktivní onemocnění za použití konvenční léčby. V případech nedostatečného účinku po 6 měsících léčby, zejména pak při přítomnosti rizikových faktorů, je možné k metotrexátu přidat biologickou nebo cílenou syntetickou léčbu. Lze očekávat, že nové léčebné možnosti a terapeutické postupy povedou k tomu, že v následujících letech budou mít pacienti s RA o něco méně závažné onemocnění s lepší prognózou.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728.

Literatura

1. Smolen JS, Aletaha D, Mc Innes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016; 388(10055): 2023–2038. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)>.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016; 75(1): 3–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>>.
3. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L et al. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden. Ann Rheum Dis 2016; 75(1): 183–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206133>>.
4. Okada Y, Wu D, Trynka G et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature 2014; 506(7488): 376–381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature12873>>.
5. Viatte S, Plant D, Han B et al. Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. JAMA 2015; 313(16): 1645–1656. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.3435>>.
6. Ospelt C, Gay S, Klein K. Epigenetics in the pathogenesis of RA. Semin Immunopathol 2017; 39(4): 409–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00281-017-0621-5>>.

7. Filková M, Jüngel A, Gay RE et al. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy. *BioDrugs* 2012; 26(3): 131–141. <<http://dx.doi.org/10.2165/11631480-000000000-00000>>.
8. Baka Z, Buzás E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4): 238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/ar2751>>.
9. Damgaard D, Senolt L, Nielsen MF et al. Demonstration of extracellular peptidylarginine deiminase (PAD) activity in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using a novel assay for citrullination of fibrinogen. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(6): 498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13075-014-0498-9>>.
10. Wegner N, Wait R, Sroka A et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2662–2672. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.27552>>.
11. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(11): 2646–2661. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.39783>>.
12. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365(23): 2205–2219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1004965>>.
13. Perry E, Kelly C, Eggleston P et al. The lung in ACPA-positive rheumatoid arthritis: an initiating site of injury? *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(11): 1940–1950. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu195>>.
14. Scher JU, Littman DR, Abramson SB Review: microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1): 35–45. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.39259>>.
15. Nielsen MM, van Schaardenburg D, Reesink WH et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2): 380–386.
16. Harre U, Georgess D, Bang H et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012; 122(5): 1791–1802. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI60975>>.
17. van de Sande MG, de Hair MJ, van der Leij C et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5): 772–777. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.139527>>.
18. Feldmann M, Maini SR. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev* 2008; 223(1): 7–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00626.x>>.
19. Korb-Pap A, Bertrand J, Sherwood J et al. Stable activation of fibroblasts in rheumatic arthritis-causes and consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(Suppl 2): ii64–ii67. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew347>>.
20. Redlich K, Hayer S, Ricci R et al. Osteoclasts are essential for TNF- α -mediated joint destruction. *J Clin Invest* 2002; 110(10): 1419–1427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI15582>>.
21. Martel-Pelletier J, Welsch DJ, Pelletier JP. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15(5): 805–829. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/berh.2001.0195>>.
22. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373(9664): 659–672. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60008-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60008-8)>.
23. Tureson C, McClelland RL, Christianson T et al. Clustering of extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35(1): 179–180.
24. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(5): 613–626. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.09.005>>.
25. Rozin A, Hoffman R, Hayek T et al. Felty's syndrome without rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol* 2013; 32(5): 701–704. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2157-3>>.
26. Buckley CD, Pilling D, Lord JM et al. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends Immunol* 2001; 22(4): 199–204.
27. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3): 315–324.
28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1580–1588. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.138461>>.
29. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(5): 806–812. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206047>>.
30. Šenolt L, Mann H, Herle P. Revmatologie: Doporučení pro včasný záchyt nejčastějších zánětlivých revmatických onemocnění. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: Praha 2014. ISBN 978–80–86998–74–9.
31. Farheen K, Agarwal SK. Assessment of disease activity and treatment outcomes in rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm* 2011; 17(9 Suppl B): S09–S13.
32. Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(5 Suppl 85): S75–S79.
33. Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 404–413. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.149765>>.
34. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 3–5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>>.
35. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr. SL et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1): 1–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.39480>>.
36. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 960–977. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>>.
37. Šenolt L, Mann H, Závada J et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakoterapii revmatoidní artritidy 2017. *Čes Revmatol* 2017; 25(1): 8–24.
38. Hoes JN, Jacobs JW, Buttgerit F et al. Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(12): 693–702. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.179>>.
39. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334(20): 1287–1291. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199605163342002>>.
40. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 32: 29–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.03.006>>.
41. Smolen JS, Burmester GR, Combe B. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388(10061): 2763–2774. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31651-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31651-8)>.

42. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 979–984. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203993>>.

43. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 1101–1136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>>.

44. Schett G, Emery P, Tanaka Y et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(8): 1428–1437. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209201>>.

45. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5 Suppl 39): 100–108.

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

✉ senolt@revma.cz

Revmatologický ústav, Praha

www.revma.cz

Doručeno do redakce 2. 10. 2017

Přijato po recenzi 19. 11. 2017