

Léčba časně artritidy – doporučení EULAR

K. Pavelka

Revmatologický ústav, Praha, ředitel prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Souhrn: Na základě standardních operačních postupů vytvořila skupina 14 předních revmatologů dokument Doporučení pro léčbu časně revmatoidní artritidy. Jde o publikaci, která vznikla na základě analýzy publikovaných dvojité slepých studií (tzv. evidence based postup) a konsenzu autorů.

Klíčová slova: revmatoidní artritida – chorobu modifikující léčba

Treatment of early arthritis – recommendations of EULAR

Summary: Team of fourteen prominent rheumatologists created the “Recommendations for the therapy of early arthritis” based on standard operating procedures. This publication was made on the basis of analysis of previously published double-blind studies (the so-called evidence based procedure) and mutual consensus of the authors.

Key words: rheumatoid arthritis – disease modifying therapy

Jednotlivá doporučení:

- 1** Artritida je charakterizována přítomností otoku kloubu, spojená s bolestí a ztuhlostí. Pacienti s přítomností artritidy 2 a více kloubů by měli být odesláni k revmatologovi, a to ideálně během 6 týdnů od začátku symptomů.
- 2** Metodou volby k detekci synovitidy je klinické vyšetření. Ve sporných případech může pomoci ultrazvuk, barevné dopplerovské zobrazování nebo MRI.
- 3** Vyloučení ostatních onemocnění vyžaduje pečlivou anamnézu, klinické vyšetření a měly by být provedeny alespoň následující laboratorní testy: kompletní krevní obraz, analýza moči, jaterní testy a antinukleární protilátky.
- 4** U každého pacienta s časnou artritidou by měl revmatolog vyšetřit faktory, které predikují vývoj perzistentní a erozivní nemoci, tedy počet oteklých a citlivých kloubů, sedimentaci a CRP, hladiny revmatoidních faktorů a anti CCP protilátek a již přítomný stupeň RTG postižení.
- 5** U pacientů s rizikem vývoje perzistentní a/nebo erozivní artritidy by měla být zahájena léčba DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs – léky modifikující léčbu) časně, a to i v době, kdy stav ještě nesplňuje kritéria revmatoidní artritidy (RA).
- 6** Pro pacienta jsou velmi důležité informace o jeho chorobě a její léčbě, a také o možném výsledku léčby. Vzdělávací programy, které vysvětlují jak se vyrovnat s disabilitou, jsou doporučovány jako součást terapeutické intervence.
- 7** Nesteroidní antirevmatika (NSA – non steroidal antirheumatic drugs) by měla být zvážena pro symptomatické pacienty, ale až po vyhodnocení gastrointestinálního, renálního a kardiovaskulárního rizika.
- 8** Systémově podávané glukokortikoidy zmenšují bolest a otok a jejich podání by mělo být zváženo (hlavně přechodně) jako doplnění léčby DMARDs. K ovlivnění lokálních projevů zánětu je možné užít intraartikulárně podávané glukokortikoidy.
- 9** U pacientů s rizikem perzistentní/erozivní choroby je jako první lék volby doporučován metotrexát. Mělo by jít o tzv. „kotevní lék“.
- 10** Hlavním cílem léčby revmatoidní artritidy DMARDs je docílení remise. Důležité je pravidelné monitorování účinnosti a bezpečnosti, které je pro další postup ve smyslu výběru léků, jejich změn, kombinací či dalších strategií určující.
- 11** U pacientů s časnou RA je možné jako doplňkovou léčbu pro léčbu farmakologickou aplikovat nefarmakologické způsoby léčby, jako je dynamické cvičení, hydroterapie nebo léčba prací.
- 12** Monitorování aktivity onemocnění by mělo zahrnovat počet oteklých a palpačně citlivých kloubů, pacientovo a lékařovo globální hodnocení, sedimentaci a CRP. Aktivita RA by měla být hodnocena v intervalu 1–3 měsíců, dokud není docíleno remise. Strukturální hodnocení progresu pomocí plochého RTG snímku by mělo být prováděno v intervalu 6–12 měsíců. Hodnocení funkce (např. HAQ) má doplňovat hodnocení aktivity a strukturální progresu.

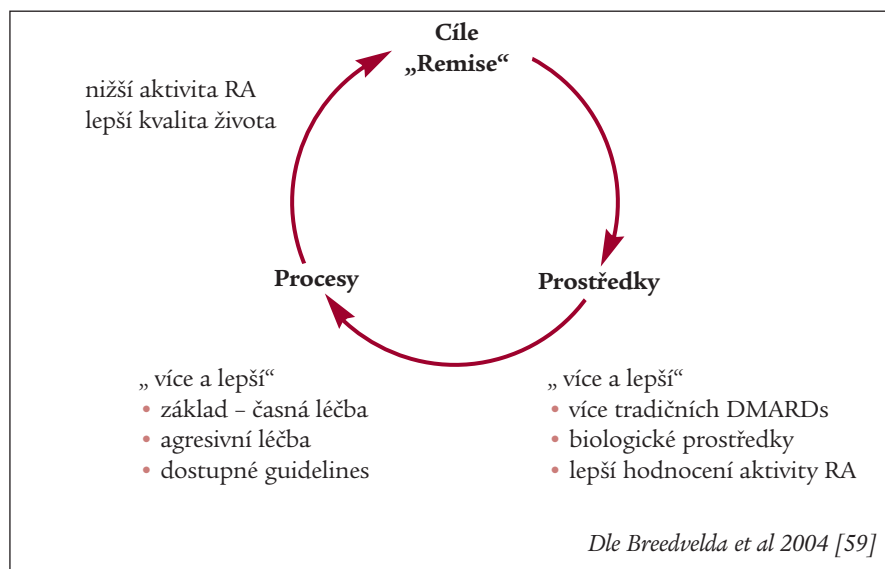


Schéma. Docílení remise u RA.

V souladu s všeobecnými pravidly EULAR připravila skupina 14 revmatologů z 10 evropských zemí „Doporučení pro léčbu časné artritidy“ [1], která doplnila sadu již dříve publikovaných Doporučení „pro léčbu osteoartrózy kolenních kloubů [2], kyčelních kloubů [3] a ankylozující spondylitidy“ [4].

Metodika vypracování „Doporučení“ byla stejná. V principu šlo o analýzu účinnosti terapeutických modalit na základě medicíny založené na důkazech kombinované s konsenzem expertů. V textu je tedy vyznačeno, kdy se jedná o evidenci I. (metaanalýzu klinických studií) až do evidence IV. (doporučení expertů), a z nich vyplývající závažnost doporučení A–D. Národní odborné společnosti byly vyzvány k diseminaci těchto doporučení pomocí zkrácených a ev. komentovaných verzí v národních jazycích.

Úvod

Termín revmatoidní artritida (RA) je někdy poněkud nepřesně definován, ale je vyhrazen pro popis symetrické, perzistentní a destruktivní polyartritidy, při níž se vyskytují revmatoidní faktory a/nebo protilátky proti cyklickým citrulinovým peptidům (anti CCP). Časná diagnóza RA je komplikována absencí absolutně specifické

ho testu. Ve skutečnosti v raném stadiu je řada případů RA nediferencovaných, když pacient nesplňuje diagnostická kritéria ACR pro revmatoidní artritidu [5].

Časná artritida se může vyvíjet následovně:

- a) vývoj v etablovanou RA
- b) vývoj v jinou jednotku (např. systémový lupus nebo psoriatickou artritidu)
- c) může odeznít
- d) může zůstat ve stadiu nediferencované artritidy.

Prognóza časně (nediferencované) artritidy není stále plně definována, nicméně při pečlivé kombinaci klinických, genetických, biologických ev. RTG ukazatelů můžeme dnes další vývoj předvídat s přijatelnou přesností.

Poslední léta přinesla do léčby RA zcela nové léky (tab. 1) a vznikly nové koncepty a strategie, které si vynutily zformování „návodů“ či „doporučení“ pro léčbu časné artritidy (schéma).

Nové chorobu modifikující léky (DMARDs) a kombinovaná léčba DMARDs prokázaly schopnost zpomalovat RTG progresi RA [6,7], přičemž tato schopnost je jistě více vyjádřena u biologických léků, u kterých některé studie prokázaly přímo zastavení RTG progresy [8].

Tab. 1.

I. Chemické DMARDs (tradiční DMARDs)

- soli zlata
- antimalarika (chloroquin, hydroxychloroquin)
- sulfasalazin
- cyklosporin
- azatioprin
- metotrexát
- leflunomid
- penicilamin

II. Biologické léky

TNF-antagonisté

- adalimumab (plně humánní monoklonální protilátka)
- etanercept (solubilní receptor)
- infliximab (chimerická monoklonální protilátka)

IL-1 receptor antagonist

- anakinra (chimerická monoklonální protilátka)

terapie ovlivňující povrch buňky

- abatacept (solubní fúzoprotein/selektivní T-kostimulační modulátor)
- rituximab (anti-CD-monoklonální protilátka)

Biologické léky blokuující TNF α jsou vysoce klinicky účinné s velmi rychlým nástupem účinku, podstatným zlepšením funkce a kvality života. Zdá se, že při časném nasazení mohou až u poloviny pacientů vyvolávat remisi [9]. Nicméně ne všechny aspekty jejich potenciální toxicity jsou dnes plně poznány. Rovněž jejich cena je stále pro širší používání u časných artritid limitujícím faktorem.

Vlastní doporučení

1. Artritida je charakterizována přítomností otoku kloubu spojeného s bolestí a ztuhlostí. Pacienti s přítomností artritidy 2 a více kloubů by měli být odesláni k revmatologovi, a to ideálně během 6 týdnů od začátku symptomů.

Alarmujícím momentem pro přijetí lékaře by kromě otoku (ne otok traumatický či zvětšení kostních částí) měla být i ranní ztuhlost

delší než 30 minut a/nebo postižení metakarpofalangeálních a metatarzofalangeálních kloubů [10].

Jedna přehledná práce [11], několik randomizovaných, kontrolovaných studií [12–14] a četné observační studie [15,16] prokázaly při časnějším nasazení DMARDs lepší terapeutický výsledek. Konsenzuálně se považuje za optimální zahájení terapie DMARDs v intervalu do 6 týdnů od vzniku příznaků artritidy [1].

2. Metodou volby k detekci synovitidy je klinické vyšetření. Ve sporých případech může pomoci ultrazvuk, barevné dopplerovské zobrazování nebo MRI.

Zlatým standardem pro detekci synovitidy je stále klinické vyšetření. Ztluštělou synoviální membránu nebo výpotek v zánětlivých kloubech detekuje vysokorozlišovací sonografie. Větší senzitivitu sonografie než klinické vyšetření ukázaly k detekci synovitidy kolenních kloubů dvě kontrolní studie [17,18], ale u malých kloubů končetin jsou pouze malé zkušenosti [19].

K detekci synovitidy a erozí u časné RA se ukázala být senzitivnější než klinické vyšetření a RTG zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) [20,21]. Existují i důkazy o tom, že specifické nálezy na MRI (synovitida, kostní otok, eroze) mohou predikovat následnou RTG progresi [22]. Nicméně problémem zůstává, že změny podobné mírné synovitidě se vyskytují i u zdravých jedinců a standardizace a výpovědní spolehlivost MRI zatím nebyly zcela definovány, takže ani úloha MRI v detekci artritidy v běžné klinické praxi není jednoznačná.

3. Vyloučení ostatních onemocnění vyžaduje pečlivou anamnézu, klinické vyšetření a měly by být provedeny alespoň následující laboratorní testy: kompletní krevní obraz, analýza moči, jaterní testy a antinukleární protilátky.

Toto doporučení vzniklo pouze na základě mínění expertů a jejich kli-

Tab. 2. Diagnostický postup u časné artritidy.

1. Určení, zda pacient má artritidu.
2. Vyloučení jiných onemocnění.
3. Vyhodnocení prognostických ukazatelů erozivní a/nebo perzistentní nemoci.
4. Vyhodnocení aktivity nemoci.

nických zkušeností. Domníváme se, že do základního laboratorního screeningu patří rovněž kyselina močová, sérologie Lymeské boreliózy, ev. i sérologie na artritogenní agens, hepatitidu B a C a RTG snímek hrudníku.

4. U každého pacienta s časnou artritidou by měl revmatolog vyšetřit faktory, které predikují vývoj perzistentní a erozivní nemoci, tedy: počet oteklých a citlivých kloubů, sedimentaci a CRP, hladiny revmatoidních faktorů a anti-CCP protilátek a již přítomný stupeň RTG postižení.

Následuje tedy třetí krok. Zopakujeme, že první krok činí určení, zda-li pacient vůbec má artritidu, druhý krok pak vyloučení jiných onemocnění, třetí krok – diagnostické procedury představuje snaha o stanovení rizika (tab. 2), jsou-li přítomny rizikové faktory vývoje perzistentní/erozivní artritidy. Nalezli jsme celkem 45 studií, které se prognostickými faktory zabývaly a analyzovaly je pomocí mnohočetné analýzy. Dlouhodobou RTG progresi nezávisle na sobě predikují následující faktory: přítomnost IgM a IgA revmatických faktorů [23,24], vysoké hladiny sedimentace nebo CRP [25,26] a časný výskyt erozí [27]. Podle většiny studií je počet oteklých kloubů lepším prognostickým ukazatelem než počet palpačně citlivých kloubů [28]. Novým a významným biomarkerem, který predikuje vývoj erozivní artritidy, jsou protilátky proti cyklickým citrulinováním peptidům (antiCCP) [29,30]. Dalším prognostickým ukazatelem mohou být časné změny na MRI [31].

Obecně řečeno, žádný z těchto faktorů izolovaně nemá dostatečnou prediktivní hodnotu, takže byly vy-

tvářeny prediktivní modely kombinující více faktorů [27]. Ačkoliv jsou tyto modely slibné, žádný není zatím pro použití v klinické praxi dostatečně závažný a validizovaný.

5. U pacientů s rizikem vývoje perzistentní a/nebo erozivní artritidy by měla být zahájena léčba DMARDs časně, a to již v době, kdy ještě nesplňuje kritéria RA.

Několik studií prokázalo, že eroze vznikají u pacientů časně a že 80 % pacientů má již po 2 letech přítomné eroze. Proto byl navržen koncept „window opportunity“ (příležitost okénka), který v podstatě navrhuje velmi časnou agresivní léčbu RA v rané (a často ještě nediferencované) fázi. Tento koncept byl podpořen 1 metaanalýzou [11] a několika randomizovanými, kontrolovanými studiemi [12,32,33]. Pacienti, kterým byly velmi brzy po začátku artritidy podány DMARDs, měli menší RTG progresi, lepší funkci a schopnost pracovat, než pacienti, kterým byly DMARDs podány s určitým zpožděním [32].

6. Pro pacienta jsou důležité informace o jeho chorobě a její léčbě a o možném výsledku léčby. Vzdělávací programy, které vysvětlují jak se vyrovnat s disabilitou, mohou být doporučeny jako součást terapeutické intervence.

Tři dvojité slepé studie prokázaly užitečnost písemných informací, které zlepšují informovanost o chorobě [34]. Bylo rovněž prokázáno, že edukační programy pro pacienty zlepšují klinický průběh choroby [35].

7. Nesteroidní antirevmatika (NSA) by měla být zvážena pro symptomatické pacienty, ale nejdříve

je třeba vyhodnotit gastrointestinální, renální a kardiovaskulární rizika.

Existuje dostatek důkazů, včetně Cochranské knihovny, které potvrzují účinnost neselektivních i selektivních NSA u RA a jejich lepší efekt, než jaký přinášejí analgetika [36]. Nicméně je nutné mít na zřeteli nežádoucí účinky, a to především gastrointestinální, renální a kardiovaskulární. Nahrazení konvenčních NSA COX-2 selektivními léky nebo přidání gastroprotektivních léků (misoprostol, dvojité dávky H_2 -blokátorů a inhibitorů protonové pumpy) může snížit výskyt gastrointestinálního krvácení [37]. Nicméně dlouhodobé užívání COX-2 selektivních léků je spojeno s vyšším kardiovaskulárním rizikem [38,39]. Je však pravděpodobné, že zvýšení kardiovaskulárního rizika je vlastností všech NSA. EMEA vydala doporučení pro užívání koxibů, které kontraindikuje u pacientů s prodělaným infarktem myokardu a trombotické příhody a nedoporučuje je ani u pacientů s rizikovými faktory ischemické choroby srdeční. Doporučuje také používat NSA po co nejkratší dobu a v nejmenší dávce. To nemusí být u RA vždy jednoduché. Nicméně pečlivé zvážení všech rizik léčby NSA (gastrointestinálních i kardiovaskulárních především) musí předcházet jejich nasazení.

8. Systémově podávané glukokortikoidy zmenšují bolest a otok a jejich podání by mělo být zváženo (hlavně přechodně) jako doplnění léčby DMARDs. K ovlivnění lokálních projevů zánětu je možné užít intraartikulárně podávané glukokortikoidy.

Několik randomizovaných, kontrolovaných studií a 3 systémové přehledy potvrdily účinnost nízkých dávek glukokortikoidů (≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentu/den) v krátkodobém potlačení příznaků a symptomů revmatoidní artritidy [40–42].

Nedávno dokončená otevřená studie skupiny 100 pacientek také ukázala, že jedna dávka i.a. nebo i.m. podávaného glukokortikoidu může indukovat remisi, ale tento koncept bude nutné potvrdit dvojité slepou studií [43].

Zatím není jasné, zdali glukokortikoidy zpomalují RTG progresi již prokázané RA. Ve známé studii Kirwana [44] bylo pacientům s RA (méně než 2 roky trvání nemoci) podáváno 7,5 mg metylprednisonu nebo placebo denně po dobu 2 let. Pacienti měli další léčbu DMARDs a NSA dle běžné klinické praxe. Ve skupině léčené glukokortikoidy byla po 2 letech menší RTG progresse. Zpomalení RTG progresse ve skupině léčené 10 mg prednisonu denně oproti placebo bylo průkazné i ve studii Everdingena et al [45], ve které byli zařazeni pacienti s RA kratšího trvání než 12 měsíců. Nicméně ne všechny dvojité slepé studie tento zpomalující vliv glukokortikoidů na RTG progresi prokázaly [46,47].

Pozitivní, krátkodobý, symptomatický efekt intraartikulárně podávaných glukokortikoidů byl prokázán ve 2 randomizovaných studiích [48, 49]. Existují určité důkazy o tom, že z intraartikulárně podávaných glukokortikoidů je nejúčinnější triamčinolon hexacetonid [50].

Závěr o GK: Glukokortikoidy jsou krátkodobě symptomaticky u RA účinné a pravděpodobně zpomalují RTG progresi RA. Systémově podávání u nediferencované artritidy není dostatečně prozkoumáno. Systémové podávání GK by mělo být časově ohraničeno, aby se snížil výskyt nežádoucích účinků dlouhodobé glukokortikoidní léčby.

9. U pacientů s rizikem perzistentní/erozivní choroby je jako první lék volby doporučován metotrexát.

Mělo by jít o tzv. „kotevní lék“. Analýza randomizovaných studií jednoznačně ukazuje, že metotrexát (MTX) je u RA dlouhodobě účinný

a že má lepší profil toxicity než ostatní DMARDs [51–53]. Metaanalýza studií také potvrdila, že pacienti zůstávají na léčbě MTX déle než na ostatních DMARDs [54]. MTX je také jedním z chemických DMARDs, které zpomalují RTG progresi [55]. Dvě studie u časné RA však neprokázaly větší účinnost MTX než ostatních DMARDs, jako je např. sulfasalazin [56,57]. Nicméně novější studie u časné RA ukázaly, že MTX je v této indikaci téměř tak účinný jako monoterapie léky blokujícími TNF [58,59]. Koncept tzv. kotevního léku znamená, že při nedostatečném efektu MTX je možné přidat další DMARDs ať již chemické, či biologické povahy. Kombinace MTX a TNF blokujícího léku je jednoznačně účinnější než monoterapie TNF blokátorem [59–61].

Leflunomid a částečně i sulfasalazin mají stejnou klinickou účinnost u prokázané i časné RA [62]. Co se týká vlivu na RTG progresi je leflunomid stejně účinný jako metotrexát [6]. Sulfasalazin je pravděpodobně v dlouhodobém průběhu méně účinný než MTX, na rozdíl od leflunomidu.

Ačkoliv přímé důkazy toho, že MTX má být u časné artritidy/revmatoidní artritidy lékem 1. volby, nejsou dostupné, komise expertů doporučuje u pacientů s časnou artritidou a rizikovými faktory progresse do erozivní RA aplikovat jako lék 1. volby právě metotrexát. Toto doporučení je založeno na průkazu dobré klinické a strukturální účinnosti MTX, relativně příznivém bezpečnostním profilu MTX a výhodnosti MTX v kombinovaných režimech. Leflunomid a do menší míry sulfasalazin jsou považovány za nejlepší alternativy.

10. Hlavním cílem léčby revmatoidní artritidy DMARDs je docílení remise. Důležité je pravidelné monitorování účinnosti a bezpečnosti, které je určující pro další postup ve smyslu vý-

běru léků, jejich změn, kombinací či dalších strategií.

Nové léky, nové strategie léčby a poznatky, že DMARDs jsou u časné RA účinnější, umožnily stanovit si v léčbě časné artritidy vyšší cíl. Tímto cílem by mělo být dosažení remise onemocnění.

Jednou z možností dosažení remise je časné nasazení kombinace více DMARDs, i když výsledky byly někdy kontroverzní. Určitou modelovou situaci u časné RA představuje studie COBRA [63].

Ve studii COBRA dostávala jedna skupina agresivní léčbu (kombinovaná léčba MTX + sulfasalazin + vysoké dávky prednisonu v uspořádání step down) a druhá skupina pouze monoterapii sulfasalazinem. U pacientů na kombinované léčbě byla značně zpomalena RTG progresse, a to prolongovaně. Výsledky studie COBRA jsou konzistentní s výsledky studie FIN-Raco [64]. V této studii u časné RA (< 2 roky) bylo 197 pacientů rozděleno do skupiny léčené 4 léky (prednisolon 5 mg denně, sulfasalazin, metotrexát, hydroxychloroquin) a do skupiny léčené monoterapií DMARD. Po 18 měsících měla skupina léčená kombinovanou terapií menší RTG progresi a menší funkční pokles než skupina léčená monoterapií jedním DMARD.

Koncept výhodnosti včasného nasazení DMARDs byl potvrzen především při aplikaci léků blokujících TNF. U časné artritidy byly publikovány 4 randomizované, dvojité slepé studie, které potvrdily, že při časném nasazení léků blokujících TNF je dosažováno významně častěji remise a zpomalení RTG progresse [59–61,65]. Velikost účinku kombinace léku blokujícího TNF oproti monoterapii MTX byla 0,42–0,96 [1]. Vysokého počtu remisí bylo dosaženo např. ve studii Premier [9]. Ve studii byli pacienti s časnou RA zařazeni do 3 větví – monoterapie MTX, monoterapie adalimumabem a kombinací obou. Po 2 letech bylo ve skupině na kom-

Tab. 3. Otázky pro výzkum dle mínění expertů.

1. Sonografie a barevné dopplerovské vyšetření by měly být validizovány pro diagnózu časné synovitisy.
2. MRI by měla být validizována pro diagnózu synovitisy, pro dokumentaci časných erozí a pro detekci kostních destrukcí.
3. Přesná klasifikační a diagnostická kritéria pro časnou artritidu nejsou stále dostupná.
4. Měly být dále vyhodnocovány dostupné predikční algoritmy pro perzistentní/erozivní artritidu a vývoj dlouhodobé disability.
5. Nutné jsou další randomizované, kontrolované studie s nefarmakologickou léčbou u časné artritidy.
6. Je nutné určit nejúčinnější formy edukace u pacientů s časnou revmatoidní artritidou.
7. Je nutné vyhodnotit roli glukokortikoidů u časné artritidy.
8. Je nutné vyhodnotit, zda-li může včasné nasazení glukokortikoidů u časné artritidy zabránit RTG progresi.
9. Role biologických léků u časné artritidy včetně možností prevence erozí u této léčby.
10. Terapeutické strategie u časné artritidy by měly být testovány na základě prediktivních modelů.
11. Pro různé strategie léčby časné artritidy jsou nutné farmakoeconomické studie.

binované léčbě obsahující adalimumab 49 % pacientů v klinické remisi. Podobného počtu remisí bylo dosaženo i po kombinované léčbě infliximab + metotrexát ve studii ASPIRE [60] a ve studii TEMPO po kombinaci etanercept + MTX [8].

Druhým aspektem intenzivní léčby DMARDs je pečlivé a pravidelné monitorování aktivity RA. Ve studii TICORA [66] byl v jedné skupině intenzivní způsob monitorování, při kterém byl pacient kontrolován v 3měsíčních intervalech, a když aktivita dle DAS 44 nebyla nižší než < 2,4, byla nutná změna terapie. Ve druhé skupině bylo prováděno rutinní hodnocení lékařem. Skupina intenzivně monitorovaná (v podstatě tlačena do remise) měla po 2 letech signifikantně nižší RTG progresi.

Závěrem k tomuto doporučení je možné říci, že intenzivní léčba v časném období vede k lepším klinickým výsledkům, menší RTG progresi a častějším remisím. Pod pojmem intenzivní léčba lze chápat jednak kombinace DMARDs, kombinace s biologickými léky ev. i kortikosteroidy. Stejně důležitým faktem jako výběr a strategie nasazení DMARDs je

i pečlivé, nejlépe standardizované a numerické hodnocení aktivity RA, jako je např. DAS.

11. U pacientů s časnou RA je možné jako doplňkovou léčbu pro léčbu farmakologickou aplikovat nefarmakologické způsoby léčby, jako je dynamické cvičení, hydroterapie nebo léčba prací.

Efekt nefarmakologické léčby nebyl u časné artritidy zkoumán a výsledky musí být extrapolovány ze studií u pokročilé RA. Randomizovaná studie prokázala, že dynamické cvičení může zlepšit sílu a fyzickou funkci u RA, ale bez jasného efektu na bolest a aktivitu nemoci [67]. Nicméně optimální program cvičení zatím navržen nebyl. Jedna randomizovaná studie [68] a Cochranský přehled [69] prokázal účinnost léčby prací (ergoterapie). Výsledky metaanalýz prokázaly účinnost hydroterapie [70,71], ale průkaz není příliš závažný.

12. Monitorování aktivity onemocnění by mělo zahrnovat počet oteklých a palpačně citlivých kloubů, pacientovo a lékařovo

globální hodnocení, sedimentaci a CRP. Aktivita RA by měla být hodnocena v intervalu 1–3 měsíců, dokud není docíleno remise. Strukturální hodnocení progresu pomocí plochého RTG snímku by mělo být prováděno v intervalu 6–12 měsíců. Hodnocení funkce (např. HAQ) má doplňovat hodnocení aktivity a strukturální progresu.

Toto doporučení je podpořeno nejméně 3 randomizovanými, klinickými studiemi [1] a např. výše zmíněnou studií TICORA [66]. Intenzivní monitorování má být zaměřeno na DAS 28 nebo DAS 44. Sám preferuji DAS 28, který je podstatně jednodušší.

Dále je doporučeno monitorování RTG progresu podle Sharpa, přitom v klinické praxi je asi nejběžnější interval 1 roku, přestože rozdíly mezi skupinami v klinických studiích byly již patrné po 3–6 měsících [71].

Diskuse

Těchto 12 doporučení bylo založeno na klinickém průkazu a názorech expertů. Problémem bylo, že ne u všech modalit existoval dostatek dat týkajících se cílové skupiny pacientů, kterou byli pacienti s „časnou nediferencovanou artritidou“ s rizikovými faktory vývoje sníženým do erozivní revmatoidní artritidy. Řada otázek zůstává nezodpovězena a nejdůležitější otázky uvádí tab. 3.

Závěr

Zavedení zcela nových léků, především biologických, a zavedení nových kombinovaných režimů několika DMARDs znamenalo v podstatě revoluční změnu v léčbě RA. Účinnost těchto postupů byla zcela jednoznačně prokázána u prokázané pokročilé RA. Většina velkých studií s léky blokujícími TNF byla provedena u skupin pacientů s průměrným trváním nemoci 5–10 let. V tomto stadiu již má pacient často značné

eroze, destrukce a deformity. Nyní se objevuje nový koncept – aplikace intenzivní léčby, včetně biologické u časné, či dokonce velmi časné (< 3 měsíce) artritidy. Některé údaje potvrzují tzv. „window opportunity“, tzn. že tento intenzivní postup vede nejen k potlačení aktivity, ale přímo k nástupu remise. Tyto návody EULAR již částečně motivují specialisty k pečlivému vyhodnocení každé potenciální chronické erozivní artritidy a k užití těchto intenzivních postupů v průběhu onemocnění dřívějších stadií.

Podpořeno záměry: MZO 00023728

Literatura

- Combe B, Landewe R, Lukas C et al. EULAR recommendations for management of early arthritis (Report of ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155.
- Zhang W, Doherty M, Arden N et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669–681.
- Zochling J, van der Heide D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendation for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442–452.
- Arnett FC, Edworthy SM, Block DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324.
- Sharp JT, Strnad V, Leung H et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 2000; 43: 495–505.
- Korpela M, Laasonen L, Hannonen P et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACO study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2072–2081.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675–681.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54: 26–37.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al. Early referral recommendation of newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290–297.
- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22–29.
- van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. The effectiveness of early treatment with „second-line“ antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699–707.
- Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27: 623–629.
- Van Aken J, Lard LR, le Cessie S et al. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 274–279.
- Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111: 446–451.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G et al. Benefit of very early referral and very

early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2004; 43: 906–914.

17. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216: 569–575.

18. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 966–971.

19. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2103–2112.

20. Forslind K, Larsson EM, Johansson A et al. Detection of joint pathology by magnetic resonance imaging in patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 683–688.

21. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216: 569–575.

22. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 521–528.

23. Harrison B, Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. II. Outcome at three years. *Rheumatology* (Oxford) 2000; 39: 939–949.

24. Guillemin F, Gerard N, van Leeuwen M et al. Prognostic factors for joint destruction in rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study of 318 patients. *J Rheumatol* 2003; 30: 2585–2589.

25. Dixey J, Solymosy C, Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl* 2004; 69: 48–54.

26. Mottonen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M et al. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor

prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with „sawtooth“ strategy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 533–539.

27. 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: 357–365.

28. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1985; 57: 1–54.

29. Vencovský J, Macháček S, Šedová L et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 427–430.

30. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A et al. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1085–1089.

31. McQueen FM, Benton N, Perry D et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1814–1827.

32. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 894–898.

33. Choy EH, Scott DL, Kingsley GH et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 351–358.

34. Gibbs S, Waters WE, George CF. Prescription information leaflets: a national survey. *J R Soc Med* 1990; 83: 292–297.

35. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E et al. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003688.

36. Wienecke T, Gotzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003789.

37. Rostom A, Dubé C, Jolicoeur E et al. Gastro-duodenal ulcers associated with

the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. Technology report no. 38.

38. Bresalier R, Sandler R, Quan H et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.

39. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA et al. The Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. The Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–1080.

40. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000189.

41. Svensson B, Ahlmen M, Forslind K. Treatment of early RA in clinical practice: a comparative study of two different DMARD/corticosteroid options. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 327–332.

42. Van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ et al. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 347–351.

43. Quinn MA, Green JM, Marzo-Ortega H et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3039–3045.

44. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 142–146.

45. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1–12.

46. Capell HA, Madhok R, Hunter JA et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 797–803.

47. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586–1593.
48. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 64–71.
49. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intra-articular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1809–1819.
50. Zulian F, Martini G, Gobber D et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 288–291.
51. Menninger H, Herborn G, Sander O et al. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1060–1068.
52. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992; 19: 1885–1894.
53. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1082–1088.
54. Maetzel A, Wong A, Strand V et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 975–981.
55. Sharp JT, Strand V, Leung H et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 2000; 43: 495–505.
56. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1082–1088.
57. Dougados M, Combe B, Cantagrel A et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220–225.
58. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586–1593.
59. Breedveld FC, Kavananaugh AF, Cohen SB et al. Early treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab plus methotrexate vs adalimumab alone or methotrexate alone: the PREMIER study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4096 (LBP 5).
60. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992; 19: 1885–1894.
61. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 27–35.
62. Osiri M, Shea B, Robinson V et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002047.
63. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347–356.
64. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACO study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2072–2081.
65. Osiri M, Shea B, Robinson V et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002047.
66. Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICO-RA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263–269.
67. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys Ther* 2004; 84: 934–972.
68. Van Den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M et al. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000322.
69. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM et al. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003114.
70. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Cardoso JR et al. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000518.
71. Karagulle MZ, Karagulle M. Balneotherapy and spa therapy of rheumatic diseases in Turkey: a systematic review. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004; 11: 33–41.
72. Bruynesteyn K, Landewe R, van der Linden S et al. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample sizes for trials with 3 months' follow up. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1413–1418.

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

www.revma.cz

e-mail: pavelka@revma.cz

Doručeno do redakce: 24. 5. 2006