

Časná diagnostika revmatoidní artritidy: Klíč k úspěšné terapii

Adam Lukáč

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

Časná diagnostika revmatoidní artritidy (RA) je klíčovým faktorem pro úspěšnou léčbu a zlepšení prognózy pacientů. Tento článek poskytuje přehled diagnostického postupu RA pro lékaře prvního kontaktu a internisty, pojednává rovněž o úskalích spojených s časnou diagnostikou. Dále se zaměřuje na výhody časného nasazení léčby, včetně zpomalení progresu onemocnění a zlepšení kvality života pacientů. V závěru jsou zmíněna doporučení pro klinickou praxi, zdůrazňující důležitost včasného rozpoznání a intervence u pacientů s RA. Tento článek vyzdvihuje nutnost proaktivního přístupu lékařů k časně diagnostice RA a podporuje další výzkum v oblasti prevence, diagnostiky a léčby tohoto onemocnění. Porozumění diagnostickým postupům a výhodám časně léčby RA může přispět ke zlepšení klinické praxe a výsledků u pacientů s touto nemocí.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, časná diagnostika, zahájení léčby RA, „okno příležitosti“, ambulance časně artritidy.

Early diagnosis of rheumatoid arthritis: The key to successful therapy

Early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) is a key factor for successful treatment and improving patient prognosis. This article provides an overview of the diagnostic approach for RA. It also discusses the challenges associated with early diagnosis. Furthermore, it focuses on the benefits of early treatment initiation, including reducing disease progression and improving patients' quality of life. In conclusion, recommendations for clinical practice are provided, emphasizing the importance of timely recognition and intervention in patients with RA. This article highlights the necessity of a proactive approach by physicians to early RA diagnosis and supports further research in the diagnosis and treatment of this condition. Understanding diagnostic procedures and the benefits of early RA treatment can contribute to improving clinical practice and outcomes for patients with this disease.

Key words: rheumatoid arthritis, early diagnosis, initiation of RA treatment, „window of opportunity“, early arthritis clinic.

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je chronické, autoimunitní, zánětlivé onemocnění, které se manifestuje zejména v oblasti synoviální výstelky kloubů šlach a tíhových váčků (1). Prevalence RA v evropské populaci je přibližně 0,5 %, postihuje 2× až 3× častěji ženy než muže (2). V minulosti RA často vedla k významnému funkčnímu omezení a k trvalé invalidizaci pacientů. Využíváním nových léků a léčebných strategií se trvalému funkčnímu omezení u mnohých pacientů daří zcela zabránit.

Etiopatogeneze revmatoidní artritidy není dosud zcela objasněná. Uvažuje se o kombinaci vlivů genetických, epigenetických a environmentálních. Z environmentálních rizikových faktorů máme jasné důkazy o negativním vlivu kouření na riziko vzniku RA a uvažuje se o vlivu

parodontitidy a změn slizničního mikrobiomu na zvýšené riziko vzniku RA (3). Zásadní roli v rozvoji RA hrají autoprotilátky namířené proti auto-antigenům, a to zejména revmatoidní faktor – RF (autoprotilátka namířená proti Fc fragmentu imunoglobulinů třídy IgG) a protilátky proti citrulinovaným proteinům, zkráceně ACPA (z anglického anti-citrullinated protein antibodies).

Přítomnost specifických autoprotilátek předchází rozvoji klinických potíží pacienta. Toto období je popisováno jako preklinická RA neboli pre-RA. Pacienti, kteří mají v krvi detekovatelné pouze ACPA bez přítomnosti RF, obvykle rozvinou klinické známky RA do 5 až 10 let, naproti tomu pacienti s přítomností ACPA i RF a s elevací CRP rozvinou příznaky RA během několika měsíců (4). Chronický zánět synoviální tkáně vede

k jejímu zbytnění a k tvorbě agresivního, zánětlivého pseudotumoru synovie neboli revmatického pannu, který se podílí na destrukci tkáně kloubu a periartikulárních struktur. Důsledkem je vznik periartikulárních kostních erozí, deformit až ankylózy postižených kloubů (5).

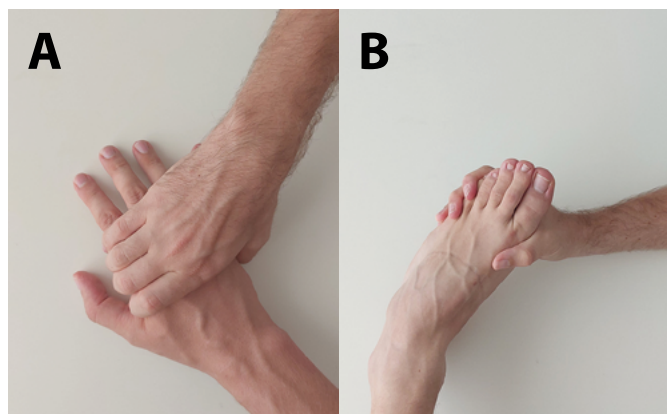
Pokud není RA včas a adekvátně léčena, může docházet k rozvoji závažných mimokloubních manifestací onemocnění. Častá je tvorba podkožních uzlů, které se tvoří v mechanicky namáhaných oblastech, například v oblasti loktů. Mnohem závažnějším projevem je revmatická vaskulitida. Jedná se o nekrotizující zánětlivé poškození malých a středních cév zahrnující cévy kožní a drobné cévy vyživující periferní nervy – vasa nervorum. Dalším z důsledků systémového zánětu je zvýšené kardiovaskulární riziko, které je více ovlivněno samotnou aktivitou nemoci než přítomností tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů. Méně častou, ale rovněž závažnou extraartikulární manifestací RA je intersticiální plicní onemocnění, jehož diagnostika a léčba vyžaduje komplexní interdisciplinární přístup (6).

K zabránění rozvoje trvalého kloubního poškození a závažných komplikací RA je klíčové včasné zahájení účinné léčby. Časové období, kdy lze adekvátně terapeuticky zasáhnout a minimalizovat tak potenciálně nepříznivé důsledky onemocnění pro pacienta, označujeme jako tzv. okno příležitosti. Podle původního konceptu se jednalo o období trvající přibližně dva roky od nástupu projevů RA. Novější definice předpokládá existenci terapeutického okna v časně fázi rozvoje RA, ve které by bylo možné efektivněji ovlivnit a případně až zastavit rozvíjející se zánětlivý imunopatologický proces, zabránit rozvoji RA nebo alespoň efektivněji předcházet nepříznivým důsledkům onemocnění (7). Podrobně se budeme problematikou časně terapie a okna příležitosti zabývat v dalším textu.

Včasná diagnostika revmatoidní artritidy

Diagnóza RA by měla být stanovena po pečlivém klinickém vyšetření revmatologem. Dle aktuálních doporučení EULAR (Evropská aliance revmatologických asociací) pro management časně artritidy by vyšetření pacienta revmatologem mělo proběhnout do 6 týdnů od vzniku projevů artritidy (8). Mezi projevy artritidy (zánětu kloubu) patří zejména kloubní bolest, palpační bolestivost, otok a proteplení kloubu a ranní ztuhlost kloubu, která trvá více než 30 minut. Maximum potíží

Obr. 1. A – test příčného stisku ruky. B – test příčného stisku nohy. Screeningové testy k odhalení možného zánětlivého poškození metakarpofalangeálních a metatarsofalangeálních kloubů. Zdroj: archiv autora.



pacient referuje po inaktivitě, tedy obvykle v ranních hodinách. U RA obvykle nepozorujeme zarudnutí kloubů ani horečku – tyto příznaky by měly vést k okamžité indikaci akutního chirurgického nebo ortopedického vyšetření k vyloučení septické artritidy. Časná RA má většinou tzv. aditivní průběh a typicky se manifestuje postupně se rozvíjející polyartritidou (artritida 5 a více kloubů), která postihuje zejména drobné klouby rukou a nohou. Ve velmi časných stádiích RA lze pozorovat zánětlivé poškození pouze jedno nebo několika kloubů, případně pouze zánětlivé poškození šlach – tenosynovitidu. Na rukou jsou nejčastěji poškozeny metakarpofalangeální klouby, proximální interfalangeální klouby prstů a klouby zápěstí. Naopak poškození metakarpofalangeálních kloubů je vzácné u osteoartrózy. Navrhovaným screeningovým testem pro odhalení zánětlivého poškození metakarpofalangeálních kloubů je test příčného stisku ruky (Obr. 1).

Při RA se pouze vzácně setkáváme s poškozením distálních interfalangeálních kloubů rukou, které lze častěji očekávat u osteoartrózy nebo u jiného zánětlivého revmatického onemocnění, jako je psoriatická artritida. Z velkých kloubů bývají artritidou nejčastěji poškozeny hlezenní klouby, kolena, lokty nebo ramena (5).

Stanovení definitivní diagnózy RA by mělo být v rukou specialistů revmatologů, kteří tak činí na základě pečlivého klinického zhodnocení a výsledků pomocných laboratorních a zobrazovacích vyšetření. K časně diagnostice onemocnění mohou pomoci klasifikační kritéria ACR/EULAR z roku 2010. Primárně byla vyvinuta pro identifikaci homogenních populací pacientů s RA pro potřeby výzkumu. Vstupním kritériem pro další hodnocení je přítomnost alespoň jednoho klinicky oteklého kloubu a vyloučení jiných příčin artritidy, např. dny, psoriatické artritidy nebo systémového lupusu erythematosus. Přítomnost artritidy

Tab. 1. Klasifikační kritéria ACR/EULAR z roku 2010 (9)

Kategorie	Kritéria	Bodování
A. Postižení kloubů	1 velký kloub	0
	2–10 velkých kloubů	1
	1–3 malé klouby (s nebo bez postižení velkých kloubů)	2
	4–10 malých kloubů (s nebo bez postižení velkých kloubů)	3
	> 10 kloubů (alespoň jeden malý kloub)	5
B. Sérologie	Negativní RF a negativní ACPA	0
	Nízkopozitivní RF nebo nízkopozitivní ACPA	2
	Vysokopozitivní RF nebo vysokopozitivní ACPA	3
C. Reaktanty akutní fáze	Normální CRP a normální ESR	0
	Abnormální CRP nebo abnormální ESR	1
D. Trvání příznaků	< 6 týdnů	0
	≥ 6 týdnů	1

Vysvětlivky: **Cílová populace:** Patří sem pacienti s alespoň jedním kloubem s jasnou klinickou synovitiidou (otokem), která není lépe vysvětlitelná jiným onemocněním (např. lupus, psoriatická artritida, dna).

Vyšetřované klouby:

Velké klouby: ramena, lokty, kyčle, kolena, kotníky.

Malé klouby: metakarpofalangeální klouby, proximální interfalangeální klouby, druhé až páté metatarzofalangeální klouby, interfalangeální klouby palce, zápěstí.

Vyloučené klouby: distální interfalangeální klouby, první karpometakarpální klouby, první metatarzofalangeální klouby.

Vysokopozitivní RF nebo vysokopozitivní ACPA: ≥3 násobek normy.

přispívá do celkového skóre až 5 body v závislosti na počtu a velikosti postižených kloubů. Zvýšení hladiny RF anebo ACPA je hodnoceno 2 body, respektive 3 body při prokázání zvýšené hladiny autoprotilátek přesahující trojnásobek horní hranice normálu. Zvýšení hladiny reaktantů akutní fáze (CRP anebo sedimentace erytrocytů) a trvání symptomů (≥ 6 týdnů) je hodnoceno vždy 1 bodem. Ke splnění klasifikačních kritérií je potřeba získat alespoň 6 bodů z 10 v rámci tohoto skórovacího systému (9) (Tab. 1).

Včasná léčba revmatoidní artritidy

Léčba by měla být zahájena co nejdříve, zejména u pacientů s rizikem perzistentní artritidy, která by mohla vést k trvalému kloubnímu poškození, a to i před stanovením definitivní diagnózy (8). Rizikové faktory pro rozvoj RA zahrnují faktory imunologické (zvýšené serologické markery zánětu, vysoké hladiny RF anebo ACPA), genetické a faktory životního stylu a prostředí, mezi které patří zejména kouření, které je spojeno s vyšším rizikem vzniku RA a rychlejší progresí onemocnění. Obezita je rovněž faktorem, který může nepříznivě ovlivnit vývoj onemocnění (10).

Důležitou strategií je léčba RA směřující k dosažení a k dlouhodobému udržení léčebných cílů „treat-to-target“.

Základním terapeutickým cílem je dosažení a dlouhodobé udržení klinické remise (zejména u časně RA) nebo alespoň nízké aktivity onemocnění, pokud remise není dosažitelná. Efekt léčby musí být pravidelně hodnocen. U aktivního onemocnění v intervalu 1–3 měsíců, v období remise nebo nízké aktivity v intervalu 3–6 měsíců. K hodnocení aktivity onemocnění a odpovědi na léčbu se v klinické praxi používají kompozitní indexy. Příkladem kompozitního indexu, který je v České republice v klinické praxi hojně využíván, je index DAS28 (Disease Activity Score 28). Tento kalkuluje výslednou aktivitu nemoci na základě klinického nálezu oteklých a bolestivých kloubů na 28 vybraných kloubech, hodnoty reaktantů akutní fáze (CRP nebo sedimentace erytrocytů) a subjektivního hodnocení celkové aktivity onemocnění pacientem. Aktuálně se do klinické praxe zavádí jednodušší kompozitní indexy. Mezi tyto patří: zjednodušený index klinické aktivity onemocnění (Simple Disease Activity Index, zkráceně SDAI) a index klinické aktivity onemocnění (Clinical disease activity index, zkráceně CDAI). První z uvedených, tedy SDAI, počítá počet bolestivých a počet oteklých kloubů, k této hodnotě připočítává hodnotu CRP v miligramech na decilitr a součet klinikem a pacientem reportované aktivity onemocnění hodnocené na škále od 0 po 10. Druhý jmenovaný tedy CDAI nekalkuluje hodnotu CRP, jinak se jedná o totožný vzorec, tedy prostý součet všech hodnot (Tab. 2). Všechny uvedené indexy slouží k monitoraci aktivity nemoci, na

základě které je titrována další léčba. Jak již bylo uvedeno, optimálním léčebným cílem je dosažení klinické remise. Klinická remise je stav, kdy jsou fyzické funkce maximálně zlepšeny a progresi poškození kloubů je zastavena. Aktuálně používanou je takzvaná Bolleova definice klinické remise RA, podle které je ve stavu remise klinicky přítomen maximálně 1 bolestivý a jeden oteklý kloub, hladina CRP je pod 10 mg/l a pacientovo globální hodnocení aktivity je 2 a méně na škále 0–10. Interval pro monitoraci aktivity nemoci revmatologem je stanoven na základě zhodnocení aktivity nemoci a rizika její progresi.

Obvykle je léčba zahajována jedním z preparátů ze skupiny konvenčních syntetických chorobu modifikujících léků – zkratka csDMARDs z anglického conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. Preferovaným lékem je methotrexát. Vždy je nutné zohlednit jeho kontraindikace, jako jsou plánovaná koncepce, gravidita nebo těžká renální insuficience. Methotrexát je v léčbě RA dávkován v schématu jednou za 7 dní, přičemž následující den po podání je doporučeno podání 10 mg kyseliny listové ke snížení rizika potencionálních nežádoucích účinků. Obvyklá počáteční dávka metotrexátu je 15 mg v jednom dni v týdnu. Aktuálně se doporučuje rozdělit tuto dávku na ranní a večerní podání, což umožní jeho vyšší biologickou dostupnost. Dávka má být titrována za monitorace aktivity RA, tolerance a kontroly nepřítomnosti nežádoucích účinků až na 25 mg jednou týdně. V případě kontraindikací methotrexátu zahajujeme léčbu RA některým z dalších csDMARDs, tedy buď sulfasalazinem nebo leflunomidem (11).

Symptomatická léčba nesteroidními antiflogistiky (NSA) může být použita krátkodobě a v co nejnižší účinné dávce po zvážení rizikového profilu a kontraindikací. Tuto léčbu lze využít k symptomatické úlevě pro pacienta v průběhu čekání na vstupní revmatologické vyšetření, ale nenahrazuje léčbu DMARD. Použití glukokortikoidů by mělo být zváženo pouze krátkodobě (≤ 3 měsíce) při zahájení nebo změně léčby csDMARD, tedy pouze jako přemostující léčba, která pacientovi zlepší kvalitu života v čase do nástupu efektu csDMARDs, který obvykle bývá několik týdnů. V souladu s principy léčby k cíli by mělo dojít k poklesu aktivity onemocnění alespoň o 50 % po 3 měsících a k dosažení cíle léčby po 6 měsících léčby. Součástí léčebné strategie by měla být rovněž nefarmakologická léčba (edukace, režimová opatření, fyzioterapie, psychologická podpora, chirurgická léčba). Komplexní péče o pacienty s RA zahrnuje léčbu závislosti na tabáku, péči o hygienu dutiny ústní a komplexní stomatologickou péči a monitorování a léčbu komorbidit. Z důvodu vyššího rizika infekcí je doporučeno předcházet preventabilním infekcím očkováním (8).

Význam časného zahájení léčby revmatoidní artritidy, koncept „okna příležitosti“

Koncept takzvaného „okna příležitosti“ popisuje teoretické časové období, kde je terapeutický přínos významně vyšší v porovnání s přínosy později zahájené terapie. Tento termín je používán již od devadesátých let 20. století (12). Definice tohoto konceptu se za posledních několik let výrazně změnila. Podle starší definice je terapeutické „okno příležitosti“ otevřeno během prvních 2 let vývoje onemocnění. Léčba zahájená v tomto intervalu vede k menší radiografické progresi onemocnění a k nižší invaliditě. Původní vědecké práce srovnávaly radiografické nebo

Tab. 2. Mezní hodnoty pro různé indexy hodnotící aktivitu onemocnění (20)

	DAS28	CDAI	SDAI
Remise	$\leq 2,6$	$\leq 2,8$	$\leq 3,3$
Mírná aktivita nemoci	$\leq 3,2$	≤ 10	≤ 11
Střední aktivita nemoci	$\leq 5,1$	≤ 22	≤ 26
Vysoká aktivita nemoci	$> 5,1$	> 22	> 26

funkční postižení pacientů v různých časových obdobích nemoci za předpokladu, že funkce času má lineární vliv na jeho progresi. Jinak řečeno, čím déle nemoc trvá, tím závažnější důsledky má pro pacienta. Nový pohled na koncept „okna příležitosti“ pohlíží na funkci času vývoje nemoci nelineárně, a tedy předpokládá existenci časového období, ve kterém je přínos terapie mnohem výraznější a může zcela zabránit nejenom progresi nemoci, ale i jejímu plnému rozvoji. Analýza léčebných výsledků Leidenské kliniky a kohorty pacientů s časnou RA – ESPOIR přinesla důkazy o přínosu zahájení léčby DMARDs v intervalu do 15–20 týdnů po nástupu prvních příznaku RA na dosažení setrvalé remise (13). Patofyziologický podklad pro existenci okna příležitosti je nejasný, ale předpokladem je odlišnost imunopatologického procesu etablované a časné RA. Časné zahájení léčby RA je tedy důležitým faktorem pro zlepšení prognózy pacienta. Tomuto může napomoci koncept ambulance časné artritidy.

Ambulance časné artritidy

Ambulance časné artritidy jsou specializovaná, revmatologická pracoviště zaměřená na rychlou diagnostiku s cílem včasného zavedení terapie u pacientů s podezřením na rozvoj revmatoidní artritidy nebo jiných zánětlivých artritid. Tyto ambulance umožňují pacientům co nejdřívejší vyšetření ideálně do 2 týdnů od indikace lékařem prvního kontaktu. Vznikly v 80. letech minulého století v západní Evropě, zpočátku pro výzkumné účely, ale postupně se staly běžnou součástí revmatologických pracovišť, a to díky důkazům o důležitosti rychlé diagnózy a včasné léčby (12).

Hlavní přínosem konceptu ambulance časné artritidy je fakt, že významně zkracují dobu od vzniku příznaků k diagnóze, čímž se snižuje zpoždění, nasazení účinné léčby. Díky rychlému nasazení DMARDs roste pravděpodobnost dosažení dlouhodobé remise, a naopak klesá míra rentgenové progresy. Včasná léčebná intervence snižuje riziko rozvoje závažných komplikací spojených s chronickými destruktivními onemocněními, a to nejen u nemocných RA, ale i u pacientů s psoriatickou artritidou nebo axiální spondyloartritidou (14).

V České republice je počet těchto ambulancí omezený. I přes existenci ambulancí se mohou lišit příčiny zpoždění diagnostiky mezi různými centry, ať už jde o zpoždění na straně pacienta, praktického lékaře nebo revmatologa (15). Mezi faktory prodlužující dobu do diagnózy a léčby patří vyšší věk, ženské pohlaví, pozvolný nástup příznaků, postižení malých kloubů, nižší koncentrace C-reaktivního proteinu a přítomnost autoprotilátek (16).

Cílem ambulancí časné artritidy je minimalizovat zpoždění a zajistit, aby pacienti byli včas diagnostikováni a léčeni, čímž se zlepší jejich dlouhodobé zdravotní výsledky.

Předpokladem do budoucna je časná identifikace pacientů ve vysokém riziku rozvoje RA. Identifikace takových pacientů, jakož i doporučení léčebné či preventivní intervence jsou předmětem intenzivního klinického výzkumu. V současné době se diskutuje o přínosech zahájení léčby u jedinců s klinicky suspektní artralgií (Tab. 3), bez klinicky manifestní artritidy, s přítomností ACPA protilátek. Avšak vzhledem k tomu, že řada jedinců se symptomy onemocnění a s přítomností autoprotilátek nemusí progredovat do rozvoje RA, je zásadní provést další studie, které pomohou určit typ a trvání terapeutických intervencí (17).

Doporučení pro snížení rizika rozvoje RA pro obecnou populaci by mohla zahrnovat odvykání kouření, pravidelnou pohybovou aktivitu,

Tab. 3. Artralgie suspektní z přechodu do RA, 3 a více příznaků vykazuje senzitivitu více než 90 % a více 70% specifitu. Tito pacienti jsou ve vysokém riziku rozvoje RA (21)

Klinické parametry: Trvání symptomů < 1 rok; symptomy MCP kloubů; ranní maximum obtíží; ranní ztuhlost ≥ 60 minut; příbuzný 1. stupně s RA; obtíže sevřít ruku v pěst; pozitivní příčný stisk MCP kloubů		
Počet parametrů	Senzitivita (%)	Specifita (%)
≥ 1	100	14,1
≥ 2	98,4	53,8
≥ 3	90,2	74,4
≥ 4	70,5	93,6
≥ 5	32,8	100
≥ 6	16,4	100
≥ 7	1,6	100

udržení přiměřené tělesné hmotnosti a dietu středomořského typu, která může být také prospěšná i pro jiné aspekty zdraví (18).

Jak již bylo zmíněno, existuje předpoklad kauzální spojitosti rozvoje RA a parodontitidy – zánětlivého postižení závažného aparátu zubů. Výsledky klinických studií naznačují, že jedinci s parodontitidou s přítomností některých mikrobiálních druhů (například *Porphyromonas gingivalis*), které jsou schopné indukovat tvorbou ACPA protilátek, mohou být ohroženi vyšším rizikem rozvoje RA. Přítomnost a závažnost parodontitidy a infekce *P. gingivalis* mohou snižovat účinnost farmakologické léčby pomocí DMARD. Kromě toho se zdá, že chirurgická parodontologická léčba může přispět k lepší kontrole aktivity již etablované nemoci (19). Tyto nové poznatky poukazují na důležitost zubního zdraví a prevence u pacientů s RA nebo s rizikem jejího rozvoje.

Výstupy pro klinickou praxi

Včasná diagnostika a léčba RA jsou klíčovými pro prevenci trvalého poškození kloubů a rozvoje závažných komplikací onemocnění. Zahájení terapie během období „okna příležitosti“ (ideálně do 3 měsíců od vzniku projevů) výrazně zlepšuje prognózu. Diagnóza RA by měla být stanovena revmatologem na základě klinického a vhodných paraklinických vyšetření. Léčba by měla směřovat k dosažení a dlouhodobému udržení klinické remise, nebo nízké aktivity onemocnění. Léčbu DMARD a glukokortikoidy zahajuje revmatolog u pacienta s potvrzenou diagnózou RA, případně u rizikových pacientů ještě před definitivním potvrzením diagnózy. Ke krátkodobé léčbě symptomů onemocnění, zejména během čekání na revmatologické vyšetření, mohou být použita NSA. Z preventivních opatření je důležitá péče o ústní zdraví, odvykání kouření, režimová a dietní opatření. Edukace a podpora pacientů jsou nezbytné pro zlepšení kvality jejich života a celkového zdraví.

Závěr

Tento článek nabízí komplexní pohled na časnou diagnostiku RA a zdůrazňuje význam časného odhalení a léčby této nemoci. Přestože časná diagnostika může být náročná, včasná intervence může výrazně zlepšit prognózu a kvalitu života pacientů s RA. Lékaři by měli být obeznámeni s nejnovějšími diagnostickými postupy a měli by být aktivně zapojeni do včasného rozpoznání a léčby této potenciálně závažné choroby.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno projektem vysokoškolského specifického výzkumu „Patofyziologie, epidemiologie, diferenciální diagnostika a odhad prognózy vybraných vnitřních nemocí (PAEP-DIDIPRON)“, číslo MUNI/A/1555/2023. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. Revmatologie. 2. aktualizované a rozšířené vydání. Jessenius. Praha: Maxdorf. [2018]. ISBN 978-80-7345-583-5.
2. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Thernau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1576-82. doi: 10.1002/art.27425. PMID: 20191579; PMCID: PMC2929692.
3. 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. <https://doi.org/10.1002/art.27552>.
4. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, 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.
5. Němec P. Revmatologie pro praxi. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2021. ISBN 978-80-271-3284-3.
6. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-1372. doi:10.1001/jama.2018.13103.
7. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open.* 2019 Apr 3;5(1):e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870. PMID: 31168406; PMCID: PMC6525606.
8. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:948-959.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-1588.
10. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(1):3-18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>.
11. Šenolt L. Doporučené postupy České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy - aktualizace. *Česká Revmatologie.* 2024;32(1):7-24.
12. Emery P, Gough A. Why early arthritis clinics? *Br J Rheumatol.* 1991 Aug;30(4):241-2. doi: 10.1093/rheumatology/30.4.241. PMID: 1863817.
13. van Nies JA, 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. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206047.
14. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Dec;62(12):3537-46. doi: 10.1002/art.27692. PMID: 20722031.
15. Stack RJ, Nightingale P, Jinks C, Shaw K, Herron-Marx S, Horne R, et al. Delays between the onset of symptoms and first rheumatology consultation in patients with rheumatoid arthritis in the UK: an observational study. *BMJ Open.* 2019;9(3):e024361.
16. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, et al. Republished: A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Postgrad Med J.* 2013 Apr;89(1050):231-240. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2011-201063rep>.
17. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Feb;73(2):181-193. doi: 10.1002/art.41417. PMID: 32602263; PMCID: PMC7772259.
18. Zaccardelli A, Friedlander HM, Ford JA, Sparks JA. Potential of Lifestyle Changes for Reducing the Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Is an Ounce of Prevention Worth a Pound of Cure? *Clin Ther.* 2019;41(7):1323-1345.
19. Mankia K, Cheng Z, Do T, Hunt L, Meade J, Kang J, et al. Prevalence of Periodontal Disease and Periodontopathic Bacteria in Anti-Cyclic Citrullinated Protein Antibody-Positive At-Risk Adults Without Arthritis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e195394.
20. 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):S100-S108.
21. van Steenberg HW, Aletaha D, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar 1;76(3):491-496.