

SODOBNO ZDRAVLJENJE REVMATOIDNEGA ARTRITISA *MODERN RHEUMATOID ARTHRITIS MANAGEMENT*

Jaka Ostrovršnik, dr. med., prof. dr. Matija Tomšič, dr. med.
Klinični oddelek za revmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Povzetek

Revmatoidni artritis je kronična bolezen, ki prizadene predvsem sklepe. Čeprav je revmatoidni artritis precej stara bolezen, lahko o pravem in sodobnem pristopu k zdravljenju govorimo šele v zadnjih desetih letih. Temelji sodobnega zdravljenja so zgodnje odkritje bolezni, intenzivno zdravljenje, intenzivno ambulantno spremljanje ter k cilju usmerjeno zdravljenje. Zgodnja postavitev diagnoze namreč vpliva na potek in dolgoročne posledice bolezni. Poznamo nefarmakološki in farmakološki pristop k zdravljenju. Pri slednjem imamo na voljo zdravila iz različnih skupin, ki jih uporabljamo po smernicah Evropske lige za boj proti revmatizmu. Bolnika z revmatoidnim artritidom je treba ob zdravljenju redno in intenzivno ambulantno spremljati ter zdravljenje usmeriti k cilju, ki je remisija oziroma nizka aktivnost bolezni.

Ključne besede:

zgodnji artritis, diagnoza revmatoidnega artritisa, zdravljenje revmatoidnega artritisa, k cilju usmerjeno zdravljenje.

Summary

Rheumatoid arthritis is a chronic disease, which primarily affects joints. Despite rheumatoid arthritis being relatively old disease, we can speak of modern rheumatoid arthritis management in the last ten years. The cornerstone of modern management consists of diagnosis of early rheumatoid arthritis, intensive treatment, regular patient visits in outpatient settings and treatment to target. Diagnosis of early rheumatoid arthritis affects the course and long-term outcome of the disease. We know non-pharmacological and pharmacological treatment. At latter we can use diverse type of medication, based on guidelines of European league against rheumatism. We have to monitor patients with rheumatoid arthritis on regular basis in outpatient settings. Treatment is aimed to achieve disease remission or low disease activity.

Key words:

early arthritis, diagnosis of rheumatoid arthritis treatment, treatment of rheumatoid arthritis, treat to target.

UVOD

Revmatoidni artritis je kronična vnetna sistemska bolezen, ki prizadene predvsem sklepe, lahko pa tudi kateri koli organski sistem (1). Značilen je simetrični artritis malih sklepov rok in stopal, redkeje so prizadeti tudi drugi večji sklepi. Nezdravljena bolezen ne vodi le v invalidnost, temveč tudi v prezgodnjo umrljivost. Bolniki z revmatoidnim artritidom namreč umirajo mlajši in imajo večje tveganje za srčno-žilne bolezni ter limfom v primerjavi s splošno populacijo (2, 3).

Revmatoidni artritis je precej stara bolezen. V slikarskih delih Petra Paula Rubensa iz začetka 17. stoletja so prvič prikazane spremembe rok, ki so značilne za to bolezen,

prva omemba sprememb v znanstveni literaturi pa sega v leto 1800 (4, 5). Vrsto let pravega pristopa k zdravljenju ni bilo. Patogeneza bolezni je bila slabo poznana, zato se učinkovit pristop k zdravljenju pravzaprav ni mogel razviti. Zaradi nemoči pri zdravljenju so se neobičajnih metod zdravljenja pogosto lotevali tudi zdravniki (6). O pravem pristopu in sodobnem zdravljenju lahko govorimo šele v zadnjih desetih letih. Temelje za današnji pristop k zdravljenju revmatoidnega artritisa je postavila raziskava TICORA, s katero so dokazali pomen intenzivnega vodenja bolnika v ambulantnem okolju (7). Vodilo sodobnega zdravljenja revmatoidnega artritisa predstavljajo štiri ključne točke:

- zgodnja postavitev diagnoze,
- intenzivno zdravljenje,
- intenzivno ambulantno spremljanje bolnika,
- k cilju usmerjeno zdravljenje.

E-naslov za dopisovanje/E-mail for correspondence (MT):
matija.tomsic@kclj.si

ZGODNJA POSTAVITEV DIAGNOZE

Stara paradigma zdravljenja je bila, da se artritis ne zdravi, dokler se ne razvije tipična klinična slika. Pri postavitvi diagnoze so bila veliko let v pomoč klasifikacijska merila iz leta 1987 (8). Primernejša so za postavitev diagnoze pri bolnikih z razvito obliko bolezni, za odkrivanje zgodnjih nediferenciranih oblik artritisa pa imajo nizko občutljivost (9). Za bolnika je to precej neugodno, saj se je izkazalo, da se približno pri tretjini bolnikov z nediferenciranim artritisom ta kljub vsemu razvije (10). Zaradi zgodnejše postavitve diagnoze so bila leta 2010 objavljena nova merila (tabela 1), ki v točkovnem sistemu za postavitev diagnoze vsebujejo elemente zgodnjega artritisa in dejavnike, ki napovedujejo težji potek bolezni (erozivni artritis, pozitiven revmatoidni faktor (RF), pozitivna protitelesa proti cikličnemu citruliniranemu peptidu (ACPA)) (11). Pogosto pa se v vsakdanji klinični praksi zgodi, da bolnik kljub aktivnemu artritisu ne izpolnjuje meril za postavitev diagnoze revmatoidnega artritisa. Ob prisotnosti dejavnikov za težji potek bolezni in izključitvi drugih revmatoloških obolenj se ravnamo in zdravimo podobno, kot če bi bolnik izpolnil merila za postavitev diagnoze revmatoidni artritis (12).

Tabela 1: Merila Ameriškega revmatološkega združenja in Evropske lige za boj proti revmatizmu za postavitev diagnoze revmatoidnega artritisa¹ (11)

<p>Prizadetost sklepovⁱⁱ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en velik sklepⁱⁱⁱ – 0 točk • od dva do deset velikih sklepov – 1 točka • en od treh malih sklepov^{iv} [s prizadetostjo velikih sklepov ali brez nje] – 2 točki • od štiri do deset malih sklepov – 3 točke • več kot 10 malih sklepov – 5 točk
<p>Serologija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pozitivna nista niti RF niti ACPA – 0 točk • pozitivna RF ali ACPA v nizkem titru (več kot zgornja meja normale, a manj kot trikratna zgornja meja normale) – 2 točki • pozitivna RF ali ACPA v visokem titru (več kot trikratna zgornja meja normale) – 3 točke
<p>Akutni parametri vnetja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reaktivni protein C (CRP) ni zvišan in hitrost sedimentacije eritrocitov (SR) ni pospešena – 0 točk • CRP je zvišan, SR je pospešena – 1 točka
<p>Trajanje simptomov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • manj kot 6 tednov – 0 točk • 6 tednov ali več – 1 točka

i: bolniki prejmejo najvišjo točko, ki jo dosežejo v posamezni enoti. Diagnozo revmatoidnega artritisa potrdimo, če ima bolnik vsoto točk posameznih enot šest ali več.

ii: pomeni prisotnost sinovitisa; iz ocene so izključeni distalni interfalangealni sklepi, prva karpometakarpalna sklepa in prva metatarzofalangealna sklepa,

iii: veliki sklepi – ramena, komolci, kolki, kolena, gležnji,

iv: mali sklepi – metakarpofalangealni sklepi, proksimalni interfalangealni sklepi, prva interfalangealna sklepa, drugi do peti metatarzofalangealni sklep, zapestja.

Pomen postavitve diagnoze v treh mesecih od začetka bolezni je velik (13). Z zgodnjim intenzivnim zdravljenjem lahko namreč pri večjem deležu bolnikov dosežemo remisijo oziroma upočasnimo napredovanje bolezni in nastanek kroničnih erozivnih sprememb na skeletu (14–17). Poleg tega je vse več dokazov, da se pri zdravljenju bolnikov z revmatoidnim artritisom z metotreksatom in/ali inhibitorji TNF-alfa zaviralci zmanjša tudi tveganje za srčno-žilne bolezni (18–20). Na pomen ločitve zgodnje klinične slike od polno razvite klinične slike so pokazale tudi imunološke preiskave, saj se poleg prognoze razlikujeta tudi na imunopatološki ravni (21).

ZDRAVLJENJE

Revmatoidni artritis je bolezen, ki tudi v današnjem času ostaja neozdravljiva, a to ne pomeni, da bolezni ni mogoče zajezi. Cilj zdravljenja je remisija, ki jo je ob zgodnjem in intenzivnem zdravljenju mogoče doseči. O kroničnosti bolezni je treba poučiti tudi bolnika in se skupaj z njim soglasno dogovoriti o zdravljenju (22).

Uspešnost zdravljenja določamo z oceno aktivnosti bolezni ob rednem pregledu v ambulanti. Aktivnost bolezni ocenjujemo z različnimi med seboj primerljivimi validiranimi kazalniki aktivnosti bolezni. Njihova skupna značilnost je, da so sestavljeni iz različnih dejavnikov, ki kažejo na stopnjo aktivnosti vnetja. Najbolj razširjen je v uporabi tudi pri nas, in sicer DAS28 (Disease activity score) (tabela 2) (23).

Tabela 2: Ocena aktivnosti RA po DAS28 (1, 23)

> 5,1	visoko aktivna bolezen
5,1 – 3,3	srednje aktivna bolezen
3,2 – 2,6	nizko aktivna bolezen
< 2,6	remisija bolezni

Ob ugotovitvi, da ima bolnik revmatoidni artritis ali da je velika verjetnost, da se bo v prihodnosti bolezen razvila, je potrebno takojšnje intenzivno zdravljenje. Na voljo so nam farmakološki in nefarmakološki (fizioterapija, delovna terapija) ukrepi.

S fizioterapijo dosežemo povrnitev, ohranitev in izboljšanje funkcij, ki so bile prizadete zaradi bolezni. Namen fizioterapije je tudi lajšati bolečine, preprečevanje mišičnega neravnovesja in ohranjanje primerne telesne vzdržljivosti. Bolniku je treba predstaviti, kako pomembno je aktivno razgibanje sklepov, in sicer kljub bolečini, saj to dolgoročno ohranja funkcijo prizadetih sklepov. Deformantne spremembe sklepov močno okrnijo tudi bolnikovo običajno življenje. S pomočjo delovne terapije se takim bolnikom pomagajo premostiti nastale vsakodnevne ovire (1, 24).

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju revmatoidnega artritisa, delimo v naslednje skupine:

- nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in analgetiki,
- glukokortikoidi,
- sintetizirana imunomodulirajoča zdravila oziroma temeljna zdravila (angl. synthetic disease-modifying antirheumatic drugs – DMARD),
- biološka imunomodulirajoča zdravila (angl. biological DMARD).

Nesteroidni antirevmatiki in analgetiki

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) delujejo zaviralno na encime iz skupine ciklooksigenaz (COX). COX so encimi, ki so v telesu odgovorni za sintezo prostaglandinov, ki imajo v telesu funkcijo mediatorjev vnetja, povečajo vzdražnost živčnih končičev in povzročijo dvig telesne temperature. Zaviralci COX delujejo protivnetno, protibolečinsko in protivročinsko. Glavni skupini encimov COX sta COX-1 in COX-2. Glede na selektivnost zaviralnega delovanja delimo NSAR na neselektivne in selektivne (COX-2) zaviralce. Slednji imajo manj neželenih učinkov na prebavila, saj je v sluznici prebavil večinoma izoencim COX-1. Že kmalu po prihodu na tržišče pa se je izkazalo, da selektivni zaviralci COX-2 v primerjavi s klasičnimi neselektivnimi NSAR povzročajo več neželenih učinkov na srčno-žilnem sistemu (25). V zadnjih letih pa je na voljo vse več podatkov, da so vsi NSAR (klasični in COX-2 selektivni), razen naproksena in morda deloma ibuprofena, odgovorni za neželene učinke na srčno-žilnem sistemu (26).

Glukokortikoidi

Zdravila iz skupine glukokortikoidov uporabljamo zaradi pleotropnih protivnetnih učinkov. Čas do nastopa delovanja je kratek, zato hitro umirijo vnetje. Ob prihodu na tržišče v sredini 20. stol. je bila njihova uporaba precej razširjena, pozneje pa so se zaradi dokazov o neželenih učinkih ob dolgotrajnem zdravljenju (osteoporoza, steroidni diabetes, arterijska hipertenzija, zavrtje nadledvične žleze itn.) začeli uporabljati z večjo previdnostjo.

Klinične raziskave zdravljenja revmatoidnega artritisa so pokazale, da prehodno zdravljenje z glukokortikoidi v kombinaciji s temeljnimi zdravili upočasnijo nastanek erozivnih sprememb (27). V luči imunomodulirajočih in protivnetnih učinkov ter neželenih učinkov se glukokortikoidi uporabljajo kot premostitveno zdravljenje, dokler ne nastopi delovanje temeljnih zdravil (22). Najpogosteje se za sistemsko zdravljenje uporablja metilprednizolon, saj ima najmanj izraženo mineralokortikoidno aktivnost. Pri oligoartritisu je mogoča tudi aplikacija glukokortikoida lokalno v sklep.

Sintetizirana imunomodulirajoča zdravila

Med tovrstna zdravila uvrščamo skupino zdravil, ki jih v kombinaciji z glukokortikoidi uporabljamo za indukcijo in vzdrževanje remisije. Gre za zdravila, ki na različne načine zavirajo imunski sistem. Uvedba temeljnih zdravil pri zdravljenju revmatoidnega artritisa je precej spremenila prognozo te bolezni in predstavljajo terapijo prvega izbora. Jemati jih je treba začeti v najkrajšem mogočem času po postavitvi diagnoze, saj zmanjšajo aktivnost bolezni, zamejijo okvaro sklepov in preprečujejo invalidnost (22). Zaradi morebitnih neželenih učinkov zdravljenja je potreben reden laboratorijski nadzor.

Po najnovejših smernicah zdravljenja se iz te skupine za zdravljenje uporabljajo metotreksat, leflunomid in sulfasalazin (22). Druga zdravila iz te skupine (parenteralno zlato, anti-malariki, azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin A) se danes zaradi učinkovitejših in varnejših alternativ za zdravljenje revmatoidnega artritisa redko uporabljajo. Prav tako je bila njihova uporaba na podlagi najnovejših smernic umaknjena s pripombo, da je le v redkih primerih primerna (22).

Treba je omeniti, da v to skupino oziroma skupino tako imenovanih tarčnih sintetičnih imunomodulirajočih zdravil uvrščamo tudi novo zdravilo tofacitinib, zaviralec encima JAK3 kinaza. Ameriška agencija za zdravila in prehrano (angl. FDA) je tofacitinib za zdravljenje revmatoidnega artritisa odobrila, medtem ko Evropska agencija za zdravila njegove uporabe za zdravljenje ni odobrila. Po smernicah zdravljenja je trenutno namenjen zdravljenju tistih bolnikov z revmatoidnim artritisom, pri katerih zdravljenje s klasičnimi sintetiziranimi in biološkimi imunomodulirajočimi zdravili ni bilo uspešno (22).

Metotreksat

Metotreksat (MTX) ima za zdravljenje revmatoidnega artritisa dokazano visoko učinkovitost in varnost, zato velja kot zdravilo prvega izbora (22). Nedavna raziskava je pokazala, da je monoterapija z MTX (ob premostitvenem zdravljenju z glukokortikoidi) pri indukciji in vzdrževanju remisije enako učinkovita kot kombinacija MTX in biološkega zdravila infliximab (28). Glavni mehanizem delovanja je zaviranje encima dihidrofolat reduktaza (potreben v sintezi DNA), drugi mehanizmi pa za zdaj niso znani. Jemlje se enkrat na teden v obliki tablet ali podkožnih injekcij. Dan po aplikaciji je potrebno zaužiti folne kisline, ki zmanjša možnost nastanka hematoloških odklonov. Učinek delovanja nastopi po 1–2 mesecih. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, bruhanje, driska, hematološki odkloni in toksični vpliv na jetra.

Ob neučinkovitosti ali neželenih učinkih zdravljenja preidemo na zdravilo drugega izbora – leflunomid. Uvedemo ga v monoterapiji ali v kombinaciji z MTX.

Leflunomid

Po učinkovitosti zdravljenja revmatoidnega artritisa je monoterapija z leflunomidom primerljiva z MTX, lahko pa se uporablja tudi v kombinaciji z MTX (29). Mehanizem delovanja je zaviranje encima dihidroorotatna dehidrogenaza. S tem zavira sintezo pirimidinskih nukleotidov in posledično razrast limfocitov T. Učinkovati začne po 6–8 tednih, običajni odmerek je 20 mg na dan, njegova posebnost pa je dolga razpolovna doba (15–18 dni). Najpogostejši neželeni učinki so hujšanje, izpadanje las, kožne spremembe, driska, arterijska hipertenzija, hematološki odkloni in toksični vpliv na jetra.

Sulfasalazin

Za zdravljenje revmatoidnega artritisa se sulfasalazin kot monoterapija redko uporablja, pogosteje pa se uporablja v kombinaciji z MTX. Mehanizem delovanja ni povsem pojasnjen, kaže pa se z zaviranjem izločanja citokinov, zaviranjem aktivacije makrofagov in apoptoze limfocitov T. Učinkovati začne po 2–4 mesecih, običajni odmerek je od 2 do 3 g na dan v dveh deljenih odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, bruhanje, zvišana telesna temperatura, kožni izpuščaji, fotosenzitivnost in glavobol.

Biolška imunomodulirajoča zdravila

Biolška zdravila so močno spremenila zdravljenje revmatoidnega artritisa v primerjavi z neučinkovitostjo ali neželenimi učinki zdravljenja s temeljnimi zdravili. Uporabljajo se ob odpovedi ali njihovih neželenih učinkih (22). Razvita so s pomočjo rekombinantne tehnologije in na različne načine zavirajo delovanje specifičnih citokinov ali celic in tako zmanjšajo vnetni odziv in upočasnijo napredovanje bolezni. Med seboj jih ločimo glede na to, kateri citokin/celico zavirajo. Zdravljenje z biološkimi zdravili poveča tveganje za okužbe in aktivacijo latentne tuberkuloze ali virusnega hepatitisa, zato pred uvedbo bolnik opravi presejalno testiranje. Ob zdravljenju je nujen reden laboratorijski nadzor.

Zaviralci TNF-alfa

TNF-alfa je eden izmed glavnih provnetnih citokinov, zato ima zaviranje njegovega delovanja protivnetni učinek. V to skupino uvrščamo monoklonska protitelesa (adalimumab, certolizumab pegol, infliksimab, golimumab) in TNF-alfa receptor, vezan na Fc del IgG1-etanercept, ki specifično vežejo TNF-alfa in preprečijo vezavo na njegove receptorje. Uporabljajo se v kombinaciji z MTX ali leflunomidom. Režim odmerjanja je odvisen od vsakega zaviralca posebej.

Tocilizumab

Monoklonsko protitelo tocilizumab je usmerjeno proti receptorju za IL-6, ki je provnetni citokin s širokim spektrom delovanja. Je edino biološko zdravilo, ki je pokazalo podobno učinkovitost v monoterapiji kot v kombinaciji z MTX pri zdravljenju RA (30). Divertikuloza črevesja pomeni kontraindikacijo za zdravljenje s tem zdravilom. Aplikacija poteka v obliki intravenskih infuzij vsake štiri tedne.

Rituksimab

Monoklonsko protitelo rituksimab je usmerjeno proti antigenu CD20, ki je na površini nezrelih limfocitov B. Po vezavi povzroči apoptozo tarčne celice. Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se uporablja v kombinaciji z MTX ali leflunomidom. V primerjavi z drugimi biološkimi zdravili, ki začnejo učinkovati praktično po vnosu v telo, se poln učinek rituksimaba pozna čez štiri mesece. Aplikacija poteka na šest mesecev v obliki dveh intravenskih infuzij, ki jih bolnik prejme v razmiku 14 dni.

Anakinra

Anakinra je rekombinantna beljakovina, ki deluje kot antagonist receptorja za IL-1, ta pa spodbuja vnetje z indukcijo IL-6 in COX. Aplikira se v obliki podkožnih injekcij enkrat na dan. Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se redkeje uporablja.

AMBULANTNO SPREMLJANJE BOLNIKA

Pomen rednega in pogostejšega spremljanja v času aktivne bolezni je prvič pokazala raziskava TICORA (7). Vsakega bolnika z revmatoidnim artritisom mora zdraviti revmatolog. Ob vsakem pregledu opravi oceno aktivnosti bolezni, ki jo poda z DAS28. V času aktivne bolezni je treba bolnika spremljati na 1–3 mesece. Ob vsaki uvedbi novega zdravljenja počakamo vsaj tri mesece (izjema je ob neželenih učinkih zdravljenja), da ocenimo učinkovitost zdravljenja. Če se bolezen tudi po šestih mesecih ni umirila, je treba razmisliti o drugačnem pristopu. Ko dosežemo nizko aktivnost bolezni ali remisijo, bolnika spremljamo na 6–12 mesecev (22).

K CILJU USMERJENO ZDRAVLJENJE

S sodobnim pristopom k zdravljenju je remisija revmatoidnega artritisa mogoča bolj kot kadar koli do zdaj. Opredelitev remisije s kazalnikom DAS28 zaradi omejitev (kljub prisotnosti aktivnega artritisa je vrednost lahko manjša od 2,6) ni primerna. Remisija je tako definirana kot odsotnost simptomov in znakov, ki bi kazali na vnetno aktivnost (22,

31). Ob začetku zdravljenja je treba tudi bolniku razložiti, da je cilj zdravljenja remisija. Kadar pa remisije ni moč doseči, je sprejemljiva tudi nizka aktivnost bolezni.

ZAKLJUČEK

Vemo, da patogeneze bolezni ne poznamo dobro, zato bo v prihodnosti za natančnejšo opredelitev bolezni in razvoj »idealnega« zdravila potrebnih še veliko raziskav. Zavedati se moramo, da smo v procesu zdravljenja zelo pomembni zdravstveni delavci, saj lahko z zgodnjo prepoznavo bolezni in temeljito obravnavo vsakega posameznika preprečimo nepopravljive okvare sklepov ter posledično zmanjšano zmožnost – tako omogočimo bolniku, da kljub bolezni uživa v polnosti življenja.

Literatura/References:

- Tomšič M, Praprotnik S, ur. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika [Elektronski vir]. Ljubljana : Revma.net, 2012.
- Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 350–7.
- Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25: 1072–7.
- Dequeker J, Rico H. Rheumatoid arthritis-like deformities in an early 16th-century painting of the Flemish-Dutch school. *JAMA* 1992; 268: 249–51.
- Appelboom T, de Boelpeape C, Ehrlich GE, Famaey JP. Rubens and the question of antiquity of rheumatoid arthritis. *JAMA* 1981; 245: 483–6.
- Hart FD. History of the treatment of rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1976; 1: 763–5.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263–9.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–24.
- Banal F, Dougados M, Combes C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1184–91.
- van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 433–40.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–8.
- Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34–45.
- Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2184–8.
- van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1424–32.
- Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, 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.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. 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: 906–14.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861–74.

18. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 522–9.
19. Marks JL, Edwards CJ. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4: 149–57.
20. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 518–31.
21. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R784–95.
22. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 492–509.
23. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–8.
24. Hammond A. Rehabilitation in rheumatoid arthritis: a critical review. *Musculoskeletal Care* 2004; 2: 135–51.
25. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 1713–6.
26. Coxib, traditional NTC, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 76–9.
27. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD006356.
28. Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, Hannonen P, Kaipainen-Seppanen O, Mottonen T, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab: the 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis*. V tisku 2014.
29. Singer O, Gibofsky A. Methotrexate versus leflunomide in rheumatoid arthritis: what is new in 2011? *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 288–92.
30. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88–96.
31. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–7.