

Časná diagnostika revmatoidní artritidy, strategie léčby

MUDr. Liliana Šedová, MUDr. Jana Tomasová Studýnková, Ph.D.

Revmatologický ústav, Praha

Revmatoidní artritida je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, které, pokud není včas a dostatečně léčeno, vede k nezvratnému kloubnímu poškození, k trvalé disabilitě a ke vzniku přidružených komorbidit. Moderní přístup k pacientům s revmatoidní artritidou zahrnuje časnou diagnózu, zahájení terapie nejpozději do tří měsíců od vzniku symptomů a uplatňování principů léčby k cíli („treat to target“). Cílem je navození a udržení remise, případně nízké aktivity onemocnění, což by mělo předejít vzniku strukturálního poškození. K tomu je nutná pravidelná kontrola aktivity onemocnění pomocí kompozitních indexů a úprava terapie („tight control“). Léčba revmatoidní artritidy by měla být zahájena chorobu modifikujícími léky (preferenčně methotrexátem), u vysoce aktivního onemocnění často v kombinaci s glukokortikoidy. Při selhání tohoto postupu je doporučeno přidat do kombinace biologickou léčbu. Nesteroidní antirevmatika se podávají v plné protizánětlivé dávce, ale jejich úloha je jen adjuvanční. Článek obsahuje poznámky o speciálních situacích v průběhu života pacienta (perioperační období, infekce i očkování proti covidu-19).

Klíčová slova: revmatoidní artritida, časná diagnóza, terapie, aktivita onemocnění, léčba k cíli, perioperační úprava terapie, očkování.

Early diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease that, if untreated soon and adequately enough, leads to irreversible joint destruction, lifelong disability and development of associated comorbidities. The modern approach to this disease includes the early diagnosis, early start of effective therapy within 3 months of symptoms onset and “treat to target” strategy. The aim of this approach is the induction and maintenance of clinical remission, or at least low disease activity and prevention of structural damage. This principle requires „tight control“ clinical assessment using composite disease activity index and treatment adjustment if the goal has not been reached, or maintained. The gold standard is the induction therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs (preferentially methotrexate) in monotherapy or in combination with glucocorticoid in very active disease. In case of inadequate treatment response, the combination with biologic therapy is recommended. Nonsteroidal anti rheumatic drugs are used here in full anti-inflammatory dose as an adjuvant treatment. This article includes notes on special situations during the patient's life (perioperative period, infection and vaccination against Covid19).

Key words: rheumatoid arthritis, early diagnosis, therapy, disease activity, treat to target, perioperative period, vaccination.

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je nejčastější kloubní zánětlivé onemocnění. Postihuje asi 1 % populace, a to třikrát více ženy než muže. Pokud se neléčí časně a intenzivně, dochází ke kloubním deformitám, snížení funkční schopnosti vedoucí někdy až k invaliditě. Společně s dalšími komorbiditami vede ke zkrácení života až o 5–10 let.

Subjektivní stesky pacientů v časném stadiu vyplývají z lokálních a systémových projevů zánětu.

K těm **lokálním**, neboli kloubním, patří bolest, ranní ztuhlost trvající alespoň hodinu a snížená svalová síla, především síla stisku ruky. Bolest bývá spontánní nebo na stisk, ale i při krajních exkurzích kloubů.

K **systémovým (mimokloubním)** projevům zánětu patří subfebrilie, nechutenství a hubnutí.

Objektivní nález se významně liší dle stadia onemocnění.

Při svém vzniku se choroba nemusí projevovat typickou polyartritidou v symetrickém uspořádání, ale může být přítomna jen mono- nebo oligoartritida. V oblasti drobných

Obr. 1. Otoky u časné RA**Obr. 2.** Tendovaginitida extenzorových svalů ruky

ručních kloubů bývá otok typicky vřetenovitěho tvaru (obr. 1). Jako jeden z prvních mimokloubních příznaků se může objevit tendovaginitida extenzorů ruky, která je pro RA velmi typická (obr. 2), nebo bursitidy. Všechny tyto změny jsou ještě reverzibilní.

Dále může být přítomna také generalizovaná lymfadenopatie, vzácněji splenomegalie.

Rentgenový snímek rukou a nohou je základním vyšetřením a je nutný i tam, kde se ještě neočekávají změny na skeletu, k posouzení budoucího progresu nemoci. V diagnostice nám může pomoci rovněž ultrazvukové vyšetření kloubů k odhalení subklinicky probíhající synovity.

Laboratorní nález zahrnuje často výraznou elevaci reaktantů akutní fáze, trombocytózu, ale reaktanty akutní fáze mohou být i v normě, či jen minimálně elevované. Dále můžeme pozorovat anémii chronických chorob a pozitivitu revmatoidních faktorů a antiCCP protilátek (proti cyklickému citrulinovanému peptidu). RA může být ale také séronegativní, tzn., že nejsou přítomny tyto specifické autoprotiátky. Častým nálezem je i elevace alkalické fosfatázy.

RA začíná u většiny pacientů pozvolně. V průběhu týdnů nebo měsíců plíživě narůstá bolest kloubů s ranním maximem a ran-

Tab. 1. Klasifikační kritéria EULAR/ACR 2010 (přítomnost synoviality nevysvětlitelné jiným mechanismem)

Synovitida	body	Sérologie	body
■ 1 velký	0	■ RF a ACPA neg.	0
■ 2–10 velkých	1	■ ≥ 1 níže poz.	2
■ 1–3 malých	2	■ ≥ 1 výše poz.	3
■ 4–10 malých	3		
■ > 10 (≥ 1 malý)	5		
Trvání příznaků		RAF (CRP, FW)	
■ < 6 týdnů	0	■ Normální	0
■ ≥ 6 týdnů	1	■ Zvýšená	1
		RA ≥ 6	

ní ztuhlostí trvající déle než jednu hodinu. Přibližně u 10 % jedinců má RA začátek akutní během několika málo dnů. Ačkoli charakteristickým projevem RA je symetrická polyartritis postihující zejména MCP, proximální interfalangeální a radiokarpální klouby, přibližně u jedné třetiny jedinců se v časné fázi nemoci (první týdny až měsíce) popisuje postižení asymetrické. Bývá to jeden nebo několik málo kloubů bez plně vyjádřené ranní ztuhlosti, což může způsobovat diagnostické potíže. Týká se to především případů, kdy nemoc začíná ve vyšším věku, nebo u mužů. Může se pak manifestovat také monoartritidou např. kolenního kloubu nebo myalgii ramenních pletenců připomínající revmatickou polymyalgii (1).

Patogeneze RA

Příčina onemocnění není známa, ale předpokládá se, že u geneticky predisponovaných jedinců, zejména nositelů tzv. sdíleného epitopu, dochází vlivem endogenních a exogenních faktorů k prolomení imunitní tolerance a k tvorbě autoprotiátek (revmatoidních faktorů a protiátek proti citrulinovaným proteinům – ACPA). Tyto mohou být v séru budoucích pacientů pozitivní i několik měsíců až let před začátkem obtíží. Postupně dochází u těchto jedinců ke kloubním obtížím, aniž by byla přítomna klinická artritida (tzv. preklinické stadium RA). Pod vlivem spouštěcího faktoru, jehož povaha není jasná, u nich dále dochází ke vzniku klinicky manifestní artritidy (2).

V průběhu choroby v kloubní synovii, ale i mimo ni, proliferují imunitní buňky (především makrofágy, T a B lymfocyty, synoviální fibroblasty) a aktivují se k produkci různých buněčných a rozpustných mediátorů. K těmto hlavním cytokinům hrajícím roli v patogenезi RA patří zejména tumor nekrotizující faktor (TNF), a také interleukin 1 a 6 (IL-1, IL-6). Kloubní výstelka se postupně mění na bohatě

prokrvenou zánětlivou tkáň (pannus), která přerůstá přes povrch chrupavky, destruuje ji a eroduje kosti pod chrupavkou (3).

Moderní přístup k RA

V posledním desetiletí se výrazně změnil strategický přístup k diagnostice a léčbě RA. Byla publikována a odbornou veřejností akceptována nová klasifikační kritéria, nové terapeutické prostředky, jak syntetické, tak i biologické, byl definován pojem léčby k cíli, a také vznikla a aktualizovala se terapeutická doporučení.

Klasifikační kritéria ACR/EULAR 2010

Znalosti o patogenезi a pochopení závažnosti této choroby včetně jejích důsledků umožnily objevení nových terapeutických možností, které dokáží navodit remisi a zabránit vzniku ireverzibilních změn u většiny podilů nemocných. Předpokladem účinné léčby je pak časná diagnóza a rychlé zahájení terapie.

S tím souvisí **koncept časné RA**. V minulosti nebyl jednotný názor na to, kdy lze chorobu považovat za časnou. Navrhovaly se více či méně různé arbitrární časové meze od 3 měsíců až po 2 roky od počátku obtíží. Jiný přístup definuje časnou RA jako takovou, u které nejsou přítomny radiografické eroze. V současnosti je pojem časné RA vymezován do 3 měsíců od začátku příznaků (4).

Původní klasifikační kritéria pro RA z roku 1987 (5), která se opírají o přítomnost polyartrity, ranní ztuhlosti, revmatických uzlů, revmatoidních faktorů a rentgenových změn nemohla vyhovět konceptu časné RA. Proto byla v roce 2010 vytvořena, validizována a publikována kritéria nová (6). Tato kritéria vychází z přítomnosti artritidy minimálně jednoho kloubu, která není vysvětlitelná jiným onemocněním. Podle přítomnosti dalších příznaků se vypočítává skó-

re, které pokud dosáhne 6 a více bodů svědčí pro RA (tab. 1).

Klinicky suspektní artralgie

K vytipování jedinců v riziku vývoje RA poslouží i další koncept tzv. klinicky suspektních artralgií (7, 8). Opírá se o 2 pilíře. Jeden je anamnéza a druhým jsou vyšetřovací metody.

V anamnéze je nutné definovat dobu trvání symptomů – artralgií (neměla by překročit 1 rok). Jedná se o artralgie bez jakýchkoliv objektivních známek synovity s pozitivními protilátkami (RF a/nebo CCP). Důležitá je lokalizace obtíží, kdy nejvíce patognomická je oblast metakarpofalangeálních kloubů, příznačná je přítomnost ranního pesima a ranní ztuhlosti trvající nejméně 60 minut a v poslední řadě se musí pátat po přítomnosti RA v rodině u příbuzných prvního stupně.

Za příznačné při vyšetření nemocného považujeme obtíže dát ruku v pěst a bolestivý příčný stisk metakarpofalangeálních kloubů (obr. 3) (tab. 2) (9).

Terapie RA

Koncept léčby k cíli

Výsledky klinických hodnocení prokázaly, že časné zahájení léčby během tzv. okna příležitosti (nejlépe do tří měsíců od první manifestace artritidy) nejenom, že významně ovlivňuje artritidu, snižuje riziko ireverzibilního poškození kloubu a za velmi příznivých okolností může vést k navození dlouhodobé remise bez potřeby léčby (10, 11, 12).

Tab. 2. Klinicky suspektní artralgie

■ Anamnéza	■ Kloubní symptomy s nedávným začátkem (do 1 roku)
	■ Symptomy v oblasti metakarpofalangeálních kloubů
■ Fyzikální vyšetření	■ Ranní ztuhlost trvající 60 minut a více
	■ Pesimum obtíží ráno
	■ Revmatoidní artritida u prvostupňových příbuzných
	■ Obtížné sevření ruky v pěst
	■ Pozitivní příčný stisk metakarpofalangeálních kloubů

Tab. 3. Přehled protizánětlivých dávek NSA

■ ibuprofen nejméně 1 600 mg denně
■ diklofenak 150 mg denně
■ nimesulid 200 mg denně
■ celekocib 200 mg denně
■ meloxicam 15 mg denně

Je proto důležité, aby pacienti s nově vzniklou artritidou byli odesláni k revmatologovi, ideálně do šesti týdnů, aby byla diagnóza stanovena a terapie zahájena, co nejdříve (9, 13).

Vyšetření revmatologem je indikováno u nemocných s otokem alespoň 1 kloubu, s postižením metakarpofalangeálních nebo metatarzofalangeálních kloubů (lze ověřit testem příčného stisku) a s ranní ztuhlostí trvající alespoň 30 minut (obr. 1). Aby nedocházelo ke zbytečnému zdržení nebo chybné interpretaci výsledků, nemusí odesílající lékař u těchto nemocných provádět žádná laboratorní vyšetření ani rentgenové snímky. Ideální je zajištění vyšetření v ambulanci časné artritidy, případně na základě individuální domluvy s revmatologem. Před vyšetřením specialistou není vhodné zahajovat léčbu chorobumodifikujícími antirevmatickými léky (DMARD) ani glukokortikoidy. K symptomatické úlevě lze podávat NSA (9).

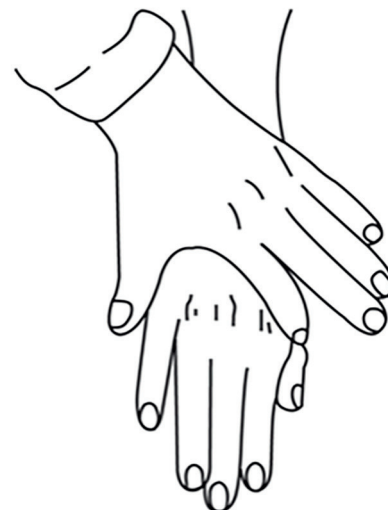
Léčba k cíli je pak definovaná jako snaha navodit setrvalou remisi RA, tj. trvající minimálně šest měsíců, či nízkou aktivitu choroby. Tento princip nabádá revmatology k častějším kontrolám do dosažení cílů léčby tj. po 4 týdnech („tight control“). Postup s včasnou úpravou léčby dle stavu vede k lepším výsledkům, než má běžná rutinní praxe s méně častými kontrolami (14).

Stanovení cílů farmakologického i nefarmakologického postupu by mělo být prodiskutováno a skloubeno s přáním pacienta – jedná se o princip sdíleného rozhodování, který také patří k zásadám moderního přístupu k nemocným s RA (14).

K hodnocení aktivity onemocnění se používají validizované kloubní indexy, které zohledňují vždy objektivní nález (počet oteklých a bolestivých kloubů) a celkové hodnocení aktivity onemocnění pacientem, některé využívají i hodnocení lékaře a reaktanty akutní fáze. Pomocí těchto indexů (v Evropě se nejčastěji používá index DAS 28), lze definovat zlepšení, zhoršení, stupně aktivity, a hodnotit účinnost léčby (14).

Další premisa principu léčby k cíli se zakládá na identifikaci a hodnocení nepříznivých prognostických faktorů, mezi které patří vysoké hodnoty reaktantů akutní fáze, vysoký počet oteklých kloubů, pozitivita autoprotilátek (RF a/nebo antiCCP, zejména ve vysokých koncentracích), výskyt erozí časné v průběhu onemocnění, střední až vysoká aktivita po léč-

Obr. 3. Příčný stisk



bě konvenčními DMARDs a selhání dvou a více konvenčních DMARDs. Přítomnost negativních prognostických faktorů by měla vést k rozhodnutí o „agresivnější“ terapii.

Nedojde-li v prvních třech měsících léčby jedním preparátem ke zlepšení, nebo do šesti měsíců k dosažení stanoveného cíle, je nepravděpodobné, že se tak stane v dalším průběhu, a měla by se proto léčba měnit nebo intenzifikovat.

Při výběru léků a intenzity léčby je třeba vzít v potaz i přítomné komorbidity, konkomitanti medikaci a nežádoucí účinky dosavadní terapie (14).

Nefarmakologické postupy

Nefarmakologické postupy jsou nedílnou součástí léčby RA.

Patří k nim edukace nemocného, který je seznámen s charakterem choroby, její prognózu, cílem terapie a jejími alternativami, předpokládaným nástupem účinností, jejími možnými nežádoucími účinky a plánem pravidelných vyšetření.

Další nefarmakologický postup spočívá v úpravě životosprávy a pohybového režimu, psychologické podpoře a rehabilitaci včetně ergoterapie.

Nedílnou součástí nefarmakologické léčby je případné podologické vyšetření a ev. poskytnutí kompenzačních pomůcek (1).

Farmakologická léčba RA (13)

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou součástí komplexní farmakologické terapie RA. Působí analgeticky a při pravidelném

INZERCE

podávání v plné dávce i antiflogisticky. Neovlivňují progresi ani průběh onemocnění. Plná protizánětlivá dávka nejběžnějších NSA je uvedena v tab. 3.

NSA je možné i vhodné kombinovat s analgetiky, nikoli však mezi sebou, což nepřináší větší účinnost, ale znásobuje pravděpodobnost nežádoucích účinků (zejména gastropatie).

Lze je kombinovat i s glukokortikoidy (GC), ale to po nejkratší nutnou dobu s velkou opatrností pro možnost rozvoje gastropatie s krvácením (13, 15, 16).

Glukokortikoidy se při léčbě RA užívají v úvodu nemoci k překlenutí období do začátku účinku léku modifikující choroby. Kromě rychlé úlevy také zpomalují rentgenovou progresi choroby. Svým způsobem se dá tedy říci, že mají chorobu modifikující schopnost.

Další indikace glukokortikoidů je relaps nemoci u etablované RA v perorální či intraartikulární formě, eventuálně intramuskulárně či intravenózně při velmi vysoké aktivitě choroby. Protože dlouhodobá léčba glukokortikoidy je spojena se zvýšeným rizikem závažných nežádoucích projevů, je nutné dávku postupně snižovat do vysazení, ideálně do tří měsíců, maximálně však do šesti měsíců. Monoterapie glukokortikoidy není vhodná, zvláště ne u starších pacientů kde, pokud je to možné, zahájíme zároveň terapii DMARDs.

Přetrvávající mono- nebo oligoartritis je hlavní indikací intraartikulární léčby GC.

Jelikož osteoporóza je jedním z nejčastějších nežádoucích účinků terapie glukokortikoidy, je třeba při zahájení terapie GC suplementovat vápník a vitamín D a provést kostní densitometrii (13, 15, 16).

Základem farmakoterapie jsou **léky modifikující průběh choroby**: konvenční syntetické (conventional synthetic – csDMARDs), cílené syntetické (targeted synthetic – tsDMARDs) a biologické (biologic – bDMARDs), tedy léky, které potlačují v dlouhodobé perspektivě zánětlivou aktivitu a její důsledky (tab. 4) (17).

Mechanismus účinku jednotlivých **csDMARDs** není jednoznačně vysvětlen, působí na mnoha úrovních rozvoje zánětu. Jako lék první volby je dlouhodobě etablován methotrexát (MTX) a představuje také tzv. kotevní preparát při kombinaci s dalšími DMARDs, včetně biologik. Jeho dávkování je flexibilní od 5 do

Tab. 4. Přehled DMARDs pro léčbu RA

Syntetická (sDMARDs)		Biologická (bDMARDs)	
Konvenční (cs)	Cílená (ts)	Originální (bo) a Biosimilární (bs)	
Methotrexát	Tofacitinib	Inhibitory TNF	Jiný mechanismus účinku
Leflunomid	Baricitinib	Infliximab	Abatacept
Sulfasalazin	Upadacitinib	Etanercept	Rituximab
Hydrochlorochin		Adalimumab	tocilizumab
		Certolizumab	
		Golimumab	

Tab. 5. Základní charakteristika csDMARDs

Lék	Doba nástupu účinku	Udržovací dávka	Nežádoucí účinky
Chlorochin	2–4 měsíce	250 mg/den	Raš, průjem, retinopatie
Hydroxychlorochin	2–4 měsíce	2 × 200 mg/den	Raš, průjem, retinopatie
Sulfasalazin	1–2 měsíce	2–3 × 1 g/den	GI příznaky, raš, myelotoxicita
Methotrexat	1–2 měsíce	10–25 mg /týden p. o., i. m., i. v., s. c.	Hepatotoxicita, GI příznaky, raš, častější infekce myelotoxicita, plíce
Leflunomid	1–3 měsíce	20 mg/den	Hepatotoxicita, GI příznaky, raš

30 mg 1× týdně. Léčba se zahajuje dávkou 10–15 mg MTX týdně a postupně se navyšuje dle jeho účinku a tolerance v průběhu několika týdnů. Je třeba počítat s nástupem jeho účinnosti v horizontu 2–3 měsíců užívání. Při nedostatečném účinku nebo při gastrointestinální intoleranci perorálního MTX je možné změnit aplikační formu na subkutánní, což přináší i výhodu v podobě lepší biologické dostupnosti, především při vyšších dávkách. Souběžně s MTX se užívá 10 mg kyseliny listové 1× týdně 12 hodin po MTX, což snižuje riziko hepatotoxicity, stomatitidy a myelosuprese. U pacientů s kontraindikací MTX může být léčba zahájena podáváním leflunomidu (doporučená terapeutická dávka je 20 mg denně) nebo sulfasalazinu (doporučená terapeutická dávka je 2–3 g denně). Hydroxychlorochin je v monoterapii vyhrazen pouze pro velmi mírné formy RA, ale může mít významnou roli v kombinacích s jinými csDMARDs. Výhodou sulfasalazinu a hydroxychlorochinu je jejich relativní bezpečnost během gravidity a laktace. Bezpečnost léčby všech těchto preparátů zajišťují pravidelné laboratorní i klinické kontroly, které jsou při zahájení léčby častější a po stabilizaci dávky se provádí většinou jen jednou za 3 měsíce (14, 15, 16). Základní charakteristika csDMARDs je uvedena v tab. 5.

Biologická nebo cílená léčba je indikována v druhé linii po selhání nebo při intoleranci jednoho csDMARD (ideálně MTX) za přítomnosti negativních prognostických faktorů. Nejsou-li tyto přítomny, je možné

nasadit jiný csDMARD nebo jejich kombinaci.

Biologické preparáty představují výrazný pokrok v léčbě RA cílenou inhibicí prozánětlivých cytokinů nebo buněk imunitního systému (B lymfocyty, T lymfocyty). Účinek je zprostředkován neutralizací TNFalfa (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), IL-6 (tocilizumab, sarilumab), molekuly CD20 B lymfocytů (rituximab) či blokováním tzv. kostimulačního signálu potřebného k aktivaci T lymfocytů (abatacept).

Velkou ekonomickou úsporu a možnost rozšíření indikací bDMARDs přináší **biosimilární preparáty**. Jedná se o léky, které přicházejí na trh po ukončení patentové ochrany originálních biologických přípravků. Tyto molekuly jsou velmi podobné originálům z hlediska struktury, účinnosti a bezpečnosti.

Kombinace biologických léků s MTX je účinnější než kterýkoli lék samostatně; kromě synergického efektu podávání MTX snižuje imunogenicitu biologik. Zatímco infliximab, golimumab, rituximab a abatacept by měly být kombinovány s MTX, lze ostatní léky v monoterapii podávat, pokud není komedikace MTX možná či tolerovaná.

Je-li nutná monoterapie biologikem, volíme preparáty s touto možností. Jsou to např. JAK inhibitory, tocilizumab a sarilumab.

Rituximab, tocilizumab a abatacept jsou registrovány po selhání MTX, nemají však v této pozici úhradu, proto se většinou podávají v druhé linii. V některých specifických situacích

Schéma 1. Fáze I terapie RA

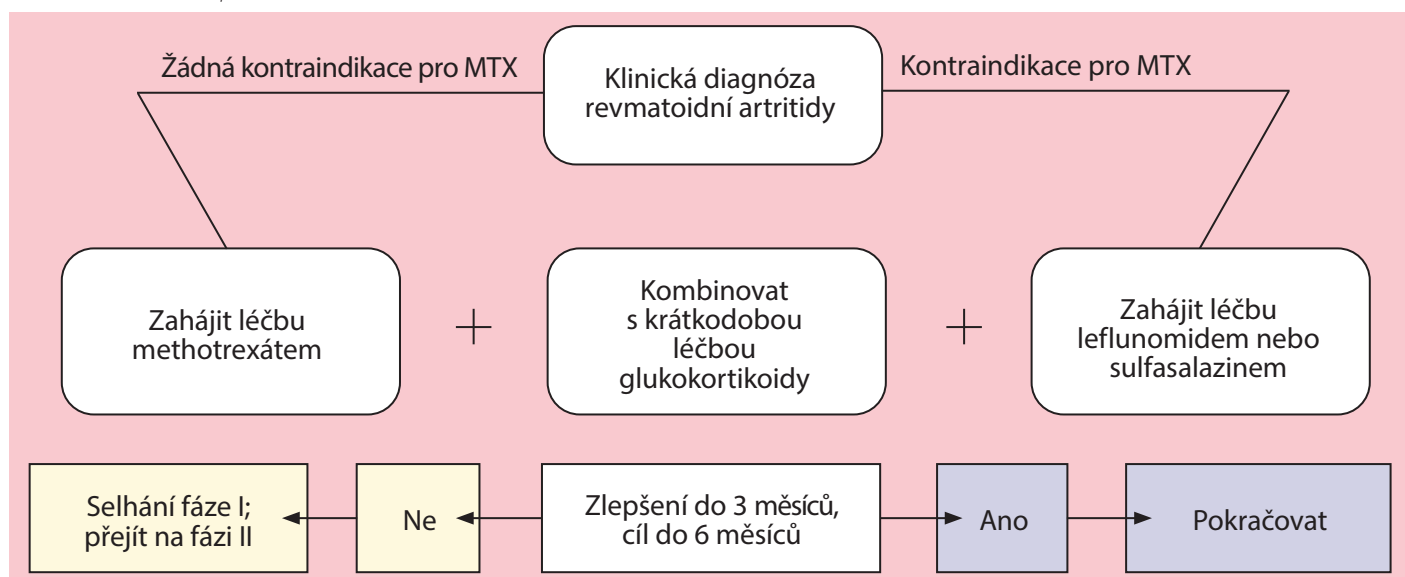


Schéma 2. Fáze II terapie RA

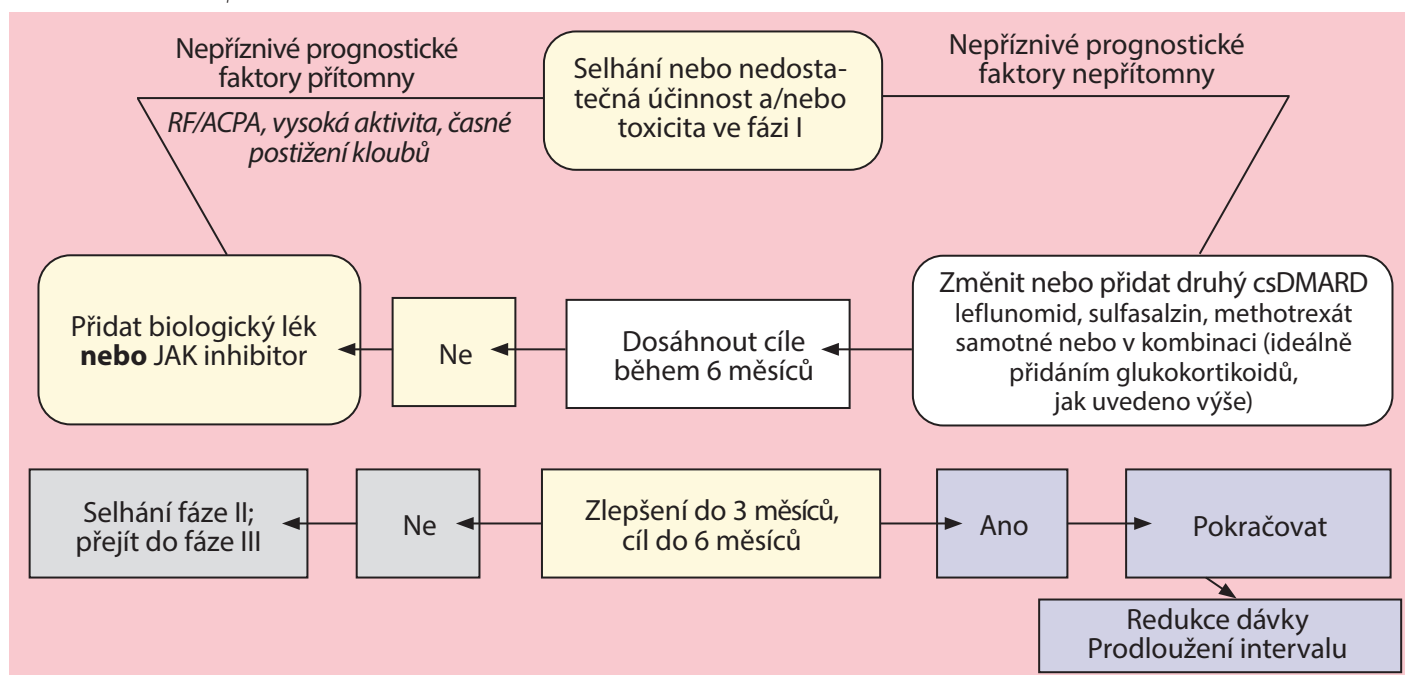
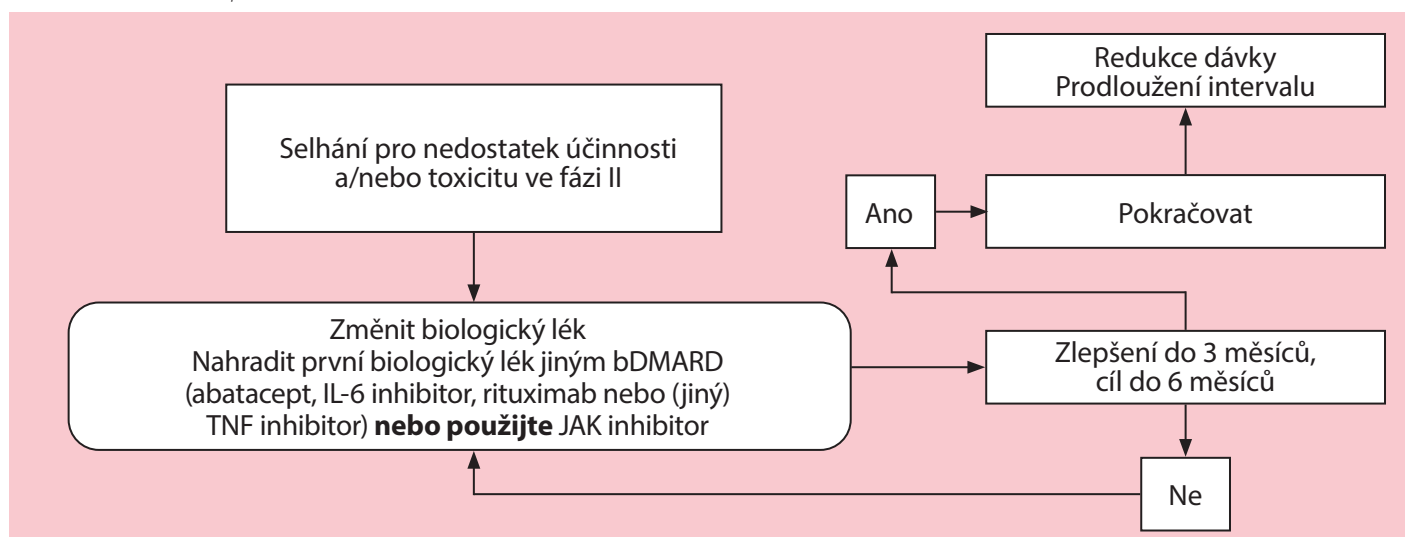


Schéma 3. Fáze III terapie RA



(například anamnéza lymfomu či demyelinizačního onemocnění) se jeví biologikem volby rituximab, je však třeba brát v úvahu současné úhradové podmínky a vyžádat si schválení úhrady plátcem.

Novou skupinu léků, tzv. **cílené syntetické choroby modifikující léky (tsDMARDs)** představují **inhibitory Janusových kináz** (tzv. JAK inhibitory) inhibující aktivitu těchto enzymů v zánětlivé signalizační kaskádě. V současnosti jsou na trhu s registrací a úhradou pro RA tři JAK inhibitory – tofacitinib, baricitinib a upadacitinib. Jejich potenciální výhodou oproti dosavadním biologickým preparátům, kromě zcela nové cílené molekuly, může být i možnost perorálního podávání. Bezpečnostní profil je podobný dosud používaným biologickým lékům, existují však rozdíly. Mezi nežádoucí účinky patří velmi diskutované kardiovaskulární riziko u starších pacientů, tromboembolismus (hluboká žilní trombóza i plicní embolizace). Pacienty vykazující známky a příznaky tromboembolismu je třeba ihned vyšetřit a při verifikaci diagnózy ukončit podávání JAK inhibitorů. U této skupiny léků byl pozorován i nárůst výskytu infekce herpes zooster, proto je vhodné před zahájením terapie JAK inhibitory nabídnout možnost očkování zejména u pacientů starších 50 let.

Před zahájením biologické léčby je nutné provést screening latentní tuberkulózy (anamnéza, RTG plic, Quantiferon) a hepatitidy B a C.

V dalším průběhu léčby, kdy pacient nedosáhne dostatečného efektu kombinací MTX a biologického léku, je indikována změna léčby na jiný inhibitor TNF α nebo na biologický lék s odlišným mechanismem účinku, či na tsDMARDs. S expozicí dalším biologickým lékům klesá počet pacientů s dostatečnou odpovědí na léčbu.

Po dosažení a setrvání v dlouhodobé remisi (remise splněna při dvou návštěvách v intervalu 6 měsíců) je vhodné zvážit redukci léčby. Nejdříve vysazujeme z důvodů nežádoucích účinků glukokortikoidy, dále redukuje léčbu biologickým lékem buď snížením dávek nebo prodloužením intervalu podání, eventuálně ho ukončujeme. V poslední řadě redukuje i dávky csDMARDs (13, 15, 16). Terapie RA viz schéma 1–3.

Perioperační úprava antirevmatické terapie

Nehledě na obrovské možnosti farmakoterapie potřebují nadále pacienti s RA absolvovat různé chirurgické výkony k obnovení funkce poškozených kloubů a k odstranění konzervativně neovlivnitelné bolesti. Dále také absolvují další chirurgické výkony k léčbě komplikací nemoci a přítomných komorbidit v nebo bez souvislosti se základním revmatickým onemocněním.

Léčba RA představuje velký zásah do obranné schopnosti organismu a vede k riziku infekčních komplikací zvláště v perioperačním období. Na druhé straně i přechodné vysazování

imunosupresivní léčby může vést k reaktivaci zánětlivé aktivity, což je jednak dalším rizikovým faktorem postoperačních komplikací, tak i překážkou rekonvalescence i rehabilitace. Proto Česká revmatologická společnost publikovala v roce 2020 doporučené postupy pro úpravu terapie v perioperačním období (18). Jejich přehled je uveden v tab. 6–9.

Covid-19 – infekce a očkování

Pandemie akutního respiračního onemocnění SARS-CoV-2 způsobená virem covidu-19 si vyžádala vyjádření stanoviska České revmatologické společnosti. Ve stručnosti

Tab. 6. *Adaptace dávky glukokortikoidů dle operační zátěže*

Závažnost výkonu	Cílový ekvivalent (hydrokortizon)	Předoperační dávka	Peroperační dávka	Postoperační dávka	1. pooperační den
Drobné výkony (herniotomie, oftalmol. op.)	0/25 mg	dosavadní	0/25 mg	0	dosavadní
Malá (op. KT, artroskopie)	25 mg/den 1 den	dosavadní	25 mg	0	dosavadní
Střední (endoprotéza, hemikolektomie)	50–75 mg/den 1–2 dny	dosavadní	50 mg	20 mg à 8 hod	20 mg à 8 hod
Velká (ezofagektomie, pankreatoduodenektomie)	100–150 mg/den 2–3 dny	dosavadní	50 mg	50 mg à 8 hod	50 mg à 8 hod

Tab. 7. *Úprava perioperační léčby dle preparátů csDMARDs*

Medikace	Poločas	Dávkování	Předoperační vysazení	Pokračování	Opatření
MTX	3–15 hod (dle dávky)	týdně	ne	ano	monit. ren. funkcí
Leflunomid	14 dní	denně	ne / 2 týdny (dle aktivity a rizik)	ano/ne	
Sulfasalazin	7–15 hod (dle acetylce)	denně	ne	ano	monit. ren. funkcí
Hydrochlorochin	32–50 dní	denně	ne	ano	monit. ren. funkcí

Tab. 8. *Úprava perioperační léčby dle preparátů – anti TNF α*

Medikace	Poločas	Dávkování	Předoperační vysazení
TNF alfa inhibitory			
Adalimumab	10–20 dní	2 týdny	1 měsíc
Etanercept	3–5,5 dní	týdně	10 dní
Golimumab	7–20 dní	měsíčně	měsíc
Infliximab	7–12 dní	4–8 týdnů	5–9 týdnů
Certolizumab pegol	14 dní	a 2 týdny	6 týdnů

Tab. 9. *Úprava perioperační léčby dle preparátů – další bDMARDs a tsDMARDs*

Medikace	Poločas	Dávkování	Předoperační vysazení
Tocilizumab			
s. c.	5–13 dní	1–2 týdny	2 týdny
i. v.	11–13 dní	měsíčně	4 týdny
Rituximab	18–32 dní (efekt může přetrvávat měsíce)	16–24 týdnů	op. výkon před další aplikací (min. 100 dní)
Abatacept	13–14 dní		
s. c.		týdně	2 týdny
i. v.		4 týdny	4 týdny
JAK inhibitory p. o	několik hodin	1–2 x 1	1–2 dny

Ize konstatovat, že největším rizikem pro nákazu a těžší průběh této choroby je léčba vyššími dávkami glukokortikoidů. Proto by se měly při nákaze nebo suspektním kontaktu maximálně redukovat. Horší průběh byl zaznamenán i u pacientů s RA léčených rituximabem.

K přerušení léčby DMARDs se nemusíme uchýlit ihned při pozitivním kontaktu s covidem-19, ani při asymptomatickém, případně mírném průběhu SARS-CoV-2.

Dojde-li ke zhoršení příznaků virového onemocnění (horečka nad 38 °C, dušnost, tachypnoe, hypoxie nebo cyanóza), nebo k jinak závažnému průběhu infekce, by se naopak DMARDs měly přerušit.

Dlouhodobá dávka glukokortikoidů by se neměla měnit při závažném průběhu covidu-19.

Při očkování proti SARS-CoV-2 není nutné přerušit léčbu DMARDs, v případě rituximabu je vhodné očkovat na konci léčebného cyklu tj. po 6 měsících od poslední dávky a opět nasadit 4 týdny od kompletního očkování (19, 20).

Závěr

Revmatoidní artritida je závažné zánětlivé kloubní onemocnění, které při pozdní diagnóze nebo rezistenci na terapii dokáže pacienta invalidizovat i zkrátit mu významně život.

Při časně diagnóze a adekvátní terapii lze progresi nemoci zastavit ještě v reverzibilní fázi

a navodit tak v optimálním případě dlouhodobou a hlubokou remisi choroby.

K zabránění těžkým následkům RA včetně komplikací léčby je zapotřebí spolupráce především s praktickými lékaři, kteří jako první mohou rozpoznat časně formy tohoto onemocnění i její preklinické projevy. Nezastupitelná role praktického lékaře je i v zachycení komplikací choroby nebo nežádoucích účincích. V perioperačním období je nutná úprava terapie k zabránění infekčních komplikací a usnadnění hojení.

Revmatoidní artritida ani její léčba není kontraindikací proti očkování proti SARS-CoV-2, ale jsou nutná určitá opatření, stejně jako při samotném onemocnění.

LITERATURA

- Vencovský Jiří, 2018. Revmatoidní artritida. Revmatologie Pavelka K., Vencovský J., Horák P., Šenolt L., Štěpán J. 2. vydání. Praha, Maxdorf Jessenius str. 340-360. ISBN 970-80-7345-583-5.
- Catrina AI, Svensson CI, Malmstrom V, et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:79-86.
- Muller-Ladner U, Pap T, Gay RE, et al. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005;1:102-110.
- 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; 5:e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870. eCollection 2019.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31: 315-324.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-1588.
- van Steenbergen HW, Aletaha D, Liesbeth JJ, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:491-496.
- Ruta S, Prado ES, Torres Chichande J, et al. EULAR definition of „arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis” in a large cohort of patients included in a program for rapid diagnosis: role of auto-antibodies and ultrasound. *Clin Rheumatol*. 2020; 39:1493-1499.
- Šenolt L. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Revmatologie. Novelizace 2021. <https://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy/2020/DP-Revma.pdf>.
- van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:806-812.
- Akdemir G, Heimans L, Bergstra SA, et al. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:111-118.
- 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.
- Smolen JS, Landewe RBM, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:685-699.
- Smolen JS, Ferdinand C, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15.
- Šenolt L, Mann H, Závada J, et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakoterapii revmatoidní artritidy 2017. *Čes Revmatol*. 2017;25:8-24.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. (Hoboken). 2021;73: 924-939. doi: 10.1002/acr.24596. Epub 2021 Jun 8.
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3-5.
- Šedová L, Tomasová J. Doporučení ČRS 2020 k perioperační úpravě léčby zánětlivých revmatických onemocnění. *Čes Revmatol*. 2020;28:5-15.
- Mikul TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis Rheum*. 2020;72:1241-1251.
- Šenolt L, Pavelka K, Mann H, et al. Stanovisko České revmatologické společnosti k léčbě revmatických onemocnění a očkování v kontextu infekce SARS-CoV-2. *Česká revmatologie*. 2020;28:197-205.