

LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
UNIVERZITY PALACKÉHO V OLMOUCI

# **Aplikace ultrasonografie v diagnostice a monitoraci léčebné odpovědi u revmatoidní artritidy**

Dizertační práce

Autor: MUDr. Martina Skácelová  
Školitel: prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.  
Školící pracoviště: III. interní klinika – nefrologická, revmatologická  
a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Olomouc, 2017

## **Poděkování**

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Pavlu Horákovi, CSc. za odborné vedení, cenné rady a připomínky při zpracování daného tématu. Rovněž bych chtěla poděkovat vedení III. interní kliniky, které mi vytvořilo optimální podmínky pro vznik této práce. Můj dík patří MUDr. Zuzaně Heřmanové, Ph.D. za provedení laboratorních vyšetření a Mgr. Kateřině Langové, Ph.D. za pomoc se statistickým zpracováním výsledků.

Práce byla podpořena finančními prostředky z grantů AZV 15-28659A, IGA\_LF\_2016\_014, IGA\_LF\_2017\_015.

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem tuto práci zpracovala samostatně a všechny zdroje informací, které jsem použila, jsem uvedla v seznamu literatury.

V Olomouci dne 25. 4. 2017

MUDr. Martina Skácelová

# Obsah

<b>Seznam obrázků</b> .....	<b>6</b>
<b>Seznam tabulek</b> .....	<b>8</b>
<b>Seznam grafů</b> .....	<b>9</b>
<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Teoretický úvod</b> .....	<b>13</b>
1.1. Revmatoidní artritida definice, epidemiologie, klinický obraz, základy diagnostiky, prognóza .....	13
Etiologie a patogeneze .....	13
Klinický obraz .....	14
Klasifikační kritéria, základy diagnostiky .....	19
Prognóza .....	25
1.2. Včasná diagnostika RA – včasné odeslání, výzkumné laboratorní metody .....	25
Včasné odeslání pacienta .....	25
Výzkumné laboratorní metody v časně diagnostice RA .....	26
1.3. Ultrasonografie .....	27
1.3.1. Ultrasonografie obecně .....	27
1.3.2. Ultrasonografie v ordinaci revmatologa .....	28
1.3.3. Ultrasonografie u revmatoidní artritidy .....	30
1.4. Patient's related outcomes (dotazníky kvality života a jejich místo při hodnocení nemocných) .....	32
1.5. Léčba revmatoidní artritidy .....	33
1.5.1. Abatacept v léčbě revmatoidní artritidy .....	36
1.6. Registry nemocných s revmatoidní artritidou a jejich význam .....	36
<b>2. Cíle práce</b> .....	<b>38</b>



<b>3. Metody .....</b>	<b>39</b>
3.1. Skupina nemocných.....	39
3.2. US7 skóre - přístroj, metodika měření.....	40
3.3. Laboratorní metody .....	41
3.4. Quantibody® .....	42
3.5. DAS28 .....	43
3.6. HAQ .....	43
3.7. EQ-5D.....	43
3.8. WPAI:RA .....	44
3.9. Statistické metody.....	44
<b>4. Výsledky .....</b>	<b>45</b>
4.1. Hodnocení US7 skóre a jeho vztahu ke klinickému, protilátkovému a radiografickému profilu nemocných s revmatoidní artritidou. Sledování kvality života a jejího vztahu k vybraným klinickým parametrům. Vyhodnocení lipidového spektra a jeho vztahu k aktivitě choroby. Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA.....	45
4.1.1. Vyhodnocení ultrazvukového skóre US7 ve skupině nemocných s revmatoidní artritidou a porovnání jeho vztahu k aktivitě a stadiu nemoci ..	46
4.1.2. Dotazníky kvality života u nemocných s revmatoidní artritidou a klinické korelace měřených parametrů .....	52
4.1.3. Vyhodnocení profilu lipoproteinů u nemocných s RA a vztahu k aktivitě choroby .....	56
4.1.4. Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA .....	59
4.2. Metaloproteináza MMP-3 v skupině nemocných s RA a její vztah k profilu choroby a její aktivitě .....	60
4.3. Komorbidity u pacientů s revmatoidní artritidou. ....	66
4.4. Účinnost léčby abataceptem .....	68

<b>5. Diskuze.....</b>	<b>72</b>
5.1. Hodnocení US7 skóre a jeho vztahu ke klinickému, protilátkovému a radiografickému profilu nemocných s revmatoidní artritidou. Sledování kvality života a jejího vztahu k vybraným klinickým parametrům. Vyhodnocení lipidového spektra a jeho vztahu k aktivitě choroby. Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA.....	72
5.1.1. Hodnocení US7 skóre a jeho vztahu ke klinickému, protilátkovému a radiografickému profilu nemocných s revmatoidní artritidou .....	72
5.1.2. Sledování kvality života a jejího vztahu k vybraným klinickým parametrům.....	75
5.1.3. Vyhodnocení lipidového spektra a jeho vztahu k aktivitě choroby.....	76
5.1.4. Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA .....	79
5.2. Metaloproteináza 3 (MMP3) v skupině nemocných s RA a její vztah k profilu choroby a její aktivitě .....	80
5.3. Komorbidity ve skupině nemocných s revmatoidní artritidou .....	82
5.4. Vyhodnocení profilu nemocných léčených přípravkem abatacept v registru ATTRA .....	86
<b>6. Závěry.....</b>	<b>88</b>
<b>7. Doporučení pro klinickou praxi.....</b>	<b>91</b>
<b>8. Seznam literatury .....</b>	<b>93</b>
<b>10. Přílohy .....</b>	<b>109</b>

## Seznam obrázků

<b>Obrázek 1</b> Symetrická artritida PIP kloubů u nemocného s revmatoidní artritidou (dominantní postižení PIP kloubů III. a IV. prstu bilaterálně, vlastní pozorování). .....	15
<b>Obrázek 2</b> Revmatoidní artritida – stadium 1 podle Steinbrockera. ....	21
<b>Obrázek 3</b> Revmatoidní artritida – stadium 2 podle Steinbrockera. ....	21
<b>Obrázek 4</b> Revmatoidní artritida – stadium 3 podle Steinbrockera. ....	22
<b>Obrázek 5</b> Revmatoidní artritida – stadium 4 podle Steinbrockera. ....	22
<b>Obrázek 6</b> Prevalence komorbidit u pacientů s revmatoidní artritidou (24). ....	83
<b>Obrázek 7</b> Prevalence rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob a vybraných nádorových onemocnění u pacientů s revmatoidní artritidou (24). ....	84
<b>Obrázek 8</b> Podíl pacientů optimálně monitorovaných stran některých komorbidit ve studii COMORA (24). ....	85

## Seznam tabulek

<b>Tabulka 1</b> Klasifikační kritéria ACR/EULAR pro revmatoidní artritidu (30). .....	19
<b>Tabulka 2</b> Současná nomenklatura DMARDs. ....	34
<b>Tabulka 3</b> Vyšetřovací schéma při hodnocení US7 skóre. ....	40
<b>Tabulka 4</b> Charakteristika sledované skupiny nemocných s revmatoidní artritidou. ....	45
<b>Tabulka 5</b> Vztah mezi klinickou aktivitou choroby a vybranými měřenými parametry. ....	47
<b>Tabulka 6</b> Hodnocení dotazníku EQ-5D. ....	52
<b>Tabulka 7</b> Vztah jednotlivých modalit EQ-5D dotazníku s vybranými klinickými ukazateli a výsledky zobrazovacích vyšetření. ....	55
<b>Tabulka 8</b> Vztah mezi aktivitou choroby a lipidovým spektrem. ....	57
<b>Tabulka 9</b> Demografická data, klinický a laboratorní profil vyšetřených podskupin pacientů (RA, OA, kontrolní skupina). ....	61

## Seznam grafů

<b>Graf 1</b> Vztah aktivity onemocnění s ultrasonografickým průkazem synovity v GS škále. ....	48
<b>Graf 2</b> Vztah klinické aktivity onemocnění a synovity hodnocené v PD. ....	49
<b>Graf 3</b> Vztah aktivity revmatoidní artritidy a tenosynovity v barevném mapování. ....	50
<b>Graf 4</b> Vztah mezi aktivitou choroby a počtem erozí. ....	51
<b>Graf 5</b> Vztah aktivity onemocnění a funkčního postižení nemocných. ....	53
<b>Graf 6</b> Vztah aktivity choroby s hsCRP. ....	58
<b>Graf 7</b> Hladiny MMP-3 u vyšetřovaného souboru (RA, OA, zdravé kontroly). ....	62
<b>Graf 8</b> Distribuce sérových hladin MMP-3 v jednotlivých podskupinách pacientů s revmatoidní artritidou. ....	63
<b>Graf 9</b> Korelace mezi sérovými hladinami MMP-3 a aktivitou choroby vyjádřenou pomocí DAS28. ....	64
<b>Graf 10</b> Korelace mezi sérovými hladinami MMP-3 a CRP u pacientů s revmatoidní artritidou. ....	64
<b>Graf 11</b> Korelace mezi sérovými hladinami MMP3 a sedimentací erytrocytů u pacientů s revmatoidní artritidou. ....	65
<b>Graf 12</b> Korelace mezi sérovými hladinami MMP3 a hladinami anti-CCP protilátek u pacientů s revmatoidní artritidou. ....	65
<b>Graf 13</b> Korelace sérových hladin MMP-3 a stupně radiografického postižení. ....	66
<b>Graf 14</b> Změny DAS28 v průběhu léčby abataceptem. ....	69
<b>Graf 15</b> Aktivita revmatoidní artritidy hodnocená pomocí DAS28 v jednotlivých kontrolních týdnech. ....	69
<b>Graf 16</b> Změny kvality života v průběhu léčby abataceptem. ....	70
<b>Graf 17</b> Aktivita onemocnění v týdnu 16 predikuje výsledek léčby v týdnu 52. ....	71

## Seznam zkratk

ACPA	protilátky proti citrulinovaným peptidům (anti-citrullinated peptide antibodies)
ACR	American College of Rheumatology
AIM	Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate
anti RA-33	protilátky proti heterogennímu nukleárnímu ribonukleoproteinu A2/B1
anti-Carp	protilátky proti karbamylovaným peptidům
anti-CCP	protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu
anti-MCV	protilátky proti mutovanému vimentinu
anti-PAD	protilátky proti peptidyl arginin deamináze
ApoA1	apolipoprotein A1
ApoB	apolipoprotein B
ATTAIN	Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders
ATTRA	český národní registr biologické léčby (anti TNF-alfa treatment of patients with rheumatoid arthritis)
BLYs	B-lymfocyte stimulator
CDAI	Clinical Disease Activity Index
COMORA	COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
CTLA4	cytotoxic T lymphocyte associated antigen
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
DAS28	Disease Activity Score - 28 kloubů
DIP	distální interfalangeální
DKK	Dickkopf
DMARDs	Disease modifying antirheumatic drugs
ECM	extracelulární matrix
ELISA	enzymová imunoesej
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire
ERS-RA	expanded CV risk prediction score for RA
EULAR	Evropská liga proti revmatismu (European League Against Rheumatism)
FW	sedimentace erytrocytů
GM-CSF	granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor

GS	Grey scale
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HDA	high disease aktivity
HDL	lipoprotein s vysokou hustotou (high density lipoprotein)
HIV	virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus)
HLA	lidské leukocytární antigeny (human leukocyte antigens)
HRQoL	health related quality of life
hsCRP	vysoce senzitivní C-reaktivní protein
IL	interleukin
JAK	Janus kináza
JIA	juvenilní idiopatická artritida
LDA	low disease aktivity
LDL	lipoprotein s nízkou hustotou (low density lipoprotein)
LFT	latexový fixační test
MCP	metakarpofalangeální
MDA	moderate disease aktivity
MDGA	lékařem provedené hodnocení aktivity choroby
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGUS	monoklonální gamapatie nejasného významu
MMP	metaloproteináza
MR	magnetická rezonance
MTP	metatarzofalangeální
MTX	methotrexát
NF- $\kappa$ B	nukleární faktor $\kappa$
NSA	nesteroidní antirevmatika
OA	osteoartróza
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
P13K	phosphatidylinositol-13-kináza
PD	Power Doppler
PGA	pacientem provedené hodnocení aktivity choroby
PIP	proximální interfalangeální
RA	revmatoidní artritida
RANKL	ligand pro receptor aktivující NF- $\kappa$ B
RC	radiokarpální

RF	revmatoidní faktor
Rtg	rentgen, rentgenový
SCORE	Systemic COronary Risk Evaluation
SD	směrodatná odchylka
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SJC	počet oteklých kloubů (swollen joint count)
SpA	spondyloartritida
Syk	spleen tyrosine kinase
TBC	tuberkulóza
TIMPs	Tissue inhibitors of metalloproteinases
TJC	počet bolestivých kloubů (tender joint count)
TK	krevní tlak
TNF	tumor nekrotizující faktor
ULN	hranice normy
US7	ultrasonografické skóre (7 kloubů)
USG	ultrasonografie
VAS	vizuální analogová škála
VEGF	vascular endothelial growth factor
WPAI:RA	Work Productivity and Activity Impairment



# 1. Teoretický úvod

## 1.1. Revmatoidní artritida definice, epidemiologie, klinický obraz, základy diagnostiky, prognóza

### Definice, epidemiologie

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění neznámé etiologie postihující 0,5-1% dospělé populace, jehož nejčastějším klinickým projevem je symetrická periferní polyartritida. RA vede k destrukci kloubů a k jejich deformitám prostřednictvím poškození šlach a ligament a vznikem erozí chrupavky a kosti. Neléčená revmatoidní artritida, popřípadě těžká léčebně refrakterní forma, vedou ke ztrátě fyzické funkce, nesoběstačnosti, invaliditě a zkrácení života nemocných o 5–10 let (1). Revmatoidní artritida může mít u části nemocných celou řadu extraartikulárních projevů, které postihují kůži, oči, sliznice, plíce a pleurální dutinu, vzácněji také srdce a ledviny. U pacientů s dlouhodobě aktivním onemocněním může dojít i k rozvoji amyloidózy.

RA je spojena s vyšším výskytem komorbidit, představuje zejména závažný rizikový faktor předčasného rozvoje aterosklerózy, je spojena s vyšší incidencí infekcí a některých typů malignit, ale i komplikací nasazované léčby (kortikosteroidy, nesteroidní antirevmatika, imunosupresiva, biologické léky).

Výskyt onemocnění je prakticky celosvětový s incidencí 10-50/100 000 obyvatel, prevalence je v průměru 0,8%. Onemocnění začíná nejčastěji ve čtvrté a páté dekádě života, až u 80% nemocných se choroba projeví mezi 30. a 40. rokem věku, přičemž ženy jsou postiženy 2-4x častěji než muži. Onemocnění má častější rodinný výskyt.

### Etiologie a patogeneze

Etiologie revmatoidní artritidy není doposud jednoznačně objasněna. Jedná se o komplexní onemocnění, na jehož vzniku se podílí vliv prostředí, faktory genetické a dysfunkce imunitního systému. Z vlivu prostředí se za významný rizikový faktor revmatoidní artritidy považuje především kouření. Z genetických faktorů se uplatňuje především vliv tzv. „sdíleného epitopu“, což je skupina alel v lokusech DR4 a DR1 v oblasti genů hlavního histokompatibilního systému (HLA) II. třídy. Jejich přítomnost zvyšuje riziko vývoje revmatoidní artritidy, ke zvýšenému riziku mohou přispívat i varianty dalších genů (TRAF-1, PTPN22, CTLA -4 nebo STAT -4). Na vzniku

onemocnění se podílí aktivace T-lymfocytů neznámým antigenem s rozvojem chronické zánětlivé odpovědi, zde se výrazně uplatňují zejména citrulinované proteiny, které jsou prostřednictvím antigen prezentujících buněk předkládány T-lymfocytům. Základním patologickým projevem u revmatoidní artritidy je růst zánětlivé, zvýšeně vaskularizované tkáně uvnitř kloubu (pannus), která svým destruktivním působením vyvolá poškození chrupavky a aktivaci osteoklastů vedoucí k dekalcinaci subchondrální kosti a vzniku erozí. Na udržování chronického zánětu se podílí různou měrou buňky imunitního systému – B-lymfocyty, T-lymfocyty, makrofágy, synoviální fibroblasty, neutrofilní leukocyty. B-buňky produkují protilátky (revmatoidní faktory, anticitrulinové protilátky) a celou řadu prozánětlivých cytokinů. Dochází k výrazné nerovnováze mezi prozánětlivými cytokiny a jejich inhibitory, zejména TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 a IL-1, což vede k udržení zánětlivého procesu. Zvýšená exprese RANKL vede k aktivaci osteoklastů a kostní resorpci. Dochází ke zvýšené angiogenezi v zánětlivé tkáni a změně vlastností endoteliálních buněk, které mají zvýšenou invazivitu, což hraje aktivní roli v patogenezi zánětu. Zvýšenou angiogenezi stimulují zejména hypoxie v postiženém kloubu, nadprodukce VEGF (vascular endothelial growth factor) a dalších růstových faktorů. Výsledkem těchto procesů je resorpce chrupavky, destrukce kosti a poškození měkkých tkání kloubu včetně pouzdra a vazů.

### **Klinický obraz**

Nejčastěji se revmatoidní artritida manifestuje přítomností postupně (v rádech týdnů) se rozvíjející symetrické polyartritidy, s kloubní bolestí, otoky kloubů a ranní ztuhlostí, která má různou dobu trvání, nezdávka i několik hodin. Již před klinickou manifestací artritidy se mohou projevit systémové příznaky, zejména celková slabost, únava, zvýšená teplota, nechutenství a úbytek na váze.

Akutní počátek choroby je méně častý, je ale možný, rovněž tak může být v úvodu onemocnění postižen jen jeden nebo několik málo kloubů. Nejdříve bývají typicky postiženy metakarpofalangeální klouby (MCP), proximální interfalangeální (PIP) a radiokarpální klouby (RC). Revmatoidní artritida však může postihnout téměř všechny synoviální klouby těla, mohou být postiženy i středně velké a velké klouby, naopak pro onemocnění není typické postižení distálních interfalangeálních kloubů, i když zcela vyloučit je nelze. Postižené klouby jsou většinou zduřelé, bolestivé, teplejší s omezenou pohyblivostí. Bolest může být spontánní nebo se zvyšuje palpací a pohybem. Zarudnutí kloubů není pro revmatoidní artritidu typické. Obrázek 1 ukazuje typický obraz artritidy PIP kloubů u nemocného s revmatoidní artritidou.



**Obrázek 1** Symetrická artritida PIP kloubů u nemocného s revmatoidní artritidou (dominantní postižení PIP kloubů III. a IV. prstu bilaterálně, vlastní pozorování).

Pro klouby rukou je typické jejich vřetenovité zduření, s postupnou progresí choroby může dojít k ulnární deviaci prstů, zejména v MCP kloubech. Chronická synovitida s destrukcí šlach může vést k tzv. Z-deformitě palce (palmární subluxace 1. MCP kloubu a hyperextenze IP kloubu), k deformitám typu labutí šíje (flexe v MCP, hyperextenze v PIP a flexe v DIP kloubu) a deformitám typu knoflíkové dírky (flexe v PIP a hyperextenze v DIP kloubech). Chronické tenosynovitidy šlach se mohou komplikovat jejich zaskakováním nebo spontánní rupturou. V pozdějších stádiích choroby bývají znatelné atrofie interoseálního svalstva. Synovitida zápěstí může vést k jeho deformitě s volární subluxací a radiální deviací karpálních kůstek. Chronický zánět v oblasti zápěstí může v důsledku útisku n. medianus otokem a synoviální hyperplazií způsobit úžinový syndrom n. medianus (syndrom karpálního tunelu). Postižení loktů může vést k rozvoji flekční kontraktury. Postižení ramenních kloubů je u RA časté, zejména ve vyšším věku. Postižen bývá jak glenohumerální, tak akromioklavikulární kloub, klinicky bývá patrné omezení rozsahu pohybu kloubu, poměrně časté bývají i ruptury rotátorové manžety. Kyčelní klouby bývají postiženy

méně často, přítomnost coxitidy bývá známkou nepříznivého vývoje RA. Oproti tomu postižení kolenních kloubů je u revmatoidní artritidy poměrně běžnou manifestací a může vést k osovým deformitám a flekční kontraktuře kloubu. Častou komplikací je zvýšená náplň Bakerovy pseudocysty. V pokročilých případech bývá přítomna i atrofie m. quadriceps. Postižení hlezna a kloubů nohy je u revmatoidní artritidy běžné, klinicky se projevuje kromě otoku výraznou bolestivostí a problémy s chůzí. Chronická synovitida metatarzofalangeálních kloubů může vést k subluxaci hlaviček metatarzů a vzniku kladívkových prstů. Z dalších kloubů bývají poměrně často postiženy i temporomandibulární klouby, artritida způsobuje problémy při žvýkání a omezení otevírání úst. Závažnou komplikací revmatoidní artritidy může být postižení krční páteře, kde synovitida v oblasti C1, C2 může vést až k atlantoaxiální subluxaci. Ta se může projevit bolestí a pocity zatuhnutí krku, eventuálně vážnějšími neurologickými komplikacemi ve smyslu komprese míchy. Na tuto komplikaci je třeba vždy pomyslet před plánovanými operačními výkony, kdy by mohl extrémní záklon hlavy způsobit závažné neurologické komplikace.

V průběhu onemocnění revmatoidní artritidou se může vyskytnout i celá řada extraartikulárních příznaků. Jejich manifestace bývá častější u pacientů s déle probíhajícím a těžším onemocněním a většinou bývá asociována s vysokými titry revmatoidních faktorů anebo anti-CCP protilátek. Výskyt mimokloubních příznaků se udává u cca 40% pacientů (2,3). Jednou z nejčastějších mimokloubních manifestací jsou revmatoidní uzly, které můžeme pozorovat až u 20-35% nemocných s RA, tyto se nejčastěji vyskytují v místech vystavených zvýšenému mechanickému tlaku (nad olekranonem, nad šlachami prstů rukou, Achilovou šlachou,...)(4). Vzácně se mohou vyskytnout i ve vnitřních orgánech (larynx, plíce, srdce). Poměrně vzácnou, ale o to závažnější komplikací je revmatoidní vaskulitida, která se může manifestovat kožními vředy a gangrény s následnou nekrózou. Může postihnout řadu různých orgánů, relativně časté jsou neurologické komplikace, jako je senzorická neuropatie nebo projevy mononeuritis multiplex. Na kůži se také mohou manifestovat neutrofilní dermatózy – Sweetův syndrom, pyoderma gangrenosum a neutrofilní revmatoidní dermatitida. Rovněž tak i léky běžně užívané v léčbě revmatoidní artritidy mohou vést ke kožním změnám, dlouhodobá terapie glukokortikoidy může způsobit kožní atrofii s ekchymózami; kožní purpura může být důsledkem polékové trombocytopenie. Část pacientů s RA může trpět projevy Raynaudova syndromu (5). Svalová slabost a atrofie často bývá důsledkem snížené pohyblivosti kloubů nebo sarkopenie při chronickém

onemocnění. Myopatie může být i důsledkem chronické léčby glukokortikoidy. Z plicního postižení se nejčastěji vyskytuje pleuritida, dále se onemocnění může manifestovat intersticiální plicní fibrózou, pneumonitidou, vaskulitidou či přítomností revmatoidních uzlů v plicním parenchymu (6,7). K postižení plic může dojít i polékově, kdy u pacientů léčených methotrexátem nebo leflunomidem, vzácně sulfasalazinem může dojít k rozvoji intersticiální pneumonitidy. Rovněž tak léčba anti TNF preparáty může u některých jedinců vést k progresi intersticiální plicní fibrózy. Vzácné je postižení horních cest dýchacích, které může být důsledkem artritidy krikoarytenoidních skloubení nebo přítomnosti laryngeálních uzlů. Postižení srdce u revmatoidní artritidy se může manifestovat perikardiálním výpotkem, perikarditidou, postižením chlopní nebo kardiomyopatií. Závažnou komorbiditou je aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, jak bude podrobněji zmíněno dále. Přímé postižení ledvin je vzácné, může se vyskytnout fokální glomerulonefritida nebo membranózní nefropatie, častější bývá polékové postižení ledvin. Jedná se zejména o nežádoucí účinky NSA nebo cyklosporinu, vzácně bývá popisován rozvoj glomerulonefritidy u pacientů léčených anti TNF- $\alpha$  preparáty (8). Nejčastějším očním projevem je suchá keratokonjunktivitida, která postihuje 10-20% pacientů s RA. Projevy keratokonjunktivitidy většinou nekorelují se závažností artritidy, zatímco další komplikace (episkleritida a skleritida) se zpravidla vyskytují jen u velmi aktivní nemoci. Při dlouhodobém užívání antimalarik může docházet k ukládání vláknitých depozit v rohovce, která jsou reverzibilní. Jejich přítomnost není kontraindikací k dalšímu užívání léků. Podávání antimalarik však může způsobit i makulopatii, kdy se soli antimalarik ukládají do očních tkání obsahujících melanin. Podávání glukokortikoidů může vést ke vzniku katarakty nebo sekundárního glaukomu. Hematologické projevy jsou časté, nejčastěji se projeví jako anémie chronických chorob, dále je poměrně častá i přítomnost trombocytózy. U pacientů s dlouhotrvajícím onemocněním může dojít k rozvoji Feltyho syndromu (neutropenie, splenomegalie). Je nutno vždy pomýšlet i na možný myelotoxický vliv některých léků běžně používaných v léčbě revmatoidní artritidy, zejména methotrexátu a leflunomidu.

Jak již bylo v předchozím textu zmíněno, u revmatoidní artritidy je také pozorována častější prevalence a incidence jistých komorbidit, které mohou mít vliv na průběh onemocnění i na účinnost a snášenlivost běžně používaných antirevmatických léků. Za hyperkomorbiditu jsou považovány nozologické jednotky, které se ve spojitosti s revmatoidní artritidou vyskytují častěji, než by se očekávalo. Jedná se zejména

o některé druhy nádorových onemocnění, kardiovaskulární onemocnění, některé infekce, osteoporózu a psychické choroby. U pacientů s revmatoidní artritidou byla v nedávné metaanalýze zjištěna vyšší incidence karcinomu plic (9) ve srovnání s běžnou populací 1.63 (1.43 – 1.87), tento fakt lze částečně vysvětlit častějším kouřením před vypuknutím onemocnění revmatoidní artritidou (10,11).

Rovněž tak bylo zjištěno vyšší riziko onemocnění lymfomem než v běžné populaci (9), RR je 2.08 (1.80–2.39) pro maligní lymfom, 3.29 (2.56–4.22) pro Hodgkinův lymfom a 1.95 (1.70–2.24) pro non Hodgkinův lymfom. Rizikových faktorů pro onemocnění lymfomem je několik, jednak to může být samotná aktivita onemocnění, dále pak užívání imunomodulačních léků včetně možného vlivu biologické terapie a dále pak i větší expozice radiaci (12,13).

Nejčastější a nejzávažnější komorbiditou u revmatoidní artritidy je bezesporu častější výskyt kardiovaskulárních chorob spojených s aterosklerózou, které až z 50% odpovídají za vyšší mortalitu pacientů s RA ve srovnání s běžnou populací (14,15). V dnešní době je revmatoidní artritida považována za stejně významný rizikový faktor kardiovaskulárních chorob jako diabetes mellitus (16,17). Riziko kardiovaskulárních komplikací je větší u séropozitivních pacientů (RF pozitivní, anti-CCP pozitivní) a/nebo u pacientů s extraartikulárními manifestacemi choroby (16-18). U pacientů s revmatoidní artritidou je rovněž zvýšené riziko infekcí, včetně vyššího rizika tuberkulózní infekce, virových infekcí, virových hepatitid, herpetických infekcí, HIV a oportunních infekcí (19-21).

Aktivní onemocnění RA bývá častěji asociováno se vznikem osteoporózy a rizikem osteoporotických fraktur; kromě vlivu samotných zánětlivých mechanismů na etiopatogenezi osteoporózy je zřejmý i podíl glukokortikoidy indukované osteoporózy (22,23). Dalšími častými komorbiditami jsou také gastrointestinální choroby – zejména peptický vřed a divertikulitida. U těchto komplikací je zřejmá významná souvislost s užíváním nesteroidních antirevmatik a glukokortikoidů (24-26). U pacientů s revmatoidní artritidou je rovněž pozorována podstatně vyšší prevalence deprese než v běžné populaci (24). Za hypokomorbidity (onemocnění, která se u revmatoidní artritidy vyskytují méně často než v běžné populaci) bývá označován výskyt kolorektálního karcinomu; toto bývá vysvětlováno určitým preventivním efektem NSA, stejně jako nižší výskyt Alzheimerovy demence než v běžné populaci (27,28). Výskytu komorbidit by měla být věnována při sledování pacientů s revmatoidní artritidou značná pozornost, protože mohou významnou měrou zvyšovat

morbiditu a mortalitu pacientů, navíc jejich výskyt může mít vliv i na aktivitu revmatoidní artritidy a může podstatně ovlivnit i pacientovo globální hodnocení choroby. Při sledování pacientů s RA však nelze zapomínat ani na další závažné choroby (karcinom prsu, prostaty), které se vyskytují v míře srovnatelné s běžnou populací (29).

### **Klasifikační kritéria, základy diagnostiky**

V současné době jsou využívána klasifikační kritéria ACR/EULAR z roku 2010, která umožňují postihnout i časnější formy RA. Jsou založena na klinické identifikaci synovitidy alespoň jednoho kloubu, jejíž přítomnost nelze lépe vysvětlit jiným onemocněním a přítomnosti klasické marginální eroze při radiografickém znázornění kloubu. V případě absence eroze se aplikuje níže uvedený skórovací systém; onemocnění je klasifikováno jako RA, pokud je dosaženo skóre nejméně 6 bodů z 10 (30).

**Tabulka 1** Klasifikační kritéria ACR/EULAR pro revmatoidní artritidu (30).

<b>Distribuce kloubního postižení</b>	<b>Skóre</b>
1 velký nebo střední kloub	0
2-10 velkých nebo středních kloubů	1
1-3 malé klouby	2
4-10 malých kloubů	3
> 10 kloubů	5
<b>Sérologie</b>	
Negativní RF a negativní anti-CCP protilátky	0
Slabě pozitivní RF či anti-CCP ( $\leq 3$ ULN)	2
Vysoce pozitivní RF či anti-CCP ( $> 3$ ULN)	3
<b>Délka trvání</b>	
< 6 týdnů	0
$\geq 6$ týdnů	1
<b>Reaktanty akutní fáze</b>	
Normální CRP a FW	0
Abnormální CRP a/nebo FW	1

Na rozdíl od předchozích klasifikačních kritérií ACR z r. 1987 se nová kritéria soustřeďují na časnou diagnózu choroby. Klasická radiografie se používá zejména k hodnocení strukturální progresse onemocnění (zúžení kloubní štěrbiny, periartikulární poróza, kostní eroze, kloubní deformity a ankylóza kloubů) a k hodnocení odpovědi na léčbu. Hodnocení rentgenové progresse by mělo být prováděno v pravidelných intervalech i u pacientů v klinické remisi. Jako optimální se jeví zhodnotit snímek rukou a nohou vstupně a následně v ročních intervalech především v prvních 2-5 letech onemocnění, kdy dochází k až 75% celkového strukturálního poškození (31), následně je možné frekvenci snímkování individuálně upravit. V běžné klinické praxi používáme k hodnocení rentgenových změn semikvantitativní hodnocení podle Steinbrockera, kdy v 1. stadiu (obrázek 2) je přítomna periartikulární poróza a rozšíření měkkých tkání, ve 2. stadiu (obrázek 3) jsou již patrné kostní destrukce a zúžení kloubních štěrbin. Ve 3. stadiu (obrázek 4) dochází ke vzniku deformit, především sublucací; pro 4. stadium (obrázek 5) je charakteristická ankylóza. K posouzení progresse onemocnění se využívá Sharpovo skóre, které hodnotí postižení ve smyslu zúžení kloubní štěrbiny na 40 kloubech ruky a nohy a eroze na 44 kloubech. Revmatoidní artritida postihuje také páteř, zejména krční, proto je třeba provést zejména u pacientů s pokročilou chorobou rentgenové snímky krční páteře k vyloučení atlantoaxiální dislokace či spondylodiscitidy (32,33). V posledních letech se v diagnostice a sledování pacientů s revmatoidní artritidou stále více uplatňuje ultrasonografické vyšetření, které je v mnoha ohledech senzitivnější než klasická radiografie. Ultrasonografické vyšetření je vhodným nástrojem jak pro průkaz časně synovitidy, tak tenosynovitid a erozí, umožňuje však i diagnostiku pozdních komplikací, jakými jsou například ruptury šlach. V běžné klinické praxi se využívá zejména vyšetření aktuálně postižených kloubů, pro hodnocení aktivity a progresse onemocnění byla vyvinuta nejrůznější diagnostická schémata. K časnému zobrazení změn, které nemusí být na klasických radiogramech patrné, lze využít i zobrazení počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí.





**Obrázek 2** Revmatoidní artritida – stadium 1 podle Steinbrockera.



**Obrázek 3** Revmatoidní artritida – stadium 2 podle Steinbrockera.



**Obrázek 4** Revmatoidní artritida – stadium 3 podle Steinbrockera.



**Obrázek 5** Revmatoidní artritida – stadium 4 podle Steinbrockera.

Laboratorní vyšetření by mělo obnášet základní biochemické vyšetření (glykemie, mineralogram, urea, kreatinin, jaterní testy), kompletní krevní obraz a vyšetření moče. Zvýšená bývá sedimentace červených krvinek (FW), z reaktantů akutní fáze se standardně vyšetřují hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), který nejlépe odráží změny v zánětlivé aktivitě. Neexistuje však jednoznačný vztah mezi hodnotami FW a CRP a aktivitou choroby, část pacientů může mít normální nebo téměř normální hodnoty i přes vysokou aktivitu onemocnění. V elektroforéze sérových bílkovin bývá v akutní fázi zvýšení  $\alpha_2$ -globulinů, v chronické fázi bývají zvýšeny  $\gamma$ -globuliny, v některých případech můžeme prokázat i přítomnost kryoglobulinů či nízkých hladin paraproteinu. V krevním obraze bývá často anémie a trombocytóza, v akutních stádiích vzplanutí choroby leukocytóza. Dalším laboratorním vyšetřením je vyšetření imunologické. Některé autoprotilátky se tvoří u více revmatických chorob a mohou se vyskytovat i u jiných chorob, indikace k vyšetření a interpretace výsledku by tedy měla být vždy v souladu s klinickým stavem pacienta. Zlatým standardem pro měření RF je latexový fixační test (LFT), který měří především pentamerický IgM-RF. Metoda spočívá v aglutinaci RF s částicemi latexu, které mají navázaný lidský IgG. Metodou primární detekce IgM-RF je také nefelometrie. K odhalení dalších tříd (IgG-RF a IgA-RF, včetně IgM-RF) slouží enzymová imunoesej (ELISA). Revmatoidní faktory nejsou pro RA specifické (senzitivita 66%, specificita 82%). Nízké hladiny RF se mohou nacházet i u jiných systémových onemocnění pojiva nebo chronických zánětů (bakteriální endokarditida, parazitární infekce, plicní a jaterní onemocnění), u některých malignit a kryoglobulinemie, ale i u zdravých osob vyššího věku. Vysoké hladiny RF mohou být naopak přítomny u sarkoidózy nebo Waldenströmovy makroglobulinemie. U malé části pacientů (10-20%) se revmatoidní faktory nenajdou, pak hovoříme o séronegativní RA. Rovněž tak v časně fázi choroby nemusí být až u poloviny pacientů RF přítomny. Jejich přítomnost je negativním prediktivním faktorem rozvoje závažných forem revmatoidní artritidy a jejich extraartikulárních manifestací. Nejsou k dispozici žádná data, která by potvrdila význam jejich opakovaného měření za účelem monitorace aktivity onemocnění (34). Pro revmatoidní artritidu jsou daleko specifičtější (senzitivita 70%, specificita více než 95%) protilátky proti citrulinovaným peptidům (ACPA - anti-citrullinated peptide antibodies). ACPA jsou namířeny proti citrulinovaným peptidům a vznikají v průběhu posttranslační modifikace bílkovin, při které dochází ke konverzi argininu v citrulin. Základním vyšetřovacím testem je metoda ELISA. V současnosti se k testování ACPA provádí komerčně dostupné vyšetření protilátek proti cyklickému

citrulinovanému peptidu (anti-CCP-2). Vyšetřit lze také protilátky proti mutovanému vimentinu (anti-MCV), které mají stejnou výpovědní hodnotu, podobnou senzitivitu a specificitu jako anti-CCP protilátky, ale mohou se vyskytovat přibližně u 10 % anti-CCP negativních a až u 30 % IgM-RF negativních pacientů s revmatoidní artritidou. Kombinovaná pozitivita obou testů (anti-MCV a anti-CCP) předurčuje vývoj revmatoidní artritidy téměř ve 100 % (35). Test má vysokou specificitu (> 95 %), jeho pozitivita silně předurčuje rozvoj nemoci u rizikových jedinců s artralgiemi a vysoké koncentrace protilátek mají vztah ke vzniku kloubních erozí a rychlé strukturální progresi, přítomnost anti-CCP protilátek bývá prokazatelná již několik let před začátkem obtíží (36). U některých pacientů mohou být pozitivní i antinukleární protilátky, většinou však v nízkém titru. Rovněž tak analýza kloubního výpotku může být v některých případech přínosná v diferenciální diagnostice jiných zánětlivých artritid.

K hodnocení aktivity RA se využívají numerické kompozitní indexy, například DAS28 (Disease Activity Score - 28 kloubů), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index). Stanovení by mělo být provedeno na začátku léčby a u aktivního onemocnění 1x měsíčně, po dosažení remise nebo nízké aktivity choroby nejméně 1x za tři měsíce. Za remisi se považuje  $DAS28 < 2,6$ ,  $DAS28 \geq 2,6$  a  $< 3,2$  znamená mírnou aktivitu onemocnění,  $DAS28 \geq 3,2$  a  $< 5,1$  aktivitu střední a vysokou aktivitu pak  $DAS28 \geq 5,1$  (37). Kalkulace SDAI obnáší součet následujících parametrů: počet bolestivých kloubů (TJC) a počet oteklých kloubů (SJC) založený na hodnocení 28 kloubů, dále pacientovo globální hodnocení aktivity choroby na vizuální analogové škále 0-10 cm (PGA), lékařem provedené hodnocení aktivity choroby na vizuální analogové škále 0-10 cm (MDGA) a hodnotu CRP (0-10 mg/dl). Celkové skóre může dosáhnout maximální hodnoty 86, přičemž hodnoty 0,0-3,3 znamenají remisi onemocnění, 3,4 -11,0 nízkou aktivitu choroby, 11,1 -26,0 středně aktivní onemocnění a 26,1 - 86 vysokou aktivitu onemocnění. CDAI je kompozitní index, který neobsahuje hodnocení laboratorních ukazatelů zánětu, a kalkuluje pouze počet bolestivých a oteklých kloubů z 28 hodnocených, pacientem a lékařem hodnocenou aktivitu onemocnění na vizuální analogové škále. Hodnoty  $\leq 2,8$  znamenají remisi onemocnění,  $CDAI > 2,8$  a  $\leq 10,0$  znamená nízkou aktivitu choroby, v případě hodnot  $CDAI > 10$  a  $\leq 22$  se jedná o střední aktivitu onemocnění, vysoká aktivita choroby je definována jako  $CDAI > 22$  (38).

## **Prognóza**

Pokud není onemocnění včas a adekvátně terapeuticky ovlivněno, má často trvale progresivní charakter a vede k rozvoji trvalého postižení kloubů s rozvojem disability. V průběhu onemocnění narůstá morbidita (mimokloubní manifestace, komorbidity) a mortalita nemocných. Jedná se o chronické onemocnění, které nejčastěji probíhá s epizodami různě dlouhých, většinou inkompletních remisí (tzv. polycyklický typ – cca 70% pacientů). Přibližně u 20% pacientů můžeme pozorovat monocyklický typ onemocnění, který je charakterizován nejméně rok trvající dlouhodobou remisí choroby. 10% pacientů trpí trvale progresivním onemocněním, které vede ke značné destrukci kloubů (39).

## **1.2. Včasná diagnostika RA – včasné odeslání, výzkumné laboratorní metody**

### **Včasné odeslání pacienta**

Včasné stanovení diagnózy revmatoidní artritidy má zásadní vliv na její další průběh. Při zachycení choroby v jejím samotném počátku a včasném zahájení adekvátní léčby mají pacienti dlouhodobě lepší výsledky léčby a podstatně lepší prognózu než pacienti, u kterých byla léčba zahájena v pozdějších stadiích choroby. Pokud se podaří zahájit léčbu ve stadiu „velmi časně artritidy“, tj. do 3 měsíců od první ataky otoku kloubu, snižuje se zásadně procento pacientů, u kterých se rozvine chronická destruktivní artritida (40). Tento interval bývá v literatuře označován jako „window of opportunity“. Jedním z rozhodujících predikčních faktorů dalšího vývoje onemocnění je zahájení adekvátní léčby v tomto poměrně krátkém časovém úseku. Léčba by měla být vedena zkušeným revmatologem, důležitá je tedy zejména spolupráce s praktickými lékaři, která by měla vést ke zkrácení časové prodlevy před zahájením léčby. Opoždění léčby, i v řádu pouhých měsíců, vedlo v kontrolovaných studiích k závažně horšímu průběhu z hlediska aktivity, ale zejména rozvoje destrukcí a funkčního omezení. Opoždění zahájení léčby syntetickými DMARDs vedlo k fenoménu rozevírajících se nůžek při hodnocení radiografické progresu. Van der Kooj et al. (41) prokázali významné zhoršení funkčního defektu při opožděné léčbě. Na nově vzniklou artritidu je třeba nahlížet jako na akutní stav, proto jsou v poslední době zřizovány ambulance pro diagnostiku časně artritidy (Early Arthritis Clinic), které umožňují v indikovaných

případech včasné zahájení terapie a tím významným způsobem zlepšují prognózu nemocných. Jako zásadní se v tomto směru jeví především edukace praktických lékařů o povaze onemocnění revmatoidní artritidou i o rizicích vyplývajících z oddálení léčby, nutná je úzká spolupráce praktického lékaře s příslušným revmatologickým pracovištěm tak, aby časové prodlevy byly co nejmenší. Úkolem praktického lékaře není precizní určení správné diagnózy, ale spíše záchyt a urychlené odeslání nemocných s podezřením na revmatoidní artritidu k odbornému vyšetření. V souladu s doporučením Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP by měl praktický lékař k revmatologovi přednostně odeslat nemocného s jasnou artritidou (otok a palpační citlivost) alespoň tří kloubů, s postižením metakarpofalangeálních nebo metatarzofalangeálních kloubů (lze ověřit testem příčného stisku) a s ranní ztuhlostí trvající alespoň 30 minut. Aby nedocházelo ke zbytečnému zdržení, nemusí odesílající lékař u těchto nemocných provádět žádná laboratorní vyšetření ani rentgenové snímky (42). Léčba chorobu modifikujícími léky by pak měla být zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy (43).

#### **Výzkumné laboratorní metody v časně diagnostice RA**

Základní laboratorní metody užívané v diagnostice a sledování revmatoidní artritidy jsou uvedeny v předchozím textu, v současné době je však zkoumána celá řada dalších molekul, které se mohou zásadním způsobem podílet na patogenezi revmatoidní artritidy. Jednou z nich jsou i protilátky proti karbamylovaným peptidům (anti-CarP). Jedná se o protilátky rozpoznávající pro tělo cizí aminokyselinu homocitrulin, který vzniká posttranslační modifikací lyzinu. Cílem anti-CarP protilátek mohou být podobně jako u ACPA fibrinogen nebo vimentin, popřípadě další bílkoviny. Objevují se jako ostatní autoprottilátky již před klinickou manifestací onemocnění a nezávisle na anti-CCP předurčují vývoj revmatoidní artritidy u jedinců s artralgiemi. Senzitivita anti-CarP protilátek je menší než RF a anti-CCP protilátek, vyskytují se přibližně u 45 % pacientů s revmatoidní artritidou. Nicméně se mohou vykytovat až u 30 % anti-CCP negativních jedinců a mají u těchto jedinců také vztah k rychlé strukturální progresi nemoci. Testování anti-CarP protilátek není zatím komerčně dostupné, ale podle současných poznatků lze předpokládat, že souběžné stanovení anti-CCP a anti-CarP protilátek přispěje ke zlepšení diagnostiky revmatoidní artritidy (36,44). Přítomnost anti-CarP protilátek koreluje s výskytem kloubních erozí a jejich pozitivita se tak může stát prognostickým faktorem progresu kloubního postižení a aktivity choroby u pacientů s revmatoidní artritidou (45,46). Dalším perspektivním imunologickým markerem

revmatoidní artritidy mohou být protilátky proti peptidyl arginin deamináze 3 a 4 (anti –PAD3/PAD4) - enzymům, které katalyzují konverzi argininu na citrulin. Jejich zvýšené hladiny korelují s tíží kloubního postižení a mohou tak být dalším prognostickým faktorem kloubního postižení u revmatoidní artritidy (47,48). V některých recentních pracích se objevuje zmínka o možné asociaci těchto protilátek s intersticiálním plicním postižením u revmatoidní artritidy, a to zejména u kuřáků (49). Dalším možným diagnostickým a prognostickým markerem mohou být například protilátky anti RA-33 a další.

### **1.3. Ultrasonografie**

#### **1.3.1. Ultrasonografie obecně**

Jedná se o běžně využívanou neinvazivní zobrazovací techniku založenou na registraci ultrazvuku odraženého od jednotlivých tkání. Ultrazvuk jsou mechanické kmity o frekvenci vyšší než horní frekvenční mez slyšitelnosti člověka, tj. více než 20 kHz. V lékařské diagnostice se využívá mnohem vyšších frekvencí v megahertzovém pásmu (MHz), řádově okolo 2-15 MHz. Podstatou tvorby v současnosti nejčastějšího tzv. B-modu sonografického obrazu (z anglického "brightness", jasnost) je opakované vysílání slabého ultrazvukového vlnění do tkání vyšetřované oblasti. Jako vysílač a současně i jako detektor ultrazvukového vlnění slouží sonografická sonda. Vyslané ultrazvukové vlnění se v orgánech těla na rozhraních tkáňových prostředí s odlišnou akustickou impedancí odráží zpět a získané údaje o odrazech a jejich intenzitě (označované jako echogenita) jsou následně pomocí počítačového zpracování sestaveny do výsledného virtuálního sonografického obrazu, který vznikne tak, že se amplitudy odražených signálů se převedou do stupňů šedi. Pomocí tzv. Dopplerova efektu je možné sledovat i rychlost a směr proudění krve v zobrazených tkáních (tzv. duplexní ultrazvukové vyšetření, pomocí barevné škály jako "colour Doppler" - barevná dopplerovská sonografie).

### 1.3.2. Ultrasonografie v ordinaci revmatologa

Ultrasonografické (USG) vyšetření je již dlouhou řadu let využíváno v nejrůznějších odvětvích medicíny, v revmatologii je však poměrně nově využívanou zobrazovací technikou, která se v posledních letech začíná uplatňovat v diagnostice a sledování aktivity zánětlivých revmatických onemocnění, zejména revmatoidní artritidy (RA), juvenilní idiopatické artritidy (JIA), psoriatické artritidy (PsA) a dalších onemocnění ze skupiny seronegativních spondyloartritid (SpA). Tato metoda je založena na schopnosti ultrazvuku proniknout tkáněmi a odrazit se od nich a na zachycení a zobrazení těchto odrazů. Jedná se o neinvazivní vyšetření, které lze kdykoliv opakovat, je tedy možné kontinuálně sledovat účinky terapie a hodnotit průběh choroby po celou dobu jejího trvání. Jeho velkou předností je možnost dynamického vyšetření, které je výhodné k lepšímu zobrazení některých patologických lézí, například ruptur šlach či svalů. Umožňuje morfologickou vizualizaci struktur, jako jsou kost, chrupavka, kloubní pouzdro a dutina, svaly, šlachy a jejich úpony, nervy. V revmatologii se ultrasonografické vyšetření využívá rovněž k zobrazení slinných žláz, zejména u pacientů se Sjögrenovým syndromem a v neposlední řadě k diagnostice postižení tepenného systému vaskulitidou. Nejčastěji v klinické praxi využíváme ultrasonografického vyšetření k odlišení hypertrofie synoviální výstelky od kloubního výpotku či některých méně častých příčin otoku kloubu, jako je např. subkutánní edém nebo tenosynovitida. S daleko větší senzitivitou než při klasické radiografii je možné již v časných stadiích onemocnění zobrazit kloubní eroze. Velký význam má toto vyšetření i při hodnocení tenosynovitid, kdy je možno odlišit výpotek ve šlachové pochvě od fibrózních změn, a dále při diagnostice entezitid. Lze hodnotit i degenerativní změny kloubů, suverénní metodou je pak ultrasonografie v diagnostice burzitid, zejména v oblasti ramene a Bakerových cyst. Cílená punkce pod ultrazvukovou kontrolou a aplikace léčiv do kloubů (glukokortikoidy, viskosuplementace, radioizotopy) pak pomůže cílit léčebný zásah do kloubu. Kromě diagnostického významu má muskuloskeletální ultrazvuk přínos i v dlouhodobé monitoraci aktivity onemocnění. V revmatologii využíváme dvou základních typů ultrasonografického zobrazení, a to zobrazení ve škále šedi (Grey Scale – GS) a zobrazení pomocí barevného mapování Power Dopplerem (PD), které umožňuje hodnotit vaskularizaci postižené tkáně, a tím i stupeň zánětu.



Pracovní skupina v rámci mezinárodní iniciativy OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) definovala základní ultrasonografické obrazy, mezi jejichž základní typy patří **synoviální hypertrofie a synovitida**. **Synoviální hypertrofii** lze charakterizovat jako zmnožení synoviální tkáně bez prokazatelné hyperemie v Dopplerovském mapování, které může mít různou echogenitu a tvar, často může vést ke změnám tvaru kloubního pouzdra. **Synovitida** je definována jako abnormální hypoechogenní (relativně vzhledem k podkožnímu tuku), v některých případech i izoechogenní či hyperechogenní intraartikulární tkáň, která není pohyblivá a je jen obtížně stlačitelná a někdy vykazuje Dopplerovský signál. Důležité je její odlišení od **synoviálního výpotku**, který je charakterizován jako abnormální hypoechogenní intraartikulární materiál, který je tlakem sondy posunlivý a kompresibilní a nevykazuje Dopplerovský signál. Ke kvantifikaci synoviální hypertrofie a synovitidy byly vytvořeny různé semikvantitativní a kvantitativní skórovací systémy, nejčastěji je využíván systém semikvantitativního hodnocení, které sleduje plochu zmnožené synovie a stupeň vyklenutí kloubního pouzdra. Stupeň 0 znamená normální nález, při 1. stupni je přítomna mírná synovitida, ve stupni 2 je již kloubní pouzdro vyvýšené paralelně s kloubní linií a při těžké synovitidě 3. stupně dochází k významnému rozšíření kloubního pouzdra. K hodnocení zánětlivé aktivity se používá Dopplerovské mapování, i zde se stupeň postižení hodnotí nejčastěji semikvantitativně, kdy při stupni 0 není patrný žádný signál, stupeň 1 znamená jen ojedinělé signály. Při stupni 2 jsou patrné sbíhající se signály na méně než 50% plochy, stupeň 3 je velké množství signálů na více než 50% zobrazené oblasti. **Kostní eroze je** definovaná jako nitrokloubní nerovnost kostěného povrchu, která je sledovatelná ve dvou na sebe kolmých rovinách. Ultrasonografické vyšetření je v tomto případě daleko více senzitivní než vyšetření klasickou radiografií, eroze je možno prokázat již v časných stádiích onemocnění. Neexistuje jednotný standardizovaný skórovací systém pro hodnocení erozí, ve studiích byl hodnocen celkový počet erozí, počet postižených kloubů, semikvantitativní hodnocení velikosti erozí a podobně. **Šlachy** mají v longitudinálním řezu charakteristickou pruhovitou, vláknitou hyperechogenní strukturu, v místě jejich úponu lze sledovat trojúhelníkovité snížení echogenity. **Šlachová pochva se** zobrazí jako hypoechogenní nebo anechogenní lem obkružující šlachy v transverzálním řezu. **Tenosynovitida** je hypoechogenní nebo anechogenní rozšíření tkáně s nebo bez tekutiny v pochvě šlachy, viditelné ve dvou rovinách na sebe kolmých, které může vykazovat Dopplerovský signál. **Paratendinitida** je abnormální hypoechogenní

či anechogenní lem s pozitivním Dopplerovským signálem podél šlachy nebo ji obkružující. Jako **entezopatie** se označuje abnormálně hypoechogenní a/nebo ztluštělá šlacha či ligamentum v oblasti jejího úponu na kost, která vykazuje ztrátu fibrilární struktury a v některých případech může obsahovat i kalcifikace. Známkou degenerativních šlachových změn, **tendinózy**, mohou být fokální změny echostruktury s přerušeními fibril. Ultrasonografické vyšetření je poměrně suverénní metodou k identifikaci **ruptur šlach**, při úplné ruptuře je často možné vidět i retrakci jednotlivých konců šlachy. **Enteze** je místo úponu šlachy, ligamenta, fascie nebo kloubního pouzdra na kost, ultrasonograficky je možné zobrazit postižení při celé řadě zánětlivých i nezáánětlivých revmatických onemocnění, přičemž zánět lze prokázat i za pomoci Dopplerovského signálu. **Entezitida** je charakterizována podobně jako entezopatie, která může vykazovat Dopplerovský signál a může být doprovázena i kostními změnami (entezofyty, eroze nebo nerovnosti kostního povrchu). **Chrupavka** je viditelná jako homogenní anechogenní pruh jasně ohraničený dvěma ostrými hyperechogenními okraji (51,52).

### 1.3.3. Ultrasonografie u revmatoidní artritidy

Ultrasonografické vyšetření může u pacientů s revmatoidní artritidou napomoci k predikci rozvoje onemocnění revmatoidní artritidou, u pacientů s artralgiemi a pozitivními autoprotilátkami k včasnému stanovení diagnózy a k predikci progresu onemocnění a v neposlední řadě i ke sledování účinku terapie (53,54). Ultrasonografické vyšetření napomůže detekovat kloubní zánět, který bývá při onemocnění revmatoidní artritidou symetrický, a dále i rozsah kloubního postižení. Již v prvních pilotních studiích (55) bylo prokázáno, že USG vyšetření může prokázat statisticky více zánětlivých změn ve vyšetřovaných kloubech než pečlivé klinické vyšetření. V oblastech přístupných USG vyšetření mohou být prokazatelné eroze. USG vyšetření může detekovat větší počet erozí než klasická radiografie obzvláště u pacientů s časným onemocněním (55). Ve studii na 100 pacientech byly u 56 prokázány eroze, naproti tomu radiograficky byly přítomné eroze pouze u 17 pacientů. V subpopulaci 40 pacientů s časnou artritidou byly eroze přítomny u 15 z nich, ale radiograficky pouze u 2. Senzitivita a specifická vyšetření je vysoká i ve srovnání s vyšetřením magnetickou rezonancí a CT (56). V současné době není ultrasonografické vyšetření zahrnuto do klasifikačních kritérií revmatoidní artritidy, ale může významnou měrou

napomoci k její časné diagnostice. První známkou patologického děje může být ztluštění synovie a kloubní výpotek, které mohou být jedním z projevů akutního či chronického zánětu. V některých případech můžeme pozorovat i postižení šlach nejčastěji ve smyslu tenosynovitid či ruptur, dále i poškození ligament či nervů. Významnou roli hraje USG vyšetření ve sledování aktivity a progresu onemocnění. Existuje celá řada studií, která se zabývá stanovením optimálního počtu vyšetřovaných kloubů; byla vytvořena celá řada skórovacích indexů, které se navzájem liší typem sledované patologie, skórováním patologických nálezů a počtem sledovaných kloubů. V každodenní praxi je pravděpodobně nejvíce využíváno vyšetření aktuálně postižených kloubů, často i s cílenou aplikací léčiva pod USG kontrolou. Pro běžné sledování aktivity a progresu onemocnění je vhodné například vyšetření pomocí German US7 skóre, které hodnotí celkem 7 kloubů na klinicky dominantně postižené straně těla, a to ve smyslu přítomnosti synovity, tenosynovity a erozí. Jedná se o následující klouby: zápěstí, MCP II-III, PIP II-III, MTP II a MTP V. Pomocí tohoto skóre lze pravidelně monitorovat zánětlivou odpověď a včas reflektovat terapeutickými změnami, na rozdíl od sledování velkého počtu kloubů je významně redukován vyšetřovací čas, vyšetření trvá cca 15-20 minut (57). V celé řadě studií byl potvrzen význam pravidelného sledování aktivity onemocnění, např. Ribbens a spol. prokázali regresi synovity po 6 -týdenní léčbě infliximabem, kdy došlo k signifikantnímu ústupu ztluštění synovie po léčbě, tyto výsledky korelovaly i s celkovou aktivitou choroby (58). Rovněž tak další autoři prokázali redukci synoviální hypertrofie až o 31% ve srovnání s výchozími hodnotami po intraartikulární aplikaci glukokortikoidu. Další autoři se pak zabývali hodnocením zánětlivé aktivity pomocí Dopplerovského mapování před a po léčbě. Intraartikulární aplikace i perorální podání glukokortikoidů výrazně redukuje zánětlivou intenzitu Dopplerovského signálu. Rovněž podávání anti TNF alfa terapie vede k signifikantnímu snížení vaskularizace již v průběhu 1. měsíce léčby. Hodnocení vývoje erozivních změn prokázalo taktéž vyšší senzitivitu než klasická radiografie, ale bylo méně přesné než vyšetření magnetickou rezonancí (59-61).

Toto vyšetření je však podstatně více časově i finančně náročné, proto lze USG vyšetření s výhodou využít i k hodnocení progresu onemocnění. USG vyšetření má svůj význam i v predikci prognózy u pacientů s revmatoidní artritidou, jak dokazují data z několika studií, kdy aktivita onemocnění vyjádřená pomocí PD skóre výrazně korelovala nejen s klinickou aktivitou choroby, ale i s její rentgenovou progresí (62). Výsledky studií prokazují význam USG monitorace aktivity onemocnění a hodnocení

strukturální progrese a predikci relapsu choroby a umožňují v běžné klinické praxi časně reagovat úpravou terapie, a to i v případech reziduální zánětlivé aktivity. Společností EULAR byla publikována první doporučení pro využití zobrazovacích metod v managementu pacientů s revmatoidní artritidou, jedním z důvodů je skutečnost, že USG monitorace aktivity je citlivější než klasické kompozitní indexy (DAS28), a to i v situacích, kdy je onemocnění hodnoceno jako klinická remise, je USG schopen zachytit reziduální aktivitu onemocnění (63-65). Zároveň však vyvstává otázka, zda je vhodné při přetrvávajících USG známkách aktivního onemocnění měnit i při jinak nízkém DAS28 léčbu podle principu „treat to target“. Výsledky celé řady studií ukazují, že průkaz aktivity v barevném mapování u pacientů, kteří jsou jinak v klinické remisi, je prediktorem radiologické progrese a možného vzplanutí choroby (66-73).

Na druhou stranu těsná ultrasonografická kontrola s úpravami léčby podle principu treat to target může v některých případech vést až k „přeléčení“, což již nemá pro pacienta další benefit a může zvyšovat i riziko nežádoucích účinků léčby (74).

#### **1.4. Patient's related outcomes (dotazníky kvality života a jejich místo při hodnocení nemocných)**

V současné době je ve všech odvětvích medicíny stále více prosazována snaha hodnotit nejen laboratorní a klinické ukazatele nemoci, ale i subjektivní spokojenost pacienta se životem a jeho možnosti každodenního fungování v životě. Je nutno si uvědomit, že termín kvalita života postihuje všechny aspekty pacientovy životní spokojenosti včetně například duchovního a ekonomického zdraví, které medicína nemůže zcela pokrýt. Pro potřeby medicíny a klinických studií byl tedy vytvořen koncept kvality života vztažené ke zdraví – health related quality of life (HRQoL), který umožňuje hodnotit a studovat všestranný dopad nemoci, jejích následků a léčby na fungování člověka tak, jak on sám to vidí, a hodnotit jeho celkovou subjektivní spokojenost se životem v porovnání k jeho představě o ideálním stavu. Cílem je tedy hodnotit kvalitu života pacienta a hlavně její změnu ve vztahu k nemoci a související zdravotní péči/intervenci, a to z pohledu subjektivní i objektivní zkušenosti jedince. Nejčastěji využívanou metodou k hodnocení kvality života jsou dotazníkové metody, které musí splňovat základní metodologické požadavky, tedy musí být objektivní (nezávislé na testujícím), spolehlivé (reliabilní), validní, sensitivní na změnu v případě

longitudinálního nebo opakovaného sledování a měly by být standardizované. Dotazníky vyplňují pacienti sami, jejich vyplnění většinou zabere několik málo minut. Pro hodnocení funkčního poškození a disability pacientů s revmatoidní artritidou je nejčastěji využíván HAQ dotazník (Health Assessment ) – a to jeho validovaná česká verze (75-78). Tento dotazník obsahuje celkem 20 otázek, které jsou rozděleny do 8 kategorií: oblékání a úprava, vstávání, stravování, chůze, hygiena, dosažitelnost, stisk a činnosti. Jeho pomocí lze sledovat i změny vznikající v čase. Dalším dotazníkem umožňujícím sledování kvality života je dotazník SF 36 (Health Survey), který slouží pro hodnocení dopadu zdravotního stavu na kvalitu života nemocného. SF-36 patří mezi nejčastěji používané standardizované nástroje k hodnocení HRQoL a je součástí protokolu sledování v rámci registru ATTRA. Dotazníkem SF 36 lze hodnotit, do jaké míry se fyzická funkce, fyzická role, bolest, vitalita a celkové zdraví blíží normativnímu skóre. Dotazník obsahuje jednu položku, která srovnává současné zdraví se zdravím před rokem. Dotazníkem lze interpretovat klinicky významné změny v odpovědích nemocných, které jsou připisovány léčbě. Jde například o snížení pracovní neschopnosti v důsledku bolesti, ústup omezení týkající se chůze, méně časté pocity únavy a vyčerpání. Dotazník kvality života EuroQol (EQ-5D) hodnotí kvalitu života při revmatoidní artritidě a vystihuje aktuální zdravotní stav pacienta.

## **1.5. Léčba revmatoidní artritidy**

V roce 2010 byla publikována nová doporučení EULARu pro léčbu RA s pozdější aktualizací v roce 2014 (79,80), tento nový algoritmus léčby RA byl přijat rovněž jako součást doporučení České revmatologické společnosti (81), s updatem v letošním roce (82). Podle těchto doporučení by léčba RA měla směřovat ke konkrétnímu cíli (princip „treat to target“), kterým je rychlé dosažení a dlouhodobé udržení remise ( $DAS28 < 2,6$ ) nebo alespoň nízké aktivity onemocnění ( $DAS28 < 3,2$ ) a to v intervalu 3-6 měsíců. Strategie léčby k cíli platí obecně, bez ohledu na použité léky. K dalším léčebným cílům patří zastavení rentgenové progrese onemocnění, a dále pak zlepšení funkčního statutu, zlepšení kvality života vnímané pacientem, udržení či návrat pacienta do plnohodnotného života včetně pracovních aktivit, léčba komorbidit doprovázejících RA a minimalizace vzniku závažných nežádoucích účinků léků či léčebných postupů. Pro strategii léčby choroby je důležité určení negativních prognostických faktorů pro vývoj destruktivních forem RA. Mezi tyto faktory patří zejména vysoké hladiny

autoprotilátek (revmatoidní faktory, anti-CCP protilátky), počet oteklých kloubů, trvale vysoké reaktanty akutní fáze (CRP, sedimentace erytrocytů), přítomnost některých genetických faktorů (sdílený epitop) a časný vývoj erozí detekovatelných radiograficky či pomocí moderních zobrazovacích metod (sonografie, MR) (83,84).

Jednu z nejčastěji používaných lékových skupin v revmatologii představují nesteroidní antirevmatika (NSA). V případě revmatoidní artritidy však přinášejí pouze symptomatickou úlevu a měla by být podávána jen jako doplněk k terapii chorobu modifikujícími léky na principu „dle potřeby“ (on demand). Základem léčby revmatoidní artritidy jsou choroby modifikující léky, které se dělí na syntetické a biologické DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs). Současná nomenklatura dělení DMARDs je uvedena v tabulce 2. Terapie by měla být zahájena v okamžiku, kdy je stanovena diagnóza revmatoidní artritidy, a měla by pokračovat dlouhodobě a kontinuálně, u části pacientů v podstatě celoživotně. Plná účinnost DMARDs nastupuje v období 3-6 měsíců. Při nedostatečném efektu by měl být preparát zaměněn za jiný DMARD, je také možno ke stávajícímu DMARD přidat další. Naopak ještě není zcela jednoznačně vyřešena otázka, jak postupovat u pacientů v dlouhodobé remisi onemocnění. Při dosažení alespoň 6 měsíců trvající remise (DAS28 < 2,6) se jako první z medikace vysazují glukokortikoidy, dalším v pořadí je vysazení biologického léku, většinou po předchozí redukci dávek či prodloužení dávkovacího intervalu. Teprve jako poslední je možno vysadit syntetický DMARD. Úplné vysazení léčby však asi dvojnásobně zvyšuje riziko relapsu, v současné době se tedy většinou dlouhodobě pokračuje v podávání malých dávek DMARDs.

**Tabulka 2** Současná nomenklatura DMARDs.

<p><b>sDMARDs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>csDMARDs</b> - konvenční syntetické DMARDs (methotrexát apod.)</li><li>• <b>tsDMARDs</b> - „targeted“ syntetické DMARDs (tofacitinib apod.)</li></ul> <p><b>bDMARDs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>bo-DMARDs</b> - originální biologika</li><li>• <b>bs-DMARDs</b> - biosimilární léky</li></ul>
---

Samotné léčebné schéma je rozděleno do 3 fází, přičemž první fáze je určena pro pacienty s nově diagnostikovaným onemocněním, u kterých se zahajuje léčba. Základním nebiologickým chorobu modifikujícím lékem je methotrexát, který by měl být použit vždy, pokud nejsou k jeho podání kontraindikace. V tom případě je doporučeno léčbu zahájit leflunomidem nebo sulfasalazinem. Nová EULAR doporučení k léčbě RA zdůrazňují nasazení glukokortikoidů současně s konvenčními syntetickými DMARD (csDMARD), nebo při jejich změně, a zejména krátkodobost podání, tedy do 3 měsíců a naprosto výjimečně do 6 měsíců délky. Současná doporučení již jednoznačně nedefinují dávku, protože několik klinických hodnocení (85,86) z poslední doby ukázalo významný prospěch i krátkodobě podávaných středních dávek glukokortikoidů ( $>7,5$  mg, ale  $\leq 30$  mg prednisonu denně). Cíle léčby, remise či nízké aktivity choroby, by mělo být dosaženo do 3-6 měsíců, což je předmětem časté monitorace efektu léčiv. Pokud monoterapie methotrexátem či jiným DMARD selhává, přechází se s léčbou do další fáze, přičemž v případě nepřítomnosti negativních prognostických faktorů lze vyzkoušet jiný DMARD nebo jejich kombinaci. V případě nepříznivé prognózy nebo selhání kombinace DMARDs je indikováno zahájení terapie biologickým lékem; v České republice jsou v současné době schváleny pro použití v 1. linii biologické léčby pouze inhibitory TNF-alfa včetně možnosti podání biosimilárních léků. Lze však použít i abatacept nebo tocilizumab, a to bez hierarchie, rituximab je doporučován u pacientů, u nichž selhala předchozí léčba csDMARD a alespoň jedním TNF- $\alpha$  inhibitorem. U nemocných s kontraindikacemi jiné biologické léčby, jako je výskyt lymfomu či demyelinizačního onemocnění, je možné zvážit i podání rituximabu v první linii. Biologická léčba by měla být podávána v kombinaci s methotrexátem nebo jiným csDMARD, v případě kontraindikací nebo nesnášenlivosti je možné podání v monoterapii, v tomto případě se v současné době jeví nejvhodnější pro monoterapii inhibice IL-6 nebo podání tsDMARDs. Infliximab, abatacept a rituximab je však třeba podávat v kombinaci s MTX. Pokud není na uvedené terapii dosaženo cíle léčby, pak je na místě změna biologického preparátu. Při primárním selhání léčby, kdy nebylo dosaženo účinku již od nasazení léčby, je vhodnější změna za biologický lék s jiným mechanismem účinku. Při selhání účinku dvou a více TNF- $\alpha$  inhibitorů se doporučuje nasadit léčbu biologickým přípravkem s jiným mechanismem účinku. Při selhání účinku biologického léku s jiným mechanismem účinku u pacientů, kteří dosud neměli TNF- $\alpha$  inhibitor, je doporučeno nasadit TNF- $\alpha$  inhibitor, pokud není k této léčbě kontraindikace.

Při selhání účinku minimálně jednoho TNF- $\alpha$  inhibitoru a minimálně jednoho biologického léku s jiným mechanismem účinku je doporučeno nasadit lék s jiným mechanismem účinku. U pacientů s refrakterním průběhem nemoci, u kterých nastane selhání všech dostupných biologických léků, je vhodné vyzkoušet TNF- $\alpha$  inhibitor, který dosud nebyl podáván, nebo přípravek, který měl nejlépe dokumentovaný účinek, případně tsDMARD.

Kromě farmakoterapie jsou široce využívány i nefarmakologické postupy – zejména rehabilitace a lázeňská léčba a v neposlední řadě i postupy revmatochirurgické.

### **1.5.1. Abatacept v léčbě revmatoidní artritidy**

V poslední době je k dispozici pro léčbu aktivní revmatoidní artritidy celá řada biologických léků, které mají různý mechanismus účinku a i různé cesty podání. Jedním z preparátů, který je v ČR schválen pro léčbu pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u kterých selhala terapie klasickými DMARDs a anti TNF preparátem, je abatacept. Abatacept je biologický lék interagující s kostimulačním systémem při aktivaci T-lymfocytů. Existují dva hlavní kostimulační systémy, první je tvořený molekulami CD28 a CD80/CD86, druhý CD40 a ligandem CD40 (CD40L). Kostimulační systémy jsou regulovány rovněž negativní zpětnou vazbou, kterou v případě CD28-CD80/86 představuje molekula CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen). CTLA4 vazbou na molekulu CD80/86 druhý signál blokuje a tím tlumí aktivaci T-buněk (87). Abatacept je solubilní fúzní protein kombinující Fc fragment IgG1 a CTLA4 bránící vazbě CD28 k molekule CD80/CD86 (88).

### **1.6. Registry nemocných s revmatoidní artritidou a jejich význam**

Důležitým nástrojem sledování pacientů s revmatickými chorobami léčených biologickou léčbou jsou klinické registry nemocných. V České republice od roku 2002 funguje registr ATTRA, který je vedený pod odbornou garancí České revmatologické společnosti. Jedná se o multicentrický systém pro hodnocení průběhu a výsledků biologické léčby zánětlivých revmatických onemocnění. Na projektu spolupracují všechna centra biologické léčby a celý systém je otevřený pro případný vstup dalších účastníků. Sledování jsou pacienti s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou,



psoriatickou artritidou, juvenilní idiopatickou artritidou a se systémovým lupus erythematoses. Registr ATTRA umožňuje sledování a komplexní analýzu bezpečnosti a reálné efektivity biologické léčby. V průběhu sledování jsou všechna data sbírána anonymně, bez osobních údajů pacientů, součástí projektu je i rozsáhlý program sledování kvality života nemocných. Nežádoucí účinky jsou standardně kategorizovány pomocí terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), mimo jiné i proto, aby data z registru ATTRA mohla případně sloužit i pro potřeby společných analýz evropských registrů (89).

## 2. Cíle práce

**Hypotéza:** Kombinace klinického, laboratorního a ultrazvukového vyšetření umožňuje včasnou detekci tkáňového poškození u revmatoidní artritidy a otevírá prostor pro časnější a cílenější nasazení adekvátní terapie.

1. **Hlavní cíl:** Hodnocení US7 skóre a jeho vztahu ke klinickému, protilátkovému a radiografickému profilu nemocných s revmatoidní artritidou. Sledování kvality života a jejího vztahu k vybraným klinickým parametrům. Vyhodnocení lipidového spektra a jeho vztahu k aktivitě choroby. Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA.

### Dílčí cíle:

- a) Hodnocení klinického, protilátkového a radiografického profilu nemocných s revmatoidní artritidou
  - b) Vyhodnocení ultrazvukového skóre USG7 ve skupině nemocných s revmatoidní artritidou a porovnání jeho vztahu k aktivitě a stadiu nemoci
  - c) Dotazníky kvality života u nemocných s revmatoidní artritidou a klinické korelace měřených parametrů
  - d) Vyhodnocení profilu lipoproteinů u nemocných s RA a vztahu k aktivitě choroby
  - e) Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA
2. Metaloproteináza MMP-3 v skupině nemocných s RA a její vztah k profilu choroby a její aktivitě
  3. Komorbidity u pacientů s revmatoidní artritidou
  4. Účinnost léčby abataceptem

### **3. Metody**

#### **3.1. Skupina nemocných**

Skupinu nemocných tvořili pacienti s revmatoidní artritidou sledovaní v revmatologické ambulanci III. interní kliniky-NRE Fakultní nemocnice v Olomouci, kteří splňovali klasifikační kritéria revmatoidní artritidy ACR 1987 nebo klasifikační kritéria ACR/EULAR z r. 2010 a kteří vyjádřili písemný souhlas se zařazením do sledování. Zařazení pacientů do vyšetřované skupiny proběhlo se souhlasem lokální etické komise.

1.1.1. V případě vyhodnocování US7 skóre, radiografického stupně postižení, dotazníkového hodnocení kvality života a vyšetření lipidového spektra tvořilo sledovanou skupinu 98 pacientů revmatologické ambulance s konsekutivním náborem v období od ledna 2014 do prosince 2015. Z této skupiny bylo v období od ledna do března 2015 dále vybráno 17 seropozitivních pacientů s vysokou aktivitou onemocnění k vyšetření metodou Multiplex, jako zdravé kontroly byla použita séra zdravých dárců krve.

1.1.2. V případě hodnocení sérových hladin MMP-3 a jejich vztahu k aktivitě onemocnění a protilátkovému profilu sledovanou skupinu tvořilo celkem 92 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli v revmatologické ambulanci vyšetřeni v období od ledna 2012 do června 2013. Druhou vyšetřovanou skupinu tvořilo celkem 24 náhodně vybraných pacientů s osteoartrózou, kteří byli ve sledovaném období vyšetřeni v revmatologické ambulanci a byly jim prováděny odběry krve a dále pak celkem 26 zdravých kontrol – jednalo se o séra zdravých dárců krve.

1.1.3. K posouzení komorbidit u revmatoidní artritidy bylo vybráno 78 pacientů s potvrzenou diagnózou revmatoidní artritidy, soubor je postupně rozšiřován s cílem longitudinálního sledování všech pacientů s revmatoidní artritidou vedených v ambulanci III. interní kliniky s cílem zlepšení prevence komorbidit v dané populaci.

1.1.4. K posouzení účinnosti léčby abataceptem u revmatoidní artritidy se jedná o kohortu 162 nemocných sledovaných prostřednictvím národního registru ATTRA v letech 2008 – 2011. Jedná se o multicentrickou longitudinální studii, na kterém se v současné době podílí celkem 41 center biologické léčby v České republice. Podrobné charakteristiky jednotlivých skupin nemocných budou rozebrány v dalším textu.

### 3.2. US7 skóre - přístroj, metodika měření

Ultrasonografické vyšetření bylo prováděno za pomoci přístroje GE LOGIQe (rok výroby 2009) s použitím lineární sondy o frekvenci 12 MHz. Pacienti byli vyšetřováni pomocí německého ultrasonografického skóre (German US7 score). Hodnoceno bylo standardně následujících 7 kloubů, a to na straně pacientem hodnocené jako více aktivní: zápěstí, druhý a třetí metakarpofalangeální kloub, druhý a třetí proximální interfalangeální kloub a dále pak druhý a pátý metatarsofalangeální kloub. Na vyšetřovaných kloubech byla hodnocena přítomnost synovitidy v šedé škále (GS) a v barevném dopplerovském mapování (PD), dále přítomnost tenosynovitidy/paratendinitidy a počet erozí (91).

**Tabulka 3** Vyšetřovací schéma při hodnocení US7 skóre.

	Zápěstí	Ruka	Noha
Synovitida	Dorsálně +PD Palmárně + PD Ulnárně + PD	MCP II, III Palmárně + PD Dorsálně pouze PD PIP II, III Palmárně + PD Dorsálně pouze PD	MTP II,V Dorsálně +PD
Tenosynovitida/paratendinitida	Dorsálně +PD Palmárně + PD Ulnárně + PD	MCP II, III Dorsálně + PD Palmárně + PD	
Eroze		MCP II,III dorsálně, palmárně MCP II radiálně PIP II, III dorsálně, palmárně	MTP II,V Dorsálně, plantárně MTP V laterálně

Synovitida byla v GS klasifikována pomocí semikvantitativního hodnocení, které sleduje plochu zmnožené synovie a stupeň vyklenutí kloubního pouzdra. Stupeň 0 znamená normální nález, při 1. stupni je přítomna mírná synovitida s hypoechogenní linií pod úrovní kloubního pouzdra, ve stupni 2 je již kloubní pouzdro vyvýšené paralelně s kloubní linií a při těžké synovitidě 3. stupně dochází k významnému rozšíření kloubního pouzdra. Zánětlivá aktivita byla hodnocena semikvantitativně pomocí PD vyšetření, kdy při stupni 0 nebyl patrný žádný signál, stupeň 1 znamená jen ojedinělé signály. Při stupni 2 jsou již patrné sbíhající se signály na méně než 50% plochy, stupeň 3 je pak velké množství signálů na více než 50% zobrazené oblasti. GS tenosynovitida byla hodnocena jako přítomná (1) nebo nepřítomná (0), hodnocení v PD je analogické hodnocení synovitydy, kdy stupeň 0 je negativní, stupeň 1 s ojedinělými barevnými signály, stupeň 2 s barevnými signály na méně než 50% plochy a stupeň 3 na více než 50% plochy. Eroze byly hodnoceny jako přítomné (1) nebo nepřítomné (0). Celkové skóre pro GS synovitidu (0-27), PD synovitidu (0-39), GS tenosynovitidu (0-7), PD tenosynovitidu (0-21) a eroze (0-14) bylo vypočteno jako součet numerického skóre v jednotlivých kloubech.

### 3.3. Laboratorní metody

Současně byla u všech pacientů provedena laboratorní vyšetření k posouzení zánětlivé aktivity onemocnění a ke zhodnocení vybraných biomarkerů choroby.

**Sedimentace erytrocytů (FW)** byla odečítána lokálně zdravotní sestrou za použití Westergrenovy metody. Byla odečítána sedimentace erytrocytů za 1 hodinu, za normální hodnoty pro muže bylo považováno 0-15 mm (průměrně 4 mm), pro ženy pak 0-20 mm (průměrně 5 mm) (92).

**Revmatoidní faktor (RF)** byl vyšetřován nefelometrickou metodou za použití BNII přístroje a N Latex RF kitu (Siemens, Německo). Principem metody je agregace polystyrenových částic potažených imunokomplexy sestávajícími z lidského imunoglobulinu a ovčí protilátky proti lidskému IgG s krevními vzorky obsahujícími RF. Tyto agregáty vedou k rozptylu světelného paprsku procházejícího vzorkem. Intenzita rozptýleného světla je proporcionální koncentraci příslušného proteinu ve vzorku. Výsledek je pak porovnán se standardem o známé koncentraci. Výsledky nižší než 15 IU/ml jsou považovány za negativní (93).

**Anticitrulinové protilátky** (anti-CCP) byly měřeny metodou ELISA za využití Immunoscan CCPlus kitu (Euro Diagnostica, Švédsko). Souprava se používá k průkazu IgG protilátek proti cyklickým citrulinovaným peptidům (CCP2) v humánním séru a je založena na vysoce purifikovaných syntetických peptidech obsahujících citrulinová rezidua. Mikrotitrační ploténky byly měřeny ELISA fotometrem Tecan Spectra (vlnová délka 450nm). Rozptyl standardní křivky je 25 – 3200 U/ml. Vzhledem k tomu, že neexistují jednotné mezinárodní standardy pro hodnocení titru anti-CCP protilátek, byly tyto hodnoty arbitrárně stanoveny firmou Euro Diagnostica. Vzorky s výsledky nižšími než 25 U/ml byly hodnoceny jako negativní (94).

Měření sérových hladin **MMP-3 (metaloproteináza 3)** bylo provedeno metodou ELISA s využitím komerčního kitu AESKULISA DF MMP-3 (AESKU.Diagnostics, Německo). Mikrotitrační destička byla měřena ELISA fotometrem Tecan Spectra (vlnová délka 450nm). Standardní rozmezí bylo 0-800 ng/ml. Normální hodnoty jsou dle manuálu 18-60ng/ml pro ženy a 24-120 ng/ml pro muže.

Hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), vysoce senzitivního CRP (hsCRP), lipidové spektrum a apolipoproteiny byly vyšetřovány lokální laboratoří. Za fyziologické hodnoty CRP jsou považovány hladiny 0-5,0 mg/l, hladiny hsCRP také 0-5,0 mg/l. Při vyšetření lipidogramu byly za normální považovány hladiny sérového cholesterolu 2,90-5,0 mmol/l, hladiny triglyceridů 0,45-1,70 mmol/l, hladiny HDL cholesterolu 1,20-2,70 mmol/l, hladiny LDL cholesterolu 1,20-3,0 mmol/l. Při vyšetření apolipoproteinu A1 jsou za fyziologické hodnoty uváděny hladiny 1,10-1,90 g/l, hladiny apolipoproteinu B pak v rozmezí 0,50-1,0 g/l.

### **3.4. Quantibody®**

Quantibody® Array je multiplexový systém založený na principu sendvičové ELISy a umožňuje simultánní kvantitativní stanovení koncentrace mnoha cytokinů ve vzorku, například v séru, plazmě, CSF, buněčném lyzátu, médiu nebo v jiné tekutině. Tato metoda kombinuje výhody vysoké detekční citlivosti metody ELISA a možnosti stanovení velkého množství cytokinů naráz v malém množství vzorku (cca 50 µl vzorku). Velkou výhodou metody je možnost sestavení Quantibody arraye na zakázku (95).

### 3.5. DAS28

U všech pacientů bylo v rámci vyšetření provedeno klinické vyšetření 28 kloubů (proximální interfalangeální klouby, metakarpofalangeální klouby, zápěstí, ramena, kolena) k posouzení počtu oteklých a bolestivých kloubů, zhodnocení aktivity nemoci pacientem za pomoci vizuální analogové škály (0-10) a kalkulace skóre DAS28. Toto lze vypočítat za pomoci složitého matematického vzorce ( $DAS28\text{ FW} = 0,56 \sqrt{TJC} + 0,28 \sqrt{SJC} + 0,70 \ln(\text{FW}) + 0,014 \text{PGA}(\text{mm})$ ). V běžné klinické praxi jsou k výpočtu DAS28 dostupné kalkulátory, které umožňují snadný výpočet. Za remisi onemocnění je považováno  $DAS28 < 2,6$ ,  $DAS28 \geq 2,6$  a  $< 3,2$  znamená mírnou aktivitu onemocnění,  $DAS28 \geq 3,2$  a  $< 5,1$  aktivitu střední a vysokou aktivitu pak  $DAS28 \geq 5,1$  (37).

### 3.6. HAQ

Posuzování funkčních schopností bylo prováděno pomocí validizované české verze Stanfordského dotazníku Health Assessment Questionnaire (HAQ) (79). Dotazník HAQ se skládá z 20 otázek týkajících se běžných denních činností, rozdělených do 8 kategorií. Denní činnost se hodnotí číslem 0–3. Činnost uskutečněná bez obtíží se hodnotí číslem 0, s určitými obtížemi číslem 1, se značnými obtížemi číslem 2, nejsem schopen číslem 3. Každá činnost vyžadující použití pomůcky anebo pomoc jiné osoby se hodnotí číslem 2 v korespondující otázce. Z každé kategorie (celkem 8) se vybere odpověď s nejvyšším ohodnocením a jejich součet se dělí číslem 8. Výsledné skóre (index disability) nabývá hodnot od 0 do 3.

### 3.7. EQ-5D

K hodnocení kvality života byla použita česká verze dotazníku EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire EQ-5D Version) (96). Dotazník hodnotí dva ukazatele kvality života – objektivní a subjektivní. Objektivní ukazatel zahrnuje pět aspektů kvality života – pohyblivost, sebeobsluhu, obvyklou činnost, bolest/obtíže, úzkost/depresi na třístupňové škále (0 – výrazné obtíže, 1 – určité potíže, 2 – bez potíží). Subjektivní ukazatel zahrnuje vizuální analogovou škálu, kde hodnota 100 představuje nejlepší zdravotní stav a hodnota 0 nejhorší stav. Respondent vyznačí svůj subjektivně vnímaný zdravotní stav na stupnici tzv. termometru.

### **3.8. WPAI:RA**

K hodnocení pracovní výkonnosti a omezení aktivity při revmatoidní artritidě byla použita česká verze dotazníku WPAI:RA (Work Productivity and Activity Impairment), verze z roku 2013 (97). Uvedenou dotazníkovou metodou bylo zjištěno, že značná část pacientů, celkem 68,2%, v době vyšetření nepracovala, k hodnocení vztahu pracovní aktivity s aktivitou choroby a funkčního postižení bude tedy potřeba další rozšíření sledované kohorty pacientů.

### **3.9. Statistické metody**

K hodnocení distribuce jednotlivých dat byl použit Shapiro-Wilkův test normality. Byly hodnoceny následující modalitty: průměr, standardní odchylka, medián, minimální a maximální hodnota. Rozdíly mezi jednotlivými hodnocenými skupinami byly hodnoceny Kruskal-Wallisovým testem. Významné výsledky byly znázorněny graficky krabicovými grafy. Vodorovná čára v krabici znázorňuje hodnotu mediánu, dolní hrana krabice hodnotu 1. kvartilu (25. percentilu), horní hrana hodnotu 3. kvartilu (75. percentilu). Anténky ukazují maximální a minimální naměřené hodnoty, pokud byly v souboru nalezeny odlehle a extrémní hodnoty jsou zakresleny kroužky a hvězdičkami. Pod grafy jsou uvedeny výsledky testů mnohonásobného porovnání pomocí Mann-Whitney U-testů s Bonferroniho korekcí. Korelace byly počítány pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Hodnoty  $p < 0,05$  byly považovány za statisticky významné. Ke zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics 23, Statistica verze 12.

V případě longitudinálního sledování pacientů v ATTRA registru byly výsledky zpracovány statistickým softwarem na analýzu dat StatSoft, Inc. (2011) STATISTICA verze 10. Popisné charakteristiky spojitých parametrů byly: průměr, standardní odchylka, medián, 95% interval spolehlivosti a rozpětí hodnot (min – max). Pro diskrétní parametry byly použity absolutní a relativní četnosti. Časový vývoj byl vzhledem k neparametrické závislosti dat hodnocen Friedmannovým ANOVA testem.



## 4. Výsledky

### 4.1. Hodnocení US7 skóre a jeho vztahu ke klinickému, protilátkovému a radiografickému profilu nemocných s revmatoidní artritidou. Sledování kvality života a jejího vztahu k vybraným klinickým parametrům. Vyhodnocení lipidového spektra a jeho vztahu k aktivitě choroby. Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA.

K hodnocení uvedených parametrů byla vyšetřena skupina celkem 98 pacientů s revmatoidní artritidou, jejíž popisná charakteristika je shrnuta v tabulce 4.

U 87,2% souboru bylo provedeno ultrasonografické vyšetření s hodnocením US7 skóre. Návratnost dotazníků byla 86,2%.

**Tabulka 4** Charakteristika sledované skupiny nemocných s revmatoidní artritidou.

Počet pacientů	98
Věk (roky)	53,8±13,4
Délka trvání choroby (roky)	17,5±8,9
Pacienti na biologické léčbě, n (%)	56 (57,1%)
Kouření, n (%)	27 (27,6%)
DAS28 ( $\bar{x} \pm SD$ )	3,73±1,49
HAQ ( $\bar{x} \pm SD$ )	1,27±0,88
Radiologické stadium	2,52±0,82
Revmatoidní faktor (IU/ml)	88,4±157,46
Anti-CCP protilátky (IU/ml)	666,97±883,4

#### **4.1.1. Vyhodnocení ultrazvukového skóre US7 ve skupině nemocných s revmatoidní artritidou a porovnání jeho vztahu k aktivitě a stadiu nemoci**

V průběhu sledování bylo u 89 pacientů (87,2% sledovaného souboru) provedeno ultrasonografické vyšetření s hodnocením US7 skóre. U pacientů v klinické remisi hodnocené pomocí DAS28 bylo skóre synovitydy hodnocené v šedé škále  $10,58 \pm 5,22$ , skóre synovitydy v barevném mapování  $1,04 \pm 1,49$ . Skóre tenosynovitydy v GS bylo v této skupině nemocných  $0,75 \pm 1,11$ , v PD  $0,50 \pm 1,22$ . Počet erozí byl  $2,29 \pm 2,22$ .

U pacientů s nízkou aktivitou choroby podle DAS28 bylo skóre synovitydy v GS  $14,25 \pm 7,36$ , v PD  $1,50 \pm 2,0$ . Skóre tenosynovitydy pak bylo  $1,25 \pm 1,04$  při zobrazení v GS a  $0,38 \pm 0,74$  v PD mapování. Počet erozí v této skupině byl  $4,25 \pm 3,85$ .

U pacientů se střední až vysokou aktivitou choroby bylo skóre synovitydy  $14,52 \pm 4,81$  v GS a  $2,73 \pm 2,87$  v PD zobrazení. Tenosynovityda v GS  $1,41 \pm 1,57$ , v barevném mapování  $0,51 \pm 0,82$ . Počet erozí v této skupině činil  $5,84 \pm 3,47$ .

Ve skupině pacientů s velmi vysokou aktivitou revmatoidní artritidy bylo skóre synovitydy v GS  $14,94 \pm 3,86$ , v barevném mapování  $6,78 \pm 5,52$ . Skóre tenosynovitydy v GS bylo v této skupině  $2,28 \pm 1,84$ , v barevném mapování  $1,11 \pm 2,27$ . Počet erozí byl  $4,11 \pm 3,14$ .

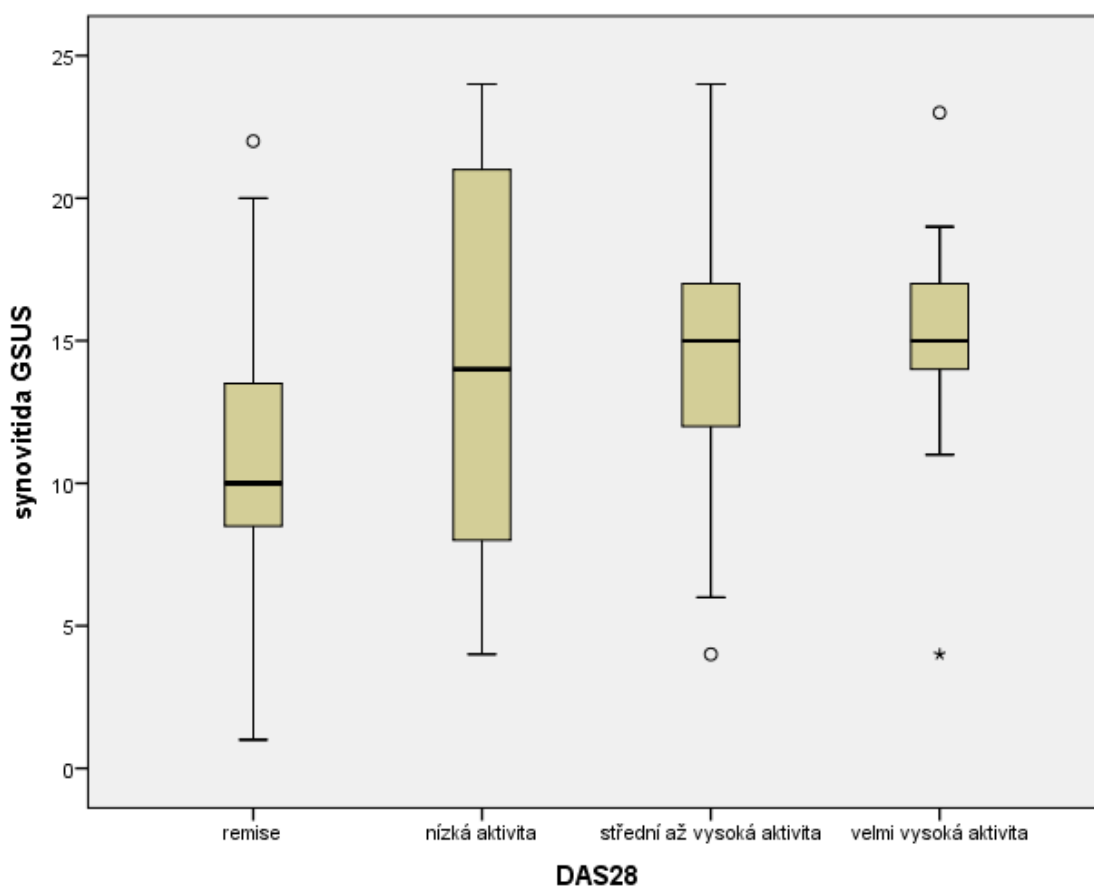
Vztah mezi klinickou aktivitou onemocnění hodnocenou pomocí DAS28 a ultrasonografickými parametry, stupněm postižení hodnoceným radiograficky a funkčním postižením nemocných ukazuje tabulka 5.

**Tabulka 5** Vztah mezi klinickou aktivitou choroby a vybranými měřenými parametry.

			HAQ	rtg	synovitida GSUS	synovitida PDUS	tenosynovitida GSUS	tenosynovitida PDUS	eroze
DAS28	remise (n = 25)	Median	0,63	2,00	10,00	0,50	0,50	0,00	2,00
		Minimum	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		Maximum	2,75	4,00	22,00	6,00	5,00	5,00	7,00
		Mean	0,82	2,24	10,58	1,04	0,75	0,50	2,29
		SD	0,78	0,66	5,22	1,49	1,11	1,22	2,22
	nízká aktivita (n = 10)	Median	0,38	2,00	14,00	1,00	1,00	0,00	3,50
		Minimum	0,00	1,00	4,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		Maximum	2,38	3,00	24,00	6,00	3,00	2,00	10,00
		Mean	0,88	2,30	14,25	1,50	1,25	0,38	4,25
		SD	0,87	0,67	7,36	2,00	1,04	0,74	3,85
	střední až vysoká aktivita (n = 41)	Median	1,71	3,00	15,00	2,00	1,00	0,00	5,00
		Minimum	0,00	1,00	4,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		Maximum	3,50	4,00	24,00	10,00	6,00	11,00	14,00
		Mean	1,60	2,78	14,62	2,73	1,41	0,51	5,84
		SD	0,77	0,94	4,81	2,87	1,57	1,82	3,47
	velmi vysoká aktivita (n = 18)	Median	1,00	2,00	15,00	6,00	2,50	0,00	3,50
		Minimum	0,38	2,00	4,00	0,00	0,00	0,00	0,00
		Maximum	3,25	4,00	23,00	23,00	6,00	8,00	10,00
		Mean	1,58	2,50	14,94	6,78	2,28	1,11	4,11
		SD	0,95	0,71	3,86	5,52	1,84	2,27	3,14
<b>p (Kruskal-Wallis test)</b>			<b>0,002</b>	0,065	<b>0,011</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,031</b>	0,743	<b>0,001</b>

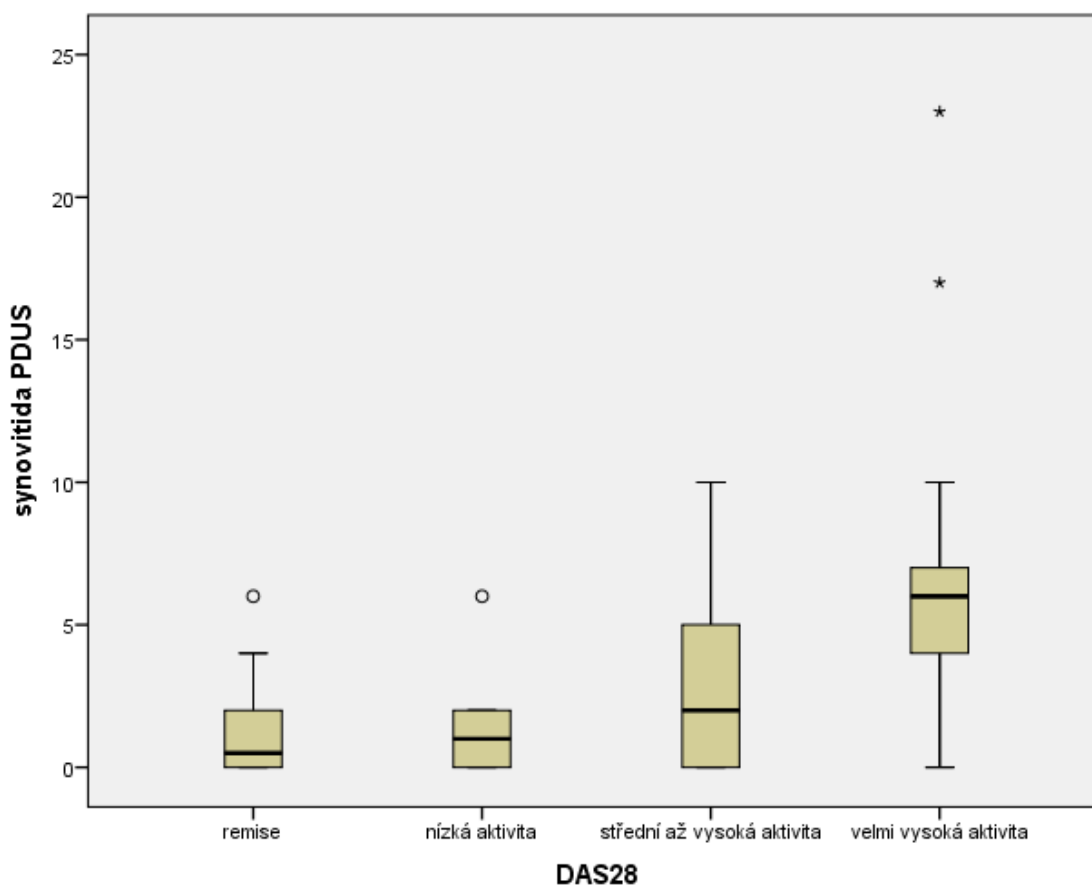
Kruskal-Wallisovým testem byly prokázány významné rozdíly mezi skupinami pacientů s různou aktivitou nemoci v HAQ ( $p = 0,002$ ), synovitidou v GSUS ( $p = 0,011$ ), synovitidou v PDUS ( $p < 0,0001$ ), tenosynovitidou v GSUS ( $p = 0,031$ ) a erozemi ( $p = 0,001$ ). Významné rozdíly jsou v tabulce zvýrazněny barevně.

Pacienti s dosaženou remisí měli významně nižší hodnoty synovitidy v GSUS ve srovnání s pacienty se střední až vysokou aktivitou nemoci ( $p = 0,022$ ) a ve srovnání s pacienty s velmi vysokou aktivitou nemoci ( $p = 0,009$ ). Mezi ostatními skupinami významné rozdíly prokázány nebyly (graf 1).



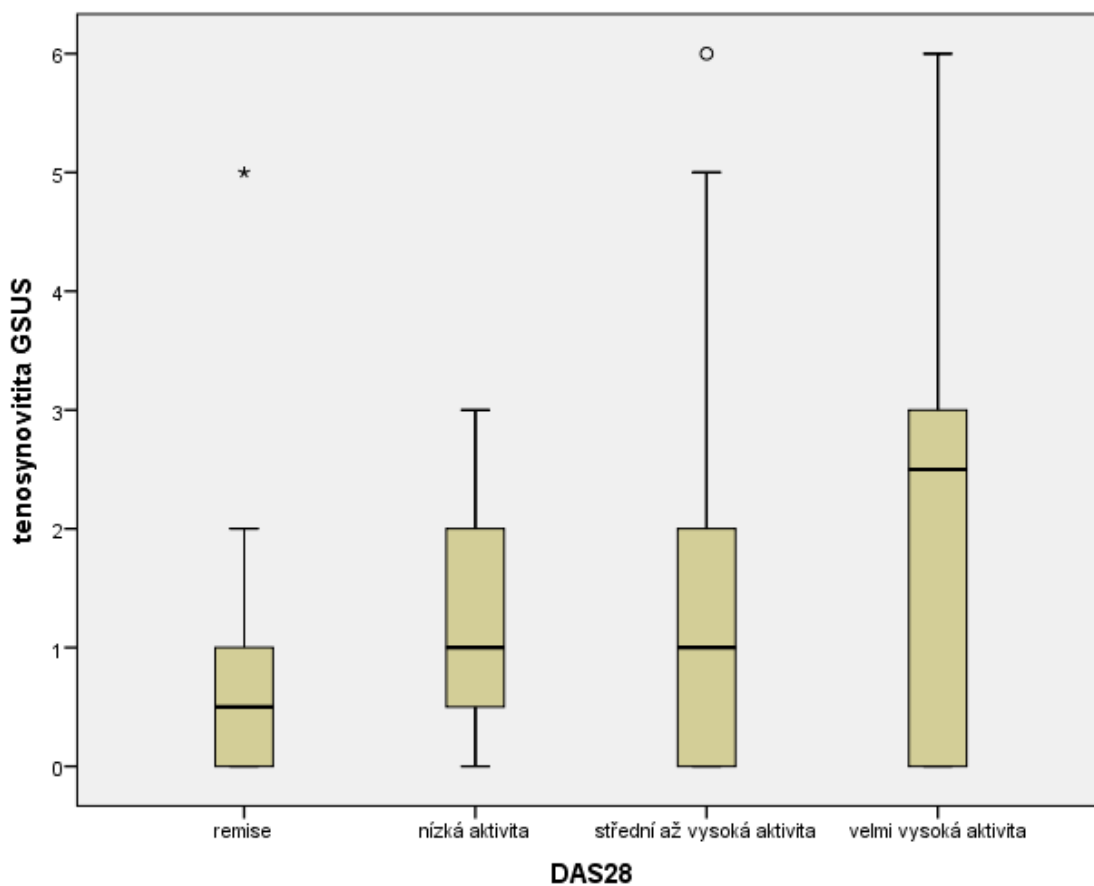
**Graf 1** Vztah aktivity onemocnění s ultrasonografickým průkazem synovitidy v GS škále.

Při hodnocení v barevném mapování mají pacienti s velmi vysokou aktivitou nemoci významně vyšší hodnoty synovitidy PDUS ve srovnání s pacienty s remisí ( $p < 0,0001$ ), s pacienty s nízkou aktivitou nemoci ( $p = 0,017$ ) a s pacienty se střední až vysokou aktivitou nemoci ( $p = 0,008$ ). Mezi ostatními skupinami významné rozdíly prokázány nebyly (graf 2).



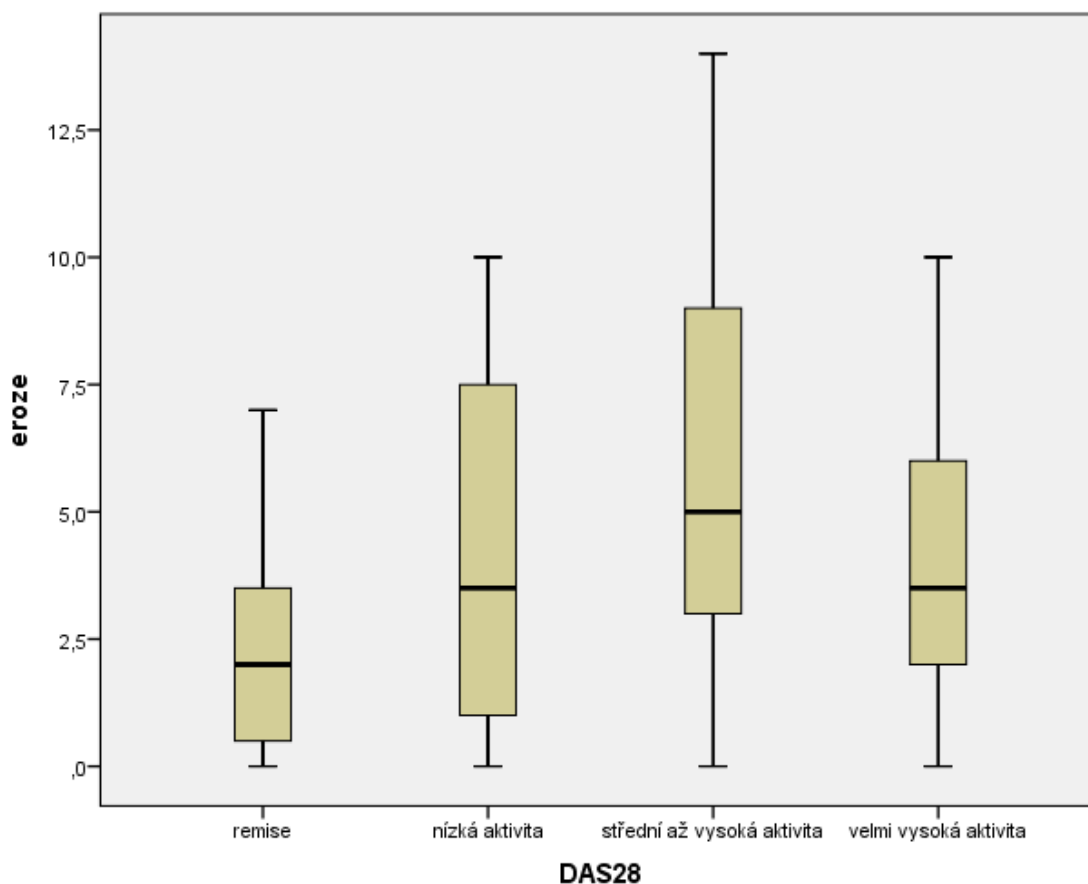
**Graf 2** Vztah klinické aktivity onemocnění a synovitidy hodnocené v PD.

Pacienti v remisi mají významně nižší hodnoty tenosynovitidy GSUS ve srovnání s pacienty s velmi vysokou aktivitou nemoci ( $p = 0,032$ ). Mezi ostatními skupinami významné rozdíly prokázány nebyly (graf 3). Rozdíl při hodnocení tenosynovitidy v PD nebyl ve vyšetřeném souboru statisticky významný.



**Graf 3** Vztah aktivity revmatoidní artritidy a tenosynovitidy v barevném mapování.

Pacienti v remisi mají rovněž významně nižší počet erozí ve srovnání s pacienty se střední až vysokou aktivitou nemoci ( $p = 0,0003$ ). Mezi ostatními vyšetřovacími skupinami významné rozdíly prokázány nebyly (graf 4).



**Graf 4** Vztah mezi aktivitou choroby a počtem erozí.

Při hodnocení vztahu jednotlivých modalit US7 skóre s radiografickým stupněm postižení byla prokázána statisticky významná souvislost mezi radiografickým stupněm postižení a skóre synovity v GS ( $r=0,563$ ,  $p < 0,0001$ ), dále pak se skóre synovity v PD ( $r = 0,382$ ,  $p = 0,0002$ ), se skóre tenosynovity v GS ( $r=0,225$ ,  $p=0,035$ ) a s počtem erozí ( $r=0,592$ ,  $p<0,0001$ ). Vztah mezi tenosynovitou v PD a radiografickým stupněm postižení nebyl statisticky významný.

Některé modalities US7 skóre taktéž statisticky významně koreluje s funkčním postižením hodnoceným pomocí HAQ skóre, jednalo se o synovitu v GS ( $r=0,411$ ,  $p=0,0002$ ), dále o synovitu v PD ( $r=0,383$ ,  $p = 0,0005$ ) a eroze ( $r=0,376$ ,  $p=0,001$ ). Při hodnocení vztahu tenosynovity k funkčním schopnostem pacientů nebyly prokázány statisticky významné rozdíly.

#### 4.1.2. Dotazníky kvality života u nemocných s revmatoidní artritidou a klinické korelace měřených parametrů

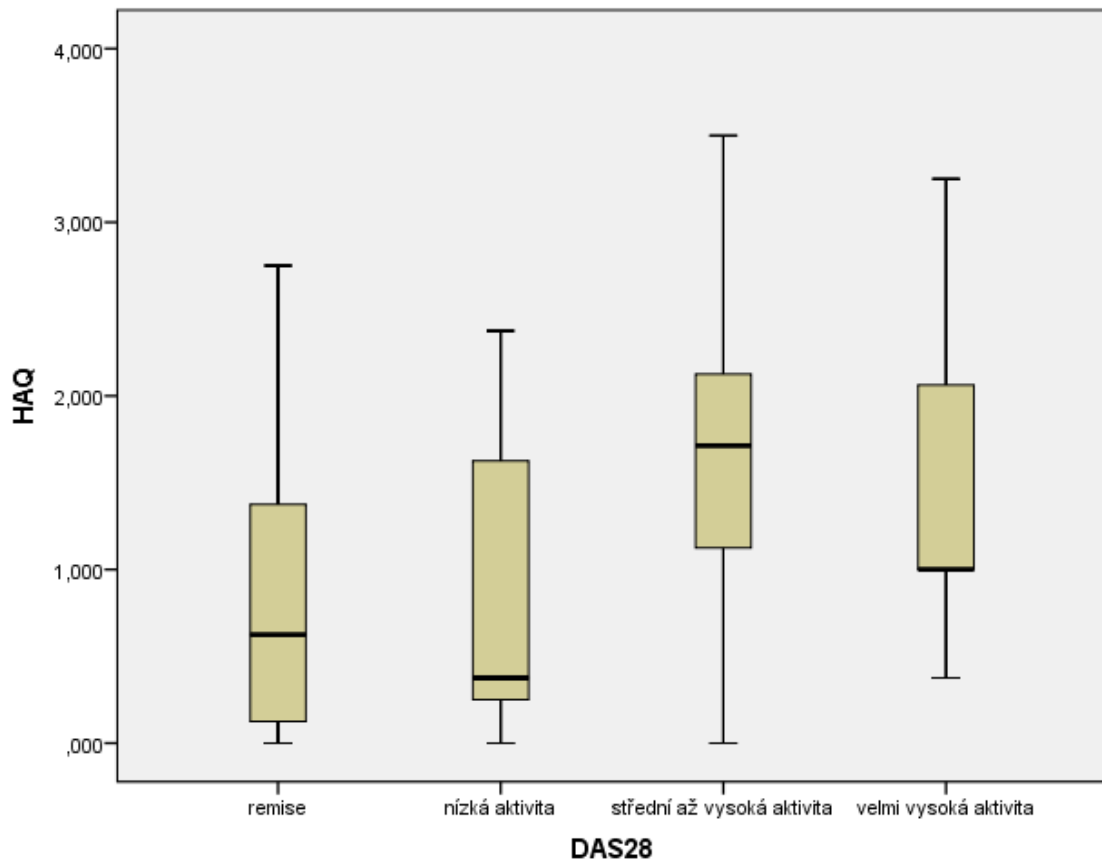
Sledovaná skupina pacientů byla požádána o vyplnění dotazníků kvality života (HAQ, EG-5D a WPAI:RA), jejichž návratnost činila 86,2% (celkem 88 dotazníků). Následně byly vyhodnoceny funkční schopnosti nemocných pomocí HAQ dotazníku, index disability ve sledované skupině nemocných s revmatoidní artritidou činil  $1,25 \pm 0,88$ . Celkem 68,2% procenta sledovaných pacientů v době vyšetření nepracovalo, proto již dále nebylo prováděno hodnocení vztahu aktivity choroby a dalších ukazatelů na pracovní aktivitu. V tabulce 6 je shrnut systém a výsledky hodnocení dotazníku EQ-5D.

**Tabulka 6** Hodnocení dotazníku EQ-5D.

Pohyblivost	2-Bez potíží	N=26 (29,5%)
	1-Určité potíže	N=61 (69,3%)
	0-Výrazné potíže	N=1 (1,1%)
Sebeobsluha	2-Bez potíží	N=39 (44,3%)
	1-Určité potíže	N=45 (51,1%)
	0-Výrazné potíže	N=4 (4,5%)
Běžné činnosti	2-Bez potíží	N=28 (29,5%)
	1-Určité potíže	N=58 (65,9%)
	0-Výrazné potíže	N=4 (4,5%)
Bolest	2-Bez potíží	N=11 (12,5%)
	1-Určité potíže	N=70 (79,5%)
	0-Výrazné potíže	N=7 (8%)
Úzkost	2-Bez potíží	N=50 (56,8%)
	1-Určité potíže	N=36 (40,9%)
	0-Výrazné potíže	N=2 (2,3%)
Subjektivně vnímaný stav (analogová škála)	61,7 $\pm$ 19,3	

Posouzení funkčního statusu nemocných v závislosti na aktivitě choroby prokázalo, že pacienti v klinické remisi mají významně nižší hodnoty HAQ ve srovnání s pacienty se střední až vysokou aktivitou nemoci ( $p = 0,003$ ). Mezi ostatními skupinami významné rozdíly prokázány nebyly, jak ukazuje graf 5.





**Graf 5** Vztah aktivity onemocnění a funkčního postižení nemocných.

Podstatnou částí práce bylo vyhodnocení pacienty reportovaných výstupů, zejména pak dotazníků EQ-5D a HAQ a jejich vztah k aktivitě onemocnění a k výsledkům ultrasonografického vyšetření.

Aktivita onemocnění měřená pomocí DAS28 statisticky významně koreluje s hodnocením pohyblivosti pacientů hodnocenou na třibodové škále dotazníku EQ-5D ( $r=-0,244$ ,  $p=0,025$ ), dále pak s mírou sebeobsluhy ( $r=-0,295$ ,  $p=0,006$ ) a zvládnutím běžných denní činností ( $r=-0,294$ ,  $p=0,007$ ). Nebyly prokázány statisticky významné korelace s pacientem udávanou mírou bolesti a úzkosti, hodnoty DAS 28 naopak významně korelovaly s globálním hodnocením nemoci ( $r=-0,355$ ,  $p=0,001$ ). Všechny modality EQ -5D dotazníku statisticky významně korelují s funkčními schopnostmi pacientů hodnocenými pomocí HAQ dotazníku (pohyblivost:  $r=-0,517$ , sebeobsluha:  $r=-0,552$ , zvládnutí běžných činností:  $r=-0,645$ , míra bolesti:  $r=-0,470$ , míra úzkosti:  $r=-0,439$ , globální hodnocení nemoci:  $r=-0,501$ , přičemž  $p<0,001$ ).

Skóre synovitidy hodnocené v šedé škále vykazuje významnou negativní korelaci s mírou pohyblivosti ( $r=-0,268$ ,  $p=0,017$ ), dále pak se sebeobsluhou nemocných ( $-0,349$ ,  $p= 0,002$ ) a se zvládáním běžných denních činností ( $r=-0,264$ ,  $p= 0,019$ ). Byla prokázána rovněž souvislost míry synovitidy s pacientovým globálním hodnocením nemoci ( $r=-0,243$ ,  $p= 0,031$ ). Při hodnocení skóre synovitidy v PD mapování byla prokázána souvislost se schopností sebeobsluhy nemocných ( $r=-0,254$ ,  $p= 0,024$ ) a s hodnocením bolesti ( $r=-0,241$ ,  $p= 0,032$ ), v ostatních částech EQ-5D dotazníku nebyly rozdíly statisticky významné. Skóre tenosynovitidy v šedé škále i v barevném mapování nevykazovalo statisticky významnou souvislost s patientskými výstupy. Při ultrasonografickém hodnocení erozí byla prokázána souvislost s mírou pohyblivosti ( $r=-0,245$ ,  $p= 0,029$ ) a s mírou sebeobsluhy ( $r=-0,344$ ,  $p=0,002$ ). Všechny podjednotky dotazníku EQ-5D statisticky významně korelují i s hodnocením radiografického stupně postižení. Výsledky jsou přehledně znázorněny v tabulce 7.

**Tabulka 7** Vztah jednotlivých modalit EQ-5D dotazníku s vybranými klinickými ukazateli a výsledky zobrazovacích vyšetření.

		EQ-5D pohyblivost	EQ-5D sebeobsluha	EQ-5D činnosti	EQ-5D bolest	EQ-5D úzkost	EQ-5D VAS
DAS28	Cor. Coef.	-0,244	-0,295	-0,294	-0,214	-0,067	-0,355
	Sig.	0,025	0,006	0,007	0,050	0,548	0,001
	N	84	84	84	84	84	84
HAQ	Cor. Coef.	-0,517	-0,552	-0,645	-0,470	-0,439	-0,501
	Sig.	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	N	88	88	88	88	88	88
rtg	Cor. Coef.	-0,355	-0,496	-0,335	-0,248	-0,135	-0,282
	Sig.	0,001	<0,0001	0,002	0,021	0,214	0,008
	N	86	86	86	86	86	86
synovitida GSUS	Cor. Coef.	-0,268	-0,349	-0,264	-0,179	0,006	-0,243
	Sig.	0,017	0,002	0,019	0,114	0,960	0,031
	N	79	79	79	79	79	79
synovitida PDUS	Cor. Coef.	-0,180	-0,254	-0,221	-0,241	-0,133	-0,174
	Sig.	0,112	0,024	0,050	0,032	0,241	0,124
	N	79	79	79	79	79	79
tenosynovitida GSUS	Cor. Coef.	-0,203	-0,155	-0,153	-0,174	-0,217	-0,069
	Sig.	0,073	0,172	0,179	0,125	0,055	0,545
	N	79	79	79	79	79	79
tenosynovitida PDUS	Cor. Coef.	0,036	-0,021	-0,094	-0,050	-0,109	0,031
	Sig.	0,752	0,854	0,411	0,664	0,337	0,789
	N	79	79	79	79	79	79
eroze	Cor. Coef.	-0,245	-0,344	-0,197	-0,147	-0,030	-0,220
	Sig.	0,029	0,002	0,081	0,197	0,796	0,052
	N	79	79	79	79	79	79

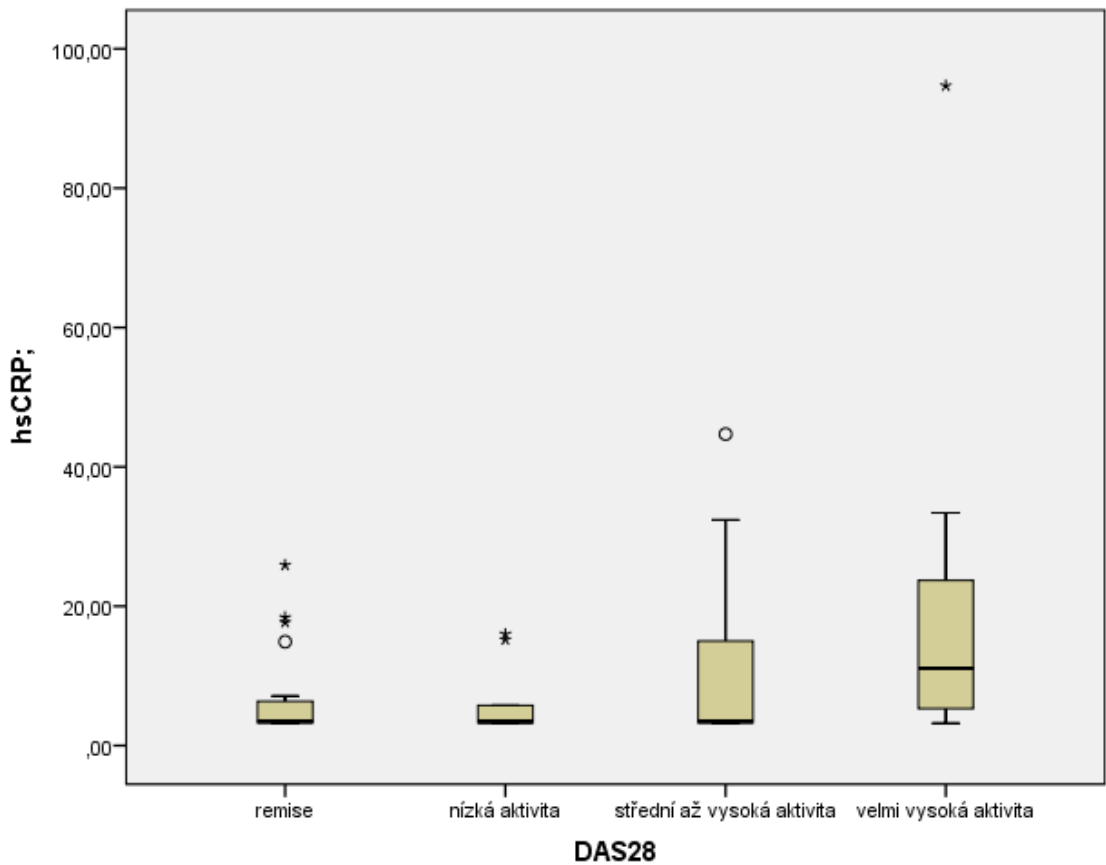
#### **4.1.3. Vyhodnocení profilu lipoproteinů u nemocných s RA a vztahu k aktivitě choroby**

Ve sledované skupině pacientů byla s cílem odhalit pacienty ve zvýšeném riziku rozvoje předčasné aterosklerózy a kardiovaskulárních komplikací celkem u 88 pacientů provedena laboratorní vyšetření ke zjištění lipidového profilu a u 85 pacientů i hladiny apolipoproteinu A1 (apoA1) a apolipoproteinu B (apoB) a hladiny hsCRP.

Hodnoty sérového cholesterolu byly ve sledované skupině  $5,21 \pm 0,98$  mmol/l, hladiny triglyceridů byly  $1,39 \pm 0,82$  mmol/l, HDL cholesterolu  $1,72 \pm 0,50$  mmol/l a LDL cholesterolu  $2,82 \pm 0,83$  mmol/l. Hladiny apoA1 byly u vyšetřených pacientů  $1,70 \pm 0,35$  g/l, hladiny apoB  $0,96 \pm 0,23$  g/l, hodnota hsCRP činila  $10,80 \pm 13,23$  mg/l. Dále pak byly hodnoceny korelace mezi hladinami sérových lipidů, apolipoproteinů a hsCRP s aktivitou choroby (tabulka 8), nebyla však zjištěna významnější závislost změn lipidového spektra na aktivitě onemocnění, byly prokázány významné rozdíly sérových hladin hsCRP mezi skupinami pacientů s různou aktivitou nemoci ( $p = 0,022$ ) (graf 6). Tato korelace je obdobná jako při hodnocení sérových hladin CRP, obnáší v tomto případě tedy spíše objektivní ukazatel aktivity choroby, který je běžnou součástí kompozitních indexů, než zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob. Rozdíly v lipidogramu nebyly u námi sledovaných skupin pacientů statisticky významné, pravděpodobně se jednalo o příliš malý soubor pacientů k hodnocení kardiovaskulárního rizika, navíc nebyli zvláště vyčleněni pacienti s již známou a léčenou diagnózou dyslipidemie ani nebyly sledovány rozdíly mezi skupinou pacientů léčených klasickými DMARDs a biologickou léčbou.

**Tabulka 8** Vztah mezi aktivitou choroby a lipidovým spektrem.

			tri	HDL	LDL	ApoA1	apoB	hsCRP
DAS28	remise (n = 25)	Median	1,09	1,42	3,01	1,56	0,92	3,45
		Minimum	0,56	0,58	1,35	0,93	0,55	3,19
		Maximum	3,58	2,72	4,65	2,46	1,35	25,90
		Mean	1,26	1,54	2,87	1,60	0,92	7,02
		SD	0,65	0,49	0,78	0,35	0,21	6,83
	nízká aktivita (n = 10)	Median	1,30	1,84	3,25	1,78	1,08	3,43
		Minimum	0,84	0,96	1,32	1,29	0,58	3,19
		Maximum	3,70	2,84	4,73	2,25	1,44	16,00
		Mean	1,76	1,83	3,24	1,77	1,07	6,22
		SD	0,97	0,51	1,01	0,31	0,26	5,04
	střední až vysoká aktivita (n = 41)	Median	1,10	1,71	2,52	1,72	0,94	3,45
		Minimum	0,52	0,81	1,10	1,19	0,47	3,19
		Maximum	3,95	3,11	4,79	2,78	1,42	44,70
		Mean	1,41	1,82	2,67	1,77	0,94	10,15
		SD	0,89	0,52	0,83	0,36	0,21	10,38
	velmi vysoká aktivita (n = 18)	Median	1,00	1,62	2,77	1,65	0,98	11,10
		Minimum	0,61	0,84	2,01	1,05	0,69	3,19
		Maximum	4,00	2,27	4,51	2,25	1,64	94,70
		Mean	1,33	1,63	2,93	1,61	1,00	19,52
		SD	0,78	0,45	0,71	0,36	0,24	22,95
<i>p</i> (Kruskal-Wallis test)			0,452	0,169	0,319	0,163	0,292	0,022



**Graf 6** Vztah aktivity choroby s hsCRP.

Pacienti s remisí mají významně nižší hodnoty hsCRP ve srovnání s pacienty s velmi vysokou aktivitou nemoci ( $p = 0,042$ ). Mezi ostatními skupinami významné rozdíly prokázány nebyly.

#### 4.1.4. Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA

Ke stanovení sérových hladin cytokinů podílejících se na zánětlivé reakci a tkáňovém poškození u revmatoidní artritidy bylo použito metody Quantibody®, která umožňuje simultánní měření hladin více analytů. Podle námi zadaných požadavků byla dodavatelem sestavena individuální assay, ve které byly měřeny sérové koncentrace celkem 13 cytokinů (DKK-1 a -3, MMP-1, -3,-9, IL-1alfa, IL-1beta, IL-1R1, IL1-R2, IL-1R4, IL-1R6, IL-6, IL-6R), které se podílejí na patogenezi revmatoidní artritidy. Jednalo se o pilotní projekt, při kterém byla vyšetřena séra celkem 17 pacientů s vysoce aktivní revmatoidní artritidou a 5 zdravých věkově odpovídajících kontrol. Při porovnání skupiny pacientů s RA se zdravými kontrolami byly u 5 cytokinů nalezeny statisticky významné rozdíly ( $p \leq 0,05$ ), a to u DKK-1 (pg/ml)  $1992 \pm 100463$  x  $1778 \pm 397,5$  (M $\pm$ SD), IL1 - R2 (pg/ml)  $628 \pm 37012$  x  $488 \pm 83,4$ , IL-1R4 (pg/ml)  $394 \pm 4257,9$  x  $340 \pm 146,2$ , MMP-1 (pg/ml)  $55794 \pm 787896$  x  $14362 \pm 6663$  a MMP-3 (pg/ml)  $83844 \pm 157328$  x  $45774 \pm 33901$ . Další korelační a regresní analýza pak prokázala korelaci sedimentace erytrocytů (FW) s IL-1alfa, IL-1 beta, IL-1R1, IL-1R2, IL-1R4, IL-1R6, MMP-1; korelaci sérových hladin revmatoidního faktoru (RF) s IL-1alfa, IL-1beta, IL-1R1, IL-1R4, IL-1R6, MMP-1, MMP-3, MMP-9. Dále byla prokázána korelace sérových hladin anti-CCP protilátek s hladinami DKK-3, IL-1alfa, IL-1beta, IL-1R1, IL-1R2, IL-1R4, IL-1R6, MMP-1 a MMP-3. Při hodnocení lipidogramu korelovaly sérové koncentrace HDL s hladinami DKK-3, IL-1alfa, IL-1beta, IL-1R1, IL-1R2, IL-1R4, IL-1R6, MMP-1 a MMP-3; sérové koncentrace LDL s IL-1alfa, IL-1R2, IL-1R4, MMP-3, MMP-9 a hladiny apolipoproteinu B se sérovou koncentrací IL-6R,  $p \leq 0.05$ . Nebyly však nalezeny žádné korelace se sérovými hladinami CRP, hsCRP, HAQ, radiografickým stupněm postižení a s ultrasonografickými parametry aktivní synovitidy. Jednalo se však o malou pilotní studii, vhodnost a účelnost dalšího využití výše uvedené metody je nutno ověřit na větším vzorku nemocných, rovněž tak bude vhodná úvaha o změně spektra vyšetřovaných cytokinů tak, aby jejich koncentrace byly řádově srovnatelné.

## **4.2. Metaloproteináza MMP-3 v skupině nemocných s RA a její vztah k profilu choroby a její aktivitě**

V rámci tohoto sledování bylo po podpisu informovaného souhlasu vyšetřeno celkem 92 pacientů s revmatoidní artritidou (průměrný věk  $54,04 \pm 12,22$  let; délka trvání choroby  $15,66 \pm 9,04$  roku; 60 žen a 32 mužů; průměrné DAS 28 skóre  $3,74 \pm 1,47$ ), 24 pacientů s osteoartrózou (OA) (průměrný věk  $50,12 \pm 15,95$  let; délka trvání choroby  $6,25 \pm 3,43$  let; 17 žen a 7 mužů) a 26 zdravých kontrol (průměrný věk  $48,28 \pm 13,38$  let; 13 žen a 13 mužů). Pacienti s revmatoidní artritidou splňovali klasifikační kritéria EULAR/ACR pro revmatoidní artritidu (30), pacienti s osteoartrózou splňovali ACR klasifikační kritéria pro OA rukou (98). 26 pacientů s revmatoidní artritidou (28,2%) bylo léčeno biologickou terapií; většina RA pacientů (84 pacientů, 91,3%) byla léčena syntetickými chorobu modifikujícími léky. Demografická data vyšetřeného souboru, výsledky vyšetření sérových hladin MMP-3 v jednotlivých skupinách, aktivita choroby a laboratorní a radiologický profil pacientů s revmatoidní artritidou jsou shrnuty v tabulce 9.

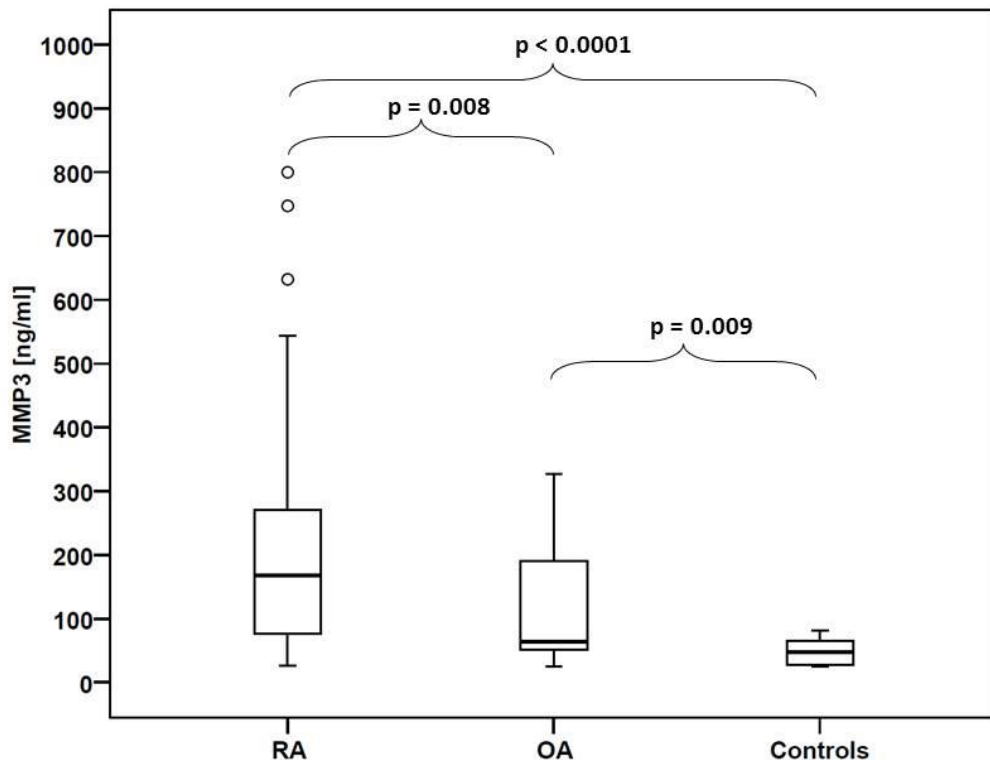


**Tabulka 9** Demografická data, klinický a laboratorní profil vyšetřených podskupin pacientů (RA, OA, kontrolní skupina).

	<b>RA</b>	<b>OA</b>	<b>Zdravé kontroly</b>
<b>N</b>	92	24	26
<b>Věk (roky)</b>	54.04 ± 12.22	50.12 ± 15.95	48.28 ± 13.38
<b>F/M ratio</b>	60/32	17/7	13/13
<b>Délka trvání nemoci</b>	15.66 ± 9,04	6.25 ± 3,43	NA
<b>MMP-3 (ng/ml)</b>			
x±SD	199.1 ± 160	113.9 ± 96.9	48.3 ± 19.2
M	168	64	47.5
min-max	26-800	25-367	25-81
<b>DAS 28</b>			
x±SD	3.74 ± 1.47		
M	3.6	NA	NA
min – max	1.1 -6.84		
<b>CRP (mg/ml)</b>			
x±SD	12.2 ± 16.2		
M	4.5	ND	ND
min – max	0.3 -89.9		
<b>FW (mm/h)</b>			
x±SD	18.9±15.5		
M	13.9	ND	ND
min – max	1-62		
<b>RF (IU/ml)</b>			
x±SD	179.8 ± 242.7		
M	50.7	NA	NA
min – max	10.1 –724		
<b>Anti-CCP (IU/ml)</b>			
x±SD	1479.3 ± 1288.6		
M	1420	NA	NA
min – max	25 – 3200		
<b>Radiografické stadium choroby</b>			
x±SD	2.3 ±0.9		
M	2	NA	NA
min – max	1-4		

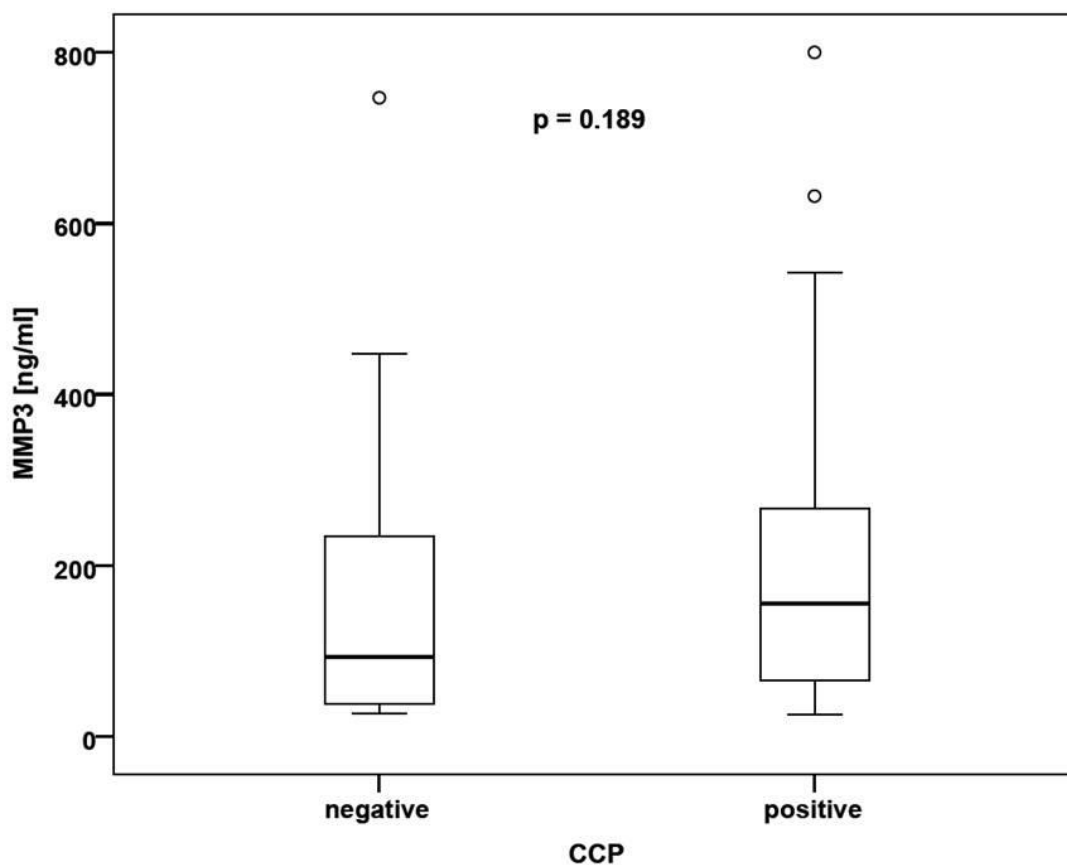
(x - průměr, SD – směrodatná odchylka, M – medián, min – minimum, max – maximum, NA-not applicable (neaplikovatelné), ND- not done (neprováděno).

Rozdíly v sérových koncentracích MMP-3 byly statisticky významné mezi pacienty s RA a zdravými kontrolami ( $p < 0,0001$ ), mezi RA a OA skupinou ( $p = 0,008$ ) i mezi OA pacienty a zdravými kontrolami ( $p = 0,009$ ). Rozložení hladin MMP-3 v jednotlivých vyšetřovaných skupinách a dosažený stupeň statistické významnosti ukazuje graf 7.



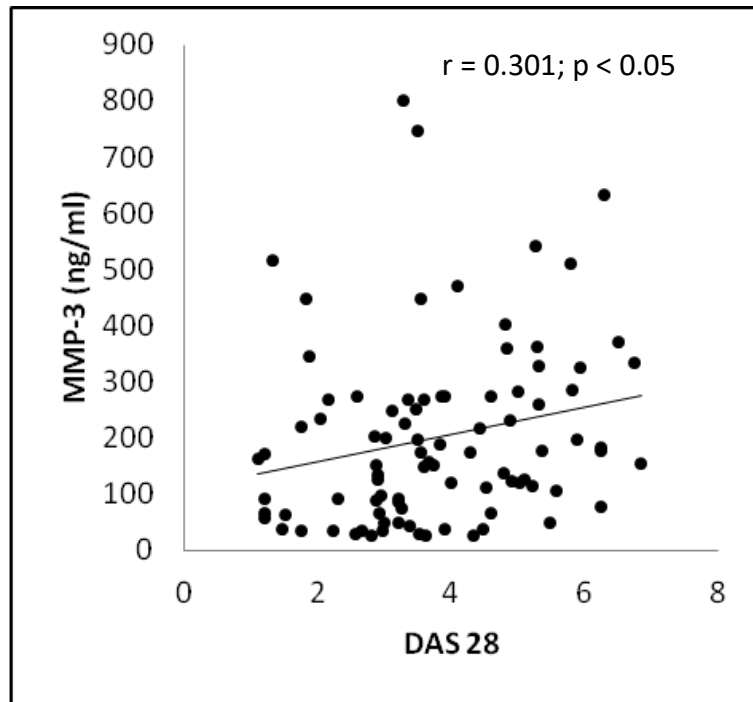
**Graf 7** Hladiny MMP-3 u vyšetřovaného souboru (RA, OA, zdravé kontroly).

Hodnota MMP-3 u anti-CCP pozitivních pacientů byla  $161,4 \pm 159,9$  ng/ml, u anti-CCP negativních pacientů  $189,0 \pm 151,4$  ng/ml, rozdíl nebyl statisticky významný ( $p = 0,189$ ). Výsledky měření jsou graficky znázorněny v grafu 8.

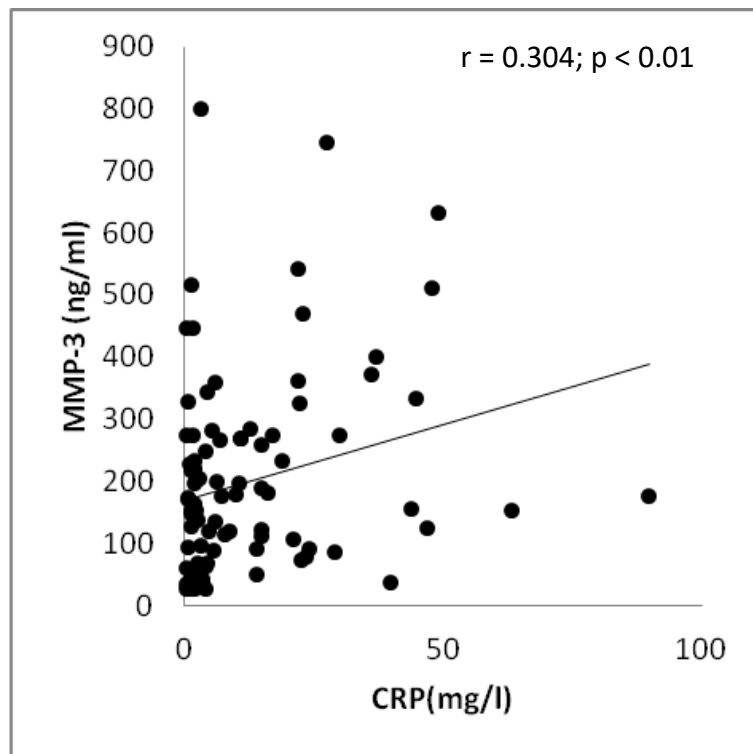


**Graf 8** Distribuce sérových hladin MMP-3 v jednotlivých podskupinách pacientů s revmatoidní artritidou.

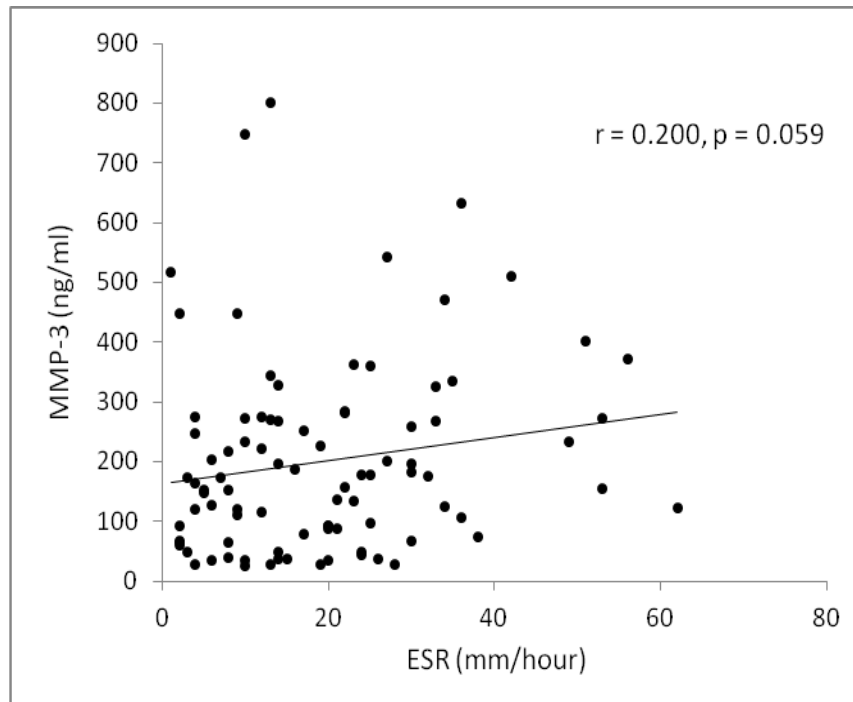
Spearmanovou korelační analýzou byla u pacientů s revmatoidní artritidou prokázána korelace mezi hladinami MMP-3 a aktivitou onemocnění vyjádřenou pomocí DAS28 ( $r = 0,301$ ,  $p < 0,05$ ; graf 9), CRP ( $r = 0,304$ ,  $p < 0,01$ ; graf 10), FW ( $r = 0,200$ ,  $p = 0,059$ , graf 11), anti-CCP protilátkami ( $r = 0,241$ ,  $p < 0,05$ , graf 12), a radiografickým stupněm postižení ( $r = 0,197$ ,  $p = 0,063$ , graf 13).



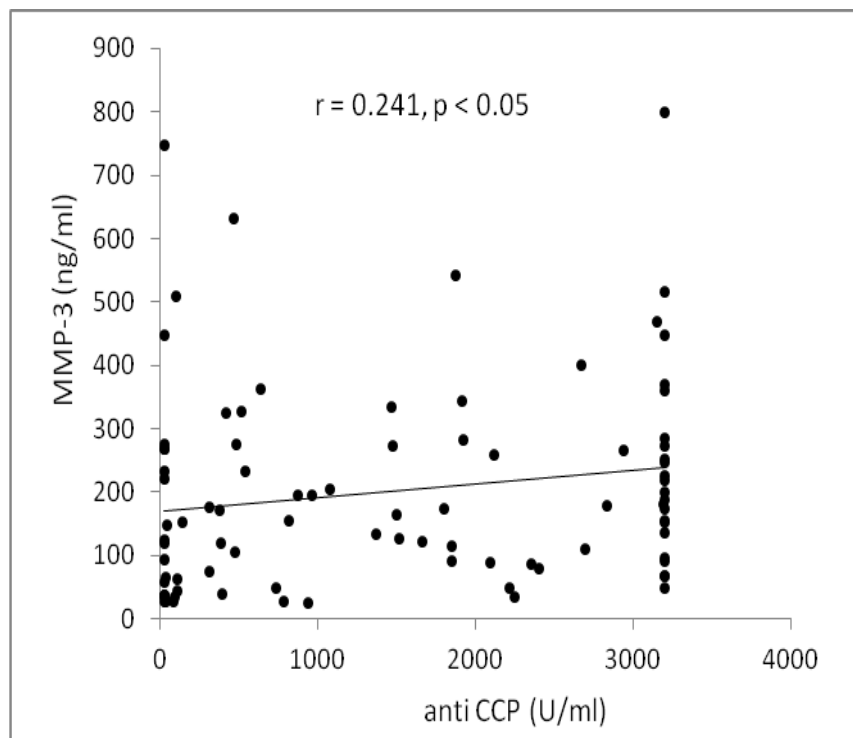
**Graf 9** Korelace mezi sérovými hladinami MMP-3 a aktivitou choroby vyjádřenou pomocí DAS28.



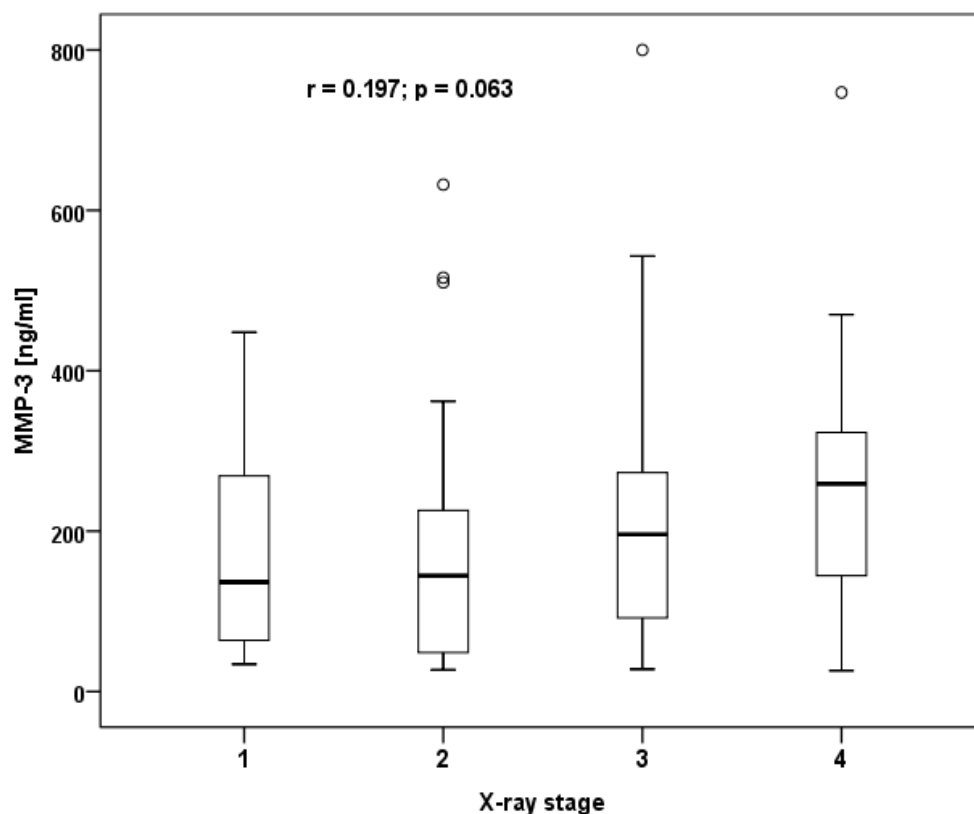
**Graf 10** Korelace mezi sérovými hladinami MMP-3 a CRP u pacientů s revmatoidní artritidou.



**Graf 11** Korelace mezi sérovými hladinami MMP3 a sedimentací erytrocytů u pacientů s revmatoidní artritidou.



**Graf 12** Korelace mezi sérovými hladinami MMP3 a hladinami anti-CCP protilátek u pacientů s revmatoidní artritidou.



**Graf 13** Korelace sérových hladin MMP-3 a stupně radiografického postižení.

### 4.3. Komorbidity u pacientů s revmatoidní artritidou.

Při sledování komorbidit u pacientů s revmatoidní artritidou byla vyhodnocena data celkem 78 pacientů s revmatoidní artritidou, z čehož bylo 15 mužů a 63 žen. Průměrný věk byl ve vyšetřované skupině  $54,8 \pm 11,7$  roku, délka trvání choroby  $15,2 \pm 11,4$  roku. Podle dostupné literatury mají vyšší riziko rozvoje komorbidit seropozitivní pacienti, průměrné sérové hladiny revmatoidního faktoru byly ve sledovaném souboru  $123,6 \pm 172,1$  IU/ml, průměrné hladiny anti-CCP protilátek  $921,2 \pm 1117,9$  IU/ml. Pozitivita RF byla přítomna u 53 pacientů (67,9%), anti-CCP protilátky byly pozitivní u 59 pacientů (76,5%), společná pozitivita RF a anti-CCP protilátek byla přítomna celkem u 46 (59%) pacientů. Ve sledované skupině bylo 61 (78,2%) nekuřáků, 7 (9%) pacientů mělo kouření v předchozí anamnéze, aktivních kuřáků bylo celkem 10 (12,8%). Značná část (57 pacientů, 73,1%) užívala glukokortikoidy v denní dávce  $5,26 \pm 2,25$  mg ekvivalentu prednisonu, přičemž délka užívání byla  $109,0 \pm 112,4$  měsíců. Methotrexát užívá celkem 65 pacientů (83,3%), leflunomid 9 (11,5%) pacientů, hydroxychlorochinem je léčeno 5 (6,4%) pacientů a sulfasalazinem 3 (3,8%) pacienti.

Biologickou léčbou je v daném souboru léčeno 33 (42,3%) pacientů, celkem 49 (62,8%) pacientů z vyšetřovaného souboru pravidelně užívá nesteroidní antiflogistika, 22 (28,2%) je léčeno pro hypertenzi. Porucha lipidového spektra byla prokázána celkem u 28 (35,9%) pacientů, z nichž je 11 (14,1% vyšetřovaného souboru) v léčbě statinem.

V rámci sledování dané skupiny jsme se zaměřili na výskyt hyperkomorbidit. Kardiovaskulární komplikace se vyskytly celkem ve 4 případech (5,1%), přičemž v 1 (1,3%) případě se jednalo o infarkt myokardu a v 1 (1,3%) o cévní mozkovou příhodu. V rámci rizika malignit u pacientů s revmatoidní artritidou se hovoří zejména o zvýšeném riziku lymfomů, v námi vyšetřeném souboru se lymfom vyskytl jedenkrát (1,3%); karcinom plic, jako další hyperkomorbiditu, jsme ve sledovaném souboru nezaznamenali. Ostatních malignit se vyskytlo celkem 5 (6,4%), ve dvou případech se jednalo o karcinom rekta, v jednom případě se pak vyskytl karcinom prsu, štítné žlázy a pankreatu. Dva pacienti jsou v současné době sledováni pro monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS).

Vředovou chorobou gastroduodena mělo v průběhu onemocnění revmatoidní artritidou diagnostikováno celkem 15 (19,2%) pacientů. Závažné infekce se vyskytly u 8 (10,3% pacientů), přičemž jsme zaznamenali 2 případy latentní TBC infekce (z toho 1x v případě léčby biologikem), jedenkrát se u pacienta vyskytla kostní tuberkulóza, v jednom případě se jednalo o infekci virem hepatitidy B.

Další závažnou komorbiditou v populaci pacientů s revmatoidní artritidou je výskyt osteoporózy. Tato byla diagnostikována celkem u 48,7% sledovaného souboru (celkem 38 pacientů), přičemž osteoporotickou zlomeninu utrpělo 11 z nich (14,1% souboru). Pacienti s revmatoidní artritidou také častěji trpí depresemi, v našem souboru se jedná celkem o 11 (14,1%) pacientů, kteří užívají pravidelně antidepresiva.

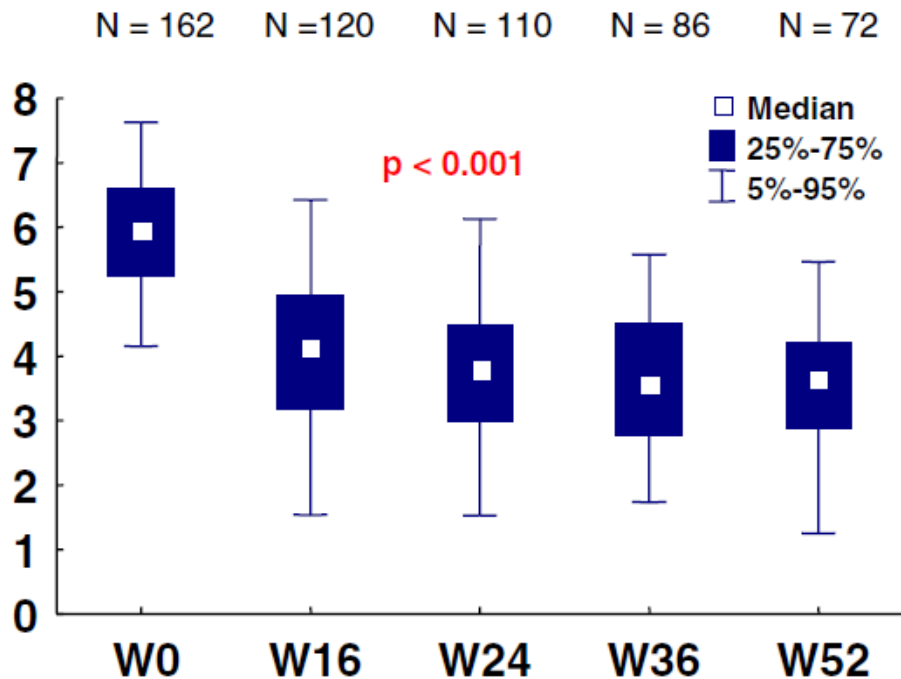
#### 4.4. Účinnost léčby abataceptem

K posouzení efektu abataceptu u pacientů s revmatoidní artritidou byla vyhodnocena data z ATTRA registru. Jedná se o dlouhodobou, otevřenou, observační studii, zahrnující data pacientů léčených abataceptem od roku 2008. Celkem byla sledována skupina 162 pacientů s revmatoidní artritidou o průměrném věku  $51 \pm 12,2$  (medián 53,1, 19-74 let). Průměrná délka trvání choroby byla  $14 \pm 9,1$  roků, (medián 11,3 roku, 0-41 let). 80,2% sledovaných pacientů tvořily ženy (130 žen). Průměrná délka sledování v ATTRA registru byla 5,1 roku. Celkem 141 pacientů (90,7%) ze sledované skupiny užívalo kdykoliv v průběhu léčby revmatoidní artritidy methotrexát. V průběhu samotné observační studie souběžně s léčbou abataceptem užívalo celkem 101 pacientů (62,3%) methotrexát v průměrné dávce 14,5 mg týdně, leflunomidem bylo léčeno 38 pacientů (23,5%), sulfasalazinem 14 pacientů (8,6%), hydroxychlorochinem 7 pacientů (4,3%), cyklosporinem A bylo léčeno 7 pacientů (4,3%) a azathioprinem 2 pacientů (1,2%). Kombinace methotrexátu s leflunomidem byla podávána celkem 10 pacientům (6,2%), kombinaci jiných dvou DMARDs užívalo 12 (7,4%) pacientů, kombinaci 3 DMARDs mělo 8 (4,9%) pacientů. Terapie glukokortikoidy byla ve sledované skupině častá, dávku  $> 7,5$  mg prednisonu denně užívalo celkem 58 pacientů (35,8%), dalších 69 pacientů (42,6%) bylo léčeno dávkou  $\leq 7,5$  mg prednisonu denně. V průběhu sledování byla terapie glukokortikoidy ukončena celkem u 35 pacientů (21,6%). Jako objektivní ukazatel hodnocení účinnosti léčby bylo hodnoceno DAS28 skóre, dále byla sledováno subjektivní hodnocení účinnosti lékařem i pacientem na vizuální analogové škále. Kvalita života byla sledována za pomoci dotazníkových metod – byly hodnoceny dotazníky EuroQuol a SF36, ke stanovení funkčního postižení byl použit HAQ dotazník. V rámci observační studie byla sledována i perzistence pacientů na léčbě, důvody pro předčasné ukončení léčby a i předchozí biologická terapie podávaná před nasazením abataceptu (99).

Ze sledovaného souboru 38 pacientů zahájilo léčbu v r. 2008, 53 pacientů v roce 2009, 54 pacientů v roce 2010, 17 pacientů bylo zařazeno do sledování v roce 2011.

V týdnu 0 (W0) byla aktivita onemocnění hodnocená pomocí DAS28  $5,9 \pm 1,1$ , v týdnu 16 (W16)  $4,1 \pm 1,4$ , v týdnu 24 (W24) bylo DAS28  $3,8 \pm 1,2$ , ve 36. týdnu sledování  $3,6 \pm 1,3$  a v týdnu 52 (W52) byla hodnota DAS28  $3,5 \pm 1,2$  (graf 14).

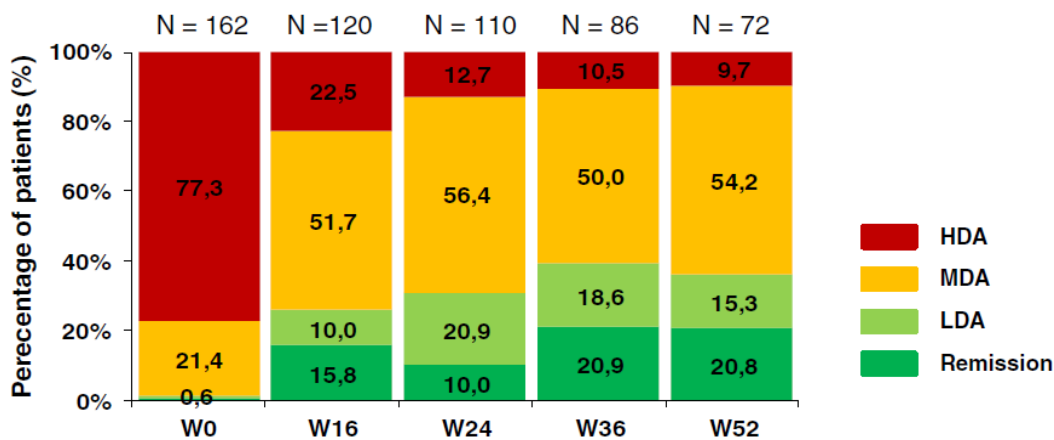




**Graf 14** Změny DAS28 v průběhu léčby abataceptem.

Pokles DAS28 mezi týdny W0 a W16 byl statisticky významný ( $p < 0,001$ ). Graf je převzat v původní verzi z příložené publikace (99).

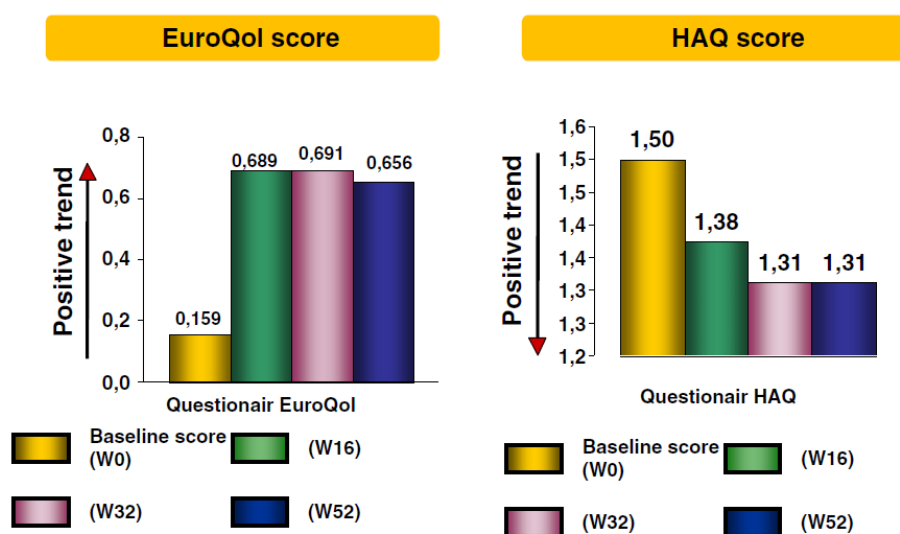
Remise onemocnění hodnocené pomocí DAS28 dosáhlo v týdnu 0 celkem 0,6% sledovaných pacientů, v týdnu 16 bylo v remisi celkem 15,8% pacientů, v týdnu 24 pak 10% pacientů. 20,9% pacientů dosáhlo remise onemocnění v týdnu 36, a 20,8% pacientů v týdnu 52 (graf 15).



**Graf 15** Aktivita revmatoidní artritidy hodnocená pomocí DAS28 v jednotlivých kontrolních týdnech.

Remise = DAS28 <2,6, nízká aktivita (LDA – low disease activity) = DAS28 2,6-3,2, střední aktivita (MDA – moderate disease activity) = DAS28 > 3,2-5,1, vysoká aktivita (HDA – high disease activity) = DAS28 > 5,1. Graf převzat v původní verzi z příložené publikace (99).

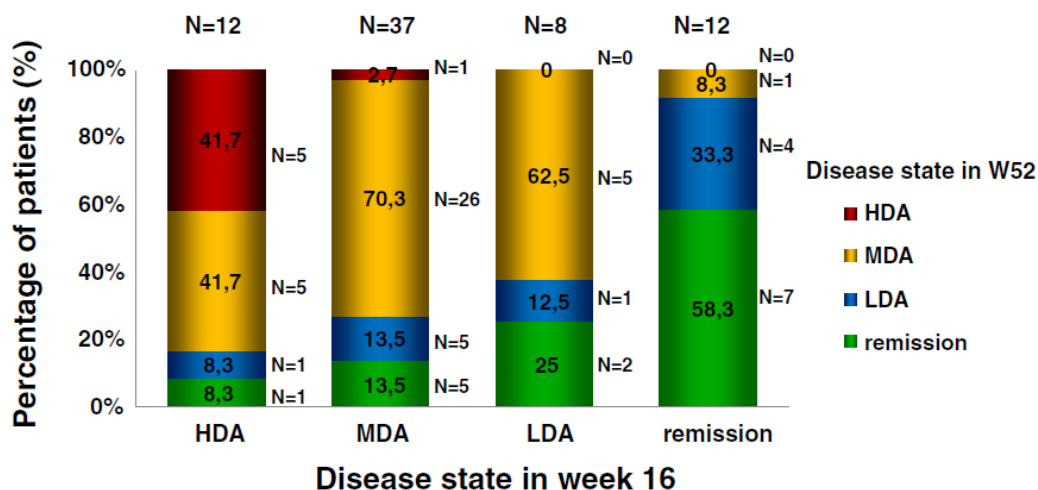
V průběhu sledování došlo ke zlepšení kvality života, pozitivní trend v EuroQol skóre a pokles HAQ skóre mezi týdnem 0 a týdnem 16 byl statisticky významný ( $p < 0,001$ ) a pokračoval až do týdne 52, stejně tak jako pozitivní změny SF36 indexu (graf 16).



**Graf 16** Změny kvality života v průběhu léčby abataceptem.

Změny v EuroQuol a HAQ mezi týdny W0 a W16 byly statisticky významné ( $p < 0,001$ ). Graf převzat v původní verzi z příložené publikace (99).

Dále byl v průběhu studie u celkem 69 pacientů ( 42,6% pacientů zahrnutých do sledování), u kterých byla známa data z obou týdnů, hodnocen prediktivní vliv aktivity choroby hodnocené pomocí DAS28 dosaženého v týdnu 16 na DAS28 v týdnu 52. Celkem 58,3% pacientů, kteří dosáhli v týdnu 16 remise onemocnění (DAS28 < 2,6), dosáhlo remise i v týdnu 52. Pacienti, kteří měli v týdnu 16 vysokou aktivitu choroby (DAS28 > 5,1), měli ve 41,7% případů vysokou aktivitu onemocnění i v týdnu 52 (graf 17). Změna v aktivitě onemocnění mezi 16. a 52. týdnem sledování nastala u 45 pacientů s daty známými z obou týdnů (celkem 31% zařazených pacientů). Při srovnání aktivity v týdnu 52 s týdnem 16 byla pozitivní změna zaznamenána u 9 pacientů (20%), 24 pacientů (53,3%) zůstalo bez změny a u 12 pacientů (26,7%) se stav choroby zhoršil.



**Graf 17** Aktivita onemocnění v týdnu 16 predikuje výsledek léčby v týdnu 52.

Graf převzat v původní verzi z příložené publikace (99).

Nejčastější příčinou vysazení léčby abataceptem byla nedostatečná léčebná odpověď celkem u 25 pacientů (44,6%) následovaná nežádoucími účinky léku (11 pacientů – 19,6%). Roční perzistence na léčbě bylo dosaženo u 82% pacientů. Bezpečnost léčby abataceptem byla dobrá, celkově se vyskytlo 50 nezávažných nežádoucích příhod celkem u 36 pacientů (22% pacientů v registru), a 11 závažných nežádoucích příhod celkem u 10 pacientů (6%), z čehož 2 vedly k úmrtí pacienta. Nejčastější nežádoucí příhodou byly infekce (31) a kožní problémy (5). V průběhu sledování byla hlášena pouze 1 nezávažná alergická reakce. Ze závažných nežádoucích příhod se vyskytla 2x pleuropneumonie, 2 závažné kardiovaskulární příhody, z nichž jedna vedla k úmrtí pacienta (infarkt myokardu), 4x byly zaznamenány neurologické komplikace (z toho celkem 3 cerebrovaskulární příhody, z nichž jedna způsobila úmrtí), dvě nádorová onemocnění a dále pak gastrointestinální příhody. Nebyla zaznamenána infekce hepatitidou B a C, celkem 4x byla hlášena „latentní TBC infekce“ diagnostikovaná na podkladě positivity Quantiferonového testu.

## 5. Diskuze

### **5.1. Hodnocení US7 skóre a jeho vztahu ke klinickému, protilátkovému a radiografickému profilu nemocných s revmatoidní artritidou. Sledování kvality života a jejího vztahu k vybraným klinickým parametrům. Vyhodnocení lipidového spektra a jeho vztahu k aktivitě choroby. Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA.**

#### **5.1.1. Hodnocení US7 skóre a jeho vztahu ke klinickému, protilátkovému a radiografickému profilu nemocných s revmatoidní artritidou**

Ultrasonografické vyšetření se v posledních letech stává užitečným nástrojem v ruce revmatologa. V případě revmatoidní artritidy může napomoci v diagnostice, sledování pacientů, hodnocení léčebné odpovědi i k predikci rizika progresu onemocnění (53,54). Je senzitivnější k detekci časných změn než klasická radiografie (55), lze jej v případě potřeby kdykoliv opakovat a je pro pacienta nezatěžující. Ultrasonografické vyšetření dovoluje na rozdíl od klasické radiografie precizně vyšetřit i měkké tkáně, jako šlachy nebo enteze, a vhodně zobrazit zmnoženou synovii. Umožňuje tak výrazné zpřesnění a urychlení diagnostiky revmatoidní artritidy především v jejich časných stádiích, kdy klinické hodnocení bývá často ještě negativní nebo nespecifické, a zachytit tak onemocnění co nejdříve. Benefit tohoto vyšetření spočívá nejen ve včasném určení diagnózy, ale má také významný přínos při hodnocení aktivity kdykoliv v průběhu choroby. Mnoho prací z posledních let dokazuje, že ultrasonografie je v monitoraci aktivity senzitivnější, nežli v současnosti nejčastěji využívané klinické kompozitní indexy (index DAS, DAS28, SDAI, CDAI). Ultrasonografické vyšetření v GS i v PD obraze je podstatně senzitivnější k detekci synovity u revmatoidní artritidy než běžně hodnocené klinické známky synovity (100). Jeho senzitivita a specificita je vysoká i ve srovnání s vyšetřením CT nebo magnetickou rezonancí (56).

K hodnocení aktivity revmatoidní artritidy byla vytvořena celá řada vyšetřovacích schémat, která hodnotí různý počet kloubů, liší se typem posuzované patologie i skórováním patologických nálezů. Pro potřeby naší práce jsme zvolili

ultrasonografické vyšetření pomocí US7 skóre (57), které semikvantitativně hodnotí přítomnost synovitidy a tenosynovitidy v GS a PD škále a počet erozí na celkem 7 kloubech (zápěstí, MCP II, III, PIP II, III, MTP II a V), které bývají revmatoidní artritidou velmi často postižené, a to na klinicky více postižené straně těla. Pokud není klinicky významný stranový rozdíl, pak je vyšetřována dominantní končetina (pravák/levák). Již v jedné z prvních studií využívajících toto ultrasonografické skóre se celkem u 120 pacientů (91% RA, 9% PsA) hodnotila synovitida a tenosynovitida semikvantitativně (0-3) pomocí GS a PD a eroze binárně (0-nepřítomné, 1-přítomné). Pacienti dostávali DMARDs (41%), DMARDs a anti-TNF- $\alpha$  léčbu (41 %) a anti-TNF $\alpha$  léčbu v monoterapii (18 %). GS skóre a skóre získané pomocí PD signifikantně korelovalo s DAS28 jak na začátku podávání medikace (začátku studie), tak současně po 6 měsících (57).

Vybrané klouby v skórovacím systému US7 vhodně odrážejí zánětlivou aktivitu nejen na úrovni jednotlivých kloubů, ale i globálně na úrovni organismu pacienta. Skóre je vhodnou metodou vyšetřování pacientů s revmatoidní artritidou v denní praxi revmatologa, protože signifikantně reflektuje terapeutickou odpověď a má dobrou odchylku pozorovatele (101).

Rovněž tak i v naší vyšetřené skupině korelovalo ultrasonografické skóre s aktivitou choroby hodnocenou pomocí DAS28, přičemž skóre synovitidy v GS bylo signifikantně nižší u pacientů v klinické remisi ve srovnání s pacienty se střední a vysokou aktivitou. Podobný vztah byl prokázán i při hodnocení synovitidy v PD. Při hodnocení skóre tenosynovitidy nebyly v hodnocení za pomoci PD mezi námi sledovanými pacienty významné rozdíly, při hodnocení v GS byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů v klinické remisi a s vysokou aktivitou choroby. Rovněž tak se statisticky významně lišil počet erozí ve skupinách s dosaženou remisí a se střední aktivitou choroby. Výsledky ultrasonografického hodnocení vyjma tenosynovitidy v PD korelovaly i se stupněm radiografického postižení. Vzhledem k nedostatečným zkušenostem s hodnocením Sharpova skóre na našem pracovišti, byl radiografický stupeň postižení posuzován pouze za pomoci hodnocení podle Steinbrockera.

Podle celé řady prací lze ultrasonografické vyšetření s výhodou využít i k predikci progresu jak časně, tak i etablované revmatoidní artritidy (102-104). Ve vyšetřovaném souboru se jednalo pouze o průřezovou studii, na základě uvedených skutečností však bude třeba danou skupinu prospektivně sledovat. Ultrasonografického vyšetření

lze v klinické praxi využít i ke kontrole aktivity onemocnění na principu „treat to target“, jak prokazují například nedávno publikované výsledky studie ARCTIC, ve které dosáhlo remise onemocnění podstatně více pacientů (22%), u kterých bylo k hodnocení aktivity onemocnění použito ultrasonografického vyšetření než ve skupině s „těsnou klinickou kontrolou“ (19%). U sonograficky sledované skupiny byla po 24 měsících sledování signifikantně nižší radiografická progresse ve srovnání se skupinou kontrolovanou pouze klinicky (75).

Ultrasonografické vyšetření se pomalu stává nedílnou součástí sledování aktivity onemocnění revmatoidní artritidou, výsledky klinických studií ukazují, že průkaz aktivity v barevném mapování u pacientů, kteří jsou jinak v klinické remisi, je prediktorem radiologické progresse a možného vzplanutí choroby (67-74). Na druhou stranu těsná ultrasonografická kontrola s úpravami léčby podle principu „treat to target“ může v některých případech vést až k „přeléčení“, což nemusí pacientovi přinést další prospěch a může zvyšovat riziko nežádoucích účinků léčby (75, 105).

Nedílnou součástí hodnocení revmatoidní artritidy je i hodnocení funkčního stavu a disability nemocných. Recentní práce českých autorů prokázala vztah skóre synovity v GS i PD s funkčním stavem pacienta posuzovaným pomocí dotazníku HAQ u pacientů s revmatoidní artritidou a to zejména u časných forem onemocnění, a rovněž tak i jeho negativní prediktivní hodnotu na změnu funkčního stavu po roce sledování (106).

V námi sledovaném souboru jsme došli k obdobnému výsledku, prokázali jsme i statisticky významnou korelaci HAQ s počtem erozí. Vzhledem k tomu, že všechny modality EQ-5D skóre statisticky významně korelovaly s HAQ, lze konstatovat, že obdobné výsledky jsme prokázali i při hodnocení tohoto dotazníku, kdy skóre synovity v GS negativně korelovalo s možností pohyblivosti, sebeobsluhy a běžných denních činností a s pacientovým globálním hodnocením na vizuální analogové škále. Rovněž tak skóre synovity v PD vykazovalo statisticky významnou negativní korelaci se sebeobsluhou a bolestí.

### 5.1.2. Sledování kvality života a jejího vztahu k vybraným klinickým parametrům

Onemocnění revmatoidní artritidou má, kromě poškození muskuloskeletálního systému a poškození mimokloubních tkání a orgánů, také významný negativní dopad na kvalitu života nemocných, jejich psychosociální vazby a schopnost pracovat (107). Léčba revmatoidní artritidy má tedy v širším kontextu celou řadu cílů, a to nejen potlačení zánětlivé aktivity a prevenci nebo zastavení strukturálního poškození a zlepšení fyzické funkce, ale i zlepšení kvality života. Pacienty hlášené výstupy (hodnocení celkového pocitu zdraví či aktivity nemoci, bolesti a fyzických funkcí) by tedy měly být vedle hodnocení kloubního indexu a laboratorních ukazatelů zánětu součástí pravidelné monitorace nemocných. Toto hodnocení je nejen součástí kompozitních indexů hodnotících aktivitu choroby či odpověď na léčbu (DAS28, ACR odpověď), ale je zahrnuto v celé řadě standardizovaných dotazníkových metod a je součástí výstupů jak z klinických studií, tak i v běžné klinické praxi (108,109). Měření disability pomocí dotazníku HAQ je důležitou součástí hodnocení úspěšnosti léčby a může napomoci i v rozhodovacím procesu o další strategii léčby podle konceptu treat to target (110). Výsledek EQ-5D dotazníku, který byl v naší práci použit k hodnocení kvality života, ukazuje jednak subjektivní a jednak i objektivní hodnocení kvality života pacientem. Při současném použití hodnocení HAQ a hodnocení škály bolesti, která se běžně používá v rámci kalkulace DAS28, lze výsledek EQ-5D do určité míry predikovat (111), což prokázaly i výsledky naší práce, kdy byla prokázána statisticky významná míra korelace míry funkčního postižení hodnoceného pomocí dotazníku HAQ s jednotlivými modalitami dotazníku EQ-5D. V naší práci jsme se dále zaměřili na posouzení vztahu jednotlivých modalit dotazníku EQ-5D k aktivitě onemocnění a míře postižení hodnocené při ultrasonografickém vyšetření s využitím US7 skóre. Výsledky předložené studie prokazují přímý vztah aktivity revmatoidní artritidy hodnocené pomocí kompozitního indexu DAS28 a ultrasonografického indexu US7 skóre na zhoršení funkčních schopností nemocných, dále pak na omezení jejich pohyblivosti, schopnosti sebeobsluhy a zvládání běžných denních činností, výrazný byl i vliv aktivity onemocnění na vnímání bolesti a úzkosti, jakož i na subjektivní vnímání celkového zdravotního stavu. Stupeň postižení hodnocený pomocí objektivního ukazatele, jakým je ultrasonografické skóre, velmi dobře odráží pacientem vnímané omezení chorobou. Jako vhodný prediktor zhoršené kvality života se jeví především přítomnost synovitidy (v GS i PD škále) a počet erozí.

### 5.1.3. Vyhodnocení lipidového spektra a jeho vztahu k aktivitě choroby

Prevalence aterosklerotických kardiovaskulárních chorob je u pacientů se zánětlivými revmatickými chorobami, jako je například revmatoidní artritida nebo systémový lupus erythematoses, vyšší než v běžné populaci (112). Metaanalýza 24 observačních studií, která zahrnovala celkem 111 758 pacientů s revmatoidní artritidou, prokázala o 59% vyšší riziko mortality z kardiovaskulárních příčin u pacientů s RA ve srovnání s obecnou populací (15). Riziko je přitom zvýšené již od samotného počátku onemocnění ještě před naplněním klasifikačních kritérií choroby (113). Celá řada patogenetických mechanismů aterosklerózy je u pacientů s revmatoidní artritidou podobná jako u běžné populace, zásadní roli v rozvoji kardiovaskulárních chorob hraje zánět, rovněž tak i mechanismy vrozené a získané imunity mohou hrát významnou roli v iniciaci a progresi aterosklerotických změn. U pacientů s RA může přítomnost chronického zánětu akcelarovat progresi aterosklerózy, a to jednak působením celé řady cytokinů, abnormálním efektorovou funkcí T lymfocytů, makrofágů a dendritických buněk, působením imunitních komplexů, abnormalitami koagulace, oxidativním stresem. Často se jedná o kombinaci více uvedených faktorů (114). Rovněž tak zvýšené hladiny TNF- $\alpha$  a IL-6 u pacientů s revmatoidní artritidou byly asociovány se závažností subklinické aterosklerózy a byly nezávislé na dalších rizikových faktorech (115). Zvýšené riziko kardiovaskulární mortality je i u pacientů s metabolickým syndromem, jehož prevalence je u pacientů s revmatoidní artritidou taktéž zvýšena. Toto potvrzují například výsledky studie, která sledovala 88 pacientů s časnou RA, 66 pacientů s etablovanou diagnózou revmatoidní artritidy a 85 kontrol. Metabolický syndrom byl přítomen u 31% pacientů s časnou revmatoidní artritidou, u 42% pacientů s dlouhotrvajícím onemocněním a pouze u 11% kontrol (116). Tradičními rizikovými faktory rozvoje aterosklerózy v obecné populaci jsou hypertenze, kouření, diabetes mellitus, vyšší věk a dyslipidemie. U pacientů s revmatoidní artritidou, zejména s dlouhotrvajícím onemocněním, je zvýšena prevalence některých z nich, zejména kouření, diabetes mellitus a nízkých hladin HDL cholesterolu, což se může podílet na zvýšené kardiovaskulární morbiditě a mortalitě pacientů s revmatoidní artritidou (117). Na zvýšeném riziku rozvoje kardiovaskulárních chorob se rovněž podílí i markery systémového zánětu, významným rizikovým faktorem jsou zejména vyšší hladiny CRP. U některých pacientů s RA může být postižena i antiaterogenní funkce HDL; v sérech byly nalezeny partikule HDL s proinflammatorní aktivitou u pacientů s koronárním



onemocněním a zvýšenými hladinami HDL, přičemž tyto hladiny byly vyšší u pacientů s RA oproti zdravým kontrolám. Tyto formy HDL byly signifikantně asociovány s aktivní chorobou a kloubním postižením, negativně pak korelovaly s použitím methotrexátu. Funkce HDL cholesterolu je u pacientů s aktivní RA alterována a zlepšuje se po redukci zánětu (118,119). Rovněž tak i léčba některým biologickými léky (tocilizumab) může vést ke změnám lipidového spektra, což může dále zvyšovat kardiovaskulární riziko. Stejně tak i léčba glukokortikoidy ovlivňuje hladiny sérových lipidů a tím může dále zvyšovat riziko. Některá DMARDs, například methotrexát nebo anti TNF- $\alpha$  inhibitory, mohou naopak lipidový profil zlepšovat (120). Známý je i negativní vliv nesteroidních antiflogistik a některých selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Lze tedy říct, že u revmatoidní artritidy se tedy na zvýšeném kardiovaskulárním riziku podílí celá řada faktorů, kromě tradičních rizikových faktorů je zřejmý i vliv podávané medikace a dále pak zejména vliv chronického zánětu.

Klasický odhad kardiovaskulárního rizika pomocí kalkulátorů, jakým je např. SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation) může riziko oproti běžné populaci u pacientů s RA do značné míry podhodnocovat, protože nezahrnuje hodnocení aktivity choroby. Proto je vhodné dle doporučení EULARu u pacientů s délkou trvání choroby větší než 10 let, pozitivními anti-CCP protilátkami nebo revmatoidním faktorem a přítomností extraartikulárních manifestací RA toto skóre násobit 1,5 (121). Další možností je použití skóre kardiovaskulárního rizika u pacientů s RA (ERS-RA, expanded CV risk prediction score for RA), které obsahuje jak tradiční rizikové faktory, tak i rizikové faktory závislé na revmatoidní artritidě. Mezi ně patří CDAI ( $>10$  versus  $\leq 10$ ), HAQ ( $>0,5$  versus  $\leq 0,5$ ), denní užívání glukokortikoidů (ano-ne) a délka trvání choroby ( $\geq 10$  versus  $<10$ let)(122).

Na základě těchto poznatků jsou nezbytná důsledná preventivní opatření, vhodné je se minimálně jedenkrát ročně zaměřit na důležitá anamnestická data a provést kompletní fyzikální vyšetření, u osob nad 50 let věku provést i elektrokardiografické vyšetření. V případě podezřelých nálezů je pak na místě podrobné vyšetření specialistou. Prevence kardiovaskulárních příhod je u pacientů s RA obdobná jako u běžné populace, je nutné se zaměřit jak na ovlivnění klasických rizikových faktorů, tak na optimalizaci terapie s cílem dosažení kontroly zánětlivé aktivity onemocnění (121). Z klasických rizikových faktorů je nutno se v první řadě zaměřit na změnu životního stylu, zejména zanechání kouření, přiměřenou pohybovou aktivitu a kontrolu

tělesné hmotnosti spolu s dietními opatřeními. Ve skupině pacientů, u kterých jsme hodnotili lipidový profil ve vztahu k aktivitě choroby, bylo celkem 27,6% kuřáků, zastoupení pacientů s nadváhou a obezitou jsme nesledovali. Z dalších rizikových faktorů je nutná zejména kontrola krevního tlaku, který může být navíc u pacientů s RA zvýšený i vlivem podávané medikace, například podáváním NSA, glukokortikoidů i některých chorobu modifikujících léků (leflunomid) (123). Pravidelné kontroly TK by měly být součástí klinických kontrol pacientů s RA, rovněž tak včasné nasazení DMARDs umožní redukci či úplné vysazení glukokortikoidů a snížení spotřeby NSA. Zásadní jsou pak zejména kontroly lipidogramu a jeho ovlivnění jak v primární, tak i v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod. U pacientů s revmatoidní artritidou jsou pro použití statinů používána stejná doporučení jako v běžné populaci. Již v prvních studiích byl prokázán vliv podávání statinů u pacientů s RA léčených DMARDs na snížení celkové mortality, která se ve skupině s kombinovanou terapií snížila o 21% oproti skupině pacientů, kteří statin neužívali. Absolutní mortalitní riziko bylo 32,6 versus 42,6/1000 pacientoroků (124). Tento efekt statinů je obdobný jako v randomizovaných studiích u běžné populace. Statiny mohou mít i určitý protizánětlivý efekt, jak prokázala randomizovaná studie na 116 pacientech s aktivní RA a průměrnými sérovými hladinami LDL cholesterolu 3,2 mmol/l. Při léčbě 40 mg atorvastatinu denně došlo k signifikantně vyššímu poklesu LDL cholesterolu oproti placebové skupině (1,4 versus 0,1 mmol/l) a rovněž tak i k významnějšímu poklesu markerů zánětu (FW a CRP) a snížení aktivity choroby hodnocené pomocí DAS28 (125). I přes tento prokázaný protizánětlivý efekt statinů se však obecně nedoporučuje jejich plošné podávání u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou. V naší sledované skupině pacientů jsme vztah mezi hodnotami sérových lipidů a aktivitou choroby neprokázali, důvodem je však nejspíše poměrně malý soubor pacientů, u kterého navíc nebyli zvláště vyčleněni pacienti již užívající statin. Do budoucna je v plánu tento soubor pacientů rozšířit a sledovat i další parametry jako je ultrazvukový index intima media, rychlost pulsové vlny a vybrané sérové markery endoteliální dysfunkce. První výsledky pilotního projektu sledování komorbidit u pacientů s RA byly prezentovány v předchozím textu, v tomto souboru bylo celkem 28,2% hypertoniků, 39,5% pacientů s již prokázanou dyslipidemií, značná část souboru navíc užívá glukokortikoidy (73,1%) a NSA (62,8%). Jedná se tedy zcela jistě o pacienty ve vysokém kardiovaskulárním riziku, cílem našich snah je pravidelně sledovat a včas ovlivnit kardiovaskulární riziko u všech pacientů s revmatoidní artritidou sledovaných na našem pracovišti. Další

důležitou součástí prevence kardiovaskulárních chorob jsou opatření specifická pro pacienty s RA, jako je například účelné předepisování NSA v co nejnižších dávkách na co nejkratší dobu, u rizikových pacientů pak volba preparátů s nízkým rizikem kardiovaskulárních komplikací. Některá data z malých studií naznačují, že kardiovaskulární riziko podávání NSA je u pacientů s revmatoidní artritidou nižší než v běžné populaci, mohlo se však jednat i o pozitivní vliv současně podávaných DMARDs na zánětlivou aktivitu (126). Důležitá je i opatrnost v podávání glukokortikoidů, dávka by měla být co nejdříve redukována k nejnižší možné, optimální je úplné vysazení glukokortikoidů. Ve skupině pacientů, u kterých jsme se podrobněji věnovali sledování komorbidit u revmatoidní artritidy, užívala glukokortikoidy podstatná část vyšetřených pacientů (73,1%), rovněž tak i délka užívání je poměrně dlouhá. Jedním z důvodů může být fakt, že se jednalo se zejména o pacienty se závažnějším průběhem onemocnění, v některých případech pozorujeme i určitou neochotu ze strany pacienta glukokortikoidy úplně vysadit, přesto se však budeme muset na tuto skutečnost v další klinické praxi více zaměřit. Vždy je nutná kontrola aktivity choroby na principu „treat to target“, jelikož efektivní potlačení synoviálního zánětu může významnou měrou ovlivnit mnohé kardiovaskulární rizikové faktory a snížit tak riziko rozvoje a progresu kardiovaskulárních chorob. Největší zkušenosti jsou v tomto směru s podáváním methotrexátu a anti TNF- $\alpha$  inhibitorů (127).

#### **5.1.4. Vyhodnocení významu metody multiplex pro stanovení kandidátních analytů pro sledování aktivity RA**

Na patogenezi kloubního zánětu u revmatoidní artritidy se podílí celá řada cytokinů, dochází zde k nerovnováze mezi pro- a protizánětlivými cytokiny, což vede k aktivaci chronického autoimunitního zánětu a v konečném důsledku ke kloubnímu poškození. Klíčovými molekulami a signálními mediátory, které se zásadním způsobem podílejí na patogenezi RA, je například TNF- $\alpha$ , který svým působením aktivuje celou řadu buněk (leukocyty, endoteliální buňky, synoviální fibroblasty), indukuje produkci cytokinů, chemokinů, enzymů ECM a adhezních molekul, vede k aktivaci osteoklastů a vede k supresi regulačních funkcí T lymfocytů. Dále se v patogenezi RA uplatňují IL-1 $\alpha$  a IL-1 $\beta$ , které mají podobné účinky, navíc se podílejí i na vzniku febrilních stavů; jednou z dalších významných molekul je IL-6, který kromě aktivace zánětlivých buněk ovlivňuje i diferenciaci B lymfocytů, zasahuje do lipidového metabolismu, podílí

se na odpovědi akutní fáze, svým působením se podílí na vzniku anémie chronických onemocnění a chronické únavy. Dalšími interleukiny podílejícími se na patogenezi RA jsou například IL-7 a IL-15, dále IL-17A a IL-17F, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32 a IL-33. Dále se na chronickém zánětu při RA podílí celá řada růstových a diferenciacních faktorů, např. BLYS (B-lymfocyte stimulator), GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor), RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) a další. Významnou roli hrají i intracelulární signální molekuly a transkripční faktory, například JAK (Janus kinase), Syk (spleen tyrosine kinase), P13K (phosphatidylinositol-13-kinase), NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ ) a další (128). Cílem pilotního projektu bylo vybrat kandidátní molekuly ke sledování aktivity onemocnění revmatoidní artritidou pomocí multiplexové metody, která umožňuje simultánně měřit větší množství analytů v minimálním množství vzorku. Zásadním nedostatkem námi sestaveného souboru cytokinů byly zejména výrazné rozdíly v hladinách měřených analytů, i přes to byly v této pilotní studii prokázány statisticky významné rozdíly v hladinách celkem 5 cytokinů (DKK-1, IL-1R2, IL-1R4, MMP-1 a MMP-3) oproti zdravým kontrolám, z nichž se jako vhodné pro další sledování jeví zejména molekuly IL-1R4 a MMP-1, jejichž hladiny korelovaly i s ukazateli zánětu (FW) a sérovými hladinami RF a anti-CCP protilátek. Jedná se o malý soubor (celkem 17) vyšetřených pacientů, metoda zřejmě vzhledem k finanční náročnosti nenabude většího významu při rutinním sledování pacientů s revmatoidní artritidou, může však pomoci určit kandidátní molekuly vhodné pro další studium.

## **5.2. Metaloproteináza 3 (MMP3) v skupině nemocných s RA a její vztah k profilu choroby a její aktivitě**

Skupina metaloproteináz zahrnuje jak klasické enzymy secernované v latentní formě, tak membránové enzymy, jejich aktivita je kontrolována stupněm transkripce, interakcí se specifickými komponentami extracelulární matrix a přítomností endogenních inhibitorů. Tkáňové inhibitory metaloproteináz (TIMPs – Tissue inhibitors of metalloproteinases) jsou specifické inhibitory, které se podílejí na lokální kontrole aktivity MMP ve tkáních. Narůstající znalosti o struktuře MMP a o signálních cestách, které kontrolují expresi genů pro MMP, mohou vést k novým možnostem terapie a vývoji nových léků (129,130). MMP-3 je jednou z proteáz účastnících se degradace chrupavky, je produkována zejména synoviálními buňkami, fibroblasty a chondrocyty

a může být aktivovaná celou řadou cytokinů, jako například IL-1 a TNF- $\alpha$ . MMP-3 může svou aktivitou v synoviální tekutině přímo degradovat chrupavku a kost a podílet se tak na patogenezi revmatoidní artritidy. Její sérové hladiny jsou u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou výrazně zvýšeny ve srovnání s těmi, kteří dosáhli remise. Exprese MMP-3 je regulována promotorovými geny a vykazuje polymorfismus 5A/6A alel, ale souvislost genového polymorfismu pro MMP-3 s rozvojem revmatoidní artritidy není jasná (131). Burrage a kol. ve své práci popisují úlohu metaloproteináz v procesu degradace kolagenu. Autoři ve své práci prokázali zvýšenou expresi metaloproteináz, zejména MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 a MMP-13 u artritidy, kde tyto enzymy degradují nekolagenní matrixové komponenty kloubů. Domnívají se, že ovlivnění genové exprese MMP může být novým cílem v léčbě kloubní destrukce (132). Jak u revmatoidní artritidy, tak i u osteoartrózy stimulují zánětlivé cytokiny produkci celé řady metaloproteináz (např. MMP-1, MMP-3, MMP-3, MMP-9 nebo MMP-13. MMP-3 hraje klíčovou roli v kloubní destrukci u revmatoidní artritidy (133,134). Některé práce prokázaly signifikantní zvýšení sérových hladin oproti zdravým kontrolám korelující s hladinami metaloproteináz v synoviální tekutině. Sérové hladiny MMP-3 tak odrážejí lokální zánětlivý proces v postižených kloubech. Vysoké sérové koncentrace MMP-3 mohou být prediktivním ukazatelem kloubní destrukce již v časných stádiích choroby (133,135). V práci jsme potvrdili přítomnost signifikantně vyšších sérových hladin MMP-3 u pacientů s revmatoidní artritidou ve srovnání s pacienty s osteoartrózou a se zdravými kontrolami. Hladiny MMP-3 korelovaly s aktivitou choroby kalkulovanou pomocí DAS28 skóre, se sedimentací erytrocytů a sérovými hladinami CRP a hladinami anti-CCP protilátek. Tyto závěry jsou v souladu s prací Keyszera a kol. (136), kteří ukazují, jakým způsobem hladiny MMP-1, MMP-3, TIMP-1 a MMP1/TIMP-1 komplexu (MT komplex) korelují s klinickou aktivitou onemocnění a jednotlivými cytokiny, CRP, FW a revmatoidním faktorem. Korelace MT komplexu s klinickými daty byla slabší než u MMP-3, která odráží aktivitu revmatoidní artritidy lépe než hladiny cytokinů a dalších markerů metabolismu pojivové tkáně. Zjištěné korelace mezi hladinami MMP-3 a DAS28 jsou ve shodě s výsledky Ribbense a kol. (137), kteří prokázali, že sérové hladiny MMP-3 mohou sloužit jako na synovii závislý marker aktivity revmatoidní artritidy a jeho časné změny mohou predikovat konečný výsledek onemocnění. Sérové hladiny MMP-3 jako prediktor kloubní destrukce u revmatoidní artritidy jsou zmíněny i v práci Mamehary a kol., kteří potvrdili, že sérové hladiny MMP-3 mohou predikovat další destrukci kloubu u pacientů

s revmatoidní artritidou léčených nebiologickými DMARDs v závislosti odpovědi na léky (133). Jedna z nových studií potvrdila, že nízké hladiny MMP-3 na počátku onemocnění revmatoidní artritidou mohou vymeziť podskupinu pacientů, kteří v průběhu tříleté terapie methotrexátem nevykazují radiografickou progresi a nepotřebují kombinační terapii (138). Další studie prokázala, že dlouhodobě zvýšené hladiny MMP-3 mohou predikovat radiografickou progresi v průběhu roční léčby různými DMARDs za použití principu „treat to target“ (139). Tyto závěry podporuje i práce Nawaty a kol., která zjistila, že vysoké hladiny MMP-3 mohou predikovat horší efekt infliximabu a rychlejší radiografickou progresi, zejména pak zúžení kloubní štěrbiny, naopak vysoké hladiny CRP jsou podle autorů negativním prognostickým faktorem pro vznik kloubních erozí. Pokud se podaří tyto výsledky potvrdit i v dalších populacích pacientů s revmatoidní artritidou, pak by bylo možno hladiny MMP-3 považovat za důležitý prediktor progresu a dlouhodobého dopadu choroby (140). Námi předložená data mají zcela jistě své limitace. Jednalo se o průřezovou studii zahrnující pacienty s různou délkou trvání choroby a různým stupněm postižení, hladiny MMP-3 mohly být ovlivněny i stávající terapií. Prezentovaná data však prokázala přítomnost zvýšených hladin MMP-3 u pacientů s revmatoidní artritidou ve srovnání s pacienty s osteoartrózou a zdravými kontrolami. Sérové koncentrace MMP-3 korelovaly s DAS28, CRP, FW, anti-CCP protilátkami a s radiografickým stupněm postižení. Tyto nálezy podporují domněnku, že MMP-3 hraje důležitou roli v patofyziologii RA a její zvýšené hladiny mohou napomoci identifikovat pacienty ve vysokém riziku závažných forem onemocnění. Jedná se o potenciálně užitečný marker kloubní destrukce, který může napomoci při definování rizika progresu onemocnění.

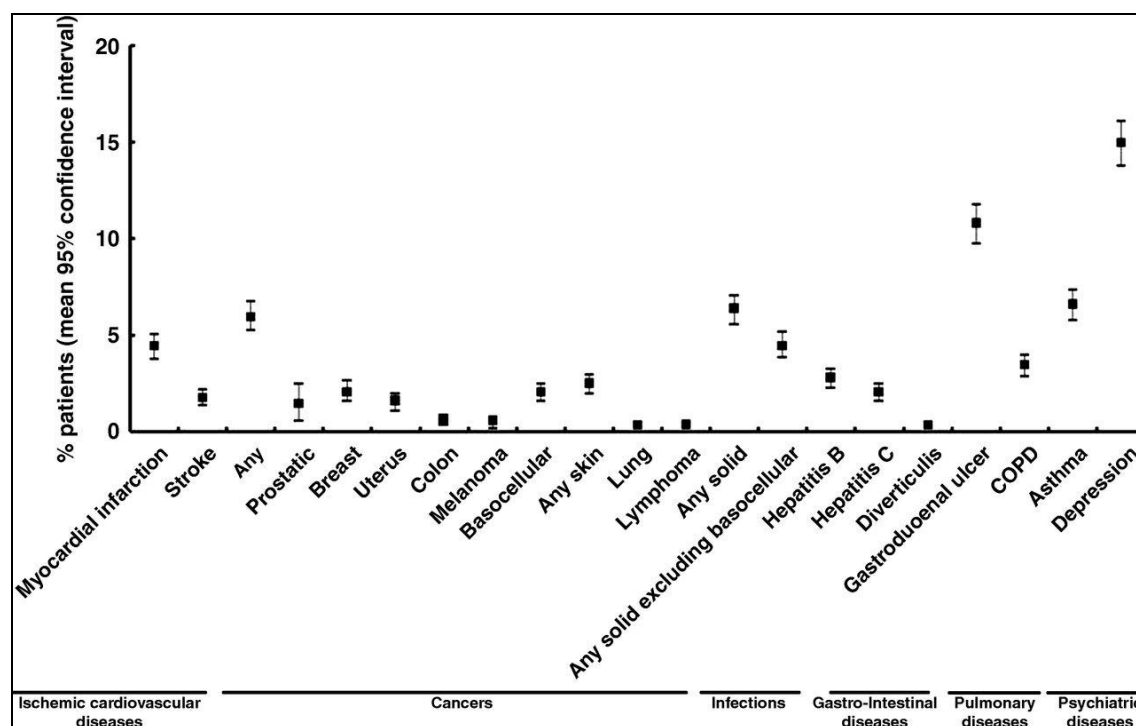
### **5.3. Komorbidity ve skupině nemocných s revmatoidní artritidou**

Onemocnění revmatoidní artritidou výrazným způsobem zvyšuje riziko některých komorbidit, které mohou zásadním způsobem ovlivnit prognózu nemocných. Mezi tzv. hyperkomorbidity, tj. komorbidity, které se u pacientů s revmatoidní artritidou vyskytují častěji než by se očekávalo, patří zejména některé druhy nádorových onemocnění, kardiovaskulární onemocnění, některé infekce, osteoporóza a psychické choroby, zejména deprese (29).

V roce 2013 byly zveřejněny výsledky mezinárodní průřezové studie COMORA (COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis) (24), která sledovala komorbidity u pacientů

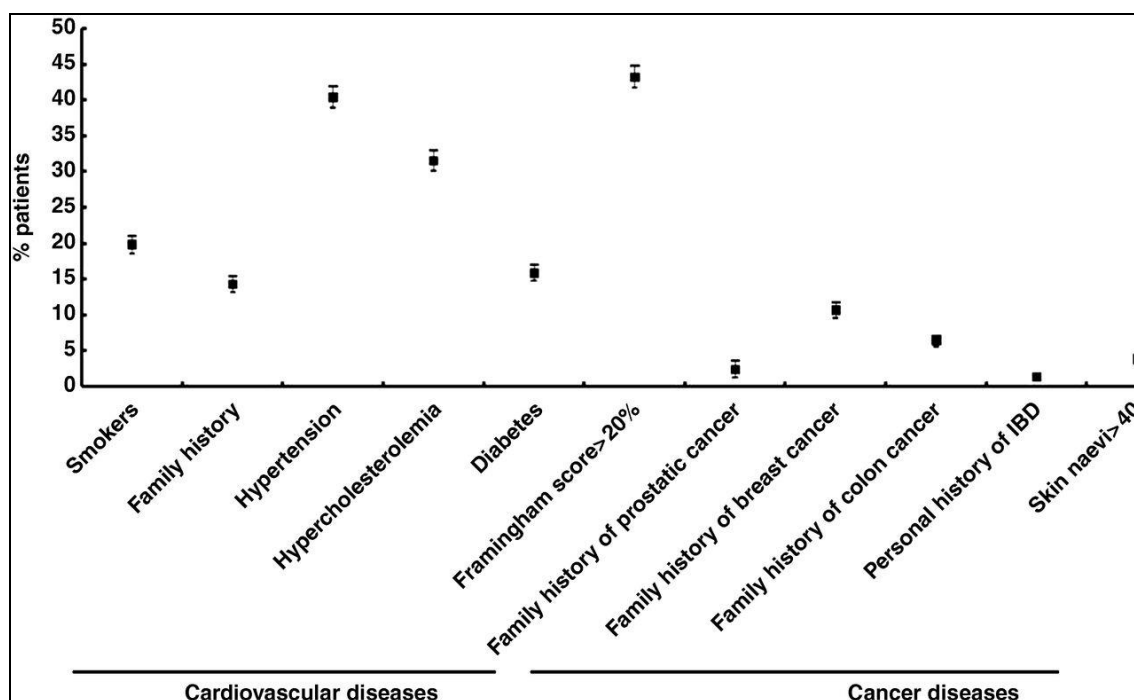
s RA, a do které bylo zařazeno celkem 4586 pacientů s revmatoidní artritidou (konečná analýza se týkala celkem 3920) ze 17 zemí. Nejčastější zjištěnou komorbiditou v této skupině pacientů byla deprese (15%), následovaná astmatem (6,6%), dále se pak v 6% případech vyskytly kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda), ve 4,5% solidní tumory (kromě bazocelulárního karcinomu) a ve 3,5% případů chronická bronchopulmonální obstruktivní nemoc.

Výskyt jednotlivých komorbidit se přitom v jednotlivých zastoupených zemích poměrně výrazně lišil. Výskyt jednotlivých komorbidit je přehledně zobrazen na obrázku 6 (24).



**Obrázek 6** Prevalence komorbidit u pacientů s revmatoidní artritidou (24).

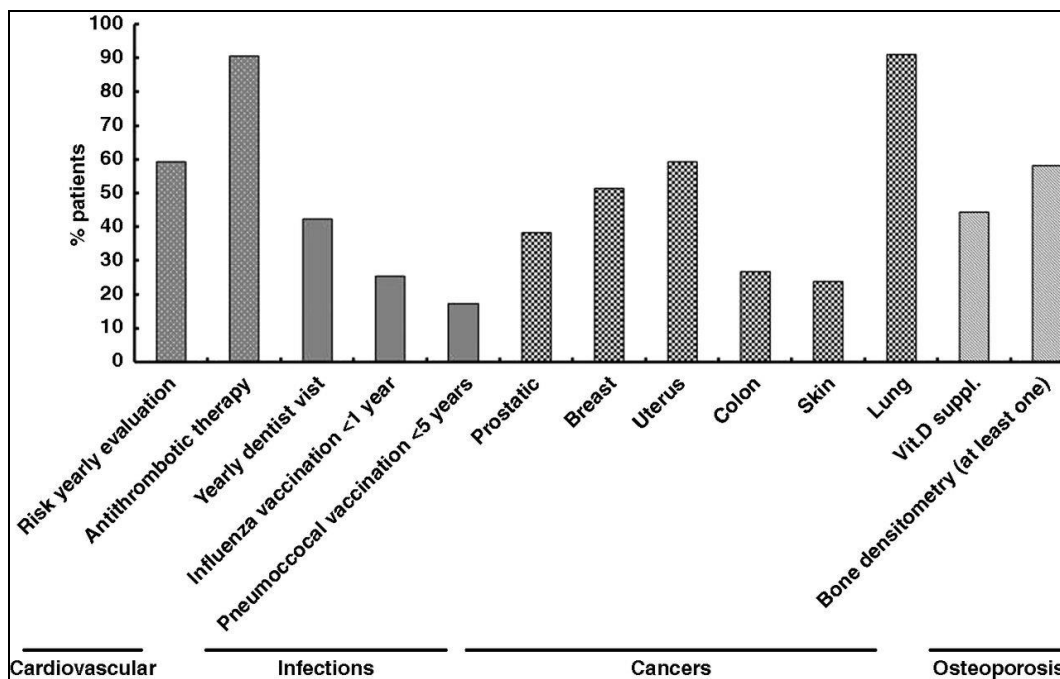
Prevalence rizikových faktorů kardiovaskulárních komorbidit a vybraných druhů malignit u revmatoidní artritidy je znázorněna na obrázku 7 (24). Nejčastějším rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob bylo zvýšené Framingham Risk Score (42,8%), dále pak přítomnost arteriální hypertenze (40,4%) a hypercholesterolemie (31,7%). Stejně jako u prevalence komorbidit, i zde byly značné rozdíly mezi jednotlivými zeměmi.



**Obrázek 7** Prevalence rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob a vybraných nádorových onemocnění u pacientů s revmatoidní artritidou (24).

Vzhledem k tomuto vysokému riziku závažných zdravotních komplikací je důležité pravidelné sledování nemocných se zaměřením se na jednotlivé komorbidity a jejich prevenci nebo včasný management. V uvedené studii bylo zjištěno, že například každoroční zhodnocení kardiovaskulárního rizika zahrnující měření krevního tlaku, vyšetření sérových hladin celkového cholesterolu, glykemie a sérového kreatininu bylo prováděno pouze u 54,9% pacientů. Rovněž tak pravidelný screening malignit byl prováděn jen u části pacientů – u kožních karcinomů se jednalo o 23,9% pacientů, u 26,7% pacientů byl prováděn screening kolorektálního karcinomu, u 32,8% karcinomu prostaty, u 51,5% pacientů byla provedena vyšetření k prevenci karcinomu prsu a u 59,3% karcinomu dělohy. Co se týče rizika osteoporózy, kostní denzitometrie byla provedena u 58,2% pacientů s revmatoidní artritidou, 44,4% pacientů užívalo pravidelně suplementaci vitamínu D. Podíl pacientů optimálně monitorovaných stran výskytu komorbidit je přehledně znázorněn na obrázku 8 (24).





**Obrázek 8** Podíl pacientů optimálně monitorovaných stran některých komorbidit ve studii COMORA (24).

Vzhledem k této skutečnosti jsme se na našem pracovišti začali více soustředit na monitorování pacientů z pohledu základních komorbidit u revmatoidní artritidy. V prezentované průřezové studii jsou zhodnocena data celkem 78 pacientů, sledovaná skupina je postupně rozšiřována s cílem longitudinálně sledovat všechny pacienty s revmatoidní artritidou, kteří jsou na našem pracovišti léčeni. Ve sledovaném souboru byl srovnatelný výskyt deprese (14,1% versus 15%) jako v uvedené studii, výskyt kardiovaskulárních příhod byl taktéž podobný (5,1% versus 6%), v 1,3% souboru se vyskytnulo onemocnění maligním lymfomem, solidních tumorů bylo celkem 6,4%, což je výskyt dokonce vyšší než v prezentované studii (4,5%), je však třeba zohlednit chybu malých čísel. Při sledování rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob jsme se zaměřili na výskyt hypertenze, která se vyskytla ve 28,2% (versus 40,4% ve studii COMORA), dále pak na dyslipidemii, která se vyskytla u 35,9% sledované populace (versus 31,7%). Závažným rizikovým faktorem je i anamnéza předchozího či současného kouření cigaret u 21,8% pacientů. Poměrně vysoký byl ve sledované skupině také záchyt osteoporózy, která byla diagnostikována celkem u 48,7% sledovaných pacientů.

Výsledky této pilotní studie jsou v souladu se závěry studie COMORA, pravidelný screening rizikových faktorů a hyperkomorbidit napomůže odhalit pacienty ve vysokém riziku těchto komplikací a tím i zahájit včasnou intervenci. Vzhledem k významným rozdílům mezi jednotlivými zeměmi je rovněž důležité provést podobná observační a multicentrická hodnocení v České republice.

#### **5.4. Vyhodnocení profilu nemocných léčených přípravkem abatacept v registru ATTRA**

Ve skupině pacientů sledovaných v registru ATTRA, kteří byli léčeni abataceptem se jednalo o pacienty s již etablovanou diagnózou revmatoidní artritidy s průměrnou délkou trvání 14 let. Ve velké většině se jednalo o pacienty s refrakterním onemocněním, u kterých selhala předchozí léčba DMARDs a biologickými léky s jiným mechanismem účinku. Pouze u 20% sledovaných pacientů byl abatacept prvním biologickým agens, jedná se s největší pravděpodobností o pacienty, kteří byli dříve abataceptem léčeni v rámci klinických studií. Výsledky průřezové studie prokázaly velmi dobrou účinnost abataceptu v léčbě revmatoidní artritidy v registru ATTRA, a to i přes fakt, že se z větší části jednalo o pacienty s perzistentní chorobou. Byl sledován kontinuální pokles DAS28 v průběhu ročního sledování, počet pacientů s nízkou aktivitou choroby či dosaženou remisí po celou dobu sledování postupně narůstal až k 36,1% v týdnu 52. Na tomto místě lze podotknout, že podle dosažených výsledků nebyl u sledované skupiny plně respektován princip „treat to target“ (141), jedním z možných důvodů je pravděpodobně skutečnost, že velká část pacientů byla sledována v době před širší implementací tohoto principu do reálné klinické praxe, lze tedy předpokládat, že v současné době je již skutečnost jiná. Toto může být obsahem dalšího sledování dané patientské kohorty v národním registru biologické léčby. Dosažení dobré léčebné odpovědi bylo v námi sledovaném souboru pacientů nižší než v klinických studiích, např. ve studii AIM, kde bylo dosaženo 44% úspěšnosti. Důvodem tohoto rozdílu je nejspíše rozdílná studijní populace, v našem případě se jednalo o pacienty s refrakterní chorobou, u kterých již v minulosti selhala léčba i několika biologickými agens, naproti tomu ve studii AIM ( Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate) se jednalo o skupinu „biologicky-naivních“ pacientů (142,143). Patientskou populaci zahrnutou v registru ATTRA lze spíše srovnat

se studijní populací ve studii ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders). V této studii byla sledována účinnost 6- měsíční léčby abataceptem u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří měli nedostatečnou klinickou odpověď na léčbu anti-TNF inhibitory. Po šesti měsících léčby dosáhlo 10% pacientů remise onemocnění, dalších 17,1% nízké aktivity onemocnění (144,145). Tyto výsledky jsou srovnatelné s výsledky dosaženými v ATTRA registru (10% pacientů v remisi v týdnu 24, 20,2% pacientů s nízkou klinickou aktivitou) a rovněž tak korespondují i s daty z dalších národních registrů. Ve sledované skupině bylo dosažení remise nebo nízké aktivity onemocnění v týdnu 16 významným prediktorem klinické odpovědi v týdnu 52. Pacienti, kteří dosáhli remise v týdnu 16, vykazovali remisi či nízkou aktivitu onemocnění v týdnu 52 v 91,6% případů. Pacienti, kteří měli v týdnu 16 střední aktivitu choroby, měli 26% šanci na dosažení dobré klinické odpovědi (remise nebo nízká aktivita) v týdnu 52. Tato data poměrně dobře korespondují se závěry subanalýzy studie AIM (146). Rovněž tak zlepšení funkčního stavu hodnocené pomocí HAQ skóre (v průměru 0,29 bodový rozdíl mezi začátkem léčby a týdnem 52) je v souladu s daty z klinických studií a jejich extenzí (147-149). Ve studii ATTAIN se funkční schopnosti zlepšily u 47,3% pacientů léčených abataceptem, naproti tomu jen u 23,3% pacientů v placebové větvi ( $p < 0,001$ ) (145). Rovněž tak i skóre hodnotící kvalitu života závislou na zdraví (EuroQuol, SF 36) se během doby sledování v ATTRA registru signifikantně zvýšilo, přičemž podobné výsledky byly pozorovány i v klinických studiích a abataceptem (150-152). Jednoroční perzistence na léčbě byla pozorována u 82% pacientů, nejčastější důvody ukončení léčby byly nedostatečná klinická odpověď a nežádoucí účinky léčby. Rovněž tak v extenzích klinických studií a v národních registrech byla prokázána vysoká perzistence na léčbě abataceptem (až 73% pacientů pokračovalo v léčbě abataceptem 4 roky (153). Bezpečnostní profil abataceptu byl ve sledované skupině pacientů příznivý, nežádoucí příhody byly v registru ATTRA hlášeny poměrně méně často než by se dalo očekávat podle výsledků klinických studií, toto lze vysvětlit pravděpodobně nižší compliance jednotlivých zúčastněných center k hlášení nežádoucích příhod.

## 6. Závěry

Ve vyšetřené skupině pacientů s revmatoidní artritidou byla potvrzena korelace US7 s aktivitou choroby hodnocenou pomocí DAS28, přičemž vhodným ukazatelem aktivity choroby se jeví zejména skóre synovity v GS, které bylo signifikantně nižší u pacientů v klinické remisi ve srovnání s pacienty se střední a vysokou aktivitou; přičemž obdobný vztah byl prokázán i při hodnocení synovity v PD. Naproti tomu při hodnocení skóre tenosynovity nebyly v hodnocení za pomoci PD mezi námi sledovanými pacienty významné rozdíly, při hodnocení v GS byl zjištěn statisticky významný rozdíl pouze mezi skupinou pacientů v klinické remisi a s vysokou aktivitou choroby. Statisticky významně se lišil i počet erozí ve skupinách s dosaženou remisí a se střední aktivitou choroby. Výsledky ultrasonografického hodnocení (kromě tenosynovity v PD) korelovaly i se stupněm radiografického postižení.

Při sledování pacientů s revmatoidní artritidou je důležité pravidelné sledování kvality života a stupně funkčního postižení, které zásadním způsobem ovlivňují pacientovo vnímání nemoci. V naší práci jsme se zaměřili na posouzení vlivu míry postižení hodnocené pomocí standardizovaného ultrasonografického indexu na kvalitu života pacientů s RA posuzovanou pomocí dotazníku EQ-5D. I zde se jako dobrý prediktor funkčního postižení nemocných jeví zejména přítomnost synovity, a to jak v šedé škále, tak i v barevném mapování. Míra synovity v šedé škále ovlivňuje významným způsobem pohyblivost a schopnost sebeobsluhy nemocných s revmatoidní artritidou a zvládání běžných denních činností. Stupeň synovity také významným způsobem ovlivňuje pacientovo globální hodnocení nemoci. Synovitida aktivní v PD zhoršuje zejména schopnost sebeobsluhy nemocných a celkové hodnocení bolesti.

Rovněž tak jako při hodnocení vztahu aktivity choroby a US7 skóre se nepodařilo prokázat ani vztah mezi pacienty hodnocenými výstupy a stupněm tenosynovity.

Přítomnost erozí pak zhoršovala zejména schopnost pohyblivosti a sebeobsluhy nemocných. Všechny podjednotky dotazníku EQ-5D statisticky významně korelovaly i s hodnocením radiografického stupně postižení.

Výsledky předložené studie tedy prokazují přímý vztah aktivity revmatoidní artritidy hodnocené pomocí kompozitního indexu DAS28 a ultrasonografického indexu US7 skóre na zhoršení funkčních schopností nemocných, dále pak na omezení jejich pohyblivosti, schopnosti sebeobsluhy a zvládání běžných denních činností, výrazný je i vliv aktivity onemocnění na vnímání bolesti a úzkosti, jakož i na subjektivní

vnímání celkového zdravotního stavu. Stupeň postižení hodnocený pomocí objektivního ukazatele, jakým je ultrasonografické skóre, velmi dobře odráží pacientem vnímané omezení chorobou.

Při vyhodnocení lipidogramu, jako jednoho z rizikových faktorů rozvoje předčasné aterosklerózy a kardiovaskulárních komplikací, jsme v námi vyšetřené skupině pacientů neprokázali vtaž aktivitu choroby ke změnám v lipidovém spektru. Tato skutečnost je nejspíše dána faktem, že se jednalo o příliš malý soubor, ze kterého by bylo vhodné ještě dále vyčlenit skupiny pacientů léčených glukokortikoidy, klasickými a biologickými DMARDs. Plánujeme tedy soubor dále rozšířit a zaměřit se i na další ukazatele rozvoje předčasné aterosklerózy, jakými jsou například index intima media, rychlost pulsově vlny a vybrané sérové markery endoteliální dysfunkce.

Zkušebním využitím multiplexové metody Quantibody®, která umožňuje souběžné hodnocení hladin většího množství analytů, jsme si dali za cíl zejména vybrat možné kandidátní molekuly, které by bylo možno dále sledovat ve vztahu k aktivitě choroby a možnému strukturálnímu postižení. Jednalo se však o malý vzorek vyšetřených pacientů, i přes určité nedostatky zvoleného souboru cytokinů si však další pozornost zaslouží zejména molekuly IL-1R4 a MMP-1, jejichž hladiny korelovaly s ukazateli zánětu (FW) a sérovými hladinami RF a anti-CCP protilátek. I při tomto vyšetření byly v souladu s dalšími závěry práce zjištěny statisticky významné rozdíly hladin MMP-3 u pacientů s revmatoidní artritidou oproti zdravým kontrolám, z dalších vyšetřených cytokinů byla obdobná korelace prokázána i u DKK-1, IL-1R2, IL-1R4 a MMP-1.

Výsledky námi prezentované průřezové studie prokazují zvýšené sérové koncentrace MMP-3 ve skupině pacientů s revmatoidní artritidou ve srovnání s pacienty s osteoartrózou a zdravými kontrolami. Koncentrace hladin MMP-3 koreluje s aktivitou choroby měřenou pomocí DAS28, s laboratorními známkami zánětu (FW, CRP) a radiografickým stupněm postižení. Zavedení měření hladin MMP-3 do běžné klinické praxe se může stát užitečným nástrojem predikce rozvoje kloubního postižení u pacientů s revmatoidní artritidou. Zejména pak vysoké hladiny MMP-3 v počátku onemocnění v kombinaci s dalšími laboratorními a klinickými ukazateli, jakožto i s ultrasonografickými ukazateli aktivity onemocnění, mohou napomoci ve vyhledávání pacientů ve vysokém riziku závažných forem onemocnění.

Pravidelný screening komorbidit je důležitou součástí sledování pacientů s revmatoidní artritidou, kteří mají zejména riziko kardiovaskulárních komorbidit, infekčních komplikací, některých malignit, gastrointestinálních komplikací, osteoporózy a deprese.

V námi sledované populaci pacientů byl výskyt těchto hlavních komorbidit obdobný jako v mezinárodní, multicentrické průřezové studii COMORA. U našich pacientů jsme potvrdili v 5,1% souboru výskyt kardiovaskulárních komplikací, z onkologických komplikací se v 1,3% vyskytlo onemocnění lymfomem, výskyt karcinomu plic jsme v naší sledované skupině nezaznamenali. Ostatní malignity se vyskytly celkem u 6,4% pacientů. Vředová choroba gastroduodenální se vyskytla u 19,2% nemocných, závažné infekční komplikace u 10,3% pacientů. Poměrně vysoký byl ve sledované skupině výskyt osteoporózy 48,7% a osteoporotických fraktur (14,1%), zde je zcela jistě významný podíl dlouhodobé léčby glukokortikoidy. Ve sledované skupině byl i poměrně vysoký počet (14,1%) pacientů s léčenou depresí. Zjištěná data jsou v souladu s výsledky studie COMORA, vzhledem k tomu, že byly zjištěny významné rozdíly v zastoupení jednotlivých komorbidit mezi jednotlivými zúčastněnými zeměmi, bude vhodné sledovat obdobná data také v České republice a na základě výsledků stanovit další strategii prevence komorbidit RA.

Při multicentrickém sledování účinnosti léčby abataceptem v České republice pomocí registru ATTRA dosáhlo ve 24 týdnu sledování 10% pacientů remise hodnocené pomocí DAS28, celkem 20,2% pacientů mělo nízkou aktivitu onemocnění, což je účinnost srovnatelná s daty z těch klinických studií, které sledovaly obdobnou populaci pacientů. Významným zjištěním, které může ovlivnit rozhodování o další léčebné strategii je bezesporu fakt, že dosažení remise onemocnění v 16. týdnu léčby abataceptem predikuje ve značné míře udržení remise i po roce léčby a naopak u značné části pacientů s vysokou aktivitou po 16 týdnech tato přetrvávala i po roce léčby. K zásadní změně aktivity onemocnění nedošlo v průběhu mezi 16. a 52. týdnem sledování celkem u 53,3% pacientů, proto lze 16. týden léčby považovat za určitý „milník“ v léčbě abataceptem a u pacientů, kteří nedosáhli cíle léčby, zvážit změnu léčebné strategie. Léčba abataceptem vede ke zlepšení kvality života pacientů s revmatoidní artritidou, jejichž perzistence na léčbě je velice dobrá (82% pacientů po roce léčby), rovněž tak bezpečnostní profil abataceptu byl ve sledované skupině pacientů příznivý.

## 7. Doporučení pro klinickou praxi

Cílem léčby revmatoidní artritidy je dosažení dlouhodobé remise či alespoň nízké aktivity onemocnění, zastavení rentgenové progresy a zabránění rozvoje těžkého funkčního handicapu nemocných. Důležitou složkou managementu pacientů s revmatoidní artritidou je pak i sledování komorbidit, které jsou častou příčinou morbidity a mortality této skupiny nemocných.

Základem péče o nemocné je včasná diagnostika RA, zde je nezbytná zejména úzká spolupráce s lékaři prvního kontaktu, jejich edukace o dané problematice, která by měla vést k rychlému odeslání pacienta se suspektní revmatoidní artritidou bez zbytečných průtahů na specializované pracoviště.

Vhodnou pomůckou v hodnocení aktivity onemocnění je kromě „klasických“ kompozitních indexů aktivity (DAS28, SDAI, CDAI) bezesporu i ultrasonografické vyšetření, které by se mělo stát nedílnou součástí vyšetření pacienta s RA. Využití kompozitních ultrasonografických indexů, které hodnotí větší počet kloubů a sledovaných patologií, pravděpodobně nenajde v běžné klinické praxi širší uplatnění. Nevýhodou je zde především časová náročnost, která zcela jistě limituje možnost provedení vyšetření v každodenní praxi běžné revmatologické ambulance. Hodnocení ultrasonografických indexů tedy pravděpodobně zůstane výsadou specializovaných pracovišť, každý revmatolog by však měl být v budoucnu schopen rozlišit alespoň základní patologie v ultrasonografickém obraze a alespoň orientačně zhodnotit možnou zbytkovou aktivitu onemocnění u pacienta v klinické remisi a využít ultrasonografického vyšetření k bezpečnějšímu provádění invazivních výkonů, zejména pak k punkcím kloubní dutiny. Jako vhodný nástroj sledování aktivity onemocnění a stanovení rizika radiografické progresy a rozvoje funkčního handicapu se jeví zejména přítomnost synovity v GS i V PD obraze.

Z prognostických laboratorních markerů strukturálního poškození se jako perspektivní ukazuje hodnocení sérových hladin MMP-3, které dobře korelují s aktivitou choroby a predikují riziko radiografické progresy onemocnění. Hladiny MMP-3 vyšetřené na počátku onemocnění mohou lékaři napomoci v rozvaze o nejvhodnějším terapeutickém postupu u daného pacienta.

Při sledování pacientů s revmatoidní artritidou je nutné sledování častých komorbidit. Součástí vyšetření by se mělo stát hodnocení kardiovaskulárního rizika, pravidelně by měla být odebírána důležitá anamnestická data, pacienti s klasickými rizikovými faktory (kouření, obezita) by měli být adekvátně edukováni o změně životního stylu. Součástí klinických kontrol by mělo měření krevního tlaku, jedenkrát ročně pak vyhodnocení lipidového profilu, u pacientů starších 50 let i vyhodnocení elektrokardiogramu; u rizikových pacientů je pak nutno včas zahájit adekvátní intervenci. Důležitou otázkou však je, zda tato preventivní opatření spadají do kompetence praktického lékaře či ošetřujícího revmatologa. Bude nutné dosáhnout určitého konsenzu tak, aby nebyla péče o tuto rizikovou skupinu pacientů zanedbávána. V České republice se by se sledování komorbidit mohlo stát součástí vstupů registru ATTRA – takto by mohl být zmapovaný výskyt komorbidit alespoň té části pacientů, kteří jsou léčeni biologickou léčbou. Vzhledem k tomu, že takto jsou léčeni zejména pacienti, kteří měli nebo i mají vysoce aktivní onemocnění, jedná se pravděpodobně i o rizikovější skupinu nemocných. Onkologický preventivní program je v současné době v ČR dostatečně propracován, přesto je vhodné nemocným s revmatoidní artritidou pravidelné preventivní kontroly připomínat a nespoléhat se plně na zodpovědnost každého jedince.

Je nutné nezapomínat na prevenci závažných infekčních komplikací, jako hlavní problém je v současné době zejména nedostatečné povědomí o vhodnosti pravidelného očkování (influenza, pneumokoková vakcína).

Chronický zánět u revmatoidní artritidy a některé léky (glukokortikoidy) zvyšují riziko osteoporózy, u pacientů s RA by měla být v pravidelných intervalech prováděna denzitometrie, všichni pacienti by měli mít adekvátní substituci kalcia a vitamínu D.

Součástí rozhovoru s nemocným by měl i dotaz na jeho psychickou pohodu, v případě podezření na depresi pak nemocného včas odeslat k psychologickému či psychiatrickému vyšetření.

Všechna tato opatření napomohou ke sledování pacientů na principu „treat to target“, a to s přihlédnutím k individualitě nemocného s cílem zpomalení rozvoje funkčního handicapu a disability jakožto i prevenci závažných komorbidit spojených s onemocněním revmatoidní artritidou.



## 8. Seznam literatury

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 864-872.
2. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:722-727.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol.* 2011; 38:983-989.
4. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:191-209.
5. Pope JE, Al-Bishri J, Al-Azem H, Ouimet JM. The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008; 35:2329-2333.
6. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med.* 2011; 40:31-48.
7. Massey H, Darby M, Edey A. Thoracic complications of rheumatoid disease. *Clin Radiol.* 2013; 68:293-301.
8. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:1400-1406.
9. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:212.
10. Criswell LA, Saag KG, Mikuls TR, et al. Smoking interacts with genetic risk factors in the development of rheumatoid arthritis among older Caucasian women. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1163-1167.
11. Xiao Y, Zhao N. Current cigarette use in rheumatoid arthritis patients: associated factors and a limited mediating role of depression. *Rheumatol Int.* 2015; 35:1219-1224.
12. Dommasch E, Gelfand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther.* 2009; 22:418-430.

13. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 2000;12:383–394.
14. Soubrier M, Barber Chamoux N, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014; 81:298–302.
15. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:1690–1697.
16. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross sectional study. The CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1395–1400.
17. Lindhardsen J, Ahleffhoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:929–934.
18. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7:399–408.
19. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3403–3412.
20. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:229–234.
21. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: konsensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74:2107–2116.
22. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015; 1:e000014.
23. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011;22:421–433.
24. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:62–68.
25. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4:157–169.

26. Curtis JR, Xie F, Chen L, et al. The incidence of gastrointestinal perforations in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:346–351.
27. Piazuelo E, Lanas A. NSAIDs and gastrointestinal cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015; 120:91–96.
28. Wang J, Tan L, Wang HF, et al. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and metaanalysis. *J Alzheimer Dis.* 2015; 44:385–396.
29. Dougados M. Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016, 28:282–288.
30. 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.
31. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:611-616.
32. Steinbrocker O, Traeger GH, Battermann RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1949; 140: 659–662.
33. Boini S, Guillemin F: Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 817-827.
34. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers,* 2013, 35:727–734.
35. Liu X, Jia R, Zhao J, Li Z. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1136-1142.
36. Šenolt L. Pokroky v laboratorních vyšetřovacích metodách u zánětlivých revmatických chorob. *Postgraduální medicína.* 2015;17:346-353.
37. 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; 38:44-48.
38. 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, Suppl. 39:100-108.

39. Masi AT. Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1983; 75:16-26.
40. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol.* 2003, Suppl. 31:154–157.
41. van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiteman YP, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexat in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1153–1158.
42. Šenolt L, Mann H, Herle P. Revmatologie: Doporučení pro včasný záchyt nejčastějších zánětlivých revmatických onemocnění. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře 2014;3–4.
43. Combe B, Landewere R, Lukas C, 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; 66:34–75.
44. Willemze A, Toes RE, Huizinga TW, Trouw LA. New biomarkers in rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2012;70:392-399.
45. Yee A, Webb T, Seaman A, Infantino M, et al. Anti-CarP antibodies as promising marker to measure joint damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Res.* 2015;61:24-30.
46. Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:25.
47. Seaman A, Darrah E, Infantino M, et al. Anti-peptidyl-arginine deaminase 3 (PAD3) antibodies as a promising marker to measure joint damage in patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2016; 15:776-780.
48. Navarro-Millán I, Darrah E, Westfall AO, et al. Association of anti-peptidyl arginine deiminase antibodies with radiographic severity of rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18:241 251.
49. Giles JT, Darrah E, Danoff S, et al. Association of cross-reactive antibodies targeting peptidyl-arginine deiminase 3 and 4 with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One.* 2014;9:e98794.

50. Lashkari M, Noori A, Hajiimanouchehri F, Oveisi S, Kazemifar AM. Determination of specificity and sensitivity of anti-RA 33 in diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Glob J Health Sci.* 2014;6:292-297.
51. Gatterová J: Zobrazovací techniky v revmatologii, *Revmatologie*, Maxdorf 2012; 58-63.
52. Wakefield RJ, D'Agostino MA: *Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology*, Saunders Elsevier, 2010.
53. van de Stadt LA, Bos WH, Meursinge Reynders M, et al. The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12:R98.
54. Nam JL, Hensor EM, Hunt L, Conaghan PG, Wakefield RJ, Emery P. Ultrasound findings predict progression to inflammatory arthritis in anti-CCP antibody-positive patients without clinical synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:2060-2067.
55. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism.* 1999; 42: 1232–1245.
56. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther.* 2006; 15:R52.
57. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al.: Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:1194–1201.
58. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, et al.: Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1238–1243.
59. Ribbens C, Andre B, Marcelis S, et al: Rheumatoid Hand Joint Synovitis: Gray-Scale and Power Doppler US Quantifications Following Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Treatment: Pilot Study, *Radiology.* 2003; 229:562-569.
60. Filippucci E, Farina A, Carotti M, et al: Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:740-743.

61. Terslev L, Torp - Pedersen S, Qvistgaard E, et al: Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: Quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:1049-1053.
62. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, et al: Prospective 7-year follow-up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:595-600.
63. Naredo E, Collado P, Cruz A, et al.: Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 116–124.
64. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al.: EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 804–814.
65. Hammer HB, Terslev L.: Role of ultrasound in managing rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14: 438–444.
66. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris, A., et al.: Clinical evaluation and Power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *South Med J.* 2008; 101: 240–245.
67. Lillegraven S, Prince FH, Shadick NA, et al. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:681-686.
68. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:804-814.
69. Saleem B, Brown AK, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1316-1321.
70. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:2958-2967.
71. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:3761-3773.

72. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:172-175.
73. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford).*2009; 48:1092-1097.
74. Nguyen H, Ruysse-  
Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).*2014; 53:2110-2118.
75. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsenlge C, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ.* 2016;354:i4205
76. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980; 23:137-145.
77. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol.* 1982; 9: 789–793.
78. Fries JF. The assessment of disability: from first to future principles. *British J Rheum* 1983; 22: 48-58.
79. Šléglová O, Dušek L, Olejárová M, et al. : Posuzování funkční schopnosti u pacientů s revmatoidní artritidou; validace české verze Stanfordského dotazníku Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Čes. Revmatol.* 2010;18:73–83.
80. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 964-975.
81. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, 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(3):492-509.
82. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Česká Revmatol.* 2010; 18: 182-191.

83. Šenolt L, Mann H, Závada J, Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy 2017. In print.
84. Combe B, Dougados M, Goupile P et al.: Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:1736-1743.
85. Smolen J, van der Heide D, St Clair EW et al.: Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate without or with concomitant infliximab. Results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:702 -710.
86. den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2014;73: 1071-1078.
87. Kuijper TM, Luime JJ, de Jong PH, et al. Tapering conventional synthetic DMARDs in patients with early arthritis in sustained remission: 2-year follow-up of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:2119-2123.
88. Kremer JM, Westhovens R, Leon M et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1907-1915.
89. Linsley PS, Brady W, Urnes M et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med.* 1991; 174: 561–569.
90. [www.registry.cz](http://www.registry.cz), <http://attra.registry.cz>
91. Backhaus, T.M., et al.: The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1163-1169.
92. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med.* 1985; 78:1001-1009.
93. Instruction for N Latex RF Kit, Edition July 2011.
94. Instruction for Immunoscan CCPlus, document E-23-0182-12, November 2015.
95. [www.raybiotech.com](http://www.raybiotech.com)
96. [www.euroquol.org](http://www.euroquol.org).
97. Reilly Associates Health Outcomes Research. <http://www.reillyassociates.net>.



98. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1601-1610.
99. Horák P, Skácelová M, Hejduk K, Smržová A, Pavelka K. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic – data from the ATTRA registry. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 1451-1458.
100. Mandl P, Balint PV, Brault Y, et al. Metrologic properties of ultrasound versus clinical evaluation of synovitis in rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:1272-1282.
101. Ohrndorf S, Backhaus M. Advances in sonographic scoring of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72, Suppl 2:69-75.
102. Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65:896-902.
103. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis.* 2013;72: 665-671.
104. Cheung PP, Mari K, Devauchelle-Pensec V, et al. Predictive value of tender joints compared to synovitis for structural damage in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016; 2:e000205.
105. D'Agostino MA, Boers M, Wakefield RJ, Emery P, Conaghan PG. Is it time to revisit the role of ultrasound in rheumatoid arthritis management? *Ann Rheum Dis.* 2017;76:7-8.
106. Závada J, Hánová P, Hurňáková J, et al. The relationship between synovitis quantified by an ultrasound 7-joint inflammation score and physical disability in rheumatoid arthritis - a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19: 1-13.
107. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Groups. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1351-1362.
108. van Tuyl LH, Hewlett S, Sadlonova M, et al. The patient perspective on remission in rheumatoid arthritis: 'You've got limits, but you're back to being you again'. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74:1004-1010.

109. Her M, Kavanaugh A.: Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:327-334.
110. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–637.
111. Hernandez AM, Wailoo A, Wolfe F, Michaud K. The relationship between EQ-5D, HAQ and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)*. 2013;52:944–950.
112. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, et al. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *American heart journal*. 2013;166:622-628.
113. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2268-2274.
114. Wällberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, Lefvert AK, Rantapää-Dahlqvist S. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002; 29:875-882.
115. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:1580-1585.
116. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196:756-763.
117. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:179-183.
118. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2870-2879.
119. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, Shadick NS, Mehta NN. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4: e001588.

120. Navarro-Millán I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:1430-1438.
121. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:325-331.
122. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheum.* 2015; 67:1995-2003.
123. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet.* 1999; 353: 259-266.
124. Schoenfeld SR, Lu L, Rai SK, Seeger JD, Zhang Y, Choi HK. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1315-1320.
125. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 363:2015-2021.
126. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP, Silman AJ, Solomon DH. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:367-372.
127. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin?. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44: 1473-1482.
128. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365: 2205-2219.
129. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Nakamura Y, Motomura S. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score

- below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:534-540.
130. Shiozawa K, Yamane T, Murata M, Yoshihara R, Tsumiyama K, Imura S, Shiozawa S. MMP-3 as a predictor for structural remission in RA patients treated with MTX monotherapy. *Arthritis Research & Therapy.* 2016; 18:55.
  131. Ma MJ, Liu HC, Qu XQ, Wang JL. Matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism and its mRNA expression in rheumatoid arthritis. *Genet Mol Res.* 2015;14:15652-15659.
  132. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.* 2006;11:529-543.
  133. Mamehara A, Sugimoto T, Sugiyama D, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Kobe J Med Sci.* 2010;56: 98-107.
  134. Ally MMTM, Hodkinson B, Meyer PWA, Musenge E, Tikly M, Anderson R. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013: 183653.
  135. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:852–858.
  136. Keyszer G, Lambiri I, Nagel R, et al. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), and MMP-1/TIMP-1 complex in rheumatic disease. Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers. *J Rheumatol.* 1999; 26:251-258.
  137. Ribbens C, Andre B, Jaspar JM, et al. Matrix metalloproteinase-3 serum levels are correlated with disease activity and predict clinical response in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000; 27:888-893.
  138. Shiozawa K, Yamane T, Murata M, et al. MMP-3 as a predictor for structural remission in RA patients treated with MTX monotherapy. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:55.

139. Ma J-D, Wei X-N, Zheng D-H, et al. Continuously elevated serum matrix metalloproteinase-3 for 3~6 months predicts one-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.*2014;17:289.
140. Nawata M, Saito K, Fukuyo S, Hirata S, Tanaka Y. Clinically relevant radiographic progression in joint destruction in RA patients with abnormal MMP-3 or high levels of CRP despite 1-year treatment with infliximab. *Modern Rheumatology.* 2016;26:807-812.
141. Burmester GR. RA in 2011: Advances in diagnosis, treatment and definition of remission. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:65-66.
142. Kremer JM, Dougados M, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005.
143. Kremer JM, Genant H, Moreland L et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:865–876.
144. Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114–1123.
145. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Sustained efficacy and safety through 2 years in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the long-term extension of the ATTAIN trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54, Suppl 9:244-247.
146. Dougados M, Schmidely N, Le Bars M, et al. Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analyses of abatacept clinical trial data. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:484–489.
147. Westhovens R, Luggen M, Russell A, et al. Abatacept provides durable improvements in RA disease status and a consistent safety profile through 3 years in the aim and attain trials. *Rheumatology.* 2008;47, Suppl 2:46.
148. Emery P, Kremer JM, Moreland R, et al. Long-term efficacy and safety of abatacept through 5 years of treatment in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Rheumatology.* 2008; 47, Suppl 2:48

149. Kremer JM, Russell AS, Emery P, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:1826–1830.
150. Schiff M, Bessette L Evaluation of abatacept in biologics-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheum.* 2010;29:583–589.
151. Vital EM, Emery P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2:365–375.
152. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, et al. Abatacept Improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:189–194.
153. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:22–32.

## **Práce související s dizertační prací**

### **Původní vědecké práce:**

1. Skacelova M, Hermanova Z, Horak P, Kazi A, Langova K. Higher levels of matrix metalloproteinase -3 in patients with RA reflect disease activity and structural damage. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2017; 161:XX. V tisku – IF 0,904
2. Horák P, Skácelová M, Hejduk K, Smržová A, Pavelka K.: Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic – data from the ATTRA registry. Clinical Rheumatology 32, 2013,10:1451-1458. IF 2,042
3. Skacelova M, Horak P, Hermanova Z, Langova K. Relationship between rheumatoid arthritis disease activity assessed with the US7 score and quality of life measured with questionnaires (HAQ, EQ-5D, WPAI). Current Rheumatology Reviews – odesláno do redakce po revizi textu dle připomínek recenzentů.

### **Přehledné články:**

1. Skácelová M, Horák P.: Role ultrasonografického vyšetření v diagnostice a sledování aktivity zánětlivých revmatických chorob. Ortopedie 8,2014,5:246-249.

### **Kapitoly v monografiích:**

1. Skácelová M, Horák P.: Revmatoidní artritida, s. 116-123. In: Zadražil, J., Horák, P., Karásek, D. a spol. Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob. Maxdorf 2015, s. 529, ISBN 978-80-7345-445-6.
2. Skácelová M, Němec P: Zobrazovací metody v revmatologii, s.87-96. In: Němec P. et al.: Revmatologie pro praxi, Mladá fronta Praha 2016, ISBN 978-80-204-4132-4, s. 639.

### **Přednášky a abstrakta:**

1. Skácelová M., Horák, P., Hrbek, J.: Přínos zobrazovacích metod v časně diagnostice revmatoidní artritidy. 9. pracovní konference lékařů a sester III. interní kliniky. Olomouc 22. 10. 2010.
2. Skácelová M., Horák, P.: Využití sonografického vyšetření k hodnocení strukturálního poškození a aktivity choroby u pacientů s revmatoidní artritidou. 56. výroční sjezd českých a slovenských revmatologů. Olomouc 19.-22. 9. 2012.
3. Skácelová M, Horák P.: Využití sonografického vyšetření k hodnocení strukturálního poškození a aktivity choroby u pacientů s revmatoidní artritidou. Abstrakta 56. výročního sjezdu českých a slovenských revmatologů. Olomouc 19.-22. 9. 2012. ISBN 978-80-260-2901-1.
4. Skácelová M, Heřmanová Z, Horák P, Žurek M, Smržová, A.: Correlation of MMP3 serum levels with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 73,2014, suppl. 2:892-893 (abstrakt).
5. Skacelova M, Hermanova Z, Horak P.: Correlation of MMP3 serum levels with disease activity and structural damage in patients with rheumatoid arthritis. *The Central European Journal of Medicine* 5,2014, suppl.:S214 (abstrakt).
6. Skácelová M.: Ultrazvuk v diagnostice a sledování nemocných se zánětlivými revmatickými chorobami. Symposium Novinky v revmatologii. Praha 19. 6. 2015.
7. Skácelová M: Význam ultrazvukového vyšetření v revmatologii. XI. interní medicína pro praxi, VII. Olomouc kazuistická. Olomouc 17.-18. 3. 2016.
8. Skacelova M., Hermanova, Z., Horak, P.: Correlation of MMP3 serum levels with disease activity and structural damage in patients with rheumatoid arthritis. CECR Vienna 6.-7. 12. 2014. Poster.
9. Skácelová M, Horák P, Heřmanová Z, Langová K: Relationship between rheumatoid arthritis disease activity assessed with the US7 score and quality of life measured with questionnaires (HAQ, EQ-SD, WPAI). CECR Praha 8-10. 12. 2016. Poster.



## **10. Přílohy**

# Higher levels of matrix metalloproteinase-3 in patients with RA reflect disease activity and structural damage

Martina Skacelova<sup>a</sup>, Zuzana Hermanova<sup>b</sup>, Pavel Horak<sup>a</sup>, Ahmed Kazi<sup>a</sup>, Katerina Langova<sup>c</sup>

**Aims.** To evaluate the serum levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) as a potential marker of disease activity and joint damage in 92 patients with rheumatoid arthritis (RA), compared to 24 osteoarthritis (OA) patients and 26 healthy controls.

**Methods.** The concentrations of MMP-3 were measured by ELISA using the commercial kit AESKULISA DF MMP-3 (AESKU.Diagnostics, Germany) and compared with other laboratory parameters routinely used to assess the disease status, clinical score (DAS28) and radiographic stage in the group of RA patients.

**Results.** The mean serum concentrations of MMP-3 were  $199.1 \pm 160$  ng/mL in RA patients,  $113.9 \pm 96.9$  ng/mL in OA patients and  $48.3 \pm 19.2$  in healthy controls. The differences were highly significant: RA patients and healthy controls ( $P < 0.0001$ ), RA and OA patients ( $P = 0.008$ ) as well as between OA patients and controls ( $P = 0.009$ ). MMP-3 concentrations were further compared with other laboratory parameters and clinical and structural damage data. There were correlations between MMP-3 and CRP ( $r = 0.304$ ,  $P < 0.01$ ), DAS28 ( $r = 0.301$ ,  $P < 0.05$ ), levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies ( $r = 0.241$ ,  $P < 0.05$ ), erythrocyte sedimentation rate ( $r = 0.200$ ,  $P = 0.059$ ) and radiographic disease stage ( $r = 0.197$ ,  $P = 0.063$ ).

**Conclusion.** These results demonstrated that measurement of MMP-3 could become a marker of disease activity in RA patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, disease activity, matrix metalloproteinase-3

Received: December 12, 2016; Accepted with revision: March 22, 2017  
<https://doi.org/10.5507/bp.2017.015>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine III – Nephrology, Rheumatology and Endocrinology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

<sup>b</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

<sup>c</sup>Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

Corresponding author: Martina Skacelova, e-mail: [martina.skacelova@fnol.cz](mailto:martina.skacelova@fnol.cz)

## INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disorder of synovial tissue characterized by progressive, erosive and symmetrical polyarthritis associated with various extra-articular manifestations and with variable prognosis, significant morbidity, functional damage, disability and increased mortality. It affects approximately 0.5% of the adult population<sup>1</sup>. The pathological process leads to destruction of articular cartilage and bone and may eventually result in ankylosis of the affected joints. It is now generally accepted that the activity of cells within synovium and, in particular, the cytokine and enzyme products which they generate are involved in the destruction of underlying matrix components<sup>2,3</sup>. The destruction of connective tissue is also driven by the action of matrix metalloproteinase enzymes (MMPs) released by synovial fibroblasts, chondrocytes and monocytes in response to IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , interferon gamma, as well as by serum amyloid A (SAA) and epidermal growth factor and platelet-derived growth factor<sup>4-8</sup>. MMPs participate in the maintenance and remodeling of extracellular matrix (ECM) that is important for creating cellular environments. These enzymes have the ability to cleave several

constituents of ECM. They play a central role not only in many physiological processes but also in many diseases. Increased activity, caused by either up-regulation of their expression or down-regulation of their inhibitors, is implicated, for example, in arthritis, atherosclerosis and aneurysms, cancer metastases<sup>9,10</sup>, nephritis, skeletal growth-plate disorders, tissue ulcerations and fibrosis<sup>11</sup>. MMP-3 is involved in the pathogenesis of RA as it degrades a range of matrix proteins including proteoglycans, laminin, fibronectin and gelatin found in connective tissue in the synovial joint.

Recent advancement in the treatment of RA require reliable tools for the monitoring of disease activity, evaluation of disease prognosis and choice of the appropriate therapy.

Tracking new markers such as MMP-3 could help identify patients who have a higher risk of pathological changes earlier in the course of the disease and may help in effective intervention with therapy of the disease<sup>12-14</sup>. The present study investigated the association between MMP-3 disease activity and structural involvement with the final objective of assessing and evaluating patient prognosis based on MMP-3 serum levels more effectively.

**OBJECTIVE**

This study aimed to evaluate the serum levels of MMP-3 in patients with RA, those with osteoarthritis (OA) of hands and healthy controls to find the association with clinical disease activity, routine tests used in RA and the radiographic stage of disease.

**MATERIALS AND METHODS****Patients**

A total of 92 patients with RA (mean age  $54.04 \pm 12.22$  years; mean disease duration  $15.66 \pm 9.04$  years; 60 females and 32 males; mean DAS28  $3.74 \pm 1.47$ ), 24 patients with OA (mean age  $50.12 \pm 15.95$  years, mean disease duration  $6.25 \pm 3.43$  years; 17 females and 7 males) and 26 healthy subjects (mean age  $48.28 \pm 13.38$  years; 13 females and 13 males) were included in the study after signing informed consent. The study was approved by the local ethic committee of Faculty of Medicine and

Dentistry, Palacký University Olomouc. RA patients met the EULAR/ACR classification criteria for RA (ref.<sup>15</sup>) and OA patients met the ACR clinical classification criteria for OA of hand<sup>16</sup>. Twenty-six RA patients (28.2%) received biological therapy; the majority of RA patients (84 pts; 91.3%) were treated with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

**Laboratory analysis**

MMP-3 was measured in serum by ELISA using the commercial kit AESKULISA DF MMP-3 (AESKU. Diagnostics, Germany). The microtiter plate was measured with the ELISA photometer Tecan Spectra (wavelength 450 nm). The standard range was 0–800 ng/mL.

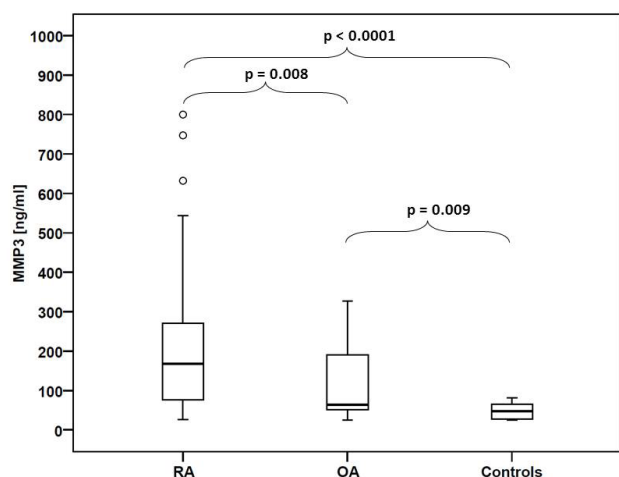
The kit measures total MMP-3 (pro- and active MMP-3) and it is a tool for risk stratification of the development of joint destruction and for monitoring disease activity in RA patients. The instruction manual states that the normal ranges are 18–60 ng/mL and 24–120 ng/mL for females and males, respectively.

Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies

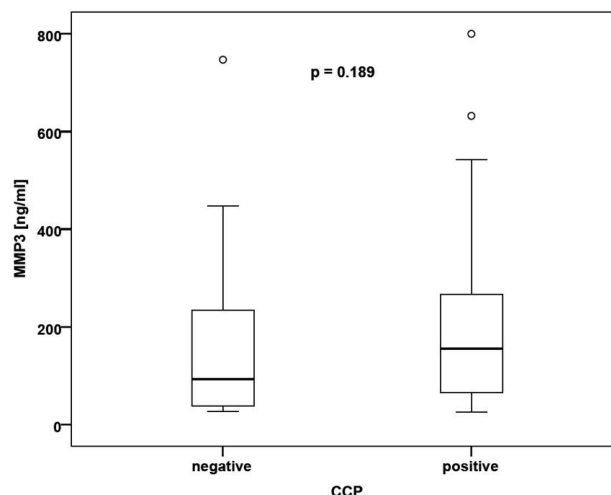
**Table 1.** Demographic data and results of MMP 3 measurement in RA, OA groups and in healthy controls and activity, laboratory and radiographic profile of RA patients.

	RA	OA	Healthy controls
N	92	24	26
Age (years)	$54.04 \pm 12.22$	$50.12 \pm 15.95$	$48.28 \pm 13.38$
F/M ratio	60/32	17/7	13/13
Duration of disease	$15.66 \pm 9.04$	$6.25 \pm 3.43$	NA
MMP-3 (ng/mL)			
x±SD	$199.1 \pm 160$	$113.9 \pm 96.9$	$48.3 \pm 19.2$
M	168	64	47.5
min-max	26-800	25-367	25-81
DAS 28			
x±SD	$3.74 \pm 1.47$		
M	3.6	NA	NA
min - max	1.1 -6.84		
CRP (mg/mL)			
x±SD	$12.2 \pm 16.2$		
M	4.5	ND	ND
min - max	0.3 -89.9		
ESR (mm/h)			
x±SD	$18.9 \pm 15.5$		
M	13.9	ND	ND
min - max	1-62		
RF (IU/mL)			
x±SD	$179.8 \pm 242.7$		
M	50.7	NA	NA
min - max	10.1 -724		
Anti CCP (IU/mL)			
x±SD	$1479.3 \pm 1288.6$		
M	1420	NA	NA
min - max	25 - 3200		
x-ray stage			
x±SD	$2.3 \pm 0.9$		
M	2	NA	NA
min - max	1-4		

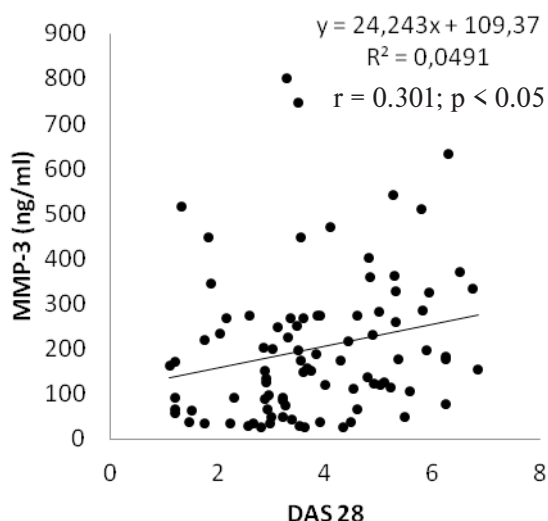
x - mean, SD - deviation, M - median, min - minimum, max - maximum, NA-not applicable, ND- not done



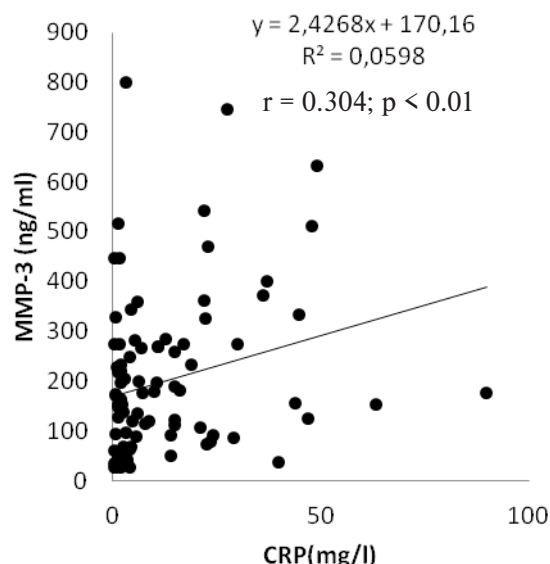
**Fig. 1.** Differences in serum concentration of MMP-3 between RA patients, OA patients and healthy controls. box shows the distance between the quartiles, with the median as a line, and the whiskers show minimum and maximum values of MMP3. Outliers are shown as separate points. The *P*-values show statistical significances of differences between groups.



**Fig. 2.** MMP-3 serum levels in anti-CCP negative and anti-CCP positive RA patients. Box shows the distance between the quartiles, with the median as a line, and the whiskers show minimum and maximum values of MMP3. Outliers are shown as separate points. The *P*-value show statistical significance of differences between groups.



**Fig. 3.** Correlation between MMP-3 and DAS28.



**Fig. 4.** Correlation between MMP-3 and CRP.

were measured by ELISA using the Immunoscan CCPlus kit (Euro Diagnostica, Sweden). The standard curve range is 25–3200 U/mL. These values were arbitrarily chosen by Euro Diagnostica since no generally recognized international standard exists for expressing the titer of anti-CCP antibodies<sup>17</sup>. Samples with results below 25 U/mL are defined as negative.

Rheumatoid factor (RF) was measured by nephelometry using the BN II system and N Latex RF Kit (Siemens, Germany). The result is evaluated by comparison with a standard of known concentration<sup>18</sup>. Samples with results below 15 IU/mL are defined as negative.

Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was determined using the Westergren method. The rate of fall of red blood

cells is measured in millimeters after in 1 h. The normal rates are 0–15 mm (mean, 4 mm) for males and 0–20 mm (mean, 5 mm) for females<sup>19</sup>.

#### Clinical assessment

Disease activity score (DAS28) (ref.<sup>20</sup>) was measured by a single assessor. Radiographic stage of disease was evaluated according to the Steinbrocker method<sup>21,22</sup>.

Statistical analysis: The Shapiro-Wilk test of normality revealed non-normal distribution of the data. The data were expressed as mean, standard deviation, median, minimal and maximal value. Differences between independent groups were analyzed by the Kruskal-Wallis test and post hoc tests with Bonferroni correction. Differences between

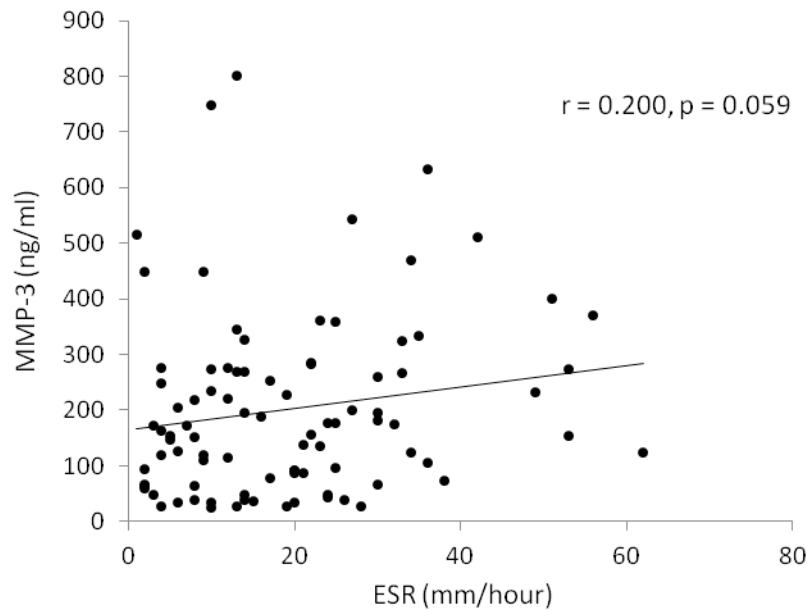


Fig. 5. Correlation between MMP-3 and ESR.

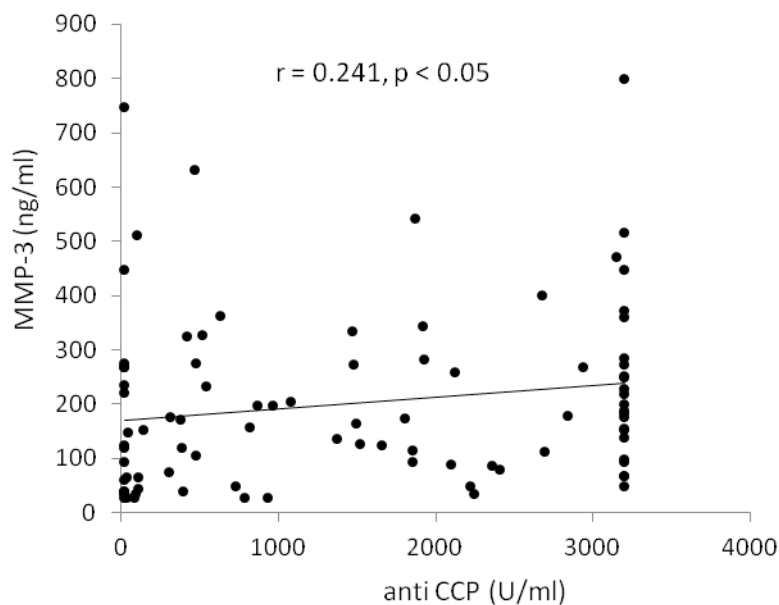


Fig. 6. Correlation between MMP-3 and anti CCP antibodies.

two groups were analysed using Mann-Whitney U-test. Correlations were sought using Spearman's correlation analysis. Values with  $P$  less than 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were conducted with IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, 2015).

## RESULTS

Table 1 summarizes the demographic data of study groups, results of MMP-3 serum levels measurement in RA and OA patients and in healthy controls and the laboratory profile of RA patients. The mean concentrations

of MMP-3 were  $199.1 \pm 160$  ng/mL in RA patients,  $113.9 \pm 96.9$  ng/mL in OA patients and  $48.3 \pm 19.2$  ng/mL in healthy controls.

The differences in serum concentrations of MMP-3 were statistically significant between RA and controls ( $P < 0.0001$ ), between RA and OA groups ( $P = 0.008$ ) as well as between non-RA and controls ( $P = 0.009$ ). The distribution of MMP-3 in groups and the achieved levels of statistical significance are plotted using a quartile box plot in Fig. 1.

The difference in MMP-3 serum levels between CCP-negative and CCP-positive RA patients was not statistically significant ( $P = 0.189$ ). Fig. 2 shows the distribution of MMP-3 serum levels in both subgroups.

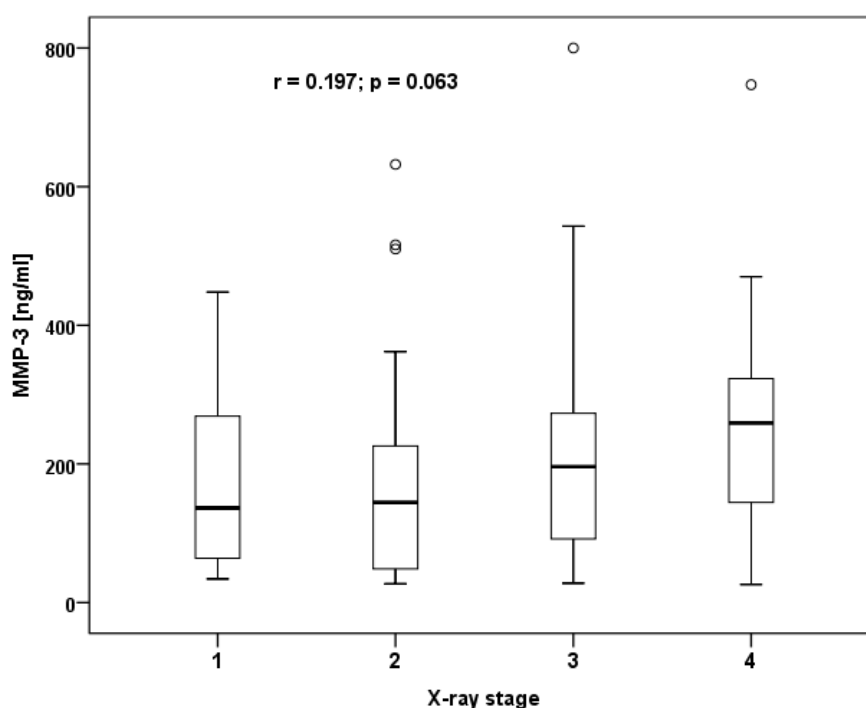


Fig. 7. Correlation between MMP-3 and radiographic stage. Box shows the distance between the quartiles, with the median as a line, and the whiskers show minimum and maximum values of MMP3. Outliers are shown as separate points.

MMP-3 concentrations were further compared with other laboratory parameters and clinical and radiographic data.

Spearman's correlation analysis showed correlations between MMP-3 and DAS28 ( $r=0.301$ ,  $P<0.05$ ; Fig. 3), CRP ( $r=0.304$ ,  $P<0.01$ ; Fig. 4), ESR ( $r=0.200$ ,  $P=0.059$ ; Fig. 5), CCP antibodies ( $r=0.241$ ,  $P<0.05$ ; Fig.6), and radiographic stage ( $r=0.197$ ,  $P=0.063$ ; Fig.7). No correlation was found between MMP-3 and RF.

## DISCUSSION

The MMP family includes both classical enzymes secreted in a latent form and enzymes anchored in the membrane. Under physiological conditions, the activities of MMPs are regulated at the level of transcription, interaction with specific ECM components and inhibition by endogenous inhibitors. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) are specific inhibitors that participate in controlling the local activities of MMPs in tissues. The increasing knowledge of the structures of MMPs and of the signal transduction pathways that control MMP gene expression may provide new opportunities for therapy and development of new medicaments<sup>23,24</sup>. MMP-3 is one of the most important proteases involved in cartilage degradation; it is mainly secreted by synovial cells, fibroblasts and cartilage cells and may be activated by several cytokines such as IL-1 and TNF- $\alpha$ . MMP-3 in synovial fluid

may directly degrade the cartilage and bone and mediate the development of RA. The serum levels in patients with active RA are markedly elevated in comparison with those in remission. MMP-3 expression is regulated by a promoter gene and exhibits polymorphism with the 5A/6A alleles, but the effect of MMP-3 gene polymorphism on the development of RA is still not clear<sup>25</sup>. Burrage et al. described the role of MMPs in the process of collagen degradation. The authors mention that the expression of other MMPs such as MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-13 is increased in arthritis and these enzymes degrade non-collagen matrix components of the joints. They suppose that influencing MMP gene expression might provide a new approach in the therapy of joint destruction<sup>26</sup>.

In both RA and OA, inflammatory cytokines stimulate the production of several MMPs (e.g. MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 or MMP-13). MMP-3 is thought to play a pivotal role in joint destruction in RA (ref.<sup>27,28</sup>). Some studies have demonstrated significant serum expression increase in comparison to healthy controls and its correlation with concentration in synovial fluid. Therefore, serum MMP-3 could reflect a local inflammatory process in the affected joints. High levels of serum MMP-3 can be predictive of destructive processes in the joints even in early disease<sup>27,29</sup>.

The presented study demonstrated that the serum concentration of MMP-3 is increased in RA patients, as compared with both controls and OA patients. Moreover,



it also correlates with disease activity assessed by the DAS28 score, ESR, CRP and serum levels of anti-CCP antibodies.

This conclusion is supported by Keyszer et al.<sup>30</sup> investigating how MMP-1, MMP-3, TIMP-1 and MMP1/TIMP-1 complex (MT complex) reflect the clinical activity compared to cytokines, CRP, ESR and RF. They demonstrated that the correlation of MT complex with clinical data was weaker than that of MMP-3 alone, which also reflected disease activity of RA better than cytokine levels or other markers of connective tissue turnover.

The correlation between MMP-3 and DAS28 in the present study is also concordant with results reported by Ribbens et al.<sup>31</sup>. They demonstrated that serum MMP-3 might serve as a consistent synovial derived marker of RA disease activity and that early changes of MMP-3 predict disease outcome. Serum MMP-3 as a predictor of joint destruction in RA was also dealt with by Mamehara et al. who concluded that MMP-3 could predict joint destruction for RA patients treated with non-biological DMARDs by reflecting response to the drugs<sup>27</sup>. A recent study demonstrated that low levels of MMP-3 at the onset of the disease predict a patient subgroup that exhibits no radiographic progression over 3-year methotrexate monotherapy and does not require combination therapy<sup>32</sup>. Another study found that continuously elevated serum MMP-3 may predict radiographic evidence of progression over 1 year in patients treated with various DMARDs using a treat-to-target protocol<sup>33</sup>. The above findings are also supported by those by Nawata et al. demonstrating that high levels of MMP-3 predict a poor effect of infliximab and radiographic progression, especially in joint space narrowing, with high CRP levels being a negative prognostic factor for joint erosions. If the results are confirmed in other RA populations, they could establish MMP-3 as a valuable predictor of disease outcome<sup>34</sup>.

The role of MMPs, in particular MMP-3, is currently being examined in a wide range of other diseases. High levels of MMP-3 and gene polymorphism may play an important part in the pathogenesis of cardiovascular diseases. In a study by Abd El-Aziz and Mohamed, significantly higher levels of MMP-3 were displayed in patients with acute myocardial infarction (AMI) (ref.<sup>35</sup>). The role of gene polymorphism for MMP-3 in ischemic heart disease was also confirmed by Tepliakov et al.<sup>36</sup>. This finding deserves special mention particularly considering RA itself as an independent risk factor for developing ischemic heart disease.

Furthermore, MMPs are increased in infections due to their role in controlling immune responses<sup>37</sup>.

The authors of the present study are aware of its limitations. It was a cross-sectional study including patients with various stages and durations of the disease. The levels of MMP-3 could have been influenced by therapy. The authors intend to follow these patients to see the development of the disease based upon the baseline MMP-3 levels. The future study should also contain the investigation of MMP-3 polymorphism in RA and RNA as well as proteomic study.

## CONCLUSION

The present study demonstrated increased serum levels of MMP-3 in RA patients compared to OA patients and healthy controls. The concentration of MMP-3 correlated with DAS28, CRP, anti-CCP, ESR and radiographic stage of the disease. These findings support the notion that MMP-3 plays an important role in the pathology of RA and that elevated serum levels may help identify patients at the highest risk for developing severe disease. By reflecting the current development in the field of MMP-3 measurement in RA as seen from other studies it becomes obvious that it represents a useful marker for prediction of joint destruction<sup>38</sup> and helps define the risk of progression of the disease.

**Acknowledgement:** Supported by AZV 15-28659A, IGA\_LF\_2016\_014 and IGA LF 2017\_015.

**Author contributions:** SM, HP, HZ: literature search; SM, HP, KA: clinical data collection; HZ: laboratory analysis; LK: data analysis; SM, HP, KA: manuscript writing, final approval.

**Conflict of interest statement:** None declared.

## REFERENCES

- Pavelka K, Vencovský J. Recommendations of the Czech Society for Rheumatology for the treatment of rheumatoid arthritis. *Čes Revmatol* 2010;18(4):182-91.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology* 2007;7:429-42.
- Jones GC, Riley GP, Buttle DJ. The role of proteases in pathologies of the synovial joint. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2008;40(6-7):1199-218.
- Galliera E, Banfi G, Corsi MM. Human bone disorders: pathological role and diagnostic potential of matrix metalloproteinases. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2010;42(10):1590-3.
- Manicone AM, McGuire JK. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2008;19(1):34-41.
- Hueber AJ, Asquith DL, McInnes IB, Miller AM. Embracing novel cytokines in RA – complexity grows as does opportunity! *Best Practice and Research* 2010;24(4):479-87.
- Connolly M, Mullan RH, McCormick J, Matthews C, Sullivan O, Kennedy A, FitzGerald O, Poole AR, Bresnihan B, Veale DJ, Fearon U. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor  $\alpha$  and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy. *Arthritis and Rheumatism* 2012;64(4):1035-45.
- Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010;(141):52-67.
- Kessenbrock K, Wang CY, Werb Z. Matrix metalloproteinases in stem cell regulation and cancer. *Matrix Biol*;2015(44-46) 184-90.
- Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, Keagy BA, Rich PB, Marston WA. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair and Regeneration* 2008;16:642-8.
- Denarie D, Constant E, Thomas T, Marotte H. Could biomarkers of bone, cartilage or synovium turnover be used for relapse prediction in rheumatoid arthritis patients? *Mediators Inflamm* 2014;2014:537324.
- Ma JD, Zhou JJ, Zheng DH, Chen LF, Mo YQ, Wei XN, Yang LJ, Dai L. Serum matrix metalloproteinase-3 as a noninvasive biomarker of histological synovitis for diagnosis of rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2014;2014:179284.

- 1 14. Ma JD, Ou-Yang X, Zheng DH, Mo YQ, Zou CJ, Zhu LJ. Combined de-  
2 tection of serum matrix metalloproteinase-3 and C-reactive protein  
3 in disease activity measurement in female patients with rheumatoid  
4 arthritis. *Chin J Clinicians (Electronic Edition)* 2013;8:3301-5.
- 5 15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO  
6 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe  
7 B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes  
8 JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing  
9 T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen  
10 JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch  
11 KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis clas-  
12 sification criteria: an American College of Rheumatology/European  
13 League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*  
14 2010;69:1580-88.
- 15 16. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt  
16 K, Brown C, Cooke TD, Daniel W, Gray R. The American College of  
17 Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteo-  
18 arthrits of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601.
- 19 17. Instruction for Immunoscan CCPlus, document E-23-0182-12,  
20 November 2015.
- 21 18. Instruction for N Latex RF Kit, Edition July 2011.
- 22 19. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to  
23 facts. *Am J Med* 1985;78:1001.
- 24 20. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte  
25 LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-  
26 eight-joint counts. Development and validation in a prospective  
27 longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis*  
28 *Rheum* 1995;38:44.
- 29 21. Steinbrocker O, Traeger GH, Battersmann RC. Therapeutic criteria in  
30 rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;140:659-62.
- 31 22. Boini S, Guillemin F: Radiographic scoring methods as outcome  
32 measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann*  
33 *Rheum Dis* 2001;60:817-27.
- 34 23. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Nakamura Y, Motomura S. Treating to tar-  
35 get matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease  
36 activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheu-  
37 matoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:534-40.
- 38 24. Shiozawa K, Yamane T, Murata M, Yoshihara R, Tsumiyama  
39 K, Imura S, Shiozawa S. MMP-3 as a predictor for structural remission  
40 in RA patients treated with MTX monotherapy. *Arthritis Research &*  
41 *Therapy* 2016;18:55. doi:10.1186/s13075-016-0948-7
- 42 25. Ma MJ, Liu HC, Qu XQ, Wang JL. Matrix metalloproteinase-3 gene  
43 polymorphism and its mRNA expression in rheumatoid arthritis.  
44 *Genet Mol Res* 2015;14(4):15652-9. doi: 10.4238/2015
- 45 26. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role  
46 in arthritis. *Front Biosci* 2006;11:529-43.
- 47 27. Mamehara A, Sugimoto T, Sugiyama D, Morinobu S, Tsuji G, Kawano  
48 S, Morinobu A, Kumagai S. Serum matrix metalloproteinase-3 as  
49 predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with  
50 non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Kobe J Med*  
51 *Sci* 2010;56(3):98-7.
- 52 28. Ally MMTM, Hodkinson B, Meyer PWA, Musenge E, Tikly M, Anderson  
53 R. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute  
54 phase proteins as a marker of disease activity and radiographic  
55 damage in early rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation*  
56 2013;2013:6.
- 57 29. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sendo W, Nakajima H, Taniguchi  
58 A, Kamatani N. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of  
59 the degree of joint destruction during the six months after measure-  
60 ment, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*  
61 2000;43:852-8.
- 62 30. Keyszer G, Lambiri I, Nagel R, Keysser C, Keysser M, Gromnica-Ihle  
63 E, Franz J, Burmester GR, Jung K. Circulating levels of matrix metal-  
64 loproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloprotein-  
65 ases 1 (TIMP-1), and MMP-1/TIMP-1 complex in rheumatic disease.  
66 Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other  
67 surrogate markers. *The Journal of Rheumatology* 1999;26(2):251-8.
- 68 31. Ribbens C, Andre B, Jaspar JM, Kaye O, Kaiser MJ, De Groote D,  
69 Malaise MG. Matrix metalloproteinase-3 serum levels are correlated  
70 with disease activity and predict clinical response in rheumatoid  
71 arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2000;27(4):888-3.
- 72 32. Shiozawa K, Yamane T, Murata M, Yoshihara R, Tsumiyama K, Imura S,  
73 Shiozawa S. MMP-3 as a predictor for structural remission in RA pa-  
74 tients treated with MTX monotherapy. *Arthritis Res Ther* 2016;18:55.
- 75 33. Ma J-D, Wei X-N, Zheng D-H, Mo Y-Q, Chen L-F, Zhang X, Li J-H, Dai  
76 L. Continuously elevated serum matrix metalloproteinase-3 for  
77 3~6 months predicts one-year radiographic progression in rheuma-  
78 toid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;17:  
79 289. doi: 10.1186/s13075-015-0803-2
- 80 34. Nawata M, Saito K, Fukuyo S, Hirata S, Tanaka Y. Clinically relevant  
81 radiographic progression in joint destruction in RA patients with  
82 abnormal MMP-3 or high levels of CRP despite 1-year treatment  
83 with infliximab. *Mod Rheumatol* 2016 Apr 26;1-6. [Epub ahead of  
84 print] doi:10.3109/14397595.2016.1158386
- 85 35. Abd El-Aziz TA, Mohamed RH. Matrix metalloproteinase 3 gene poly-  
86 morphism and its level predict morbidity after acute myocardial  
87 infarction. *Am J Clin Pathol* 2016;145(1):134-9.
- 88 36. Tepliakov AT, Berezikova EN, Shilov SN, Grakova EV, Torim  
89 lulu, Efremov AV, Safronov ID, Pustovetova MG, Karpov RS.  
90 Assessment of the role of matrix metalloproteinase-3 gene  
91 polymorphism in the development of chronic heart failure. *Ter*  
92 *Arkh* 2015;87(4):8-12.
- 93 37. Collazos J, Asensi V, Martin G, Montes AH, Suárez-Zarracina T, Valle-  
94 Garay E. The effect of gender and genetic polymorphisms on matrix  
95 metalloprotease (MMP) and tissue inhibitor (TIMP) plasma levels  
96 in different infectious and non-infectious conditions. *Clin Exp*  
97 *Immunol* 2015;182(2):213-9.
- 98 38. Houseman M, Potter C, Marshall N, Lakey R, Cawston T, Griffiths I,  
99 Young-Min S, Isaacs JD. Baseline serum MMP-3 levels in patients  
100 with rheumatoid arthritis are still independently predictive of radio-  
101 graphic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years  
102 follow up. *Arthritis Res Ther* 2012;14(1):R30. doi: 10.1186/ar3734
- 103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120



**Relationship between rheumatoid arthritis disease activity assessed with the US7 score and quality of life measured with questionnaires (HAQ, EQ-5D, WPAI)**

Skácelová Martina<sup>1</sup>, Horák Pavel<sup>1</sup>, Heřmanová Zuzana<sup>2</sup>, Langová Kateřina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine III – Nephrology, Rheumatology and Endocrinology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc and University Hospital Olomouc

<sup>2</sup>Department of Immunology, University Hospital Olomouc

<sup>3</sup>Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc

**Corresponding author:**

Martina Skácelová

Department of Internal Medicine III – Nephrology, Rheumatology and Endocrinology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc and University Hospital Olomouc

I.P. Pavlova 6

779 00 OLOMOUC

CZECH REPUBLIC

Tel.: +420 585853358, FAX: +420 585853760, email: [martina.skacelova@fnol.cz](mailto:martina.skacelova@fnol.cz)

**Keywords:** Disease activity, German US 7 score, EQ-5D, Patient reported outcomes, Rheumatoid arthritis.

Current Rheumatology Reviews – odesláno do redakce po revizi textu dle připomínek recenzentů.

## Introduction

Rheumatoid arthritis is a chronic disease considerably affecting the quality of life of patients, their functional abilities and capability to work. In everyday clinical practice, the condition is commonly monitored by assessing the disease activity using a joint count and laboratory markers of inflammation with calculating the DAS28 [1,2] or other systems for scoring the disease activity. These, however, do not reflect all dimension of the quality of life that are negatively affected in patients with rheumatoid arthritis. Therefore, patient - reported outcomes are an important component of the assessment of disease severity and treatment efficacy. The patients' quality of life may also be influenced by diagnosing rheumatoid arthritis early, that is, in the "pre-radiological" stages of the disease, as stated in the classification criteria published by the ACR/EULAR in 2010 [3]. Even in situations when the disease is classified as clinical remission, ultrasonography is able to detect residual activity of the disease. Numerous studies have been performed to determine the optimum number of joints to be assessed and several scoring systems have been developed that vary in the type of pathology examined, scoring of pathological findings and number of joints assessed. For common monitoring of the activity and progress of the disease, the so-called German US7 score is suitable as it is time saving and well correlated with systems scoring more joints [4, 5, 6]. In submitted study authors wanted to evaluate the benefit of ultrasound examination in daily clinical practice of outpatient clinic, to evaluate influence of disease activity measured by DAS28 score and clinical activity noticed in ultrasound examination to patient - reported outcomes (quality of life, functional status). Early therapeutic change in reflection to persistent activity seen on ultrasound may strongly improve patients quality of life.

**Objective:** To evaluate the benefit of ultrasound examination with a standardized instrument (German US7 score) and correlate its results with the quality of life of patients, their functional abilities and ability to work as assessed by standardized questionnaire methods (HAQ, EQ 5D, WPAI:RA).

## Material and Methods

**Patient sample:** A total of 98 patients with rheumatoid arthritis made up the cohort, whose descriptive characteristics are shown in Table 1. Study was provided with approval of Ethic Committee. Patients signed informed consent with participation in the study, all of them were recruited from outpatients of Rheumatologic Department of University Hospital in Olomouc. All patients' data were collected from January 2015 to December 2015. 57,1% of patients were treated with biological therapy, 83,3% of group used methotrexate, 11,5% leflunomide, 6,4% hydroxychloroquine and 3,8% sulfasalazine treatment.

**Clinical activity assessment:** In all patients, 28 joints were clinically examined to determine the number of swollen and painful joints. Furthermore, the participants' disease activity was assessed using the visual analog scale (0-10) and their DAS28 was calculated. Disease remission was defined as  $DAS28 \leq 2.6$ , while  $DAS28 > 2.6$  and  $\leq 3.2$  indicated low disease activity,  $DAS28 > 3.2$  and  $\leq 5.1$  meant moderate to high disease activity and  $DAS28 > 5.1$  corresponded to very high disease activity.

**Ultrasound examination:** The patients were examined using the NextGen LOGIQ *e* system (manufactured in 2009) with a 12 MHz linear probe. The German US7 score was applied. Normally, the following 7 joints were assessed that were located on the side of the body identified as more active by the patients: the wrist, the second and third metacarpophalangeal joints, the second and third proximal interphalangeal joints, and the second and fifth metatarsophalangeal joints. The above joints were examined for the presence of synovitis using grayscale (GS) and power Doppler (PD) ultrasonography, and the presence of tenosynovitis/paratenonitis and number of erosion sites [4]. With GS ultrasonography, synovitis was classified using a semi-quantitative approach measuring the area of synovial thickening and the degree of distension of the joint capsule. Grade 0 means a normal finding. With Grade 1, mild synovitis is present, with a hypoechoic line below the level of the joint capsule. In Grade 2, the joint capsule is elevated parallel to the joint line. In Grade 3 severe synovitis, the joint capsule is considerably distended. The inflammatory activity was assessed semi-quantitatively using PD ultrasonography, with no signal in Grade 0 and only single signals. With Grade 2, confluent signals in less than 50% of the field were observed. Grade 3 means numerous signals in more than 50% of the field. Grayscale tenosynovitis was classified as either present (1) or absent (0). With PD ultrasonography, the classification is

analogous to that used for synovitis, with Grade 0 being negative and Grade 1 meaning single color signals. Color signals in less than 50% and more than 50% of the area were classified as Grades 2 and 3, respectively. Erosions were either present (1) or absent (0). Total scores for GS synovitis (scoring range 0-27), PD synovitis (scoring range 0-39), GS tenosynovitis (scoring range 0-7), PD tenosynovitis (scoring range 0-21), and erosions (scoring range 0-14) were calculated as the sums of numerical scores for individual joints.

**Laboratory tests:** At the same time, all patients underwent laboratory tests to assess inflammatory activity and selected biomarkers of the disease. Erythrocyte sedimentation rate was measured using the Westergren method. The settling of red blood cells over 1 hour was observed, with the normal values for men 0-15 mm (mean, 4 mm), and for women 0-20 mm (mean, 5 mm) [7].

**Patient-reported outcomes:** Standardized questionnaires were used to evaluate patient-reported outcomes. Functional abilities were assessed with a validated Czech version of the Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) [8]. The instrument contains 20 questions on activities of daily living aggregated into 8 categories. Each item is scored 0–3, representing no difficulty (0), some difficulty (1), much difficulty (2) or unable to do (3). If there is a need for aids or dependence on physical assistance, the corresponding item is scored 2. From each of the 8 categories, one item with the highest score is selected. These scores are averaged into an overall disability index ranging from 0 to 3 [8]. The quality of life was measured using a Czech version of the EQ-5D instrument [9]. The questionnaire is used to assess two quality of life indicators, objective and subjective. The objective indicator comprises the following 5 dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression), each rated on a 3-point scale (0 – extreme problems, 1 – some problems and 2 – no problems). The subjective indicator is a visual analogue scale, with 100 meaning the best imaginable health state and 0 meaning the worst imaginable health state. Respondents are asked to indicate their subjectively perceived health on a “feeling thermometer” [9].

Finally, a Czech version of the 2013 Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Rheumatoid Arthritis (WPAI:RA) was used [10].

## Statistical methods

The prerequisites of statistical computations were evaluated using visual inspection of data and the Shapiro-Wilk normality tests. Standard descriptive statistics were applied to summarize the primary data, continuous variables such as the median, range, mean and standard deviation, and categorical variables by absolute and relative frequencies. Differences between groups (divided according to disease activity) were analyzed by the Kruskal-Wallis test and post hoc tests with the Bonferroni correction. Correlations were sought using Spearman’s correlation analysis. Fisher’s exact tests were used to analyze the categorical data. The value of  $p < 0.05$  was adopted as the level of statistical significance for all analyses and SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, 2015) was the software used.

## Results:

In all patients, disease activity was assessed using the DAS28. The score was  $3.73 \pm 1.49$ , with 26.5% ( $n=25$ ) of patients being in remission, 10.7% ( $n=10$ ) having low disease activity, 43.7% ( $n=41$ ) showing moderate to high activity and 19.2% ( $n=18$ ) having very high disease activity.

Eighty-nine patients (87.2% of the sample) underwent ultrasound examination and had their German US7 score determined. Patients in clinical remission as assessed with the DAS28 had GS and PD synovitis scores of  $10.58 \pm 5.22$  and  $1.04 \pm 1.49$ , respectively. The same group of patients had GS and PD tenosynovitis scores of  $0.75 \pm 1.11$  and  $0.50 \pm 1.22$ , respectively. Their number of erosions was  $2.29 \pm 2.22$ . Patients with low disease activity had GS and PD synovitis scores of  $14.25 \pm 7.36$  and  $1.50 \pm 2.0$ . Their GS and PD tenosynovitis scores were  $1.25 \pm 1.04$  and  $0.38 \pm 0.74$ , respectively. The number of erosion sites was  $4.25 \pm 3.85$ . In patients having moderate to high disease activity, the GS and PD synovitis scores were  $14.52 \pm 4.81$  and  $2.73 \pm 2.87$ , respectively. Their GS and PD tenosynovitis scores were  $1.41 \pm 1.57$  and  $0.51 \pm 0.82$ , respectively, and the erosion count was

5.84±3.47. Finally, patients with very high activity of rheumatoid arthritis had GS and PD synovitis scores of 14.94±3.86 and 6.78±5.52, respectively. The tenosynovitis scores were 2.28±1.84 and 6.78±5.52 as shown on GS and PD ultrasound, respectively. The number of erosions was 4.11±3.14 in this group. The relationships between clinical activity of the disease, ultrasound parameters, radiographically assessed degree of damage and functional disability of patients are shown in Table 2.

Patients who achieved remission had significantly lower GS synovitis scores than those with moderate to high disease activity ( $p = 0.022$ ) and patients with very high activity of rheumatoid arthritis ( $p = 0.009$ ). No significant differences were demonstrated between the other groups. Patients with very high disease activity had significantly higher PD synovitis scores than those in remission ( $p < 0.0001$ ), with low ( $p = 0.017$ ) and moderate to high disease activity ( $p = 0.008$ ). No significant differences were found between the other groups (Graph 1). Patients in remission had significantly lower GS tenosynovitis scores when compared with patients showing very high disease activity ( $p = 0.032$ ). There were no significant differences between the other groups. The assessment of PD tenosynovitis showed no statistically significant differences. Patients who achieved remission also had significantly lower numbers of erosions than those having moderate to high disease activity ( $p = 0.0003$ ). No significant differences were found between the other groups.

The response rate was 86.2% (a total of 88 questionnaires). Patients' functional abilities were assessed with the HAQ, with a disability index of 1.25± 0.88. Table 3 shows results obtained with the EQ-5D instrument.

The WPAI:RA questionnaires showed that a considerable proportion of patients (68.2%) did not work at the time of the survey. In working patients there was significant correlation between working ability and disease activity measured by DAS28 ( $r=0,318$ ,  $p=0,08$ ) and with HAQ ( $r=0,64$ ,  $p=0,0001$ ). In all group was correlation between ability for usual activities and disease activity ( $r=0,38$ ,  $p=0,0003$ ) and with HAQ ( $r=0,65$ ,  $p< 0,0001$ ).

The assessment of patients' functional status depending with regard to disease activity showed that patients in clinical remission had significantly lower HAQ scores than those with moderate to high disease activity ( $p = 0.003$ ). There were no significant differences between the other groups.

An important part of the study was analysis of patient-reported outcomes, in particular the EQ-5D and HAQ, and their relationship to disease activity and results of ultrasound examination. Disease activity as assessed with the DAS28 was statistically significantly correlated with scores for the 3-point EQ-5D dimensions of patient mobility ( $r=-0.244$ ,  $p=0.025$ ), self-care ( $r=-0.295$ ,  $p= 0.006$ ) and usual activities ( $r=-0.294$ ,  $p= 0.007$ ). There were no statistically significant correlations with patient-reported levels of pain and anxiety; on the other hand, the DAS28 scores were significantly correlated with the global health assessment ( $r=-0.355$ ,  $p= 0.001$ ). All dimensions of the EQ-5D were statistically significantly correlated with patient functional abilities as assessed with the HAQ (mobility,  $r= -0.517$ ; self-care,  $r= -0.552$ ; usual activities,  $r=-0.645$ ; pain,  $r= -0.470$ ; anxiety,  $r= -0.439$ ; global health assessment,  $r= -0.501$ ;  $p< 0.001$ ).

Scores for GS synovitis were significantly negatively correlated with mobility ( $r=-0.268$ ,  $p=0.017$ ), self-care ( $r=-0.349$ ,  $p= 0.002$ ) and usual activities ( $r=-0.264$ ,  $p= 0.019$ ). The study also showed an association between the degree of synovitis and patients' global health assessment ( $r=-0.243$ ,  $p= 0.031$ ). Scores for PD synovitis were found to be related to patient self-care ( $r=-0.254$ ,  $p= 0.024$ ) and pain ( $r=-0.241$ ,  $p= 0.032$ ); the differences were not statistically significant in the other parts of the EQ-5D. Neither GS nor PD tenosynovitis scores showed statistically significant relationships with patient-reported outcomes. Ultrasound assessment of erosions showed correlations with mobility ( $r=-0.245$ ,  $p= 0.029$ ) and self-care ( $r=-0.344$ ,  $p=0.002$ ). Finally, all EQ-5D dimensions were statistically significantly correlated with radiographically assessed degree of damage.

## **Discussion:**

Rheumatoid arthritis is a chronic systemic disease affecting mainly the musculoskeletal system. It is associated with higher mortality rates. Effective therapy in accordance with the treat-to-target principles aimed at achieving remission or at least the lowest possible disease activity leads to a reduced risk of premature mortality which is yet still higher than that of the general population [11]. Apart from damage to the musculoskeletal system as well as extra-articular tissues and organs, rheumatoid arthritis has a considerable negative impact on the patients' quality of life, their psychosocial bonds and ability to work [12]. Thus, in a wider context, rheumatoid arthritis

treatment has numerous goals. In addition to suppression of inflammatory activity, prevention or inhibition of structural damage and improvement of physical function, these include a better quality of life. Therefore, patient-reported outcomes should be an integral part of regular patient monitoring, together with joint counts and laboratory markers of inflammation.

Although ultrasound examination is not included in the diagnostic criteria, it may aid in making the diagnosis of rheumatoid arthritis. Its application increases the sensitivity of traditional methods used for detecting the signs of rheumatoid arthritis such as clinical examination and classic radiography. Already the first studies exploiting ultrasonography examinations showed that ultrasound is able to detect more inflammatory changes in affected joints than careful clinical examinations [13]. Similarly, erosions may also be detected much earlier than by classic radiography, particularly in patients with early disease as shown, for instance, by Szkudlarek et al. in a study of 100 rheumatoid arthritis patients of whom 56 had erosion sites detected by ultrasound examination, as compared with only 17 patients with radiographically detected erosions. The difference was even more pronounced in a subgroup of 40 patients with early rheumatoid arthritis, with erosion being detected ultrasonographically in 15 cases and radiographically in only 2 patients [14]. Ultrasonography is also an important tool for regular monitoring of disease activity and progression in patients with rheumatoid arthritis. In some cases, it may also help to assess residual disease activity in patients with low inflammatory activity. In many cases, ultrasound examination is more sensitive than the traditional composite scores for monitoring clinical activity and it may detect residual disease activity even in patients classified as being in clinical remission [15, 16, 17]. The question is, however, whether it is advisable to change therapy in accordance with the treat-to-target principles if ultrasound signs of active disease persist despite low DAS28 scores. Results of numerous studies suggest that activity detected by color mapping in many patients otherwise in clinical remission is a predictor of radiological progression and potential flare-ups [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

On the other hand, ultrasound control with treatment adjustments according to the treat-to-target approach may, in some cases, even lead to overtreatment with no additional benefit for the patients and increase the risk for adverse effects of therapy [26]. Many studies have attempted to determine the optimum number of joints to be examined; a range of scoring systems have been developed that vary in the type of pathology studied, scoring of pathological findings as well as number of joints assessed. In clinical practice, the most common approach is probably examination of the currently affected joints, often with ultrasound-guided targeted administration of a drug. The present study utilized the German US7 score used for regular monitoring of inflammatory response allowing early adequate changes to therapy. Unlike monitoring of many joints, the approach considerably reduces examination time to 15-20 minutes [27, 28].

An important part of assessing treatment response in patients with rheumatoid arthritis should be patients' assessment of the overall feeling of health or disease activity, pain and physical functioning. The assessment is included in not only composites scores for disease activity or treatment response (DAS28, ACR response criteria) but also many standardized questionnaires, clinical study outcomes and common clinical practice [29, 30]. Measuring disability with the HAQ is an important part of assessing response to treatment and it may aid in decision-making regarding further treatment strategies in accordance with the treat-to-target concept [31]. Results of the EQ-5D instrument used in the study for quality of life measurement show both subjective and objective assessment of patients' quality of life. The HAQ combined with a pain scale commonly used to calculate the DAS28 may, to a certain extent, predict the EQ-5D results [32], as confirmed by results of the present study showing statistically significant correlations between functional disability measured with the HAQ and individual EQ-5D dimensions. The present study was concerned with evaluating the association of the individual EQ-5D dimensions with disease activity and disability assessed ultrasonographically using the German US7 score. Here, possible, good predictor of patients' functional disability appears to be the presence of both GS and PD synovitis. This results are in agreement with another published article, where authors concluded, when combined with the DAS28 or HAQ, US7 PD and GS synovitis sum-scores were predictive of the change in HAQ score over one year [33]. The level of GS synovitis was statistically significantly negatively correlated with the level of mobility; the presence of synovitis considerably impaired patients' self-care also markedly influenced their usual activities. The degree of synovitis also significantly affected patients' global health assessment. The present study failed to show a statistically significant association between the presence of tenosynovitis and patient-reported outcomes. The presence of erosions mainly impaired patients' mobility and

self-care. Finally, all EQ-5D dimensions were statistically significantly correlated with the radiographically assessed degree of disability.

**Conclusion:** The present study results showed a direct relationship between rheumatoid arthritis activity assessed with the composite DAS28 and the US7 and patients' impaired functional abilities, mobility, self-care and usual activities. Disease activity also had an impact on their perception of pain and anxiety as well as their subjective perception of the overall health. The degree of disability assessed with an objective marker such as an ultrasound score reflects patient-perceived limitations imposed by their disease.

**Conflict of interest:** None

**Acknowledgements:** Supported by Czech health council grant No: 15-28659A

## References

- [1] van der Heijde D M, van't Hof M A, van Riel P L, Theunisse L A, Lubberts E W, van Leeuwen M A. et al Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916–920.
- [2] Prevo M L, van't Hof M A, Kuper H H, van Leeuwen M A, van de Putte L B, van Riel P L. 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;38:44–48.
- [3] 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.
- [4] Backhaus, T.M., et al.: The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis*, 2013. 72(7): p. 1163-9.
- [5] Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, et al.: Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012;64:1238–1243.
- [6] Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al.: EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013; 72: 804–814.
- [7] Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med* 1985; 78:1001.
- [8] Šléglová O, Dušek L, Olejárová M, et al. : Posuzování funkční schopnosti u pacientů s revmatoidní artritidou; validace české verze Stanfordského dotazníku Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Čes. Revmatol.*, 18, 2010, No. 2, p. 73–83.
- [9] [www.euroquol.org](http://www.euroquol.org)
- [10] Reilly Associates Health Outcomes Research. <http://www.reillyassociates.net>
- [11] Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, Fautrel B.: Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33
- [12] Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Groups. *Arthritis Rheum*. 1995 Oct;38(10):1351-62.

- [13] Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M.: Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42(6):1232-45.
- [14] Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R52.
- [15] Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, Forslund K, Grassi W, Haavardsholm EA, Haugeberg G, Jurik AG, Landewé RB, Naredo E, O'Connor PJ, Ostendorf B, Potocki K, Schmidt WA, Smolen JS, Sokolovic S, Watt I, Conaghan PG.: EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):804-14.
- [16] Hammer HB, Terslev L.: Role of ultrasound in managing rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Oct;14(5):438-44. doi: 10.1007/s11926-012-0266-2.
- [17] Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, Bozgeyik Z, Ardicoglu O.: Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *South Med J.* 2008 Mar;101(3):240-5.
- [18] Lillegraven S, Prince FH, Shadick NA, et al. Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:681-6.
- [19] Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:804-14.
- [20] Saleem B, Brown AK, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1316-21.
- [21] Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2958-67.
- [22] Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006;54:3761-73.
- [23] Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tulusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:172-5.
- [24] Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1092-7.
- [25] Nguyen H, Ruysse-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2110-8.)
- [26] Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen Inge C, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ.* 2016;354:i4205

- [27] Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, Sattler H, Albrecht K, Kaufmann J, Becker K, Sörensen H, Meier L, Burmester GR, Schmidt WA.: Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1194-201.
- [28] Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Reiche B, Burmester GR, Walther M, Schmidt WA, Backhaus M.: Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Aug;64(8):1238-43.
- [29] van Tuyl LH, Hewlett S, Sadlonova M, et al. The patient perspective on remission in rheumatoid arthritis: 'You've got limits, but you're back to being you again'. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb 12;
- [30] Her M, Kavanaugh A.: Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 May;24(3):327-34.
- [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.
- [32] Hernandez AM, Wailoo A, Wolfe F, Michaud K. The relationship between EQ-5D, HAQ and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(5):944–950.
- [33] Závada J, Hánová P, Hurňáková J, Szczuková L, Uher M, et al. The relationship between synovitis quantified by an ultrasound 7-joint inflammation score and physical disability in rheumatoid arthritis- a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:5.



Graph 1: relationship between disease activity and synovitis detected by PD ultrasonography

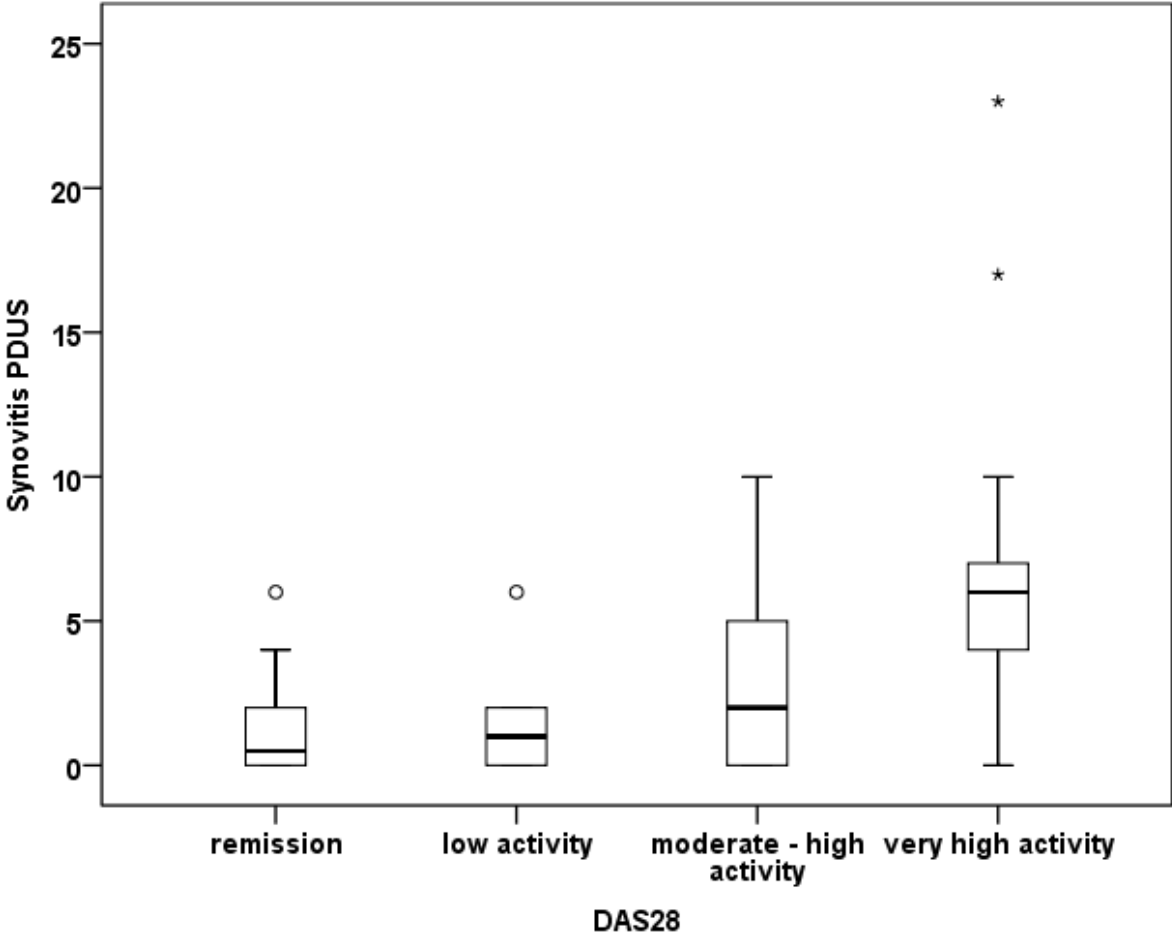


Table 1: Descriptive characteristic of the cohort of patients with rheumatoid arthritis

Number of patients	98
Age (years)	53.8±13.4
Disease duration (years)	17.5±8.9
Patients on biological therapy	56 (57.1%)
Smoking	27 (27.6%)
DAS28	3.73 (±1.49)
HAQ	1.27±0.88
Radiographic stage	2.52±0.82

Table 2: Relationships between clinical disease activity and selected parameters.

The Kruskal-Wallis test showed significant differences between groups of patients with varied disease activity in HAQ ( $p = 0.002$ ), GS synovitis ( $p = 0.011$ ), PD synovitis ( $p < 0.0001$ ), GS tenosynovitis ( $p = 0.031$ ) and erosions ( $p = 0.001$ ). The significant differences are marked in bold.

			HAQ	X-ray	synovitis GSUS	synovitis PDUS	tenosynovitis GSUS	tenosynovitis PDUS	erosions
DAS28	remission ( $n = 25$ )	Median	0.63	2.00	10.00	0.50	0.50	0.00	2.00
		Minimum	0.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Maximum	2.75	4.00	22.00	6.00	5.00	5.00	7.00
		Mean	0.82	2.24	10.58	1.04	0.75	0.50	2.29
		SD	0.78	0.66	5.22	1.49	1.11	1.22	2.22
	low activity ( $n = 10$ )	Median	0.38	2.00	14.00	1.00	1.00	0.00	3.50
		Minimum	0.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Maximum	2.38	3.00	24.00	6.00	3.00	2.00	10.00
		Mean	0.88	2.30	14.25	1.50	1.25	0.38	4.25
		SD	0.87	0.67	7.36	2.00	1.04	0.74	3.85
	moderate to high activity ( $n = 41$ )	Median	1.71	3.00	15.00	2.00	1.00	0.00	5.00
		Minimum	0.00	1.00	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Maximum	3.50	4.00	24.00	10.00	6.00	11.00	14.00
		Mean	1.60	2.78	14.62	2.73	1.41	0.51	5.84
		SD	0.77	0.94	4.81	2.87	1.57	1.82	3.47
	very high activity ( $n = 18$ )	Median	1.00	2.00	15.00	6.00	2.50	0.00	3.50
		Minimum	0.38	2.00	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Maximum	3.25	4.00	23.00	23.00	6.00	8.00	10.00
		Mean	1.58	2.50	14.94	6.78	2.28	1.11	4.11
		SD	0.95	0.71	3.86	5.52	1.84	2.27	3.14
<i>p</i> (Kruskal-Wallis test)			<b>0.002</b>	0.065	<b>0.011</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.031</b>	0.743	<b>0.001</b>

Table 3: Table shows EQ-5D results of patient's assessment in five dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain and anxiety) and analogue scale of health state in group of patients with rheumatoid arthritis.

Mobility	2-No problems	N=26 (29.5%)
	1-Some problems	N=61 (69.3%)
	0-Extreme problems	N=1 (1.1%)
Self-care	2-No problems	N=39 (44.3%)
	1-Some problems	N=45 (51.1%)
	0-Extreme problems	N=4 (4.5%)
Usual activities	2-No problems	N=28 (29.5%)
	1-Some problems	N=58 (65.9%)
	0-Extreme problems	N=4 (4.5%)
Pain	2-No problems	N=11 (12.5%)
	1-Some problems	N=70 (79.5%)
	0-Extreme problems	N=7 (8%)
Anxiety	2-No problems	N=50 (56.8%)
	1-Some problems	N=36 (40.9%)
	0-Extreme problems	N=2 (2.3%)
Subjectively perceived health state (analogue scale)	61.7±19.3	

# Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic—data from the ATTRA registry

Pavel Horák · Martina Skácelová · Karel Hejduk ·  
Andrea Smržová · Karel Pavelka

Received: 23 July 2012 / Revised: 15 May 2013 / Accepted: 20 May 2013  
© Clinical Rheumatology 2013

**Abstract** The Czech national registry ATTRA collects data from patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile idiopathic arthritis, treated with the biologic drugs. ATTRA is a prospective centralized computerized registry of patients with a focus on efficacy, safety, and quality of life data. Abatacept is approved as a second-line agent which can be prescribed after a failure of at least one TNF- $\alpha$  inhibitor. Data of patients treated with abatacept has been collected since 2008. A statistical analysis of the group of RA patients treated with abatacept was performed recently. ATTRA registered 162 patients with RA treated with abatacept, the mean age  $51.0 \pm 12.2$  (median 53.1, 19–74 years), the mean duration of the disease was  $14 \pm 9.1$ , median 11.3 years (0–41). One hundred thirty patients (80.2 %) were female. The mean DAS28 was at week 0,  $5.9 \pm 1.1$ , at week 16,  $4.1 \pm 1.4$ , at week 24,  $3.8 \pm 1.2$ , at week 36,  $3.6 \pm 1.3$ , and at week 52,  $3.5 \pm 1.2$ . DAS28 remission was achieved at week 16 in 15.8 %, at week 24 in 10 %, at week 36 in 20.9 %, and at week 52 in 20.8 % of patients. Of those patients with a DAS28  $< 2.6$  (remission) at week 16, 58.3 % remained in remission at the week 52. Of those patients with DAS28  $> 5.1$  (high disease activity) at the week 16, only 41.7 % had DAS  $> 5.1$  at week 52. One year on treatment survival was 82 %. Altogether

50 non-serious adverse events (AE) were reported in 36 patients (22 %) and 11 serious AE in 10 patients (6 %) with the most common being infections (31) and skin rashes (5). Just one non-serious allergic reaction was reported. Data from the ATTRA registry confirms a good overall efficacy and safety profile and a very good on drug survival with abatacept.

**Keywords** Abatacept · Registry · Rheumatoid arthritis

## Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease affecting approximately 0.5 % of the adult population in the Czech Republic. RA is characterized by a polyarticular joint inflammation, prolonged morning stiffness, development of joint deformities, motion impairment, or loss of motion, often leading to the loss of person's ability to work and ability to function independently. Abatacept is a biological agent interacting with co-stimulatory system in the activation of T lymphocytes. The activation requires two signals—first, antigen-presenting cell (APC) presents antigen via MHC Class II antigens (the major histocompatibility system II) to TCR (T cell receptor); and secondly, binding of co-stimulatory molecules of both APC and T lymphocyte which provides “the second signal.” There are two main co-stimulatory pathways; the first pathway is composed of CD28 and CD80/CD86 molecules, the second consists of CD40 and CD40 ligand (CD40L). Co-stimulatory pathways are also regulated by negative feedback; in CD28-CD80/86 represented by a CTLA4 molecule (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4). By binding to CD80/86 molecule, CTLA4 blocks the second signal and thus suppresses the activation of T cells [1]. Abatacept is a soluble fusion protein combining the Fc portion of IgG1 and CTLA4 which prevents the binding of CD28 to CD80/CD86 molecule [2]. Abatacept is currently prescribed

P. Horák (✉) · M. Skácelová · A. Smržová  
Department of Internal Medicine III—Nephrology,  
Rheumatology, Endocrinology, Faculty of Medicine  
and Dentistry, Palacký University in Olomouc,  
University Hospital Olomouc, I.P. Pavlova 6,  
772 00, Olomouc, Czech Republic  
e-mail: horakp@fnol.cz

K. Hejduk  
Institute of Biostatistics and Analyses,  
Masaryk University, Brno, Czech Republic

K. Pavelka  
Institute of Rheumatology, 1st Medical Faculty,  
Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

in the Czech Republic after the failure of TNF- $\alpha$  inhibitors or other biological agents used for the treatment of rheumatoid arthritis. Abatacept is applied as a 30-min intravenous (IV) infusion. After the initial administration, abatacept should be given at weeks 2 and 4 after the first infusion, and every 4 weeks thereafter. Abatacept is commercially available in Czech Republic since 2008.

The ATTRA project is a multicenter registry developed to assess the progress and results of biologic treatments used in inflammatory rheumatic diseases in real-life clinical practice. A number of rheumatology centers in the Czech Republic have participated in the project. Clinical data is stored in a central repository which enables the analysis of efficacy and safety of used biologic agents [3]. The presented study evaluates data concerning the use of abatacept.

## Materials and methods

The paper presents the observational, open, long-term study of patients from the ATTRA registry. Participating centers prospectively included all patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy to the registry. All patient's rights were fully respected; data was collected anonymously without providing personal information and after signing informed consent by a patient. An on-line system was adapted for data collection of specified parameters concentrating on the effectiveness, safety, and quality of life of patients on the biologic therapy. The on-line application is accessible for authorized users only through an internet browser.

The study population comprises of 162 RA patients, mean age of  $51.0 \pm 12.2$  (median 53.1, 19–74 years). Mean duration of RA disease was  $14 \pm 9.1$  years, median 11.3 years (0–41). One hundred thirty were women (80.2 %). The mean follow-up duration in ATTRA registry was 5.1 years.

One hundred forty-one patients (90.7 %) in the group had prior exposure of methotrexate. During the study, methotrexate was given to 101 patients (62.3 %) with mean dose of 14.5 mg weekly, leflunomide to 38 patients (23.5 %), sulfasalazine to 14 patients (8.6 %), hydroxychloroquine to 7 patients (4.3 %), cyclosporin A to 7 patients (4.3 %), and azathioprine to 2 patients (1.2 %), together with abatacept. The combination of methotrexate and leflunomide was reported in 10 patients (6.2 %), combinations of two other DMARDs in 12 (7.4 %), of three DMARDs in 8 (4.9 %). The reasons for discontinuation of the DMARDs in the past were not recorded. Glucocorticoid therapy was concomitantly given to 58 patients (35.8 %) in the dose  $>7.5$  mg of prednisone daily, to 69 patients (42.6 %) in the dose equal or less than 7.5 mg of prednisone. Thirty-five patients (21.6 %) were off glucocorticoids during the follow-up in the registry.

Efficacy of the therapy was evaluated by DAS28- Disease Activity Score 28 [4] together with the patients' and

physicians' assessment of the efficacy of treatment (VAS). A DAS28 score greater than  $>5.1$  was considered to be indicative of High Disease Activity (HDA), score between 3.2 and 5.1 of Moderate Disease Activity (MDA), and between 2.6 and 3.2 of Low Disease Activity (LDA). Remission was defined as  $\text{DAS28} < 2.6$  [5, 6]. The quality of life was measured by the EuroQol and SF36 questionnaires [7, 8]. Health Assessment Questionnaire (HAQ) was used to determine functional impairment [9]. Persistence of patients on treatment, reasons for premature discontinuation of treatment, biological treatment used before and after administration of abatacept was monitored as well.

Safety of therapy was assessed by collection of serious and non-serious adverse events.

**Statistical processing** Results were processed by StatSoft, Inc. (2011) STATISTICA (data analysis software system), version 10. Descriptive characteristics of continuous parameters were the following: mean, standard deviation, median, 95 % interval of satisfaction, and range of values (min–max). Absolute and relative frequencies were used for categorical variables.

Time course of values was evaluated by Friedman's ANOVA at a 5 % significance level due to non-parametric distribution of data.

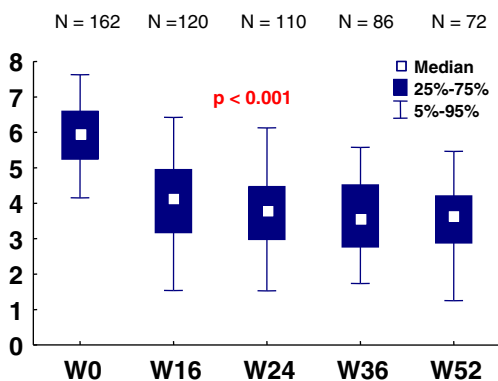
## Results

**Patients registration and enrollment** Thirty-eight patients were registered and enrolled in 2008; 53 and 54, patients were enrolled in years 2009 and 2010, respectively; and 17 patients were enrolled in 2011.

**Efficacy** Initial DAS28 score was  $5.9 \pm 1.1$  at week 0 (T0),  $4.1 \pm 1.4$  at week 16 (T16),  $3.8 \pm 1.2$  at week 24 (T24),  $3.6 \pm 1.3$  at week 36 (T36), and  $3.5 \pm 1.2$  at week 52 (T52) (Fig. 1). Remission according to DAS28 score was achieved in 0.6 % of enrolled and assessed patients at week 0 (T0), in 15.8 % of patients at week 16 (T16), in 10 % of patients at week 24 (T24), in 20.9 % of patients at week 36 (T36), and in 20.8 % of patients at week 52 (T52) (Fig. 2).

The quality of life improved during the course of treatment. Increase in EuroQol score and decrease in HAQ score between week 0 (T0) and week 16 (T16) was statistically significant ( $p < 0.001$ ) and continued till week 52 (T52; Fig. 3), similarly as positive changes in SF36 index.

**Response at week 16** Predictive influence of DAS28 at week 16 on DAS28 at week 52 was assumed in 69 patients (42.6 % of patients enrolled in the registry) with known data from both weeks. Of those patients who achieved  $\text{DAS28} < 2.6$  (remission) at week 16, 58.3 % of them achieved a



**Fig. 1** In course of the therapy the decline in DAS28 was observed. Decrease between W0 a W16 was statistically significant ( $p < 0.001$ ). (Analysis per protocol, it did not assess those who failed to respond or whose data were not complete for analysis)

DAS28 score  $< 2.6$  at week 52. Patients who achieved DAS  $> 5.1$  (HDA) at week 16 had DAS  $> 5.1$  at week 52 in 41.7 % of cases (Fig. 4). The change in disease status between weeks 16 and 52 was observed in 45 patients with data known from both weeks (31 % of patients enrolled in the registry). By comparing week 52 with 16, the improvement in disease status was observed in 9 patients (20 %), 24 patients (53.3 %) remained unchanged and in 12 patients (26.7 %) the disease status worsened.

*Persistence on treatment, reasons for discontinuation* According to available data, persistence on treatment was also evaluated. Persistence on treatment after one year was achieved in 82 %, whereas the median could not be determined. 25 % quartile was 17 months.

The most common reason for discontinuation of treatment was insufficient response in 25 patients who discontinued treatment; followed by adverse events monitored in 11 discontinued patients (19.6 %; Table 1).

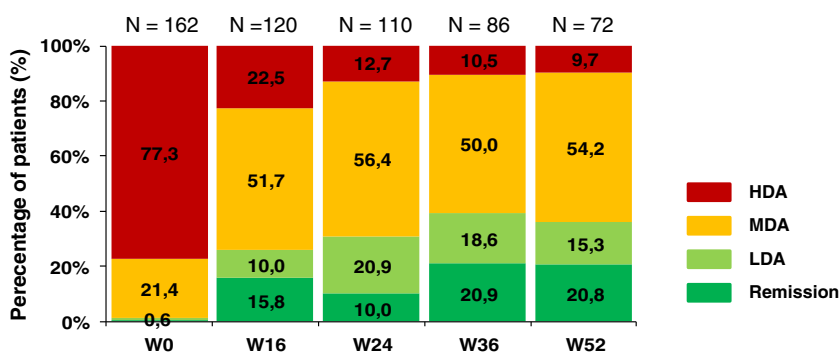
*Position among other biologic agents* Data registered in repository shows that 33 patients (20.4 %) used abatacept as their first biologic drug. Sixty-nine patients (42.6 %) and 40 patients (24.7 %) used abatacept as their second and third

biologic drug, respectively. Fifteen patients (9.3 %) and five patients (3.0 %) used abatacept as their fourth and fifth biologic drug in sequence. In 40 patients (24.7 % of patients enrolled in the registry), there is data on switching from abatacept to other biological agents; in 33 patients there is data on the use of one biological agent; in 6 and 1 patient, there is data on the administration of two and three biological agents, respectively. The most frequently used agents after abatacept were tocilizumab (12 $\times$ , 30 %), rituximab (10 $\times$ , 25 %), and etanercept (8 $\times$ , 20 %).

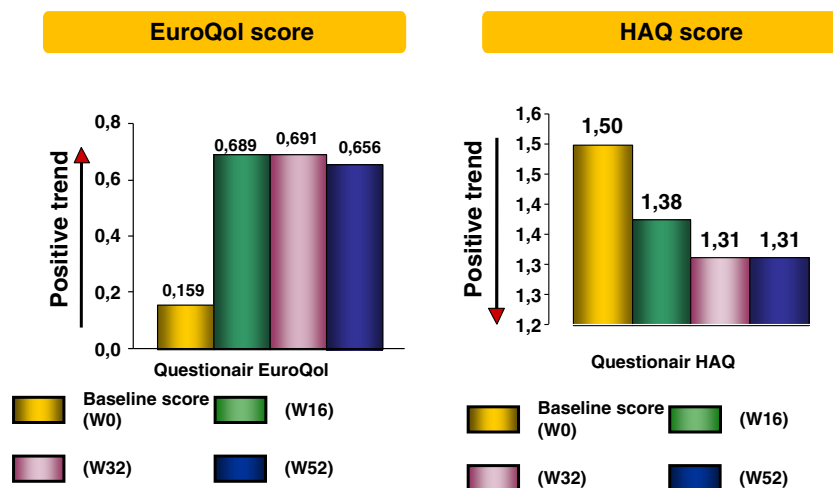
*Safety* There was a total of 50 non-serious adverse events reported in 36 patients (22 % of patients enrolled in the registry) and 11 serious adverse events (SAE) reported in 10 patients (6 % of patients enrolled in the registry). Two deaths occurred in connection with serious adverse events (SAE) (described further). The most common adverse events included infections (31) and cutaneous adverse effects (5). Only one case of non-serious allergic reaction was reported. Reported serious adverse events included two infections (two cases of pleuropneumonia—in one case with *Klebsiella pneumoniae*), two cardiovascular adverse events (myocardial infarction (MI) with wall rupture and death due to cardiac tamponade and heart failure), four neurological adverse events (right L5 nerve root syndrome and three cases of cerebrovascular accidents, in one case resulting into death), two carcinomas (breast cancer, suspicion for liver metastases—no further investigation at patient’s request), and gastrointestinal events (benign restenosis of the papilla of Vater with irritation of the pancreas; Tables 2). No cases of hepatitis B or C were reported, four cases of “latent” tuberculosis were reported, and all reports were based on the positivity of quantiferon testing. Further investigation did not reveal the disease. In all of them, the prophylaxis with isoniazid was given.

*Missing data* Five patients were lost to follow-up during the period of 5 years. The drop out from the abatacept therapy during 5 years was 56 patients (34 %). Only complete protocols were included in the final analysis.

**Fig. 2** Activity of the disease in the control weeks was assessed by DAS28: Remission=DAS28  $< 2.6$ ; LDA (low disease activity)=DAS 2.6–3.2; MDA (moderate disease activity)=DAS  $> 3.2$ –5.1; HDA (high disease activity)=DAS  $> 5.1$ . (analysis per protocol, it did not assess those who failed to respond or whose data were not complete for analysis)



**Fig. 3** In the course of therapy, a significant improvement in quality of life is achieved. Changes in EuroQol and HAQ scores between W0 and W16 were statistically significant ( $p < 0.001$ )



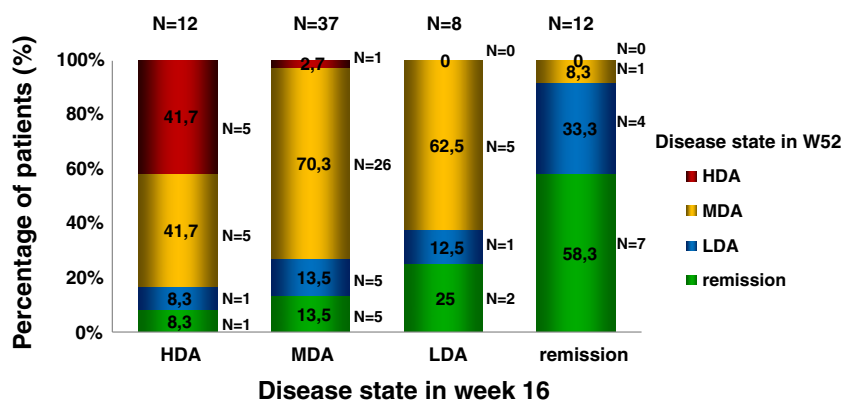
**Discussion**

The patient population was composed mainly of patients with established rheumatoid arthritis (RA) with mean disease duration of 14 years. According to data from the registry, a high percentage of all RA cases were refractory cases with previous DMARD failure and failure of biological treatment. 20 % of patients used abatacept as their first biological agent; a high probability these were the patients who entered the registry from clinical trials. Presented data clearly show very good efficacy of abatacept in treatment of RA, regardless of the fact that the patient population was a group composed of patients with persistent RA. DAS28 scores significantly and decreased during treatment and continued to decrease till week 52. During 1 year of observation, the proportion of patients in remission and with LDA was still increasing (at week 52, 36.1 %). It is still less than the number of very good treatment responders demonstrated in clinical trials, e.g., in the AIM study (44 %). Nevertheless, we need to realize that the population of enrolled patients was very specific, whereas the AIM study (abatacept in inadequate responders to methotrexate) recruited biologic-naive patients [10, 11]. Occurrence of satisfactory treatment response in the ATTRA registry is not in total agreement with the principle of “treat to target” which has

more demanding criteria for remission or Low Disease Activity (LDA) [12]. However, the data collected reflects the algorithm of treatment prior to introducing this principle and we can predict that after its introduction the situation would improve further. The second reason of these outcomes is characteristics of patients who are often given abatacept after the failure of several biological agents. Characteristics of patient population enrolled in the ATTRA registry are similar to the population of the ATTAIN study (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders). The ATTAIN study evaluated the efficacy of abatacept-treated patients with active RA inadequately responding to TNF-alpha inhibitors primarily after 6 months of treatment [13, 14]. In the ATTAIN study, 10 % of patients achieved remission after 6 months and 17.1 % of patients achieved low disease activity (LDA). These findings are comparable with the results from the ATTRA registry (remission at week 24, 10 %; LDA, 20.2 %).

In the ATTRA registry, LDA or remission on abatacept treatment at week 16 predicted clinical response at week 52. Patients who were in remission at week 16 showed remission or LDA at week 52 in 91.6 % of cases. On the other hand, it was shown that even patients with MDA at week 16 still have approximately 26 % chance of achieving good clinical

**Fig. 4** Disease activity at week 52 predicted by the activity at week 16 (values of DAS28 was assessed in 69 patients (42.6 %) with complete and available results)





**Table 1** Reasons for termination of abatacept therapy

Reasons for termination ( <i>N</i> =56)	<i>N</i>	Percentage (%)
Side effects	11	19.6
Lack of effect	25	44.6
Patient's wish	1	1.8
Disease remission	2	3.6
Death of patient	2	3.6
Loss of effect	10	17.9
Other	5	8.9

response (remission or LDA) at week 52. This analysis corresponds with findings of Dougados et al. obtained from a subanalysis of the AIM study [15].

The functional HAQ score significantly improved (i.e., decreased) in patients treated with abatacept—there was a 0.29 point difference in average between the entrance into the registry and week 52, which is in agreement with the data of clinical studies and their extensions [16–18]. Functional ability of patients enrolled in the ATTAIn study significantly improved in 47.3 % of abatacept-treated patients and only in 23.3 % of placebo-treated patients ( $p < 0.001$ ) [14]. Similarly, scores assessing health-related quality of life (EuroQol, SF36) significantly improved in the ATTRA registry as well as in clinical trials with abatacept [19–21].

The ATTRA registry highlights high persistence of patients on abatacept treatment—persistence on treatment achieved 82 % within 1 year. Median persistence has not yet been determined due to insufficient number of patients who would discontinue the treatment with abatacept from any reason. Twenty-fifth quartile was set to 17 months. Inadequate response followed by adverse events was the main reasons of treatment discontinuation. According to analysis of extensions of abatacept studies, persistence on treatment

is high. Seventy-three percent of patients continued with abatacept treatment for 4 years [22].

In the perspective of other registries, the similar trend towards efficacy could be seen in Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) cohort of 129 patients on abatacept. The majority of the patients (54 %) on abatacept showed a moderate to good EULAR response after 3 months of treatment with statistically significant and clinically meaningful improvements in physical functioning after 1 year. The drug survival rate of abatacept was 66 % after 1 year of follow-up [23] (personal communication over 2012 DREAM Report, unpublished data yet). The Swedish registry of 614 RA patients starting abatacept treatment during 2006–2011 showed significant reduction of DAS28 at all time points compared with baseline. Median DAS28 at baseline was 5.4; at 3 months, 4.4; at 6 months, 4.2; and at 12 months, 3.9. After 1, 2, 3, and 4 years, drug survival was 80, 73, 63, and 63 %, respectively, in bio-naïve patients; 64, 51, 49, and 46 % in patients with one to two previous biological treatments; and 57, 41, 30, and 30 % in patients with three or more previous biological treatments [24]. In Danish DANBIO registry 150 patients with RA treated with abatacept and 178 treated with tocilizumab were identified. DAS28 was 5.3 (4.7–6.1), 3.4 (2.7–4.9), and 3.3 (2.5–4.3) at baseline, weeks 24, and 48, respectively, in the abatacept group and 5.4 (4.7–6.2), 2.9 (2.3–4.0), and 2.5 (1.9–4.5) in the tocilizumab group. The patients in DANBIO showed generally a better response than patients in ATTRA, but also than DREAM or Swedish registries. Ninety percent of patients were TNF failures, but the duration of the disease was shorter than in ATTRA cohort (8.5 versus 14 years). Moreover, the mean dosage of the methotrexate was higher (20 vs. 14.5 mg). This data emphasizes the importance of treatment with an optimal dosage of methotrexate [25].

Safety profile of abatacept is generally favorable and abatacept is well tolerated. Safety data rely on results of

**Table 2** Adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) among 162 patients treated with abatacept

AE	<i>N</i>	Number of AE/10,00 patient-years
Infection	31	132.479 (85.843; 179.115)
Skin AE	5	21.368 (2.638; 40.098)
Latent TB <sup>a</sup>	4	17.094 (0.342; 33.846)
Neurological AE	3	12.82 (0; 27.327)
Allergic reaction	1	4.274 (0; 12.651)
GIT AE	1	4.274 (0; 12.651)
Other	5	21.368 (2.638; 40.098)
SAE		
Infection	2	8.547 (0; 20.393)
Cardiovascular SAE	2 (1 death)	8.547 (0; 20.393)
Neurological SAE	4 (1 death)	8.547 (0; 20.393)
GIT SAE	1	4.274 (0; 12.651)
Tumors	2	8.547 (0; 20.393)

<sup>a</sup>Four cases of “latent” tuberculosis were reported, all reports were based on the positivity of quantiferon testing with no prove of the definitive diagnosis

previous studies and trials as well as on results and findings obtained from the ASSURE study (Abatacept Study of Safety in Use with Other Rheumatoid Arthritis Therapies) which investigated the safety of abatacept in patients with the failure of anti-TNF-alpha treatment [26–28]. Cumulative data and results from eight studies in 4,150 patients representing 10,365 patient-years of exposure show slightly higher incidence of serious infections (versus placebo) and minimal incidence of opportunistic infections, including tuberculosis [29]. Abatacept in combination with other biological agents appears to be associated with an increased risk of infections, mostly in combination with anakinra or etanercept [28]. Higher incidence of malignancy has not occurred. It seems that incidence of infections or malignancies does not increase with prolonged treatment [30]. Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) require caution when receiving abatacept because of higher risk of adverse events—respiratory infections including serious cases [28]. In a group of diabetic patients, abatacept administration was not associated with higher frequency of adverse events [29].

The ATTRA registry also monitors adverse events reported directly on-line, as well as serious adverse events reported immediately by phone, fax, or e-mail to ATTRA followed by subsequent filling of CIOMS Forms (Council for International Organizations of Medical Science) [31]. Favorable safety data for abatacept was also proved by a recent Cochrane review of biological treatment; according to which abatacept has the same safety as anakinra when considering all serious adverse events. [32]. The safety profile of abatacept is also supported by data from the ORA registry in France [33].

Frequently, adverse events occurred in association with the epidemiological situation and in patients at risk of infectious diseases. Two deaths were reported; nevertheless, we need to realize that registries result from real-life, not selected, but polymorbid and broader patient populations. Both deaths (myocardial infarction with cardiac tamponade and cerebrovascular accident) had with a high probability no relation to abatacept treatment. Nevertheless, we need to point out that the frequency of adverse events is quite low in the ATTRA registry, much lower than it might be expected from the results of clinical trials, resulting from lower compliance in reporting of adverse events by participating institutes and centers.

Recently, data from AMPLE study comparing the sc. abatacept and sc. adalimumab were presented showing a comparable efficacy in patients with RA, a similar kinetics of response and a comparable inhibition of radiographic progression over 1 year of treatment. The safety was similar with exception of more local reactions after injection in patients treated with SC adalimumab [34]. In ATTRA registry data of patients treated with other biological drugs are also recorded, nevertheless a direct comparison can't be performed due to the

fact that our cohorts are not randomized. In the Czech Republic, TNF blockers are given generally in the first line of the biological therapy and abatacept is reserved for the TNF failures.

Regarding the interpretation of registered data, it is necessary to mention difficulties and weaknesses of the ATTRA registry such as late data completion, missing data, data lacking completeness, or “under-reporting” of adverse events, which certainly flaw to some extent the interpretation of the data.

**Conclusion** The presented data from the ATTRA registry represent 5-year-long period of abatacept administration in the Czech Republic. In the Czech Republic, abatacept is currently covered by health insurance providers as a second-line agent. The ATTRA registry data are significant because ATTRA includes all patients who were receiving biological treatment in a particular period in the Czech Republic. Results and findings from the ATTRA project confirm abatacept efficacy in the conditions of “real world” which are also important from the viewpoint of health insurance providers and provide safety data. Registries might provide valuable and complementary information to data collected in clinical trials. Some trends which have been traced in the registry led to the discussion among rheumatologists about the necessity of sufficient methotrexate dosage especially in RA patients with severe disease. Currently, principal changes were made in the structure of ATTRA, the closer monitoring of data was introduced and centers motivated and encouraged to provide complete information in time in order to increase the impact of the data derived from the registry. Authors of the article believe that despite the given difficulties, submitted data on abatacept provide new and valuable information about RA patients, as well as information about the administration and use of abatacept.

**Acknowledgement** The authors would like to acknowledge all cooperating centers of ATTRA registry: Prof. Karel Pavelka, Institute of Rheumatology in Prague; Marie Sedláčková, MD, Department of Rheumatology, Thomayer Faculty Hospital in Prague; Hana Brabcová, MD, Department of Rheumatology, Faculty Hospital in Plzeň; Prof. Pavel Horák, III, Department of Internal Medicine-Nephrology, Rheumatology, Endocrinology, Palacky University of Olomouc; Ladislav Bortlík, MD, ARTROSCAN, Ostrava; Associate Prof. Petr Bradna, II, Department of Internal Medicine, Faculty Hospital in Hradec Králové; Ivana Součková, MD, Department of Rheumatology, Regional Hospital in Liberec; Zdeněk Fojtík, MD, Department of Rheumatology, Faculty Hospital of Brno; Sevdá Augustinová, MD, Medipoint PLUS, České Budějovice; Petr Vitek, MD, PV—Medical, Zlín; Alena Tichá, MD, Rheumatology Clinic Sokolov; Dagmar Galatíková, MD, Rheumatology Clinic Bruntál; Helena Šedivá, MD, Rheumatology Clinic, Ústí nad Labem; Olga Janušková, MD, Rheumatology Clinic, Kroměříž; Eva Dokoupilová, MD, Rheumatology Clinic, Uherské Hradiště; Associate Prof. Petr Němec, Internal Department Rheumatology Clinic, Faculty Hospital Svatá Anna, Brno; Vlastimil Novotný, MD, Rheumatology Clinic, Mariánské Lázně; Julius Vachtenheim,

MD, Rheumatology Clinic Jihlava; Pavla Vavřincová, MD, Rheumatology Clinic, Faculty Hospital Motol, Prague; Klára Šírová, MD, Rheumatology Clinic, Ostrava; Vít Kuba, MD, Rheumatology Clinic Chomutov; Associate Prof. Josef Hoza, Children Hospital Faculty Hospital in Prague; Iva Kielkowská, MD, Faculty Hospital, Ostrava; Zdeněk Dvořák, MD, ARTHROMED, Pardubice; Marie Macků, MD, Children Department, Faculty Hospital, Brno; Jana Korbíelová, MD, REDIAMB Havířov; Libor Novosad, MD, L.K.N. Arthrocentrum, Hlučín; Jana Kopačková, MD, ARTMEDI UPD, Hostivice. This study was funded by ATTRA registry, Czech Republic

**Disclosures** None.

## References

- Kremer JM, Westhovens R, Leon M et al (2003) Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 349:1907–1915
- Linsley PS, Brady W, Urnes M et al (1991) CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 174:561–569
- Tegzová D, Vencovsky J, Dusek L, Pavelka K (2004) Clinical register of TNF alpha blocking therapy of Czech rheumatologic society. Project ATTRA. Results of study: clinical efficacy and safety. *Ann Rheum Dis* 63(Suppl 1):263
- Prevo MLL, van 't Hof MA, Kuper HH et al (1995) Modified disease activity scores that includes twenty eight- joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:44–48
- Van Gestel AM, Prevo MLL, van 't Hof MA (1996) Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39:34–40
- Prevo MLL, van Gestel AM, van 't Hof MA et al (1996) Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 35:1101–1105
- The EuroQol Group (1990) EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16:199–208
- Jenkinson C, Coulter A, Wright L (1993) Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 306:1437–1440
- Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, Wallston KA, Hummon NP (1983) Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 26:1346–1353
- Kremer JM, Dougados M, Emery P et al (2005) Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52:2263–2271
- Kremer JM, Genant H, Moreland L et al (2006) Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 144:865–876, 2006
- Burmester GR (2012) Remission. *Nat Rev Rheumatol*. doi:10.1038/nrrheum.2011.201 [Epub ahead of print]
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al (2005) Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. *N Engl J Med* 353:1114–1123
- Genovese MC, Schiff M, Luggen M et al (2006) Sustained efficacy and safety through 2 years in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the long-term extension of the ATTAIn trial. *Arthritis Rheum* 54(Suppl 9):247
- Dougados M, Schmidely N, Le Bars M et al (2009) Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analyses of abatacept clinical trial data. *Ann Rheum Dis* 68:484–489
- Westhovens R, Luggen M, Russell A et al (2008) Abatacept provides durable improvements in RA disease status and a consistent safety profile through 3 years in the aim and attain trials. *Rheumatology* 47(Suppl 2):46
- Emery P, Kremer JM, Moreland R et al (2008) Long-term efficacy and safety of abatacept through 5 years of treatment in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Rheumatology* 47(Suppl 2):48
- Kremer JM, Russell AS, Emery P et al (2011) Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 70:1826–1830
- Schiff M, Bessette L (2010) Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 29:583–589
- Vital EM, Emery P (2006) Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2:365–375
- Russel AS, Wallenstein GV, Li T et al (2007) Abatacept Improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 66:189–194
- Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U et al (2010) Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 62:22–32
- van Riel PL, van de Laar MA Evaluation and monitoring of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis in daily clinical practice. DREAM, Report Winter 2011/2012, Feb 2012, 1–39, unpublished data
- Lindblad S, Stawiarz L, Swedish Rheumatology Quality Registry (2012) Gender and previous treatment influence outcomes from abatacept in a 5 years cohort of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 71(Suppl 3):383, Abstract
- Leffers HC, Osterggard M, Glinthorg B et al (2011) Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 70:1216–1222
- Schiff M, Keiserman M, Codding C et al (2008) Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 67:1096–1103
- Schiff M, Keiserman M, Codding C et al (2006) The efficacy and safety of abatacept or infliximab in RA patients with an inadequate response to MTX: results from a 1-year double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 54(Suppl 1):43
- Schiff M, Pritchard C, Teng J et al (2007) The safety of abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy: results from the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 66(Suppl 2):89
- Smitten A, Simon R, Qi K et al (2008) Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: an epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. *Arthritis Rheum* 58(Suppl 9):786–787
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al (2006) Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-

- modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 54:2807–2816
31. WHO (1969) The evaluation of drugs: whose responsibility? IOMS Round Table Conference, October 1968. *WHO Chron* 23:256–263
  32. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. (2011) Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 16;2:CD008794
  33. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al (2010) Prospective follow-up of abatacept treatment in 920 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from French ORA (Orencia and rheumatoid arthritis) registry. *Ann Rheum Dis* 69(Suppl 3):386
  34. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R et al (2013) Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 65:28–38



## Role ultrasonografického vyšetření v diagnostice a sledování aktivity zánětlivých revmatických chorob

### The role of ultrasonography in diagnosis and monitoring of activity of inflammatory rheumatic diseases

Martina Skácelová, Pavel Horák

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP v Olomouci, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, tel. 588 441 111, e-mail: martina.skacelova@fnol.cz

#### Souhrn:

Muskuloskeletální ultrasonografie je v revmatologii poměrně nově využívanou zobrazovací metodou, která umožňuje časnou diagnostiku zánětlivých revmatických chorob, pravidelnou monitoraci stavu pacienta i následnou optimalizaci léčby. Lze ji využít i k detekci reziduální aktivity a predikci progresu onemocnění.

**Klíčová slova:** muskuloskeletální ultrasonografie, synovitida, revmatoidní artritida, spondyloartritidy

#### Summary:

Musculoskeletal ultrasonography is a relatively new imaging method used in rheumatology, which enables early diagnosis of inflammatory rheumatic diseases, regular monitoring of the patient's status and subsequent treatment optimization. It can also be used in residual disease activity detection and disease progression prediction.

**Key words:** musculoskeletal ultrasonography, synovitis, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis

*Ortopedie 2014;5:246–249.*

#### Úvod

Ultrasonografické (USG) vyšetření je již dlouhou řadu let využíváno v nejrůznějších odvětvích medicíny, v revmatologii je však poměrně nově využívanou zobrazovací technikou, která se v posledních letech začíná uplatňovat v diagnostice a sledování aktivity zánětlivých revmatických onemocnění, zejména revmatoidní artritidy (RA), juvenilní idiopatické artritidy (JIA), psoriatické artritidy (PsA) a dalších onemocnění ze skupiny spondyloartritid (SpA). Tato metoda je založena na schopnosti ultrazvuku proniknout tkáněmi a odrazit se od nich a na zachycení a zobrazení těchto odrazů. Jedná se o neinvazivní vyšetření, které lze kdykoli opakovat, je tedy možné kontinuálně sledovat účinky terapie a hodnotit průběh choroby po celou dobu jejího trvání. Jeho velkou předností je možnost dynamického vyšetření, které je výhodné k lepšímu zobrazení některých patologických lézí, například ruptur šlach či

svalů. Umožňuje morfologickou vizualizaci struktur, jako jsou kost, chrupavka, kloubní pouzdro a dutina, svaly, šlachy a jejich úpony, nervy. V revmatologii se ultrasonografické vyšetření využívá i k zobrazení slinných žláz, zejména u pacientů se Sjögrenovým syndromem, a v neposlední řadě k diagnostice postižení tepenného systému vaskulitidou. Tato problematika však přesahuje rámec sdělení a zaměření časopisu, článek se bude věnovat postižení pohybového aparátu. Nejčastěji využíváme ultrasonografické vyšetření k odlišení hypertrofie synoviální výstelky od kloubního výpotku či některých méně častých příčin otoku kloubu, jako je např. subkutánní edém nebo tenosynovitida. S daleko větší senzitivitou než při klasické radiografii je možné již v časných stádiích onemocnění zobrazit kloubní eroze. Velký význam má toto vyšetření i při hodnocení tenosynovitiid, kdy je možno odlišit výpotek ve šlachové pochvě od fibrózních změn, a dále při diagnostice

entezitid. Lze hodnotit i degenerativní změny kloubů, suverénní metodou je pak ultrasonografie při diagnostice burzitid, zejména v oblasti ramene a Bakerových cyst. Cílená punkce pod ultrazvukovou kontrolou a aplikace léčiv do kloubů (glukokortikoidy, viskosuplementace, radioizotopy) pak pomůže cílit léčebný zásah do kloubu. Kromě diagnostického významu má muskuloskeletální ultrazvuk přínos i v dlouhodobé monitoraci aktivity onemocnění. V revmatologii využíváme dvou základních typů ultrasonografického zobrazení, a to zobrazení ve škále šedi (Grey Scale – GS) a zobrazení pomocí barevného mapování Power dopplerem (PD), které umožňuje hodnotit vaskularizaci postižené tkáně, a tím i stupeň zánětu.

Pracovní skupina v rámci mezinárodní iniciativy OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) definovala základní ultrasonografické obrazy, které pro větší přehlednost článku rozebereme nejdříve, následně se pak

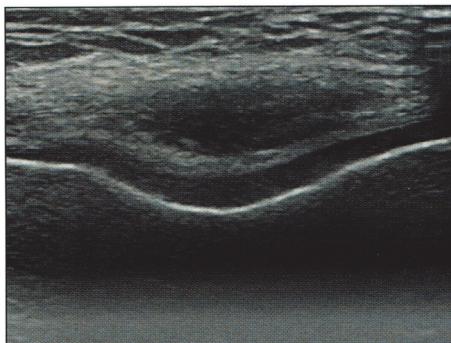


budeme věnovat ultrasonografickým obrazům typickým pro revmatoidní artritidu a spondyloartritidu.

### Základní ultrasonografické nálezy

Jedním ze základních typů postižení jsou **synoviální hypertrofie a synovitida**.

**Synoviální hypertrofii** lze charakterizovat jako zmnožení synoviální tkáně bez prokazatelné hyperemie v dopplerovském mapování, které může mít různou echogenitu a tvar, často může vést ke změnám tvaru kloubního pouzdra. **Synovitida** je definována jako abnormální hypoechoenní (relativně vzhledem k podkožnímu tuku), v některých případech i izoechoenní či hyperechoenní intraartikulární tkáň, která není pohyblivá a je jen obtížně stlačitelná a někdy vykazuje dopplerovský signál. Důležité je její odlišení od **synoviálního výpotku**, který je charakterizován jako abnormální hypoechoenní intraartikulární materiál, jenž je tlakem sondy posunlivý a kompresibilní a nevykazuje dopplerovský signál. Ke kvantifikaci synoviální hypertrofie a synovitidy byly vytvořeny různé semikvantitativní a kvantitativní skórovací systémy, nejčastěji je využíván systém semikvantitativního hodnocení, které sleduje plochu zmnožené synovie a stupeň vyklenutí kloubního pouzdra. Stupeň 0 znamená normální nález, při 1. stupni je přítomna mírná synovitida, ve stupni 2 je již kloubní pouzdro vyvýšené paralelně s kloubní linií a při těžké synovitidě 3. stupně dochází k významnému rozšíření kloubního pouzdra. K hodnocení zánětlivé aktivity se používá dopplerovské mapování, i zde se stupeň postižení hodnotí nejčastěji semikvantitativně, kdy při stupni 0 není patrný žádný signál, stupeň 1 znamená jen ojedinělé signály. Při stupni 2 jsou patrné sbíhající se signály na méně než 50 % plochy, stupeň 3 je velké množství signálů na více než 50 % zobrazené oblasti. **Kostní eroze** je definovaná jako nitrokloubní nerovnost kostěného povrchu, která je sledovatelná ve dvou na sebe kolmých rovinách. Ultrasonografické vyšetření je v tomto případě daleko více senzitivní než vyšetření klasickou radiografií, eroze je možno prokázat již v časných stadiích onemocnění. Neexistuje jednotný standardizovaný skórovací systém pro hodnocení erozí, ve studiích byl hodnocen celkový počet erozí, počet postižených kloubů, semikvantitativní hodnocení velikosti erozí apod. **Šlachy** mají v longitudinálním řezu charakteristickou pruhovitou, vláknitou hyperechoenní strukturu, v místě jejich úponu lze sledovat troj-

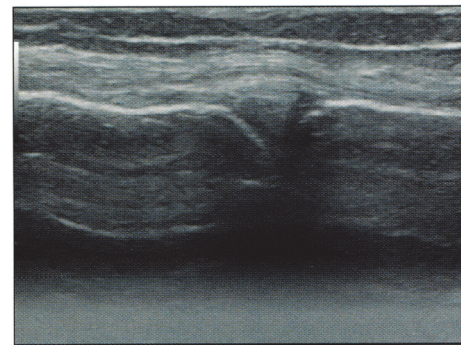


Obr. 1 Normální USG obraz chrupavky (kondyly femuru)

úhelníkovité snížení echogenity. **Šlachová pochva** se zobrazí jako hypoechoenní nebo anechoenní lem obkružující šlachu v transverzálním řezu. **Tenosynovitida** je hypoechoenní nebo anechoenní rozšíření tkáně s tekutinou nebo bez tekutiny v pochvě šlachu, viditelné ve dvou rovinách na sebe kolmých, které může vykazovat dopplerovský signál. **Paratendinitida** je abnormální hypoechoenní či anechoenní lem s pozitivním dopplerovským signálem podél šlachu nebo jí obkružující. Jako **entezopatie** se označuje abnormálně hypoechoenní a/nebo ztlustělá šlacha či ligamentum v oblasti jejího úponu na kost, která vykazuje ztrátu fibrilární struktury a v některých případech může obsahovat i kalcifikace. Známkou degenerativních šlachových změn, **tendinózy**, mohou být fokální změny echostruktury s přerušováními fibril. Ultrasonografie je poměrně suverénní metodou k identifikaci **ruptur šlach**, při úplné ruptuře je často možné vidět i retrakci jednotlivých konců šlachu. **Enteze** je místo úponu šlachu, ligamenta, fascie nebo kloubního pouzdra na kost, ultrasonograficky je možné zobrazení postižení při řadě zánětlivých i nezápětlivých revmatických onemocnění, přičemž zánět lze prokázat i za pomoci dopplerovského signálu. **Entezitida** je charakterizována podobně jako entezopatie, která může vykazovat dopplerovský signál a může být doprovázena i kostními změnami (entezofyty, eroze nebo nerovnosti kostního povrchu). **Chrupavka** je viditelná jako homogenní anechoenní pruh, jasně ohraničený dvěma ostrými hyperechoenními okraji (20, 9).

### Nálezy u jednotlivých chorob

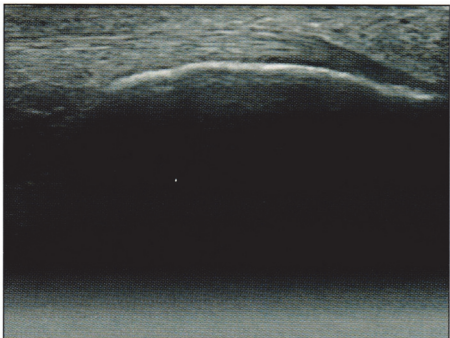
**Revmatoidní artritida** je chronické, systémové, autoimunní onemocnění, pro které je charakteristický zánět synoviální výstelky kloubů, šlach a tíhových váčků. Klinicky se projevuje chronickou symetrickou



Obr. 2 Mediální USG scan kolene (ve středu obrázku mediální meniskus)

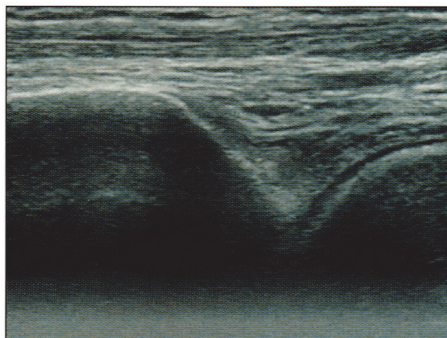
polyartritidou s následným vznikem kloubních destrukcí a deformit. Ultrasonografické vyšetření může napomoci k včasnému stanovení diagnózy a rovněž i ke sledování účinku terapie. Ultrasonografické vyšetření napomůže detekovat kloubní zánět, který bývá při onemocnění revmatoidní artritidou symetrický, a dále i rozsah kloubního postižení. Již v prvních pilotních studiích (1) bylo prokázáno, že USG vyšetření může prokázat statisticky více zánětlivých změn ve vyšetřovaných kloubech než pečlivé klinické vyšetření. V oblastech přístupných USG vyšetření mohou být prokazatelné eroze. USG vyšetření může detekovat větší počet erozí než klasická radiografie, obzvláště u pacientů s časným onemocněním (1). Ve studii na 100 pacientech byly u 56 prokázány eroze, naproti tomu radiograficky byly přítomny eroze pouze u 17 pacientů. V subpopulaci 40 pacientů s časnou artritidou byly eroze přítomny u 15 z nich, ale radiograficky pouze u 2. Senzitivita a specifita vyšetření je vysoká i ve srovnání s vyšetřením magnetickou rezonancí a CT (18). V současné době není ultrasonografické vyšetření zahrnuto do diagnostických kritérií revmatoidní artritidy, ale může významnou měrou napomoci k její časné diagnostice. První známkou patologického děje může být ztlustění synovie a kloubní výpotek, které mohou být jedním z projevů akutního či chronického zánětu. V některých případech můžeme pozorovat i postižení šlach, nejčastěji ve smyslu tenosynovitiid nebo ruptur, dále i poškození ligament či nervů. Významnou roli hraje USG vyšetření ve sledování aktivity a progresu onemocnění. Existuje mnoho studií, které se zabývají stanovením optimálního počtu vyšetřovaných kloubů; byla vytvořena řada skórovacích indexů, které se navzájem liší typem sledované patologie, skórováním patologických nálezů a počtem sledovaných kloubů. V každodenní praxi je pravděpodobně nejvíce využíváno vyšetření aktuálně postižených kloubů, často





Obr. 3 Normální USG obraz šlachy (úpon Achillovy šlachy)

i s cílenou aplikací léčiva pod USG kontrolou. Pro běžné sledování aktivity a progresu onemocnění je vhodné vyšetření pomocí German US7 skóre, které hodnotí celkem 7 kloubů na klinicky dominantně postižené straně těla, a to ve smyslu přítomnosti synovity, tenosynovity a erozí. Jedná se o následující klouby: zápěstí, MCP II–III, PIP II–III, MTP II a MTP V. Pomocí tohoto skóre lze pravidelně monitorovat zánětlivou odpověď a včas reflektovat terapeutickými změnami, na rozdíl od sledování velkého počtu kloubů je významně redukován vyšetřovací čas, vyšetření trvá zhruba 15–20 minut (2, 13). V řadě studií byl potvrzen význam pravidelného sledování aktivity onemocnění, např. Ribbens a spol. prokázali regresi synovity po 6týdenní léčbě infliximabem, kdy došlo k signifikantnímu ústupu ztlustění synovie po léčbě, tyto výsledky korelovaly i s celkovou aktivitou choroby (15). Rovněž tak další autoři prokázali redukci synoviální hypertrofie až o 31 % ve srovnání s výchozími hodnotami po intraartikulární aplikaci glukokortikoidu. Další autoři se pak zabývali hodnocením zánětlivé aktivity pomocí dopplerovského mapování před léčbou a po léčbě. Intraartikulární aplikace i perorální podání glukokortikoidů výrazně redukuje zánětlivou intenzitu dopplerovského signálu. Rovněž podávání anti-TNF alfa terapie vede k signifikantnímu snížení vaskularizace již v průběhu prvního měsíce léčby. Hodnocení vývoje erozivních změn prokázalo taktéž vyšší senzitivitu než klasická radiografie, ale bylo méně přesné než vyšetření magnetickou rezonancí (7, 19, 17). Toto vyšetření je však podstatně více časově i finančně náročné, proto lze USG vyšetření s výhodou využít i k hodnocení progresu onemocnění. USG vyšetření má svůj význam i v predikci prognózy u pacientů s revmatoidní artritidou, jak dokazují data z několika studií, kdy aktivita onemocnění vyjádřená pomocí PD skóre výrazně korelovala nejen s klinickou aktivitou choroby, ale i s její rentgenovou progresí (12). Výsledky studií tedy prokazují



Obr. 4 Normální USG obraz kloubu (tibiotalární kloub)

význam USG monitorace aktivity onemocnění, hodnocení strukturální progresu a predikci relapsu choroby a umožňují v běžné klinické praxi časně reagovat úpravou terapie, a to i v případech reziduální zánětlivé aktivity. Společností EULAR byla publikována první doporučení pro využití zobrazovacích metod v managementu pacientů s revmatoidní artritidou, jedním z důvodů je skutečnost, že USG monitorace aktivity je citlivější než klasické kompozitní indexy (DAS28), a to i v situacích, kdy je onemocnění hodnoceno jako klinická remise, je USG schopen zachytit reziduální aktivitu onemocnění (5, 11, 14).

Druhým nejčastějším zánětlivým revmatickým onemocněním jsou **spondyloartritidy (nová nomenklatura)**. Jedná se o poměrně heterogenní skupinu chorob, které mají řadu společných rysů. Jde především o familiární agregaci, častou pozitivitu HLA-B27 antigenu, tendenci ke vzniku sakroileitidy či spondylitidy, periferní asymetrické oligoartritidy především dolních končetin, entezitidy, daktylitidy a časté mimoskeletální postižení, kam patří manifestace oční, kožní a gastrointestinální. Do této skupiny chorob se tradičně řadí ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, reaktivní artritidy, spondyloartritidy asociované s nespecifickými střevními záněty a nediferencovaná spondyloartritida. Podle nové nomenklatury se dělí na spondyloartritidy axiální (radiografické a non-radiografické) a periferní (artritida, entezitida, daktylitida) (16). Základní zánětlivou lézí na muskuloskeletálním aparátu je u těchto chorob **entezitida** (zánět v oblasti inserce šlachy, ligamenta nebo kloubního pouzdra na kostní povrch). Tento typ postižení se může často vyskytovat po dlouhou dobu jako jediná manifestace choroby a vede k fokální, destruktivní zánětlivé lézi, která následně vyvolá lokální fibrózní přestavbu a kostní novotvorbu. Entezitidy můžeme kromě onemocnění ze skupiny spondyloartritid často nalézt i potraumaticky, v tomto případě však nebývají asociovány s intraartikulárním zánětem (4). V posledních

letech se detekci periferní entezitidy věnuje velká pozornost; USG vyšetření má daleko větší senzitivitu než vyšetření klinické nebo vyšetření jinými zobrazovacími technikami. Kombinace vyšetření v šedé škále s dopplerovskými technikami umožní detailnější rozlišení mezi zánětlivými a nezánětlivými lézemi. USG napomáhá u spondyloartritid vizualizovat i další patologické procesy, jako jsou kostní eroze, synovitida, burzitidy a tenosynovitidy, není vhodný pouze pro diagnostiku osteitidy, protože ultrazvukový paprsek není schopen proniknout kostním povrchem (6, 10, 3). Řada epidemiologických studií prokázala, že zpoždění mezi prvními příznaky spondyloartritid a stanovením definitivní diagnózy na základě typických radiografických změn charakteru sakroileitidy je 6–9 let, což vedlo k vytvoření nové koncepce diagnostiky spondyloartritid. Tato využívá kombinace charakteristických známek onemocnění k diagnostice „non-radiografických“ forem onemocnění za pomoci vyšetření magnetickou rezonancí. V těchto časných stádiích choroby může být s výhodou využito i USG vyšetření k průkazu zánětu v oblasti entezí a kloubních struktur. Vzhledem k velmi pozvolné progresi onemocnění má dlouhodobé sledování pacientů menší význam, může se však uplatnit v posouzení efektu léčby a zbytkové zánětlivé aktivity.

Další možností využití USG vyšetření v revmatologii je diagnostika **krystaly indukovaných artritid**, kdy USG vyšetření umožňuje vzhledem k rozdílné distribuci krystalů rozlišení mezi dnovou artritidou a chondrokalcinózou. U pacientů s dnou dochází ke vzniku urátových depozitů na povrchu chrupavky, kde se zobrazují jako nápadně hyperechogenní proužek na nitrokloubním okraji chrupavky. Naproti tomu krystaly kalciumpyrofosfát dihydrátu jsou typicky lokalizovány uvnitř chrupavky (8). Rovněž tak mohou být prokázána depozita krystalů v kloubní tekutině či v měkkých tkáních, v případě dnové artritidy lze USG využít i při průkazu dnavých tofů. Dalším častým využitím USG je pak diagnostika nejruznějších traumatických změn, změn v oblasti měkkých tkání a mimokloubního revmatismu.

## Závěr

Nástup využití ultrasonografického vyšetření v revmatologii, jehož jsme svědky v posledních pět letech, odráží jednak snahu o včasnou diagnostiku revmatických chorob, zejména raných forem revmatoidní artritidy a spondyloartritid, jednak potřebu nástroje



pro sledování aktivity a progresu onemocnění i k hodnocení efektu terapie. Jeho použití rozšiřuje revmatologům paletu vyšetření umožňujících pevnější kontrolu průběhu choroby (tight control) s včasnou změnou terapie při nedostatečné klinické odpovědi v rámci léčebných strategií směřujících k cíli (treat to target), kterým je dosažení a udržení remise či nízké klinické aktivity chorob.

**Práce byla vytvořena s podporou grantu LF\_UP\_14\_IGA\_LF-2014-011**

## Literatura

1. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:1232-1245.
2. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum* 2009;61:1194-1201.
3. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905-910.
4. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971;30:213-223.
5. Colebatch AN, Edwards C J, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:804-814.
6. D'Agostino MA, Breban M. Ultrasonography in inflammatory joint disease: Why should rheumatologists pay attention? *Joint Bone Spine* 2002;69:252-255.
7. Filippucci E, Farina A, Carotti M, et al. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63:740-743.
8. Filippucci E, Gutierrez M, Georgescu D, et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:178-181.
9. Gatterová J. Zobrazovací techniky v revmatologii. *Revmatologie*. Praha: Maxdorf; 2012:58-63.
10. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:467-485.
11. Hammer HB, Terslev L. Role of ultrasound in managing rheumatoid arthritis. *Cur Rheumatol Rep* 2012;14:438-444.
12. Naredo E, Collado P, Cruz A, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum* 2007;57:116-124.
13. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, et al. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1238-1243.
14. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, et al. Clinical evaluation and Power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *South Med J* 2008;101:240-245.
15. Ribbens C, Andre B, Marcelis S, et al. Rheumatoid Hand Joint Synovitis: Gray-Scale and Power Doppler US Quantifications Following Anti-Tumor Necrosis Factor-Treatment: Pilot Study. *Radiology* 2003;229:562-569.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for peripheral Spondyloarthritis and for Spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:15-21.
17. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, et al. Prospective 7-year follow-up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006;65:595-600.
18. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006;15:52.
19. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, et al. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: Quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1049-1053.
20. Wakefield RJ, D'Agostino MA. *Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.