

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów w pytaniach i odpowiedziach

Early rheumatoid arthritis – questions and answers

Streszczenie

W artykule przedstawiono aktualne zasady rozpoznawania i leczenia wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Informacje przedstawiono w formie odpowiedzi na pytania dotyczące wczesnych objawów i zasad rozpoznawania RZS często zadawane przez lekarzy rodzinnych.

Słowa kluczowe

wczesne reumatoidalne zapalenie stawów, diagnostyka, terapia

Abstract

In the article the current principles of diagnosis and treatment of early rheumatoid arthritis are presented. The questions frequently asked by family doctors are answered, and the responses are thoroughly discussed.

Key words

early rheumatoid arthritis, diagnosis, treatment

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) należy do grupy chorób autoimmunizacyjnych określanych również jako przewlekłe choroby zapalne immunologicznie zależne (*immune-mediated inflammatory diseases* – IMIDs). Jest jedną z najczęściej występujących układowych chorób tkanki łącznej (UChTŁ). Cechą charakterystyczną RZS jest symetryczne zapalenie stawów, obejmujące głównie drobne stawy rąk i stóp. W przebiegu RZS pojawiają się zmiany pozastawowe i dochodzi do powikłań narządowych. W długotrwałym przebiegu RZS prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci [1–4].

Kto najczęściej choruje na RZS?

Według różnych danych częstość zachorowania na RZS jest szacowana na ok. 0,3–1,5% ogólnej populacji [1–4]. Kobiety chorują na RZS trzy razy częściej niż mężczyźni. U 80% pacjentów choroba rozwija się pomiędzy 35. a 50. rokiem życia. Chorują również dzieci, u których rozpoznaje się młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), oraz ludzie w wieku podeszłym – wtedy choroba określana jest jako RZS o późnym początku (*late onset rheumatoid arthritis* – LORA). Po 75. roku życia częstość zachorowania na RZS spada. Rozpoznanie RZS ustalone w wieku starszym wiąże się z gorszym rokowaniem: choroba jest bardziej aktywna, szybko dochodzi do powstawania ubytków kostnych (nadżerek stawowych). U starszych osób częściej występują objawy pozastawowe [1–4].

Jakie objawy są charakterystyczne dla wczesnego RZS?

Najbardziej charakterystycznym objawem RZS jest symetryczne zapalenie stawów (ból i obrzęk) z towarzyszącą sztywnością poranną utrzymującą się powyżej 60 minut. Najczęściej zmiany zapalne obejmują drobne stawy rąk i stóp oraz nadgarstków. Charakterystyczny dla wczesnego okresu zapalenia jest pozytywny wynik testu ściskania stawów śródrečno-palczkowych lub śródstopnopalcowych (ból podczas ściskania ręki lub stopy) [1–4]. Chory może mieć objawy ogólne, takie jak męczliwość, stany podgorączkowe, utrata masy ciała. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się niedokrwistość normobarwliwą, często podwyższone są wskaźniki ostrej fazy (OB, CRP) [1–4]. Pierwszym objawem choroby mogą być bóle stawowe wyprzedzające nawet na kilka miesięcy rozwój klasyfikacyjnej choroby, następnie rozwija się nieodróżnicowane zapalenie stawów i w końcu pełnoobjawowe RZS [1–4].

Do rozpoznania wczesnego RZS stosuje się kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR (Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Europejskiego Towarzystwa Reumatologicznego) opublikowane w 2010 r. (tab. 1) [5]. Kryteria te mogą być używane do klasyfikacji choroby jeszcze w okresie przed wytworzeniem się nadżerek (ubytków kostnych), jeżeli badanie kliniczne i wywiad potwierdzają zapalenie przynajmniej jednego stawu trwające co najmniej 6 tygodni, którego nie można wytłumaczyć inną przyczyną. Jeżeli w badaniach obrazowych (ultra-

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów wg ACR/EULAR z 2010 r. [5]

Kategoria	Objawy	Punkty
A. zajęcie stawów (obrzęk, bolesność)	1 duży staw	0
	2–10 dużych stawów	1
	1–3 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	2
	4–10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	3
	> 10 stawów (w tym co najmniej 1 mały staw)	5
B. obecność przeciwciał	RF i ACPA ujemne	0
	RF lub ACPA w niskim mianie	2
	RF lub ACPA w wysokim mianie	3
C. laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego	stężenie CRP w normie i OB w normie	0
	podwyższone stężenie CRP lub przyspieszone OB	1
D. czas trwania objawów	< 6 tygodni	0
	≥ 6 tygodni	1

RF – czynnik reumatoidalny, ACPA – przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi, CRP – białko C-reaktywne

sonografia, zdjęcia radiologiczne) stwierdza się obecność nadżerek, to mamy do czynienia z potwierdzonym rozpoznaniem RZS.

Uzyskanie w sumie co najmniej 6 punktów pozwala na rozpoznanie wczesnego RZS. Do dużych stawów uwzględnianych w kryteriach zaliczane są stawy ramienne, biodrowe, łokciowe, kolano- we, skokowe. Do małych stawów uwzględnianych w kryteriach zaliczane są stawy międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe II–IV, międzypaliczkowy kciuka oraz stawy nadgarstka. Jako niskie miano określane są wartości ACPA i RF w klasie IgM przekraczające wartości górnej granicy normy dla danego testu ≤ 3 -krotnie, jako wysokie miano parametrów serologicznych określane są wartości przekraczające górną granicę normy > 3 -krotnie.

Czy RZS na wczesnym etapie może przypominać inne choroby zapalne stawów i chorobę zwyrodnieniową stawów?

Na wczesnym etapie RZS może przypominać inne choroby zapalne stawów. Ocenia się, że tylko u ok. 50% chorych, u których rozpoznano wczesne RZS, rozpoznanie zostanie potwierdzone w przyszłości. Podobny obraz kliniczny może występować we wczesnym okresie rozwoju tocznia rumieniowatego układowego (TRU), zespołu Sjögrena (ZS), twardziny układowej (TU), mieszanej choroby tkanki łącznej (MChTŁ), łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS). Podobnie może przebiegać reaktywne zapalenie stawów, zapalenie stawów w przewlekłych infekcjach wirusowych – przede wszystkim HCV, HBV, HIV, a także w boreliozie. U starszych osób należy wziąć pod uwagę możliwość zapalenia wielostawowego wywołanego obecnością kryształów (moczanu sodu lub pirofosforanów wapnia). Choroba zwyrodnieniowa rzadko przebiega z zapaleniem stawów międzypaliczkowych bliższych i stawów nadgarstkowych. Dla choroby zwyrodnieniowej rąk bardziej charakterystyczne jest zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych. Choroba zwyrodnieniowa może być czasem mylnie rozpoznawana, jeżeli w RZS u osoby starszej dochodzi na początku do zajęcia dużych stawów – szczególnie kolanowych, barkowych.

Jakie badania dodatkowe trzeba wykonać u chorego, u którego podejrzewa się RZS?

Podstawowe badania dodatkowe, które potwierdzają rozpoznanie RZS, to wysokie wartości wskaź-

ników ostrej fazy i obecność autoprzeciwciał markerowych dla RZS. Rutynowo wykonuje się oznaczenie stężenia białka ostrej fazy – CRP, OB, wskazane jest wykonanie morfologii krwi (niedokrwistość z podwyższoną liczbą płytek krwi i leukocytozą może potwierdzać stan zapalny). Wskazane jest również oznaczenie stężenia glukozy we krwi, kreatyniny i transaminaz.

Markerowe autoprzeciwciała, które należy oznaczyć w celu potwierdzenia RZS, to czynnik reumatoidalny w klasie IgM (*rheumatoid factor IgM* – RF IgM) oraz przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi (*anti-citrullinated peptide antibodies* – ACPA). W diagnostyce wczesnego RZS bardzo pomocne jest badanie ultrasonograficzne stawów, w którym mogą być zdiagnozowane zmiany zapalne niewidoczne w badaniu radiologicznym. Zdjęcia rentgenowskie stawów rąk i stóp często potwierdzają rozpoznanie RZS u osoby z zapaleniem stawów, jeżeli w tym badaniu stwierdza się obecność nadżerek w obrębie powierzchni stawowych, bardzo charakterystycznych dla dłużej trwającego RZS. W aktywnych postaciach RZS nadżerki mogą być widoczne już w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby [1–4].

Co dla pacjenta oznacza rozpoznanie seropozytywnego RZS?

Uwzględniając obecność lub brak w surowicy chorogo takich autoprzeciwciał, jak RF w klasie IgM i/lub ACPA, wyodrębnia się seropozytywne RZS oraz seronegatywne RZS. Nie znaczy to, że u chorych z seronegatywnym RZS nie występują inne autoprzeciwciała, ale nie oznacza się ich rutynowo w praktyce klinicznej. Udowodniono, że do znacznego uszkodzenia powierzchni stawowych dochodzi w ciągu dwóch pierwszych lat choroby u pacjentów z aktywnym, seropozytywnym (ACPA+, RF IgM+) RZS. Postacie seronegatywne RZS przebiegają zwykle łagodniej. Wysokie miano RF IgM i ACPA na początku choroby są niekorzystnym wskaźnikiem prognostycznym.

Czy do rozpoznania RZS konieczne jest stwierdzenie nadżerek na zdjęciach radiologicznych?

Zapalenie błony maziowej stawów oraz postępujący z różną szybkością proces destrukcji chrząstki i kości stawowej należą do charakterystycznych objawów RZS. Przebieg choroby jest zróżnicowany, z okresami zaostrzeń i remisji, z bardzo dużą, średnią lub małą aktywnością choroby. Chorobę

można rozpoznać w okresie wczesnym, gdy w badaniu ultrasonograficznym i radiologicznym nie stwierdza się jeszcze nadżerek w stawach, na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych z 2010 r. (tab. 1) [5]. Przykładowo chory, który ma obrzęknięte i bolesne obydwa nadgarstki oraz symetrycznie po dwa stawy śródrečno-palcowe (3 punkty) oraz wysokie miano RF IgM (3 punkty), istotnie podwyższone OB (1 punkt) oraz zapalenie stawów utrzymuje się u niego co najmniej od 6 tygodni (1 punkt), uzyskuje łącznie 8 punktów. Pozwala to na rozpoznanie wczesnego RZS bez potwierdzenia obecności nadżerek w badaniach obrazowych (do rozpoznania wczesnego RZS konieczne jest uzyskanie przynajmniej 6 punktów) [1, 2, 5].

Jakie czynniki sprzyjają szybkiemu postępowi RZS?

Identyfikuje się szereg czynników kojarzonych z szybką progresją zmian radiograficznych, ciężkim, aktywnym przebiegiem RZS, szybkim rozwojem niepełnosprawności [1, 2, 4, 6–9]. Należą do nich:

- duża liczba stawów objętych stanem zapalnym od początku choroby,
- wysokie wartości wskaźników ostrej fazy (OB, CRP),
- wysokie miano RF IgM i ACPA,
- pozytywny wywiad rodzinny w kierunku RZS,
- objawy pozastawowe w przebiegu choroby,
- obecność wczesnych nadżerek,
- obecność guzków reumatoidalnych,
- kombinacja powyższych czynników,
- słaba odpowiedź lub brak odpowiedzi na metotreksat i inne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh).

Jak często objawom stawowym w RZS towarzyszą objawy ogólne i ze strony narządów wewnętrznych?

Objawy ogólne, przede wszystkim: przewlekłe zmęczenie, stany podgorączkowe, sztywność poranna, bóle mięśni, występują w RZS często. Są to stany skojarzone z aktywnym procesem zapalnym w RZS. Zespoły pozastawowe towarzyszące chorobie to między innymi: objawy wtórnego zespołu Sjögrena (skargi na suchość spojówek, błon śluzowych), objawy wtórnego zapalenia naczyń (zmiany skórne, objawy ze strony narządów wewnętrznych), wtórna osteoporoza, w wielu przypadkach ze złamaniami. Pacjenci z RZS są bardziej podatni na zakażenia, co może mieć związek ze stosowanym leczeniem im-

munosupresyjnym oraz samą chorobą. W RZS obserwuje się podwyższone ryzyko wystąpienia chłoniaków. Wieloletnie RZS przebiegające agresywnie może prowadzić do rozwoju wtórnej amyloidozy z zajęciem przede wszystkim nerek. W przebiegu RZS może dojść do zapalenia błony naczyniowej oka, u części chorych może się rozwinąć przewlekła śródmiąższowa choroba płuc. Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w RZS wiąże się z przyspieszeniem rozwoju miażdżycy. Wielu chorych na RZS cierpi na przewlekłą depresję.

Czy rozpoznanie RZS może zostać ustalone przez lekarza rodzinnego? Kto powinien oceniać aktywność choroby?

Lekarz rodzinny jest często pierwszym lekarzem, do którego zgłasza się osoba chora na RZS. Powinien znać objawy wczesnego RZS i pierwszy podjąć wstępną diagnostykę różnicową (tab. 1). Jeśli są podstawy do podejrzenia RZS, powinien po zebraniu wywiadu (jak długo trwa zapalenie stawu), badaniu fizykalnym i wykonaniu podstawowych badań (OB, CRP, morfologia) skierować chorego do poradni reumatologicznej lub do kliniki wczesnego rozpoznawania zapaleń stawów. Obecnie w Polsce jest kilkanaście takich ośrodków, gdzie w krótkim czasie (bez zbędnego oczekiwania) może być potwierdzone lub wykluczone rozpoznanie RZS. Jeżeli rozpoznanie RZS się potwierdzi, należy bez zwłoki wdrożyć LMPCh, by jak najszybciej opanować stan zapalny i w ten sposób zapobiegać destrukcjom stawowym. Pozwala to chorym dłużej utrzymać sprawność fizyczną i aktywność zawodową. Rekomendacje EULAR mówią o 6-tygodniowym okresie od początku zapalenia stawów, w którym choroba powinna być rozpoznana i powinno być podjęte jej leczenie [8, 9]. Tak więc rozpoznanie RZS i wprowadzenie do terapii LMPCh to zadania reumatologa, który powinien w tym zakresie współpracować z lekarzem rodzinnym [1, 8–11]. Zgodnie z rekomendacjami EULAR chorego na RZS ma leczyć reumatolog. On też okresowo powinien oceniać aktywność choroby i podejmować decyzje o intensywności stosowanej terapii [9].

Co to jest okno terapeutyczne w RZS?

Wczesne rozpoznanie i szybkie rozpoczęcie leczenia hamującego proces zapalny w stawach jest bardzo istotne dla reumatologów opiekujących się

chorymi na RZS. Wiadomo z praktyki klinicznej, że zbyt późne rozpoczęcie leczenia jest związane ze znacznie większą progresją zmian destrukcyjnych w stawach, mniejszą szansą na uzyskanie trwałej remisji choroby, większym zapotrzebowaniem na bardziej agresywne leczenie, szybszym rozwojem niepełnosprawności oraz większym ryzykiem konieczności wykonywania naprawczych zabiegów ortopedycznych [9–11]. U chorych z podejrzeniem wczesnego RZS z licznymi czynnikami ryzyka rozwoju przewlekłego destrukcyjnego zapalenia stawów należy jak najszybciej rozpocząć stosowanie LMPCh – w pierwszej kolejności metotreksatu, o ile nie ma przeciwwskazań (nawet jeśli nie są spełnione kryteria klasyfikacyjne choroby), ze względu na krótki czas trwania tzw. okna terapeutycznego (*window of opportunity*).

Okno terapeutyczne to okres, w którym rozpoczęcie leczenia daje największą szansę na uzyskanie trwałej remisji choroby, w której pacjent nie musi stosować LMPCh. Biologiczne uwarunkowania tego zjawiska nie są dokładnie poznane. Z praktyki klinicznej wiadomo, że uzyskanie trwałej remisji, w której nie ma już potrzeby przyjmowania leków, u chorych na RZS zdarza się stosunkowo rzadko. Okno terapeutyczne to czas na rozpoczęcie możliwie najskuteczniejszego leczenia. Obejmuje ono okres od wystąpienia pierwszych objawów choroby do rozpoczęcia terapii. Ocenia się, że nie powinien on przekraczać 12 tygodni. Optymalnie byłoby to 3–6 tygodni od wystąpienia zapalenia stawów [11, 12]. Niestety w realnych warunkach od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby do rozpoznania przez reumatologa RZS i rozpoczęcia terapii mija zwykle znacznie więcej czasu. Po tym okresie bardzo aktywnych zmian chorobowych w stawach nie można odwrócić uszkodzeń, które się już dokonały, a z upływem czasu leczenie staje się mniej skuteczne. Nie powinno się czekać, by nie powstawały dalsze uszkodzenia w obrębie stawów. Trzeba im jak najszybciej zapobiegać.

Od jakiego leku rozpoczyna się leczenie RZS?

Po rozpoznaniu RZS trzeba jak najszybciej rozpocząć stosowanie LMPCh. Do klasycznych (syntetycznych) LMPCh zaliczane są metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, hydroksychlorochina. Pełny efekt działania tych leków pojawia się z reguły po kilku miesiącach.

Metotreksat jest lekiem pierwszego wyboru w RZS, ma on dużą skuteczność i z reguły jest dobrze tole-

rowany. Stosuje się go w stopniowo zwiększanych dawkach. Zaczynamy od dawki 7,5–10 mg/tydzień i stopniowo zwiększamy ją do 25–30 mg/tydzień. Wczesne podanie metotreksatu powoduje uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby już ok. 3. miesiąca leczenia u ponad 40% chorych. Metotreksat może być podawany doustnie lub w formie iniekcji podskórnych. U części pacjentów leczenie formą podskórną metotreksatu może przynieść lepsze efekty oraz poprawę tolerancji leczenia.

W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metotreksatu stosuje się leflunomid lub sulfasalazynę. W leczeniu RZS poza klasycznymi LMPCh stosowane są również leki biologiczne antycytokinowe i nieantycytokinowe, w tym inhibitory TNF- α (infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab), leki o innym mechanizmie działania (w tym rytuksymab, tocilizumab, inhibitory JAK). Leki te z reguły stosowane są łącznie z metotreksatem. Wprowadza się je do terapii przy utrzymującej się aktywności choroby mimo stosowania klasycznych LMPCh [1, 2, 8–13].

Jak długo w terapii RZS można stosować glikokortykosteroidy?

Glikokortykosteroidy (GKS) szybko zmniejszają objawy zapalenia stawów, w związku z czym mogą być stosowane na początku choroby oraz w jej zaostrzeniach, przez krótki czas ze względu na liczne działania niepożądane. Leki te można podawać okresowo dostawowo, co w pewnym stopniu zmniejsza działanie ogólnoustrojowe.

Po rozpoczęciu działania klasycznych LMPCh (co zwykle następuje po kilku tygodniach terapii) GKS powinny być stopniowo odstawiane i długotrwałe leczenie chorego na RZS nie powinno obejmować GKS. Terapię GKS należy traktować jako pomostową do uzyskania pełnego działania innych LMPCh.

W razie nasilania się dolegliwości bólowych, sztywności porannej okresowo mogą być stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które zmniejszają objawy zapalenia stawów, ale nie hamują postępu choroby, wykazują również wiele działań niepożądanych (w tym krwawienie z przewodu pokarmowego, uszkodzenie nerek i zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych).

W przypadku utrzymujących się dolegliwości bólowych można dodatkowo stosować paracetamol i opioidy.

Kto powinien inicjować terapię w RZS?

Lekarz rodzinny, do którego zgłasza się pacjent z zapaleniem stawu trwającym kilka tygodni, powinien go skierować do reumatologa w ciągu 6 tygodni od pojawienia się pierwszych objawów. Reumatolog powinien szybko podjąć decyzję o zastosowaniu LMPCh, zgodnie z zaleceniami EULAR w pierwszej kolejności metotreksatem, o ile nie ma przeciwwskazań. Oczywiście wcześniej powinno się wdrożyć leczenie przeciwbólowe, np. NLPZ, by złagodzić objawy chorobowe, ale należy traktować to leczenie jako pomostowe, a decyzja o zastosowaniu LMPCh powinna być podjęta jak najszybciej, najlepiej przez reumatologa, który ma duże doświadczenie w leczeniu chorych na RZS.

Co jest celem terapii w RZS?

Celem terapii chorych na RZS jest uzyskanie całkowitej remisji klinicznej (brak zmian zapalnych w stawach) i biochemicznej (prawidłowe stężenia białek ostrej fazy). W praktyce jest to trudne zadanie. Przy braku możliwości uzyskania całkowitej remisji za cel terapii stawia się niską aktywność choroby.

W praktyce klinicznej używanych jest wiele wskaźników do oceny aktywności RZS. Najczęściej stosowany to DAS 28 (*Disease Activity Score*), obliczany dla 28 stawów. Wskaźnik uwzględnia liczbę stawów obrzękniętych, bolesnych, aktywność choroby ocenianą przez chorego (zaznaczoną na skali) oraz stężenie CRP lub wartość OB. Wartość DAS 28 > 5,1 świadczy o dużej aktywności choroby, natomiast ≤ 2,6 o remisji. Aktualnie terapię w RZS prowadzi się według zasady leczenia ukierunkowanego na cel (*treat to target* – T2T). Jest to koncepcja terapii, która polega na wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod leczenia prowadzonego we współpracy z chorym w celu osiągnięcia remisji objawów chorobowych lub niskiej aktywności choroby. Zasada T2T polega na aktywnym leczeniu w określonych ramach czasowych i okresowym monitorowaniu skuteczności leczenia z dostosowywaniem terapii dla osiągnięcia celu, jakim jest remisja. Leczenie według takich zasad powinno być u chorych na RZS prowadzone przez reumatologa.

Czy RZS jest chorobą uleczalną?

Nie, to choroba przewlekła, którą obecnie można dobrze leczyć, tak by opanować stan zapalny oraz długotrwale zapobiegać postępowi choroby w kierunku znacznego uszkodzenia układu ruchu

oraz powikłań pozastawowych. Umieralność wśród chorych na RZS jest istotnie wyższa niż w odpowiednich wiekowo grupach w populacji ogólnej. Najczęstszą przyczyną zgonów chorych na RZS są powikłania sercowo-naczyniowe, które wiąże się z przewlekłym procesem zapalnym [1, 2, 14].

Do czynników rokujących długotrwałą remisję choroby (w niektórych wypadkach nawet bez leków) należą [1, 2, 7, 8, 11, 12]:

- wczesna postać choroby i szybko podjęte leczenie,
- niska wyjściowa aktywność choroby,
- szybka i dobra odpowiedź na leczenie,
- długo utrzymująca się remisja (całkowita > 6 miesięcy), co daje podstawy do stopniowego obniżania dawek LMPCh.

Piśmiennictwo

1. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Terapia w chorobach reumatycznych. Zimmermann-Górska I (red.). PZWL, Warszawa 2018; 1-41.
2. Majdan M, Borys O. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Reumatologia w gabinecie lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej. Olesińska M (red.). PZWL, Warszawa 2019; 265-278.
3. Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ i wsp. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 491-496.
4. Kolarz K, Targońska-Stępnik B, Majdan M. Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. *Wiad Lek* 2018; 71: 1061-1065.
5. Aletaha D, Neogi T, Siliman AJ i wsp. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1581.
6. Paalanen K, Rannio K, Rannio T i wsp. Does early seronegative arthritis develop into rheumatoid arthritis? A 10 year observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 37-43.
7. Brinck RM, Dijk BT, Steenbergen HW i wsp. Development and validation of a clinical rule for recognition of early inflammatory arthritis. *BMJ Open* 2018; 8: e023552.
8. Combe B, Landewe R, Daien CL i wsp. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 948-959.
9. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960-977.
10. Bello AE, Perkins EL, Jay R i wsp. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheum* 2017; 9: 67-79.
11. Moura CS, Abrahamowicz M, Beauchamp ME i wsp. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 197.
12. Kavanaugh A, Vollenhoven RF, Fleischmann R i wsp. Testing treat-to target outcomes with initial methotrexate monotherapy compared with initial tumor necrosis fac-

- tor inhibitor (adalimumab) plus methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 289-292.
13. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 73-81.
 14. Widdifield J, Paterson JM, Huang A i wsp. Causes of death in rheumatoid arthritis: How do they compare to general population? *Arthritis Care Res* 2018; 70: 1748-1755.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Maria Majdan
Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób
Tkanki Łącznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. K. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
e-mail: maria.majdan@gmail.com

*Artykuł powstał przy współpracy z firmą Sandoz.
SPEAK/REUMA/003/02-2019*