

Dijana Perković  
Dušanka Martinović Kaliterna  
Daniela Marasović Krstulović  
Ivona Božić  
Katarina Borić  
Mislav Radić

Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split  
Split ♦ Hrvatska

## **Klinički pristup bolesniku s reumatoidnim artritisom**

### **Clinical approach to a patient with rheumatoid arthritis**

Adresa za dopisivanje:  
**prim. Dijana Perković, dr. med.**  
Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split  
Šoltanska 1 ♦ 21000 Split ♦ Hrvatska  
dijana.perkovic@hotmail.com

#### **Sažetak**

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, progresivna upalna reumatska bolest koja dovodi do oštećenja zglobova, funkcionalnog ograničenja i smanjenja kvalitete života. Bolest je potrebno što prije prepoznati, u fazi ranog artritisa, dok postoji „prozor mogućnosti” u kojem se primjenom adekvatnog liječenja mogu prevenirati strukturna oštećenja. Kako klinička prezentacija nije uvijek tipična, rano prepoznavanje zahtijeva umješnost, kliničko iskustvo te suradnju reumatologa, liječnika obiteljske medicine i samog bolesnika. Liječenje treba započeti odmah, a odluku o načinu liječenja donosi reumatolog individualnim pristupom i u suradnji s bolesnikom. Potrebno je prepoznati bolesnike s rizikom težeg tijeka bolesti, naročito one s visokim titrom protutijela na cikličke citrulinirane peptide (anti-CCP) te ranom pojavom erozija jer ti bolesnici zahtijevaju agresiv-

niji pristup u liječenju. Cilj liječenja je postizanje remisije ili barem niske aktivnosti bolesti. U liječenju se koriste lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) sintetski i biološki, nesteroidni protuupalni lijekovi, glukokortikoidi i analgetici te iznimno citostatici. RA ima fluktuirajući tijek s izmjenama faza pogoršanja i remisije bolesti, a vrlo je važno pravodobno prepoznati pogoršanje radi intenziviranja liječenja ili promijene terapijske sheme. Poseban problem predstavlja glukokortikoidima inducirana osteoporoza (GIO) koju treba prevenirati preparatima kalcija i vitamina D, a liječiti anti-resorptivnim i osteoanabolnim lijekovima. U skrbi bolesnika s RA važno je uz liječenje osnovne bolesti sagledati i zbrinjavati komorbiditete, neželjene učinke liječenja, komplikacije bolesti te psihosocijalne aspekte kronične bolesti.

#### **Ključne riječi**

reumatoidni artritis; klinički pristup; rana dijagnoza; multidisciplinarna skrb

## Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is chronic inflammatory rheumatic disease which leads to joint damage, functional impairment and reduced quality of life. The disease should be recognized early when there is a „window of opportunity” to apply adequate treatment which may prevent structural damage. As clinical presentation of RA is not always typical, great knowledge and clinical experience, including collaboration of rheumatologist, general practitioner and patient, are required. The treatment should be started immediately upon the diagnosis, while the choice of modality of treatment depends on the rheumatologist in accordance with the patient. The RA patients with the higher risk of aggressive disease need to be recognized because they require more aggressive treatment from the start. The goal of the treatment is remission or at least

low disease activity. Current treatment of RA includes disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) synthetics and biologics, nonsteroidal antirheumatic drugs (NSAIDs), glucocorticoids, analgesics, and rarely cytostatics. The course of disease is usually fluctuating with the exchange of relapses and remissions. Recognition of the relapsing patient on time enables treatment intensification or modifications in treatment scheme. Special issue in RA represents glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) which should be prevented by usage of calcium and vitamin D supplements and treated by antiresorptive or osteoanabolic agents. Besides the treatment of the primary disease, the care of RA patients should consider comorbidities, side effects of treatment, complications of disease, and psychosocial aspects of chronic disease.

## Keywords

rheumatoid arthritis; clinical approach; early diagnosis; multidisciplinary care

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, progresivna upalna reumatska bolest koja dovodi do oštećenja zglobova, funkcionalnog ograničenja i smanjenja kvalitete života (1, 2). Najčešće se javlja u dobi od 40 do 70 godina, a trostruko je češća u žena. U odrasloj populaciji prevalencija je bolesti 0,5 do 1 % (3). Bolest obično počinje jutarnjom zakačenosti, bolnošću i simetričnim otokom malih zglobova šaka i stopala. Umor, opća slabost, depresija i subfebrilitet često prethode pojavi zglobnih simptoma. Upalni proces može zahvatiti bilo koji zglob, no rijetko su zahvaćeni distalni interfalangealni zglobovi, sakroilijakalni zglobovi i lumbalni dio kralježnice. Kronični sinovitis dovodi do strukturnih oštećenja zglobova s posljedičnim gubitkom funkcije. Očekivani životni vijek bolesnika s RA je kraći za 3 do 18 godina, a povezan je s povećanim mortalitetom (4, 5). Petogodišnje preživljenje bolesnika s RA u kojih je zahvaćeno više od 20 zglobova osamdeset postotnim ograničenjem uobičajenih aktivnosti jest 40 do 60 %, što je usporedivo s preživljenjem bolesnika s trostrukom koronarnom prenosnicom ili IV. stadijem Hodgkinove bolesti. Polovica bolesnika postaje radno nesposobnima tijekom 10 godina trajanja bolesti, a nakon 20 godina trajanja bolesti u 80 % bolesnika razvija se invalidnost. Bolesnici s RA imaju trostruko veće izravne medicinske troškove te učestalije hospitalizacije i izostajanje s posla u odnosu na opću populaciju (6, 7). Gotovo 60 % bolesnika mlađih od 65 godina postaju radno nesposobni, što je uglavnom posljedica loše liječene bolesti (8, 9). Čimbenici koji utječu na prognozu bolesti jesu ženski spol, pozitivna protutijela na cikličke citrulinirane peptide (anti CCP), visoke vrijednosti sedimentacije eritrocita (SE) i reumatoidnog faktora klase IgM (IgM RF) (10).

Navedene činjenice nameću potrebu što ranijeg postavljanja dijagnoze bolesti te preciznu procjenu aktivnosti bolesti i funkcionalnog statusa. Naime, početna aktivnost bolesti i aktivnost u prva tri mjeseca određuje ishod bolesti nakon godinu dana, dok je aktivnost tijekom prva tri do šest mjeseci presudna za dugoročni ishod i zahtijeva aktivni terapijski pristup (11, 12). Oko 93 % bolesnika s RA u dvije godine razvija radiološke promjene, a erozije se MR-om mogu naći već u prva četiri mjeseca bolesti (13, 14). Stupanj progresije znatno je brži u prvoj godini u odnosu na drugu ili treću godinu bolesti (15). Stoga je liječenje bolesti lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (engl. DMARD) potrebno započeti prva tri mjeseca od početka simptoma bolesti. No, samo 31 % bolesnika započinje terapiju u navedenom razdoblju (16, 17). Cilj liječenja RA u idealnim uvjetima jest postizanje remisije primjenom optimalne terapije te intenzivnim praćenjem bolesnika. Klinička remisija definirana je kao nepostojanje znakova i simptoma upalne aktivnosti bolesti (18). Postizanjem remisije ostvaruju se i drugi ciljevi liječenja koji uključuju ublažavanje simptoma umora, psihičkih poremećaja, sprečavanje destrukcije zglobova, deformiteta i gubitka funkcije te poboljšanje kvalitete života. Rano postizanje prve remisije udruženo je sa smanjenjem rizika smrti (19). No, postizanje niske aktivnosti bolesti također je prihvatljiv cilj liječenja RA. Odluku o cilju liječenja donosi kliničar pojedinačno za svakog bolesnika, uzimajući u obzir težnje samog bolesnika, komorbiditete i druge individualne čimbenike (20).

Za postizanje zadanih ciljeva i poboljšanje prognoze RA potrebno je razviti model za dijagnozu ranog RA. Prema EULAR-ovim preporukama bolesnik sa simptomima

Tablica 1. **Klasifikacijski kriteriji ACR-a/EULAR-a za reumatoidni artritis iz 2010.**

Table 1. **2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis**

Zahvaćenost zglobova	0-5 bodova
1 veliki zglob	0
2-10 velikih zglobova	1
1-3 mala zglobova (veliki zglobovi se ne ubrajaju)	2
4-10 malih zglobova	3
>10 zglobova (najmanje 1 mali zglob)	5
Serologija	0-3 bodova
negativan reumatoidni faktor i negativna protutijela na cikličke citrulinirane peptide	0
niski titar reumatoidnog faktora ili niski titar protutijela na cikličke citrulinirane peptide	2
visoki titar reumatoidnog faktora ili visoki titar protutijela na cikličke citrulinirane peptide	3
Trajanje simptoma	0-1 bodova
<6 tjedana	0
≥6 tjedana	1
Reaktanti akutne faze	0-1 bodova
normalan C-reaktivni protein ili sedimentacija eritrocita	0
povišeni C-reaktivni protein ili sedimentacija eritrocita	1

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.

ma RA trebao bi doći do liječnika u razdoblju od šest tjedana od početka simptoma (21). Budući da bolesnik prvi kontakt ostvaruje s liječnikom obiteljske medicine, neobično je važna pozitivna suradnja liječnika obiteljske medicine i reumatologa. Jedan od preduvjeta za takvu suradnju, a radi prepoznavanja bolesti u ranoj fazi, jest edukacija liječnika obiteljske medicine, kao i bolesnika. Važnu ulogu u edukaciji imaju udruge bolesnika. Naime, rani stadij bolesti može biti obilježen nejasnim simptomima kao što su umor, blagi znaci sinovitis ili nepostojanje sinovitis, promjenjivi intenzitet boli te zahvaćenost manjeg broja zglobova. Stoga je klinička prezentacija jedan od ključnih čimbenika koji utječu na brzinu javljanja liječniku. Bolesnici s blažim početkom bolesti znatno kasnije javljaju se liječniku od onih s naglim početkom bolesti. Žene i bolesnici starije životne dobi također dulje odgađaju posjet liječniku (16, 22).

Novi kriteriji EULAR-a (European League Against Rheumatism) i ACR (American College of Rheumatology) iz 2010. bitno olakšavaju dijagnozu RA (tablica 1). Za dijagnozu RA potrebno je 6 bodova (23). U prepoznavanju ranog RA može pomoći testiranje anti-CCP protutijela (24).

Prije započinjanja liječenja, uz potpuni klinički pregled i analizu upalnih laboratorijskih parametara, bolesnicima s RA potrebno je objektivno odrediti aktivnost bolesti i funkcionalni status. Za utvrđivanje aktivnosti bolesti rabe se indeksi poput Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Score (SDAI) i Clinical Disease Activity index (CDAI). Funkcionalno oštećenje najčešće se procjenjuje s pomoću Health assesment questionnaire (HAQ) upitnika (25, 26).

Na početku bolesti važno je utvrditi postojanje radioloških strukturnih oštećenja zglobova. Osnovna je metoda u dijagnostici i praćenju radioloških promjena zglobova konvencionalna radiografija, no ona ne registrira najranije promjene u RA. U prepoznavanju ranih promjena može pomoći magnetska rezonancija (MR) te muskuloskeletni ultrazvuk (MSUZ). No, ove metode ne bi trebale zamijeniti konvencionalni radiogram (27).

Jednako je važno na vrijeme utvrditi nedjelotvornost terapije. Stoga bolesnici koji nisu u remisiji zahtijevaju kontrole u razmacima ne duljima od tri mjeseca, a u slučajevima pogoršanja što prije. Čak i uz dobru kontrolu upale, postoje razdoblja pogoršanja bolesti (eng. flare). Međutim, veliki problem predstavlja nedostatak standardizirane definicije pogoršanja RA (28). Prema izvještaju OMERACT grupe, kliničari su skloni definirati sinovitis kao jedini znak pogoršanja. S druge strane, bolesnici smatraju da uz sinovitis, sistemski i drugi simptomi također mogu biti znak pogoršanja bolesti (29).

Ako nije postignut zadani cilj liječenja, potrebno je promijeniti terapiju. U bolesnika s lošim prognostičkim čimbenicima treba razmotriti primjenu bioloških lijekova. U slučaju izostanka učinka jednog biološkog lijeka indicirana je zamjena drugim, odnosno biološkim lijekom drugog mehanizma djelovanja. Češće kontrole su neophodne i zbog fluktuirajućeg tijeka bolesti (30).

Konačno, potrebno je naglasiti da cilj liječenja RA više nije prevencija nesposobnosti već povratak na posao, a zadani cilj potrebno je održavati.

Bolest je obilježena brojnim komorbiditetima, među kojima su najčešće infekcije, kardiovaskularne, gastrointestinalne i maligne bolesti (31). Budući da komorbi-

diteti mogu utjecati na odabir terapije te ishod bolesti, neophodna je njihova evaluacija na početku bolesti te redovito praćenje (32). Povećana sklonost infekcijama nameće potrebu redovitog cijepljenja u skladu s nacionalnim planom cijepljenja. Prije započinjanja liječenja DMARD-ima ili biološkim lijekovima, preporučuje se cijepljenje mrtvim vakcinama (protiv pneumokoka, virusa influence i hepatitisa B), rekombinantnim cjepivom protiv humanog papiloma virusa (HPV) i živim atenuiranim cjepivom protiv herpes zoster (33 - 35). Ako nisu cijepljeni, tijekom terapije DMARD-ima i biološkim lijekovima preporučuje se cijepljenje mrtvim vakcinama (protiv pneumokoka, virusa influence i hepatitisa B) te rekombinantnim cjepivom protiv HPV-a, dok se cijepljenje protiv herpes zoster može provesti u bolesnika samo tijekom terapije DMARD-ima (36, 37).

Bolest ima veliku psihološku i socijalnu važnost. Uz povećane medicinske troškove i razvoja radne nesposobnosti, oko 50 % bolesnika osjeća se beznažno ili ima druge psihološke poremećaje. Često je prisutna nesposobnost održavanja socijalnih odnosa. Stoga je neobično važno omogućiti psihosocijalnu pomoć od stručnih osoba te kroz organizirane udruge bolesnika. Pokazano je da psihosocijalni pristup poboljšava učinak klasične medicinske skrbi (38, 39). Pomaže u suočavanju s bolesti i povećava vjeru u vlastite sposobnosti, smanjuje psihološku uznemirenost te smanjuje bol barem nakratko. Bol je jedan od najvažnijih simptoma RA. Nekoliko čimbenika, uključujući anksioznost, utječe na razinu boli. S obzirom na multifaktorijalne uzroke boli skrb ovih bolesnika zahtijeva multidisciplinarni pristup (40). Tim bi trebao uključivati, uz liječnika obiteljske medicine i reumatologa, psihoterapeuta, okupacijskog terapeuta te socijalnog radnika. Vodeću ulogu u timu bi svakako trebao imati bolesnik (41). Uz klasičnu analgetsku terapiju, u smanjenju boli, psihosocijalnih poremećaja te poboljšanju suočavanja s bolešću može pomoći bihevioralno-kognitivna terapija (42 - 44). Kirurško liječenje igra važnu ulogu u bolesnika s neprihvatljivom razinom bolova te znatnim gubitkom funkcije i pokretljivosti prouzročenih oštećenjem zglobova i pripadajućih struktura (41).

RA je kronična bolest koja zahtijeva uzimanje većeg broja lijekova te su bolesnici zbog nuspojava često skloni prekinuti liječenje. Prema literaturi 33 do 75 % bolesnika s RA smatra da hrana ima važnu ulogu u težini njihove bolesti, a 20 do 50 % pokušalo ih je dijetetskim mjerama ublažiti tegobe (45 - 47). Epidemiološke studije pokazale su da je smanjen unos antioksidansa udružen s učestalošću RA (48). Postoje spoznaje o povezanosti slobodnih radikala s upalom i zglobovim oštećenjem u RA te o protektivnoj ulozi antioksidansa koji umanjuju oštećenja nastala djelovanjem slobodnih radikala. Stoga se dodavanje antioksidansa, uključujući vitamin A i vitamin E već dulje koristi kao dodatak u liječenju RA (49 - 51).

Pokazalo se da „mediteranska dijeta” koja je bogata antioksidansima i nezasićenim masnim kiselinama smanjuje upalnu aktivnost, poboljšava funkcionalni status i vitalnost u bolesnika s RA (52). To podrazumijeva da u skrbi bolesnika s RA trebaju sudjelovati dijetetičari i farmaceuti (41).

Znatan dio bolesnika s RA na terapiji je glukokortikoidima. Oko 0,5 % opće populacije ima povećan rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma dok 30 do 50 % bolesnika koji uzimaju glukokortikoide dulje od tri mjeseca ima povećan rizik prijeloma. Najmanja doza glukokortikoida koja povećava rizik prijeloma jest 5 mg/d-ekvivalent prednizolona (53). Kod istih vrijednosti mineralne gustoće kosti (BMD), rizik prijeloma veći je u bolesnika koji uzimaju glukokortikoide u odnosu na postmenopausalnu ili senilnu osteoporozu (54). Stoga bi preventivnu terapiju glukokortikoidima inducirane osteoporoze (GIO) trebalo primijeniti u svih bolesnika s RA starijih od 65 godina te u mlađih s prijelomom u anamnezi. Bolesnike mlađe od 65 godina bez prethodnih prijeloma potrebno je podvrći denzitometriji (DXA). Prvi korak u prevenciji GIO je primjena pripravaka kalcija i D vitamina, a prema nekim preporukama i bisfosfonata. Liječenje uključuje primjenu bisfosfonata i anabolika (55). Pokazano je da kalcij i D vitamin znatno poboljšavaju BMD lumbalne kralježnice i radijusa, ali nemaju znatniji učinak na femur i učestalost prijeloma (56).

Gotovo dvije trećine bolesnika s RA imaju smanjenje aktivnosti bolesti u trudnoći. Hormonske i imunološke promjene u trudnoći objašnjavaju taj učinak, no točan mehanizam njihova djelovanja nije potpuno jasan. Prije trudnoće potrebno je prilagoditi terapiju tj. izostaviti teratogene lijekove poput metotreksata (MTX) i leflunomida (LEF), uz održavanje aktivnosti bolesti pod kontrolom. U trudnoći se mogu primijeniti klorokin, sulfasalazin, azatioprin, nesteroidni antireumatici u prvoj polovini trudnoće te glukokortikoidi u dozi manjoj od 15 mg/d (57). Anti-TNF lijekovi mogu se primijeniti u razdoblju od izostavljanja teratogenih lijekova do začeća, pa čak i u prvom trimestru trudnoće u bolesnika s agresivnom bolešću. No, zbog nedostatka podataka, ove lijekove bolje je izostaviti prije začeća (58). Isto se preporučuje za ostale biološke lijekove (tocilizumab, abatacept, rituksimab) iako nema jasnih dokaza o teratogenom učinku (59, 60). Tijekom laktacije mogu se primijeniti nesteroidni antireumatici, glukokortikoidi i sulfasalazin. Također, smatra se da liječenje azatioprinom i klorokinom nije potrebno prekidati tijekom laktacije. Biološki lijekovi ne preporučuju se za vrijeme dojenja (61 - 63).

Zaključno možemo reći da je RA progresivna upalna reumatska bolest koja, ako je neadekvatno liječena, dovodi do znatnih funkcionalnih oštećenja i smanjenja kvalitete života. Bolest je opterećena velikim izravnim i neizravnim medicinskim troškovima te znatnim psihoso-

cijalnim problemima. Rano prepoznavanje i započinjanje liječenja poboljšava prognozu i sprečava komplikacije bolesti. S obzirom na brojne komorbiditete, komplikacije terapije i specifičnosti svakog bolesnika, pristup

treba biti individualan te multidisciplinarnan. Stoga je u skrbi bolesnika s RA, uz zdravstvene radnike različitih specijalnosti, potrebno uključiti i same bolesnike kroz organizirane udruge.

## Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

## Literatura

1. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health QualLife Outcomes*. 2004;2:5.
2. Yelin E, Lubeck D, Holman H, Epstein W. The impact of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: the activities of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared to controls. *J Rheumatol*. 1987;14:710-7.
3. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. 2. izd. New York: Oxford University Press; 2001.
4. Koopman WJ. *Arthritis and allied conditions: A textbook of rheumatology*. 13. izd. Vol. I. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
5. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11.
6. Felts W, Yelin E. The economic impact of the rheumatic diseases in the United States. *J Rheumatol*. 1989;16:867-84.
7. Lipsky PE, Kavanaugh A. The impact of pharmacoeconomic considerations on the utilization of novel anti-rheumatic therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(Supl 2):41-44.
8. Keating GM, Jarvis B. Management of rheumatoid arthritis: defining the role of Etanercept. *Disease Management & Health Outcomes*. 2002;10:17-39.
9. Lubeck DP. The economic impact of arthritis. *Arthritis Care Res*. 1995;8:304-10.
10. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, i sur. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:212-7.
11. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, i sur. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226-35.
12. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, i sur. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379:1712-20.
13. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, i sur. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol*. 1989;16:585-91.
14. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, i sur. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:350-6.
15. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, i sur. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol*. 1995;22:1792-6.
16. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, i sur. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3537-46.
17. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, i sur. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:858-62.
18. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7.
19. Scirè CA, Lunt M, Marshall T, i sur. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1677-82.
20. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, i sur. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2625-36.
21. Combe B, Landewe R, Lukas C, i sur. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-45.
22. Chan KW, Felson DT, Yood RA, Walker AM. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:814-20.
23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8.
24. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, i sur. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullin-

- nated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R13.
25. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1294-8.
26. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Supl 39):S100-8.
27. Ostergaard M, Szkudlarek M. Imaging in rheumatoid arthritis - why MRI and ultrasonography can no longer be ignored. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:63-73.
28. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993;20:579-81.
29. Bingham CO 3rd, Pohl C, Woodworth T, i sur. Developing a standardized definition for disease "flare" in rheumatoid arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group). *J Rheumatol.* 2009;36:2335-41.
30. Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2616-24.
31. Wasko MC. Comorbid conditions in patients with rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:109-13.
32. Stoffer MA, Smolen JS, Woolf A, i sur. Development of patient-centred standards of care for rheumatoid arthritis in Europe: the eumusc.net project. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:902-5.
33. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:623-5.
34. Elkayam O, Paran D, Caspi D, i sur. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis.* 2002;34:147-53.
35. Fomin I, Caspi D, Levy V, i sur. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:191-4.
36. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1459-65.
37. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, i sur. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:414-22.
38. Keefe FJ, France CR. Pain: Biopsychosocial mechanisms and management. *Curr Dir Psychol Sci.* 1999;8:137-41.
39. Keefe FJ, Abernethy AP, Campbell LC. Psychological approaches to understanding and treating disease-related pain. *Annu Rev Psychol.* 2005;56:601-30.
40. Odegård S, Finset A, Mowinckel P, Kvien TK, Uhlig T. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1195-201.
41. Kennedy T, McCabe C, Struthers G, i sur. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:553-6.
42. Zautra AJ. Comment on "Stress-vulnerability factors as long-term predictors of disease activity in early rheumatoid arthritis". *J Psychosom Res.* 2003;55:303-4.
43. Simon LS, Lipman AG, Jacox AK, i sur. Pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. 2. izd. Glenview: American Pain Society; 2002.
44. Gettings L. Psychological well-being in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Musculoskeletal Care.* 2010;8:99-106.
45. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
46. Martin RH. The role of nutrition and diet in rheumatoid arthritis. *Proc Nutr Soc.* 1998;57:231-4.
47. Salminen E, Heikkilä S, Poussa T, i sur. Female patients tend to alter their diet following the diagnosis of rheumatoid arthritis and breast cancer. *Prev Med.* 2002;34:529-5.
48. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, i sur. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 2000;11:402-5.
49. Stone J, Doube A, Dudson D, i sur. Inadequate calcium, folic acid, vitamin E, zinc, and selenium intake in rheumatoid arthritis patients: results of a dietary survey. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27:180-5.
50. Canter PH, Wilder B, Emst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1223-33.
51. Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J.* 2003;2:5.
52. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:208-14.
53. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
54. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture

- in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J*. 2006;53:27-34.
55. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-503.
56. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000952.
57. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, i sur. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1955-68.
58. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:695-8.
59. Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature reviews. Rheumatology (Oxford)*. 2009;5:382-90.
60. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int*. 2010;31:445-9.
61. Østensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:400-6.
62. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:112-21.
62. Fischer-Betz RE, Schneider M. Biologics during pregnancy and breast-feeding. *Z Rheumatol*. 2010;69:780-7.