

Co je nového v revmatologii

Ladislav Šenolt, Mária Filková, Kristýna Bubová, Jakub Závada, Michal Tomčík, Jiří Vencovský, Šimon Tichý, Karel Pavelka

Revmatologický ústav, Praha

Revmatologická klinika, 1. LF UK, Praha

Revmatologie zažívá v posledních letech významný pokrok, který je důsledkem zdůrazňování časné diagnostiky a uplatňování principů léčby k cíli, stejně jako nových imunopatogenetických poznatků a dostupnosti širokého spektra biologických a cílených syntetických léčivých přípravků. V tomto sdělení přinášíme nové poznatky z oblasti diagnostiky a léčby vybraných revmatických onemocnění, a to konkrétně revmatoidní artritidy, spondyloartritid, systémového lupus erythematosus, systémové sklerodermie, idiopatických zánětlivých myopatií, systémových vaskulitid, revmatické polymyalgie a obrovskobuněčné arteriitidy a také osteoartrózy. Toto sdělení si klade za cíl přinést souhrn nejnovějších poznatků a trendů v diagnostice a léčbě těchto revmatických onemocnění, které mají zásadní vliv na kvalitu života pacientů.

Klíčová slova: novinky, doporučené postupy, cílená léčba, revmatická onemocnění.

What's new in rheumatology

Rheumatology has experienced significant advances in recent years as a result of the emphasis on early diagnosis and the application of treat-to-target principles, as well as new immunopathogenetic findings and the availability of a wide range of biologic and targeted synthetic drugs. In this communication, we present new findings in the diagnosis and treatment of selected rheumatic diseases, specifically rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, idiopathic inflammatory myopathies, systemic vasculitis, rheumatic polymyalgia and giant cell arteritis, and osteoarthritis. This communication aims to provide a summary of the latest findings and trends in the diagnosis and treatment of these rheumatic diseases, which have a major impact on the quality of life of patients.

Key words: news, recommendations, targeted treatment, rheumatic diseases.

Úvod

Revmatologie, specializující se na diagnostiku a léčbu onemocnění pohybového aparátu, zažívá v posledních letech významný pokrok. Tento pokrok je důsledkem zdůrazňování časné diagnostiky a uplatňování principů léčby k cíli, stejně jako nových poznatků v oblasti patogeneze imunitně podmíněných onemocnění, které vedly k rozšíření spektra biologických a cílených léčivých přípravků.

V tomto přehledovém sdělení přinášíme nové poznatky o vybraných revmatických onemocněních. Zaměřujeme se především na revmatoidní artritidu, spondyloartritidu, systémový lupus erythematosus, systémovou sklerodermii, idiopatické zánětlivé myopatie, systémové vaskulitidy, revmatickou polymyalgii a obrovskobuněčnou arteriitidu.

Nezapomínáme ani na osteoartrózu, která je nejčastějším revmatickým onemocněním.

Revmatoidní artritida – nová doporučení a obavy ohledně inhibitorů januskináz

Revmatoidní artritida (RA) je nejčastější chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, které se typicky projevuje jako symetrická polyartritida drobných ručních a nožních kloubů, vede k ireverzibilnímu strukturálnímu poškození, vzniku deformit a funkční disabilitě. Kromě časné klasifikace je důležitý princip léčby k cíli (treat to target, T2T), kterým je remise či nízká kloubní aktivita, s využitím „okna příležitosti“ a nasazením léčby do 3 měsíců od manifestace.

V době rychle se rozšiřujících terapeutických možností a poznatků o jejich bezpečnosti a účinnosti jsou mezinárodní doporučení Evropské aliance revmatologických společností (EULAR) průběžně aktualizovaná přibližně každé 3 roky. Poslední aktualizace bezpečnosti a účinnosti terapie RA a doporučení EULAR pro léčbu RA proběhla v roce 2022 (1). Nejvíce změn se týká kortikoterapie a cílené léčby inhibitory januskináz (JAK).

Přemostňující principy zdůrazňující sdílené rozhodování mezi pacientem a lékařem, adjustaci léčby podle individuálních aspektů, dostupnost chorobu modifikujících léků (DMARD) s odlišným mechanismem účinku, roli revmatologa ve vedení komplexní léčby, tak jako výše uvedené principy T2T zůstávají beze změn. Doporučení jednoznačně podporují léčbu methotrexátem (MTX) jako lékem první linie s rychlou eskalací při adekvátní suplementaci kyselinou listovou, bez preferované formy podání. V případě kontraindikace této léčby je doporučen leflunomid nebo sulfasalazin, hydroxychlorochin má být podáván pacientům s mírným průběhem RA nebo pokud jsou ostatní konvenční syntetická DMARD (csDMARD) kontraindikovaná či netolerovaná. Při iniciaci nebo změně csDMARD lze zvážit terapii glukokortikoidy, v současných doporučeních s velkým důrazem na jejich krátkodobé podání, detrakci a úplné vysazení, které má být tak rychlé, jak to jen klinický stav dovolí. Užívání glukokortikoidů 3 měsíce je definováno jako krátkodobé, 4–6 měsíců dlouhodobé a nad 6 měsíců jako chronické. Pokud při intenzivní léčbě csDMARD nedosáhneme po 6 měsících terapeutického cíle, je třeba zvážit faktory spojené s horší prognózou RA (např. vysoká aktivita, eroze, pozitivita autoprotilátek). U pacientů bez rizikových faktorů můžeme v druhé linii zahájit léčbu jiným csDMARD, případně jejich kombinaci, u nemocných s nepříznivými prognostickými faktory léčbu eskalujeme přidáním biologické léčby, lze zvážit i terapii inhibitory januskináz, ale musí být přihlédnuto k rizikovým faktorům kardiovaskulárních komplikací a malignit: věk ≥ 65 let, kouření, další kardiovaskulární rizikové faktory (např. diabetes, obezita, hypertenze) a rizikové faktory malignit a tromboembolických komplikací (anamnéza infarktu myokardu/srdečního selhání, malignity, trombózy/embolie, vrozené trombofilní stavy, kombinovaná hormonální antikoncepce/hormonální substituční terapie, podstoupení velké operace či imobilita). Po vyloučení kontraindikace se nasazuje léčba inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNFi) (včetně schválených biosimilárních léků), abataceptem nebo inhibitory receptoru interleukinu 6 (IL-6Ri). Rituximab je doporučován u pacientů po selhání léčby alespoň jednoho TNFi, v první linii je vhodný u pacientů s kontraindikacemi jiných biologických léků, např. v případě lymfomu či demyelinizačního onemocnění. Všechny biologické léky a inhibitory januskináz by měly být ideálně podávány v kombinaci s MTX ev. jiným csDMARD. V případě monoterapie se jako nejvhodnější alternativou jeví IL-6Ri, případně inhibitory januskináz. Pokud není dosaženo cíle léčby po 6 měsících, je na místě změna na jiný biologický lék nebo inhibitory januskináz s ohledem na individuální rizikové faktory, doporučení dále podrobně instruuje o výběru léku s ohledem na předchozí terapii. Po vysazení glukokortikoidů, a pokud je pacient v trvalé remisi (minimálně 6 měsíců), je možné snížení dávky DMARD. Vzhledem k tomu, že ukončení léčby vede u většiny pacientů s RA k relapsu, přistupujeme k redukci léčby snížením dávky nebo prodloužením intervalu podání. Kompletní ukončení léčby se nedoporučuje.

V klinických hodnoceních nejsou obvykle zahrnuti pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem, rizikem tromboembolických příhod nebo nádorů. V klinickém programu pro vývoj tofacitinibu byl pozorován nárůst v lipidovém spektru a výskyt malignit. Regulační úřady proto daly podnět k prospektivnímu sledování bezpečnosti v přímém srovnání tofacitinibu s TNFi. Klinické hodnocení ORAL Surveillance (2) u rizikových pacientů s aktivní RA starších 50 let a alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem prokázalo vyšší výskyt závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod a malignit (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže) u pacientů ve skupinách léčených tofacitinibem v porovnání s TNFi. Úmrtí bez ohledu na příčinu a v důsledku plicní embolie byla vyšší u pacientů léčených tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně než u pacientů léčených TNFi inhibitory, což vedlo k redukci dávky tofacitinibu na 5 mg dvakrát denně. Post-hoc analýza (3) dále prokázala, že u rizikových pacientů mladších 65 let a nekuřáků byl výskyt těchto událostí u pacientů na tofacitinibu ve srovnání s TNFi srovnatelný. Tato data zdůrazňují individuální zvážení poměru benefit/riziko v případě léčby inhibitory januskináz a obezřetnost v jejich indikaci se odrazila i ve výše zmíněných doporučeních pro léčbu RA (1).

Axiální spondyloartritida a psoriatická artritida – nové terapeutické cíle

Spondyloartritidy (SpA) jsou systémová zánětlivá onemocnění postihující páteř, nevyhýbají se periferním kloubům a relativně časté jsou také mimokloubní projevy v podobě akutní přední uveitidy (AAU), psoriázy nebo idiopatického střevního zánětu (IBD). Podle převažujících projevů můžeme SpA rozdělit na predominantně axiální (axSpA), kam řadíme non-radiografickou (nr-axSpA) a radiografickou axSpA známou pod pojmem ankylózující spondylitida, a dále predominantně periferní SpA, kde je nejčastějším zástupcem psoriatická artritida.

V první linii léčby axiálního postižení jsou nesteroidní antirevmatika. U pacientů s aktivním onemocněním a typickým nálezem sakroiliitidy, ať již v podobě kostního edému na magnetické rezonanci, nebo strukturální změny na konvenčním rentgenovém snímku sakroiliakálních skloubení, přichází na řadu 2. linie ve formě léčby biologické. V roce 2016 přibýly k TNFi (eternercept, infliximab, abalimumab, certolizumab pegol a golimumab) rovněž IL-17i (secukinumab a ixekizumab). Vzhledem k časté přítomnosti mimokloubních příznaků je nutné léčbu pro jednotlivé pacienty individualizovat. Monoklonální protilátky proti TNF – infliximab, adalimumab a golimumab mají dobrou účinnost v léčbě IBD, navíc jsou první dva zmíněné preparáty efektivní v léčbě AAU. V této oblasti jsou novinkou výsledky studie C-VIEW (4), která hodnotila efekt certolizumabu pegol na AAU. Byla pozorována signifikantní redukce počtu vzplanutí AAU (o 82 %) v přepočtu na jednotlivé pacienty i na pacientoroky v porovnání s intervalem dvou let před zahájením léčby. Navíc bylo pozorováno snížení délky trvání vzplanutí u pacientů, u kterých se objevila epizoda AAU v průběhu léčby. U psoriázy mají IL-17i lepší efekt než TNFi, na druhou stranu se IL-17i nedoporučují podávat pacientům s IBD, kde zabránil překvapivý nástup paradoxní exacerbace onemocnění jejich schválení v této indikaci. Relativní novinkou v léčbě axSpA je cílená syntetická léčba inhibitory januskináz, u kterých jsou pro indikaci axSpA schválené tofacitinib (inhibitor JAK1 a JAK3) a upadaci-

Inzerce

tinib (selektivní inhibitor JAK1), které pozitivně ovlivňují příznaky IBD. V současnosti byl nově pro léčbu axSpA a psoriatické artritidy schválen bimekizumab, první inhibitor IL-17 A a IL-17 F.

U pacientů s psoriatickou artritidou, u kterých nebyla dostatečná terapeutická odpověď na léčbu csDMARD, jsou jako další linie léčby doporučeny již výše zmíněné inhibitory TNF a IL-17. V posledních letech se do popředí dostává i inhibice signální cesty IL-12/IL-23. Do této skupiny patří ustekinumab, lidská IgG1 monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40 IL-12 a IL-23. Účinek této terapie byl prokázán u pacientů s ložiskovou psoriázou a také u pacientů s PsA (PSUMMIT I, PSUMMIT II), kde bylo pozorováno významné zlepšení příznaků, kvality života a zpomalení radiografické progresy. Navíc byl pozorován příznivý účinek této léčby u pacientů s IBD, pro které má tento preparát rovněž schválenou indikaci. Dalším přípravkem je risankizumab, humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou selektivně váže na 19p podjednotku IL-23 bez vazby na IL-12. Její účinek byl prokázán v několika studiích na pacientech s ložiskovou psoriázou a následně u pacientů s PsA (KEEPSAKE-1, KEEPSAKE-2), kde byl prokázán významný účinek na potlačení aktivity onemocnění, zlepšení kvality života a zpomalení radiografické progresy (5). Guselkumab je lidskou monoklonální protilátkou IgG1, která se s vysokou specificitou a afinitou selektivně váže na IL-23. Efekt léčby plakové psoriázy byl prokázán ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2, v případě PsA ve studiích DISCOVER 1 a DISCOVER 2 s prokázaným účinkem na aktivitu nemoci, kvalitu života a radiografickou progresi (6). Celá skupina inhibitorů IL-12/IL-23 je indikována po nedostatečné odpovědi na předchozí terapii nebo intoleranci csDMARDs, čímž se dostávají na úroveň TNFi a IL-17i. Mezi cílené syntetické léky pro terapii PsA inhibitory januskináz (tofacitinib a upadacitinib) a inhibitor fosfodiesterázy 4 (apremilast) modifikující expresi prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů tím, že zvyšuje intracelulární hladiny cyklického adenosin monofosfátu. Výše zmíněná cílená syntetická léky jsou rovněž indikovány u pacientů s PsA po selhání nebo intoleranci minimálně jednoho csDMARDs. V případě použití inhibitorů januskináz je nutné přihlížet k rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění a malignit, jak je uvedeno výše.

Systémový lupus erythematoses – mnoho nových léků a naděje spojené s CAR T-buněčnou terapií

Systémový lupus erythematoses (SLE) je autoimunitní onemocnění charakterizované aktivací adaptivního imunitního systému, tvorbou řady autoprotilátek a zánětlivým orgánovým poškozením. Vývoj bezpečné a účinné léčby pro pacienty se SLE stále představuje zásadní výzvu pro lékařský výzkum a rok 2022 byl v tomto směru pro SLE velmi zajímavý (7). Anifrolumab (inhibitor receptoru pro interferon) se stal teprve druhou cílenou látkou, která byla v Evropě schválena pro léčbu SLE. Kromě toho byly také zveřejněny výsledky post-hoc analýzy shromážděných dat ze dvou randomizovaných klinických zkoušení (RCT) fáze 3 (TULIP-1/2), která podpořila konzistentní účinnost a dobrý bezpečnostní profil anifrolumabu napříč různými podskupinami pacientů se SLE. Integrovaná data z několika RCT umožnila dále prozkoumat bezpečnost první dosud schválené cílené léčby SLE –

belimumabu (inhibitor BAFF, aktivátoru B-lymfocytů). Wallace a kol. provedli souhrnnou post-hoc analýzu ze studie fáze 2 a pěti studií fáze 3 s belimumabem zahrnující více než 4 000 dospělých pacientů se SLE. Výskyt všech nežádoucích příhod (AE) byl mezi placebem a belimumabem srovnatelný s výjimkou mírně vyššího podílu systémových reakcí po infuzi/injekci ve skupině léčené belimumabem. Díky této rozsáhlé integrované analýze je belimumab jedním z nejvíce prostudovaných léků z hlediska bezpečnosti léčby SLE. Van Vollenhoven a spol. publikovali konečné výsledky dvouleté nezaslepené extenze studie fáze 2 hodnotící účinnost a bezpečnost ustekinumabu (inhibitor IL-12/IL-23) u SLE. Byla pozorována klinicky významná zlepšení v měření globální a orgánově specifické aktivity SLE. Do 120. týdne mělo 86 % všech pacientů léčených ustekinumabem alespoň jednu AE, nejčastěji infekce; 17 pacientů léčených ustekinumabem mělo závažnou nežádoucí příhodu (SAE). Nevyskytla se ale žádná úmrtí, malignita, oportunní infekce nebo tuberkulóza. Furie a kol. publikovali výsledky RCT (NOBILITY) hodnotící léčbu obinutuzumabem (humanizovanou protilátkou proti CD20 typu II) oproti placebu pro léčbu proliferativní lupusové nefritidy (LN) v kombinaci se standardními terapiemi. Dosažení kompletní odpovědi bylo větší u obinutuzumabu v 52. týdnu (35 % vs. 23 %) a ve 104. týdnu (41 % vs. 23 %). Léčebný účinek obinutuzumabu se zdál být největší u pacientů s vysokými hladinami proteinurie na začátku studie a u pacientů s LN třídy IV. Obinutuzumab vedl k rychlé a významné depleci periferních CD19+ B buněk bez zvýšení incidence SAE, infekcí nebo úmrtí ve srovnání s placebem. Litifilimab (monoklonální protilátka proti BDCA2, antigenu 2 na plazmacytoidních dendritických buňkách) byla studována v léčbě kožního i systémového lupusu. Ve studii fáze 2 byla léčba litifilimabem lepší, pokud jde o měření kožní aktivity. Následně byl litifilimab studován také u pacientů se systémovým onemocněním, tentokrát ale s negativními výsledky z hlediska účinnosti. Werth et al. publikovala výsledky RCT fáze 2 studující využití lanraplenibu (inhibitoru SYK, slezininné tyrozinkinázy) a filgotinibu (preferenčního inhibitoru JAK1) u pacientů s aktivním kožním lupusem. Primární cíl nebyl splněn, léčba filgotinibem však vedla k trendu naznačujícímu zlepšení kožních projevů ve srovnání s placebem u podskupin pacientů se závažnějšími projevy. Povzbudivé výsledky pocházejí ze studie fáze 2 pacientů s aktivním SLE s deukravacitinibem (inhibitorem Tyk2, tyrozinkinázy 2). Léčba deukravacitinibem vedla k vyšší odpovědi SRI-4 (SLE responder index) a jeho bezpečnostní profil byl přijatelný. Další novou molekulou, která je hodnocena pro léčbu SLE, je iberdomid (modulátor transkripčních faktorů Ikaros a Aiolos), který ovlivňuje vývoj leukocytů a autoimunitu. Ve studii fáze 2 iberdomid vedl u vyššího procenta pacientů k odpovědi SRI-4 než placebo. AE spojené s iberdomidem zahrnovaly infekce močových cest a horních cest dýchacích a neutropenii. V multicentrické studii RCT fáze 2 LUPIL-2 byl hodnocen potenciální přínos nízkodávkové terapie interleukinem-2 (IL-2) u aktivního SLE, avšak primární cíl nebyl splněn. Konečně byla v časopise Nature Medicine publikována průlomová práce o účinku CAR-T buněčné terapie u pacientů s velmi závažným průběhem SLE refrakterním na konvenční léčbu (8). Pět pacientů se SLE a vysoce aktivním onemocněním (medián SLEDAI 16) refrakterním na řadu imunosupresivních léků bylo zařazeno do programu využití chimerických antigenních receptorů (CAR) T buněk v terapii SLE. Autologní

T buňky získané od pacientů se SLE byly transdukovány lentivirovým anti-CD19 CAR vektorem, expandovány a reinfundovány po předchozí lymfodeplekaci fludarabinem a cyklofosfamidem. CAR-T buňky expandované in vivo vedly k hluboké depleci B-lymfocytů, zlepšení klinických příznaků a normalizaci laboratorních parametrů včetně sérokonverze protilátek proti dvouvláknové DNA. Remise SLE podle kritérií DORIS bylo dosaženo u všech pěti pacientů po 3 měsících a medián skóre aktivity SLEDAI po 3 měsících byl 0. Remise bez léků se udržela i během delšího sledování (medián 8 měsíců) po podání CAR-T buněk. CAR-T léčba byla dobře snášena pouze s mírným syndromem uvolňování cytokinů. Tyto údaje naznačují, že přenos CD19 CAR-T buněk je u SLE proveditelný, tolerovaný a vysoce účinný.

Systémová sklerodermie – využití biologické léčby a naděje na zlepšení

Systémová sklerodermie (SSc) je vzácné, autoimunitní systémové onemocnění pojiva, pro které je charakteristická vaskulopatie kapilár a tepen malého průřezu, dysregulace imunitní odpovědi a progresující tkáňová fibróza postihující kůži, plíce, srdce, trávicí trakt a ledviny. Prevalence SSc je kolem 17,6/100 000 a incidence 1,4/100 000/rok a postihuje častěji ženy než muže (5 : 1) v průměrném věku 34–60 let při stanovení diagnózy (9). SSc je provázena aktuálně nejvyšší specifickou úmrtností, zejména na vrub intersticiálního plicního postižení, plicní arteriální hypertenze, postižení srdce a ledvin, a představuje jedno z nejhůře farmakologicky ovlivnitelných systémových onemocnění pojiva. Základem včasného stanovení diagnózy je rozpoznat dvě nejčastější časně manifestace SSc, zejména Raynaudův fenomén (v 90 %, epizodické tri- nebo bifázické, ostře ohraničené barevné změny akrálních částí těla vyvolané chladem nebo stresem) a difúzní nedolíčkující otok prstů rukou, nohou či obličeje, který předchází rozvoji charakteristické kožní fibrózy. Takového pacienta je potřebné odeslat k revmatologickému vyšetření – zejména kapilaroskopii nehtových valů a vyšetření antinukleárních protilátek, s následným screeningovým vyšetřením specifických orgánových manifestací. V diagnostice mikrovaskulopatie je pořád zlatým standardem kapilaroskopie nehtových valů, i když do popředí se dostávají experimentální metody využívající laser, infračervenou tomografii či optickou koherenční tomografii. Léčba Raynaudova fenoménu a digitálních ulcerací se opírá o režimová opatření, kalciové blokátory, inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5i), antagonisty endotelinových receptorů, prostanoidy, lokální aplikaci botulotoxinu či různé formy sympatektomie a chirurgické ošetření nekrotizujících gangrény. Experimentálně se zkouší techniky perkutánní angioplastiky či tzv. fat grafting (lokální aplikace kmenových buněk tukové tkáně). Zlatým standardem vyšetření kůže je subjektivní hodnocení intenzity a rozsahu kožní fibrózy pomocí modifikovaného Rodnanova kožního skóre. Biopsie je potřebná většinou jen v nejasných případech anebo k odlišení dalších kožních fibrotizujících procesů. Zatím experimentálně se zkouší techniky vysokofrekvenčního ultrazvuku či magnetické rezonance. Z farmakoterapie zde volíme imunosupresiva jako methotrexát, mykofenolát mofetil, cyklofosfamid, případně biologické preparáty rituximab (B depleční terapie) či tocilizumab (IL-6Ri) anebo autologní transplantaci kmenových buněk kostní dřeně (ASCT). Diagnostika intersticiálního plicního

postižení spoléhá zejména na počítačovou tomografii s vysokým rozlišením (HRCT) a pravidelné plicní funkční vyšetření (spirometrie) včetně difúzní kapacity pro oxid uhelnatý (DLCO). Experimentálně se zkouší ultrasonografie, magnetická rezonance či kvantitativní CT. V terapii volíme zejména cyklofosfamid, v poslední době čím dále častěji mykofenolát mofetil, při nedostatečné odpovědi pak rituximab, tocilizumab nebo ASCT. V případě progresujícího fibrotizujícího fenotypu máme nově k dispozici antifibrotikum nintedanib. U tzv. end-stage postižení plic je ke zvážení transplantace. Diagnóza plicní hypertenze se opírá zejména o pravidelný screening pomocí echokardiografie s využitím spirometrie a DLCO, testu 6minutové chůze, biomarkeru NT-proBNP a verifikaci pomocí pravostranné srdeční katetrizace. V terapii používáme antagonisty endotelinových receptorů, PDE5i, prostanoidy a nově i agonisty solubilní guanylátcyklázy (riociguat) nebo prostacyklinových receptorů (selexipag). Do popředí se dostává již iniciální kombinační terapie těmito preparáty.

V diagnostice velmi častého postižení trávicího traktu se mimo standardní ultrazvukové a endoskopické metody uplatňuje zejména polykací akt, jícnová manometrie či dechový test s vodíkem. V terapii mají své nezastupitelné místo inhibitory protonové pumpy či blokátory histaminových H2 receptorů a prokinetika. U syndromu bakteriálního přerůstání v tenkém střevě je indikováno intermitentní podávání antibiotik. Experimentálně se zkouší fekální transplantace a chirurgické metody jako bypass žaludku či fundoplikace. Diagnostika sklerodermické renální krize spočívá v pravidelné domácí monitoraci krevního tlaku, pravidelného vyšetření funkce ledvin a močového sedimentu. Zlatým standardem potvrzení diagnózy zůstává renální biopsie. V terapii této manifestace jsou na prvním místě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, případně další antihypertenziva a často se uplatňují metody náhrady funkce ledvin a jejich transplantace. V poslední době se čím dále častěji diskutuje vhodnost přidání imunosupresivní terapie zejména cyklofosfamidu a rituximabu (10).

Idiopatické zánětlivé myopatie – prediktivní autoprotilátky a první schválená terapie

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) či zkráceně myozitidy jsou heterogenní skupinou onemocnění variabilně postihující zánětem přičně pruhované svalstvo, kůži, klouby, plíce a případně další orgány. Základní klinickou manifestací je svalová slabost; nekonstantně mohou být přítomné myalgie a příznaky při postižení dalších orgánů (11).

V posledních letech se stále více ukazuje, že dříve relativně často diagnostikované onemocnění polymyozitidou je velmi raritní a většina takto v minulosti označovaných nemocných má ve skutečnosti buď myozitidu s inkluzními tělisky (IBM), imunitně zprostředkovanou nekrotizující myopatii (IMNM), antisyntetázový syndrom (ASS), smíšené onemocnění pojiva nebo jiný překryvný syndrom. To je klinicky důležitější, protože každé z těchto onemocnění vyžaduje jiný přístup – ať už při rutinním zvládnutí choroby, nebo v rámci klinických hodnocení s novými léky. Zatímco u IBM nemáme vůbec žádný farmakologický nástroj k ovlivnění této nemoci a nemá smysl léčit glukokortikoidy a imunosupresivy, u nemocných s ASS je taková léčba často úspěšná, včetně podání rituximabu, nebo je vidět efektivita intravenózních

imunoglobulinů (IVIG) u rezistentních pacientů s IMNM. Určitou nadějí k léčbě IBM dává nové zjištění přítomnosti zvláštních vysoce cytotoxických T lymfocytů v zánětlivých svalových infiltrátech. Tyto buňky jsou rezistentní k apoptóze, nesou na povrchu marker KLRG1 a jsou identické s velkými granulárními lymfocyty u leukemie z těchto buněk. ABC008 je monoklonální protilátka namířená proti KLRG1, která potently snižuje počty KLRG1+ buněk. V současné době proto probíhá velké klinické hodnocení fáze 2/3 u projektovaných 231 pacientů s IBM k ověření možnosti této léčby.

Objevení několika různých autoprotilátek u nemocných s dermatomyozitidami (DM) v posledních 5–10 letech vedlo k možnosti separace podtypů s významně rozdílným klinickým průběhem a odlišnou prognózou. Pacienti s anti-MDA5 autoprotilátkami mají často celkově závažné onemocnění a mohou mít rychle progredující intersticiální plicní zánět s vysokou a časnou mortalitou. Je proto na místě je léčit rychle a agresivně kombinací imunosupresiv. Nemocní s anti-TIF1 protilátkami mají v desítkách procent se vyskytující DM spolu s maligním procesem. Podrobné vyšetření umožní najít nádor v časném stadiu. Protilátky anti-NXP-2 se vážou s přítomností závažnější podkožní kalcinózy nebo i těžkým a neléčitelným průběhem nemoci. U všech pacientů s dermatomyozitidou jsou nápadné známky aktivace interferonu typu I, což má jednak celkově prozánětlivé důsledky, ale také přímý cytotoxický vliv na svalové buňky. Terapie mířená na modulaci této možné patogenetické dráhy u DM přináší efekt, např. při použití inhibitorů januskináz.

Téměř všechny léky, které jsou používány pro léčbu myozitid, jsou „off label“. Nedávné období přineslo první schválení lékovými agenturami pro IVIG v léčbě DM. Hodnocení ProDERM přesvědčivě ukázalo ve dvojité slepém uspořádání, že 79 % ze 47 pacientů vykázalo zlepšení v kompozitním indexu po 16 týdnech léčby, zatímco v placebové větvi to bylo jen 44 % ze 48 pacientů. Zlepšila se i celá řada sekundárně sledovaných parametrů. Nemocní iniciálně léčení placebem se rychle dostali na úroveň léčených IVIG po jejich zavedení od 16. týdne léčby (12). IVIG se snáší celkem dobře, asi největší obava panuje z možných tromboembolických příhod, kterých bylo pozorováno celkem 6. Nežádoucím účinkům se dá částečně předejít zpomalením rychlosti infuze a rozdělením do více dnů podání.

Polymyalgia rheumatica a obrovskobuněčná arteriitida – využití inhibice IL-6R v léčbě

Polymyalgia rheumatica (PMR) a obrovskobuněčná arteriitida (OBA) jsou úzce vázané syndromy, které se vyskytují současně, následně nebo izolovaně. U pacientů s OBA se polymyalgie vyskytuje v 40–60 %, jako iniciální symptom pak ve 20 %. Klinická diagnóza PMR je zdánlivě jednoduchá, protože jde o typický obraz bolestí pletenců ramenních a pánevních v kombinaci se zvýšenými reaktanty akutní fáze a vyloučením všech jiných příčin. Jde tedy také o diagnózu per exclusionem, a to je spolu s absencí specifického biomarkery jednou z příčin diagnostických rozpaků u lékařů první linie a internistů. Proto nutno uvítat novější zobrazovací metody prokazující zánět u PMR. Diskutuje se senzitivita a specifita ultrazvuku, ale řada studií byla provedena při použití 18FDG PET/CT nebo MRI s kontrastem. Určitým překvapením byl nález poškození svalů v retrospektivní studii pacientů s proběhlou PMR, který

činil až 34 % (kontroly 10 %), přičemž svalové poškození nekorelovalo ani s věkem, CRP ani s celkovým skórem PMR. Etiopatogeneze PMR není jasná, byly získány některé nové poznatky z oblasti genetického pozadí, tak vnějších faktorů. Bylo prokázáno, že některé varianty blízko IL-6R genů (nazývané Proxi IL 6Ri) snižují riziko vzniku PMR. Toto zjištění může sloužit jako podpora strategie léčby IL-6R inhibitory. Zajímavé jsou přehledy týkající se nežádoucích účinků vznikajících při léčbě rakoviny inhibitory kontrolních bodů. Mezi imunitně podmíněnými nežádoucími účinky s revmatologickou manifestací bylo 20 % s onemocněním blížícím se PMR. Byla také provedena studie průběhu PMR a OBA u pacientů s infekcí covid-19. Závažný průběh nebo úmrtí se vyskytlo při OBA/PMR u 26,1 % pacientů. Představovalo to přibližně trojnásobné riziko proti pacientům s revmatoidní artritidou, ale po adjustaci na další rizikové faktory již nebylo významné a vliv vaskulitidy na mortalitu při covidu-19 nebyl prokázán.

U čisté PMR jsou lékem první volby glukokortikoidy, iniciální dávka 15–20 mg prednisonu denně. Pokud není efekt do 4 týdnů, doporučuje se zvýšit dávku prednisonu na 30 mg. Pro podávání glukokortikoidů byla navržena různá detrakční schémata, protože je prokazatelný kumulativní efekt dávky glukokortikoidů na výskyt nežádoucích účinků, např. osteoporózy, ale i dalších. Proto se i u PMR uvažuje o podávání tzv. glukokortikoidy šetřících léků. U PMR byly zkoušeny azathioprin a methotrexát. Z novějších léků nebyly úspěšné TNFi, ale pozitivní zkušenost byla získána s tocilizumabem (IL-6Ri), který snižoval kumulativní dávku glukokortikoidů až 58–70 % (13). Efekt tocilizumabu byl průkazný pouze v kombinaci s glukokortikoidy, nikoliv v monoterapii.

Na OBA je nutné pohlížet jako na urgentní situaci, kterou je nutné řešit okamžitě, jinak hrozí ireverzibilní ztráta zraku, akutní ischemie různých orgánů nebo aneurysma. Oční vyšetření je nutné provést statimově i při nepřítomnosti vizuálních příznaků. Biopsie temporální arterie je vždy ke zvážení, ale neměla by být příčinou oddálení léčby. Do jisté míry může pomoci ultrasonografie, přičemž v ložském roce byl publikován konsenzuální dokument EULAR o metodologii hodnocení sonografie temporálních arterií (14). Dalšími zobrazovacími metodami, které se doporučují, jsou MRI, MRI angiografie, PET CT a 18 FDG PET/CT, které mohou objasnit postižení oblouku aorty a jejích větví na straně jedné a intrakraniální postižení na straně druhé.

Při terapii OBA jsou indikovány glukokortikoidy ve vysokých dávkách. Při stavu bez vizuálních příznaků v dávce 1 mg/kg per os, při vizuálních příznacích v pulzní formě (1000 mg methylprednisolonu i. v.). Po navození remise je pak nutné začít aplikovat detrakční schémata tak, aby délka podávání a tím i kumulativní dávky glukokortikoidů byla co nejnížší na straně jedné, ale aby se snížilo riziko relapsu, které je jinak poměrně vysoké. Proto se stále diskutuje úloha dalších imunosupresivních léků, které by zkrátily délku léčby glukokortikoidy, ev. snížily nutné dávky. Zkoušen byl v minulosti především methotrexát, ale podstatně lepších výsledků je dosahováno při aplikaci IL-6Ri (tocilizumabu). Efekt tocilizumabu prokázala především studie GIATA, ve které byla remise po roce léčby dosažena při iniciálním režimu glukokortikoid + tocilizumab v 53 %, zatímco v monoterapii glukokortikoidy pouze v 18 % ($p < 0,001$). Aktuálně byly prezentovány výsledky studie GIATA po 3 letech, které stále potvrdily benefit iniciální léčby tocilizumabem. Je zají-

mavé, že v Doporučeních pro léčbu OBA se poněkud liší americká (ACR) a evropská (EULAR) doporučení. Zatímco ACR doporučuje tocilizumab u všech pacientů s OBA, evropský konsenzus doporučuje tocilizumab jako součást iniciační strategie pouze u pacientů s rizikovými faktory nežádoucích účinků kortikoterapie nebo riziky refrakterní nemoci. Jako další glukokortikoidy šetřící léky byly zkoušeny biologické léky zasahující na úrovni stimulace T-lymfocytů, IL-17, IL-12/IL-23, faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF), ale také inhibitory januskináz (baricitinib a upadacitinib) (15). Jsou však nutné další, větší a delší studie u lépe definovaných kohort pacientů, přičemž jedna studie s baricitinibem jako investigátorem iniciovaný projekt Vídeňské a Karlovy univerzity právě probíhá.

ANCA vaskulitidy – nová klasifikační kritéria a účinné biologické léky

ANCA asociované vaskulitidy (AAV), tedy granulomatóza s polyangiitidou (GPA), mikroskopická polyangiitida (MPA) a eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA), jsou již tradičně jednou z předních oblastí zájmu ve skupině zánětlivých onemocnění cév, a to nejen v revmatologii, vzhledem k jejich potenciálu působit závažné multiorgánové postižení. Probíhající rozsáhlý výzkum na poli AAV si klade za cíl jednak usnadnit diagnostiku a stanovit spolehlivé prognostické biomarkery, ale především optimalizovat terapii, a tím zlepšit výsledky léčených pacientů. Z historických dat víme, že před zavedením imunosupresivní terapie skončilo úmrtím pacienta během prvního roku až 80 % případů. To, že se stále jedná o závažné, život ohrožující onemocnění, bylo prokázáno v recentně publikované studii, která měla za cíl prozkoumat dlouhodobé následky a prediktory mortality těchto onemocnění na souboru sedmi velkých evropských kohort (16). V této velké kohortě se pět let dožilo 81,2 % pacientů, 15 let pak pouze 54,2 %, a mortalita ve všech věkových skupinách byla výrazně vyšší oproti běžné populaci. Navzdory moderní terapii jsou pacienti s AAV stále zatíženi významnou mortalitou.

K usnadnění dalšího výzkumu napomohou nová klasifikační kritéria AAV publikovaná v roce 2022 na základě mezinárodního projektu DCVAS. Jejich smyslem je především odlišení jednotlivých tří fenotypů AAV, které by mělo usnadnit výběr homogenních skupin pacientů k sestavení výzkumných kohort. Novinkou je zde využití již běžně dostupné sérologie anti-PR3/-MPO, nebo nálezu zobrazovacích metod. Někteří experti však vyjadřují obavu z toho, že kritéria nejsou vzájemně exkluzivní a někteří stávající pacienti tak splní kritéria více než jedné z diagnóz, nebo že mohla být přeceněna významnost sérologického nálezu (17).

Zásadní publikací loňského roku jsou však upravená doporučení k léčbě pacientů s AAV vydaná evropskou asociací EULAR, která reflektují nejnovější poznatky a výsledky randomizovaných studií z posledních let (18). V terapii GPA a MPA se výrazněji prosazuje rituximab, který je nově preferován v indukční i udržovací terapii oproti konvenčním imunosupresivům. Důležitým bodem je také důraz na rychlejší detrakci glukokortikoidů, která byla prokázána jako non-inferiorní, ale méně toxická. Jako alternativa systémových glukokortikoidů je pak doporučen nový lék avacopan (inhibitor C5 receptoru), který dle srovnávací studie dokáže systémovou terapii glukokortikoidy zcela nahradit. V terapii

EGPA je nově uveden mepolizumab (inhibitor IL-5), který je doporučen k indukci remise jako lék volby u relabujících nebo refrakterních forem onemocnění, ale i jako udržovací terapie.

Osteoartróza – stále výzva, přemýšlíme o využití léků u diabetes a důležitosti pohybu

Osteoartróza (OA) je degenerativní onemocnění kloubů, při kterém dochází ke strukturálnímu poškození hyalinní chrupavky a subchondrální kosti, ale také ke změnám synovie, kloubního pouzdra a vazů. Prevalence onemocnění se pohybuje mezi 12–20 %. Mezi hlavní příznaky patří bolest, ztuhlost a omezení pohyblivosti. OA je heterogenní skupina onemocnění, nejčastěji bývají postiženy ruční klouby, kolena a kyčle. Účinná terapie chybí, využívají se režimová opatření, fyzioterapie a redukce hmotnosti (u lidí s nadváhou), běžně se podávají analgetika a symptomatické pomalu působící léky (chondroitinsulfát, glukosamin-sulfát nebo piascledine a nitrokloubně podávaná kyselina hyaluronová), jejichž účinek je sporný. Při selhání konzervativního postupu je v pokročilých případech indikována léčba chirurgická.

V současné době je cílem zlepšit léčbu OA v různých fázích klinického zkoušení několik potenciálních přípravků, které jsou cíleny proti zánětu, na metabolismus subchondrální kosti, na podporu regenerace chrupavky nebo na periferní nociceptivní dráhy (19). Navzdory úspěšnému používání chorobu modifikujících antirevmatických léků u revmatoidní nebo psoriatické artritidy nebyl zjištěn žádný přínos ve smyslu zlepšení příznaků nebo strukturálního poškození u pacientů s OA. Žádný ze zkoumaných biologických léků zaměřených proti TNF (např. adalimumab, etanercept), IL-1 (anakinra, canakinumab, lutikizumab nebo gevokizumab) nebo IL-6R (tocilizumab) nebyl u pacientů s OA účinný. Podobně selhalo zkoušení konvenční antirevmatické léčby za využití methotrexátu nebo hydroxychlorochinu. V posledních letech se rozšiřují léčebné možnosti zaměřené na hyalinní chrupavku – studovány jsou přípravky zasahující na úrovni Wnt signalizace, cathepsinu K, fibroblastového růstového faktoru 18 (FGF18), transformujícího růstového faktoru β, matrixových metaloproteináz nebo proteinkinázy aktivované adenosinmonofosfátem (AMPK). Nejpokročilejší jsou přípravky lorecivint (Wnt inhibitor) a sprifermin (FGF18 inhibitor), které prochází nebo mají ukončené fáze 3 klinického zkoušení, podávaly se intraartikulárně pacientům s OA kolenních kloubů. Přestože se zdá, že vedou ke zpomalení úbytku hyalinní chrupavky, jejich symptomatický účinek je nejistý. Bez většího úspěchu se zkouší také přípravky využívané v léčbě osteoporózy, tedy s předpokladem ovlivnění subchondrální kosti, ale i chrupavky, např. bisfosfonáty, denosumab, calcitonin, stroncium ranelát a teriparatid. Nejslibnější výsledky jsou zatím popsány při léčbě erozivní OA pomocí přípravku denosumab (inhibitoru ligandu receptoru aktivujícího nukleární faktor κB (RANKL)), který tlumí tvorbu, funkci a přežívání osteoklastů, čímž snižuje kostní resorpci. Mezi přípravky ovlivňující bolest, které mají popsáný symptomatický, ale ne strukturální účinek, patří monoklonální protilátky proti nervovému růstovému faktoru (tanezumab nebo fasinumab), nebo přípravky selektivně tlumící iontové kanály TRPV1 nociceptivních neuronů (např. mavatrep).

Velmi zajímavá je studie prokazující souvislost mezi atopickým onemocněním a rozvojem OA. Na souboru 117 346 pacientů s astma-

tem nebo atopickou dermatitidou z národní databáze pojišťovny ve Spojených státech byla popsána o 58 % vyšší incidence OA v porovnání se skupinou 1 247 196 kontrolních jedinců. U pacientů s astmatem i atopickou dermatitidou byla šance vzniku OA dokonce více než dvojnásobná (20). Na patogenезi OA se podílí aktivované mastocyty a cytokiny zapojené do průběhu alergické reakce (IL-4 nebo IL-5), přičemž zatím není známo, zda by pacienti s OA mohli mít potenciálně léčebný nebo preventivní prospěch z antiastmatické léčby, která inhibuje žírné buňky a alergické cytokiny. V patogenезi OA hraje také důležitou roli apoptóza chondrocytů a oxidační stres, pochody, které za využití proteinkinázy AMPK na molekulární úrovni ovlivňuje metformin. Nedávná dvojité zaslepené placebem kontrolovaná klinická studie na malém souboru 88 pacientů s OA kolenních kloubů a nadváhou, ale bez diabetu, prokázala, že metformin příznivě ovlivňuje příznaky OA (21). Podávání metforminu po dobu čtyř měsíců bylo ve srovnání s placebem spojeno se snížením bolesti, zlepšením každodenních aktivit i kvality života. Některá data poukazují na ochranný vliv metforminu na rozvoj OA, ale také na nižší riziko nutnosti implantace endoprotézy. Intervenční studie s metforminem pro prevenci nebo léčbu OA však zatím chybí.

Mezi lékaři a laickou veřejností existují stále představy o tom, že běhání může zhoršovat rozvoj a příznaky OA kolenních kloubů. Více důkazů však potvrzuje opak, včetně nedávného literárního přehledu na souboru více než 14 000 lidí (22). Nejen, že nebyly zjištěny významné rozdíly v prevalenci radiografické OA kolenních kloubů nebo v tloušťce chrupavky na magnetické rezonanci mezi běžci a lidmi, kteří neběhají, běžci udávali významně menší intenzitu bolesti kolenních kloubů. Na podkladě stávajících informací je možné spíše podpořit příznivé účinky fyzické aktivity, včetně běhu, na příznaky OA.

Závěr

Posledních pár let přineslo revmatologii významný pokrok jak v oblasti poznání patogenезe, tak v diagnostických a terapeutických doporučeních. Změny v doporučených postupech pro revmatoidní

artritidu se zaměřují především na zvýšení bezpečnosti kortikoterapie a inhibitorů januskináz, kdežto v léčbě psoriatické artritidy dochází k významnému obohacení léčebného repertoáru o anticytokinové protilátky, které tlumí signální cesty IL-12/IL-23 nebo IL-17 a inhibitory januskináz. Pokrok v oblasti diagnostiky, který zde nebyl podrobně diskutován, lze např. očekávat využitím umělé inteligence při hodnocení magnetické rezonance a rentgenových snímků.

Nastává konečně značný posun v léčbě systémových onemocnění pojiva. Výzkum systémového lupus erythematosus prochází nebyvalým rozmachem. Po schválení biologického léku belimumabu je nyní dostupný druhý cíleně působící lék anifrolimumab, který zasahuje na úrovni receptoru pro interferon. Probíhá také testování řady biologických a cílených syntetických léků, přičemž obrovské naděje se vkládají do imunoterapie využívající chimerický antigenní receptor (CAR-T buněčná terapie). Pacienti trpící systémovou sklerodermií profitují z terapie zaměřené na B-lymfocyty a IL-6. Pro dermatomyozitidu byl poprvé schválen léčivý přípravek intravenózními imunoglobuliny a díky hodnocení specifických autoprotilátek je nyní možné rozlišovat jednotlivé podtypy myozitidy s různým klinickým průběhem a prognózou. V léčbě revmatické polymyalgie a obrovskobuněčné arteriitidy je účinná terapie blokující IL-6 receptor, a pro ANCA asociované vaskulitidy byla vypracována nová klasifikační kritéria a k dispozici je nová léčba zaměřená proti C5 receptoru a IL-5. Tyto pokroky přinášejí nové naděje pro pacienty trpící závažnými revmatickými onemocněními a otevírají dveře k efektivnější diagnostice a léčbě v blízké budoucnosti.

Je však třeba poznamenat, že nejčastější revmatické onemocnění – osteoartróza – stále nemá k dispozici slibné pokroky, které by bylo možné aplikovat v klinické praxi. Tato oblast vyžaduje další výzkum a inovace, aby bylo možné zlepšit péči o pacienty trpící touto chorobou.

Tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728, NU21-05-00322, NU21-05-00276, GAUK-114122 a SVV 260638.

LITERATURA

- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan; 82(1):3-18.
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27; 386(4):316-326.
- Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jul;82(7):901-910.
- van der Horst-Bruinsma IE, van Bentum RE, Verbraak FD, et al. Reduction of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis on certolizumab pegol treatment: final 2-year results from the multicenter phase IV C-VIEW study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Mar 29;13:1759720X211003803.
- Östör A, Van den Bosch F, Papp K, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEPSAKE 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:351-358.
- Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehnke W, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNFα inhibitor-experienced. *RMD Open*. 2021;7:e001457.
- Zucchi D, Silvagni E, Elefante E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 May;41(5):997-1008.
- Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2124-2132.
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
- Lepri G, Orlandi M, Di Battista M, et al. Systemic sclerosis: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(10):1911-20.
- Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):86.
- Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al. Trial of Intravenous Immune Globulin in Dermatomyositis. *N Engl J Med*. 2022;387(14):1264-1278.
- Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Jul 6;61(7):2915-2922.
- Dejaco C, Ponte C, Monti S, et al. The provisional OMERACT ultrasonography score for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec 12;ard-2022-223367. Epub ahead of print.
- Nepal D, Putman M, Unizony S. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: Treatment Approaches and New Targets. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023 Aug;49(3):505-521.
- Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, et al. EUVAS. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jan 6;gfac320. doi: 10.1093/ndt/gfac320. Epub ahead of print.

17. Pyo JY, Lee LE, Park YB, Lee SW. Comparison of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Previous Criteria. *Yonsei Med J.* 2023 Jan;64(1):11-17.
18. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar 16;ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764. Epub ahead of print.
19. Gezer HH, Ostor A. What is new in pharmacological treatment for osteoarthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023 Jun 9;101841. doi: 10.1016/j.berh.2023.101841. Epub ahead of print. PMID: 37302928.
20. Dhillon J, Kraeutler MJ, Belk JW, et al. Effects of Running on the Development of Knee Osteoarthritis: An Updated Systematic Review at Short-Term Follow-up. *Orthop J Sports Med.* 2023 Mar 1;11(3):23259671231152900.
21. Alimoradi N, Tahami M, Firouzabadi N, et al. Metformin attenuates symptoms of osteoarthritis: role of genetic diversity of Bcl2 and CXCL16 in OA. *Arthritis Res Ther.* 2023 Mar 7;25(1):35.
22. Baker MC, Sheth K, Lu R, et al. Increased risk of osteoarthritis in patients with atopic disease. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar 27;ard-2022-223640. doi: 10.1136/ard-2022-223640. Epub ahead of print. PMID: 36987654.