

A BIOLÓGIAI TERÁPIA ALKALMAZÁSA ÍZÜLETI GYULLADÁSOKBAN

USE OF BIOLOGICAL THERAPY FOR ARTHRITIS

Poór Gyula

az MTA levelező tagja, egyetemi tanár, főigazgató
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, Semmelweis Egyetem, Budapest
poor.gyula@orfi.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A dolgozat áttekinti az artritisek jelentőségét és különböző típusait. Foglalkozik a kórképekben használt biológiai készítményekkel, a TNF-alfa és interleukin inhibitorokkal, valamint a T- és B-sejt-gátlókkal. Vázolja a hazai centrumszintű szakorvosi ellátás strukturáját, a finanszírozást, bemutatja az ellátás eredményeit és jövőbeli lehetőségeit.

ABSTRACT

The paper reviews the importance and different types of arthritides. It deals with biologicals used in arthritis, i.e. TNF-alpha and interleukin inhibitors as well as blockers of T and B cells. The publication outlines the structure and financing of the centre-based specialist patient care system, shows its results and the future therapeutic possibilities.

Kulcsszavak: artritisek jelentősége és típusai, biológiai készítmények (biologikumok), hazai centrumszintű ellátás, eredmények, finanszírozás, kitekintés

Keywords: importance and types of arthritides, available biologicals, centre-based patient care in Hungary, results, financing, outlook

A végtagokon és a gerincen zajló ízületi gyulladások (artritisek) jelentősége az utóbbi évtizedben a mozgásszervi betegekkel foglalkozó szakemberek körében érzékelhetően felértékelődött. Ennek oka a degeneratív kórképekhez (artrózis, oszteoporózis, lágyszövet-reumatizmus) képest kisebb, mintegy 150 ezres betegszám ellenére abban rejlik, hogy ezen betegségek jóval korábban, többnyire a fiatal felnőttkorban vagy éppen gyermek- és serdülőkorban jelentkeznek, és súlyosabb mozgásszervi károsodásokat idéznek elő, tehát a munkaképességet és az életminőséget hosszú távon és komolyan veszélyeztetik. Ugyanakkor kihatnak

az életkilátásokra is, hiszen számosan ezek közül magasabb mortalitással járnak együtt. Szerepüket az is növeli, hogy az alap-, az alkalmazott és a klinikai kutatások fókuszába kerültek, ami a korábbiakhoz képest számos fontos gyakorlati következménnyel is járt. A szemléletváltást jellemző kulcsszavak a korai diagnosztika és prognosztika, az állapotfelmérések, valamint a korai agresszív kezelés, és mindezek folyamánként új, korábban irreálisnak tűnő terápiás célkitűzések megvalósítása, mint például a munkaképesség megtartása. A gyógyítás folyamatában a beteg maga is kulcsszereplővé vált.

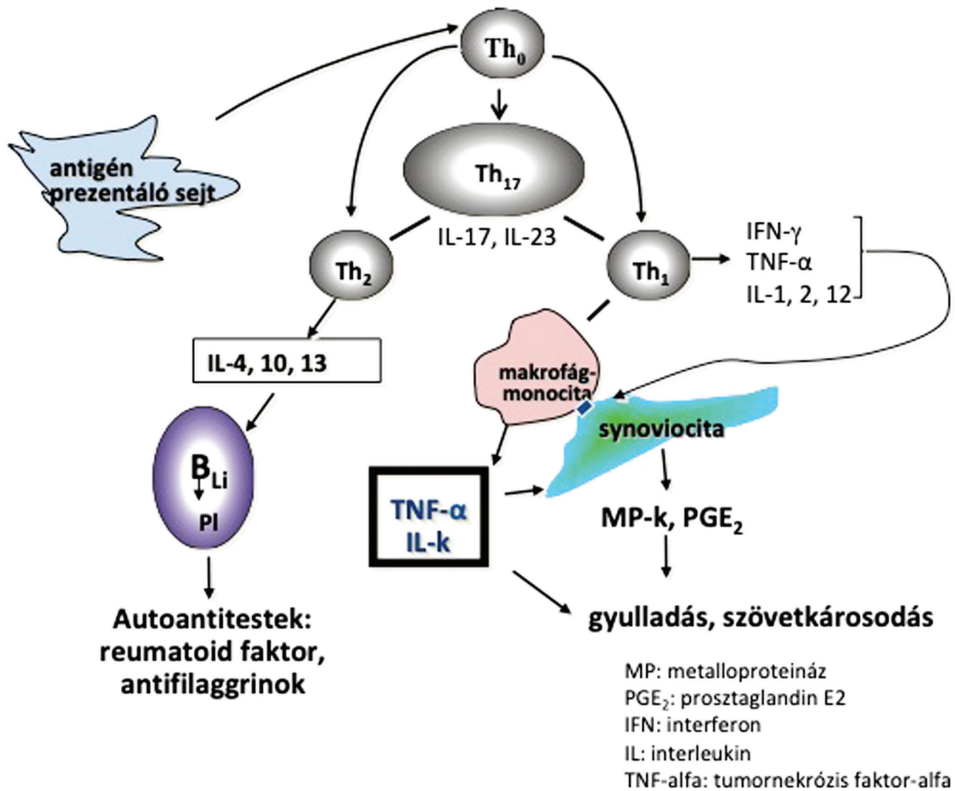
AZ ARTRITISZEK KÜLÖNBÖZŐ TÍPUSAI

A kórfolyamatok patogenetikai jellege alapján az ízületi gyulladások alapvetően *infekciózus* (fertőzéses eredetű) és *nem infekciózus* csoportokra oszthatóak. Az infekciózus artritiszek kiváltásában az ízületbe különböző módon bekerült baktériumok, vírusok vagy gombák játszanak szerepet, amely folyamat általános fertőzést, szepszist is kiválthat. Gyógyításuk legfőbb eleme a kórokozók gyógyszeres elpusztításában áll. A nem infekciózus artritiszek lehetnek autoimmun betegségek, mint például a reumatoid artritisz, a gyermekkorban fellépő juvenilis idiopátiás artritisz vagy a több szervrendszert érintő poliszisztémás autoimmun kórképek. Ide soroljuk a döntően a gerincen zajló spondiloartritiszeket, amelyek közül kiemelendő a spondilitisz *ankilopoetika*, a pszoriázishoz és a gyulladásos bélbetegségekhez társuló artritisz, illetve a köszvény okozta ízületi gyulladás (*1. táblázat*). Az alábbiakban azokat az artritiszeket ismertetjük röviden, melyek jelenleg széles körű biológiai kezelésben részesülhetnek.

1. táblázat. A gyulladásos hátterű, döntően az ízületekben zajló kórfolyamatok felosztása

- Infekciózus
- Nem infekciózus
 - Autoimmun betegségek
 - Reumatoid artritisz
 - Juvenilis idiopátiás artritisz
 - Poliszisztémás autoimmun betegségek
 - Spondiloartritiszek
 - Spondilitisz *ankilopoetika*
 - Artritisz pszoriatica
 - Gyulladásos bélbetegségekhez társuló artritiszek
 - Köszvény
 - Egyéb, nem infekciózus artritiszek

A *reumatoid arthritisz* (RA) autoimmun patomechanizmusú, krónikus progresszív sokízületi gyulladás, amely az ízületek (elsősorban a kéz kisízületei) destrukciója és deformitása révén a betegek fájdalmas mozgáskorlátozottságát, rokkantságát és életminőségük jelentős romlását idézi elő. A kórkép nemcsak az ízületeket érinti, hanem gyakori belső szervi elváltozásokkal is jár, amelyek a betegek körében az átlagnépességhez képest magasabb mortalitáshoz vezetnek. Magyarországon mintegy 50 ezer személy érintettségével számolhatunk. A kórkép elsősorban a fiatal-középkorú nőket (30–50 év) érinti, a nő-férfi arány 2-3:1. A kórfolyamatban az adaptív immunitás sejtjei, elsősorban a T-helper (Th) limfociták aktiválódnak több irányban. A Th17-vonalon az autoimmunitás beindulása, a humorális Th2-n a betegségre jellemző ellenanyagok (autoantitestek) képződése (például: reumatoid faktor, antifilaggrinok) képződése, míg a celluláris Th1-vonalon a gyulladásért, porc- és csontpusztulásért felelős káros mennyiségű citokin (például: TNF-alfa, interleukinok stb.) termelődése történik (1. ábra).



1. ábra. Az aktivált Th-sejtek szerepe az autoimmun folyamat (Th17), a humorális (Th2) immunválasz, majd a celluláris (Th1) válasz elindításában (saját szerkesztés)

A betegség tüneti kezelésében nem szteroid gyulladásgátlókat, illetve szükség esetén szisztémásan vagy lokálisan kortikoszteroidokat adunk, önállóan csak a biztos diagnózis felállításáig. Fontos a szintetikus betegségmódosító gyógyszerek (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, DMARD) minél korábbi, kellő dózisban történő alkalmazása, melyek közül kiemelkedik a metotrexát hatékonysága. Amennyiben ez nem elegendő, biológiai terápiát vezetünk be, hogy elérjük az alacsony betegségaktivitást, illetve a gyulladás klinikai megszűnését jelentő remissziót. A kezelés menetét nemzetközi és hazai irányelvek szabályozzák (Poór et al., 2018; Singh et al., 2016; Smolen et al., 2017).

A *juvenilis idiopátiás artritisz* (JIA) a tizenhat éves kor előtt kezdődő ízületi gyulladásokat foglalja össze, melyek Magyarországon mintegy három-négy ezer fiataalt érintenek. A betegség leggyakrabban 1–3, illetve 8–12 éves korban lép fel, a JIA az élettani növekedést is gátolja. Hét alcsoportja van, melyek közül egy-egy nagyon hasonló a felnőttkori RA-hoz, az artritisz pszoriatikához vagy a szpondilitisz *ankilopoetikához*. Egy másik alcsoport súlyos szisztémás tünetekkel, belszervi elváltozásokkal és lázzal jár. A hatékony szintetikus és biológiai betegségmódosító kezelésekkel a betegek számára ma már a teljes élet lehetőségét tudjuk biztosítani (Otten et al., 2013).

A szpondiloartritiszek közül a *szpondilitisz ankilopoetika* (SPA, közismert nevén Bechterew-kór) a gerinc kisízületek, a sacroiliacalis (a keresztcsont és a csípőlapát közötti) ízületek és a szalagok többnyire szimmetrikus gyulladása, mely kiterjedt csontosodással jár együtt. Kezdeté többnyire 16–30 éves korra esik, a férfi-nő arány mintegy 7:1. Prevalenciája 0,1–0,3%, az örökletesség mértéke meghaladja a 70%-ot. A betegség pontos okát nem ismerjük, abban genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. A betegség leggyakrabban gerincpanaszokkal kezdődik, a keresztcsonti és ágyéki területen bizonytalanul lokalizálható, nyugalomban erősödő, mozgásra enyhülő fájdalommal, amely az éjszaka második felében zavarja meg a beteg alvását (gyulladásos jellegű gerincfájdalom, amely eltér a nyugalomra szűnő banális fájdalomtól). A gerincfájdalomhoz a gyulladásos laborparaméterek (vörösvértest-süllyedés, CRP) emelkedése társul. A HLA B27-hordozásnak diagnosztikai és prognosztikai jelentősége van. A diagnózis felállításában meghatározó a sacroileitis, melynek kimutatásában az MRI sokkal érzékenyebb a konvencionális röntgennél. A nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel történő terápiát mielőbb meg kell kezdeni, fennmaradó aktív betegség esetén biológiai terápia indítható (Géher–Poór, 2018; van der Heijde et al., 2017).

Az *artritisz pszoriatika* (APs) a pszoriázishoz (pikkelysömör) társuló krónikus gyulladásos mozgásszervi elváltozások összefoglaló neve. A pszoriázis a népesség 1%-át érinti, ezen belül mintegy 20-30%-ban jelentkezik artritisz, ennek prevalenciája tehát 0,2–0,3%. A férfi-nő arány: 1:1, a betegség leggyakrabban 20–40 éves kor között lép fel. A betegség különböző formái elsősorban a kéz- és lábízü-

leteket, valamint az íntapadási helyeket érintik, de járhat a gerinc képleteinek gyulladásával is. A más kezelésre nem reagáló aktív folyamat biológiai kezelést tesz szükségessé (Gossec et al., 2015).

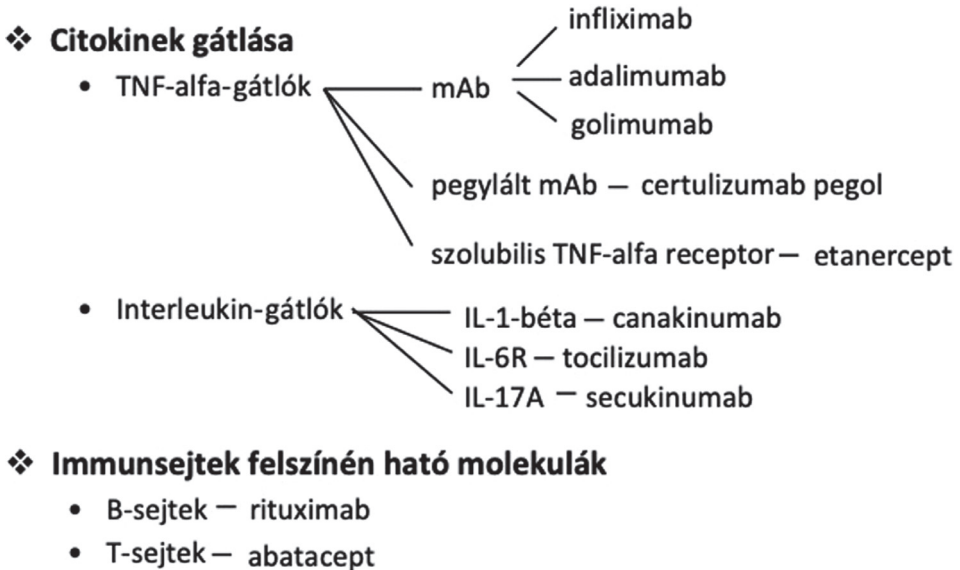
A *köszvény* (arthritis urika) alapvetően a purinanyagcsere zavara, mikor a vérben felszaporodott húgysav kristályok formájában kicsapódva ízületi gyulladást, és más belszervi szövödményt (például vese- és szív-érrendszeri károsodást) idéz elő. Az ízületi gyulladás – szemben az RA-val – nem az adaptív immunitás aktiválásával járó autoimmun folyamat, hanem a természetes immunitás, elsősorban a fehérvérsejtek és a makrofágok fokozott működésével és inflammaszóma képződéssel jellemezhető autoinflammatorikus gyulladás. Az autoinflammáció kulcsfontosságú citokinje, az IL1-béta biológiai kezeléssel ma már célzottan gátlható (Igel et al., 2017).

AZ ARTRITISZEKBE HASZNÁLT BIOLÓGIAI KÉSZÍTMÉNYEK

A kezelt betegek és az indikációként szereplő kórképek számát, valamint a hatékonyságot tekintve a biológiai terápia egyik legfontosabb felhasználási területe a reumatológia. Alkalmazását az immunmediált gyulladásos kórképek patomechanizmusának feltárása révén szerzett ismeretek rohamos bővülése tette lehetővé. Szakterületünk ugyanakkor a tumornekrózisfaktor-alfa RA-ban történő kulcs szerepének felfedezésével és a TNF-alfa-gátlás első alkalmazásával (infiximab) úttörőként írta be a nevét a medicina történetébe, és utat mutatott a más szakterületeken (például: bőrgyógyászat, gasztroenterológia) történő felhasználás irányába. A Ravinder Maini és Marc Feldmann által tett forradalmi felfedezés a reumatológia sikertörténetének kiemelkedő fejezete (Feldmann–Maini, 2001).

A TNF-alfa-gátlókat az RA-ban történt széles körű és eredményes alkalmazás után más reumatológiai kórképekben is sikerrel vetették be, mindazokban, ahol a TNF-alfa kórosan felszaporodott mennyisége a patogenetikai folyamatban igazolást nyert. Ilyenek az SPA, az APs és a JIA. A gyakorlatban ma is leginkább használt TNF-alfa-gátlók mellett ugyanakkor megjelentek új terápiás célpontok is, amelyek közül a klinikai alkalmazás szempontjából az interleukinok, valamint az immunsejtek, tehát T- és B-sejtek gátlása emelendő ki (2. ábra).

Az alkalmazás gyakoriságának tekintetében a biológikumok között a hazánkban több mint tíz éve eredményesen használt *TNF-alfa-citokingátlók* dominanciája figyelhető meg. A monoklonális ellenanyagokon (mAb) belül az infúzióban adható infiximab, valamint a teljesen humán szubkután injekció, az adalimumab és golimumab RA-ban, SPA-ban és APs-ben egyaránt sikerrel alkalmazható. A pegilált (polietilén-glikollal kapcsolt) certolizumab pegol közfinanszírozott felírhatósága jelenleg csak az RA-ra terjed ki, egyedi méltányossági kérés alapján adható SPA-ban és APs-ben is. A mAb-októl eltérő szolúbilis TNF-alfa receptor-



TNF=tumornekrózisfaktor, IL-R=interleukin receptor, mAb=monoclonal antibody

2. ábra. A reumatológiában jelenleg használt biológikumok hatásának felosztása (saját szerkesztés)

szerkezetű etanercept az RA, SPA, APs mellett JIA-ban is széles körben használt. Az *interleukingátlók* közül az RA-ban és JIA-ban hatékony, infúzióban és szubkután egyaránt adható tocilizumab az IL6-receptort, míg a szpondiloarthritiszekben (SPA, APs) a közeljövőben alkalmazható secukinumab az IL17A-molekulát blokkolja. Az IL1-béta inhibitor canakinumab a köszvényes gyulladás kulcsmolekulájának gátlásával fejt ki gyors hatását. Az immunsejtek felszínén történő gátló hatást B- és T-sejtek vonatkozásában egyaránt kihasználjuk. A CD20+ *B-sejteket* blokkoló rituximabot TNF-alfa refrakter RA-ban alkalmazzuk infúziós formában. A szubkután és infúzióban is adható abatacept a *T-sejtek* aktiválódásához szükséges második szignál (kostimuláció) inhibíciója révén hat, RA-ban és JIA-ban egyaránt bevált (Furst et al., 2013; Nam et al., 2017).

A HAZAI BIOLÓGIAI TERÁPIÁS ELLÁTÁS EREDMÉNYEI

A reumatológia terén több mint tizenkét éves biológiai terápiás ellátás mára komoly eredményeket mutathat fel. Mindez elsősorban az arthritisz centrumhálózat kialakításának és színvonalas működtetésének, valamint a finanszírozás folyamatos biztosításának köszönhető.

Az ízületi gyulladások diagnosztikája és gyógyszeres kezelése komoly szaktudást és anyagi ráfordítást igényel, ezért az Magyarországon hatékonyan csak centralizált szakorvosi ellátás keretében volt megoldható. A megvalósítás érdekében az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) Arthritis Munkacsoportja az Egészség Évtizede Népegészségügyi Program Mozgásszervi Alprogramja keretében 2003-ban az egészségügyi kormányzathoz benyújtotta „A hazai arthritis centrumhálózat felállításának tervzetét”, mely elfogadásra került (Poór, 2003). A követelményeknek országosan huszonegy hazai centrum felelt meg, és az egész rendszer irányítására Országos Felnőtt- és Gyermekreumatológiai Arthritis Központként az ORFI kapott megbízást. A hálózatban több mint százötven reumatológus és más szakorvos dolgozik az adott egyetem vagy vezető hazai kórház reumatológiai osztálya és ambulanciája keretében. A rendszer célja az, hogy az ízületi gyulladásban szenvedők lakóhelyükhöz közel jussanak minőségi szakorvosi ellátáshoz.

A TNF-alfa-antagonista biológiai gyógyszerek hazai társadalombiztosítási támogatása 2006-ban az RA célzott kezelésével (infliximab, etanercept majd adalimumab) vette kezdetét. Ezt más artritiszek, illetve a bőrgyógyászati és a gasztroenterológiai betegségek terápiájának finanszírozása követte. A finanszírozott biológiai gyógyszerek és azok indikációs köre fokozatosan bővült, és ezáltal is a biológiai készítményekkel kezelt betegek száma 2006-tól 2018-ig folyamatosan nőtt. A 2018-ban biológiai terápiával, közfinanszírozottan kezelt betegek száma meghaladta a 12 ezer főt, akiknek több mint 70%-a reumatológiai beteg. Sikert elérni, hogy a szakterületünkön alkalmazott összes biologikumra az OEP/NEAK-támogatás mértéke az elmúlt tíz évben folyamatosan 100% legyen, ami kizárólag a centrumokban történő kezelésekre vonatkozik.

A jelen hazai biológiai terápiás helyzet európai összehasonlítása kedvéért egy példával szolgálhatunk. A különböző biológiai terápián lévő összes reumatoid artritiszekes beteg aránya nálunk mintegy 9%, amivel közelítjük az Európai Unió országainak átlagát (12,5%). A jelenlegi felhasználással jóval meghaladjuk a közép- és kelet-európai átlagot (3-4%), ugyanakkor azt is tudnunk kell, hogy az arány Finnországban, Belgiumban vagy Ausztriában 20% feletti, míg Norvégiában, Svédországban vagy Írországban 30%-nál is magasabb (Péntek et al., 2014).

Azt is látni kell, hogy a nagyszámú artritiszekes beteg a létrehozott centrumokban a személyi és tárgyi feltételek biztosításával a nemzetközi és hazai irányelveknek megfelelő, szakmailag kiemelt ellátást kap. Az artritiszekes betegek kezelésére olyan európai színvonalú hálózatot sikerült kialakítani és működtetni, ahol a betegségek adekvát korai diagnosztikája és a betegek célzott gyógyszeres kezelése megadott célértékek alapján történik (Poór, 2015). Az is vívmány, hogy az eltelt tíz év alatt minden beteg államilag finanszírozott módon jutott hozzá ahhoz a biológiai terápiás készítményhez, amelyet a kezelőorvosa számára javasolt. A felépített rendszer legnagyobb eredménye, hogy a biológiai kezelésben része-

sült felnőtt- és gyermekkori betegek mintegy kétharmada teljesen új életminőséget és perspektívát kapott, megtapasztalta, hogy milyenek a fájdalom nélküli mindennapok, és a rokkantság helyett megőrizhette munkaképességét. Ez nemcsak az egyénnek, hanem a családnak és a társadalomnak is kiemelt fontosságú.

KITEKINTÉS

Az artritiszek kezelése terén a molekuláris forradalom folytatódása és kiterjedése várható, számos biologikum klinikai gyógyszervizsgálata előrehaladott állapotban van. Látható, hogy a TNF-alfa-gátlók fejlesztésének korszaka többnyire befejeződött, a licencek lejártát követően az originátor készítmények különböző biohasonló változatainak folyamatos és kiterjedt megjelenésére számíthatunk. A citokingátláson belül a hangsúly az interleukinokra tevődik át, ezek közül egyre több új célpont és biologikum jelenik meg majd a piacon. A távolabbi jövőben ígéretesnek tűnik a regulatórikus T-sejtek stimulálása, a dendritikus T-sejtek, illetve a zsírsejtek által termelt adipokinek blokkolása, valamint az őssejtterápia és a génterápia lehetősége is.

Bár nem tartoznak a nagy molekulájú, fehérjetermészetű biológiai gyógyszerek közé, a kis molekulához sorolt célzott orális szignálgátló készítmények (a Janus-kináz, rövidítve JAK-gátló tofacitinib és baricitinib) a jövő ígéretes terápia lehetőségét jelenthetik. Hazai regisztrációjukat követően már a közeljövőben közfinanszírozásban részesülhetnek.

Terápiás lehetőségeink bővülésével és az artritiszben szenvedő egyén betegségének pontosabb patogenetikai feltérképezésével talán a személyre szabott gyógyítás lehetőségeit is meg tudjuk teremteni ezen a területen a jövőben.

IRODALOM

- Feldmann, M. – Maini, R. N. (2001): Anti TNF-alpha Therapy of Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? *Annual Review of Immunology*, 13,163–196. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.163
- Furst, D. – Breedveld, F. C. – Kalden, J. R. et al. (2013): Updated Consensus Statement on Biological Agents for the Treatment of Rheumatic Diseases, 2012. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72 (Suppl 2),112–134. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203348
- Géher Pál – Poór Gy. (2018): Az axialis spondyloarthritisek kezelése. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve. *Egészségügyi Közlöny*, LXVIII, 969–991. http://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2732/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelve_axialis%20.pdf
- Gossec, L. – Smolen, J. S. – Ramiro, S. et al. (2015): European League against Rheumatism (EULAR) Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2015 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74, 1–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208337, <https://ard.bmj.com/content/75/3/499.long>

- Igel, T. F. – Krasnokutsky, S. – Pillinger, M. H. (2017): Recent Advances in Understanding and Managing Gout. *F1000Research*, 6, 247 DOI: 10.12688/f1000research.9402.1, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357039/>
- Nam, J. L. – Takase-Minegishi, K. – Ramiro, S. et al. (2017): Efficacy of Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Literature Review Informing the 2016 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76:1113–1136. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210713
- Otten, M. – Anink, J. – Spronk, S. et al. (2013): Efficacy of Biological Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review Using Indirect Comparisons. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72, 1806–1812. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201991, <https://ard.bmj.com/content/72/11/1806.long>
- Péntek M. – Poór Gy. – Wiland P. et al. (2014): Biological Therapy In Inflammatory Rheumatic Diseases: Issues in Central and Eastern European Countries. *European Journal Health Economics*, 15 (Suppl 1), 1:S35–43. DOI: 10.1007/s10198-014-0592-6, https://www.researchgate.net/publication/262382070_Biological_therapy_in_inflammatory_rheumatic_diseases_Issues_in_Central_and_Eastern_European_countries
- Poór Gy. – ORFI Arthritis Munkacsoport (2003): *A hazai arthritis centrumhálózat felállításának tervezete az Egészség Évtizede Népegészségügyi Program Mozgásszervi Alprogramjának keretében*. Budapest
- Poór Gy. (2015): Tízéves az arthritisek biológiai terápiás ellátása Magyarországon. *Magyar Reumatológia*, 56, 199–207.
- Poór Gy. (2018): A reumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve. *Egészségügyi Közlöny*, LXVIII, 991–1001. http://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2730/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelv_rheumatoid_arthritis.pdf
- Singh, Jr. A. – Saag, K. G. – Bridges, S. L., Jr. et al. (2016): 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Research (Hoboken)*, 68, 1–25. DOI: 10.1002/art.39480, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39480>
- Smolen, J. S. – Landewé, R. – Bijlsma, J. et al. (2017): EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 0, 1–18. DOI: 10.1138/annrheumdis-2016-210715, <https://ard.bmj.com/content/76/6/960.long>
- van der Heijde, D. – Ramiro, S. – Landewé R. et al. (2017): 2016 Update of the ASAS-EULAR Management Recommendation for Axial Spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, 978–991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770, <https://ard.bmj.com/content/76/6/978.long>