

Estado actual y retos futuros en el tratamiento de las enfermedades reumáticas

Enrique R. Soriano 

Unidad de Reumatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Las nuevas estrategias, que incluyen el diagnóstico y el tratamiento tempranos, el enfoque de tratamiento dirigido a un objetivo, la remisión como ese objetivo principal del tratamiento, la participación de los pacientes en las decisiones terapéuticas, junto con el desarrollo de nuevos tratamientos efectivos, han cambiado las expectativas de los reumatólogos y de los pacientes con enfermedades reumáticas.

Todavía existen, sin embargo, importantes desafíos tales como la seguridad a largo plazo de los tratamientos actuales y poder escoger tratamientos más individualizados y eficaces, de forma tal de elegir el mejor tratamiento para cada paciente.

El futuro, como en el resto de la medicina, probablemente sea la prevención del desarrollo de enfermedades reumáticas. Discutiremos estos temas en esta revisión.

Palabras clave: tratamiento enfermedades reumáticas, biológicos, tratamiento por objetivos, medicina de precisión, prevención.

Current status and future challenges in the treatment of rheumatic diseases

ABSTRACT

New strategies, including early diagnosis and treatment, targeted therapy, remission as the main objective of treatment, patient involvement in therapeutic decision-making, and the development of new effective therapies, have changed the expectations of rheumatologists and patients with rheumatic diseases.

There are still serious challenges, such as the long-term safety of current treatments and the ability to make more individualized and effective treatments to choose the best treatment for each patient.

The future, as that of the whole of medical science, will probably lie in preventing the development of rheumatic diseases. We will discuss these issues in this review.

Key words: treatment of rheumatic diseases, biologics, targeted therapy, precision medicine, prevention.

Autor para correspondencia: enrique.soriano@hospitalitaliano.org.ar, Soriano ER.

Recibido: 06/09/22 Aceptado: 12/09/22 En línea: 30/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.51987/revhospitalbaire.v42i3.206>.

Cómo citar: Soriano ER. Estado actual y retos futuros en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2022;42(3):158-162.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas el tratamiento de las enfermedades reumáticas se ha visto revolucionado por un conocimiento más profundo de su fisiopatología y mecanismos inmunológicos, la introducción de tratamientos nuevos con diferentes dianas y la comprensión de la importancia de un abordaje estratégico de estas enfermedades.

ENFOQUE ESTRATÉGICO DEL TRATAMIENTO

El enfoque estratégico es probablemente tan importante como la incorporación de los nuevos fármacos y sus novedosos mecanismos de acción. El enfoque estratégico para las enfermedades reumáticas incluye el diagnóstico y el tratamiento tempranos, la remisión como objetivo principal del tratamiento, la evaluación frecuente de la actividad de la enfermedad utilizando herramientas de medición validadas, el ajuste del tratamiento cuando no se logra el objetivo (llamado estrategia de tratamiento por objetivo) y, finalmente, decisiones terapéuticas compartidas con los pacientes.

Cada uno de estos puntos estratégicos no solo es intuitivamente atractivo, sino también se basa en buen nivel de evidencia.

Diagnóstico y tratamiento tempranos

Que el diagnóstico temprano se asocia con mejores resultados a largo plazo se ha demostrado para la artritis reumatoide (AR)¹, la artritis psoriásica (PsA)², la espondiloartritis (SpA)³, el lupus (LES)⁴, la esclerosis sistémica (SSc)⁵ y el síndrome antifosfolípido (SAF)⁶, por mencionar algunos.

La remisión como meta del tratamiento

Apuntar a la remisión como objetivo del tratamiento ha sido enfatizado por múltiples recomendaciones en diferentes enfermedades como AR⁷, PsA⁸, SpA⁹, lupus¹⁰, etc., aunque la definición de remisión ha sido difícil de consensuar en algunas enfermedades multidimensionales como LES¹¹ y PsA^{12,13}.

Tratar por objetivo

El concepto de tratar por objetivo (*treat to target*) ha evolucionado con el tiempo extendiéndose a diferentes enfermedades reumáticas¹⁴. Aunque la utilidad de la estrategia de tratamiento por objetivo está bien demostrada con ensayos clínicos aleatorizados solo en algunas enfermedades como AR y PsA, es cuestionada en otras como en SpA, y con evidencia indirecta en LES, gota y miopatías inflamatorias, los principios básicos sobre los que se construye son válidos para todas ellas. Esos principios son: primero, la existencia de herramientas de medición que permiten la evaluación de la actividad de la enfermedad y que se correlacionan bien con la progresión de la enfermedad y la capacidad física, y segundo, la disponibilidad de tratamientos eficaces capaces de inducir la remisión que influyen en la progresión del

daño y proporcionan ventajas drásticas en los resultados¹⁴. Sin buenas mediciones de la actividad de la enfermedad y tratamientos eficaces capaces de lograr el objetivo de la remisión, la estrategia de tratar por objetivo simplemente no es posible.

Decisiones terapéuticas compartidas

Se ha demostrado que una menor participación del paciente en las decisiones clínicas se asocia con una menor satisfacción con el tratamiento. La baja satisfacción del paciente, por otro lado, se asocia con peores resultados y una menor adherencia a la terapia¹⁵. A pesar de este conocimiento, todavía se necesita mucha educación médica para lograr niveles ideales de decisiones terapéuticas compartidas en la práctica clínica diaria.

RETOS ACTUALES PARA LOS REUMATÓLOGOS

Seguridad de los medicamentos

Los reumatólogos hemos tenido suerte en las últimas décadas, ya que hemos sido testigos de una enorme inversión de recursos en el desarrollo de nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción para las enfermedades reumáticas. Esto derivó en grandes cambios en los resultados y mejoras en la calidad de vida de nuestros pacientes. El tipo de diseño de estudio obligatorio para la aprobación de nuevos fármacos son los ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Algunas de las limitaciones de los ECA son su duración relativamente corta (de 3 a 5 años) que no brinda estimaciones correctas de los efectos a largo plazo de las intervenciones, y la inclusión de pacientes muy seleccionados, que no son representativos de los pacientes vistos en el mundo real¹⁶. Esto nos plantea la duda acerca de cuál será la eficacia de ese tratamiento en la vida real y, de mayor importancia aún, cuál será la seguridad a largo plazo del fármaco desarrollado cuando su uso se generalice.

Disponer de fármacos seguros para el tratamiento de las enfermedades reumáticas es uno de los retos actuales de nuestra especialidad y una de las mayores preocupaciones de nuestros pacientes. Las percepciones de las personas sobre sus medicamentos y su seguridad influyen en gran medida en la adherencia y la persistencia del fármaco¹⁵.

La farmacovigilancia y los datos de la vida real son de extrema importancia si se van a detectar algunos eventos adversos poco frecuentes. Hay una buena cantidad de ejemplos en los que los eventos adversos de los medicamentos solo aparecieron claramente una vez que el medicamento fue aprobado y utilizado en la vida real. La asociación de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNFi) con la tuberculosis no se detectó durante los ensayos clínicos y solo se informó después de que estos medicamentos fueran aprobados y utilizados en la vida real en pacientes con enfermedad de Crohn y artritis reumatoide¹⁷. El aumento del riesgo de perforación de colon en pacientes con artritis reumatoide tratados con tocilizumab, aunque se observó durante los ensayos clínicos, solo se informó con mayor claridad

después de la aprobación y con estudios observacionales. Más recientemente surgieron datos de estudios observacionales y ECA relacionados con el aumento de los niveles de lípidos y el riesgo cardiovascular así como de trombosis en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores de Janus Kinasas (JAKi)¹⁹.

De hecho, sobre la base de los resultados de un ensayo aleatorizado, abierto, de no inferioridad, posterior a la autorización, orientado a la seguridad, en el que pacientes con artritis reumatoide activa luego de fallar al metotrexato fueron aleatorizados a placebo o un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²⁰, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos emitió una advertencia para los inhibidores de JAK sobre riesgo cardiovascular y de cáncer, y cambió las indicaciones para que tofacitinib y upadacitinib pudieran ser utilizados en falla al metotrexato a su utilización solo después de la falla ante un inhibidor del TNF. A pesar de ello, varios estudios de seguimiento a largo plazo, estudios de farmacovigilancia y datos del mundo real no han encontrado un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cáncer en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores de JAK; sin embargo, esos estudios carecen de un grupo de control, por lo que la duda de seguridad permanece abierta.

Por lo tanto, los problemas y preocupaciones de seguridad y su relación con las regulaciones de las agencias reguladoras están lejos de resolverse, y necesitarán más investigaciones y publicaciones, para lo cual son bienvenidas las revistas especializadas.

Medicina de precisión

A pesar de los muchos notables avances alcanzados en las últimas tres décadas que han mejorado nuestro conocimiento de la patogenia de muchas enfermedades reumáticas y han llevado a la identificación de varios objetivos terapéuticos y tratamientos novedosos, no hemos podido identificar qué tratamiento será más beneficioso para cada paciente y, en la mayoría de los casos, las recomendaciones de tratamiento se basan en un enfoque de prueba y error.

Predecir qué tratamiento será eficaz para un paciente individual o determinadas manifestaciones de la enfermedad sería extremadamente valioso tanto para los pacientes como para los médicos.

Sin embargo, esto que se ha dado en llamar medicina de precisión no significa la creación de un fármaco o dispositivo médico exclusivo para cada paciente. Es más bien la capacidad de clasificar a los individuos en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad a padecer una enfermedad, en la biología y/o el pronóstico de esta, o en su respuesta a un tratamiento específico. De esta forma define medicina de precisión el Consejo Nacional de Investigación de las Academias Nacionales de los Estados Unidos²¹.

De acuerdo con esta definición se han identificado algunos biomarcadores genéticos, séricos, celulares y tisulares que ayudan a clasificar mejor las subpoblaciones de diferentes enfermedades reumáticas y podrían

predecir la respuesta al tratamiento en algunas de ellas. Sin embargo, estos hallazgos aún no se han implementado en la práctica clínica diaria. Se necesitan enfoques más claros y sencillos. Por ejemplo en la artritis reumatoide, con la excepción de algunas situaciones clínicas (p. ej., superioridad de tocilizumab en comparación con adalimumab, un inhibidor del TNF- α , en pacientes que requieren monoterapia; respuesta algo mejor a labatacept en comparación con adalimumab en pacientes con altos títulos de anticuerpos contra la proteína citrulinada cíclica, y una mejor respuesta general a rituximab en pacientes que son seropositivos en comparación con pacientes que tienen artritis reumatoide seronegativa), actualmente no hay marcadores que puedan usarse para un enfoque de medicina de precisión en la práctica clínica diaria.

Existe cierta racionalidad en la teoría de que la respuesta a un fármaco específico podría estar relacionada con la representación de la vía molecular a la que se dirige el fármaco en la membrana sinovial. Usando este marco teórico, los resultados de los estudios que vinculan la respuesta a la terapia con los cambios sinoviales brindan perspectivas prometedoras para cerrar la brecha hacia la medicina de precisión en la AR²². Sin embargo, dado que la biopsia sinovial es un procedimiento invasivo, la obtención de información debería justificar su uso en la práctica clínica.

En la artritis psoriásica, un grupo de investigadores informó una buena respuesta predictiva al tratamiento mediante la tipificación de fenotipos de linfocitos de sangre periférica por citometría de flujo, clasificando a los pacientes en cuatro grupos según los fenotipos encontrados²³. Sin embargo, la técnica no está disponible en la práctica clínica y estos hallazgos deben ser validados con un mayor número de pacientes y por otros grupos de investigación.

En el lupus, los niveles elevados de interferón tipo I (IFN), presentes en el 50% de los pacientes, se han asociado a factores genéticos y a manifestaciones cutáneas y renales y a la presencia de autoanticuerpos anti-Ro, anti-Smith (anti-Sm), anti-RNP y anti-dsDNA²⁴. Se han publicado ensayos clínicos de anticuerpos monoclonales dirigidos a los receptores de IFN tipo I²⁵ y uno de ellos, el anifrolumab, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con lupus, aunque aún no se ha identificado una clara subpoblación de pacientes especialmente sensibles a este tratamiento.

En resumen, todavía estamos lejos de aplicar la medicina de precisión en reumatología. Sin embargo, los estudios de estrategia con caracterización de las enfermedades o subtipos de enfermedades podrían ayudar a identificar predictores específicos de respuesta o falta de respuesta y permitir desarrollar enfoques de tratamiento individualizados.

Prevención de enfermedades reumáticas

Probablemente no habría argumento en contra de que prevenir una enfermedad es mejor que tratarla, en especial las enfermedades reumáticas en las que no se

ha desarrollado o descubierto una cura una vez que la enfermedad comenzó. La Organización Mundial de la Salud desarrolló recomendaciones para la detección y prevención de enfermedades. En general, estas recomendaciones sugieren que las enfermedades a las que se debe dirigir la detección y la prevención deben tener un impacto importante en la salud, un período asintomático (o mínimamente sintomático) identificable, durante el cual se pueden identificar con precisión las personas con alto riesgo de padecer la enfermedad en el futuro, y que se disponga de un medio eficaz para prevenir la evolución posterior de la enfermedad.

Las estrategias de prevención suelen clasificarse en intervenciones primarias, secundarias y terciarias. Con la prevención primaria tratamos de evitar el desarrollo de la enfermedad eliminando factores de riesgo específicos o aumentando la resistencia del individuo a la enfermedad, por ejemplo como se hace con la vacunación contra infecciones. Las estrategias de prevención secundaria intentan reducir la progresión de una fase latente o asintomática de la enfermedad a una enfermedad sintomática, tratando de interrumpir los mecanismos de desarrollo de esta, como lo hace la identificación temprana de cánceres a través de programas de cribado como mamografías y colonoscopias. El objetivo de la prevención terciaria es retrasar o limitar el impacto de una enfermedad establecida, y así es como actualmente tratamos la mayoría de las enfermedades reumáticas.

A medida que aumente nuestro conocimiento sobre los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades reumáticas, aumentaremos nuestras posibilidades de incorporar la prevención primaria en ellas.

Los factores de riesgo ambientales son de gran interés para una estrategia de prevención de las enfermedades reumáticas, ya que son potencialmente modificables.

Fumar y otros estímulos de las vías respiratorias, como el polvo de sílice, actúan como factores ambientales para el desarrollo de anticuerpos contra el antígeno de proteína citrulinada (ACPA) en la artritis reumatoide seropositiva. Evitar estos factores de riesgo es una estrategia viable de prevención primaria de la AR.

La mayoría de los pacientes con AR desarrollan anticuerpos ACPA muchos años antes del desarrollo de la enfermedad. En algunos individuos, la presencia de ACPA puede ir acompañada de un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias en la sangre, y esta etapa puede ir seguida de signos inespecíficos de artritis y, finalmente, del desarrollo de poliartritis que cumplirá los criterios diagnósticos. Toda esta secuencia proporciona una “ventana de oportunidad” para la prevención secundaria, aunque los intentos de prevenir el desarrollo de la AR en ensayos clínicos han sido infructuosos hasta el momento²⁶.

En el lupus también se ha encontrado el tabaquismo como factor de riesgo, aunque no tan estudiado como en la AR.

La luz solar es la exposición más conocida capaz de aumentar los brotes de la enfermedad y, muy probablemente, también de provocar el desarrollo del lupus. La hidroxiclороquina tiene un efecto comprobado en

la prevención terciaria del lupus y quizás algún efecto incluso en la prevención secundaria.

En el bloqueo cardíaco neonatal asociado a la presencia de títulos elevados de anticuerpos contra la proteína Ro52 en mujeres con LES y/o síndrome de Sjögren es posible prevenir el daño al corazón fetal tratando a la madre con altas dosis de esteroides entre las semanas 20 y 24 de gestación, otro ejemplo de prevención primaria.

Por otro lado, se han identificado varios factores de riesgo modificables en la artritis psoriásica²⁷. Se está acumulando evidencia de que la pérdida de peso es beneficiosa para la prevención primaria de la psoriasis y el desarrollo de PsA, y es difícil de discutir²⁷. Para la prevención secundaria existe cierta evidencia de que identificar y tratar la entesitis subclínica en pacientes con psoriasis podría prevenir el desarrollo de artritis psoriásica²⁷. Finalmente, existe cierta controversia sobre si el tratamiento eficaz con, por ejemplo, productos biológicos para pacientes con psoriasis podría prevenir el desarrollo de artritis psoriásica en ellos^{27,28}.

CONCLUSIONES

En resumen, las nuevas estrategias que incluyen el diagnóstico y el tratamiento tempranos, el enfoque de tratar para el objetivo, la remisión como objetivo del tratamiento y la participación de los pacientes en las decisiones terapéuticas, además del desarrollo de nuevos tratamientos eficaces, han cambiado las expectativas de los reumatólogos y los pacientes por igual. Todavía existen algunos desafíos, como la seguridad a largo plazo de los tratamientos actuales y un tratamiento más individualizado y efectivo de diferentes subgrupos de pacientes. En el futuro probablemente está la prevención del desarrollo de enfermedades reumáticas.

Conflictos de interés: E. R. Soriano participó en advisory boards, para AbbVie, Janssen, Novartis y Roche; Apoyo de becas/investigación de AbbVie, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche y UCB; Orador/honorarios recibidos de AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz y UCB.

REFERENCIAS

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
2. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1358-1361. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202608>.
3. Barnett R, Ingram T, Sengupta R. Axial spondyloarthritis 10 years on: still looking for the lost tribe. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv25-iv37. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa472>. Errata en: *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv91. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa749>.
4. Sebastiani GD, Prevete I, Iuliano A, et al. The importance of an early diagnosis in systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(3-4):212-215.
5. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for

- suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2087-2093. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203716>.
6. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.
 7. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
 8. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):465-479. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00798-0>.
 9. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>.
 10. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1549-1557. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213512>.
 11. Aringer M, Leuchten N, Schneider M. Treat to target in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2019;45(4):537-548. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2019.07.004>.
 12. Soriano ER. Defining remission in psoriatic arthritis: are we getting closer? *J Rheumatol.* 2015;42(6):907-908. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150331>.
 13. Acosta Felquer ML, FerreyraGarrott L, Marin J, et al. Remission criteria and activity indices in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(9):1323-1330. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2626-y>.
 14. Smolen JS. Treat to target in rheumatology: a historical account on occasion of the 10th anniversary. *Rheum Dis Clin North Am.* 2019;45(4):477-485. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2019.07.001>.
 15. Anghel LA, Farcaş AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1151-1166. <https://doi.org/10.2147/PPA.S165101>.
 16. Kostis JB, Dobrzynski JM. Limitations of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2020;129:109-115. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.05.011>.
 17. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098-1104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>.
 18. Gout T, Ostör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2011;30(11):1471-1474. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1827-x>.
 19. van der Heijde D, Strand V, Tanaka Y, et al. Tofacitinib in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: clinical efficacy, radiographic, and safety outcomes from a twenty-four-month, phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):878-891. <https://doi.org/10.1002/art.40803>.
 20. Kremer JM, Bingham CO 3rd, Cappelli LC, et al. Post approval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(3):173-184. <https://doi.org/10.1002/acr.2.11232>.
 21. National Research Council (US) Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
 22. Triaille C, Lauwerys BR. Synovial tissue: turning the page to precision medicine in arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:46. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00046>.
 23. Miyagawa I, Tanaka Y. Is precision medicine possible in rheumatic diseases? Lessons from selective use of targeted therapies in patients with psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(2):199-206. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1706484>.
 24. WamplerMuskardin TL, Paredes JL, Appenzeller S, et al. Lessons from precision medicine in rheumatology. *MultScler.* 2020;26(5):533-539. <https://doi.org/10.1177/1352458519884249>.
 25. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>.
 26. O'Neil LJ, Deane KD. Striking a balance in rheumatoid arthritis prevention trials. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(7):385-386. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00627-w>.
 27. Soriano ER. Interventions on modifiable risk factors for the development of psoriatic arthritis. *Curr Treat Options Rheumatol.* 2019;5(4):313-25. <https://doi.org/10.1007/s40674-019-00135-9>.
 28. Acosta Felquer ML, LoGiudice L, Galimberti ML, et al. Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):74-79. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220865>.