

Tocilizumab: Η Νέα Θεραπευτική Προσέγγιση στην Αντιμετώπιση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Β. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΥ, MD¹
Σ. ΤΖΙΜΑ, PhD²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Η αναστολή της δράσης της IL-6 με το ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, την tocilizumab, που στοχεύει τον υποδοχέα της, έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ένα μεγάλο εύρος ασθενών με ΡΑ. Το ολοκληρωμένο πρόγραμμα των κλινικών δοκιμών στο οποίο αξιολογήθηκε η tocilizumab σχετικά με την αποτελεσματικότητά της, κατέδειξε ταχεία έναρξη δράσης και υψηλού βαθμού κλινική ανταπόκριση της νόσου, που βελτιωνόταν με την πάροδο του χρόνου.

Ελληνική Ρευματολογία 2010, 21(2):102-117

Λέξεις ευρετηρίου: Tocilizumab, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αναστολέας IL-6.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΡΑ είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος, άγνωστης αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από πρωινή δυσκαμψία, πόνο και οίδημα των αρθρώσεων σαν επακόλουθο της φλεγμονής του αρθρικού υμένα. Ακολουθείται από προοδευτική καταστροφή κυρίως των μικρών αρθρώσεων των άνω και κάτω άκρων. Συνοδεύεται, επίσης, από απώλεια της λειτουργικότητας, κόπωση, αναιμία, αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και στεφανιαίας νόσου. Η έγκαιρη και δραστική θεραπεία της νόσου μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξή της.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση της ΡΑ κυμαίνεται από 0,5 έως 1% σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, αλλά και στην Ελλάδα από επιδημιολογική μελέτη σε πληθυσμιακή ομάδα 10.657 ενηλίκων, προέκυψε ότι η συχνότητα βρίσκεται μεταξύ



¹ Διευθύντρια Ρευματολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

² Άνοσολόγος, Ιατρικό Τμήμα Roche (Hellas) S.A., Specialty Care Unit

αυτών των ορίων (0,68%)¹.

Αν και η αιτία της ΡΑ είναι άγνωστη, τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των μηχανισμών που συμμετέχουν στην παθογένειά της. Τρεις τομείς έρευνας θεωρούνται σήμερα σημαντικοί:

- 1) οι γενετικοί παράγοντες,
- 2) οι ανοσολογικές διαταραχές / αυτοανοσία,
- 3) οι λοιμώξεις σαν έναυσμα της έναρξης της νόσου.

Σήμερα, πιστεύεται ότι η νόσος αρχίζει με την παρουσίαση από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (μακροφάγα, δένδριτικά, Β κύτταρα) μέσω των αντιγόνων τάξης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) του άγνωστου μέχρι τώρα αντιγόνου στα Τ λεμφοκύτταρα και την αναγνώρισή του από αυτά. Στη συνέχεια, τα Τ λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες, όπως IL-6, TNF, IL-17, IL-21, IL-4, οι οποίες ενεργοποιούν άλλα ανοσολογικά κύτταρα (Β λεμφοκύτταρα, μακροφάγα), καθώς και κύτταρα της άρθρωσης (ινοβλάστες, χονδροκύτταρα και οστεοκλάστες). Με την αλληλεπίδραση αυτών των ανοσολογικών κυττάρων παράγονται κυτταροκίνες οι οποίες επάγουν τη φλεγμονή και την υπερπλασία του αρθρικού υμένα. Αυτό οδηγεί στην καταστροφή των ενδοαρθρικών και περιαρθρικών ιστών και κατά συνέπεια στην παραμόρφωση και τη δυσλειτουργία των προσβεβλημένων αρθρώσεων.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες φαίνεται ότι συνεργάζονται σε μια σειρά κυτταρικών ενεργοποιήσεων, στην πραγματοποίηση των οποίων η IL-6 διαδραματίζει βασικό ρόλο. Η IL-6 διαφοροποιεί τα Τ λεμφοκύτταρα και παίζει κύριο ρόλο στην επαγωγή της Τ-εξαρτώμενης χυμικής ανοσολογικής απόκρισης, προσφέροντας στην κυκλοφορία υψηλούς τίτλους αυτοαντισωμάτων. Επίσης, ενεργοποιεί τους ινοβλάστες και τους οστεοκλάστες προάγοντας την υπερπλασία του αρθρικού υμένα και τη διάβρωση του αρθρικού χόνδρου και του υποχόνδριου οστού. Ακόμη, συμμετέχει στη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, τα οποία συναθροίζονται κατά σωρούς ή σχηματίζουν περιαγγειακές διηθήσεις. Τέλος, η

IL-6 μέσω της επίδρασής της και σε άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς πέραν των ανοσολογικών, ευθύνεται για την ανάπτυξη της συστηματικής φλεγμονής και την εμφάνιση εξωαρθρικών συστηματικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (όπως περιγράφηκε αναλυτικά σε προηγούμενη ανασκόπηση)². Με βάση τον παραπάνω απλοποιημένο παθογενετικό μηχανισμό, φαίνεται πως η θεραπευτική στόχευση των λειτουργιών της IL-6, παρέχει τη δυνατότητα παρέμβασης σε καίρια σημεία της φλεγμονώδους διεργασίας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και μπορεί να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στην αντιμετώπιση της νόσου.

TOCILIZUMAB: ENA NEO ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΕΙ ΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ IL-6

Η Tocilizumab (RoACTEMRA®) είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα της IL-6. Η tocilizumab σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι προηγουμένως δεν ανταποκρίθηκαν ή δεν ανέχθηκαν τη θεραπεία, είτε με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs), είτε με ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF). Σε αυτούς τους ασθενείς, η Tocilizumab μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης της χορήγησης της μεθοτρεξάτης.

Φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες της Tocilizumab

Η tocilizumab δεσμεύεται τόσο στο μεμβρανικό (mIL-6R) όσο και στο διαλυτό υποδοχέα (sIL-6R) της IL-6, εμποδίζει τη δημιουργία συμπλόκου με τη γλυκοπρωτεΐνη gp130 και επομένως τη μετάδοση του σήματος στο εσωτερικό των κυττάρων και κατά συνέπεια την ενεργοποίησή τους. Σε in vivo μελέτες, επιτεύχθηκε κορεσμός του sIL-6R (>90%) όταν η συγκέντρωση της Tocilizumab

στον ορό ήταν $>1 \mu\text{g/ml}^3$. Αποτελέσματα από τέσσερις πολυκεντρικές μελέτες (OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION) σε ασθενείς με ΡΑ που ελάμβαναν Tocilizumab, 4 ή 8mg/kg ενδοφλεβίως (ΕΦ) κάθε 4 εβδομάδες, έδειξαν αύξηση των τιμών της IL-6 στον ορό μετά την πρώτη δόση της Tocilizumab, που μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην ιαπωνική μελέτη SATORI: οι τιμές της IL-6 ομαλοποιήθηκαν ($<35 \text{pg/ml}$) στο 52% των ασθενών, εκ των οποίων ασθενών στο 61% παρατηρήθηκε ύφεση της νόσου (DAS28 $<2,6$). Στην ίδια μελέτη, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση της νόσου σε χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων ήταν 43,2% εκ των οποίων το 73,7% είχε ομαλοποιήσει τη συγκέντρωση της IL-6. Τα παραπάνω αποτελέσματα καταδεικνύουν εμφανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της IL-6 στον ορό των ασθενών με ΡΑ και της δυνατότητας επίτευξης ύφεσης της νόσου⁴.

Στις κλινικές μελέτες της tocilizumab, παρατηρήθηκε ταχεία μείωση της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και του αμυλοειδούς Α του ορού (SAA). Η CRP παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα, όταν η συγκέντρωση της Tocilizumab στον ορό ήταν $>1 \mu\text{g/ml}$. Επίσης, διαπιστώθηκε βελτίωση των δεικτών οστικής απορρόφησης (ICTP) και εκφυλισμού του χόνδρου (PIIANP, Helix-II) σε ασθενείς με ΡΑ στους οποίους χορηγήθηκε Tocilizumab 8mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες και για 24 εβδομάδες⁵.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της tocilizumab προσδιορίστηκαν με την εφαρμογή μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε σύνολο 1.793 ασθενών με ΡΑ και περιγράφονται αναλυτικά στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (παράγραφος 5.2, φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ TOCILIZUMAB ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΕΝΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

1. Θεραπεία ασθενών με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η Ευρωπαϊκή μελέτη CHARISMA⁶ ήταν η πρώτη

διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη στην οποία μελετήθηκε διεξοδικά η χορήγηση της tocilizumab σε συνδυασμό με MTX, σε ασθενείς με ΡΑ που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με MTX. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 359 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε επτά ομάδες. Οι ασθενείς έλαβαν:

- α) tocilizumab 8mg/kg,
- β) tocilizumab 4mg/kg,
- γ) tocilizumab 2mg/kg,
- δ) συγχορήγηση tocilizumab 8mg/kg με MTX,
- ε) συγχορήγηση tocilizumab 4mg/kg με MTX,
- στ) συγχορήγηση tocilizumab 2mg/kg με MTX,
- ζ) συγχορήγηση εικονικού φαρμάκου με MTX.

Οι ασθενείς στη μελέτη αυτή είχαν πρώιμη ΡΑ με μέση διάρκεια νόσου 9,6 μήνες. Στις 16 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που ελάμβαναν ως μονοθεραπεία tocilizumab 8mg/kg ή 4mg/kg και πέτυχαν την ελάχιστη κλινική ανταπόκριση (ACR20) ήταν 63% και 61% αντίστοιχα, έναντι του 31% και 41% για τους ασθενείς που ελάμβαναν ως μονοθεραπεία tocilizumab 2mg/kg ή συνδυασμό εικονικού φαρμάκου με MTX αντίστοιχα. Επίσης, η ελάχιστη κλινική ανταπόκριση (ACR20) των ασθενών που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία tocilizumab (2mg/kg, 4mg/kg και 8mg/kg) με MTX ήταν σημαντικά υψηλότερη εκείνης των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο με MTX (64%, 63% και 74% αντίστοιχα, έναντι 41%). Σχετικά με την κλινική ανταπόκριση και τους δείκτες ACR50 και ACR70, όπως αναφέρονται στον πίνακα 1, προκύπτει ότι ο συνδυασμός tocilizumab 8mg/kg και MTX υπερέχει με στατιστικά σημαντική συσχέτιση της συγχορήγησης εικονικού φαρμάκου με MTX. Παρόμοιες ήταν οι μεταβολές και στο δείκτη DAS28 (βαθμός ενεργότητας νόσου), παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη μεταβολή αυτού, τόσο στις θεραπευτικές ομάδες της μονοθεραπείας με tocilizumab (4mg/kg και 8mg/kg), όσο και στις θεραπευτικές ομάδες του συνδυασμού με MTX. Η μέγιστη μεταβολή στο δείκτη DAS28 σημειώθηκε στις ομάδες που λάμβαναν tocilizumab 8mg/kg

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΤΟCΙLΙΖUΜΑB ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Μελέτη	Θεραπεία	Αριθμός Ασθενών	Μέση Διάρκεια Νόσου	Αποτελέσματα
Maini και συν. CHARISMA Φάσης II	7 θεραπευτικές ομάδες: TCZ 2mg/kg, 4mg/kg, 8mg/kg μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX έναντι μονοθεραπείας MTX	359	9,6 μήνες	Εβδομάδα 16 ACR20 TCZ 2mg/kg: 31% TCZ 4mg/kg: 61% TCZ 8mg/kg: 63% TCZ 2mg/kg + MTX: 64% TCZ 4mg/kg + MTX: 63% TCZ 8mg/kg + MTX: 74% MTX: 41% ACR50 TCZ 2mg/kg + MTX: 32% TCZ 4mg/kg + MTX: 37% TCZ 8mg/kg + MTX: 53% MTX: 29% ACR70 TCZ 8mg/kg + MTX: 37% MTX: 16% DAS28 Ύφεση TCZ 8mg/kg: 17% TCZ 8mg/kg + MTX: 34% MTX: 8%
Nishimoto και συν. SAMURAI Φάσης III	2 θεραπευτικές ομάδες: TCZ 8 mg/kg έναντι DMARDs	302	2,3 έτη	Εβδομάδα 52 ACR20 TCZ 8mg/kg: 78% DMARDs: 34% ACR50 TCZ 8mg/kg: 64% DMARDs: 13% ACR70 TCZ 8mg/kg: 44% DMARDs: 6% Μέση Μεταβολή TSS: 55,6% TCZ 8mg/kg: 2,3 DMARDs: 6,1

είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με MTX. Τη 16η εβδομάδα, σε αυτές τις δύο θεραπευτικές ομάδες, που λάμβαναν tocilizumab 8mg/kg, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με MTX, τα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση

(DAS28<2,6) ήταν 17% και 34% αντίστοιχα, έναντι του ποσοστού των ασθενών της ομάδας συχορήγησης εικονικού φαρμάκου με MTX, που ήταν μόνο 8%. Η κλινική ανταπόκριση στην tocilizumab παρατηρήθηκε από τις πρώτες 4 εβδομάδες και

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ TOCILIZUMAB ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΣΥΝΕΧΕΙΑ)

Μελέτη	Θεραπεία	Αριθμός Ασθενών	Μέση Διάρκεια Νόσου	Αποτελέσματα
Choy και συν. Φάσης I/II	5 θεραπευτικές ομάδες: Μια (1) δόση TCZ 0,1, 1, 5, 10mg/kg έναντι placebo	45	12,8 έτη	Εβδομάδα 2 ACR20 TCZ 5mg/kg: 55,6% placebo: 0% Εβδομάδα 8 ACR20 TCZ 5mg/kg: 55,6% placebo: 0%
Nishimoto και συν. Φάσης II	3 θεραπευτικές ομάδες: TCZ 4 ή 8mg/kg έναντι placebo	164	8 έτη	Εβδομάδα 12 ACR20 TCZ 8mg/kg: 78% TCZ 4 mg/kg: 57% placebo: 11% ACR50 TCZ 8mg/kg: 40% placebo: 1,9%
STREAM	TCZ 8mg/kg	144	9.9 έτη	Ετος 5 ACR20 TCZ 8mg/kg:77,3% ACR50 TCZ 8mg/kg:58,9% ACR70 TCZ 8mg/kg:37,6% DAS28 Ύφεση TCZ 8mg/kg:55.3%
Nishimoto και συν. SATORI Φάσης III	2 θεραπευτικές ομάδες: TCZ 8mg/kg έναντι MTX	125	8,5 έτη	Εβδομάδα 24 ACR20 TCZ 8mg/kg: 80,3% MTX: 25% ACR50 TCZ 8mg/kg: 49,2% MTX: 10,9% ACR70 TCZ 8mg/kg: 29,5% MTX: 6,3% DAS28 Ύφεση TCZ 8mg/kg:43,1% MTX: 1,6%

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΤΟCΙLΙΖUΜΑB ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΣΥΝΕΧΕΙΑ)

Μελέτη	Θεραπεία	Αριθμός Ασθενών	Μέση Διάρκεια Νόσου	Αποτελέσματα
Smolen και συν. OPTION Φάσης III	3 θεραπευτικές ομάδες: TCZ 4 ή 8mg/kg + MTX έναντι placebo + MTX	623	7,6 έτη	Εβδομάδα 24 ACR20 TCZ 8mg/kg + MTX: 59% TCZ 4mg/kg + MTX: 48% Placebo + MTX: 26% ACR50 TCZ 8mg/kg + MTX: 44% TCZ 4mg/kg + MTX: 31% Placebo + MTX: 11% ACR70 TCZ 8mg/kg + MTX: 22% TCZ 4mg/kg + MTX: 12% Placebo + MTX: 2% DAS28 Ύφεση TCZ 8mg/kg + MTX: 27% TCZ 4mg/kg + MTX: 13% Placebo + MTX: 0,8%
Genovese και συν. TOWARD Φάσης III	2 θεραπευτικές ομάδες: TCZ 8mg/kg + DMARD έναντι placebo + DMARD	1216	6,9 έτη	Εβδομάδα 24 ACR20 TCZ 8mg/kg + DMARD: 60,8% Placebo + DMARD: 24,5% ACR50 TCZ 8mg/kg + DMARD: 37,6% Placebo + DMARD: 9% ACR70 TCZ 8mg/kg + DMARD: 20,5% Placebo + DMARD: 2,9% DAS28 Ύφεση TCZ 8mg/kg + DMARD: 30% Placebo + DMARD: 3%

διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η καμπύλη μεταβολής του δείκτη DAS28 έδειξε ότι η μέγιστη ανταπόκριση δεν ολοκληρώθηκε κατά τη διάρκεια των 16 εβδομάδων, υποδεικνύοντας ότι η συνέχιση της θεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα αναμένεται να οδηγήσει σε περαιτέρω βελτίωση⁶. Με δόσεις tocilizumab

≥4mg/kg παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση και σε άλλες παραμέτρους, όπως στον αριθμό των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, στα επίπεδα της CRP, στο βαθμό HAQ, στην οπτική αναλογική κλίμακα του πόνου και στη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με tocilizumab,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ TOCILIZUMAB ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΣΥΝΕΧΕΙΑ)

Μελέτη	Θεραπεία	Αριθμός Ασθενών	Μέση Διάρκεια Νόσου	Αποτελέσματα
LITHE Φάσης III (μη δημοσιευμένη)	3 θεραπευτικές ομάδες: TCZ 4 ή 8mg/kg + MTX έναντι placebo+MTX	1196	9,3 έτη	Εβδομάδα 52 DAS28 Ύφεση TCZ 8mg/kg + MTX: 48% TCZ 4mg/kg + MTX: 30,5% Placebo + MTX: 7,7% Μέση Μεταβολή mTSS: TCZ 8mg/kg + MTX: 0,29 TCZ 4mg/kg + MTX: 0,34 Placebo + MTX: 1,13 Εβδομάδα 104 DAS28 Ύφεση TCZ 8mg/kg + MTX: 64,7% TCZ 4mg/kg + MTX: 55,4% Placebo + MTX: 52,9% Μέση Μεταβολή mTSS: TCZ 8mg/kg + MTX: 0,37 TCZ 4mg/kg + MTX: 0,58 Placebo + MTX: 1,96

είτε ως μονοθεραπεία είτε συγχορηγούμενη με MTX, είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στη μείωση της δραστηριότητας της νόσου.

Η SAMURAI ήταν η πρώτη τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε η εξέλιξη των ακτινολογικών αλλοιώσεων μετά από μονοθεραπεία tocilizumab σε ασθενείς με RA που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με DMARDs⁷. Στη μελέτη αυτή, διάρκειας ενός έτους, συμπεριελήφθησαν 306 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Οι ασθενείς έλαβαν:

- α) μονοθεραπεία tocilizumab 8mg/kg και
- β) DMARDs.

Η χορήγηση σταθερής δόσης κορτικοστεροειδών από το στόμα ($\leq 10\text{mg}/\text{ημέρα}$) επιτρεπόταν, όπως επίσης και η χρήση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (ΜΣΑΦ). Για την ομάδα των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με DMARDs, η δόση, το είδος και/ή ο συνδυασμός των DMARDs μπορούσαν να τροποποιηθούν

ανάλογα με την ενεργότητα της νόσου. Οι ασθενείς, κατά την ένταξή τους στη μελέτη, είχαν μέση διάρκεια νόσου 2,3 έτη, υψηλό DAS28 (μέσος όρος 6,5) και CRP 48mg/L. Την 52η εβδομάδα, η μονοθεραπεία tocilizumab βρέθηκε να υπερέχει της θεραπείας με DMARDs, όπως φαίνεται από τα ποσοστά επίτευξης ACR50 και ACR70, τα οποία ήταν 64% και 44% αντίστοιχα, έναντι 13% και 6% της ομάδας που έλαβε DMARDs. Επιπλέον, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση (DAS28 $<2,6$) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στη μονοθεραπεία tocilizumab συγκριτικά με τη θεραπεία με DMARDs (59% έναντι 3%). Εκτός της κλινικής ανταπόκρισης, αξιολογήθηκε και η αναστολή της ακτινολογικής βλάβης και τα αποτελέσματα περιγράφονται συνοπτικά παρακάτω. Την 52η εβδομάδα, το 56% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία tocilizumab, δεν εμφάνισαν αύξηση των ακτινολογικών αλλοιώσεων (μεταβολή TSS - Total Sharp Score από τη γραμμή εκκίνησης

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ TOCILIZUMAB ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΣΥΝΕΧΕΙΑ)

Μελέτη	Θεραπεία	Αριθμός Ασθενών	Μέση Διάρκεια Νόσου	Αποτελέσματα
Emery και συν. RADIATE Φάσης III	3 θεραπευτικές ομάδες: TCZ 4 ή 8mg/kg + MTX έναντι placebo + MTX	499	11,6 έτη	Εβδομάδα 24 ACR20 TCZ 8mg/kg + MTX: 50% TCZ 4mg/kg + MTX: 30,4% Placebo + MTX: 10,1% ACR50 TCZ 8mg/kg + MTX: 28,8% TCZ 4mg/kg + MTX: 16,8% Placebo + MTX: 3,8% ACR70 TCZ 8mg/kg + MTX: 12,4% TCZ 4mg/kg + MTX: 5% Placebo + MTX: 1,3% DAS28 Ύφεση TCZ 8mg/kg + MTX: 30,1% TCZ 4mg/kg + MTX: 7,6% Placebo + MTX: 1,6%
Jones και συν. AMBITION Φάσης III	2 θεραπευτικές ομάδες: Μονοθεραπεία TCZ 8mg/kg έναντι μονοθεραπεία MTX	673	6,4 έτη	Εβδομάδα 24 ACR20 TCZ 8mg/kg: 69,9% MTX: 52,5% ACR50 TCZ 8mg/kg: 44,1% MTX: 33,5% ACR70 TCZ 8mg/kg: 28% MTX: 15,1% DAS28 Ύφεση TCZ 8mg/kg: 33,6% MTX: 12,1%

≤0,5), συγκριτικά με το 39% των ασθενών που έλαβαν DMARDs. Η μέση μεταβολή στο TSS από τη γραμμή εκκίνησης ήταν 2,3 στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία tocilizumab και 6,1 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με DMARDs.

Λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια νόσου, καθώς και τους βαθμούς TSS κατά την έναρξη της μελέτης, ο αναμενόμενος ρυθμός ακτινολογικής εξέλιξης

υπολογίζεται στις 13,3 μονάδες Sharp/έτος⁸.

Κατά συνέπεια, η μονοθεραπεία tocilizumab είναι αποτελεσματική στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης, καθώς η μεταβολή που παρατηρείται στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είναι σημαντικά μικρότερη της αναμενόμενης, αλλά και αυτής που παρατηρείται στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DMARDs.

2. Θεραπεία ασθενών με εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα και ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARDs

Οι Choy και συν.⁹ πραγματοποίησαν την πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη της tocilizumab σε ασθενείς με εγκατεστημένη ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στη μελέτη αυτή, 45 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε μια από τις πέντε θεραπευτικές ομάδες και έλαβαν:

- α) tocilizumab 0,1mg/kg,
- β) tocilizumab 1mg/kg,
- γ) tocilizumab 5mg/kg,
- δ) tocilizumab 10mg/kg,
- ε) εικονικό φάρμακο.

Όλοι οι ασθενείς είχαν αποτύχει σε θεραπεία με ένα τουλάχιστον DMARD. Δύο εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση, ποσοστό 55,6% των ασθενών που έλαβαν tocilizumab 5mg/kg πέτυχαν το στόχο της μελέτης, δηλαδή την ελάχιστη βελτίωση (ACR20), έναντι ποσοστού 0% της θεραπευτικής ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Αυτή η διαφορά διατηρήθηκε μέχρι και την 8η εβδομάδα της θεραπείας.

Σε άλλη μεγαλύτερη πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης II, εκτιμήθηκε η θεραπεία με tocilizumab σε ασθενείς με PA που είχαν αποτύχει σε ένα τουλάχιστον DMARD¹⁰. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 164 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες. Οι ασθενείς έλαβαν:

- α) tocilizumab 8mg/kg,
- β) tocilizumab 4mg/kg,
- γ) εικονικό φάρμακο.

Μετά από 12 εβδομάδες παρακολούθησης, και οι δύο χορηγούμενες δόσεις της tocilizumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη κλινική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε μέσα σε 3 μήνες θεραπείας η ελάχιστη κλινική ανταπόκριση (ACR20) στο 78% των ασθενών της θεραπευτικής ομάδας (α), στο 57% των ασθενών της ομάδας (β) και στο 11% των ασθενών της ομάδας (γ).

Επιπλέον, σημειώθηκε σημαντική βελτίωση του δείκτη ACR50 και στα δύο θεραπευτικά σκέλη της tocilizumab έναντι του σκέλους εικονικού

φαρμάκου (40% για την ομάδα α και 25,9% για την ομάδα β έναντι 1,9% για την ομάδα γ). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με tocilizumab σε 12 εβδομάδες προσέφερε ασφαλή και σημαντική βελτίωση σε ασθενείς με ενεργό PA και ανθεκτική στα DMARDs. Μετά την πάροδο των 12 εβδομάδων, οι ασθενείς είχαν την επιλογή να συνεχίσουν τη θεραπεία με tocilizumab στα πλαίσια ανοικτής μελέτης επέκτασης¹¹. Από τους 164 ασθενείς της αρχικής μελέτης¹⁰, οι 144 επέλεξαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με tocilizumab 8mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες. Στα 5 χρόνια παρακολούθησης, πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR20, ACR50 και ACR70 σε ποσοστά 77,3%, 58,9% και 37,6% των ασθενών αντίστοιχα¹¹. Στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε και σε άλλες παραμέτρους, όπως στον αριθμό των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, των επιπέδων της CRP, του βαθμού HAQ (ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας) και του DAS28. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν κλινική ύφεση (DAS28<2,6) ήταν 55,3% στα 5 χρόνια παρακολούθησης. Η αναιμία, την οποία είχε η πλειοψηφία των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας, βελτιώθηκε σημαντικά (η μέση αρχική τιμή Hb από 11,3mg/dL αυξήθηκε στα 13,2mg/dL). Επίσης, από τους ασθενείς, που κατά την ένταξή τους στη μελέτη έπαιρναν κορτικοστεροειδή, κατά τη διάρκεια της πενταετούς παρακολούθησης, το 88,6% πέτυχαν μείωση της δόσης (από 7,5mg ημερησίως σε 2,0mg ημερησίως) και το 31,8% αυτών κατάφεραν να τα διακόψουν. Η παραπάνω μελέτη, με το ακρωνύμιο STREAM, είναι η πρώτη μελέτη μακροχρόνιας παρατήρησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μονοθεραπείας με tocilizumab σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα και ανθεκτική στα DMARDs.

Στη μελέτη SATORI, μια πολυκεντρική μελέτη, διπλά τυφλή, τυχαίοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας tocilizumab σε ασθενείς με PA και ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με MTX¹². Η μελέτη

διήρκεσε 24 εβδομάδες και συμπεριελήφθησαν 127 ασθενείς με μέση διάρκεια νόσου 8,7 έτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο σκέλη και έλαβαν:

- α) μονοθεραπεία tocilizumab 8mg/kg και
- β) μονοθεραπεία MTX.

Ο κύριος τελικός στόχος της μελέτης ήταν κλινική ανταπόκριση κατά ACR20 στην 24η εβδομάδα. Από τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία tocilizumab, ποσοστό 80,3% πέτυχαν την ελάχιστη κλινική ανταπόκριση, συγκριτικά με το 25% των ασθενών της ομάδας της MTX. Οι ανταποκρίσεις ACR50 και ACR70 ήταν σταθερά υψηλότερες στο σκέλος της μονοθεραπείας tocilizumab συγκρινόμενες με το σκέλος της MTX, καθώς και η υπεροχή της tocilizumab κατά ACR50 και ACR70 φάνηκε από την 4η εβδομάδα και διήρκεσε ως το τέλος της μελέτης (49,2% έναντι 10,9% και 29,5% έναντι 6,3% αντίστοιχα). Επίσης, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση στη μονοθεραπεία tocilizumab ήταν εξαιρετικά υψηλό (43,1% στο σκέλος της tocilizumab έναντι 1,6% στο σκέλος της MTX). Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι η μονοθεραπεία tocilizumab υπερέρχει σημαντικά της μονοθεραπείας MTX σε όλες τις κλινικές παραμέτρους και προσφέρει στους ασθενείς με RA μεγαλύτερες πιθανότητες επίτευξης ύφεσης.

Στη διεθνή πολυκεντρική μελέτη OPTION, η οποία είναι τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσης III μελέτη, οι Smolen και συν.¹³, συμπεριέλαβαν 623 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό RA. Οι ασθενείς της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες και έλαβαν: 205 ασθενείς tocilizumab 8mg/kg, 214 ασθενείς tocilizumab 4mg/kg και 204 ασθενείς εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX και λάμβαναν σταθερή δόση αυτής (10-20mg εβδομαδιαίως MTX) για ≥ 12 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης και κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η παρεντερική χορήγηση στεροειδών (σε δόση ≤ 10 mg την ημέρα πρεδνιζόνης ή άλλου ισοδύναμου) και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών επιτρεπόταν, εάν η δόση ήταν σταθερή για ≥ 6 εβδομάδες πριν την

τυχαιοποίηση, όλοι δε οι ασθενείς έπαιρναν σταθερή δόση φολλικού οξέος ≥ 5 mg την εβδομάδα. Στους ασθενείς που είχαν βελτίωση μικρότερη του 20% στο οίδημα και τον πόνο των αρθρώσεων την 16η εβδομάδα, χορηγήθηκε tocilizumab 8mg/kg (θεραπεία διάσωσης). Ο στόχος της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί κατά πόσο η tocilizumab είναι ένας αποτελεσματικός θεραπευτικός παράγοντας για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής ενεργότητας ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Κατά την 24 εβδομάδων διάρκεια της μελέτης, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η tocilizumab επέφερε σημαντική βελτίωση των κλινικών δεικτών ανταπόκρισης κατά ACR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η ανταπόκριση κατά ACR20 στους ασθενείς που έπαιρναν tocilizumab ήταν στατιστικά μεγαλύτερη ($p < 0,0001$) από εκείνη των ασθενών με εικονικό φάρμακο. Επίσης σημαντική υπεροχή ($p < 0,0001$) παρατηρήθηκε στις ίδιες ομάδες και για ACR50 και ACR70. Αριθμητικές διαφορές υπήρξαν ανάμεσα στις ομάδες των 8mg/kg tocilizumab και του εικονικού φαρμάκου για το ACR20 από την 2η εβδομάδα, για το ACR50 από την 4η και για το ACR70 από την 8η εβδομάδα. Σαφής ήταν η ύφεση κατά DAS28 στο 27% των ασθενών που έπαιρναν tocilizumab 8mg/kg έναντι του 0,8% των ασθενών που έπαιρναν εικονικό φάρμακο. Βελτιώθηκε επίσης το HAQ-DI, καθώς και η ποιότητα ζωής και η κόπωση των ασθενών περισσότερο στην ομάδα της tocilizumab σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης. Ταχύτατη και σημαντική ήταν η βελτίωση και αποκατάσταση των δεικτών φλεγμονής: πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP και TKE), της τιμής της Hb και αυτό παρατηρήθηκε ιδιαίτερα στην ομάδα των 8mg/kg tocilizumab (η χαμηλή συγκέντρωση της Hb αποτελεί δείκτη χρόνιας φλεγμονής και παρατηρείται σε ποσοστό 30-40% των ασθενών, η αύξηση της οποίας υποδηλώνει την αντίστροφη πορεία της συστηματικής φλεγμονής). Παρά το ότι η tocilizumab επηρεάζει την απόκριση οξείας φάσης άμεσα μέσω της δράσης της στα ηπατοκύτταρα, η βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων, όπως οίδημα και πόνος των αρθρώσεων, είναι

επακόλουθο της υποστροφής της υμενίτιδας που επιτυγχάνεται με την tocilizumab. Βελτίωση με την tocilizumab παρατηρήθηκε από την αρχή, 2 εβδομάδες από την έναρξη της μελέτης, ενώ οι παράμετροι αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας διατηρήθηκαν και βελτιώθηκαν ακόμη περισσότερο κατά τη διάρκεια της μελέτης. Συγκριτικά με τα δοσολογικά σχήματα, φαίνεται ότι υπερέχει εκείνο με τα 8mg/kg tocilizumab, αν και αυτό δεν ήταν στόχος της μελέτης.

Τα στοιχεία που προέκυψαν, λοιπόν, εξασφαλίζουν ότι η καταστολή της φλεγμονώδους δράσης της IL-6 βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό και ταχύτητα την κλινική εικόνα της ΡΑ. Η tocilizumab φαίνεται ότι μπορεί να είναι ένας δραστικός θεραπευτικός παράγοντας για τη θεραπεία της ΡΑ.

Οι Genovese και συν.¹⁴ δημοσίευσαν μία άλλη μεγάλη μελέτη, γνωστή και με το ακρωνύμιο TOWARD, η οποία είναι πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπευτικής χορήγησης της tocilizumab σε συνδυασμό με DMARDs σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα και ανθεκτική στη θεραπεία με τα DMARDs.

Οι επιλεγμένοι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν τα DMARDs (μεθοτρεξάτη, υδροξυκλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, άλατα χρυσού, αζαθειοπρίνη, λεφλουνομίδη), για χρονικό διάστημα ≥ 8 εβδομάδων σε σταθερή δόση πριν από την έναρξη της μελέτης. Επιτρέπονταν, επίσης, η χορήγηση στεροειδών σε δοσολογία ≤ 10 mg ημερησίως πρεδνιζόνης ή άλλου ισοδύναμου, καθώς και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα/αναστολείς της κυκλοξυγενάσης-2 (NSAIDs/COX2) για ≥ 6 εβδομάδες σε σταθερή δόση πριν από την έναρξη της μελέτης.

Οι ασθενείς της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε δύο ομάδες: στην πρώτη ομάδα (805 ασθενών) προστέθηκε tocilizumab και στη δεύτερη ομάδα (413 ασθενών) προστέθηκε εικονικό φάρμακο και όλοι οι ασθενείς έπαιρναν φολλικό οξύ ≥ 5 mg την εβδομάδα. Τα δημογραφικά στοιχεία και βασικά

χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων. Συνολικά στο 76% των ασθενών είχε χορηγηθεί 1 DMARD και στο 23% ≥ 2 DMARDs, ενώ από αυτά τα φάρμακα είχε χρησιμοποιηθεί περισσότερο η μεθοτρεξάτη (μέση χορηγούμενη δόση 15mg εβδομαδιαίως).

Στην 24ων εβδομάδων διάρκεια της μελέτης, το 61% των ασθενών της πρώτης ομάδας και το 25% των ασθενών της δεύτερης ομάδας είχαν ανταπόκριση κατά ACR20 στη θεραπεία, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,0001$). Η ανταπόκριση των ασθενών στην ομάδα που λάμβαναν Tocilizumab ήταν ανεξάρτητη από τον αριθμό ή/και τον τύπο των συχορηγούμενων DMARDs. Επίσης, την 24η εβδομάδα περισσότεροι ασθενείς από την ομάδα της tocilizumab έναντι της ομάδας ελέγχου πέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR50 και ACR70 επίσης με στατιστικά σημαντική συσχέτιση (ACR50: 38% έναντι 9% και ACR70: 21% έναντι 3%, με $p < 0,0001$ για το καθένα). Η αυξημένη αποτελεσματικότητα της Tocilizumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά ACR20 και ACR50 φάνηκε από τη 2η εβδομάδα της θεραπείας, ενώ κατά ACR70 από την 4η εβδομάδα. Ανάλογες μεταβολές παρατηρήθηκαν και στο DAS28, ενώ μεγαλύτερη βελτίωση του DAS28 εμφάνισαν την 24η εβδομάδα οι ασθενείς της ομάδας της tocilizumab σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου (μέση μεταβολή από τη γραμμή εκκίνησης -3,17 και -1,16 αντίστοιχα, $p < 0,0001$). Επίσης, την ίδια χρονική στιγμή αναφέρεται ύφεση κατά DAS28 σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών της ομάδας της tocilizumab συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου (30% έναντι 3% με $p < 0,0001$) όπως και για τη χαμηλή ενεργότητα νόσου (DAS28 $\leq 3,2$ σε ποσοστό ασθενών 45% και 6% αντίστοιχα για τις δύο θεραπευτικές ομάδες).

Τη 2η εβδομάδα από την έναρξη της μελέτης, το 64% των ασθενών της ομάδας της tocilizumab έναντι του 18% της ομάδας ελέγχου είχαν μέτρια ή καλή απόκριση κατά EULAR, ποσοστά τα οποία μέχρι την 24η εβδομάδα βελτιώθηκαν ακόμη περισσότερο (80% έναντι 38%, $p < 0,0001$). Τα

επίπεδα της CRP και της ΤΚΕ ελαττώθηκαν σημαντικά (CRP -2,2 έναντι -0,27 και ΤΚΕ -35,6 έναντι 4,7 $p < 0,0001$) και η αιμοσφαιρίνη άρχισε να αυξάνει από τη 2η εβδομάδα στην ομάδα της Tocilizumab, για να επιτευχθεί σημαντική αύξηση μέχρι το τέλος της μελέτης, η οποία υπερτερούσε της ομάδας ελέγχου (0,98gm/dl έναντι -0,13 gm/dl). Ειδικότερα, σε ασθενείς με τιμές Hb κάτω του φυσιολογικού ορίου, η αύξηση που παρατηρήθηκε στην ομάδα της tocilizumab ήταν 1,7mg/dl, ενώ στην ομάδα ελέγχου μόνο 0,2mg/dl. Το HAQ, FACIT-F και SF-36 στην ομάδα αυτή των ασθενών, είχαν επίσης μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (μέση μεταβολή HAQ -0,5 έναντι -0,2, FACIT-F 8 έναντι 3,9, SF-36 physical 8,9 έναντι 4,1 και SF-36 mental 5,3 έναντι 2,3 με $p < 0,0001$ για το καθένα).

Στη συγκεκριμένη μελέτη, που οι ασθενείς έπασχαν από μέτρια έως σοβαρή ΡΑ, η θεραπεία με tocilizumab σε συνδυασμό με DMARDs επέφερε ταχεία και σημαντικού βαθμού ελάττωση της ενεργότητας της νόσου (σε 24 εβδομάδες) σε σύγκριση με DMARDs και εικονικό φάρμακο και επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην ανταπόκριση της νόσου σε σχέση με τον τύπο ή τον αριθμό των συγχορηγούμενων DMARDs.

Η μελέτη LITHE, είναι η πρώτη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, διάρκειας 2 ετών, η οποία αξιολόγησε την πρόληψη των αρθρικών βλαβών, σε 1.196 ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ και ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη¹⁵. Οι ασθενείς έλαβαν:

- α) 8mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX,
- β) 4mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX και
- γ) placebo σε συνδυασμό με MTX κάθε 4 εβδομάδες επί 52 εβδομάδες.

Οι ασθενείς όλων των ομάδων είχαν τη δυνατότητα να λάβουν θεραπεία διάσωσης με tocilizumab τη 16η εβδομάδα (1η θεραπεία διάσωσης) και από την 28η ως την 52η εβδομάδα (2η θεραπεία διάσωσης). Από την 52η εβδομάδα, ασθενείς που δεν είχαν πετύχει $\geq 70\%$ βελτίωση του αριθμού ευαίσθητων και επώδυνων αρθρώσεων, εντάχθηκαν

σε ανοικτή μελέτη με tocilizumab 8mg/kg. Έτσι, την 104η εβδομάδα τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν tocilizumab 8mg/kg ήταν 78%, 67% και 64% αντίστοιχα για τις 3 θεραπευτικές ομάδες. Τα κύρια καταληκτικά σημεία την 52η και 104η εβδομάδα ήταν η πρόληψη των αρθρικών αλλοιώσεων και η βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών. Οι ασθενείς της ομάδας των 8mg/kg tocilizumab έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις των σημείων και συμπτωμάτων της ΡΑ, τόσο την 52η όσο και την 104η εβδομάδα, έναντι της ομάδας ελέγχου. Συγκεκριμένα στις δύο αυτές χρονικές στιγμές, ποσοστό 47% και 65% των ασθενών της ομάδας της tocilizumab πέτυχαν DAS28 ύφεση, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών της ομάδας ελέγχου ήταν 8% και 53% (σημείωση: όπως προαναφέρθηκε και σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, το 64% των ασθενών της ομάδας ελέγχου έλαβαν τελικά tocilizumab 8mg/kg από την εβδομάδα 52 ως 104, με αποτέλεσμα ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών να εμφανίσουν ύφεση της νόσου).

Η μεγαλύτερης διάρκειας παρακολούθηση έδειξε ότι η αύξηση των ποσοστών ύφεσης κατά DAS28, συνοδεύτηκαν από αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων και από μικρότερου βαθμού ακτινολογική εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab 8mg/kg έναντι των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Έτσι, την 52η εβδομάδα οι ασθενείς στο σκέλος της tocilizumab 8mg/kg έδειξαν κατά 75% μικρότερη ακτινολογική εξέλιξη συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου¹⁵. Αντίστοιχα, την 104η εβδομάδα παρατηρήθηκε κατά 81% μικρότερη ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν MTX¹⁶. Επίσης, το HAQ είχε στην ομάδα αυτή των ασθενών μεγαλύτερη και σημαντική βελτίωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (μέση μεταβολή AUC-HAQ -320,8 έναντι -139,4 αντίστοιχα, $p < 0,0025$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η tocilizumab αναστέλλει την εξέλιξη των ακτινολογικών βλαβών και βελτιώνει σημαντικά την κλινική εικόνα και τη λειτουργικό-

τητα των ασθενών με εγκατεστημένη RA, που δεν ανταποκρίνονται στα κλασικά DMARDs.

3. Θεραπεία ασθενών με εγκατεστημένη ρευματοειδή αρθρίτιδα και ανεπαρκή ανταπόκριση σε αντι-TNF παράγοντες

Οι Emery και συν.¹⁷ δημοσίευσαν τη φάση III μελέτη RADIATE, η οποία είναι διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη συμμετείχαν 499 ασθενείς και είναι η πρώτη μελέτη σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε ≥ 1 αντι-TNF παράγοντα. Στόχος της RADIATE ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας με tocilizumab.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών με μέτρια προς σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι μέσα στον τελευταίο χρόνο δεν είχαν ανταποκριθεί ή είχαν δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με έναν ή περισσότερους αντι-TNF παράγοντες. Χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με συγκρίσιμα δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου. Στις τρεις ομάδες χορηγήθηκαν 8mg/kg, 4mg/kg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα, όλοι δε οι ασθενείς έπαιρναν μεθοτρεξάτη (MTX 10-25mg εβδομαδιαίως), φολλικό οξύ και επιτρεπόταν η παρεντερική λήψη κορτικοειδών σταθερής δόσης ≤ 10 mg ημερησίως πρεδνιζόνης ή άλλου ισοδύναμου. Θεραπεία διάσωσης με 8mg/kg tocilizumab και μεθοτρεξάτη χορηγήθηκε την 16η εβδομάδα της μελέτης, σε κάθε περίπτωση που απέτυχε η αρχική φαρμακευτική αντιμετώπιση.

Κλινική ανταπόκριση κατά ACR20 εμφάνισε ποσοστό 50% και 30% των ασθενών των ομάδων της tocilizumab 8mg/kg και 4mg/kg αντίστοιχα σε σύγκριση με το 10% της ομάδας ελέγχου, με στατιστικά σημαντική διαφορά. Την 24η εβδομάδα επιτεύχθηκε απόκριση κατά ACR50 σε ποσοστό ασθενών 29% για τα 8mg/kg, 17% για τα 4mg/kg και 4% για την ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$ και $p = 0,001$), ενώ κατά ACR70 στο 12,4%, 5% και 1,3% των ασθενών αντίστοιχα ($p < 0,001$ και $p = 0,01$). Η απόκριση, εκτός από σημαντική και

άμεση, ήταν και ανεξάρτητη από τον τύπο και τον αριθμό των αντι-TNF παραγόντων που είχαν ανεπιτυχώς χορηγηθεί.

Σημαντικού βαθμού βελτίωση την 24η εβδομάδα παρατηρήθηκε στον αριθμό των διογκωμένων και στον αριθμό των επώδυνων αρθρώσεων (SJC και TJC), με σαφή υπεροχή και των δύο ομάδων της tocilizumab έναντι της ομάδας με το εικονικό φάρμακο. Καλή ή μέτρια ανταπόκριση κατά EULAR πάντα την 24η εβδομάδα, είχε το 68%, το 46,5% και το 16,5% των ασθενών για τα 8mg/kg τα 4mg/kg και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα, στατιστικά σημαντική η υπεροχή των ομάδων της tocilizumab έναντι της ομάδας σύγκρισης ($p < 0,001$). Το ερωτηματολόγιο HAQ βελτιώθηκε στις ομάδες της tocilizumab έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και με στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p < 0,001$) υπέρ της ομάδας των 8mg/kg της tocilizumab. Χαμηλή ενεργότητα νόσου (DAS28 $<3,2$) στις 24 εβδομάδες αναφέρεται στο 51,2%, στο 15,2% και στο 4,9%, για τη χορήγηση των 8mg/kg, των 4mg/kg και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Ύφεση (DAS28 $<2,6$) στο 30%, στο 7,6% και στο 1,6% για τη χορήγηση των 8mg/kg (με $p = 0,001$), των 4mg/kg (με $p = 0,053$) και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Η δοσοεξαρτώμενη απόκριση ήταν εμφανής από την 4η εβδομάδα και έγινε περισσότερο σαφής στην πορεία της μελέτης και μέχρι το πέρας αυτής. Τα επίπεδα των CRP και TKE πέφτουν δραστικά από τη 2η εβδομάδα στις δύο ομάδες της tocilizumab και η CRP ομαλοποιείται απόλυτα (0,3mg/dl) μέχρι την 24η εβδομάδα στην ομάδα των 8mg/kg, αλλά όχι και σε εκείνη των 4mg/kg. Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξάνει νωρίς τη 2η εβδομάδα για τα 8mg/kg με συνεχή βελτίωση στην πορεία.

Όπως στις μελέτες OPTION και TOWARD, και στην παρούσα μελέτη πάνω από τους μισούς ασθενείς από αυτούς που έπαιρναν 8mg/kg πέτυχαν χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28 $<3,2$) και κοντά στο 1/3 ύφεση (DAS28 $<2,6$) στις 24 εβδομάδες της θεραπείας. Η απάντηση κατά ACR, DAS28 και EULAR στη RADIATE παρατηρήθηκε τη χρονική

στιγμή μεταξύ 2ης και 4ης εβδομάδας για τα 8mg/kg θεραπείας και βελτιώθηκε στην πορεία. Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι η tocilizumab αποτελεί αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες.

4. Αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με Tocilizumab σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση ή αποτυχία στη μεθοτρεξάτη

Στην πρόσφατη διεθνή μελέτη AMBITION των Jones και συν.¹⁸ συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας tocilizumab με τη μονοθεραπεία MTX σε 673 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή μορφή ρευματοειδή αρθρίτιδα, χωρίς προηγούμενη αποτυχία σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη/βιολογικούς παράγοντες.

Είναι μια μελέτη διπλά τυφλή, διπλά ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, διάρκειας 24 εβδομάδων στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (1:1). Η μία ομάδα έπαιρνε tocilizumab 8mg/kg και η δεύτερη ομάδα MTX (7,5-15mg εβδομαδιαίως). Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία κατά ACR20 την 24η εβδομάδα και δευτερεύοντες στόχοι τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR50/70, ο χρόνος έναρξης των ACR20/50/70 ανταποκρίσεων, οι μεταβολές της ενεργότητας της νόσου (DAS28, TKE), η μέτρια/καλή απόκριση κατά EULAR και το HAQ-DI.

Το ACR20 στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε στο 70,6% των ασθενών για την ομάδα της tocilizumab και στο 52% των ασθενών για την ομάδα της MTX, με στατιστικά σημαντική υπεροχή της πρώτης ($p < 0,0001$). Η υπεροχή της tocilizumab έναντι της MTX παρατηρήθηκε από τη 2η εβδομάδα και αυξήθηκε μέχρι το πέρας της μελέτης. Η θεραπεία με tocilizumab αποδείχτηκε ανώτερη της θεραπείας με MTX και κατά ACR50/70 (44% και 28% έναντι 33,5% και 15,1% αντίστοιχα). Η βελτίωση του DAS28 ήταν υψηλότερη στην ομάδα της tocilizumab, όπως και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση κατά DAS28 (33,6% των ασθενών της ομάδας tocilizumab

έναντι 12,1% των ασθενών της ομάδας MTX) ή καλή/μέτρια ανταπόκριση κατά EULAR (82,2% έναντι 64,8%). Τα επίπεδα της CRP επανήλθαν στα φυσιολογικά όρια στους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab από τη 2η εβδομάδα και διατηρήθηκαν σε αυτά τα επίπεδα στο 90% των ασθενών μέχρι το τέλος της μελέτης. Η Hb αυξήθηκε από τη 2η εβδομάδα και ομαλοποιήθηκε μέχρι την 6η εβδομάδα με μέσο όρο αύξησης 1,19g/dl για την ομάδα της tocilizumab έναντι 0,10g/dl για την ομάδα της MTX.

Υψηλά ποσοστά ύφεσης κατά DAS28 και ανταπόκρισης ACR70 επιτεύχθηκαν στην ομάδα της tocilizumab έναντι εκείνης της MTX και συγκεκριμένα το 1/3 των ασθενών εμφάνισαν ύφεση (κατά DAS28 και ACR70) έναντι του 12% και 15% αντίστοιχα των ασθενών της ομάδας της MTX, παρόλο που τα 2/3 των ασθενών σε αυτό το σκέλος μέχρι την 8η εβδομάδα ήδη είχαν φτάσει τη μέγιστη δόση MTX (20mg την εβδομάδα). Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι σημαντικά έχοντας υπόψη την έκβαση των μελετών ERA19 και TEMPO20 σε ασθενείς με πρώιμη PA και στις οποίες η μονοθεραπεία αντι-TNF δεν διέφερε από τη μονοθεραπεία MTX (ποσοστά ύφεσης παρόμοια και στα δύο σκέλη). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης PREMIER, όπου στους 12 μήνες θεραπείας 23% των ασθενών της ομάδας που λάμβαναν σε μονοθεραπεία το adalimumab πέτυχαν DAS28 ύφεση έναντι του 21% των ασθενών της ομάδας που ελάμβανε σε μονοθεραπεία την MTX²¹.

Παρά το γεγονός ότι είναι δύσκολο να συγκρίνει κανείς αποτελέσματα διαφόρων μελετών με διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών, διαφορετική προηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή και διαφορετική ιστορία νόσου (διάρκεια νόσου, βαρύτητα κ.ά.), ωστόσο, έχοντας υπόψη και τα αποτελέσματα που έρχονται στο φως από τη μελέτη AMBITION, φαίνεται ότι η tocilizumab είναι ο πρώτος βιολογικός παράγοντας ο οποίος διαθέτει στατιστικά σημαντική υπεροχή αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με τη MTX χρησιμοποιώντας σταθερά καταληκτικά σημεία, σταθερό θεραπευτικό σχήμα και με διάρκεια της μελέτης 6 μήνες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η tocilizumab έχει αξιολογηθεί με ένα εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικής αξιολόγησης βιολογικού παράγοντα για την υποστήριξη της αίτησης άδειας κυκλοφορίας για θεραπεία της ΡΑ. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών κατέδειξαν ότι η tocilizumab διαθέτει ένα μοναδικό συνδυασμό ταχείας έναρξης δράσης και αποτελεσματικότητας που αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών (σε ασθενείς υπό μονοθεραπεία, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARDs και σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αντι-TNF παράγοντες). Επιπρόσθετα, η tocilizumab είναι ο μόνος βιολογικός παράγοντας ο οποίος χορηγούμενος σε μονοθεραπεία έχει δείξει υπεροχή έναντι της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη.

Σε όλες τις μελέτες αξιολόγησης της tocilizumab, διάρκειας 24ων εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα που έλαβαν tocilizumab (28-34%), έναντι της ομάδας ελέγχου (1-12%). Το ποσοστό δε αυτό των ασθενών που βρίσκονται σε ύφεση, αυξάνεται στην πορεία της θεραπείας (50-65%). Συμπερασματικά, η υψηλή αποτελεσματικότητα της tocilizumab σε ένα μεγάλο εύρος ασθενών (σε κατηγορίες ασθενών με διαφορετικά χαρακτηριστικά νόσου και με ποικιλομορφία προηγούμενης θεραπευτικής αγωγής), δείχνει ότι μπορεί να αποτελέσει μια από τις κύριες θεραπευτικές επιλογές αντιμετώπισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

ABSTRACT

Tocilizumab: A new therapeutic approach in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Galanopoulou B, Tzima S

¹Director of Department of Rheumatology, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki

²Immunologist, Medical Department of Roche (Hellas) S.A., Specialty Care Unit

Interleukin-6 (IL-6) is an inflammatory cytokine that plays a key-role in various aspects of the immunopathophysiology of rheumatoid arthritis

(RA). Inhibiting the effects of IL-6, has been put into practice with the assessment of the anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in clinical trials. Tocilizumab was characterized in a large, comprehensive clinical trial program that enrolled over 4,200 patients with RA. The largest amount of data to date comes from the studies of tocilizumab worldwide which have demonstrated the rapid and high clinical efficacy of this agent in patients with RA.

Hellenic Rheumatology 2010, 21(2):102-117

Keywords: *Tocilizumab, rheumatoid arthritis, inhibitor IL-6.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece - the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006; 45(12):1549-54.
2. Katsikas G, Tzima S. The role of interleukin-6 in systemic and extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Hellenic Rheumatology* 2009; 20(1):36-47.
3. Ohsugi Y, Kishimoto T. The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert opinion on biological therapy* 2008; 8(5):669-81.
4. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis (RA) patients. 2008; Abstract OP-0135, EULAR.
5. Garnero P, Mareau E, Thompson E, et al. The anti IL-6 receptor inhibitor tocilizumab combined with methotrexate has beneficial effects on bone and cartilage metabolism in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase III 24 week randomised placebo controlled study. 2008; Abstract THU0178, EULAR.
6. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate.

- Arthritis and rheumatism 2006; 54(9):2817-29.
7. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(9):1162-7.
 8. Mircic M, Kavanaugh A. The clinical efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45(3):189-97.
 9. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis and rheumatism* 2002; 46(12):3143-50.
 10. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(6):1761-9.
 11. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(10):1580-4.
 12. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2009; 19(1):12-9.
 13. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9617):987-97.
 14. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(10):2968-80.
 15. Kremer J, Fleischmann R, Brzezicki J, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improves physical function and increases DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: The LITHE study. 2009, OP-0157, EULAR.
 16. Fleischmann R, Burgos-Vargas R, Ambs P, et al. LITHE: Tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in RA patients at 2 yrs with increasing clinical efficacy over time 2009; Abstract 637, ACR.
 17. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(11):1516-23.
 18. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Annals of the rheumatic diseases*; 69(1):88-96.
 19. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2000; 343(22):1586-93.
 20. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9410):675-81.
 21. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(1):26-37.