

IL-1Ra (antagonista umano ricombinante del recettore dell'IL-1) nel trattamento dell'artrite reumatoide: l'efficacia

IL-1Ra (recombinant human IL-1 receptor antagonist) in the treatment of rheumatoid arthritis: the efficacy

U. Fiocco, M. Vezzù, L. Cozzi, S. Todesco

Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università degli Studi, Padova

SUMMARY

Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is a naturally occurring IL-1 inhibitor, acting as a "receptor antagonist", which blocks IL-1 mediated signal transduction. In 1990 IL-1Ra was cloned and later on, a large numbers of studies led to disclosure of the crucial importance of the imbalance between IL-1 and IL-1Ra in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). In 1991, almost 8 years after the initial isolation of IL-1, recombinant IL-1Ra (IL-1ra, Kineret) was introduced in clinical trials involving patients with RA. Between 2001 and 2002 IL-1ra was approved by the US Food and Drug Administration and by the European Agency for the Evaluation of the Medicinal Products and in 2003 it was registered in Italy, too.

In RA recombinant IL-1ra has been evaluated in 5 randomized, placebo-controlled clinical trials involving more than 2900 patients. Two of the trials involved the use of IL-1ra as monotherapy versus placebo and two trials in combination with methotrexate (MTX); the last trial explored the use of a fixed 100 mg/day IL-1ra dosage in a RA patient population including a wide array of co-morbid conditions as well as concomitant medications.

The studies confirmed both the efficacy and the safety of IL-1ra in patients with active and severe RA. 43% of patients receiving 150 mg/day IL-1ra achieved a 20% response according to the American College of Rheumatology criteria (ACR₂₀), compared to 27% in the placebo group. In the MTX combination therapy study, 42% of the patients receiving 1 mg/Kg/day of IL-1ra achieved an ACR₂₀, 24% an ACR₅₀ and 10% an ACR₇₀. In each study, significant improvements in the Health Assessment Questionnaire scores (HAQ) were observed. There were rapid gains in the number of days at work or domestic activity in the treated patients, and the increases in productivity were dose related. At early 24 weeks, there was significant reduction of both the score for progression of joint space narrowing (JSN) and the Total modified Sharp-Genant score (a combination of erosion and JSN) in all treatment groups (30,75 and 150mg/day). The clinical benefits of treatment with daily subcutaneous injections of IL-1ra in active RA patients were maintained for up to 48 weeks. IL-1ra, a selective inhibitor of the IL-1 pathway, represents an important new biologic approach to treating patients with RA, that significantly reduces clinical signs and symptoms of the disease and joint destruction and has proved safe and well tolerated also in combination with other DMARDs and concomitant medications.

Reumatismo, 2004; 56 - N. 1 (Suppl. 1):62-73

INTRODUZIONE

Il successo della strategia terapeutica dell'artrite reumatoide (AR), diretta all'inibizione in vivo dell'attività di specifiche citochine proinfiamma-

torie, deriva dalla comprensione del ruolo centrale dell'attivazione monocito-fibroblastica nel processo di distruzione articolare e quindi, dell'importanza preminente rivestita dall'IL-1 e dal TNF, come bersagli terapeutici.

L'approccio terapeutico che prevede l'IL-1 come bersaglio, e che richiede la sintesi di agenti biologici ricombinanti, in grado di riprodurre la struttura di componenti naturali del network citochinico, si basa sulle numerose acquisizioni ottenute di recente sul ruolo fisiopatologico dell'IL-1, esamina-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Ugo Fiocco

Cattedra e Divisione di Reumatologia

Università di Padova

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova

Tel. 049 8212190 - E-mail: ugo.fiocco@unipd.it

- 1984 Scoperta di un inibitore dell'IL-1 nelle urine di pazienti con febbre.
- 1987 Prima descrizione del meccanismo d'azione dell'IL-1Ra.
- 1990 L'IL-1Ra è parzialmente purificato dalle urine di pazienti afebrili.
 - IL-1Ra è clonato e caratterizzato
 - Il DNA per l'IL-1Ra è ottenuto da monociti umani.
 - L'IL-1Ra è purificato da colture di monociti umani e mostra di non essere agonista del recettore per l'IL-1.
- 1991 Iniziano gli studi clinici su anakinra nei pazienti con AR.
- 2001 Anakinra è approvato dalla FDA.
- 2002 Anakinra è approvato dalla EMEA.

Figura 1 - Sviluppo di IL-1Ra.

te in dettaglio in altre parti in questa rivista. Accenneremo soltanto qui di seguito, ai principali aspetti biologici che giustificano l'impiego di un inibitore naturale dell'IL-1. Le tappe principali nell'attuazione di questa strategia terapeutica hanno inizio dalle primitive osservazioni, attorno agli anni '80, sull'esistenza di un inibitore naturale dell'IL-1, seguite dall'identificazione dell'antagonista del recettore dell'IL-1 e quindi dal clonaggio dello stesso negli anni '90 (1-3) (Fig. 1).

L'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1Ra), il terzo componente della famiglia dell'IL-1, viene prodotto principalmente dai monocito-macrofagi e dai neutrofili; è un antagonista specifico ad alta affinità, in grado di inibire in modo competitivo il legame dell'IL-1, sia $-\alpha$ che $-\beta$, al recettore tipo I (IL-1RI), l'unico attivo (4, 5).

Il meccanismo d'azione di IL-1Ra, unico a livello del network delle citochine, consiste nella capacità di legare competitivamente l'IL-1RI, impedendo la formazione dell'eterodimero composto da IL-1, IL-1RI e dalla proteina accessoria di membrana (IL-1AcP), e la conseguente trasduzione del segnale alla cellula (5).

IL-1Ra ricombinante (IL-1Ra: Anakinra o Kineret), prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante utilizzando *E. Coli* come sistema di espressione (6), ha reso possibile l'attuazione di protocolli terapeutici sperimentali nell'uomo a partire dal 1991 (7).

IL-1Ra è costituito da un peptide non glicosilato di 153 aa, che differisce da quello naturale, per l'aggiunta di un residuo metioninico a livello N terminale (r-metHuIL-1ra). È un inibitore recettoriale puro, senza altre attività biologiche dimostrate (4-6).

L'introduzione di IL-1Ra nel trattamento dell'AR

L'approccio terapeutico che prevede l'impiego di IL-1Ra nell'uomo (7, 8) è stato reso possibile dalla comprensione di importanti aspetti regolatori del sistema dell'IL-1 (9-11).

Meccanismi fisiologici

L'aspetto più rilevante consiste nella potenza dell'attività biologica dell'IL-1, esercitata a livello cellulare già a concentrazioni di Picg/ml, e con l'occupazione di solo pochi recettori. Per questo, sempre a livello cellulare, per ottenere l'inibizione del 50% della risposta all'IL-1 a scopo terapeutico, è necessario raggiungere concentrazioni di IL-1Ra fino a 10-100 volte in eccesso, rispetto a quella di IL-1. Infatti, il blocco del segnale dell'IL-1 avviene solo dopo l'occupazione di oltre il 95% dei recettori da parte di IL-1Ra.

Un eccesso nella concentrazione di IL-1Ra di almeno 50 volte maggiore è inoltre richiesto per il blocco dell'IL-1 α di membrana, rispetto a quello dell'IL-1 β in soluzione.

L'azione biologica in vivo dell'IL-1Ra, inoltre è facilitata dalla particolare gerarchia dell'affinità di legame fra i tre ligandi della famiglia dell'IL-1 (IL-1Ra; IL-1 α ; IL-1 β) nei confronti di IL-1RI. L'affinità di legame di IL-1Ra per IL-1RI infatti risulta superiore a quella dell'IL-1 α e dell'IL-1 β ed inoltre il legame di IL-1Ra con IL-1RI è praticamente irreversibile. Tali aspetti rendono conto della possibilità di comparsa e di persistenza dell'azione biologica di blocco competitivo di IL-1Ra (5, 7, 11).

Meccanismi fisiopatologici

Importante ai fini dell'impiego terapeutico è inoltre l'evidenza ex vivo, di una marcata riduzione del rapporto IL-1Ra/IL-1 nell'artrite sperimentale e nell'uomo, nell'artrite di Lyme e nell'artrite reumatoide. Decisiva inoltre l'osservazione che nell'AR tale rapporto è risultato inversamente correlato alla severità della malattia ($R=1.2 - 3.6$) (10). Numerose evidenze patologiche nell'AR sono concordi nel dimostrare un'espressione particolarmente abbondante di IL-1, sia $-\alpha$ che $-\beta$, a livello locale ed un pattern di espressione citochinica, che permane stabile nelle diverse fasi della malattia, tale da giustificare l'impiego terapeutico di IL-1ra, sia nella fase precoce, che in quella avanzata della malattia (11-13, 16).

Un ruolo patogenetico diretto dell'IL-1 risultava inoltre evidente dall'esame di biopsie sinoviali in pazienti con breve durata di malattia, che evidenziavano l'espressione di IL-1 β nel 100%, di TNF nel 50% e di IL-17 nel 70% dei pazienti, mentre la ripetizione dell'esame a distanza di 15 giorni dal trattamento con anti-TNF, non dimostrava alcuna riduzione nell'espressione di IL-1 (14), a conferma dell'esistenza di vie indipendenti di induzione dell'IL-1 nell'AR (15, 16).

L'effetto benefico del blocco dell'azione biologica di IL-1 nell'AR, deriva dalla capacità di inibire la produzione da parte di macrofagi (sinoviociti), di enzimi proteolitici (metalloproteasi, stromelisi-na e collagenasi) e PGE2, coinvolti nella degradazione della matrice osteocartilaginea; di arrestare l'effetto inibente dell'IL-1 sui processi riparativi del tessuto cartilagineo, quali la sintesi di proteoglicani e collagene, e di bloccare il riassorbimento osseo secondario all'attivazione degli osteoclasti (11-13, 16). In particolare, nei confronti del condrocita, l'IL-1 rappresenta un fattore catabolico più importante del TNF, probabilmente per il diverso livello di regolazione dei rispettivi recettori di tali cellule (9, 12).

Primo farmaco biologico per l'AR in uno studio multicentrico controllato

Il primo Studio multicentrico (0560) per il trattamento in monoterapia con Kineret, in doppio cieco verso controllo placebo, ha preso l'avvio in Europa già nel 1994. Lo studio, che riguardava pazienti con AR grave, di recente insorgenza, in fase attiva, ha permesso di dimostrare l'efficacia e di definire il dosaggio del farmaco (17).

Gli studi controllati sull'efficacia e sicurezza di Kineret nel trattamento dell'AR hanno coinvolto a tutt'oggi circa 3000 pazienti. Il farmaco è stato approvato dall'FDA nel 2001 e dall'EMA nel 2002. Dal marzo 2003 è in commercio in Italia dove, con lo studio Osservazionale Antares, avviato nel 2001, ne è prevista la prescrizione e la rimborsabilità per il trattamento dell'artrite reumatoide, nei Centri Regionali di Riferimento Specialistici.

FARMACOCINETICA CLINICA

Kineret viene eliminato rapidamente dal plasma dopo somministrazione sottocutanea. La sua farmacocinetica è lineare, con concentrazione plasmatica massima ed esposizione sistemica, misurata dall'area sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC) correlate alla dose. La clearance plasmatica di Kineret è di poco superiore al valore del filtrato glomerulare e solo una piccola frazione di Kineret si ritrova nelle urine. Il tempo alla concentrazione plasmatica massima

- Tempo C. Max.: 3-7 ore
- Biodisponibilità: 95%
- Emivita: 4-6 ore (somministrazione s.c.)
- Nessuna modificazione in caso di funzionalità renale normale o ridotta (VFG \geq 30 ml/min)

Figura 2 - Kineret® (anakinra): farmacocinetica.

(t_{max}) è di circa 3-7 ore, con un'emivita terminale ($t_{1/2}$) di circa 6 ore. Le concentrazioni plasmatiche di "steady state" sono raggiunte entro 24 ore. Dosi di Kineret tra 4 e 10 mg/kg/die permettono di ottenere livelli plasmatici di steady state tra 1 e 3 mg/ml. La biodisponibilità risulta pari a circa il 95%. La clearance plasmatica di Kineret è risultata ridotta di 10 volte e l'emivita di eliminazione più lunga (7 ore vs. 2 ore) nei pazienti con insufficienza renale (7,8) (Fig. 2).

EFFICACIA CLINICA

Data la recente introduzione in commercio, l'efficacia clinica del farmaco è analizzabile dai risultati degli studi clinici controllati condotti in Europa e negli USA. L'identificazione della dose efficace e dello schema di trattamento ottimale, sono derivati da 5 studi randomizzati, controllati verso placebo (Fig. 3) (12). Gli end-point primari erano rappresentati dall'efficacia clinica, nei primi quattro studi e dalla sicurezza del trattamento, nel quinto studio.

IL-1Ra in monoterapia

Il primo studio (*European Monotherapy Study*: 0560) multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo, aveva preso l'avvio nel maggio 1994 in 11 Paesi europei, tra cui l'Italia (Pisa e Padova: 5.5% dei pazienti reclutati) allo scopo di valutare l'efficacia e la tollerabilità di Kineret somministrato giornalmente per via sotto-

Studio	Posologia giornaliera di Anakinra	n° pazienti
European Monotherapy Study	0, 30, 75, 150 mg	472
Low dose Monotherapy Study	0, 2.5, 10, 30 mg	141
MTX Combination Therapy Study	0, 0.04, 0.1, 0.4, 1.0, 2.0 mg/kg	419
Confirmatory Efficacy Study	0, 100 mg	501
Safety Study	0, 100 mg	1399
Totale		2932

n = numero di pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

Figura 3 - Studi clinici randomizzati e controllati.

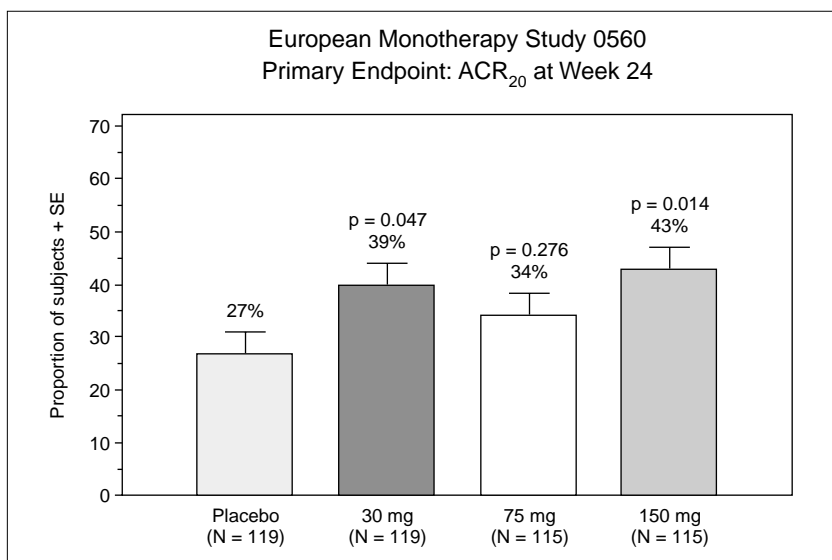


Figura 4 - Percentuale dei pazienti che raggiungono una risposta ACR 20. Bresnihan B. in file Amgen: The Amgen RA European Summit Conference. Montreux, Switzerland, March 14-15, 2002.

cutanea a differenti dosaggi (17). I 472 pazienti affetti da artrite reumatoide precoce (<3 anni) ed aggressiva, in fase attiva, non responsiva ad almeno 3 precedenti farmaci di fondo o non trattata, venivano suddivisi in 4 gruppi di trattamento, rispettivamente a dosi di 30 mg/die, 75 mg/die e 150 mg/die di Kineret, oppure placebo, per un periodo di 24 settimane. L'efficacia del trattamento veniva valutata in base ad indici di attività dell'artrite reumatoide definiti in base dai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) (18), agli indici biomorali (VES; PCR) ed agli indici radiologici di progressione della malattia (Larsen; Sharp-Genant). L'end-point primario dello studio consisteva nel punteggio ACR₂₀ valutato a distanza di 24 settimane, che si basa sulla proporzione di pazienti che ottengono un miglioramento di almeno il 20% rispetto al basale dei parametri clinici (tumefazione e dolorabilità articolare, durata della rigidità articolare mattutina, valutazione dello stato di salute da parte del medico e del paziente, valutazione soggettiva del dolore, valori di PCR e di VES)

compresi nella scala ACR. Una risposta ACR₂₀ a 24 settimane (End-point primario), veniva raggiunta dal 39-34-43% dei pazienti trattati con i tre differenti dosaggi di Kineret (30-; 75-; 150-mg/die), rispettivamente, e nel 27% dei pazienti trattati con placebo. La risposta del gruppo in trattamento alla dose di 150 mg/die risultava significativamente superiore a quella del gruppo con placebo ($p=0.014$) (Fig. 4).

Rapidità d'azione

Dopo due sole settimane di trattamento, la risposta ACR₂₀ risultava significativamente superiore rispetto al placebo, per tutti i dosaggi utilizzati. Il gruppo in trattamento alla dose di 150 mg/die presentava la maggiore riduzione del numero delle articolazioni tumefatte a 24 settimane, e la rapidità di decremento risultava massima entro le prime 6 settimane. Anche la VES e la PCR dimostravano una significativa riduzione a 24 settimane, per tutti i diversi dosaggi del trattamento (Fig. 5). La riduzione massima della PCR era già evidente durante la prima settimana di trattamento (17).

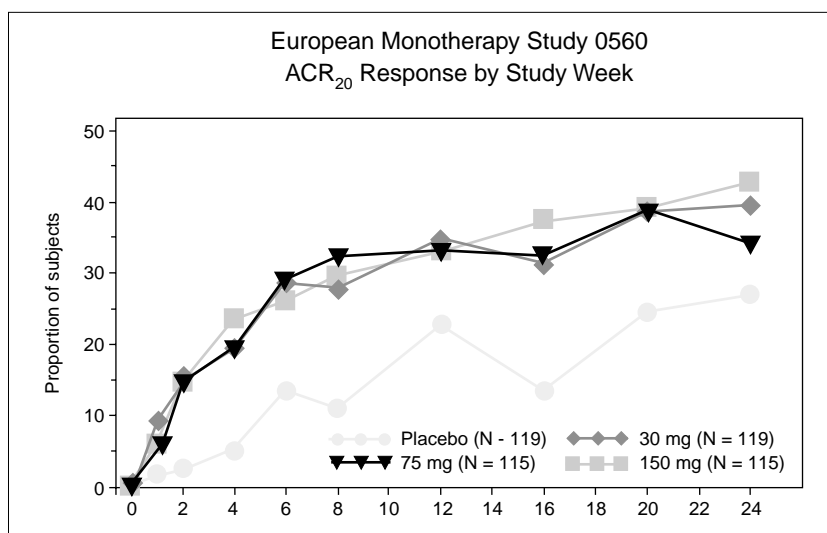


Figura 5 - Cronologia della risposta clinica: percentuale dei pazienti che raggiungono una risposta ACR 20. Bresnihan B. in file Amgen: The Amgen RA European Summit Conference. Montreux, Switzerland, March 14-15, 2002.

Efficacia sulla disabilità e produttività lavorativa

Un significativo miglioramento dell'indice di disabilità HAQ, rispetto al placebo, veniva osservato al sesto mese per tutti i dosaggi di Kineret. Il miglioramento era evidente anche per altri indici "soggettivi", cioè derivati dalla percezione individuale della malattia, come la valutazione dell'attività di malattia e del dolore, risultati significativamente migliorati rispetto al placebo. Altro aspetto in accordo con il miglioramento nella percezione della malattia, era rappresentato dall'incremento significativo a sei mesi, dell'indice della qualità di vita correlato alla salute: "health related quality of life" (HRQOL) (19).

L'impatto reale ottenuto sul miglioramento funzionale e sulla disabilità durante il trattamento con Kineret può essere meglio compreso esaminando i risultati dell'analisi della produttività lavorativa dei pazienti, ottenuta con il computo delle giornate di assenza dal lavoro o dalle attività domestiche nell'arco di un mese, mediante "l'Economic Resource Survey".

L'indagine dimostrava un rapido guadagno dei giorni lavorativi nei pazienti trattati (Fig. 6). L'incremento della produttività risultava significativo rispetto al placebo e correlato alla dose, con un guadagno di 15.7 giorni nell'arco di 6 mesi, nei pazienti in trattamento con 150 mg/die di Kineret, rispetto a 3.6 giorni nei soggetti trattati con placebo. Sempre nel gruppo di trattamento con 150 mg/die di Kineret, la percentuale di pazienti con almeno un giorno di perdita dell'attività lavorativa diminuiva dal 28 al 48%, dall'inizio al 6 mese di trattamento (19, 20).

Persistenza della risposta

La proporzione di pazienti con risposta ACR₂₀ mantenuta nel tempo, cioè presente in almeno 4 delle valutazioni mensili, nell'arco di sei mesi, era del 31% e 35% nei pazienti trattati con Kineret al dosaggio di 1.0 e 2.0 mg/Kg, rispettivamente e del 15% nel gruppo placebo. Le differenze rispetto al placebo erano statisticamente significative per tut-

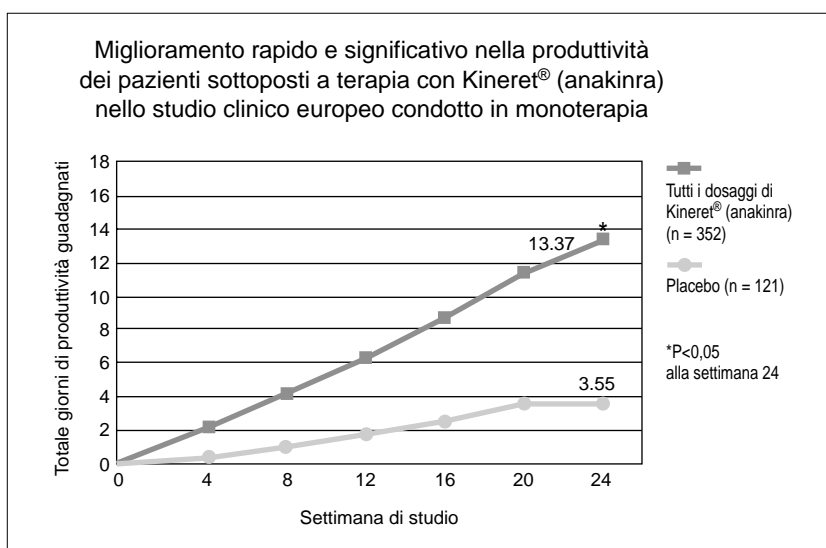


Figura 6 - Bresnihan B. in file Amgen: The Amgen RA European Summit Conference. Montreux, Switzerland, March 14-15, 2002.

ti i gruppi di trattamento con Kineret, con una probabilità almeno doppia di mantenere una risposta ACR₂₀ per almeno 4 mesi.

A 24 settimane, il 24% e 17% di pazienti trattati con Kineret alle dosi di 1.0 e 2.0 mg/Kg, rispettivamente, presentava una risposta ACR₅₀ rispetto al 4% nel gruppo placebo. Nello stesso periodo, la percentuale di pazienti con una risposta ACR₇₀ era pari al 10% e 7%, rispettivamente per i due diversi dosaggi del farmaco e pari allo 0% per il placebo (27).

Efficacia a lungo termine

L'efficacia a lungo termine di Kineret veniva valutata da uno studio di estensione in doppio cieco (0564). 309 pazienti che avevano completato lo studio 0560, continuavano a ricevere la stessa dose di farmaco per un periodo di 52 settimane, mentre quelli trattati con placebo venivano randomizzati ad uno dei tre diversi dosaggi (30, 75, 150 mg/die). Nei pazienti già in trattamento il livello del miglioramento clinico della risposta si manteneva costante nell'arco di 48 settimane.

Considerando globalmente le risposte ai diversi dosaggi di trattamento a 24 e 48 settimane, una risposta ACR₂₀ veniva ottenuta dal 51% dei pazienti e dal 46%, rispettivamente. A 48 settimane, una risposta ACR₅₀ ed ACR₇₀ veniva raggiunta, rispettivamente, dal 18% e 3% dei pazienti in modo paragonabile per i diversi dosaggi di Kineret.

La risposta ACR₂₀ veniva mantenuta per tutta la durata dello studio.

Il trattamento con Kineret continuava a mantenersi ben tollerato anche a distanza di 76 settimane, senza segni evidenti di riduzione della tollerabilità o di incremento nel numero delle sospensioni del trattamento (21).

Anche l'indice di produttività lavorativa, dei pazienti in trattamento con Kineret al dosaggio di 150 mg/die, mostrava un vantaggio superiore durante l'intervallo di sei mesi del secondo periodo di trattamento. Il guadagno medio di produttività continuava infatti a crescere da 13.9 a 22.3 giorni lavorativi, nel corso del secondo periodo (19).

Effetti sull'istopatologia sinoviale

L'effetto del trattamento con Kineret è stato valutato sulle biopsie sinoviali, eseguite prima e dopo il trattamento, in 12 pazienti. L'esame immunostochimico degli infiltrati sinoviali e dell'espressione di molecole di adesione permetteva di evidenziare una significativa riduzione del numero dei macrofagi del lining sinoviale (51%), di quelli subintimali (41-75%) ed anche del numero di linfociti (26-97%), nei soggetti trattati con Kineret 150 mg/die, ed un incremento della cellularità degli infiltrati nei soggetti trattati con placebo (22).

Lo studio delle molecole di adesione dimostrava la ridotta espressione di E selectine e di VCAM-1 (vascular adhesion molecole-1) ed ICAM-1 (intercellular adhesion molecole-1) nel gruppo di trattamento con 150 mg/die, che risultava invariata nei gruppi di trattamento con 30 mg/die o con placebo. La riduzione degli infiltrati di cellule mononucleate della membrana sinoviale può essere considerata una prova oggettiva dell'efficacia dell'azione inibente in vivo degli effetti patogenetici dell'IL-1 (22).

Efficacia sulla progressione radiologica

L'esame delle radiografie delle mani e dei polsi ottenute da 178 pazienti trattati con Kineret e da 58 trattati con placebo, eseguite al basale, alla 24^a ed alla 48^a settimana, permetteva di dimostrare un significativo rallentamento nella progressione del danno articolare nei pazienti in trattamento (17, 23).

Lo studio, che rappresenta una delle prime dimostrazioni dell'efficacia di un farmaco biologico sul danno strutturale nell'AR, prevedeva due valutazioni distinte, mediante i metodi di Larsen e di Sharp modificato. La valutazione seriata dello score di Larsen, che riguarda le erosioni e le alterazioni della rima articolare, evidenziava a 24 settimane un rallentamento significativo della progressione del danno strutturale (riduzione "Larsen score" = 39%) e del

numero delle articolazioni con erosioni (riduzione "Larsen erosive joint count": LEJC = 46%), per i pazienti in trattamento con Kineret, rispetto al gruppo placebo (23) (Fig. 7). Utilizzando il metodo di Sharp modificato da Genant, che prevede uno score (Sharp-Genant) in grado di distinguere due aspetti del danno articolare, il numero delle erosioni e la riduzione della rima articolare, il rallentamento risultava significativo (riduzione "Sharp-Genant-total score" = 47%), per tutti i 3 diversi gruppi di trattamento. Il metodo di Genant, presenta una maggiore sensibilità rispetto a quello di Larsen, grazie ad una scala più ampia, che permette la gradazione più accurata delle alterazioni più lievi, riducendo l'effetto "ceiling", cioè la scarsa capacità di rilevare le variazioni oltre una certa soglia (24).

L'analisi delle rispettive modificazioni dei due componenti dello Sharp-Genant-total score, entrambe significative rispetto al placebo, metteva in evidenza un impatto maggiore sulla riduzione della rima articolare, rispetto a quello sul numero delle erosioni (riduzione = 58% e 38%, rispettivamente) (Fig. 8). I risultati suggeriscono che l'effetto precoce di protezione del danno strutturale indotto da IL-1 β , si espliciti prevalentemente a livello della degradazione della cartilagine ialina, piuttosto che a livello dell'invasione della proliferazione sinoviale sul versante osteo-condrale.

L'effetto del trattamento con Kineret sul danno strutturale si dimostrava persistente anche alla 48^a settimana, con una significativa riduzione del Sharp-Genant-total score, rispetto al valore medio ottenuto alla 24^a settimana (riduzione = 35%). I pazienti che continuavano il trattamento con Kineret, mantenevano il livello di miglioramento già raggiunto nello studio precedente. Inoltre, i pazienti trattati con placebo nel primo periodo di trattamento di sei mesi, e successivamente randomizzati in uno dei tre dosaggi di Kineret, presentavano durante il secondo periodo da 24 a 48 mesi, una riduzione della rapidità di progressione del danno radiologico mediamente inferiore di circa il 41%, rispetto a quella dei primi sei mesi di trattamento con placebo.

Anche i risultati di uno studio successivo, riguardate un'ampia casistica di 906 pazienti non responsivi al MTX (10-25 mg/sett.) in monoterapia, confermano l'efficacia del trattamento sul danno strutturale. Infatti, Kineret alla dose fissa di 100 mg/die, in combinazione con MTX, si confermava in grado di ridurre in modo significativo la progressione radiologica a 52 settimane rispetto al placebo (25, 26). Lo studio permetteva inoltre di rile-

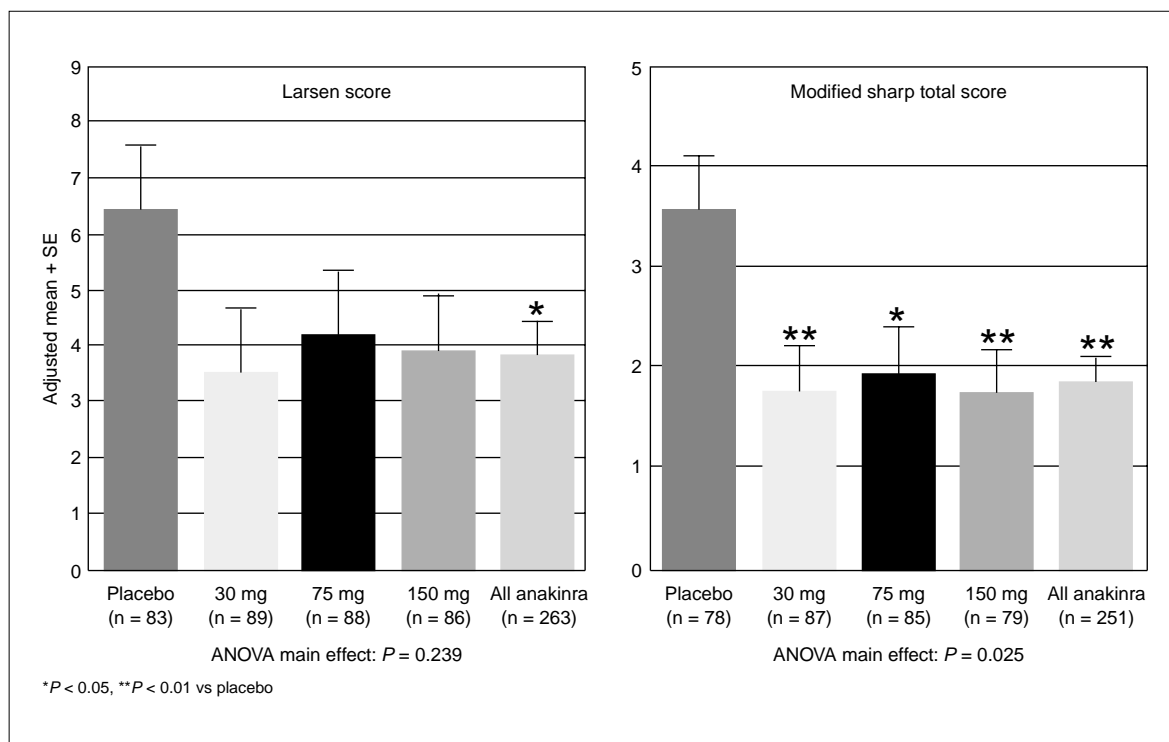


Figura 7 - Efficacia del trattamento con Kineret sulla progressione radiologica valutata a 24 settimane con gli indici di Larsen e di Sharp Globale Modificato. Jiang Y. in file Amgen: The Amgen RA European Summit Conference. Montreux, Switzerland, March 14-15, 2002.

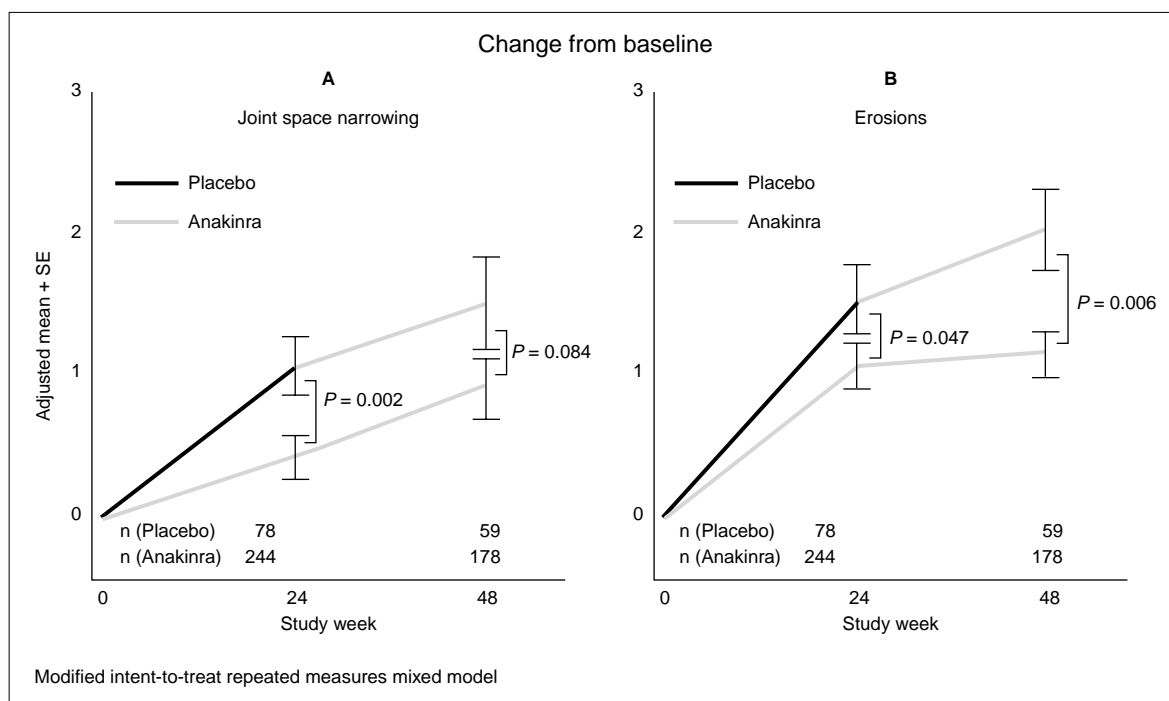


Figura 8 - Efficacia prolungata del trattamento con Kineret sul danno strutturale: risposta del "Genant-Modified-SharpScore: A) Riduzione rima articolare; B) Riduzione; numero delle erosioni alla 48ª settimana. Jiang Y. in file Amgen: The Amgen RA European Summit Conference. Montreux, Switzerland, March 14-15, 2002.

vare che il rallentamento della distruzione articolare risultasse significativo anche nei pazienti che non raggiungevano una risposta ACR₂₀ a 6 mesi. L'osservazione è in accordo con il ruolo patogenetico chiave dimostrato dall'IL-1 nella comparsa del danno cartilagineo nei modelli sperimentali di AR, dove il suo effetto principale riguarda l'arresto dei processi riparativi (14).

Esperienza clinica presso la Cattedra di Reumatologia di Padova

L'esperienza del trattamento dell'AR con Kineret presso la Cattedra di Reumatologia di Padova ha riguardato complessivamente 28 pazienti, per un periodo di trattamento variabile da 1 a 4 anni. 11 pazienti sono stati arruolati nello studio 0560 di trattamento in doppio cieco verso controllo placebo alle dosi di 150 e 75 e 30 mg al giorno. Non sono stati evidenziati eventi avversi seri riferibili al trattamento. Due pazienti, affetti da gravi forme di AR, associata rispettivamente ad una pneumoconiosi (Sindrome di Caplan) e ad una glomerulonefrite jatrogena da D-penicillamina con sindrome nefrosica, hanno presentato un marcato miglioramento dell'artrite reumatoide, il secondo con remissione sFigile. Lo stesso paziente ha presentato in tale periodo, accanto alla remissione dell'artrite, anche una remissione completa della proteinuria e degli altri segni di glomerulonefrite. In seguito alla riacensione dell'AR a distanza di 4 anni dalla sospensione del farmaco il trattamento con Kineret è stato ripreso e a distanza di 2 mesi, il paziente ha riottenuto la remissione clinica della malattia, con normalizzazione completa degli indici clinici e biochimici, secondo i criteri ACR. Negli altri pazienti che stanno continuando il trattamento nel protocollo Antares, la terapia con Kineret (100 mg/die s.c.) risulta ben tollerata anche in combinazione con MTX, salazopirina ed idrossiclorochina.

IL-1Ra in combinazione

Nello studio di Combinazione con Metotrexato venivano valutate l'efficacia e la sicurezza di Kineret in 6 diversi gruppi randomiz-

zati di trattamento (0.04; 0.1; 0.4; 1 o 2 mg/Kg/die s.c. o placebo), in 419 pazienti con artrite reumatoide moderata o grave in fase attiva, in trattamento da almeno 6 mesi con MTX a dosi fisse (12-25 mg/settimana) (27). All'ingresso nello studio il dosaggio medio di MTX era di 17 mg/sett. e la durata media di malattia di 7 anni. Una relazione dose risposta altamente significativa risultava evidente per i 5 gruppi di dosaggio, e le dosi di Kineret di 1.0 o 2.0 mg/Kg/die, risultavano ottimali.

I criteri di risposta ACR₂₀ venivano soddisfatti a 12 settimane dal 46% dei pazienti in trattamento con MTX e Kineret al dosaggio di 1 mg/Kg/die in proporzione significativamente superiore rispetto al placebo (19%). Tali risultati venivano confermati anche a 24 settimane dal 42% dei pazienti trattati con 1 mg/Kg/die di Kineret rispetto al 23% del gruppo placebo (Fig. 9). La risposta clinica era presente già dalla seconda settimana di trattamento e risultava accompagnata da una significativa riduzione della VES, per entrambi i gruppi di dosaggio. Inoltre, i due gruppi di trattamento con Kineret (1 e 2 mg/Kg/die), ottenevano una risposta ACR₅₀ nel 24% e 17% dei pazienti, ed una risposta ACR₇₀ sempre a 6 mesi, nel 12.5% e 11%, rispettivamente. La risposta massima compariva attorno ai 3 mesi e si protraeva per almeno 4 mesi, in una percentuale di pazienti significativamente superiore rispetto al placebo. I pazienti presentavano inoltre una significativa riduzione dell'indice di disabilità HAQ a 12 e 24 settimane, rispetto al placebo.

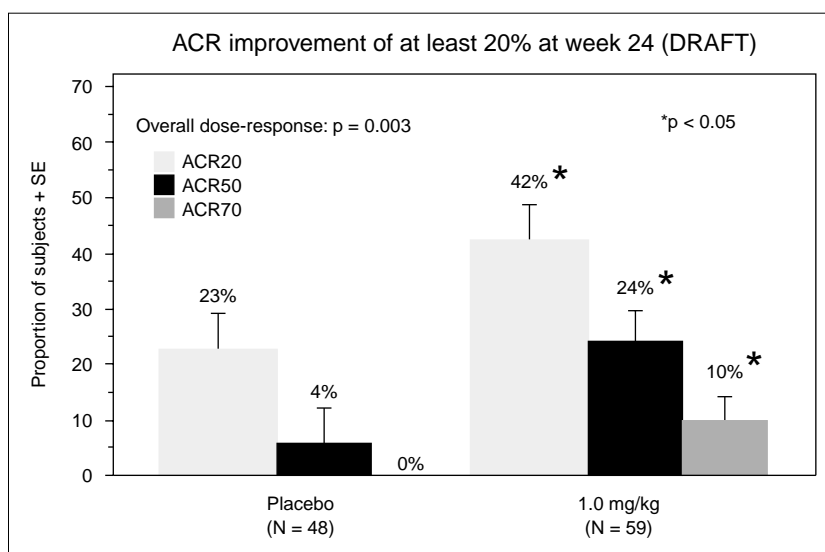


Figura 9 - Percentuale dei pazienti che raggiungono una risposta ACR 20, ACR50 o ACR70 alla 24ª settimana. Cohen S. in file Amgen: The Amgen RA European Summit Conference. Montreux, Switzerland, March 14-15, 2002.

Tali dati dimostrano l'effetto additivo del trattamento con Kineret sulla risposta insoddisfacente al MTX in monoterapia, senza alcuna evidenza di incremento nella comparsa di effetti indesiderati.

L'efficacia di Kineret a dosaggio costante (100 mg/die) in combinazione con MTX, nei pazienti non responsivi veniva valutata anche dal "Confirmatory Efficacy Study". Lo studio riguardava 506 pazienti con AR attiva che continuavano il trattamento con MTX alla dose compresa tra 10 e

25 mg/settimana, e Kineret alla dose di 100 mg/die, oppure placebo, per un totale di 52 settimane (28). Una risposta ACR₂₀ ed ACR₅₀ veniva osservata nel 38% e 17% dei pazienti in trattamento con Kineret, e già dalla 4^a settimana risultava significativamente superiore a quella del gruppo trattato con placebo (Fig. 10). La risposta ACR₂₀ mantenuta nel tempo risultava circa raddoppiata per il gruppo in trattamento di combinazione, rispetto a quello di placebo e MTX. I pazienti nel gruppo di trattamento in combinazione presentavano inoltre un significativo miglioramento dell'indice di disabilità HAQ, che alla 24^a settimana raggiungeva un livello superiore del 61%, rispetto a quello del gruppo con placebo.

Combinazione con DMARDs e associazione con poli-trattamenti per comorbidità

Il "Safety Study" rappresenta il primo esempio di studio controllato di un farmaco biologico in cui un ampio spettro di comorbidità (asma, diabete mellito, pneumopatie croniche ostruttive, polmoniti, arteriopatie coronariche, insufficienza cardiaca congestizia) risulta non solo previsto nei soggetti in trattamento, ma permette di riprodurre in ambiente clinico la realtà della pratica ambulatoriale, in cui il trattamento di fondo dell'AR si deve sovrapporre a politrattamenti farmacologici per le comorbidità. L'obiettivo primario dello studio randomizzato in doppio cieco verso controllo placebo, della durata di 6 mesi, riguardava la valutazione della sicurezza e tollerabilità di una dose fissa di Kineret (100 mg/die) in 1399 soggetti con artrite reumatoide in fase attiva, dei quali 283 venivano trattati con placebo e 1116 con Kineret. Circa il

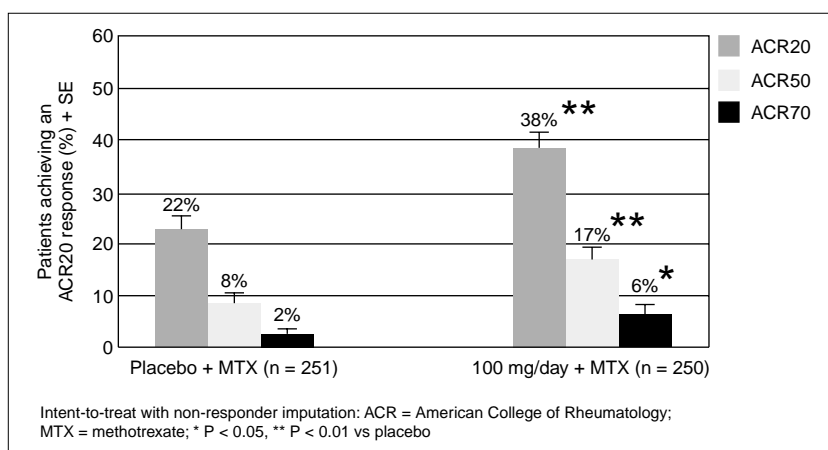


Figura 10 - Percentuale dei pazienti che raggiungono una risposta ACR 20, ACR50 o ACR70 alla 24^a settimana. Cohen S. in file Amgen: The Amgen RA European Summit Conference. Montreux, Switzerland, March 14-15, 2002.

30% dei pazienti era in trattamento con solo MTX, il 22% con MTX in associazione con altri DMARDs mentre il 21% non assumeva DMARDs. Il 47% dei pazienti assumeva corticosteroidi associati ai DMARDs, ed il 10.5% non riceveva nè DMARDs nè corticosteroidi (29).

Durante i sei mesi iniziali dello studio non vi erano differenze correlate al trattamento nell'incidenza di eventi indesiderati nel gruppo con Kineret, rispetto al gruppo con placebo (92.0% vs 92.2%), e neppure fra gli eventi avversi seri (7.7% vs 7.8%), le infezioni (41.2% vs 43.5%), le interruzioni dello studio per eventi avversi seri (13.4% vs 9.2%), le neoplasie (0.4% vs 1.8%) od i decessi (0.4% in entrambi). L'incidenza di eventi avversi seri (con necessità di ospedalizzazione e/o modificazioni terapeutiche) risultava sovrapponibile nei due gruppi (7.8 % vs 7.7%), analogamente al numero di episodi infettivi gravi che hanno indotto alla sospensione del trattamento (1.1% e 1.4%, rispettivamente). Kineret, anche nel trattamento in combinazione, non appariva indurre tossicità epatica importante, eventi ematologici seri o complicanze cardiovascolari gravi, quali riportate con l'impiego di altri DMARD. Lo studio permetteva di confermare la buona tollerabilità di Kineret anche quando utilizzato in soggetti con AR in combinazione con altri farmaci di fondo.

L'incidenza di episodi infettivi gravi risultava leggermente superiore nei soggetti in trattamento con Kineret (2.1% vs 0.4%) mentre l'analisi dei potenziali fattori di rischio per gravi infezioni indicava nella comorbidità dell'asma bronchiale un possibile fattore di rischio (30, 31).

	Placebo	Anakinra 1 mg/kg/day	Placebo	Infliximab 3 mg/kg/every 8 weeks	Placebo	Etanercept 25 mg twice weekly
ACR20, %	23	42	17	42	27	71
ACR50, %	4	24	8	21	3	39
ACR70; %	0	10	2	10	0	15

Mean dosages of methotrexate (MTX) were similar across the 3 trials RA = rheumatoid arthritis, RF= rheumatoid factor, CRP = C-reactive protein; ACR20 = American College of Rheumatology 20% improvement criteria

Figura 11 - Modificata da tabella I: Targeting Interleukin-1 in the treatment of Rheumatoid Arthritis. Dayer J-M, Bresnihan B., Editorial. Arthritis Rheum 2002; 46: 574-578.

CONFRONTO CON FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF

Il profilo di Kineret, l'antagonista del recettore dell'IL-1, presenta delle caratteristiche peculiari, riguardanti sia l'efficacia clinica, che la tossicità, che lo diversificano in modo netto dai farmaci biologici anti-TNF impiegati nel trattamento dell'artrite reumatoide (32).

Il profilo dell'efficacia clinica di Kineret, delineato dai risultati degli studi controllati, suggerisce un maggior impatto sia dell'effetto biologico a livello locale, che sistemico, in accordo con il livello di risposta clinica, misurata in base agli indici di attività della malattia, che appare leggermente inferiore a quello ottenuto con farmaci biologici anti-TNF (Fig. 11) e con il marcato effetto dimostrato sulla progressione radiologica in tutte le fasi di malattia e nei pazienti non responsivi al MTX. Da sottolineare a riguardo, la significativa risposta a livello della riduzione della rima articolare, evidente già nei primi sei mesi di trattamento, in partico-

lare anche nei pazienti che non presentano una significativa riduzione degli indici clinici.

Il profilo di sicurezza di Kineret, esaminato in dettaglio in altro capitolo della rivista, così come emerge dagli studi controllati di ampie casistiche e da studi mirati di "Safety" (26), risulta differente da quello dei farmaci biologici anti-TNF. Tale aspetto può essere giustificato dalla specificità del meccanismo d'azione biologico di IL-1ra, oppure dalle caratteristiche di farmacocinetica, come la breve emivita del farmaco.

Il trattamento con Kineret, anche in combinazione con il metotressato od altri farmaci DMARDs, non risulta infatti associato ad incremento nell'incidenza di infezioni opportunistiche (histoplasmosi, listeriosi, aspergilloso, Pneumocystis carinii) o di TBC. Inoltre, l'incidenza di eventi avversi di tipo cardiovascolare e di neoplasie è paragonabile a quella dei controlli, anche nel trattamento in combinazione con il metotressato o nei pazienti con AR associata a comorbidità rilevanti. Non risultano segnalati inoltre effetti indesiderati quali l'induzione di autoan-

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Anakinra
Serious infection	Warning	Warning	Warning	Warning
TB	Rare	"Black box"	"Black box"	None
Sepsis	Warning	Warning	Warning	Warning
Malignancies	~ SEER	~ SEER	~ SEER	~ SEER
Demyelination	Rare	Rare	Rare	No
Lymphoma	~RA	~RA	~RA	~RA
CHF (III/IV)	Caution	10 mg/kg (do not use 5 mg/kg) Caution	Caution?	No
IRS	Yes	N/A	Yes	Yes
Infusion reaction	N/A	Yes	N/A	N/A

CHF = Congestive heart failure; IRS = Injection-Site Reactions

Figura 12 - Sicurezza: confronto fra i farmaci biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide. Modificata da figura 9: Comparative risk/Benefit analysis of RA therapies, Fleischmann RM, in file Wyeth Lederle SPA: Progress and promise of biological therapies in the rheumatic diseases. May 9-11, 2003, Dublin, Ireland.

ticorpi antinucleo e la comparsa o riaccensione di patologie demielinizzanti del SNC (29) (Fig. 12).

CONCLUSIONI

I risultati degli studi clinici, dimostrano complessivamente l'efficacia del farmaco nel trattamento dell'artrite reumatoide in persistente attività. La dose di 100 mg/die, somministrata per via sottocutanea, risulta sicura ed efficace, in grado di indurre un rapido e persistente miglioramento dei segni e sintomi della malattia, associato ad un recupero della qualità di vita dei pazienti, ed anche di arrestare in modo persistente la progressione radiologica della malattia. La rapidità d'azione, la riduzione della disabilità, la capacità di rallentare la progressione radiologica, l'efficacia in combina-

zione con il MTX nell'AR non responsiva e la compliance del paziente, suggeriscono l'utilità del suo impiego in tutte le fasi della malattia.

Inoltre, visto il favorevole profilo di sicurezza del farmaco, che differisce da quello di altri farmaci biologici, il trattamento con Kineret può essere indicato anche nei pazienti con controindicazioni all'uso di dosi elevate di steroidi, come nei soggetti con artrite reumatoide in età senile e nei portatori di complicanze cardiovascolari o di altre comorbidità importanti, come pure nei pazienti in attesa di interventi di artroplastica o multiprotesizzati.

Poiché il ruolo dei rispettivi inibitori biologici potrebbe essere legato al corredo genico individuale, ulteriori osservazioni in tal senso potranno fornire altre indicazioni utili per identificare i pazienti in grado di rispondere ai diversi farmaci biologici (32).

RIASSUNTO

L'IL-1Ra (l'antagonista del recettore dell'IL-1) è un inibitore naturale dell'IL-1, in grado di agire come "antagonista recettoriale", bloccando la trasduzione del segnale di IL-1.

I numerosi studi seguiti all'identificazione di IL-1Ra, hanno permesso di clonare la molecola nel 1990 e di definire il ruolo cruciale dello squilibrio nel rapporto tra IL-1 e IL-1Ra nella patogenesi dell'artrite reumatoide.

Nel 1991, circa 8 anni dopo l'iniziale isolamento dell'IL-1, l'antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1, IL-1ra o Kineret, ha reso possibile il suo impiego nel trattamento di pazienti con artrite reumatoide e l'identificazione della dose efficace e dello schema di trattamento ottimale, grazie a 5 studi clinici randomizzati e controllati verso placebo, che hanno coinvolto più di 2900 pazienti. Due studi riguardavano l'impiego di IL-1ra in monoterapia, per via sottocutanea e due in combinazione con il methotrexate. Dopo 24 settimane il 43% dei pazienti trattati alla dose di 150 mg/die otteneva una risposta ACR₂₀ rispetto al 27% del gruppo placebo. Nello studio di combinazione con methotrexate, il 42% dei pazienti trattati alla dose di 1 mg/Kg/die ottenevano una risposta ACR₂₀, il 24% una risposta ACR₅₀ e il 10% una risposta ACR₇₀ dopo 24 settimane di trattamento. Tutti gli studi mostravano un miglioramento significativo del punteggio HAQ (Health Assessment Questionnaire). Inoltre, una significativa riduzione dei punteggi relativi alla progressione radiologica (punteggio Larsen e punteggio Sharp modificato secondo Genant) era evidente per i tutti i gruppi di trattamento. La risposta clinica al trattamento con IL-1ra, in pazienti con artrite reumatoide attiva, si manteneva per più di 48 settimane.

IL-1ra o Kineret, un inibitore selettivo dell'IL-1, rappresenta un nuovo importante approccio per il trattamento dei pazienti con artrite reumatoide, in grado di indurre una significativa riduzione dei segni e sintomi clinici della malattia e della distruzione articolare. È sicuro e ben tollerato, anche nel trattamento in combinazione con altri farmaci di fondo od in associazione con altre poli-terapie.

Parole chiave - Artrite reumatoide, terapia, agenti-biologici, efficacia, antagonista umano ricombinante del recettore dell'IL-1.

Key words - Rheumatoid arthritis, therapy, biologic agents, efficacy, recombinant human IL-1 receptor antagonist.

BIBLIOGRAFIA

- Balavoine J, de Rochemonteix B, Cruchaud A, Dayer J-M. Collagenase and PGE2-stimulating activity (interleukin-1-like) and inhibitor in urine from a patient with monocytic leukaemia *Prog Leukocyte Biol* 1985; 2: 429-36.
- Seckinger P, Lowenthal JW, Williamson K, Dayer J-M, Mac Donald HR. A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J Immunol* 1987; 139: 1546.
- Seckinger P, Klein-Nulend J, Alander C, Dayer J-M, Mac Donald HR. Natural and recombinant human interleukin-1 receptor antagonist blocks the effects of IL-1 on bone resorption and prostaglandin production. *J Immunol* 1990; 145: 4181-4.
- Hannum C, Wilcox CJ, Arend WP, Joslin FG, Dripps DJ, Heimdal PL, et al. Interleukin 1 receptor antagoni-

- st activity of a human interleukin-1 inhibitor. *Nature* 1990; 343: 336-40.
5. Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist: a new member of the interleukin 1 family. *J Clin Invest* 1991; 88: 1445-51.
 6. Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP, Verderber E, Brewer MT, Hannum CH, et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature* 1990; 343: 341.
 7. Arend WP, Dayer J-M. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 305-15.
 8. Lebsak ME, Paul CC, Bloedow DC, Burch FX, Sack MA, Chase W Subcutaneous IL-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34 Suppl 9: S45.
 9. Firestein GS, Boyle DL, Yu C, Paine MM, Whisenand TD, Zvaifler NJ et al. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 644-52.
 10. Arend WP, Dayer J-M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 151-60.
 11. Dinarello CA. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000; 343: 728-30.
 12. Dayer JM, Feige U, Edwards CK 3rd, Burger D. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 170-6.
 13. Joosten LA, Ootes L, den Broeder A. Variations in IL-17, IL-1, and TNF expression patterns in synovial biopsies of active RA patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: S83.
 14. van den Berg W.B, Joosten LA, Kollias G, van de Loo FA. Role of tumor necrosis factor alpha in experimental arthritis: separate activity of interleukin-1 beta in chronicity and cartilage destruction. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (Suppl 1): 140-8
 15. van den Berg WB, Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis: evidence of a dominant role for interleukin-1. *Ballière's Clin Rheum* 1999; 13 : 577-97.
 16. Campion GV, Lebsack ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1092-101.
 17. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-204.
 18. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-740.
 19. Bresnihan B, Chan WW, Wolley JM. Increases in productivity after six and twelve months of anakinra treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S77.
 20. Emery P, Woolley JM, Chan WW. Improvement in health-related quality of life from anakinra therapy in patients with rheumatoid arthritis not using DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2001; 44: S77.
 21. Nuki G, Bresnihan B, Bear BM, McCabe D. Long term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (Recombinant human IL-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2838-46.
 22. Cunnane G, Madigan A, Murphy E, FitzGerald O, Bresnihan B. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 62-9.
 23. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1001-09.
 24. Genant HK, Jiang Y, Peterfy C, Lu Y, Redei J, Countryman PJ. Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1583-90.
 25. Shergy WJ, Cohen S, Greenwald M, et al. Anakinra (Kineret®)inhibits the progression of radiographically measured joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; XXS443.
 26. Bresnihan B. Effects of anakinra on clinical and radiological outcomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: Suppl II: ii74-ii77.
 27. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with Anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. Results of twenty-four-week, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
 28. Cohen S, Moreland LW, Cush J. et al. Anakinra (Recombinant IL-1 receptor antagonist): a large, placebo controlled efficacy trial of anakinra in patients with erosive rheumatoid arthritis disease. *Arthritis Rheum* 2001, 44: SXX.
 29. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Malcolm HL, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 927-34.
 30. IL-1Ra as a new biological approach for the treatment of rheumatoid arthritis. Ed.: Cutolo M, Bresnihan B, Dayer J-M. *Clin Exp Rheum* 20: 5, Supp. 27, 2002.
 31. Bresnihan B. The prospect of treating rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Biodrugs* 2001;15: 87-97.
 32. Dayer J-M, Bresnihan B. Targeting Interleukin-1 in the treatment of Rheumatoid Arthritis. Editorial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 574-8.