

LAVORO ORIGINALE

Anakinra, antagonista umano ricombinante del recettore dell'IL-1, nella pratica clinica.

Outcome in 60 pazienti con artrite reumatoide severa

Anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, in clinical practice. Outcome in 60 patients with severe rheumatoid arthritis

C. Botsios, P. Sfriso, A. Furlan, P. Ostuni, M. Biscaro, U. Fiocco, S. Todesco, L. Punzi

Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università Azienda Ospedaliera di Padova

SUMMARY

Objective: We evaluated both the efficacy and safety of anakinra in daily routine rheumatoid arthritis clinical practice. **Methods:** We studied 60 cases, including patients with previous anti-TNF α exposure, treated with anakinra (100 mg/daily s.c.) in combination with methotrexate (7.5-10 mg/week i.m.) or leflunomide (20 mg/die) in a two year observational study. Efficacy measures were assessed using the American College of Rheumatology (ACR) response criteria. Safety was evaluated according to a modified World Health Organization adverse reaction term dictionary.

Results: At week 14, ACR 20% response criteria have been fulfilled by 53 (91.3%) out of 58 patients, 51 (87.9%) of them achieving also an ACR 50% and 15 (25.8%) an ACR 70% response. Thirteen patients touched 102 weeks of treatment: ACR 20% response was achieved in 92.3%, while ACR 50% and ACR 70% were respectively found in 84.6% and 38.4% of the cases. The mean decrease in HAQ score was 0.38, $p < 0.001$. Of the 16 patients who were previously treated with anti-TNF α blockers, 81.2% responded to anakinra. There was no significant difference in the ACR response between groups with and without previous anti-TNF α exposure. Seventeen patients (28.3%) stopped anakinra because of side-effects (5%) or failure to respond (23.3%). Only 4 cases of pneumonitis, of which 2 have been hospitalised, and 1 case with tuberculosis (previously treated with infliximab) were observed.

Conclusions: Our clinical experience confirms that anakinra is effective and safe in the treatment of rheumatoid arthritis. Anakinra seems also useful in patients with previous anti-TNF α blockers failures. Even though major adverse events were rare, clinicians should be aware of such a possibility.

Reumatismo, 2007; 59(1):32-37

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica e progressiva, causa di notevole morbosità. Sebbene l'eziologia dell'AR rimanga tuttora sconosciuta, molto è stato appreso negli ultimi anni circa l'immunopatogenesi della malattia. In particolare si ritiene che le citochine pro-infiammatorie, quali il TNF α , l'IL-1 e l'IL-6, svol-

gano un ruolo cruciale nella patogenesi dell'AR (1-4). Oltre a promuovere l'infiammazione sinoviale, queste citochine sono capaci di mediare direttamente la distruzione dell'osso e della cartilagine (5, 6).

Vi sono diversi trials clinici controllati circa l'efficacia e sicurezza dell'antagonista umano ricombinante dell'IL-1 (IL-1Ra: Anakinra-Kineret®) nell'AR (7-11) ma vi sono invece pochi studi su anakinra nel trattamento di questa malattia quando viene utilizzato nella pratica clinica (12-14).

Obiettivo specifico del nostro studio è stata la valutazione, in termini di efficacia, tollerabilità e sicurezza, dell'impiego di anakinra in associazione al methotrexate od alla leflunomide in pazienti con AR attiva nonostante i trattamenti tradizionali.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Costantino Botsios

Cattedra e U.O.C. Reumatologia,

Università-Azienda Ospedaliera di Padova

Via Giustiniani 2, 35128 Padova Italia

E-mail: constantin.botsios@unipd.it

Ulteriore scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e sicurezza di anakinra in pazienti precedentemente esposti ad agenti anti-TNF α .

Pazienti e metodi

Dal Marzo 2003 a Gennaio 2006, presso l'U.O.C. Reumatologia del Policlinico Universitario di Padova sono stati trattati ambulatorialmente con anakinra 60 casi con AR attiva (6 maschi e 54 femmine; età media $61,5 \pm 11,9$ anni; durata media di malattia $15 \pm 9,3$ anni).

Per essere inclusi nel programma di trattamento con anti-IL-1 i pazienti dovevano soddisfare tutte le seguenti condizioni:

- 1) diagnosi accertata di AR classificabile secondo i criteri dell'American Rheumatism Association (ARA) (15).
- 2) Resistenza alla terapia di combinazione: ogni paziente doveva essere stato trattato con almeno due DMARDs in combinazione, uno dei quali doveva essere il methotrexate al dosaggio di 15-20 mg/settimana per via orale o i.m. da al-

meno 3 mesi e la risposta a questi farmaci doveva essere stata inadeguata. Nel caso in cui il methotrexate fosse controindicato o non tollerato dovevano essere stati utilizzati almeno due fra i seguenti DMARDs: sulfasalazina (2-3 g/die) da almeno 3 mesi; ciclosporina (3-5 mg/Kg/die) da almeno 3 mesi; leflunomide (20 mg/die) da almeno 3 mesi; aurotiosolfato di sodio, fiale im (100 mg/settimana) da almeno 6 mesi; idrossiclorochina (5 mg/Kg/die) da almeno 6 mesi.

3. AR in fase di conclamata attività: "Disease Activity Score" (DAS) $\geq 3,7$.

Le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti in studio sono riportate in tabella I.

Sono stati inclusi nello studio anche 16 pazienti precedentemente esposti al trattamento con agenti bloccanti il TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab) (Tab. II).

Il 55% dei pazienti presentava diverse comorbidità al momento dell'ingresso nello studio tra cui ipertensione arteriosa (33 casi), diabete mellito (3 casi), infezione da virus B (2 casi) e C dell'epatite (2 casi).

È stata considerata controindicazione al trattamento, ciascuna delle seguenti condizioni: sepsi o gravi fattori di rischio per sepsi, infezioni in atto, tubercolosi in atto oppure pregressa e non adeguatamente trattata, neoplasie e gravidanza.

L'anakinra è stato somministrato alla dose di 100 mg/die in combinazione a methotrexate (7,5-10 mg alla settimana i.m. o per os) in 54 casi o a leflunomide (20 mg/die), in caso di intolleranza od inefficacia al methotrexate, in 6 casi.

I pazienti sono stati valutati prima dell'inizio del trattamento e monitorati durante (ogni 2 mesi) e dopo la sospensione del trattamento (ogni 6 mesi).

Il monitoraggio volto a valutare l'efficacia del trattamento è stato eseguito alla 14^a, 24^a, 52^a e 104^a set-

Tabella I - Caratteristiche epidemiologiche dei pazienti con artrite reumatoide trattati con anakinra.

Pazienti (n)	60
Sesso (M/F)	6/54
Età (media \pm ds)	$61,5 \pm 11,9$
Durata di malattia (media \pm ds)	$15 \pm 9,3$
DAS ¹ (media \pm ds)	$4,87 \pm 0,5$
Precedenti DMARDs ² (mediana e range)	3 (2-6)
Durata di esposizione all'anakinra (anni, media \pm ds)	$1,05 \pm 0,72$
¹ Disease Activity Score; ² Disease Modifying Antirheumatic Drugs	

Tabella II - Pazienti trattati con anakinra precedentemente sottoposti a terapia con uno o più agenti anti-TNF α .

Agente biologico	Pazienti (n=16)	Causa di sospensione dell'anti-TNF α
Infliximab	7	carcinoma mammario (1), tubercolosi (1), epatite acuta in paziente HBsAg positivo (1), incremento HBV-DNA in paziente HBsAg positivo (1), episclerite (1), tossicità epatica da isoniazide (2)
Etanercept	5	episclerite (1), inefficacia (3), reazione allergica sistemica (1)
Infliximab, etanercept	3*	reazione allergica sistemica (3), inefficacia (3)
Infliximab, adalimumab	1*	inefficacia (1)
*pazienti sottoposti a due agenti anti-TNF α in successione		

timana di trattamento. Per la valutazione del grado di miglioramento della malattia sono stati utilizzati i criteri proposti dall'American College of Rheumatology (ACR) (16).

Sono state inoltre registrati gli eventi avversi osservati dal personale responsabile dello studio e quelli riferiti dal paziente.

Abbiamo considerato come criteri di sospensione del trattamento: il verificarsi di condizioni previste dai criteri di esclusione, la scarsa "compliance", la comparsa di tossicità ed il mancato raggiungimento di una risposta minima ($< \text{ACR } 20$).

Il confronto tra i parametri valutati alla settimana 0 e quelli rilevati ai tempi successivi è stato effettuato mediante analisi della varianza (test ANOVA per misure ripetute). Successivamente, è stato impiegato il test di Wilcoxon per il confronto non parametrico di dati appaiati, ponendo come riferimento la settimana 0.

RISULTATI

Al momento dell'analisi dei dati 58 pazienti avevano raggiunto la 14^a settimana di trattamento, 46

la 24^a, 33 la 52^a e 13 la 104^a. In questi pazienti sono stati valutati sia l'efficacia clinica che il profilo di sicurezza e tollerabilità, mentre, per i restanti 2 pazienti che non avevano raggiunto la 14^a settimana, è stato preso in considerazione solamente il profilo di sicurezza e tollerabilità della terapia.

Il confronto dei parametri clinici e di laboratorio alla 14^a, 24^a, 52^a e 104^a settimana, rispetto all'inizio dell'osservazione, ha mostrato una significativa riduzione del numero delle articolazioni tumefatte ($p < 0,001$) e di quelle dolenti ($p < 0,001$), della VAS per il dolore ($p < 0,001$), della valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente e del medico ($p < 0,001$), dello Health Assessment Questionnaire (HAQ) ($p < 0,001$) e della PCR ($p < 0,001$). La figura 1 rappresenta le variazioni, nel corso del follow-up, di PCR, numero di articolazioni dolenti e tumefatte e HAQ. I dati relativi alle risposte ACR 20, 50, 70% sono riportati in figura 2.

Tollerabilità e sicurezza del trattamento sono risultati elevati: durante il follow-up 17 (28,3%) pazienti sono usciti dallo studio; 14 (23,3%) per inefficacia, in quanto non hanno raggiunto l'ACR 20 e 3 per eventi avversi severi (5%).

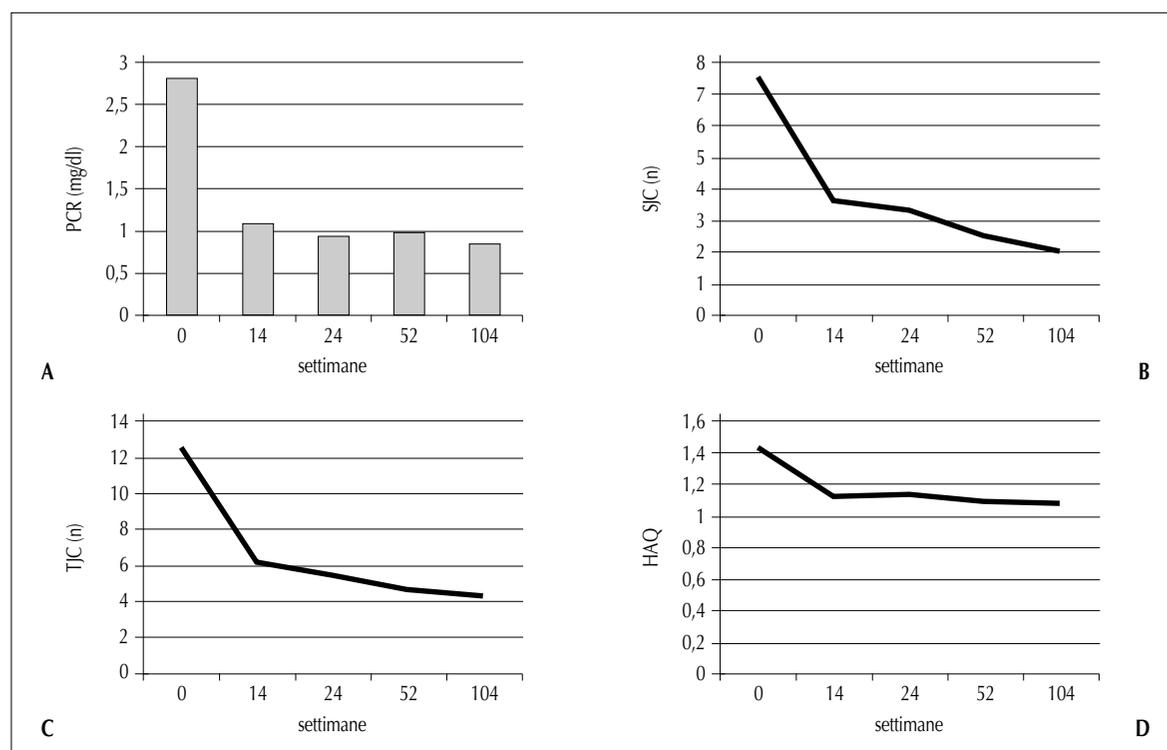


Figura 1 - Variazioni della media di proteina C reattiva (PCR) (A), numero di articolazioni tumefatte (SJC) (B), numero di articolazioni dolenti (TJC) (C) e Health Assessment questionnaire (HAQ) (D) durante trattamento con anakinra in 60 casi con artrite reumatoide.

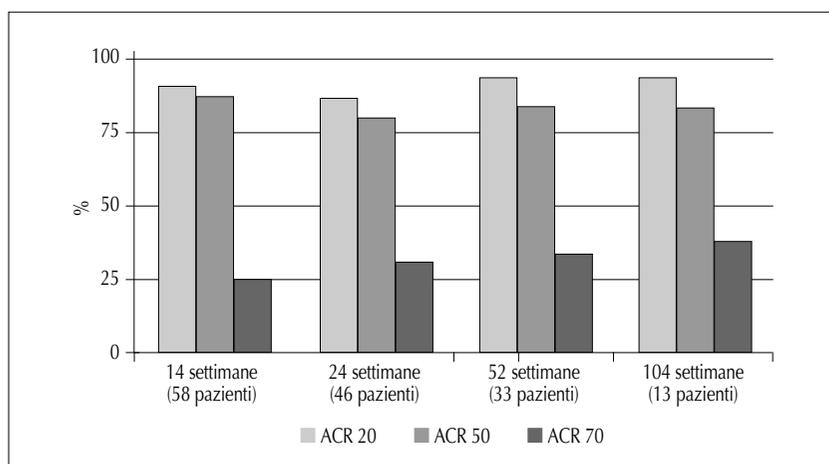


Figura 2 - Efficacia clinica della terapia con anakinra in combinazione con DMARDs secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) alle settimane 14, 24, 52, 104 di trattamento.

Tredici dei 16 casi precedentemente trattati con agenti anti-TNF α hanno risposto al trattamento con anakinra: alla 14^a settimana 9 (56,2%) casi hanno raggiunto l'ACR 50 e 4 (25%) l'ACR 70. Inoltre, alla 14^a settimana, il confronto delle risposte ACR tra i pazienti "naive" agli agenti anti-TNF α e quelli precedentemente esposti è risultato non significativo.

Dei 58 pazienti che hanno raggiunto la 14^a settimana, 52 (89,6%) hanno presentato reazioni al sito di iniezione di grado lieve-moderato. Nessun paziente è uscito dallo studio per reazioni al sito di iniezione. È stato osservato un caso di leucopenia di grado moderato (GB 2.500 mm³) regredita con la riduzione del dosaggio di anakinra a 100 mg a di alterni. Quattro pazienti hanno sviluppato broncopneumite di cui 2 hanno sospeso il trattamento. Un paziente ha sviluppato tubercolosi miliare dopo 2 mesi di terapia con anakinra; quest'ultimo era stato trattato in precedenza con infliximab per 8 mesi. Dei 14 pazienti usciti dallo studio per inefficacia, 11 sono stati trattati con etanercept con buona risposta clinica e biomorale, mentre 3 hanno proseguito solo con DMARDs convenzionali. Nessun paziente con evento avverso severo ha continuato la terapia con agenti anti-TNF α . Non abbiamo registrato alcun evento avverso severo correlabile alla terapia con methotrexate o leflunomide.

DISCUSSIONE

Nel 1991, circa 8 anni dopo l'iniziale isolamento dell'IL-1, l'antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1, IL-1Ra o anakinra, è stato impiegato nel trattamento di pazienti con AR. L'identificazione

della dose efficace e dello schema di trattamento ottimale, grazie a 5 studi clinici randomizzati e controllati verso placebo, ha coinvolto più di 2.900 pazienti (7-11). 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 e una significativa riduzione dei punteggi relativi alla progressione radiologica. La risposta clinica al trattamento con IL-1Ra (nei pazienti con AR attiva) si manteneva per più di 48 settimane.

Nel nostro studio, utilizzando la combinazione di anakinra con methotrexate o leflunomide, abbiamo osservato un rapido miglioramento dei parametri clinici che, in un elevato numero di pazienti, si manteneva al di sopra di una risposta ACR 20% durante tutto il periodo di osservazione ed, in una buona percentuale di pazienti, anche al di sopra del 50 e 70%. Ciò mette in evidenza come la risposta clinica all'anakinra, oltre che rapida (4-8 settimane), risulta anche persistente nel tempo.

I nostri dati, in condizioni di pratica clinica quotidiana, hanno dimostrato un profilo di efficacia dell'anakinra superiore a quello risultante dai trials clinici e dagli studi osservazionali (12-14).

È possibile che una attenta selezione dei pazienti, assieme alla terapia di combinazione anakinra+DMARDs, abbiano contribuito ai migliori risulta-

ti in termini di efficacia ottenuti nei nostri casi. Inoltre, anakinra è risultato efficace in molti pazienti in cui gli agenti anti-TNF α avevano fallito. Poiché il ruolo dei rispettivi inibitori biologici potrebbe essere legato al corredo genico individuale, ulteriori osservazioni in tal senso potranno fornire indicazioni utili per identificare i pazienti in grado di rispondere ai diversi farmaci biologici (17). D'altra parte, tra le cause potenziali di fallimento degli inibitori del TNF α bisogna annoverare una possibile "resistenza immunologica", una "resistenza farmacologica acquisita", come pure fattori che incidono sulla farmacocinetica e/o farmacodinamica e lo sviluppo di anticorpi contro l'agente in trattamento (18, 19).

Anakinra è risultato ben tollerato, con un numero limitato di eventi avversi di tipo infettivo che ne hanno condizionato il proseguimento. Nel nostro studio la frequenza di reazioni nel sito di iniezione è risultata simile a quella riscontrata nei trias clinici.

Il profilo farmacologico di anakinra, presenta caratteristiche peculiari, riguardanti sia l'efficacia clinica che la tossicità, che lo diversificano in modo netto dai farmaci biologici anti-TNF α (17): il profilo di efficacia clinica, delineato dai risultati degli studi controllati, suggerisce un maggior impatto dell'effetto biologico a livello locale piuttosto che sistemico, in accordo con il livello di risposta clinica, che appare leggermente inferiore a quello ottenibile con gli anti-TNF α e con il marcato effetto sulla progressione radiologica in tutte le fasi di malattia.

Il profilo di sicurezza di anakinra, così come emerge dagli studi controllati di ampie casistiche e da studi mirati di "safety" (8), risulta a sua volta differente da quello dei biologici anti-TNF α . Tale aspetto può essere giustificato dalla specificità del meccanismo d'azione di IL-1Ra, oppure dalle caratteristiche di farmacocinetica come la breve emivita del farmaco.

Il trattamento con anakinra anche in combinazione con methotrexate od altri DMARDs, non risulta infatti associato ad incremento nell'incidenza di infezioni opportunistiche (istoplasmosi, listeriosi, aspergillosi, pneumocysti carinii) o di tubercolosi. Inoltre anakinra non appare essere causa di tossicità epatica e di disturbi ematologici o eventi cardiovascolari seri come riportato per gli agenti anti-TNF α ed altri DMARDs convenzionali. Non risultano segnalati inoltre effetti indesiderati quali l'induzione di autoanticorpi antinucleo e la comparsa o la riaccensione di patologie demielinizzanti del SNC (20).

Visto il favorevole profilo di sicurezza del farmaco, il trattamento con anakinra può essere indicato anche nei pazienti con controindicazioni all'uso di dosi elevate di steroidi, come nei soggetti con AR in età senile e nei portatori di complicanze cardiovascolari o di altre comorbidità importanti (es. diabete melito), come pure nei pazienti in attesa di interventi di artroplastica o multiprotesizzati.

I nostri risultati confermano l'importanza dell'IL-1 come "target" terapeutico nell'AR e l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione anakinra più methotrexate o leflunomide, che ha determinato un cospicuo miglioramento dei sintomi e dei segni di infiammazione, della capacità funzionale e della qualità della vita nei pazienti con AR attiva e resistente ai trattamenti tradizionali.

Pur trattandosi di un trattamento costoso, i risultati a breve e medio termine ed il risparmio di altri farmaci, con conseguenti minori effetti collaterali, ne giustificano, a nostro avviso, l'utilizzo nell'AR attiva.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Professor Charles A Dinarello (University of Colorado Health Sciences Center, Division of Infectious Diseases) per i preziosi suggerimenti sull'uso clinico degli inibitori dell'IL-1 e nello studio di modelli sperimentali nelle malattie autoimmuni.

RIASSUNTO

L'antagonista umano ricombinante del recettore dell'IL-1 (R-METHUIL-1RA) o anakinra, un inibitore selettivo dell'IL-1, rappresenta un importante approccio per il trattamento dei pazienti con artrite reumatoide, nei quali è in grado di indurre una significativa riduzione dei segni e sintomi clinici della malattia e della distruzione articolare. Abbiamo valutato, in termini di efficacia, tollerabilità e sicurezza, l'impiego dell'anakinra in combinazione con DMARDs in 60 pazienti con artrite reumatoide attiva e resistente a terapie di combinazione. Alla 14^a settimana di trattamento, la risposta ACR 20 è stata raggiunta da 53 pazienti (91,3%) di cui l'87,9% raggiungeva l'ACR 50 ed il 25,8% l'ACR 70. Alla 24^a settimana persisteva l'indice di miglioramento ACR 20 nel 86,9% dei casi, mentre si osservava aumento dei pazienti che raggiungevano l'ACR 70 (30,4%). Alle settimane 52^a e 104^a alcuni parametri di malattia risultavano ulteriormente migliorati, mentre gli indici ACR erano stabili. Reazioni nel sito di iniezione si sono verificate soprattutto durante il primo mese di somministrazione nell'89,6% dei casi. Durante il follow-up, 17 (28,3%) pazienti sono usciti dallo studio: 14 (23,3%) per inefficacia in quanto non hanno raggiunto l'ACR 20 e 3 (5%) per eventi avversi severi. Anakinra risulta un agente immunosoppressivo utile nel trattamento dell'artrite reumatoide. La selezione dei pazienti e del DMARD da utilizzare nella terapia di combinazione potrebbe aumentare l'efficacia di questo agente biologico.

Parole chiave - Anakinra, artrite reumatoide, etanercept, infliximab, adalimumab.

Key words - Anakinra, rheumatoid arthritis, safety, efficacy, infliximab, etanercept, adalimumab.

BIBLIOGRAFIA

- Lee D, Weinblatt M. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-11.
- Firestein G, Alvaro-Garcia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990; 144: 3347-53.
- Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43 Suppl 3: iii2-iii9.
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 397-440.
- Choy E, Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-16.
- Dinarello CA. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000; 343: 732-4.
- Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-204.
- 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.
- 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: 1001-9.
- 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.
- Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Malcolm HL, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (rmetHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 927-34.
- Langer H.E. Missler-Karger B. Kineret: efficacy and safety in daily clinical practice: an interim analysis of the Kineret response assessment initiative (kreative) protocol. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23: 119-28.
- den Broeder AA, de Jong E, Franssen MJ, Jeurissen ME, Flendrie M, van den Hoogen FH. Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 760-2.
- Kontinen L, Kankaanpää E, Luosujärvi R, Blafeld H, Vuori K, Hakala M, et al. Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs: an observational study. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 882-4.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- 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. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-40.
- Dayer J-M, Bresnihan B. Targeting Interleukin-1 in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 574-8.
- Finckh A, Simard JFG, Gabay C, Guerne PA. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 746-52.
- Keystone EC, Kavanaugh A. What to do with TNF failures. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 149-55.
- Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 162-70.