

Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów na podstawie 16-tygodniowej obserwacji

The safety and efficacy of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis (AS) and active psoriatic arthritis (PsA) in patients in a 16-week study

Jerzy Świerkot¹, Arkadiusz Chlebicki¹, Beata Nowak¹, Renata Sokolik¹, Piotr Wiland², Jacek Szechiński¹

¹Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

²Zakład Balneologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Zakładu dr hab. med. Piotr Wiland

Słowa kluczowe: adalimumab, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów.

Key words: adalimumab, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis.

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu u chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), którzy nie uzyskali zadowalającej poprawy, mimo zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Materiał i metody: Prospektywnym badaniem objęto 9 chorych na ŁZS i 7 chorych na ZZSK leczonych adalimumabem, podawanym w dawce 40 mg w postaci iniekcji podskórnych co 2 tyg. W czasie każdej wizyty oceniano aktywność ŁZS i ZZSK, liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, czas trwania sztywności porannej, jakość życia, parametry zapalne (OB, CRP). Odnotowywano także występowanie działań niepożądanych.

Wyniki: W ciągu 16-tygodniowej obserwacji terapię adalimumabem przerwało 3 chorych (18%) – 2 z uwagi na działania niepożądane i jednoczesny brak poprawy lub zaostrzenie choroby, a 1 chorego wykluczono z badania z powodu nieregularnego zgłaszania się na badania kontrolne. Leczenie adalimumabem prowadziło do istotnej statystycznie poprawy wartości BASDAI, ASAS20 i ASAS50 w 6. i 16. tyg. W 16. tyg. leczenia poprawę 20-procentową wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) wykazano u 55%, poprawę 50-procentową wg ACR u 22% i poprawę 70-procentową wg ACR u 33% chorych na ŁZS.

Summary

Objective: To demonstrate the safety and efficacy of adalimumab for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS) in patients with an inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Material and methods: Nine patients with PsA and 7 patients with AS receiving subcutaneous injections of adalimumab 40 mg every other week were prospectively studied over a period of 16 weeks. Clinical evaluations for some parameters of disease activity of PsA and AS such as tender and swollen joints, morning stiffness, quality of life (HAQ), ESR and CRP were performed before the study and at each visit. The occurrence of adverse reactions was noted.

Results: Thirteen patients (81%) completed 16 weeks of study. Treatment termination was due to adverse events and inefficacy in 2 and poor compliance in one patient. Significant improvements in BASDAI, ASAS20 and ASAS50 response at week 6 and 16 were demonstrated. At week 16, an ACR20 response was achieved by 55%, ACR50 by 22%, and ACR70 by 33% of patients with PsA. Altogether adverse events were reported in 6 patients (37%) but only 2 (18%) of the patients discontinued adalimumab permanently.

Conclusions: In this study of patients who had active PsA or AS and a previous, inadequate response to NSAID or DMARD

Adres do korespondencji:

dr med. Jerzy Świerkot, ul. Wrocławska 36A, 55-012 Żerniki Wrocławskie, e-mail: jurekswierkot0@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 31.08.2007

Działania niepożądane wystąpiły u 6 chorych (37%), ale tylko u 2 (12%) były przyczyną odstawienia leku.

Wnioski: Adalimumab był dobrze tolerowany i zmniejszał objawy oraz aktywność choroby w ciągu 16-tygodniowego leczenia u większości chorych z aktywnym ŁZS lub ZZSK, u których nie nastąpiła poprawa po wcześniejszym leczeniu LMPCh lub NLPZ.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) to przewlekła choroba zapalna stawów towarzysząca łuszczycy skóry i paznokci. Na łuszczycę choruje ok. 2% populacji, charakterystyczne jest nasilenie zachorowań między 15. a 20. oraz między 55. a 60. rokiem życia [1]. Częstość występowania ŁZS u pacjentów z łuszczycą skóry określa się na 6–42% [2].

Patogeneza ŁZS nadal nie jest znana. Podkreśla się zarówno rolę czynników infekcyjnych, jak i czynników środowiskowych [3]. Choroba została zakwalifikowana do spondyloartropatii zapalnych, ponieważ u chorych można stwierdzić obecność antygeny HLA-B27, zapalenie błony naczyniowej oka, a u ponad 40% pacjentów obserwuje się zapalenie stawów kręgosłupa. U 60% chorych zmiany skórne poprzedzają zmiany stawowe, u ok. 20% chorych zmiany stawowe pojawiają się pierwsze, a u ok. 20% zmiany stawowe i skórne pojawiają się jednocześnie [3].

Nie opublikowano dotychczas powszechnie uznanych kryteriów diagnostycznych ŁZS, jednak bardzo przydatne w rozpoznawaniu są kryteria przedstawione przez Fourniéra. Zaproponował on 8 kryteriów diagnostycznych, a każdemu z nich przydzielił odpowiednią punktację. Do rozpoznania ŁZS potrzebne jest spełnienie 11 punktów (czułość 95%, specyficzność 98%) [4]:

1. Łuszczycy poprzedza lub pojawia się jednocześnie ze zmianami stawowymi (6 pkt).
2. Łuszczycy występuje w rodzinie (jeśli pierwsze kryterium jest negatywne) lub pojawia się później niż objawy stawowe (3 pkt).
3. Występuje zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych (3 pkt).
4. Występuje asymetryczne zapalenie jednego stawu (*monoarthritis*) lub zapalenia kilku stawów (*oligoarthritis*) (1 pkt).
5. Występuje ból pośladka, pięty, spontaniczny ból w przedniej części klatki piersiowej lub zapalny ból przyczepów ścięgien (2 pkt).
6. Kryteria radiologiczne: nadżerka w stawie międzypaliczkowym dalszym, osteoliza, ankyloza, zapalenie okołokostne (*periostitis*) oraz cechy resorpcji kostnej (*phalangeal tuft resorption*) (5 pkt).
7. Obecność antygeny HLA-B16 lub B17 (6 pkt).
8. Ujemny test na obecność czynnika reumatoidalnego (4 pkt).

therapy, adalimumab was well tolerated and significantly reduced the symptoms of active PsA and AS during 16 weeks of therapy.

Łuszczycowe zapalenie stawów może być chorobą o bardzo ciężkim przebiegu. U chorych na ŁZS stwierdza się o 60% większe ryzyko zgonu w porównaniu z ogólną populacją [5]. Spowodowane jest to powikłaniami ŁZS, z których bardzo poważne są powikłania nerkowe.

Leczenie ŁZS zależy od nasilenia zmian stawowych i skórnych. U pacjentów z łagodnymi zmianami stawowymi, ale nasilonymi zmianami skórnymi stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz leczenie miejscowe. Chorzy z dużymi zmianami stawowymi i niewielkimi zmianami skórnymi wymagają przyjmowania leku modyfikującego przebieg choroby (LMPCh) – metotreksatu, cyklosporyny A, leflunomidu lub sulfasalazyny. Leki te są skuteczne w leczeniu zapalenia stawów obwodowych, ale nie działają na zmiany w kręgosłupie [6–9]. U chorych z aktywnym ŁZS dotyczącym stawów obwodowych, u których nie stwierdzono dostatecznej poprawy klinicznej po zastosowaniu przynajmniej dwóch LMPCh, oraz u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym w kręgosłupie w leczeniu powinno zastosować się antagonistów TNF- α . Leki te mają pozytywny wpływ zarówno na zmiany stawowe, jak i skórne, ponieważ zwiększone stężenia TNF- α w ŁZS stwierdzono nie tylko w płynie stawowym, w błonie maziowej, ale również w zmianach skórnych [10, 11]. Obecnie w terapii ŁZS zaleca się następujące leki biologiczne – infliksymab, etanercept oraz adalimumab [12].

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną atakującą stawy kręgosłupa oraz stawy krzyżowo-biodrowe, rzadziej stawy obwodowe i przyczepy ścięgien. W przebiegu ZZSK mogą występować też zmiany pozastawowe [13].

Lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są NLPZ. W przypadku nieskuteczności tych leków oraz zajęcia stawów obwodowych można zastosować sulfasalazynę. Badania kliniczne prowadzone w ostatnich latach wykazały, że skuteczną i dobrze tolerowaną terapią aktywnego ZZSK (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI >4) są leki blokujące TNF- α (etanercept, infliksymab lub adalimumab) [14–16]. Korzystny efekt leczniczy dotyczy zarówno zmian w kręgosłupie, jak i stawach obwodowych. Pierwsze próby leczenia lekami blokującymi TNF- α przeprowadzono na podstawie wyników badań, w których stwierdzono podwyższone stęże-

nia TNF- α w biopsji zmienionych zapalnie stawów krzyżowo-biodrowych [17].

Adalimumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne. Wiąże się swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów i hamuje jego aktywność. Początkowo jego skuteczność została potwierdzona w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, a w ostatnich latach lek zarejestrowano do leczenia ciężkich postaci ŁZS i ZZSK.

Cel badania

Celem badania była 16-tygodniowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia adalimumabem chorych na ZZSK i ŁZS.

Materiał i metody

Siedmiu chorych na ZZSK i 9 chorych na ŁZS leczono adalimumabem przez 16 tyg. Pacjenci z ZZSK spełniali zmodyfikowane kryteria nowojorskie, a podstawą do rozpoznawania ŁZS były kryteria zaproponowane przez Fournié'a. Chorzy wymagali modyfikacji dotychczasowej terapii z powodu jej nieskuteczności lub działań niepożądanych. Nie byli wcześniej leczeni adalimumabem. Monoterapię adalimumabem stosowano u 8 chorych, u pozostałych 8 adalimumab dołączono do LMPCh.

Charakterystykę pacjentów leczonych adalimumabem przedstawiono w tab. I.

Przyjęto następujące kryteria zakwalifikowania do badania:

- 1) wyrażenie zgody na udział w badaniu,
- 2) ustalone rozpoznanie ZZSK, ŁZS przed co najmniej 6 mies.,
- 3) aktywna postać choroby:
 - ZZSK (spełnione co najmniej 2 z 3 kryteriów):
 - wskaźnik aktywności choroby (BASDAI) ≥ 4 ,
 - nasilenie całkowitego bólu pleców ≥ 4 (VAS 0–10 cm),
 - sztywność poranna ≥ 1 godz.;
 - ŁZS:
 - obecność ≥ 3 bolesnych i obrzękniętych stawów lub zajęcie kręgosłupa,
 - OB ≥ 28 mm/godz. lub CRP $\geq 1,5$ mg/dl,
 - VAS aktywności choroby wg pacjenta >4 cm (VAS 0–10 cm);
- 4) kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować pewne metody antykoncepcyjne,
- 5) brak skuteczności dotychczasowego leczenia:
 - ZZSK:
 - nieskuteczność przynajmniej 2 NLPZ podawanych w maksymalnych dawkach lub takich, które nie wykazywały działań niepożądanych przez 3 mies. lub też istniały przeciwwskazania do NLPZ;
 - ŁZS:
 - brak poprawy po zastosowaniu przynajmniej 1 LMPCh, przyjmowanego przez co najmniej 3 mies. (w tym MTX, jeżeli nie było przeciwwskazań) lub krócej, jeżeli obserwowano objawy nietolerancji;

Tabela I. Charakterystyka pacjentów z ZZSK i ŁZS leczonych adalimumabem

Table I. Characteristics of patients with AS and PsA treated with adalimumab

Badana cecha	Chorzy na ZZSK leczeni adalimumabem	Chorzy na ŁZS leczeni adalimumabem
liczba pacjentów	7	9
wiek (lata), średnia \pm SD	45,9 \pm 11,2	43 \pm 10,9
czas choroby (lata), średnia \pm SD	15 \pm 11,2	8,5 \pm 6,0
płeć (kobiety/mężczyźni)	1/6	2/7
monoterapia adalimumabem/dołączenie adalimumabu do LMPCh	5/2	3/6
OB (mm/godz.) średnia \pm SD	44,2 \pm 27,6	41,7 \pm 21,2
CRP (mg/dl)	3,4 \pm 3,0	3,2 \pm 1,7
liczba bolesnych stawów \pm SD	1 \pm 1,4	7,8 \pm 5,1
liczba obrzękniętych stawów \pm SD	0,25 \pm 0,5	3,7 \pm 3,1
BASDAI	6,1 \pm 2,7	5,3 \pm 2,3
BASFI	5,13 \pm 2,64	6,2 \pm 2,54

SD – odchylenie standardowe

6) możliwe było przyjmowanie stałych dawek NLPZ, glikokortykosteroidów w dawce do 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon oraz jednego LMPCh, ale dawka musiała być stabilna co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia.

Obowiązywały następujące kryteria wykluczenia z badania:

- stwierdzenie istotnych klinicznie nieprawidłowych parametrów funkcji nerek lub wątroby,
- niewyrównane klinicznie choroby przewlekłe (ze szczególnym uwzględnieniem niewydolności krążenia, choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, astmy oskrzelowej),
- zakażenie wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV),
- zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności,
- współistnienie układowych chorób tkanki łącznej,
- w wywiadzie choroby demielinizacyjne lub stwardnienie rozsiane,
- gruźlica w wywiadzie,
- pacjenci zagrożeni zakażeniem, m.in. z przewlekłymi owrzodzeniami kończyn, septycznym zapaleniem stawów w ciągu ostatnich 12 mies.,
- obecność aktywnego zakażenia,
- choroba nowotworowa stwierdzona aktualnie lub w wywiadzie,
- próba tuberkulinowa ≥ 12 mm,
- nieprawidłowy obraz RTG klatki piersiowej (szczególnie zmiany sugerujące proces swoisty lub nowotworowy),
- mężczyźni:
 - podwyższone stężenie PSA w surowicy krwi (>4 ng/ml),
- kobiety:
 - nieprawidłowy wynik badania mammograficznego,
 - nieprawidłowy wynik wymazu cytologicznego z szyjki macicy (wskazujący na zagrożenie procesem nowotworowym),
 - ciąża lub karmienie piersią.

Zgodę na badania wydała Komisja Bioetyczna Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Dawkowanie i sposób podania leku

Leczenie adalimumabem zaplanowano na co najmniej 16 tyg. Lek podawano w postaci podskórnych iniekcji w dawce 40 mg co 2 tyg. Pierwsza dawka leku była podana w ośrodku, następnie – po przeszkoleniu przez pielęgniarkę – pacjenci samodzielnie wykonywali iniekcje w domu. U 5 chorych na ZZSK prowadzono monoterapię adalimumabem, a u 2 został on dołączony do leczenia sulfasalazyną. W przypadku chorych na ŁZS adalimumab był stosowany u 3 w monoterapii, u 4 został dołączony do MTX, a u 2 do cyklosporyny A. U 3 chorych kontynuowano leczenie glikokortykosteroidami w dawce 5–10 mg w przeliczeniu na prednizolon.

Plan badania

Było to jednośrodkowe otwarte badanie kliniczne. Zaplanowano 4 wizyty chorych otrzymujących adalimumab – przed rozpoczęciem leczenia, następnie w 0., 6. i 16. tyg., w czasie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Oceny klinicznej dokonywano na podstawie wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego, liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, oceny nasilenia bólu dokonywanej przez pacjenta (VAS), VAS całkowitego bólu pleców, VAS nocnego bólu pleców, oceny nasilenia choroby przez pacjenta i przez lekarza, wskaźnika aktywności choroby BASDAI i *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) (dla ZZSK i ŁZS z zajęciem stawów kręgosłupa), ruchomości kręgosłupa za pomocą BASMI, sprawności fizycznej za pomocą czynnościowego wskaźnika zeszywniającego zapalenia stawów (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – BASFI), kwestionariusza oceny niepełnosprawności (HAQ), czasu trwania sztywności porannej, aktywności choroby (poprawa 20, 50, 70% wg ACR – dla ŁZS z zajęciem stawów obwodowych) oraz parametrów stanu zapalnego we krwi, takich jak OB i CRP.

Ocena bezpieczeństwa była dokonywana na podstawie wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego oraz wybranych badań laboratoryjnych i obrazowych. Przed rozpoczęciem leczenia wykonywano badanie radiologiczne klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, EKG, mammografię i wymaz cytologiczny z szyjki macicy u kobiet, oznaczano PSA u mężczyzn po 60. roku życia oraz wykluczano zakażenie wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV). Przed zakwalifikowaniem do badania oraz w czasie wizyt kontrolnych wykonywano następujące badania laboratoryjne: OB, CRP, morfologia, stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, potasu, magnezu, sodu, glukozy, aktywność aminotransferaz, fosfatazy zasadowej i badanie ogólne moczu. Ocena gospodarki lipidowej oraz stężenie białka z elektroforezą były oznaczane na początku i w 16. tyg. leczenia. U kobiet w wieku rozrodczym wykonywano test ciążowy przed zakwalifikowaniem do badania i w czasie wizyt kontrolnych.

Metody statystyczne

Analizowane cechy miały rozkłady normalne lub zbliżone do normalnych. Zastosowano następujące parametryczne metody statystyczne:

- jednoczynnikowe analizy wariancji (ANOVA) z powtórzeniami oraz wielowymiarową analizę wariancji (MANOVA z powtórzeniami),
- dwuczynnikową analizę wariancji z powtórzeniami,
- test LSD Tukeya.

Wyniki

Badanie przeprowadzono między czerwcem 2006 a kwietniem 2007 r. w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu. W ciągu 16-tygodniowej obserwacji terapię adalimumabem przerwało 3 chorych (18%): 2 chorych z uwagi na objawy niepożądane i jednoczesny brak poprawy lub zaostrzenie choroby, a 1 chorego wykluczono z obser-

wacji z powodu nieregularnego zgłaszania się na badania kontrolne.

Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia oceniano po 6. i 16. tyg. terapii. Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne u 13 pacjentów, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie adalimumabem, przedstawiono w tab. II i III. U pacjentów leczonych

Tabela II. Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne u chorych na ŁZS, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie adalimumabem

Table II. Selected laboratory and clinical results in patients with PsA who completed 16 weeks therapy with adalimumab

Badany parametr	Wyniki wyjściowe	6. tydz.	16. tydz.
nasilenie aktywności choroby wg pacjenta (0–10 cm VAS)	7,5±1,64	2,22±1,92•	2,42±1,43•
całkowity ból pleców (0–10 cm VAS)	4,31±2,94	2,71±3,39•	2,40±2,19•
ból nocny pleców (0–10 cm VAS)	4,63±3,25	2,45±3,37•	2,24±2,09•
BASDAI (0–10 cm VAS)	5,33±2,36	2,47±2,80•	2,35±1,81•
BASMI:			
test Schöbera (zmodyfikowany)	17,86±2,76	18,00±2,71	18,26±2,71*
odległość <i>tragus</i> ściana (strona prawa) (cm)	15,48±6,02	15,96±6,33	16,75±7,15
odległość <i>tragus</i> ściana (strona lewa) (cm)	15,18±6,14	15,46±6,24	16,30±6,41
zgięcie boczne w prawo (cm)	14,50±9,57	12,64±8,18	11,67±8,67
zgięcie boczne w lewo (cm)	14,00±8,62	13,10±8,83	11,50±10,29
odległość międzykostkowa (cm)	79,00±39,68	83,56±38,01*	89,58±43,24*
rotacja szyją w prawo (stopnie)	58,89±29,14	55,13±31,24	57,17±34,91
rotacja szyją w lewo (stopnie)	57,00±35,45	53,25±34,94	56,83±32,83
BASFI	6,20±2,54	3,18±2,54•	4,04±3,32•
ruchomość klatki piersiowej	3,39±0,96	3,50±0,46	3,03±1,43
liczba bolesnych stawów ±SD	7,87±5,11	4,78±7,26•	2,33±3,01•
liczba obrzękniętych stawów ±SD	3,75±3,15	1,56±2,24•	0,17±0,41•
nasilenie aktywności choroby wg lekarza	6,73±1,43	2,02±1,73•	1,92±1,31•
sztywność poranna (godz.)	1,78±1,44	0,25±0,43•	0,67±1,63•
HAQ (<i>Health Assessment Questionnaire</i>)	2,2±0,38	1,67±0,32•	1,61±0,35•
OB (mm/godz.)	41,78±21,2	12,67±10,5•	9,6±5,55•
CRP (mg/dl)	3,2±1,79	1,0±1,37•	0,42±0,29•
hemoglobina (g/dl)	13,18±1,98	14,03±2,11•	14,08±2,23•
płytki krwi (G/l)	293,1±104,4	229,8±56,5•	231,2±61,5•

• – $p < 0,001$, * – $p < 0,05$

Tabela III. Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne u chorych na ZZSK, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie adalimumabem**Table III.** Selected laboratory and clinical results in patients with AS who completed the 16 weeks therapy with adalimumab

Badany parametr	Wyniki wyjściowe	6. tydz.	16. tydz.
nasilenie aktywności choroby wg pacjenta (0–10 cm)	6,37±2,66	3,81±2,73•	3,74±3,73•
całkowity ból pleców (0–10 cm VAS)	6,18±2,83	4,08±2,52•	3,10±3,12•
ból nocny pleców (0–10 cm VAS)	5,82±3,14	3,24±3,15•	3,36±4,06•
BASDAI (0–10 cm VAS)	6,13±2,71	3,71±2,74•	3,62±3,82•
BASMI (0–10)			
test Schöbera (zmodyfikowany)	17,91±2,88	19,43±3,24*	18,72±2,70*
odległość <i>tragus</i> ściana (strona prawa) (cm)	15,39±5,33	15,66±5,55	14,55±5,28
odległość <i>tragus</i> ściana (strona lewa) (cm)	17,47±7,64	16,33±5,96*	15,73±5,88*
zgięcie boczne w prawo (cm)	10,60±6,03	10,00±6,16	10,25±5,30
zgięcie boczne w lewo (cm)	9,29±5,72	11,54±7,65	10,73±7,44
odległość międzykostkowa (cm)	88,71±25,77	93,86±28,45*	95,67±32,62*
rotacja szyją w prawo (stopnie)	42,00±24,19	51,29±24,90	48,40±21,42
rotacja szyją w lewo (stopnie)	48,29±31,40	48,57±28,61	43,20±25,95
BASFI	5,13±2,64	3,16±2,61•	2,89±2,66•
ruchomość klatki piersiowej (cm)	3,19±1,81	4,00±1,83*	4,33±2,25*
liczba bolesnych stawów ±SD	1,00±1,41	0•	0•
liczba obrzękniętych stawów ±SD	0,25±0,50	0•	0•
nasilenie aktywności choroby wg lekarza (0–10 cm)	5,95±2,32	3,42±2,41•	3,23±2,82•
szttywność poranna (godz.)	2,50±0,58	0•	0•
HAQ	1,9±0,42	1,23±0,28•	1,05±0,32•
OB (mm/godz.)	44,29±27,6	23,71±25,0•	20,29±22,19•
CRP (mg/dl)	3,47±3,71	1,10±1,44•	0,87±0,62•
hemoglobina (g/dl)	13,63±1,64	14,6±1,11•	15,14±0,92•
płytki krwi (G/l)	299,9±90,82	251,9±82,6•	236,4±57,06•

• – $p < 0,001$, * – $p < 0,05$

adalimumabem wysoce istotną statystycznie poprawę uzyskano w odniesieniu do większości ocenianych parametrów.

Leczenie adalimumabem przyniosło istotną poprawę we wszystkich czterech składowych ASAS w 6. i 16. tyg., także średnie wartości BASDAI uległy istotnej statystycznie poprawie. Większość chorych subiektywną poprawę odczuwała już po 2 tyg. leczenia. W 6. tyg. le-

czenia u 6 chorych na ZZSK nastąpiła poprawa spełniająca kryteria ASAS20, a u 4 ASAS50, natomiast w 16. tyg. odpowiednio u 5 i 4 chorych.

U 6 pacjentów z ŁZS, którzy zakończyli 16-tygodniową obserwację i mieli na początku terapii bolesne i obrzęknięte stawy obwodowe, po 6 tyg. określono poprawę spełniającą kryteria zaproponowane przez ACR. Co najmniej 20-procentową poprawę wykazano u 5 chorych,

50-procentową u 3 chorych, 70-procentową u 1 chorego. W 16. tyg. leczenia co najmniej 20-procentową poprawę wykazano u 5, 50-procentową u 2, a 70-procentową u 3 chorych. Zdecydowanie zmniejszyły się także zmiany skórne. Stosowane leczenie pozwoliło na zmniejszenie dawki przyjmowanych NLPZ. U 5 chorych odstawiono je całkowicie, u 2 dawkę zredukowano o 50%.

Działania niepożądane w trakcie terapii

Działania niepożądane obserwowano u 6 pacjentów (37%), przy czym u 2 z nich (12%) były one przyczyną odstawienia leku (tab. IV).

U 1 chorej na ŁZS w 8. tyg. terapii wystąpiła opryszczka, która bardzo słabo reagowała na stosowane leczenie przeciwwirusowe i po 10 tyg. przerwano leczenie adalimumabem. Nie uzyskano u tej chorej także istotnego zmniejszenia aktywności choroby. Kolejnym działaniem niepożądanym było przeziębienie w 14. tyg. terapii, które ustąpiło po 5 dniach bez konieczności stosowania antybiotyków. U 1 chorego na ZZSK, u którego już po 2 tyg. wystąpiła istotna poprawa utrzymująca się do 10. tyg. leczenia, doszło do nagłego zaostrzenia choroby. Wystąpiły bóle i obrzęki drobnych stawów rąk i stawów kolanowych oraz kolejny raz wystąpiło zapalenie błony naczyniowej lewego oka. W przeszłości pacjent był wielokrotnie leczony z powodu nawracających zapaleń błony naczyniowej i nie widział na prawe oko. Na oddziale okulistycznym wykluczono zakaźne tło zapalenia błony naczyniowej, podwyższono dawki stosowanych glikokortykosteroidów doustnych i zastosowano glikokortykosteroidy pozagałkowo. Mimo prowadzonego leczenia, doszło do pogorszenia ostrości wzroku. W 12. tyg. terapii przerwano leczenie adalimumabem.

Wśród leczonych nie obserwowano pogorszenia parametrów funkcji wątroby i nerek. Między 0. a 6. tyg.

obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby płytek krwi, co utrzymywało się do końca badania. Liczba płytek tylko u 1 chorego obniżyła się do wartości poniżej normy (109 tys./mm³) w 6. tyg., ale w badaniach kontrolnych była już prawidłowa. Leukocytoza u wszystkich chorych w ciągu całej obserwacji utrzymywała się w granicach normy. Leczenie nie wpływało na stężenie białka, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL-cholesterolu. U 3 chorych w 16. tyg. leczenia wystąpił wzrost stężenia trójglicerydów powyżej górnej granicy normy.

Omówienie

Wyniki tego badania wskazują na to, że adalimumab zmniejsza aktywność choroby zarówno u chorych na ZZSK, jak i ŁZS. Poprawa była stwierdzana już w 6. tyg. leczenia i u większości chorych utrzymywała się co najmniej do 16. tyg. Już w 6. tyg. u 85% chorych na ZZSK stwierdzono ASAS20, a u 57% chorych ASAS50. Zastosowanie adalimumabu istotnie statystycznie obniżyło większość parametrów określających aktywność choroby – liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, nasilenie bólu (VAS), ocenę nasilenia aktywności choroby przez pacjenta i przez lekarza, całkowity i nocny ból pleców, BASDAI, czas trwania sztywności porannej, aktywność choroby (ASAS20, ASAS50 dla ZZSK i poprawa 20, 50 i 70% wg ACR dla ŁZS), OB, CRP. Bardzo ważne jest także wykazanie zmniejszenia zmian skórnych w ŁZS oraz poprawy jakości życia. U chorych na ZZSK i ŁZS niepełnosprawność jest większa nie tylko w stosunku do ogólnej populacji, ale jest ona także bardziej wyrażona niż u chorych z takimi przewlekłymi schorzeniami, jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Interesujące są wyniki obserwacyjnego badania prowadzonego przez norweskich reumatologów. Porównywali oni poprawę

Tabela IV. Działania niepożądane w trakcie terapii adalimumabem

Table IV. Adverse events during therapy with adalimumab

Typ działań niepożądanych	Ogółem	Działania zmuszające do odstawienia leku
zakażenia wirusem HSV1, opryszczka	1	1
zapalenie błony naczyniowej oka*	1	1
zaostrzenie choroby*	1	1
przeziębienie	1	0
zwiększenie się stężenia trójglicerydów	3	0
razem	7	3

*zaostrzenie choroby i zapalenie błony naczyniowej wystąpiło u tego samego chorego

w ocenie jakości życia u 291 chorych na RZS i 62 na ZZSK leczonych etanerceptem lub infliksymabem. Okazało się że po 3 i 6 mies. leczenia u chorych na ZZSK uzyskano co najmniej taką poprawę jakości życia, jak u chorych na RZS, co tym bardziej uzasadnia stosowanie leków biologicznych w ZZSK [18].

W ostatnich latach infliksymab, etanercept i adalimumab zostały zarejestrowane w leczeniu ZZSK. Stosując je u 50–60% chorych, uzyskuje się zmniejszenie aktywności choroby o 50%. W badaniach klinicznych u ok. 20–30% chorych nie stwierdzono poprawy lub była ona nieznaczna. Kolejnych 10–20% chorych zaprzestaje leczenia z powodu działań niepożądanych lub zmniejszenia skuteczności leczenia [19, 20]. W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym ATLAS (*Adalimumab Trial Evaluating Long-term Efficacy and Safety in Ankylosing Spondylitis*) w 12. i 24. tyg. 45% chorych uzyskało co najmniej 50-procentową poprawę w BASDAI, a 39% chorych uzyskało ASAS40. W tym badaniu 3 z 6 chorych z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa uzyskało poprawę ASAS20 [21]. Poprawa ta utrzymywała się u kontynuujących leczenie adalimumabem także po 52 i 104 tyg. [22]. W grupie chorych z wczesnym ZZSK, gdy zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych były widoczne jedynie w rezonansie magnetycznym, poprawę BASDAI50 i ASAS40 w 12. tyg. uzyskało 50% chorych [23]. Należy jednak podkreślić, że nawet u chorych z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa można uzyskać poprawę, choć zazwyczaj nie jest ona tak spektakularna, jak u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą [24]. Na podstawie badań z użyciem rezonansu magnetycznego u 15 chorych na ZZSK wykazano, że adalimumab w ciągu rocznej obserwacji redukuje zmiany zapalne w kręgosłupie i stawach krzyżowo-biodrowych [25].

Adalimumab okazał się skuteczny także w leczeniu ŁZS. W dużym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym ADEPT (*Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial*), prowadzonym u chorych na ŁZS, którzy nie uzyskali poprawy po NLPZ, w 24. tyg. poprawę ACR20 stwierdzono u 57% leczonych adalimumabem i 15% otrzymujących placebo, natomiast redukcję zmian skórnych o 75% (PASI75) uzyskano u 59% osób leczonych adalimumabem i 1% otrzymujących placebo [26]. W badaniu tym wykazano także, że leczenie adalimumabem w ciągu 48 tyg. hamowało postęp zmian radiologicznych u chorych z nadżerkami w stawach obwodowych. W odróżnieniu od chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w tym badaniu wykazano porównywalną skuteczność w grupie leczonych jedynie adalimumabem oraz leczonych adalimumabem z metotreksatem. Wyniki te muszą być jednak ostrożnie interpretowane, ponieważ pacjenci, którzy otrzymywali me-

totreksat, byli nim już wcześniej leczeni i albo nie uzyskali poprawy, albo była ona tylko częściowa. O skuteczności adalimumabu w redukcji zmian stawowych, skórnych, hamowaniu postępu zmian radiologicznych i poprawie jakości życia świadczyły także wyniki dalszej obserwacji tych chorych do 48. tyg. ACR20, ACR50, ACR70 uzyskało odpowiednio 56, 44 i 30%, a PASI50, PASI75, PASI90 i PASI100 odpowiednio 67, 58, 46 i 33% chorych leczonych adalimumabem [27]. W kolejnym badaniu klinicznym oceniającym chorych na ŁZS, którzy nie zareagowali na leczenie LMPCh, ACR20/50/70 w 12. tyg. leczenia uzyskano odpowiednio u 65, 43 i 27%. W ŁZS wykazano także redukcję zmian tłuszczowych w paznokciach u osób leczonych adalimumabem po 20 tyg. terapii (*Nail Psoriasis Severity Index* – NAPSI z 20,6 do 7,3) [28].

Obecnie trwają prace nad określeniem grupy, która najlepiej reaguje na leczenie antagonistami TNF- α . Rudwaleit i wsp. analizowali parametry, które pomagają przewidzieć dobrą odpowiedź na leczenie antagonistami TNF- α . Analizując dane z dwóch badań klinicznych, autorzy ci doszli do wniosku, że lepsze wyniki uzyskuje się u chorych młodszych, z krótszym przebiegiem choroby, mniejszym ograniczeniem funkcji, z podwyższonymi parametrami stanu zapalnego i z większą aktywnością choroby [29]. Także u pacjentów, u których wykazano w rezonansie magnetycznym większe zmiany zapalne w kręgosłupie, stwierdzono większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy [30]. Nie oznacza to jednak, że u chorych bez podwyższonych parametrów zapalnych oraz zmian zapalnych widocznych w rezonansie magnetycznym nie uzyska się poprawy. Obecnie poszukuje się nowych parametrów (biomarkerów), dzięki którym będzie można określić aktywność choroby, predyspozycję do jej ciężkiego przebiegu oraz ewentualne korzyści z przyszłej terapii antagonistami TNF- α i ocenę skuteczności zastosowanego leczenia. Pomiar OB i CRP mają zbyt małą swoistość i czułość. Jednym z nowych biomarkerów jest metaloproteaza 3. Wykazano jej podwyższone stężenia w zapalnie zmienionej błonie maziowej u chorych na ZZSK oraz stwierdzono korelację jej stężeń w surowicy z aktywnością choroby. Pojawiły się także pierwsze wstępne doniesienia (na razie oceniane w małej grupie chorych) o obniżeniu stężenia MMP3 w surowicy pod wpływem leczenia antagonistami TNF- α [31].

Ze względu na inną budowę oraz inny mechanizm działania poszczególnych antagonistów TNF- α , wydaje się racjonalne zamienianie ich w razie nieskuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych [32].

W przedstawionym badaniu klinicznym leczenie adalimumabem było ogólnie dobrze tolerowane. Głów-

nymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (jedno wirusem opryszczki, a u kolejnego chorego przeziębienie) oraz wzrost stężenia trójglicerydów. Braun i wsp., analizując wyniki badań klinicznych z antagonistami TNF- α , stwierdzili redukcję częstości nawrotów zapaleń błony naczyniowej oka u chorych na ZZSK (6,8/100 chorych/rok wśród leczonych antagonistami TNF- α i 15,6/100 chorych/rok w grupie otrzymującej *placebo*) [33]. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [34]. Niestety, u 1 z naszych chorych, mimo początkowej poprawy utrzymującej się do 10. tyg., wystąpiło kolejne zapalenie błony naczyniowej oka. W obserwowanej grupie w 16. tyg. leczenia u 3 chorych wystąpił wzrost stężenia trójglicerydów powyżej górnej granicy normy. We wcześniejszych badaniach innych autorów wykazywano nieznaczny wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów, który może wynikać z korekty dyslipoproteinemii związanej ze stanem zapalnym [21]. Obserwowane zwiększenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby płytek może wynikać ze zmniejszenia aktywności zapalnej w trakcie leczenia. U badanych przez autorów niniejszej pracy pacjentów nie obserwowano skórnych reakcji niepożądanych w miejscu podania leku. Co warte podkreślenia, nawet chorzy, którzy na początku sceptycznie podchodzili do samodzielnego aplikowania leku, już po pierwszych iniekcjach sami wstrzykiwali sobie adalimumab. W badaniu ATLAS łączna liczba działań niepożądanych w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 75% i była większa niż w grupie otrzymującej *placebo* (59%). Różnice były istotnie większe jedynie w przypadku reakcji w miejscu iniekcji (10/2,8%). Częstość zakażeń była większa w grupie leczonej adalimumabem, ale nie były to różnice istotne statystycznie (31/21%). W badaniu autorów, podobnie jak w badaniu ATLAS, nie stwierdzono chorób demielinizacyjnych, niewydolności krążenia i chorób nowotworowych.

Podsumowując wyniki uzyskane na podstawie licznych badań klinicznych, wykazano, że adalimumab okazał się skuteczny w leczeniu ZZSK i ŁZS, a poprawa dotyczyła zarówno zmian w stawach obwodowych, jak i w kręgosłupie oraz zmian skórnych. Obecnie trwają badania mające na celu jeszcze pełniejszą ocenę adalimumabu poprzez:

- ocenę bezpieczeństwa i skuteczności głównie długotrwałej terapii,
- znalezienie korelacji między zmianami immunologicznymi i różnymi parametrami poprawy klinicznej,
- określenie możliwości różnych terapii kombinowanych,
- ocenę rzeczywistych, całkowitych kosztów leczenia chorych na ZZSK i ŁZS,
- określenie optymalnego czasu i sposobu dawkowania.

Wnioski

Chorzy na ZZSK i ŁZS leczeni przez 16 tyg. adalimumabem wykazywali znamiennej statystycznie poprawę kliniczną oraz obniżenie laboratoryjnych wskaźników aktywności choroby. Lek ten był skuteczny zarówno w redukcji zmian zapalnych stawów, jak i zmian skórnych, poprawiał także jakość życia chorych. Adalimumab był ogólnie dobrze tolerowany, objawy niepożądane w trakcie terapii występowały rzadko i były przyczyną zaprzestania leczenia u 12% chorych.

Wszystkie uzyskane wyniki muszą być analizowane z ograniczeniem wynikającym z małej grupy chorych i krótkiego czasu obserwacji. Należałoby je potwierdzić, analizując większą grupę chorych w długim okresie.

Piśmiennictwo

1. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 649 (Suppl. II): 18.
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 14-17.
3. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-138.
4. Fournié B, Crognier L, Arnaud C, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rheum Engl Ed* 1999; 66: 446-456.
5. Wong K, Gladman DD, Husted J, et al. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1868-1872.
6. Chang DJ. A survey of drug effectiveness and treatment choices in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (suppl. 9): 372.
7. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939-1950.
8. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1422-1430.
9. Jones G, Brooks P, Crotty M. Interventions for treating psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000212.
10. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: 1544-1552.
11. Ettehad P, Greaves MW, Wallach D, et al. Elevated tumor necrosis factor- α biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146-151.
12. Wiland P, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Rekomendacje stosowania blokerów TNF-alfa u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. *Reumatologia* 2004; 42: 403-411.
13. Szechiński J, Wiland P. *Reumatologia – zmiany narządowe*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2001; 262.
14. Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346.

15. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-3236.
16. Davis J, Luo MP, Zeidler H, et al. Adalimumab reduces pain and fatigue in ankylosing spondylitis(AS) patients-results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 213.
17. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
18. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K, et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2506-2512.
19. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 856-863.
20. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 670-676.
21. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-2146.
22. van der Heijde D, Schiff M, Sieper J, et al. Adalimumab treatment maintains efficacy and safety in patients with ankylosing spondylitis – 2-year results from Atlas. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: (Suppl II) Abstract Eular 2007.
23. Haibel H, Ruidwaleit M, Heldmann F, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of preradiographic axial spondyloarthritis: results of a 12-week, randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (Suppl) Abstract ACR 2006.
24. van der Heijde D, Schiff M, Braun J, et al. Adalimumab is effective in reducing signs and symptoms in ankylosing spondylitis patients with total spinal ankylosis – results from Atlas. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: (Suppl II) Abstract Eular 2007.
25. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 678-681.
26. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279-3289.
27. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 476-488.
28. Bosch F, Reece R, Behrens F, et al. Clinically important nail psoriasis improvements are achieved with adalimumab: results from large open-label prospective study (STEREO). *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II) Abstract EULAR 2007.
29. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 665-670.
30. Kavanaugh A, Tutuncu Z, Catalan-Sanchez T. Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 347-353.
31. Zhu J, Tak Yan Yu D. Matrix metalloproteinase expression in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 364-368.
32. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 812-816.
33. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2447-2451.
34. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1631-1634.