



Les anticorps monoclonaux dans le traitement des maladies rhumatismales auto-immunes

Adrian Ciurea

Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich

Quintessence

- Les progrès réalisés récemment dans la compréhension de la pathogenèse des maladies rhumatismales ont permis le développement de traitements biologiques spécifiques – en particulier des anticorps monoclonaux – qui inhibent certaines cytokines ou cellules immunitaires.
- Les anticorps monoclonaux contre le TNF- α sont capables de supprimer de manière très efficace l'activité de maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, ainsi que de freiner les processus érosifs et destructeurs associés aux arthrites périphériques.
- Le rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 et causant une déplétion des cellules B, est aujourd'hui une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne répondant pas suffisamment bien aux inhibiteurs du TNF.



Summary

Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune rheumatic diseases

- *Recent advances in our understanding of the pathogenesis of rheumatic diseases have led to the development of specific biologic therapies – especially the monoclonal antibodies – targeting cytokines and cell-surface molecules.*
- *The use of anti-TNF monoclonal antibodies has resulted in significant clinical and radiological benefit to patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis.*
- *Rituximab, as a B-cell depleting anti-CD20 monoclonal antibody, has emerged as a new therapeutic option in patients with an inadequate response to TNF inhibitors.*

Introduction

Notre système immunitaire a la remarquable capacité de nous protéger contre différents agents pathogènes, tout en ne réagissant que de manière extrêmement limitée avec les structures propres à notre organisme [1]. La rupture de l'équilibre entre la réponse immune et l'auto-réactivité conduit à des maladies auto-immunes résultant de la réaction entre cellules T et/ou anticorps avec des auto-antigènes. L'évolution de ces maladies est déterminée par le type de réaction auto-immune, la réaction inflammatoire chronique qui s'ensuit et la destruction spécifique d'organes cibles, alors que les mécanismes pathogéniques sous-jacents

exacts sont souvent mal connus. L'immunopathologie semble orchestrée, comme l'immunité, par toute une série de cellules: des cellules T sont activées par des cellules dendritiques et stimulent à leur tour des lymphocytes B et des macrophages via des cytokines et des contacts directs entre cellules. L'attention des chercheurs se porte depuis quelque temps sur les cellules B, qui ne sont plus seulement vues comme des productrices d'anticorps, mais auxquelles on attribue aujourd'hui également d'autres rôles, notamment celui de cellules présentatrices d'antigènes et régulatrices de l'architecture lymphoïde (fig. 1 ). Elles produisent de plus toute une variété de cytokines. Toute étape du processus pro-inflammatoire ne peut servir de point d'attaque pour une intervention immunothérapeutique (tab. 1 ). Certaines cytokines et

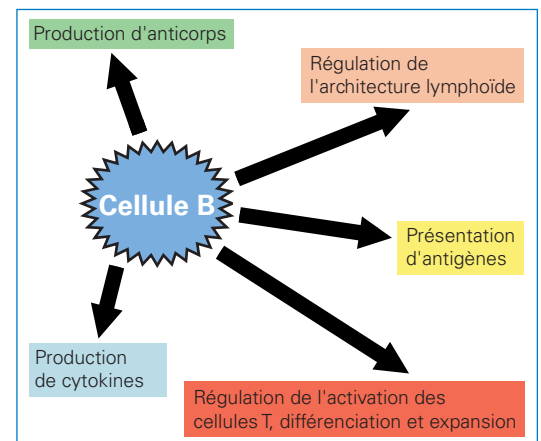



Figure 1

Les fonctions des cellules B.

Tableau 1. Paramètres déterminant le choix d'une cytokine comme agent thérapeutique.

| Caractéristiques des cytokines |
|--|
| Redondance fonctionnelle |
| Pléiotropie fonctionnelle |
| Expression dans certains tissus spécifiques |
| Caractéristiques de l'hôte |
| Hétérogénéité de la maladie |
| Génotypes, polymorphismes |
| Phénotypes spécifiques (par ex. profil des auto-anticorps) |

molécules situées à la surface des cellules jouent cependant un rôle clé dans ces processus [2], si bien que leur inhibition ou leur activation par différentes substances biologiques spécifiquement développées à cet effet (qu'il s'agisse d'anticorps monoclonaux, de récepteurs solubles ou d'autres) peut produire des effets thérapeutiques remarquables [3].

Cet article va aborder plus en détails les anticorps monoclonaux qui sont d'ores et déjà utilisés ou qui vont être introduits tout prochainement dans la pratique quotidienne en rhumatologie clinique (tab. 2 )

Les anticorps monoclonaux en tant qu'inhibiteurs des cytokines

Anticorps anti-TNF- α


Le TNF- α est un élément essentiel de la cascade des cytokines pro-inflammatoires propre à de nombreuses maladies rhumatismales. Il est produit principalement par des monocytes et des macrophages activés et il exerce ses effets après liaison à deux récepteurs différents. Le TNF- α active les macrophages, les fibroblastes synoviaux, les chondrocytes et les ostéoclastes, il stimule la prolifération cellulaire et l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et induit toute une série d'autres cytokines inflammatoires. Des taux élevés de TNF- α dans la synoviale ont été retrouvés dans de nombreuses formes d'arthrites. Deux anticorps anti-TNF- α sont admis à l'heure actuelle en Suisse (infliximab et adalimu-

mab). Le troisième inhibiteur du TNF (étanercept) est une protéine de fusion du récepteur du TNF, mais il ne rentre pas dans le cadre de la présente discussion. L'infliximab (Remicade[®]) est un anticorps anti-TNF- α chimérique (murin-humain) de type IgG1, administré sous forme de perfusion intraveineuse de 3 à 5 mg/kg à intervalles de quatre à huit semaines. L'adalimumab (Humira[®]) est un anticorps monoclonal anti-TNF- α recombinant humanisé, administré par injections sous-cutanées à intervalles de deux semaines. Pour la distinction entre les anticorps chimériques, humanisés et entièrement humains ainsi que pour les conséquences que cela a pour l'immunogénicité des produits, le lecteur voudra bien se référer à l'article que A. Ochsenbein a écrit en guise d'introduction à la présente série (FMS n° 8/2008). En Suisse, ces deux médicaments sont actuellement admis et remboursés par les caisses, avec certaines limitations, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew). L'infliximab a de plus une indication dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sévère, l'adalimumab dans le traitement de l'arthrite psoriasique. Les indications sont constamment adaptées en fonction des derniers résultats des études cliniques. Poser l'indication à ce type de traitement exige une solide expérience dans l'utilisation des produits et, compte tenu de ses coûts élevés, une telle thérapie ne devrait être entreprise qu'après entente avec un spécialiste (suivant l'intervalle posologique et le poids du patient, il faut compter avec des coûts de traitement se montant à 15 000 à 35 000 francs par an, si ce n'est même davantage dans certains cas).

Tableau 2. Anticorps monoclonaux thérapeutiques dans les maladies rhumatismales.

| Nom | Type | Molécule cible | Application | Dosage | Etudes | Enregistrement 8/07 |
|---|--|---|--|---|---|--|
| Infliximab (Remicade [®]) | chimère | TNF | Perfusion i.v. en 1-2 h Semaines 0, 2, 6 | 3 mg/kg dans la PR; 5 mg/kg en cas de SA, 0, 2, 6, puis toutes les 8 semaines (augmentation des doses ou réduction de l'intervalle possible en cas de besoin) | PR, APs, SS, PJI Myosites inflam. | PR, SA M. Crohn Colite ulcéreuse |
| Adalimumab (Humira [®]) | humanisé | TNF | Injection sous-cutanée | 40 mg toutes les 2 semaines | idem | PR, SA, APs |
| Golimumab | humain TNF | | Injection sous-cutanée | en suspens | PR | |
| Certolizumab pégol (Cimzia [®]) | humanisé Fragment Fab' | TNF | Injection sous-cutanée | 400 mg Semaines 0, 2, 4, puis toutes les 4 semaines | PR | |
| ACZ 885 | humain | IL-1 β | Perfusion i.v. | 600 mg Semaines 0 et 2, puis toutes les 6 semaines | PR | |
| Tocilizumab (Actemra [®]) | humanisé | IL-6R | Perfusion i.v. | 8 mg/kg par mois | PR | |
| Belimumab | humain | BlyS | Perfusion i.v. | en suspens | PR, LED | |
| Rituximab (Mabthera [®]) | chimère | CD20 | Perfusion i.v. | 1 g à intervalles de 2 semaines Répétition en cas de réactivation (en général après 6-12 mois) | PR, LED, Sjögren M.Wegener Dermatomyosite | PR, LNH |
| Ocrélizumab | humanisé | CD20 | Perfusion i.v. | Semaines 0 et 2 Répétition tous les 6 mois | PR | |
| Epratuzumab | humanisé | CD22 | Perfusion i.v. | 360 mg/m ² toutes les 2 semaines (4x) | LED, syndrome de Sjögren | |
| Abréviations: | SA: spondylarthrite ankylosante APs: arthrite psoriasique | PJ: polyarthrite juvénile idiopathique PR: polyarthrite rhumatoïde | LNH: lymphome non hodgkinien LED: lupus érythémateux disséminé (systémique) | | | |

L'efficacité clinique des anticorps anti-TNF- α dans la polyarthrite rhumatoïde a été confirmée par de nombreux essais de phase III [4]. Les deux médicaments sont admis dans cette indication en cas d'efficacité insuffisante des traitements préalables antirhumatismaux modificateurs de la maladie (traitements de base conventionnels). Tant l'infliximab que l'adalimumab sont utilisés principalement en combinaison avec le méthotrexate, car le méthotrexate et les inhibiteurs du TNF sont nettement moins efficaces en monothérapie que les thérapies combinées. L'effet synergique de ces substances s'exprime non seulement dans une efficacité clinique supérieure, mais aussi dans un ralentissement de la progression des signes radiologiques de la maladie.

Les inhibiteurs du TNF sont également admis dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active résistant au traitement [5]. Comme le squelette axial touché par l'inflammation (spondylite, arthrite des facettes articulaires, arthrite des articulations sacro-iliaques) ne répond guère au traitement antirhumatismal de base classique, par exemple la sulfasalazine, le méthotrexate ou le léflunomide, seuls les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et occasionnellement les corticostéroïdes étaient considérés jusqu'ici comme des options thérapeutiques. Significativement davantage de patients ont bénéficié, sous anti-TNF- α versus placebo, d'une diminution des symptômes (douleurs, raideur matinale) et des signes cliniques (mobilité de la colonne vertébrale, arthrites périphériques, enthésites). Des examens par IRM ont par ailleurs démontré une nette réduction de la réaction inflammatoire (œdème osseux) au niveau du rachis et des articulations sacro-iliaques (fig. 2 ). On n'a en revanche pas obtenu jusqu'ici un arrêt complet de la progression radiologique des lésions (syndesmophytes, ankyloses). Le processus inflammatoire et la néoformation osseuse typique des spondylarthropathies semblent par conséquent relever de pathogénèses au moins partiellement différentes.

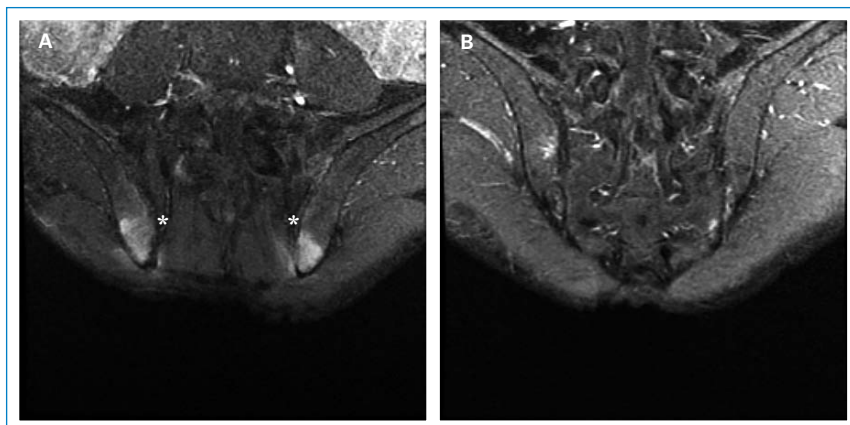


Figure 2
Nette diminution de l'arthrite sacro-iliaque chez un patient de 45 ans souffrant de spondylarthrite ankylosante sous blocage du TNF. IRM des deux articulations sacro-iliaques (*) avant (A) et 4 mois après (B) la mise en route d'un traitement d'infliximab (images T1 après injection de gadolinium, suppression des graisses).

L'efficacité des anticorps anti-TNF- α a d'autre part été démontrée dans l'arthrite psoriasique par des études randomisées et contrôlées [6]. Ces médicaments sont utilisés chez les patients souffrant d'une maladie active n'ayant pas suffisamment répondu aux traitements de base conventionnels. On peut espérer une amélioration significative de la réponse par rapport au placebo, tant au niveau de l'activité polyarticulaire que des atteintes du squelette axial et de la peau. Un arrêt de la progression radiologique des lésions a aussi été documenté. Le design des études rend toutefois difficile l'évaluation de l'efficacité des inhibiteurs du TNF en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate, si bien que celle-ci n'a pas encore pu être formellement établie, malgré la synergie thérapeutique des inhibiteurs du TNF et du méthotrexate supposée, par analogie avec le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Les études de séries de cas suggèrent aussi que les anticorps anti-TNF- α pourraient être efficaces dans le traitement de certaines formes résistantes au traitement d'uvéïtes, de la maladie de Behçet, de la sarcoïdose, de l'artérite de Takayasu, de la maladie de Wegener, du syndrome de Cogan, de la maladie de Still, du lupus érythémateux systémique ou de la dermatomyosite. Par contre, des essais randomisés n'ont mis en évidence aucun argument en faveur de ces médicaments dans le traitement du syndrome de Sjögren et de l'artérite temporale.

La tolérance aux anticorps anti-TNF- α est souvent excellente, mais il convient de tenir compte du danger de réactivation d'une tuberculose (screening avant le début du traitement!) et du risque infectieux légèrement augmenté. Des infections sévères au cours atypique sont notamment possibles. Pour le profil détaillé des effets indésirables, on voudra bien se référer aux guidelines de consensus, constamment réactualisées pour l'utilisation des médicaments biologiques dans les maladies rhumatismales [7]. L'association thérapeutique des anticorps anti-TNF- α avec d'autres biologiques n'est pas recommandée en raison d'une augmentation importante du risque d'infections graves.

Aucune étude randomisée et contrôlée n'a été réalisée à ce jour pour comparer ces deux anticorps anti-TNF- α . Le choix du médicament dépend d'autres critères, en particulier des préférences du patient (injections sous-cutanées vs perfusions). En l'absence de réponse à l'un des deux anticorps anti-TNF- α , et surtout s'il s'agit d'une perte d'efficacité secondaire, on peut essayer l'autre. On recourt alors souvent, lorsque cela n'est pas le cas dès le départ, au troisième inhibiteur du TNF (la protéine de fusion étanercept).

Plus de dix autres anticorps anti-TNF- α se trouvent actuellement en phase d'expérimentation préclinique ou sont testés dans le cadre d'essais cliniques (principalement dans la polyarthrite rhumatoïde), et deux d'entre eux ont atteint le stade

des études de phase III: le golimumab possède une affinité nettement supérieure pour le TNF- α en comparaison avec les inhibiteurs du TNF existants. Le certolizumab pégol est un fragment Fab' pégylé humanisé avec une forte affinité pour le TNF- α . La question de savoir dans quelle mesure l'absence de la région Fc dans ce produit est associée à une meilleure tolérance grâce à une toxicité cellulaire moindre devra encore faire l'objet d'autres études dans le futur. Comme pour les anticorps monoclonaux ci-dessous, dirigés contre d'autres cytokines, la place de ces substances dans les stratégies thérapeutiques des maladies auto-immunes est encore peu claire.

Anticorps anti-IL-1

Les représentants de la famille IL-1 sont, à l'instar du TNF- α , de puissantes cytokines pro-inflammatoires, capables de déclencher des cascades de signaux. L'action de la forme recombinante des antagonistes du récepteur de l'IL-1 (Anakinra, Kineret) s'est avérée limitée dans la polyarthrite rhumatoïde, et on teste actuellement dans le cadre d'essais de phase III, un anticorps monoclonal humain contre l'IL-1 β qui semble prometteur (ACZ 885).

Anticorps anti-IL-6

L'IL-6 est une cytokine pluripotente, activatrice des cellules T, des cellules B, des macrophages et des ostéoclastes, en présence du récepteur soluble de l'IL-6 (IL-6R). Une augmentation de la production d'IL-6 chez les patients atteints de PR entraîne l'activation des cellules T et B ainsi que celle des ostéoclastes avec un recrutement supplémentaire de cellules immunocompétentes dans la membrane synoviale enflammée. Le tocilizumab (Actemra[®]) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-6R, qui inhibe la liaison de l'IL-6 sur l'IL-6R. Des essais de phase II japonais et européens chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde ont trouvé une amélioration clinique significative sous tocilizumab versus placebo, de même que sous un traitement combiné tocilizumab/méthotrexate versus méthotrexate seul. On a de plus observé une inhibition de la progression radiologique des lésions.

Anticorps anti-BLyS

Le BLyS (B-lymphocyte stimulator; également appelé BAFF) est principalement produit par des macrophages activés et d'autres cellules de la lignée myéloïde. Il favorise la maturation, la fonction et la survie des cellules B en prévenant leur apoptose. Le belimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain contre le BLyS. Les résultats dont nous disposons actuellement à partir d'essais chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde ou un lupus érythémateux systémique mettent en évidence une action déplétive modérée sur les cellules B et une réduction des titres d'anticorps. Il est pour l'instant encore dif-

ficile de dire si cette substance deviendra véritablement une option thérapeutique efficace dans le traitement de ces affections.

Les cellules B en tant que cibles d'anticorps monoclonaux

Anticorps anti-CD20

Il était logique, dans les maladies auto-immunes caractérisées par la production d'auto-anticorps, de tester les effets des anticorps monoclonaux déplétant les cellules B [8], d'autant plus qu'un tel produit (rituximab) avait déjà été développé et expérimenté avec succès dans les lymphomes non hodgkiniens (cf. également l'article de cette série consacré à l'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer, FMS n° 9/2008). Le rituximab (Mabthera[®]) est un anticorps monoclonal chimérique (murin-humain) contre la molécule de surface spécifique CD20 des cellules B. Le CD20 est exprimé par de nombreuses sous-populations de cellules B, pendant la maturation jusqu'à la différenciation plasmocytaire. Le rituximab exerce une action déplétive sur ces cellules B par induction de l'apoptose. L'ocrelizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-CD20 de deuxième génération, est d'ores et déjà testé dans le cadre d'essais de phase III dans la polyarthrite rhumatoïde.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le rituximab est administré sous la forme de deux perfusions d'1 g de substance à intervalle de deux semaines [9]. Ce médicament est enregistré depuis juin 2006 dans cette indication chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu à un ou plusieurs inhibiteurs du TNF. Pour diminuer l'incidence des réactions aux perfusions (qui surviendraient sans cela chez environ un tiers des patients), on administre habituellement des corticostéroïdes intraveineux en prémédication. Dans les essais cliniques, l'association rituximab plus méthotrexate a entraîné une réduction significative de l'activité inflammatoire après 8 à 16 semaines chez les patients n'ayant précédemment pas répondu suffisamment au méthotrexate en monothérapie. On peut s'attendre à une amélioration de 20% des symptômes de la maladie selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) chez un peu plus de la moitié des patients, et de 50% chez un tiers des patients traités. Chez les patients dont les tests pour les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-CCP sont négatifs, la réponse thérapeutique est nettement moins bonne. Le rituximab prévient également la progression des signes radiologiques. En cas de réactivation de la maladie (après environ 6 à 12 mois), un autre cycle de traitement peut être appliqué. La question essentielle concernant les conséquences d'une déplétion prolongée des cellules B CD20⁺ (diminution des taux sériques d'immunoglobulines? augmentation du risque infectieux?) reste pour l'instant sans réponse.

Des séries de cas en protocole ouvert et des études d'augmentation de la posologie suggèrent que la déplétion en cellules B par le rituximab pourrait être efficace dans le traitement des collagénoses (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, dermatomyosite) et des vasculites associées à l'ANCA [8]. Des études randomisées à grande échelle ont d'ores et déjà été lancées.

Anticorps anti-CD22

L'épratuzumab, un anticorps monoclonal humanisé contre l'antigène CD22 des cellules B, induit une déplétion modérée des cellules B, mais inhibe efficacement l'activation de ces dernières. Les résultats obtenus à ce jour dans le traitement du lupus érythémateux systémique et le syndrome de Sjögren sont encourageants, et des essais de phase III sont actuellement en cours.

Les cellules T en tant que cibles d'anticorps monoclonaux

Anticorps anti-CD4

Les cellules T CD4⁺ sont impliquées à plusieurs niveaux dans la pathogenèse des maladies auto-immunes, si bien qu'elles sont a priori considérées comme des points d'attaques optimaux pour les anticorps monoclonaux déplétifs. Des études cliniques effectuées précédemment avec des anticorps anti-CD4 chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde n'ont pas permis de démontrer une efficacité significative de ces produits dont l'administration s'accompagnait parfois même d'effets indésirables graves (réactions aux perfusions, déplétion sévère des cellules T). C'est la raison pour laquelle ces anticorps n'ont pas trouvé jusqu'ici place dans notre arsenal thérapeutique.

Anticorps anti-CD28

C'est un fait que les effets biologiques, les déplétions cellulaires et les effets indésirables *in vivo* ne peuvent pas toujours être prévus, comme avec

les anticorps anti-CD4, en se fondant sur les essais *in vitro* ou *ex vivo*, ou sur l'expérimentation animale. Cet aspect est bien démontré par les conséquences tragiques de l'administration à six volontaires, le 13 mars 2006, d'anticorps monoclonaux contre le CD28, une molécule co-stimulatrice des cellules T [10]. L'anticorps monoclonal humanisé TGN1412, supposé activateur «super-agoniste», a conduit chez tous les sujets à un choc cardiovasculaire avec défaillance multi-organique suite à une réaction gravissime à cytokines inflammatoires («cytokine storm»).

Perspectives

L'utilisation des biologiques, parmi lesquels figurent de nombreux anticorps monoclonaux, a révolutionné le traitement des maladies auto-immunes en rhumatologie. De futures études devront servir à optimiser le traitement (posologies plus précises, fenêtres thérapeutiques, traitements concomitants, tolérance à long terme et relation coût-efficacité). Compte tenu de la nature hétérogène des maladies rhumatismales en termes de pathogenèse et de tableau clinique, il convient de mieux définir quelles sous-populations de patients sont susceptibles de profiter le plus de quel médicament. Les produits actuellement disponibles sur le marché sont sans cesse complétés ou remplacés par de nouvelles générations d'anticorps monoclonaux. D'autres éléments pro-inflammatoires de type cytokines (IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IL-32), chimiokines, récepteurs toll-like et autres molécules co-stimulatrices des cellules dendritiques ou des cellules B ou T sont considérés comme des cibles potentielles supplémentaires pour des thérapies spécifiques.

Remerciements

Je tiens ici à exprimer mes remerciements au Dr Andreas Krebs de Kloten pour sa lecture critique du manuscrit.

Références

- 1 Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature*. 2005;435:590-7.
- 2 McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Imm*. 2007;7:429-42.
- 3 Feldmann M, Steinman L. Design of effective immunotherapy for human autoimmunity. *Nature*. 2005;435:612-9.
- 4 Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006;355:704-12.
- 5 Henderson C, Davis JC. Drug insight: anti-tumor-necrosis-factor therapy for ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheum*. 2006;2:211-8.
- 6 Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl.2):78-82.
- 7 Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl.III):iii2-iii15.
- 8 Edwards JCW, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunology* 2006;6:394-403.
- 9 Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572-81.
- 10 Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355:1018-28.

Correspondance:
Dr Adrian Ciurea
Oberarzt
Rheumaklinik und Institut
für Physikalische Medizin
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
adrian.ciurea@usz.ch