

O reumatologista revisita os:

Agentes biológicos – principais indicações em Reumatologia

Ainda que o conhecimento médico evolua constante e progressivamente, o agente causal ou o mecanismo desencadeante das doenças inflamatórias crônicas permanece desconhecido. Portanto, a terapêutica de doenças como a artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA) e artropatia psoriásica (Aps) está focada no alívio de sinais e sintomas relacionados à doença e no bloqueio de etapas do processo inflamatório, atualmente reconhecidas como cruciais na manutenção e amplificação da resposta inflamatória.

Nas últimas décadas diversas citocinas pró-inflamatórias foram identificadas e consideradas importantes na patogênese das desordens inflamatórias, entre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF). Importantes sinais já indicavam, no final da década de 80, que o TNF poderia ser um interessante alvo terapêutico, visto que se tratava de citocina produzida precocemente por macrófagos durante a resposta inflamatória e induzia a produção de outras citocinas, incluindo a interleucina (IL) 1, sabidamente pró-inflamatória⁽¹⁾. No final dos anos 90, o desenvolvimento e início da terapêutica com os antagonistas do TNF, como infliximabe, etanercepte e adalimumabe, demonstrou que era possível bloquear a cascata inflamatória desencadeada pelo TNF, reduzindo, portanto, a produção de outras citocinas inflamatórias como IL-1 e IL-6, quimoquinas e metaloproteinases. Na AR este bloqueio promove redução da migração de células inflamatórias para a membrana sinovial, diminuição da neovascularização sinovial e das lesões na cartilagem articular⁽²⁾. Existem atualmente no mercado brasileiro três antagonistas do TNF: infliximabe, etanercepte e adalimumabe.

O **infliximabe** é um anticorpo (Ac) monoclonal IgG quimérico, constituído por 75% de proteína humana e 25% de proteína de camundongo, que é a porção que contém o sítio de ligação para o TNF. Existe alta afinidade e especificidade entre o Ac e o TNF solúvel e aquele ligado à membrana, inibindo suas ações biológicas. O infliximabe contribui com a morte de células que expressam TNF em sua superfície por um mecanismo citotóxico Ac e complemento dependente⁽³⁾. Diversos estudos têm

Sônia Maria A. Loduca Lima

Médica assistente do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP.

Rina Dalva P. Neubarth Giorgi

Médica chefe do Setor de Diagnóstico e de Terapêutica do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP.

demonstrado a eficácia do infliximabe em combinação com o metotrexato (MTX) na AR⁽⁴⁻⁶⁾, podendo também ser associado com leflunomida ou azatioprina quando houver contra-indicação ao uso do MTX⁽⁷⁾. O infliximabe também tem sido administrado em combinação com o MTX ou em monoterapia no tratamento da EA e Aps^(8,9).

O **etanercepte** é um análogo do receptor do TNF, que consiste em dois receptores solúveis de TNF combinados à porção Fc da IgG humana, de modo que ao se ligar ao TNF impede sua interação com as células. Na AR e EA o etanercepte pode ser utilizado como monoterapia ou associado ao MTX⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

O **adalimumabe** é um Ac monoclonal IgG totalmente humanizado, que se liga especificamente ao TNF solúvel e ao ligado a membrana, inibindo suas ações biológicas. Assim como os demais anti-TNF, o adalimumabe também é utilizado como monoterapia ou associado ao MTX na AR^(15,16), EA⁽¹⁷⁾ e Aps⁽¹⁸⁾.

A inibição do TNF diminui a resistência às infecções causadas por patógenos intracelulares, como o bacilo da tuberculose (TB). O risco é aumentado em usuários de MTX e glicocorticóides (GC). Em pacientes com indicação para uso de anti-TNF se deve proceder à triagem para TB ativa ou latente, investigando história clínica (tratamento anterior; quimioprofilaxia prévia, contato intradomiciliar ou institucional com portadores de TB) e presença de sintomas: tosse seca ou produtiva por três semanas, febre vespertina, sudorese noturna, perda ponderal, inapetência e astenia. Deve ser sempre solicitado RX de tórax e teste tuberculínico (PPD), cujo resultado é registrado pelo tamanho da endureção em milímetros. É

considerado positivo o PPD \geq a 5 mm. Este valor é recomendado pelo Ministério da Saúde para pacientes considerados de alto risco, como infectados por HIV e imunossuprimidos⁽¹⁹⁾. A quimioprofilaxia é indicada para pacientes assintomáticos, mas com PPD \geq 5 mm independente do RX de tórax, e para aqueles com PPD < 5 mm, porém com passado de TB, quimioprofilaxia prévia ou RX compatível com sinais de seqüela. A droga de escolha para a quimioprofilaxia é a isoniazida (10 mg/kg/d, máximo 300 mg/d) por seis meses⁽¹⁹⁾. Infecções como listeriose, coccidiomicose ou histoplasmoose também podem ocorrer, mas sua incidência parece ser baixa⁽²⁰⁾.

Em estudo populacional com três coortes de pacientes com AR não foi observado aumento na incidência de tumores sólidos em pacientes tratados com anti-TNF, comparado com a população geral⁽²¹⁾. O mesmo autor recentemente concluiu que o risco de neoplasia em pacientes tratados com anti-TNF não é alta quando comparada a pacientes que não usam esta terapia biológica⁽²²⁾. Tem sido observado nos ensaios clínicos, que infecções respiratórias leves são comuns tanto em pacientes em uso de terapia anti-TNF como no grupo placebo⁽²³⁾.

Baseado na avaliação de nove estudos com anti-TNF na AR, concluiu-se que existe aumento no risco de infecções graves em pacientes sob esta terapia. De um total de 3.493 pacientes em uso destes agentes, 126 desenvolveram infecções graves, enquanto o evento ocorreu em 26 pacientes de um total de 1.512 recebendo placebo (risco-relativo de 2.01)⁽²⁴⁾. Na Tabela 1 são encontradas recomendações para que seja minimizado o risco de infecções graves em pacientes sob terapia com anti-TNF.

Tabela 1 - Recomendações para minimizar o risco de infecções graves em pacientes sob terapia anti-TNF

- Antes de iniciar a terapia, avaliar possibilidade de infecção ativa ou latente pela tuberculose
- Evitar uso em pacientes com infecção ativa
- Descontinuar o uso se infecção grave
- Usar com cautela em pacientes com infecção crônica, história de infecção recorrente ou com fatores de risco para infecção – diabetes, úlcera crônica de membros inferiores, artrite séptica

Modificado de ACR, Arthritis Rheum. 2002 e Fleischmann R. Arthritis Res Ther. 2004;6 (Suppl 2):12-8.

O uso dos três antagonistas do TNF se tem mostrado bem tolerado, sendo que os eventos adversos mais comuns são aqueles relacionados à administração do fármaco. Reações infusionais (ocorrem uma a duas horas após a infusão e incluem febre, calafrios, dor torácica, oscilação da pressão arterial, dispnéia, prurido e/ou urticária) ocorreram em 22% dos pacientes em uso de infliximabe vs. 9% no grupo placebo. Reações no local da aplicação (eritema, prurido, dor e sangramento) ocorreram em 34% a 37% dos pacientes em uso de etanercepte vs. 7% a 10% no grupo placebo e em 19,5% daqueles em uso de adalimumabe vs. 11,6% no grupo placebo⁽²³⁾. Estas reações geralmente são de intensidade leve/moderadas e fácil tratamento, embora possam ser graves e fatais. Para reduzir tais efeitos se recomenda a administração de anti-histamínicos, paracetamol e GC.

Não se faz necessária a monitorização de rotina através de exames hematológicos nos pacientes em uso de anti-TNF, porém vale lembrar que, quando seu uso for associado ao uso de um DMARD, a avaliação se torna obrigatória.

Os três anti-TNF podem induzir a produção de FAN e anti-DNA, que raramente são associados à síndrome lúpus-símile ou quadros de LES. A presença de auto-anticorpos parece não afetar a eficácia da terapêutica⁽²³⁾. Também são descritos diferentes processos auto-imunes desencadeados pelo uso dos anti-TNF, como vasculites cutâneas, doenças desmielinizantes e doença pulmonar intersticial^(23,25).

Sugere-se a troca entre agentes anti-TNF nas seguintes condições: a) ausência de resposta ao tratamento inicial; b) perda da resposta obtida no decorrer do tempo; c) presença de eventos adversos^(26,27). Em termos de eficácia não existem dados que permitam afirmar a superioridade de qualquer um dos agentes anti-TNF no tratamento da AR⁽²⁸⁾.

Os anti-TNF estão contra-indicados durante a gestação, amamentação, em pacientes com ICC classe III e IV, com infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções, infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla e em pacientes com doença maligna atual ou passada⁽⁴⁾. Na Tabela 2 estão algumas características de cada anti-TNF encontrado no mercado brasileiro.

Segundo a atualização do Consenso Brasileiro sobre o diagnóstico e tratamento da AR⁽²⁹⁾, se não houver resposta clínica com as doses máximas toleradas de MTX, ou com combinação de DMARDs, ou na presença de efeitos adversos, o uso de um dos bloqueadores de TNF está indicado.

Tabela 2 - Características dos anti-TNF

	Infliximabe	Adalimumabe	Etanercepte
Nome comercial e laboratório responsável	Remicade® Mantecorp	Humira® Abbot	Enbrel® Wyeth
Apresentação	Frascos de 100 mg	Ampolas de 40 mg	Ampolas de 25 e 50 mg
Via de administração	Endovenosa	Subcutânea	Subcutânea
Meia-vida	9 dias	2 semanas	4 dias
Dose na artrite reumatóide	3 mg/kg de peso	40 mg a cada 2 semanas	25 mg 2 vezes/semana ou 50 mg 1 vez/semana
Dose nas espondiloartropatias	3 a 5 mg/kg de peso	40 mg a cada 2 semanas	25 mg 2 vezes/semana ou 50 mg 1 vez/semana
Esquema terapêutico	Semana 0, 2, 6 e, então, a cada 8 semanas	40 mg a cada 2 semanas	25 mg 2 vezes/semana ou 50 mg 1 vez/semana

Nas espondiloartropatias podemos tomar como guia para o uso dos bloqueadores de TNF as recomendações do grupo ASAS⁽³⁰⁾ e da Sociedade Portuguesa de Reumatologia⁽³¹⁾, que orienta a utilização destes agentes em pacientes com doença ativa por mais de quatro semanas com resposta inadequada ao uso de AINH (uso de pelo menos 2 AINH na dose máxima recomendada/ tolerada por três meses), com BASDAI \geq 4. Os doentes com envolvimento periférico ou entesite já devem ter sido submetidos a tratamento local com GC (duas vezes) ou com sulfasalazina.

Outra classe de imunobiológicos é o **abatacepte** (Orência®), aprovado no Brasil em junho de 2007 para tratamento da AR não responsiva a DMARDs ou a terapêutica anti-TNF⁽²⁹⁾.

Trata-se de uma proteína de fusão solúvel que compreende parte do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a porção Fc de uma IgG1 humana, formando o produto biológico CTLA4-Ig. O racional para seu uso é interferência na ativação das células T (cels T).

A ativação das cels T pela célula apresentadora do antígeno (CAA) requer dois sinais: 1º sinal - ligação do peptídeo receptor da cel T e o complexo MHC de Classe II; 2º sinal - ligação na superfície celular de moléculas coestimulatórias. Um dos sinais de co-estimulação é a ligação CD28-CD80/CD86, que é regulada pelo CTLA-4. O Abatacepte compete com o CD28, inibindo a ligação CD28-CD80/CD86⁽³²⁾.

O abatacepte pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com DMARDs, porém está contraindicada sua associação com outros agentes biológi-

cos^(33,34). Os resultados dos principais estudos clínicos estão apresentados na Tabela 3.

A infusão do fármaco deve ser realizada em um período de 30 minutos. Após a dose inicial, a infusão deve ser repetida em duas e quatro semanas e, posteriormente, a cada quatro semanas. As doses variam de acordo com o peso corpóreo: <60 kg: 500 mg; entre 60 e e100 kg: dose de 750 mg; e > 100 kg: 1.000 mg.

No estudo ATTAIN⁽³⁴⁾ reações infusionais ocorreram em 5% dos pacientes em uso de abatacepte, sendo as mais freqüentes tontura e cefaléia. Quanto às infecções, as mais comuns foram: nasofaringites, sinusites e infecções trato respiratório superior, sendo relatadas em 37,2% dos pacientes em uso de abatacepte vs. 32,6% no grupo placebo. Infecções graves ocorreram em 2,3% nos dois grupos. Apesar de não terem sido relatadas infecções oportunistas, é recomendada triagem para TB. O abatacepte não aumenta o risco do desenvolvimento de FAN. Vacinas com vírus vivo estão contra-indicadas durante o tratamento, devendo ser realizada vacinação se necessária, antes do início do tratamento.

Linfomas e câncer de pulmão foram descritos em < 1% dos pacientes. Pacientes com DPOC tiveram uma maior incidência de complicações pulmonares.

O **rituximabe** (Mabthera®) é um Ac monoclonal que age diretamente contra o antígeno CD20 nos linfócitos B. No Brasil foi inicialmente aprovado para o tratamento de linfomas não Hodgkin de células B CD20 positiva. Em 2006 teve aprovação concedida para o tratamento da AR em combinação com MTX, para pacientes não responsivos à terapêutica com agentes anti-TNF. Na Tabela

Tabela 3 - Resultados dos principais estudos clínicos de eficácia do abatacepte^(33,34), medidas pelos critérios de avaliação de resposta ACR20, 50, 70

Estudo	ACR20		ACR50		ACR70	
	MTX + placebo	MTX + abatacepte	MTX + placebo	MTX + abatacepte	MTX + placebo	MTX + abatacepte
Final 12 meses						
AIM 652 pacientes não responsivos a MTX razão: 1 placebo x 2 abatacepte⁽³³⁾	39,7%	73,1%	18,2%	48,3%	6,1%	28,8%
Final 6 meses						
ATTAIN 391 pacientes não responsivos a anti-TNF razão: 1 placebo x 2 abatacepte⁽³⁴⁾	19,5%	50,4%	3,8%	20,3%	1,5%	10,2%

Tabela 4 - Estudos clínicos de eficácia do rituximabe em AR^(34,35)

Estudo/resposta	ACR20		ACR50		ACR70	
	MTX + placebo	MTX + rituximabe	MTX + placebo	MTX + rituximabe	MTX + placebo	MTX + rituximabe
6 meses						
REFLEX⁽³⁵⁾ - AR sem resposta:						
1 agente anti-TNF	21%	58%	7%	30%	1%	14%
2 agentes anti-TNF	14%	42%	3%	22%	3%	10%
6 meses						
DANCER⁽³⁶⁾ AR ativa. Dose de 1.000 mg	28%	54%	13%	34%	5%	20%

4 podemos ver os principais resultados de estudos clínicos de eficácia^(35,36).

Ao ligar-se à CD20, o rituximabe age seletivamente nas células B, atuando em um de três mecanismos: início da lise (mediada por complemento) das células B, citotoxicidade mediada por macrófagos e células “natural killer” e indução da apoptose⁽³⁷⁾.

Hoje é conhecido que as células B são importantes na gênese e manutenção da AR, seja na apresentação de antígenos, na ativação das células T e na produção de fator reumatóide. Assim, é racional a utilização de rituximabe na AR.

A dose recomendada é de 1.000 mg, nos dias 1 e 15, em infusões endovenosa, conforme esquema apresentado na Tabela 5.

Reações infusionais ocorrem com maior frequência na primeira infusão (30 a 120 minutos), sendo mais comuns náuseas, cefaléia e tremor⁽³⁶⁾. Nos estudos clínicos a ocorrência de processos infecciosos é maior no grupo em uso de rituximabe (35%-39% vs. 28%-34% placebo)^(35,36), sendo, na sua maioria, infecções do trato respiratório superior. Nos estudos DANCER⁽³⁶⁾ e REFLEX⁽³⁵⁾ não foram observados casos de TB e infecções oportunistas. Reações mucocutâneas podem ocorrer após 1 a 13 semanas da exposição à medicação, podendo ser graves. Reativação de hepatite B é descrita como rara⁽³⁵⁾, mas indica necessidade de realização da sorologia previamente ao tratamento. Avaliação prévia para TB não é necessária. A resposta clínica ao tratamento pode surgir em até oito semanas. O retratamento

Tabela 5 - Esquema para infusão do rituximabe em bomba de infusão na AR

Pré-infusão	Paracetamol 750 mg VO Difenidramina 50 mg EV Metilprednisolona 100 mg EV	
Tratamento*	1ª infusão	Iniciar com 50mg/hora Sem reação: aumentar 50 mg/hora a cada 30 minutos Máximo: 400 mg/hora
	Subseqüentes	Iniciar com 100 mg/hora Sem reação: aumentar 100 mg/hora a cada 30 minutos Máximo: 400 mg/hora

* Se reação adversa, diminuir ou parar a infusão e reiniciar com dose 50% menor que a utilizada.

está indicado nos pacientes responsivos ao primeiro esquema e que mantiveram esta resposta por pelo menos seis meses. Estudos de extensão demonstraram que no retratamento a resposta clínica é mantida ou melhorada em relação ao tratamento inicial, que a ocorrência de eventos adversos se mantêm estável e que há uma tendência à redução das reações infusionais⁽³⁸⁾. É aconselhável monitoramento com hemograma completo, função renal e dosagem das imunoglobulinas antes das reinfusões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kaushansky K et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor-beta (lymphotoxin) stimulate the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and IL-1 *in vivo*. *J Immunol* 1988; 141: 3410-5.
- Pucino F et al. Use of biologics in rheumatoid arthritis: where are we going? *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63(suppl 4):S19-41.
- StClair E W et al. The relationship of serum infliximab in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1451-9.
- Furst DE et al.: Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2000; 59(suppl.1):i1-2.
- Maini RN et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552-63.
- Lipsky PE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
- Perdriger A et al. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006; 33(5):865-9.
- van der Heijde D et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):582-91.
- Kavanaugh A et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8):1038-43.
- Bathon JM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1586-93.
- Mark CG et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30:311-28.
- Moreland LW et al.: Etanercept therapy in Rheumatoid Arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:478-86.
- Weinblatt ME et al.: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:253-9.
- Davis JC et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(11):1557-62.
- Schattenkirchner M et al. Efficacy and tolerability of weekly subcutaneous injections of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis-results of a phase I study. *Arthritis Rheum* 1998; 41(suppl):S57.
- Breedveld FC et al. The PREMIER study - A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1):26-37.
- van der Heijde D 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(7): 2136-46.
- Mease PJ 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(10):3279-89.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica, Brasília - DF, 2002.
- Furst DE et al: Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor a (TNFa) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (S2).
- Askling J et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1421-26.
- Askling J. No increase in overall risk for cancer in RA treated with TNF-antagonists, but risks for certain cancer types may be elevated. Abstract OP0013, EULAR 2007, Barcelona.
- Fleischmann R et al. Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist? *Arthritis Res Ther*. 2004; 6(Suppl 2):12-8.
- Bongartz Tet al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295:2275-85.
- Ramos-Casals et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86(4):242-51.
- van Vollenhoven R et al: Treatment with infliximab (Remicade) when

- etanercept (Embrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1195-8.
27. Wick MC et al: Adalimumab restores clinical response in patients who have lost response to infliximab (Remicade) or Etanercept (Embrel): Data from the STURE registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(suppl1):260.
 28. Hochberg MC et al: Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(suppl2):ii13-6.
 29. Bértolo MB et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide *Rev Bras Reumatol*, 2007; 47(3): 151-9.
 30. Braun J et al: International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:817-824.
 31. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia: Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF na terapêutica da Espondilite Anquilosante. *Acta Reum Port*; 2005; 30:155-93.
 32. Emery P. The therapeutic potential of costimulatory blockade with CTLA4lg in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003; 12:673-81.
 33. Kremer J et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept with methotrexate for treating rheumatoid arthritis: 1-year clinical and radiographic results from the Phase III AIM (Abatacept in Inadequate responders to Methotexate) Trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144:865-76.
 34. Genovese MC et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*, 2005; 353:1114-23.
 35. Cohen SB et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*, 2006; 54(9): 2793-806.
 36. Emery P et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*, 2006; 54(5):1390-400.
 37. Clynes RA et al. Inhibitory Fc receptors modulate *in vivo* cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6(4):443-6.
 38. V. Strand et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology* 2006; 45:1505-13.