

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ EDITORIAL

Η στόχευση των Β-λεμφοκυττάρων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Στη θεραπευτική προσέγγιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) έχουν εισαχθεί οι βιολογικοί παράγοντες.¹ Οι βιολογικοί παράγοντες τροποποιούν εκλεκτικά την άνοση απόκριση και μεταβάλλουν την κλινική εικόνα και την πορεία της νόσου.² Μεταξύ των βιολογικών παραγόντων, αυτοί που έχουν σήμερα ευρεία χρήση στην καθημερινή αντιμετώπιση της νόσου είναι οι παράγοντες που καταστέλλουν τις κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή και ειδικά αυτές που συνδέονται κυρίως με τα Τ-λεμφοκύτταρα, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), και με τον τρόπο αυτό βελτιώνουν την πορεία και την κλινική εικόνα της νόσου. Οι βιολογικοί αυτοί παράγοντες στοχεύουν ειδικές κυτταρικές οδούς σημάτων και όχι τα κύτταρα αυτά καθαυτά που συμμετέχουν στην ανοσοπαθολογική διεργασία.

Τα Β-λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΡΑ.^{3,4} Ο βιολογικός παράγοντας ριτουξιμάμπη, που στοχεύει τα Β-λεμφοκύτταρα, χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αντιμετώπιση των μη-Hodgkin λεμφωμάτων από Β-κύτταρα.⁵ Ο παράγοντας αυτός χρησιμοποιείται με επιτυχία και στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ.⁶

Τα δεδομένα που αναφέρονται στη συμμετοχή των Β-λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ΡΑ προέρχονται από το 19ο αιώνα, όταν βλαστικά κέντρα, δηλαδή διαιρούμενα Β-λεμφοκύτταρα, παρατηρήθηκαν στον ορογόνο υμένα στη ΡΑ. Στα μέσα του 20ού αιώνα, ο Waaler⁷ αναγνώρισε τα αυτοαντισώματα που αποτελούν το ρευματοειδή παράγοντα και το εργαστήριο του Kunkel έδειξε την παρουσία και τα χαρακτηριστικά των ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν ανοσοσφαιρίνη IgG και ρευματοειδή παράγοντα.⁸ Ωστόσο, μέχρι το 1980 η σημασία των αυτοαντισωμάτων στη ΡΑ παρέμεινε ασαφής, καθώς τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που ανα-

καλύφθηκαν από τον Kunkel⁸ δέσμευαν ελάχιστα το συμπλήρωμα. Οι Nardella et al⁹ έδειξαν το 1983 ότι τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά διέγειραν τα μακροφάγα να εκκρίνουν ιντερλευκίνη-1 και TNF-α, αλλά τα ευρήματα αυτά πέρασαν απαρατήρητα.

Τα Β-λεμφοκύτταρα συμβάλλουν στην παθογένεια της ΡΑ μέσω αρκετών μηχανισμών.¹⁰⁻¹⁵ Έτσι, εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, παρουσιάζουν αντιγόνα, συντηρούν την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και παράγουν αυτοαντισώματα.

Τα ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-6, η ιντερλευκίνη-10 και ο TNF-α, που επηρεάζουν άλλα κύτταρα, όπως και τα Β-κύτταρα καθαυτά. Η ιντερλευκίνη-6 και η ιντερλευκίνη-10 διεγείρουν την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων. Ο TNF-α ενεργοποιεί τα μακροφάγα, που με τη σειρά τους εκκρίνουν περισσότερες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-6 και TNF-α.^{10,13,14} Η ιντερλευκίνη-10, επίσης, αναστέλλει την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των δενδριτικών κυττάρων, που είναι τα κύρια αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στην παθολογική άνοση απόκριση. Έτσι, είναι πιθανό ότι η ιντερλευκίνη-10, που προέρχεται από Β-λεμφοκύτταρα, στην πραγματικότητα καταστέλλει τη φυσιολογική άνοση απόκριση ασθενών με ΡΑ.

Μόνο τρεις τύποι κυττάρων, τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα Β-λεμφοκύτταρα, τυπικά δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα προς τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα, που επίσης ελέγχουν τις άνοσες αντιδράσεις. Όταν ενεργοποιηθούν τα Β-κύτταρα, δεσμεύουν αποτελεσματικά, προσλαμβάνουν και επεξεργάζονται το αντιγόνο σε αντιγονικά πεπτιδία. Ρυθμίζουν επίσης τα αντιγονοπαρουσιαστικά μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης II, τα φορτίζουν με πεπτιδία και τα παρουσιάζουν στα Τ-κύτταρα, έτσι ώστε ενεργοποιούνται τα Τ-κύτταρα.^{11,12,14}

Η ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων είναι κύριο χαρακτηριστικό της παθογένειας της ΡΑ και η συντήρη-

ση της ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων εξαρτάται κατά κριτικό τρόπο από τα Β-λεμφοκύτταρα. Τα Β-λεμφοκύτταρα παρουσιάζουν αντιγόνο στα Τ-λεμφοκύτταρα, αλλά επίσης παρέχουν σημαντικά διεγερτικά σήματα που είναι απαραίτητα για την κλωνική έκπτυξη των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων και τη διαφοροποίησή τους.^{11,13,14}

Στα πλαίσια των Β-λεμφοκυττάρων και της ΡΑ, δύο τύποι κυττάρων εκκρίνουν αντισώματα, οι πλασμαβλάστες –που προέρχονται από τα Β-κύτταρα και συνεχίζουν να διαιρούνται– και τα πλασματοκύτταρα, που είναι μακρόβια και δεν διαιρούνται περαιτέρω. Αμφότεροι οι τύποι των κυττάρων αυτών παράγουν αυτοαντισώματα, όπως ρευματοειδείς παράγοντες και αντισώματα έναντι των κιτρολλινικών πεπτιδίων. Τα αυτοαντισώματα δεσμεύουν το συμπλήρωμα και μπορεί να ενεργοποιούν τα μακροφάγα. Μπορεί επίσης να δρουν ως αυτοαναπαραγόμενη διέγερση για τα Β-λεμφοκύτταρα. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί ο ρευματοειδής παράγοντας σχετίζεται με επιθετική ΡΑ και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.^{11,13,15}

Επομένως, τα Β-λεμφοκύτταρα είναι η πηγή των ρευματοειδών παραγόντων και αντισωμάτων έναντι των κιτρολλινικών πεπτιδίων που συμβάλλουν στη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων και την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στις αρθρώσεις. Τα Β-λεμφοκύτταρα είναι επίσης πολύ αποτελεσματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορεί να συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων μέσω έκφρασης διεγερτικών μορίων. Τα Β-λεμφοκύτταρα αποκρίνονται και παράγουν χημειοκίνες και κυτταροκίνες, που προάγουν τη διήθηση λευκοκυττάρων στις αρθρώσεις, τη δημιουργία έκτοπων λεμφοειδών δομών, την αγγειογένεση και την υπερπλασία του ορογόνου υμένα.¹⁶

Πρόσφατες μελέτες έχουν συμβάλει στη διάκριση του ρόλου που διαδραματίζουν τα Β-κύτταρα στην προστατευτική ανοσία από το ρόλο που διαδραματίζουν στη φλεγμονή στη ΡΑ. Οι Hoyer et al¹⁷ παρατήρησαν σε πειραματόζωα ότι τα βραχύβια και τα μακρόβια κύτταρα υπάρχουν σε διαφορετικά διαμερίσματα και δεν μίγνυνται. Πειραματικά δεδομένα έδειξαν επίσης ότι υπάρχει φωλιά επιβίωσης (“a niche for survival”) για τα πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών, όπου αυτά λαμβάνουν σήματα και γίνονται πλασματοκύτταρα μνήμης. Τα πρόσφατα αυτά πειραματικά δεδομένα επιτρέπουν τη διάκριση των αντισωματοεκκριτικών κυττάρων της φλεγμονώδους και άμεσης άνοσης απόκρισης από εκείνα της χυμικής μνήμης, που χαρακτηρίζονται από τη σταθερή έκκριση προστατευτικών αντισωμάτων. Τα κύτταρα αυτά διακρίνονται τοπικά και χρονικά και επιτρέπουν τη στό-

χευση μόνο των κυττάρων που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη απόκριση.

Ο δείκτης επιφανείας των Β-κυττάρων CD20 εκφράζεται μόνο σε Β-κύτταρα, προ-Β-κύτταρα, ενεργοποιημένα Β-κύτταρα και Β-κύτταρα μνήμης και όχι σε πλασματοκύτταρα ή αρχέγονα κύτταρα.

Η ριτουξιμάμπη είναι ένα θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD20 αντιγόνο στα Β-κύτταρα.⁵ Μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία ασθενών με ΡΑ και τα κλινικά δεδομένα που σχετίζονται με τη χρήση της στη ΡΑ αυξάνονται ταχύτατα. Η ριτουξιμάμπη στοχεύει το CD20 αντιγόνο, που εκφράζεται στα Β-κύτταρα αλλά όχι στα αρχέγονα κύτταρα, τα πρώιμα προ-Β-κύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα ή τα πλασματοκύτταρα. Προκαλεί ταχεία ελάττωση των Β-κυττάρων στο περιφερικό αίμα, αλλά επιτρέπει την αναγέννηση των Β-κυττάρων και δεν προκαλεί υπογασμασφαιριναιμία.

Η ριτουξιμάμπη είναι εγκεκριμένη από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (US Food and Drug Administration) για τη θεραπεία του CD20+ μη-Hodgkin λεμφώματος από Β-κύτταρα. Πρόσφατα, η ΡΑ αναγνωρίστηκε ως μια νόσος που δυνητικά μπορεί να αντιμετωπιστεί με στοχευμένη θεραπεία έναντι των Β-κυττάρων, καθώς χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλών κυττάρων στον ορογόνο υμένα που εκφράζουν το αντιγόνο CD20 και από την παρουσία αυτοαντισωμάτων.

Οι Edwards et al¹⁸ πραγματοποίησαν την πρώτη μεγάλη μελέτη της ριτουξιμάμπης σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ. Στη μελέτη αυτή, 161 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα τέσσερα θεραπευτικά σκέλη και έλαβαν μεθοτρεξάτη από του στόματος ή ριτουξιμάμπη (1000 mg κατά τις ημέρες 1 και 15) ή ριτουξιμάμπη (1000 mg κατά τις ημέρες 1 και 15) και κυκλοφωσφαμίδη (750 mg κατά τις ημέρες 3 και 17) ή ριτουξιμάμπη (1000 mg κατά τις ημέρες 1 και 15) και μεθοτρεξάτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή επί 17 ημέρες. Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς που είχαν λάβει ριτουξιμάμπη εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση έναντι εκείνων που είχαν λάβει μόνο μεθοτρεξάτη. Μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε στους ασθενείς που είχαν λάβει ριτουξιμάμπη και μεθοτρεξάτη. Η βελτίωση διατηρήθηκε για 12 μήνες στην ομάδα της ριτουξιμάμπης-μεθοτρεξάτης.

Η θεραπευτική αγωγή με ριτουξιμάμπη που στοχεύει τα Β-κύτταρα είναι θεωρητικά πιθανό να καταστέλλει την ενδογενή ανοσία, καθιστώντας δυνητικά τους α-

σθενείς ευπαθείς σε σοβαρές λοιμώξεις. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στη μελέτη αυτή. Όλες οι θεραπευτικές ομάδες είχαν συγκρίσιμη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Οι Edwards et al¹⁸ συμπέραναν ότι η θεραπεία με δύο εγχύσεις ριτουξιμάμπης, μόνης ή σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή μεθοτρεξάτη, κατέληξε σε σημαντική βελτίωση και ήταν ασφαλής στις 24 και 48 εβδομάδες σε ασθενείς με ενεργό ανθεκτική στη μεθοτρεξάτη ΡΑ.

Σε μεγάλη, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη εκτιμήθηκε ο ρόλος της θεραπείας με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με ΡΑ (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis, DANCER trial).¹⁹ Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 465 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν σε τρία σκέλη. Οι ασθενείς έλαβαν ριτουξιμάμπη σε 2 εγχύσεις που απέχουν 2 εβδομάδες μεταξύ τους, σε δόση 500 mg (ολική δόση 1000 mg) ή 1000 mg (ολική δόση 2000 mg), ή εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν επίσης μεθοτρεξάτη από του στόματος ή παρεντερικά σε δόση 10–25 mg εβδομαδιαίως. Σε κάθε σκέλος της μελέτης, οι ασθενείς διαιρέθηκαν περαιτέρω σε ομάδες που είτε δεν ελάμβαναν κορτικοστεροειδή, είτε ελάμβαναν ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή, είτε ελάμβαναν από του στόματος και ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή. Μετά από 24 εβδομάδες παρακολούθησης, αμφότερες οι δόσεις της ριτουξιμάμπης είχαν ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από το εικονικό φάρμακο. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν αύξησε την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης στη ΡΑ, αλλά η προηγηθείσα θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή φάνηκε να ελαττώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την πρώτη έγχυση του φαρμάκου. Ένας δεύτερος κύκλος θεραπείας με ριτουξιμάμπη 6 μήνες μετά τον πρώτο ήταν επίσης αποτελεσματικός. Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι χορήγησης ριτουξιμάμπης μπορεί να σχετίζονται με τάση μετατροπής σε οροαρνητικότητα όσον αφορά στον IgM ρευματοειδή παράγοντα.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που ελάμβαναν ριτουξιμάμπη από εκείνους που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα από τα ανεπιθύμητα συμβάματα στους ασθενείς που ελάμβαναν ριτουξιμάμπη ήταν υπέρταση και ρίγη την περίοδο της έγχυσης. Λίγες σοβαρές λοιμώξεις, όπως πνευμονοφυρίτιδα, βρογχίτιδα, επιγλωττίτιδα, πνευμονία, λοίμωξη αναπνευστικού, παρατηρήθηκαν επίσης και η συχνότητά τους δεν διέφερε μεταξύ των σκελών του εικονικού φαρμάκου και της ριτουξιμάμπης.

Σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης ριτουξιμάμπης μετά από 24 εβδομάδες σε ασθενείς με ΡΑ που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη χορήγηση αντι-TNF παραγόντων.²⁰ Στις 24 εβδομάδες, ένας κύκλος χορήγησης ριτουξιμάμπης μαζί με μεθοτρεξάτη είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική βελτίωση σε ασθενείς με ενεργό, μακροχρόνια ΡΑ, που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη χορήγηση αντι-TNF παραγόντων.

Συμπερασματικά, στην παθογένεια της ΡΑ συμμετέχουν τα Β-λεμφοκύτταρα. Η ΡΑ έχει αναγνωριστεί ως νόσος που δυνητικά μπορεί να αντιμετωπιστεί με στοχευμένη θεραπεία έναντι των Β-κυττάρων, καθώς χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλών κυττάρων στον ορογόνο υμένα που εκφράζουν το CD20 αντιγόνο και από την παρουσία αυτοαντισωμάτων. Η ριτουξιμάμπη είναι ένα θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD20 αντιγόνο στα Β-λεμφοκύτταρα. Η ριτουξιμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργού ΡΑ, με αποτέλεσμα κλινικά σημαντική βελτίωση. Η χορήγησή της δεν συνοδεύεται από την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών και ιδιαίτερα λοιμώξεων. Συνεπώς, η ριτουξιμάμπη έχει θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Π. Αθανασίου,¹ Ι. Κώστογλου-Αθανασίου²

¹Ρευματολογικό Τμήμα, ΓΝ «Ασκληπιείο» Βούλας, Βούλα

²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ, Αθήνα

1. FELDMANN M, MAINI RN. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med* 2003, 9:1245–1250
2. ELLIOTT MJ, MAINI RN, FELDMANN M, LONG-FOX A, CHARLES P, KATSIKIS P ET AL. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 1993, 36:1681–1690
3. EDWARDS JWC, CAMBRIDGE G. Is rheumatoid arthritis a failure of B cell death in synovium? *Ann Rheum Dis* 1995, 54:696–700
4. De VITA S, ZAJA F, SACCO S, De CANDIA A, FANIN R, FERRACCIOLI G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: Evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 2002, 46:2029–2033
5. McLAUGHLIN P. Rituximab: Perspective on single agent experience, and future directions in combination trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001, 40:3–16

6. GOTTENBERG JE, GUILLEVIN L, LAMBOTTE O, COMBE B, ALLANORE Y, CANTAGREL A ET AL. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:913–920
 7. WAALER E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940, 17:172–188
 8. MANNIK M, NARDELLA FA. IgG rheumatoid factors and self-association of these antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985, 11:551–572
 9. NARDELLA FA, DAYER JM, ROELKE M, KRANE SM, MANNIK M. Self-associating IgG rheumatoid factors stimulate monocytes to release prostaglandins and mononuclear cell factor that stimulates collagenase and prostaglandin production by synovial cells. *Rheumatol Int* 1983, 3:183–186
 10. DORNER T, BURMESTER GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: Mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003, 15:246–252
 11. EDWARDS JC, CAMBRIDGE G, ABRAHAMS VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology* 1999, 97:188–196
 12. GAUSE A, BEREK C. Role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Potential implications for treatment. *BioDrugs* 2001, 15:73–79
 13. SHAW T, QUAN J, TOTORITIS MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: The rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003, 62(Suppl 2):55–59
 14. TAKEMURA S, KLIMIUK PA, BRAUN A, GORONZY JJ, WEYAND CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001, 167:4710–4718
 15. ZHANG Z, BRIDGES SL Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: Role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin North Am* 2001, 27:335–349
 16. SILVERMAN GJ, CARSON DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003, 5(Suppl 4):S1–S6
 17. HOYER BF, MOSER K, HAUSER AE, PEDDINGHAUS A, VOIGT C, EILAT D ET AL. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med* 2004, 199:1577–1584
 18. 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, 350:2572–2581
 19. EMERY P, FLEISCHMANN R, FILIPOWICZ-SOSNOWSKA A, SCHECHTMAN J, SZCZEPANSKI L, KAVANAUGH A ET AL. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006, 54:1390–1400
 20. COHEN SB, EMERY P, GREENWALD MW, DOUGADOS M, FURIE RA, GENOVESE MC 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, 54:2793–2806
-