



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Comunicação breve

Uso de rituximabe em adultos jovens com diagnóstico de artrite idiopática juvenil refratária ao tratamento convencional: relato de 6 casos



Ana Paula Sakamoto^a, Marcelo M. Pinheiro^a,
Cássia Maria Passarelli Lupoli Barbosa^b, Melissa Mariti Fraga^a,
Claudio Arnaldo Len^a e Maria Teresa Terreri^{a,*}

^a Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Palavras-chave:

Artrite idiopática juvenil
Crianças
Rituximabe
Refratariedade

R E S U M O

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a doença reumática mais frequente na infância. Sem terapia efetiva, os pacientes podem evoluir rapidamente para incapacidade funcional. Recentemente, a depleção dos linfócitos B surgiu como nova abordagem para o tratamento de doenças autoimunes, incluindo a AIJ.

Descrevemos seis casos de pacientes com AIJ, acompanhados em um centro de referência em Reumatologia e Reumatologia Pediátrica, submetidos ao tratamento com rituximabe (RTX) após refratariedade a três anti-TNF.

Os pacientes receberam ciclos de RTX com duas infusões a cada seis meses. A resposta ao tratamento foi avaliada pelo DAS28, HAQ/CHAQ, avaliação global do médico e do paciente.

Dos seis pacientes, quatro eram meninas (média de idade de início da doença: 6,1 anos; média de tempo de evolução de doença: 15,1 anos; média de idade ao receber RTX: 21,6 anos). Quatro pacientes pertenciam ao subtipo poliarticular (um fator reumatoide (FR) negativo, três FR positivo), um com AIJ subtipo sistêmico com evolução poliarticular e um com artrite relacionada à entesite. Dos seis pacientes, cinco responderam ao tratamento e durante a evolução de 12 meses a resposta clínica foi mantida, embora não sustentada. No entanto, a descontinuação por reações infusionais motivou a suspensão do RTX em dois pacientes.

O uso do RTX em AIJ é restrito aos casos refratários a outros biológicos e, mesmo tendo sido feito em um número pequeno de pacientes e de forma tardia, mostrou ser uma opção terapêutica eficaz.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: teterreri@terra.com.br (M.T. Terreri).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.015>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Rituximab use in young adults diagnosed with juvenile idiopathic arthritis unresponsive to conventional treatment: report of 6 cases

A B S T R A C T

Keywords:
Juvenile idiopathic arthritis
Children
Rituximab
Refractoriness

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease in childhood. Without an effective therapy, patients may progress quickly to functional disability. Recently, depletion of B cells emerged as a new approach for the treatment of autoimmune diseases, including JIA.

We describe six cases of JIA patients followed at a referral center for Rheumatology and Pediatric Rheumatology, submitted to treatment with rituximab (RTX) after refractoriness to three anti-TNF agents.

Patients received RTX cycles with two infusions every six months. Response to treatment was assessed by DAS28, HAQ/CHAQ, and an overall assessment by the doctor and the patient.

Of our six patients, four were girls (mean age at onset of disease: 6.1 years; mean disease evolution time: 15.1 years; mean age upon receiving RTX: 21.6 years). Four patients belonged to polyarticular subtype (1 rheumatoid factor [RF]-negative, 3 FR-positive), a patient with systemic JIA subtype with a polyarticular course and arthritis related to enthesitis. Of our six patients, five responded to treatment; and during the course of 12 months, the clinical response was maintained, although not sustained. However, discontinuation by infusion reactions caused the withdrawal of RTX in two patients.

The use of RTX in JIA is restricted to cases refractory to other biological agents and, even considering that this study was held in a small number of advanced patients, RTX proved to be an effective therapeutic option.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a doença reumática crônica mais frequente na infância e sem tratamento pode rapidamente evoluir para incapacidade funcional.¹

Recentemente, a depleção dos linfócitos B surgiu como nova abordagem para o tratamento da AIJ e LES.²⁻⁷ O rituximabe (RTX) é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o CD20 de células pré-B e em células B maduras, com eficácia e segurança para pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) com resposta inadequada às drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) e à terapia anti-TNFα.⁸⁻¹²

O objetivo do estudo foi descrever seis pacientes com AIJ acompanhados no ambulatório de Reumatologia Pediátrica entre 1993 e 2014 submetidos ao tratamento com RTX.

Material e métodos

Seis pacientes com diagnóstico de AIJ de acordo com os critérios da Liga Internacional das Associações de Reumatologia (ILAR, International League of Associations of Rheumatology)¹³ receberam ciclos de RTX com duas infusões de um grama cada nos dias 1 e 15, a cada seis meses.

A resposta clínica foi mensurada pelo DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints),¹⁴ pela velocidade de hemossedimentação (VHS), pelo Health Assessment Questionnaire (HAQ)¹⁵ ou o Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)¹⁶ e pela avaliação da escala visual analógica (EVA) do paciente e do médico.

As avaliações foram feitas antes e a cada seis meses de tratamento. Conforme os critérios do EULAR (European League Against Rheumatism), a redução do DAS 28 foi considerada ausente quando a queda foi inferior a 0,6 ponto; moderada quando a queda foi entre 0,6 e 1,2 ponto e boa quando a queda foi superior a 1,2 ponto, entre duas medidas consecutivas. Remissão clínica foi definida como menor do que 2,6.¹⁷

Falência primária foi definida como redução menor do que 0,6 ponto do DAS28 após 12 semanas e falência secundária, como perda de eficácia ao longo de 24 semanas, em pacientes que haviam respondido nas primeiras 12 semanas.¹⁷ Os eventos adversos foram registrados.

Relato de casos

A média de idade de início da doença foi de 6,1 anos e a média de tempo de evolução de doença de 15,1 anos. A média de idade de início do RTX foi de 21,6 anos (de 18 a 26) (tabela 1). Não foram observados casos de uveíte.

Caso 1

DAB, 19 anos, sexo feminino, com AIJ desde os cinco anos idade, subtipo poliarticular, erosiva, fator reumatoide (FR) positivo, em acompanhamento desde os 11 anos.

A paciente fez uso de glicocorticoides (GCs), metotrexato (até 1 mg/kg/semana) por cinco anos, ciclosporina (5 mg/kg/dia) por cinco meses e ciclofosfamida (até 1 g/m²) por três meses com resposta parcial para todos os tratamentos. Iniciou tratamento com infliximabe (5 mg/kg a

Tabela 1 – Dados clínicos dos seis pacientes tratados com rituximabe

	Idade no diagnóstico	Idade ao rituximabe	Subtipo AIJ
D.A.B	5	19	Poli FR +
D.C	5	24	Sistêmica
D.S.S	7	21	Artrite relacionada à entesite
F.A.G.S	7	26	Poli FR -
M.I.L.P	4	20	Poli FR +
E.L.S	9	18	Poli FR +

cada seis semanas) por dois anos, seguido por etanercepte (0,8 mg/kg/semana) por quatro meses e adalimumabe (24 mg/m²) por quatro anos.

Devido à refratariedade e à intensa atividade de doença, foi introduzido RTX aos 19 anos, combinado a leflunomide (20 mg/dia) e prednisona na dose inicial de 20 mg, em doses regressivas até a retirada.

Após seis meses da primeira infusão, a paciente apresentou melhora clínica. Atualmente, a paciente encontra-se clinicamente estável, sem artrite e sem rigidez matinal. Permanece em uso de leflunomide e recebe, atualmente, o quarto ciclo de RTX.

Caso 2

DC, 25 anos, sexo masculino, AIJ subtipo sistêmico e evolução poliarticular, FR negativo, desde os cinco anos, iniciou acompanhamento neste serviço dois anos depois.

Inicialmente, o paciente fez uso de indometacina (2 mg/kg/dia) e metotrexato (1 mg/kg/semana) associados a GCs (até 1 mg/kg/dia). Com 14 anos, apresentou quadro de síndrome de ativação macrófágica, foi feita pulsoterapia com metilprednisolona e iniciada ciclosporina (5 mg/kg/dia). Após dois anos, foi introduzida talidomida (2,5 mg/kg/dia), com resposta parcial. Com 19 anos, iniciou infliximabe (5 mg/kg a cada seis semanas) e desenvolveu anafilaxia na 9^a dose. Mudado para adalimumabe (24 mg/m²) e etanercepte (0,8 mg/kg/semana), com falha secundária após nove e 10 meses, respectivamente.

Iniciou RTX aos 24 anos, apresentou resposta sustentada, embora com reações infusoriais controladas com o uso de GC endovenoso, anti-histamínicos e diminuição da velocidade de infusão. Fez uso concomitante de ciclosporina (150 mg/dia) e prednisona (20 mg/dia). No entanto, após o quarto ciclo do RTX, evoluiu com doença do soro e foi descontinuado o tratamento.

Após a interrupção do RTX, a doença se tornou mais ativa, necessitou de outras medicações e apresentou falência primária ao tocilizumabe (8 mg/kg/dose) e abatacepte (10 mg/kg/dose) e foi encaminhado ao transplante autólogo de medula óssea (TAMO).

Caso 3

DSS, 26 anos, sexo masculino, com AIJ subtipo entesite relacionada à artrite (ERA) desde os sete anos. Iniciou acompanhamento aos 13 anos. A evolução foi poliarticular erosiva,

associada a quadro intestinal grave, foi feito o diagnóstico de doença de Crohn.

Fez uso de metotrexato (até 1 mg/kg/semana) por 10 anos, sulfassalazina (40 mg/kg/dia) por cinco anos, além de pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida (até 1 g/m²) durante um ano e diversas infiltrações articulares com GCs. Iniciado infliximabe (5 mg/kg/dose a cada seis semanas), com boa resposta inicial e falência após dois anos de tratamento. Usou ciclosporina (5 mg/kg/dia) e pulsoterapia de metilprednisolona, sem resposta por um ano. O adalimumabe (24 mg/m²) foi introduzido mas não houve resposta após o 4^o mês de tratamento (falência primária).

Com 21 anos, recebeu o 1^o ciclo de RTX. Apresentou melhora articular significativa após 12 meses. No entanto, teve de ser descontinuado por recidiva do quadro intestinal fistulizante. Embora tenha tido falência secundária ao IFX anteriormente, esse foi reintroduzido combinado ao metotrexato (25 mg/semana) e prednisona (20 mg/dia). Porém, devido à gravidade e refratariedade da doença, o TAMO foi indicado para esse paciente.

Caso 4

FAGS, 32 anos, sexo feminino, com AIJ desde os sete anos, subtipo poliarticular, erosiva, FR negativo, acompanhada desde os 15 anos.

Iniciou poliartrite de pequenas e grandes articulações, com boa resposta ao tratamento com metotrexato (até 1 mg/kg/semana) e doses regressivas de GCs no primeiro ano. Permaneceu assintomática até os 20 anos, quando a artrite reapareceu.

No primeiro ano de recorrência, a paciente voltou a usar metotrexato (25 mg/semana) e prednisona (20 mg/dia). Devido ao aumento de transaminases, foi diminuída a dose de metotrexato (15 mg/semana) e associadas sulfassalazina (40 mg/kg/dia) e cloroquina (5 mg/kg/dia). Aos 24 anos, o leflunomide (20 mg/dia) foi iniciado, porém não houve resposta 12 meses depois. Apresentou falência primária aos três anti-TNF α e o RTX foi indicado aos 26 anos. Concomitantemente ao tratamento, a paciente recebeu metotrexato (25 mg/semana) e prednisona (10 mg/dia). Seis meses após a primeira infusão houve melhora significativa da dor, embora a sinovite persistisse. A paciente manteve atividade clínica embora com resposta satisfatória, de acordo com a resposta EULAR. Após 12 meses do tratamento com RTX, foi introduzida ciclosporina (150 mg/dia) sem sucesso.

Após o quarto ciclo do RTX, a paciente apresentou piora clínica (falência secundária), foi substituído por tocilizumabe (8 mg/kg/dose) com resposta parcial. No momento, encontra-se em uso do abatacepte (10 mg/kg/dose), mas com resposta pobre e necessidade de diversas infiltrações intra-articulares e doses elevadas de prednisona (20 mg/dia). Diante da refratariedade do caso, a paciente foi encaminhada para o TAMO.

Caso 5

MILP, 20 anos, sexo feminino, com AIJ subtipo poliarticular, FR positivo desde os quatro anos e acompanhada desde os 12.

Já havia recebido metotrexato com intolerância gastrointestinal, foi trocado por azatioprina (2 mg/kg/dia). Foram

Tabela 2 – Evolução clínica e laboratorial dos pacientes após o tratamento com rituximabe

Paciente	D.A.B	D.C.	D.S.S	F.A.G.S.	M.I.L.P.	E.L.S.
DAS28						
Inicial	4,77	5,02	7,21	8,42	5,19	4,28
6 meses	3,25	4,32	5,12	6,61	4,31	4,09
12 meses	1,66	3,08	4,05	4,28	3,21	2,58
18 meses	1,38	3,12	4,78	4,32	4,36	
24 meses		3,67	4,95	7,41		
HAQ/CHAQ						
Inicial	0,875	1,5	2,25	1,75	2,25	0,5
6 meses	0	1,25	2,0	1,25	2,0	0,25
12 meses	0	0,5	1,75	0,75	2,11	0
18 meses	0	0,5	2,0	1,125	2,25	
24 meses		0,5	2,0	1,5		
AGP						
Inicial	8	9	10	8	6	6
6 meses	1	5	9	6	6	4
12 meses	1	5	7	4	5	0
18 meses	1	4	5	4	7	
24 meses		4	7	5		
AGM						
Inicial	6	8	10	10	6	4
6 meses	1	5	9	9	7	3
12 meses	1	5	9	9	5	1
18 meses	1	5	9	9	7	
24 meses		5	10	10		
VHS (mm/ 1^a.h)						
Inicial	26	32	19	23	78	62
6 meses	8	28	25	42	64	54
12 meses	28	20	15	30	15	40
18 meses	7	26	28	17	23	
24 meses		25	45	125		
PCR (mg/ dL)						
Inicial	14	10,2	41	52	1,54	7,1
6 meses	3,7	7,1	35,1	26,3	2,36	18,2
12 meses	17	5,8	15,8	11,7	0,84	13,6
18 meses	<6	4,2	22,5	15,9	1,87	
24 meses		4,9	26,4	64,8		
Eventos adversos/intercorrências						
6 meses	-	-	-	-	reação infusional pré-medicação	-
12 meses	-	reação infusional	-	-	reação infusional	-
18 meses	-	reação infusional	litíase renal	-	-	
24 meses	-	reação infusional	fístula perianal	falência secundária	-	
Resposta ao tratamento	sim	sim	sim	sim	não	sim

DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; HAQ, Health Assessment Questionnaire; CHAQ, Child Health Assessment Questionnaire; AGP, avaliação global da escala visual-analógica do paciente; AGM, avaliação global da escala visual-analógica do médico; PCR, proteína C reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.

iniciados metotrexato subcutâneo (até 1 mg/kg/semana) e pulso-terapia com metilprednisolona.

Com 12 anos, foi iniciado infliximabe (5 mg/kg a cada seis semanas) em associação com ciclosporina (5 mg/kg/dia), com resposta parcial, após um ano. Após dois anos, foi introduzida associação de metotrexato e leflunomide (20 mg/dia), com boa resposta por nove meses. Com 15 anos foi iniciado etanercepte (0,8 mg/kg/dose) e feita artroplastia bilateral dos quadris. Como apresentava sinais de atividade clínica e laboratorial,

foi iniciado adalimumabe (24 mg/m²) aos 16 anos, com boa resposta durante um ano.

Aos 20 anos, apresentou intensa atividade inflamatória clínica e laboratorial e recebeu o 1º ciclo de RTX. Permaneceu em uso de metotrexato (1 mg/kg/semana) e GCs (até 0,5 mg/kg/dia). Recebeu segunda infusão de RTX e devido à reação infusional, as infusões tiveram de ser lentificadas. Durante a evolução, a paciente sempre manteve atividade clínica e laboratorial e foi necessário aumentar dose de GCs.

Devido à refratariedade da doença, foi indicado tratamento com tocilizumabe.

Caso 6

ELS, 20 anos, sexo feminino, com AIJ subtipo poliarticular erosiva, FR positivo desde os nove anos, em acompanhamento desde os 10.

Já havia recebido GCs (até 1 mg/kg/dia) por via oral durante cinco meses com importantes efeitos adversos. Na primeira consulta, foi iniciado metotrexato (0,4 mg/kg/semana) e naproxeno e reduzido GC. Durante a evolução foi feita pulsoterapia com metilprednisolona devido ao quadro inflamatório, à anemia e à persistência do quadro articular.

Com 10 anos foi associada ciclosporina (até 5 mg/kg/dia), manteve-se atividade de doença. Após um ano foi iniciada terapia com infliximabe (5 mg/kg a cada seis semanas) e com 13 anos foi iniciada terapia com adalimumabe (24 mg/m²), com boa resposta nos primeiros dois anos. Após esse período, foi feito tratamento com etanercepte (0,8 mg/kg/dose) durante 11 meses sem boa resposta e foi indicado RTX.

Recebeu o 1º ciclo de RTX com 18 anos, com melhoria clínica por três meses. Após três meses da medicação, houve pioria clínica e laboratorial na vigência de infecção. No entanto, nos meses seguintes, a paciente apresentou melhoria importante da dor. Paciente aguarda a quarta dose de RTX, em uso associado de MTX subcutâneo (40 mg/semana).

Discussão

O RTX é uma terapia opcional para casos refratários de AIJ.^{2,3,5-7} Não existem ensaios clínicos controlados com RTX na AIJ e as evidências se restringem a relatos de série de casos.^{6,7,18,19} A dose e os intervalos de administração foram decididos levando em conta a experiência e a logística do serviço.

A melhoria clínica apresentada pelos pacientes em tratamento com RTX sugere um papel importante das células B na AIJ (tabela 2).^{2,6,19,20} Foi observado que nas articulações de crianças com AIJ há expansão oligoclonal de células B e aumento da produção de IL-12, além de posterior ativação de células T. Em adultos, ocorre depleção de células B no sangue e sinóvia.¹⁰

Todos os seis pacientes responderam ao tratamento em seis e 12 meses, mas a resposta clínica não foi mantida em três deles, o que caracterizou a gravidade e refratariedade da doença, já que metade dos pacientes teve indicação de TAMO. Também é importante ressaltar que o RTX foi introduzido tardiamente e após falha de três anti-TNF. Dessa forma, a terapia de depleção dos linfócitos B, mesmo tendo sido feita em um número pequeno de pacientes e de forma tardia, mostrou ser uma opção terapêutica eficaz e segura em metade dos casos.

Ensaios clínicos randomizados e pivotais do RTX demonstraram que a eficácia foi maior em pacientes adultos com FR ou anticorpos anticitrulina positivos, o que ressalta a resposta humoral nesses indivíduos.²¹⁻²³ Em nossa casuística, metade da amostra não apresentava FR e nenhum dos pacientes apresentava anticorpos anticitrulina. Esse aspecto não comprometeu a resposta terapêutica em curto e médio-prazo,

embora, curiosamente, tenham sido esses pacientes que não sustentaram os benefícios e tenham sido encaminhados para o TAMO.

Os eventos adversos observados em nossos pacientes foram semelhantes aos descritos na literatura. O principal deles foi a reação infusional que ocorreu em dois pacientes e motivou a descontinuação definitiva da medicação, apesar da resposta adequada da doença.

Algumas limitações podem ser enumeradas, como o pequeno número de pacientes e a ausência de dados sobre a contagem de células CD19 e de informações radiográficas do dano estrutural na avaliação inicial e evolução. No entanto, os dados são consistentes com a população da vida real nessa faixa etária.

Assim, o RTX é uma opção de tratamento da AIJ em atividade, grave e refratária ao uso de DMCDs e anti-TNF. A segurança e a eficácia demonstradas pelo estudo devem encorajar estudos com maior número de pacientes, a fim de definir a possibilidade de uma janela de oportunidade em pacientes com AIJ.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Cassidy JT, Petty RE. Textbook of pediatric rheumatology. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
2. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, et al. Efficacy and safety of repeated courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1163-72.
3. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, Gruhn B, Kranz AB, Lehmann H, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2005;30:87-97.
4. Marks SD, Patey S, Brogan PA, Hasson N, Pilkington C, Woo P, et al. B Lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;52(10):3168-74.
5. El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, Bennet CM, Neufeld EJ, Fuhlbrigge RC, et al. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. *J Pediatr*. 2007;150:376-82.
6. Kuek A, Hazleman BL, Gaston JH, Östör AJK. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. *Rheumatology*. 2006;45:1448-9.
7. Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF alpha antagonists. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:363-5.
8. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115-23.
9. Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:883-8.
10. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):785-93.

11. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:216-21.
12. Nasonov EL. New trends in treatment of rheumatoid arthritis: perspectives of use of monoclonal anti-B-lymphocyte antibodies (rituximab). *Russ Med J*. 2006;25:1778-82.
13. Petty RE, Southwood TR, Manners E, Baum J, Glass DN, He X, et al. International League of Association for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. *J Rheumatol*. 2004;31:390-2.
14. Prevo ML, van Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.
15. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Cross-cultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 1990;17:813-7.
16. Machado CSM, Ruperto N, Silva CHM, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, et al. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19 Suppl. 23. S25-9.
17. van Gestel AM, Prevo ML, van Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40.
18. Kasher-Meron M, Uziel Y, Amital H. Successful treatment with B-cell depleting therapy for refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a case report. *Rheumatology*. 2009;48:445-6.
19. Narváez J, Diaz-Torné C, Juanola X, Geli C, Llobet JM, Nolla JM, et al. Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:607-8.
20. Morbach H, Wiegeling V, Richl P, Schwarz T, Suffa N, Eichhorn EM, et al. Activated memory B cells may function as antigen-presenting cells in the joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3458-66.
21. Morbach H, Girschick HJ. B-cell targeted therapy for children and adolescents with rheumatic diseases. *Z Rheumatol*. 2013;72(4):347-53.
22. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. DANCER Study Group. 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(5):1390-400.
23. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC. REFLEX Trial Group. 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.