

## Współczesna terapia reumatoidalnego zapalenia stawów *Current therapy of rheumatoid arthritis*

Ewelina Sobieska<sup>1</sup>, Bartosz Sobieski<sup>2</sup>, Zygmunt Juzyszyn<sup>3</sup>, Andrzej Pawlik<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony im. Marii Curie-Skłodowskiej w Szczecinie

<sup>2</sup> Oddział V Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej, Specjalistyczny Szpital im. prof. A. Sokołowskiego w Szczecinie

<sup>3</sup> Zakład Chemii Medycznej, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

<sup>4</sup> Katedra Farmakologii, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

### Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, o niejasnej etiopatogenezie. Przebieg choroby, mimo stosowanej terapii, jest postępujący, z okresami remisji i zaostrzeń. Cechuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi i ciężkimi powikłaniami układowymi. Może być przyczyną inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Artykuł omawia wybrane zagadnienia dotyczące współczesnego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. (*Farm Współ 2010; 3: 97-101*)

*Słowa kluczowe: Reumatoidalne zapalenie stawów, RZS, TNF-alfa, leki biologiczne*

### Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a common autoimmune systemic disease of connective tissue although the etiopathogenesis of this illness is not well known. The disease course in spite of therapy is progressive, with periods of remission and exacerbation. It is characterized by non-specific inflammation of symmetrical joints and severe systemic symptoms. It may be cause of disability and premature death. The article describes selected issues concerning current therapy of rheumatoid arthritis. (*Farm Współ 2010; 3: 97-101*)

*Keywords: Rheumatoid arthritis, RA, TNF-alfa, biological drugs*

Jeszcze do niedawna możliwości leczenia reumatologicznego zapalenia stawów były ograniczone. Stosowane niegdyś schematy postępowania terapeutycznego nie były wystarczająco skuteczne, co wiązało się ze wzrostem kosztów leczenia, niepełnosprawnością, niezdolnością do pracy i kalectwem. Te groźne konsekwencje choroby przyczyniły się zapewne do rozwoju prac nad nowymi, skuteczniejszymi metodami leczenia, co możemy obserwować w ciągu ostatnich trzech dekad.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, przebiegająca z okresami remisji i zaostrzeń, postępującą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się

nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi i powikłaniami układowymi. Może być przyczyną inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Do objawów pozastawowych RZS należą: guzki reumatoidalne, zajęcie serca i płuc, objawy oczne, zajęcie układu nerwowego, zespół Felty'ego, zapalenie naczyń, zespół Sjögrena, amyloidoza.

Częstość występowania RZS wynosi 0.5%-1% ogólnej populacji (w Europie 0.8% wśród dorosłych), roczna zachorowalność 60-80 przypadków/100.000 [1]. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowań przypada na okres między 30 a 50 rokiem życia. W Polsce choroba jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. Szacuje

się, że co czwarty chory na RZS wymaga wymiany dużego stawu. Po 5 latach choroby 50 % chorych na RZS traci zdolność do pracy, a po 10 latach blisko 100%.

Mimo wieloletnich badań nad tą chorobą etiologia RZS nie została do końca wyjaśniona. W patogenezie w równej mierze odgrywają rolę czynniki środowiskowe (np. zakażenia wirusowe, bakteryjne i mykoplazmatyczne), genetyczne (np. związek układu zgodności tkankowej MHC klasy II z RZS) oraz zaburzenia immunologiczne [2]. Istnieje pogląd, że czynnikiem inicjującym jest nieodpowiednia aktywacja układu immunologicznego przez nieznany dotąd antygen (egzogenny lub autoantygen), a także odpowiedź limfocytów T CD45RO+. Następuje ciąg wydarzeń angażujących liczne komórki układu immunologicznego: limfocyty T uwalniające interleukinę 2 (IL-2) i interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), które aktywują monocyty i makrofagi uwalniające inne cytokiny, takie jak interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa), które dalej aktywują fibroblasty, chondrocyty, osteoklasty oraz stymulują angiogenezę [3]. Proces ten wpływa na produkcję metaloproteinaz macierzy i innych cząsteczek powodujących destrukcję tkanek [4]. Kluczowe cytokiny prozapalne TNF-alfa i interleukina 1 beta (IL-1  $\beta$ ), których stężenie jest znacznie podwyższone w zmienionym zapalnie płynie stawowym i tkankach, mają działanie synergistyczne.

RZS rozpoznaje się na podstawie spełnionych 4 z 7 kryteriów diagnostycznych Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (klinicznych – n=5, immunologicznych – n=1 i radiologicznych – n=1) opracowanych w 1958 r. i kilkakrotnie modyfikowanych (ostatnio w 1987 r.) obejmujących:

1. sztywność poranną trwającą minimum 1 godzinę,
2. zapalenie 3 lub więcej stawów,
3. zapalenie stawów rąk (dotyczy stawów międzypaliczkowych bliższych, śródrečno- paliczkowych, nadgarstkowych)
4. symetryczność zmian,
5. obecność guzków reumatoidalnych,
6. obecność czynnika reumatoidalnego,
7. obecność nadżerek i osteoporozy okołostawowej stawów rąk lub nadgarstka w badaniu radiologicznym.

Kryteria kliniczne od 1 do 4 muszą utrzymywać się co najmniej przez 6 tygodni [5].

Do oceny stopnia zaawansowania choroby stosuje się, oparte głównie na badaniach radiologicznych kryteria opracowane w 1949 roku przez Steinbrockera

i wsp. Wyróżnili oni cztery okresy choroby [6]:

- I. - (wstępny) – w badaniu RTG widoczne obrzęki tkanek miękkich, niewielkie zwężenie szpar stawowych, osteoporoza przynasadowa;
- II. - (zmian umiarkowanych) – w badaniu RTG wyraźne zwężenie szpar stawowych, w częściach przynasadowych kości widoczne geody zapalne oraz pojedyncze nadżerki na powierzchniach stawowych. W sąsiedztwie zajętych stawów zaniki mięśni, guzki, zapalenie ścięgien;
- III. - (zmian ciężkich) – w badaniu RTG dalszy rozwój geod i nadżerek, zniekształcenia stawów - podwichnięcia, ulnaryzacja, przeprost; uogólnione zaniki mięśni; okołostawowo guzki i zapalenie ścięgien;
- IV. - (końcowy) - j.w. + całkowite zeszywnienie kostne stawu.

Kryteria złej prognozy RZS [7]:

- młody wiek na początku choroby,
- wysoki poziom czynnika reumatoidalnego,
- obrzęk > niż 20 stawów,
- plus jeden z wymienionych poniżej objawów:
  - guzki reumatoidalne,
  - zespół Sjogrena,
  - *episcleritis/scleritis*,
  - śródmiąższowa choroba płuc,
  - zapalenie naczyń,
  - zespół Felty'ego.

Celem leczenia RZS jest uzyskanie całkowitej remisji lub, jeśli jest to niemożliwe, zmniejszenie dolegliwości bólowych, spowolnienie procesu destrukcyjnego w stawach, jak najdłuższe utrzymanie aktywności życiowej i zdolności do pracy chorych. Kolosalną rolę w skuteczności terapii odgrywa czas, który od rozpoznania choroby do podjęcia odpowiedniego leczenia, nie powinien być dłuższy niż 3 miesiące.

Leki stosowane w RZS można podzielić na grupy w zależności od wpływu, jaki wywierają na przebieg choroby, a ich różny mechanizm działania pociąga za sobą również inne efekty niepożądane (Tab. 1).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne w RZS stosowane są jeszcze przed wdrożeniem leków modyfikujących przebieg leczenia. Wykorzystywane jest ich działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne; nie mają hamującego działania na postęp zmian radiologicznych. Ze względu na wysokie ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego preferowane są inhibitory COX-2, które wykazują znacznie mniejsze tendencje do wywoływania tych objawów niż trady-

cyjne NLPZ [8,9]. Dodatkowo zaleca się równoczesne stosowanie leków gastroprotektynnych, takich jak inhibitory pompy protonowej czy doustne analogi prostaglandyn.

Tabela 1. Grupy leków stosowanych w RZS

Leki zmniejszające objawy choroby	NLPZ Glikokortykosteroidy
Leki modyfikujące przebieg choroby	Metotreksat Leflunomid Sulfasalazyna Cyklosporyna Azatiopryna Minocyklina Sole złota D-penicylamina Hydroksychlorochina
Leki biologiczne	inhibitory TNF-alfa - Infliximab, Etanercept Rytuksymab Tocilizumab Anakinra Abatacept

Cały czas trwa polemika nad zasadnością stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu RZS: czy korzyści z zastosowania przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych długotrwałej terapii (m.in. osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, przyrost masy ciała, nadmierne nawodnienie, hiperglikemia, zmiany skórne)? Dostawowe stosowanie glikokortykosteroidów przynosi dobre, lecz krótkotrwałe efekty, a ze względu na podwyższone ryzyko infekcji nie powinno się ich podawać częściej niż raz na 3 miesiące do jednego stawu [10].

Skuteczność soli złota w redukcji objawów RZS ocenia się na 60-70%, przy czym nie hamują postępu zmian radiologicznych, tylko spowalniają ich postęp. Średni czas uzyskania efektu terapeutycznego wynosi ok. 6 miesięcy. Mechanizm działania nie został do końca poznany, a ich wysoka toksyczność ogranicza zastosowanie lecznicze. Działania niepożądane występują u ponad 40% chorych przyjmujących sole złota. Do najczęściej spotykanych zalicza się [11]:

- złuszczenie zapalenie skóry poprzedzone świądem,
- zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej poprzedzone metalicznym posmakiem w ustach,
- zapalenie jelit,
- zapalenie rogówki,
- uszkodzenie nerek,
- anemia, trombocytopenia, leukopenia,
- zapalenie nerwów obwodowych.

Pojawienie się metotreksatu (MTX) zakwestionowało terapię solami złota. Zapewne w związku z szybszym osiągnięciem efektu terapeutycznego, mniejszą toksycznością oraz łatwością w zastosowaniu MTX.

Metotreksat (MTX) antymetabolit i analog kwasu foliowego jest pochodną aminopteryny, powstałą przez przyłączenie grupy metylowej do azotu w pierścieniu pterydynowym w pozycji dziesiątej. Wykazuje działanie immunosupresyjne, immunomodulacyjne, cytotoksyczne i przeciwzapalne. W celu leczenia RZS został zarejestrowany w USA 1988 r. przez FDA. Obecnie uznawany jest za lek I rzutu w leczeniu RZS ze względu na dużą skuteczność, stosunkowo małą toksyczność i niski koszt. Blisko 50% chorych, którzy leczeni są MTX kontynuuje leczenie przez 2 lata, tj. zdecydowanie dłużej niż w przypadku innych leków modyfikujących przebieg choroby [12,13]. Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie, to zwykle 1-2 miesiące. Stosowany jest w dawkach 7,5-25 mg/tydzień (p.o./s.c.), z jednoczesną suplementacją kwasu foliowego 5-15mg/tydzień lub kwasu folinowego, w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, takich jak cytopenia, owrzodzenia jamy ustnej, nudności. Do najczęstszych działań niepożądanych należy wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, rzadziej marskość wątroby. Ryzyko to narasta głównie przy współwystępowaniu u pacjenta alkoholizmu, otyłości, cukrzycy, czy infekcji HBV i HCV. Zmiany śródmiąższowe w płucach stanowią rzadkie, lecz niezależne od dawki i czasu stosowania MTX, groźne powikłanie. Z uwagi na działanie teratogenne, istotne jest stosowanie antykoncepcji zarówno przez kobiety, jak i mężczyzn w trakcie terapii, a także odstawienie MTX na 3 miesiące przed planowaną ciążą.

Sulfasalazyna amid kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyny) z sulfapyrydyną, lek z grupy sulfonamidów o działaniu przeciwzapalnym i przeciwreumatycznym. Stosowana jest w dawkach 1-1.5g dwa razy dziennie (max. 3 g/dobę). Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosi 1-3 miesiące. Posiada udokumentowane działanie zmniejszające objawy zapalenia stawów. Ze względu na bezpieczeństwo i niską cenę jest często stosowana u chorych o małej lub umiarkowanej aktywności choroby, we wczesnej jej postaci. Spowalnia postęp zmian radiologicznych. Ciężkie objawy niepożądane, jak supresja szpiku obserwowane są niezwykle rzadko. Do stosunkowo częstych należą objawy dyspeptyczne, nudności, wymioty i bóle brzucha (30%). Sulfasalazyna znajduje zastosowanie jako alternatywa

dla MTX, a także w terapii skojarzonej z MTX i/lub lekami antymalarycznymi [14].

**Leki antymalaryczne:** Chlorochina i Hydroksychlorochina stosowane są głównie u chorych we wczesnym okresie choroby, o małej aktywności lub w okresie remisji w celu zapobiegania nawrotom. Hydroksychlorochina podawana jest w dawce 200-400mg/dobę doustnie. W Polsce zarejestrowana jest chlorochina. Wykorzystywane są w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym nasileniu. Szczególnie ostrożnie należy je stosować u chorych z upośledzoną czynnością wątroby i nerek. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: retinopatia, objawy ośrodkowe, uszkodzenie szpiku. Stosowane są głównie w terapii skojarzonej z MTX i/lub sulfasalazyną [15].

Leflunomid syntetyczna pochodna izoksazolowa, metabolizowana do melanonitriloamidu, posiada działanie immunomodulujące. Lek stosowany jest w leczeniu chorych na RZS jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na monoterapię MTX lub jej nie tolerowali. Jego skuteczność w leczeniu aktywnej postaci RZS została potwierdzona w metaanalizie Maddisona i wsp. [16]. Zwykle podawany jest doustnie w dawce 10-20mg dziennie. Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie, to zwykle 1-3 miesiące. Skuteczność jest porównywalna z MTX. W leczeniu skojarzonym z MTX wykazuje dużą skuteczność, przy czym podczas terapii 60% pacjentów ma podwyższone wartości stężenia enzymów wątrobowych, podczas gdy w trakcie monoterapii leflunomidem jedynie 6%. Leflunomid ma dość długi okres półtrwania (eliminacja blisko 2 lata). W celu przyspieszenia eliminacji z organizmu stosowana jest cholestyramina. Leflunomid ma wiele podobnych do MTX działań niepożądanych, dodatkowo może być przyczyną uszkodzenia nerek i wzrostu ciśnienia [17].

Inne leki z tej grupy jak minocyklina, cyklosporyna A, azatiopryna, obecnie są rzadko stosowane z powodu mniejszej skuteczności oraz większej toksyczności [18,19].

Kiedy w 1999 r. wprowadzono do leczenia etanercept (białko receptorowe p75 Fc) i infliximab (chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1) rozpoczął się nowy etap w leczeniu RZS. Stwierdzono ich skuteczność u osób, u których wcześniejsze leczenie nie dawało zadowalających efektów. W badaniach wykazano szybki efekt terapeutyczny, polegający na złagodzeniu obrzęków, bolesności i skróceniu porannej sztywności stawów. Dodatkowo obniże-

niu ulegał poziom wskaźników ostrej fazy. Połączenie inhibitorów TNF-alfa z metotreksatem spowodowało zahamowanie postępu zmian radiologicznych, co stanowi znaczną przewagę w stosunku do monoterapii metotreksatem [20,21]. Etanercept stosowany jest w formie zastrzyków podskórnych w dawce 50 mg/tydzień, natomiast infliximab podawany jest dożylnie w dawce 3-10 mg/kg m.c. co 4-8 tygodni. Do działań niepożądanych tych leków należy zaliczyć reakcje w miejscu wstrzyknięcia, infekcje a także możliwe uaktywnienie gruźlicy.

Tocilizumab (inhibitor interleukiny 6) – w badaniach wykazano jego skuteczność w połączeniu z metotreksatem w osiągnięciu szybkich i trwałych efektów terapeutycznych [22]. Lek podawany jest dożylnie w dawce 4 mg/kg co 4 tygodnie. Efekty niepożądane są podobne jak przy stosowaniu innych leków biologicznych i obejmują reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia i zwiększoną podatność na infekcje.

Anakinra (inhibitor interleukiny 1) – w połączeniu z metotreksatem anakinra stanowi terapię bezpieczniejszą i efektywniejszą [23]. Spowalnia destrukcję chrząstki stawowej, ma również niewielkie działanie przeciwzapalne [24]. Nie jest często stosowana ze względu na formę podawania, która jest uciążliwa dla pacjentów – codzienne zastrzyki podskórne w dawce 100 mg.

Abatacept – lek biologiczny o działaniu immunosupresyjnym. Rekombinowane, rozpuszczalne białko fuzyjne składające się z zewnątrzkomórkowego fragmentu antygeny 4 związanego z ludzkim limfocytom T (CTLA-4) połączonego ze zmodyfikowanym fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Abatacept blokuje cząstki CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen, w ten sposób modulując kostymulujący wpływ białka CD28 na limfocyty T. W przeprowadzonych badaniach klinicznych stwierdzano skuteczność abataceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których nie uzyskano poprawy po terapii lekami blokującymi TNF alfa [25-27].

Adres do korespondencji:

Ewelina Sobieska

Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej

SPWSZ im. Marii Curie-Skłodowskiej w Szczecinie

ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin

Tel.: (+48 91) 668-672-346

E-mail: spwsz@spwsz.szczecin.pl

## Piśmiennictwo

1. Gabriel SE: The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:269-81.
2. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ: The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205-13.
3. Bombara MP, Webb DL, Conrad P i wsp.: Cell contact between T cell and synovial fibroblasts causes induction of adhesion molecules and cytokines. *J Leukoc Biol* 1993; 54: 399-406.
4. Smolen JS, Steiner G: Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:473-88.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA i wsp.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 Mar;31(3):315-24.
6. Steinbrocker O, Treger H, Cornelius H: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;140:659-62.
7. Pincus T, Callahan LF: Remodeling the pyramid or remodeling the paradigms concerning rheumatoid arthritis: lessons from Hodgkin's disease and coronary artery disease. *J Rheumatol* 1990;17:1582-5.
8. Bombardier C, Laine L, Reicin A i wsp.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
9. Silverstein EE, Faick G, Goldstein JL i wsp.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
10. Buckley LM, Leib DS, Cartularo KS i wsp.: Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1055-9.
11. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1449-61.
12. Cronstein BN: The mechanism of action of Methotrexate. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23:739-755.
13. Kremer JM: Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: followup after a mean of 13.3 years. *Arthritis Rheum* 1997;40:9845-5.
14. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G i wsp.: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two year, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1164-70.
15. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1449-61.
16. Maddison P, Kiely P, Kirkham B i wsp.: Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology* 2005;44:280-6.
17. Osiri M, Shea B, Robinson V i wsp.: Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;30:1182-90.
18. Willkens RF, Sharp JT, Stablein D i wsp.: Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty eight week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. *Arthritis Rheum* 1995;38:1799-806.
19. O'Dell JR, Haire CE, Palmer W i wsp.: Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: results of a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 1997;40:842-8.
20. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW i wsp.: Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis - two year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
21. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP i wsp.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Feb 28;363(9410):675-81
22. Emery P, Keystone E, Tony HP i wsp.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
23. Cohen S, Moreland L, Cush J i wsp.: A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1062-68.
24. Barry Bresnihan: Treatment of rheumatoid arthritis with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis* 1999;58:(Suppl I) 196-8.
25. Teng GG, Turkiewicz AM, Moreland LW: Abatacept: a costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5:1245-54.
26. Lundquist L: Abatacept: a novel therapy approved for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Adv Ther* 2007;24:333-45.
27. Westhovens R, Cole JC, Li T i wsp.: Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology* 2006;45:1238-46.