

*Reumatoidalne zapalenie stawów*  
***objawy, patogeneza, leczenie i badania***  
***kliniczne***

**Mariusz Korkosz**

Oddział Reumatologii Kliniki Chorób Wewnętrznych Szpitala  
Uniwersyteckiego w Krakowie

**Małgorzata Gerjatowicz-Osmańska, Bożena Jachimczak**

Małopolskie Centrum Medyczne w Krakowie



# MCM - nasze doświadczenie

1. narastająca przewaga „administracji danymi” nad „kliniką” – doświadczenie ośrodka/CRO
2. coraz bardziej skomplikowane/czasochłonne procedury – mniej czasu dla pacjenta
3. rozbieżność oceny pacjenta - obiektywne kryteria odpowiedzi (RZS i inne wskazania)
4. krótkie badania nieatrakcyjne

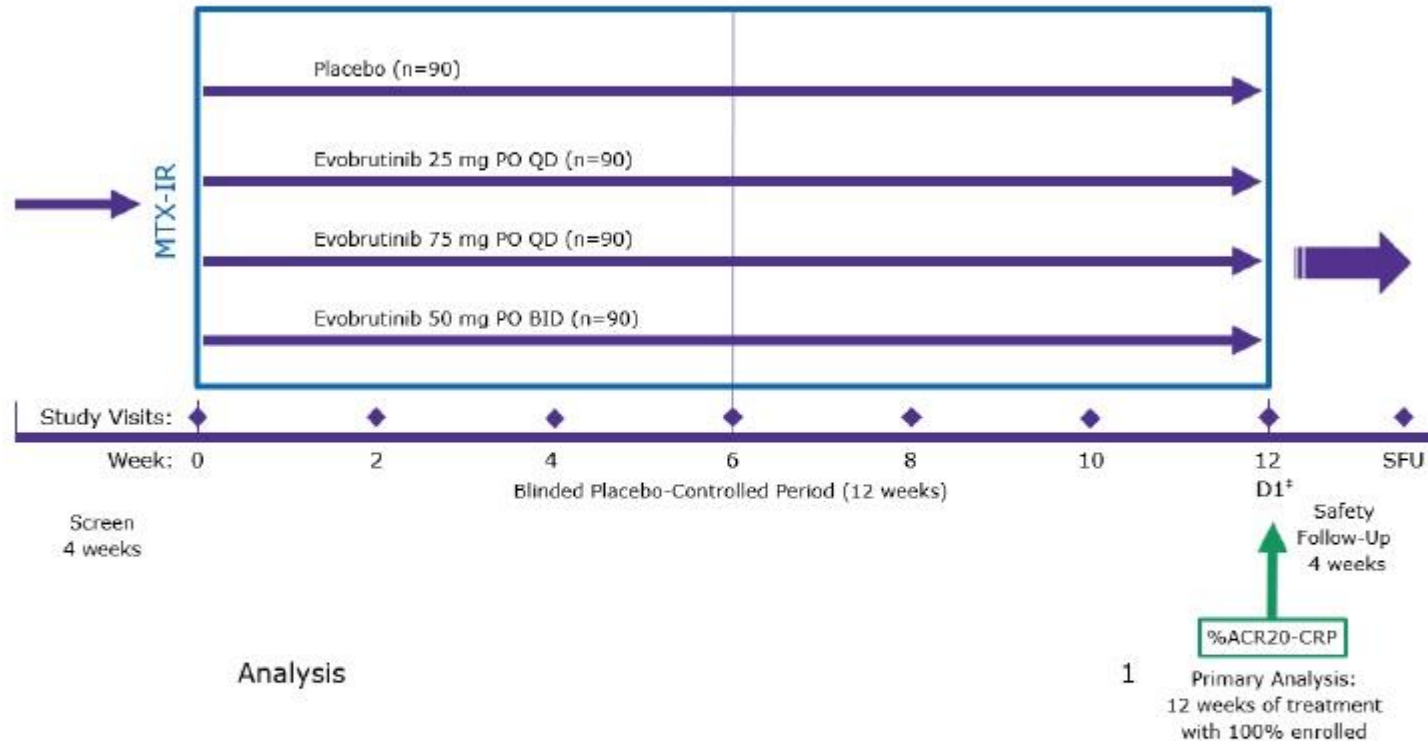
# Badania kliniczne a praktyka

BADANIA KLINICZNE	TEORIA i PRAKTYKA
prescrining	klinika RZS, zapalenie i patofizjologia RZS, epidemiologia, przebieg naturalny
scrining	patogeneza RZS, objawy, badania pomocnicze
randomizacja	kryteria RZS, ocena aktywności, leczenie
follow up	wyniki, publikacje (plakat, ustna, pismo fachowe)



Figure 1

### Schematic of the Trial Design – Screening to Safety Follow-up Visit for Subjects Not Entering the OLE Period



Analysis

ACR = American College of Rheumatology, ACR20 = ACR 20% Response Criteria, %ACR20-CRP = Proportion of subjects achieving an ACR20 response, where the acute phase reactant criterion is based on hsCRP, D1 = Day 1, MTX-IR = RA subjects with inadequate response to methotrexate, OLE = open-label extension, PO = Orally, RA = rheumatoid arthritis, SFU = Safety Follow-up Visit.

‡ = For subjects entering the OLE, the Week 12 visit of the main study is also the first visit of the OLE Period and the SFU Visit is deferred until after the OLE Period.

Note: The Japanese cohort may be fully, partially, or not included in the primary analysis, depending on the enrollment rate.

# Preskrining

# kobieta (42 lat)

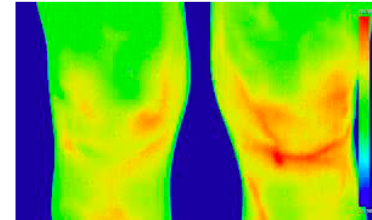
- 6 miesięcy ból stawów rąk i kolan
- kamera termowizyjna
- krew RF + ACCP
- RTG rąk
- „jakie teraz leczenie?”

Wykrywalność grup ryzyka podczas zakrojonych na szeroką skalę badań rekompensowała koszty ponoszone na **technikę termowizyjną**. Później zaczęła być ona szeroko stosowana w medycynie.

Wraz z rozwojem techniki możliwe stało się wykorzystywanie termowizorów w neurochirurgii, neurologii, chirurgii naczyniowej, stomatologii, otolaryngologii, pulmonologii, endokrynologii i mammologii.

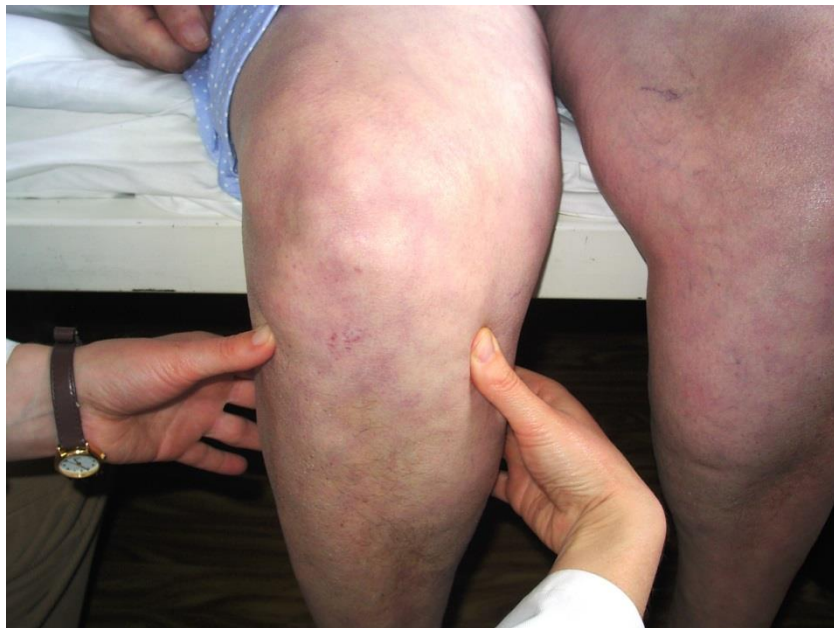
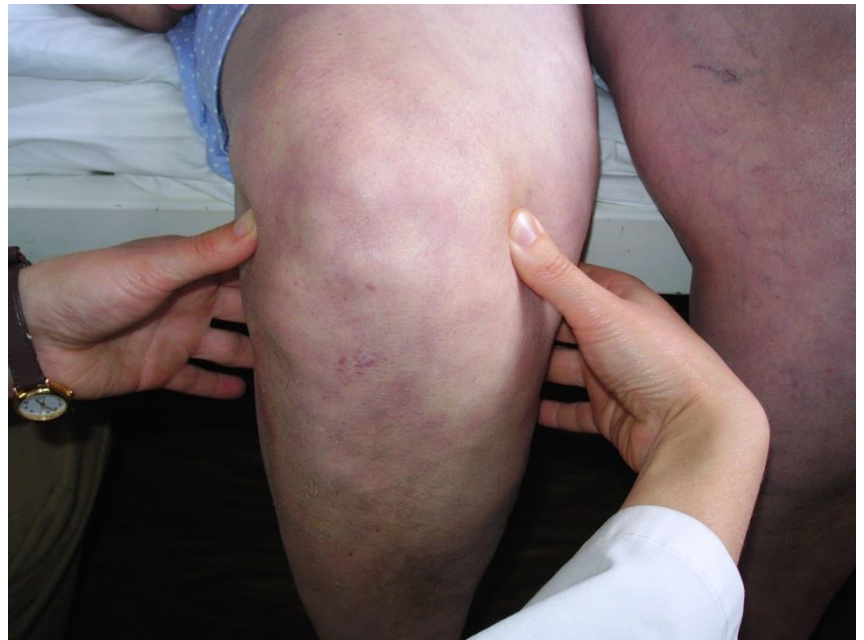
Obecnie na świecie z wiarygodnością 70-100% diagnozuje się:

- nowotwory złośliwe piersi, skóry, węzłów chłonnych, twarzoczaszki oraz ich nawroty
- zapalenie i nowotwory przydatków
- zapalenie ucha, gardła i **nosa**
- choroby stawów i kręgosłupa o charakterze zapalnym
- choroby naczyń i nerwów kończyn
- zaburzenie czynności i schorzenia **tarczycy**
- choroby zapalne i czynnościowe nerek, a także układu pokarmowego i wątroby.

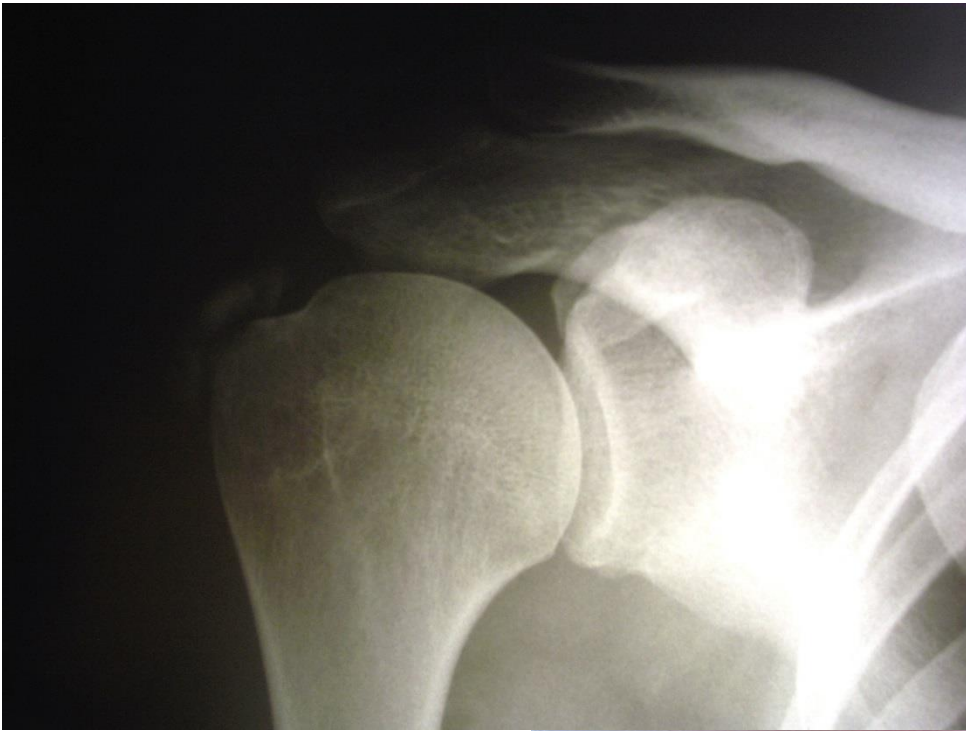








CRO\_WAWA\_06\_2018



CRO\_WAWA\_06\_2018

## Definicja

reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)  
rheumatoid arthritis (RA)  
arthritis rheumatoidea  
gościec przewlekłe postępujący (GPP)

Jest to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu immunologicznym

charakteryzująca się zapaleniem stawów,  
występowaniem zmian pozastawowych i powikłań  
układowych

Choroba prowadzi do niepełnosprawności i  
przedwczesnej śmierci.





Rheumatoid arthritis usually affects joints symmetrically (on both sides equally), may initially begin in a couple of joints only, and most frequently attacks the wrists, hands, elbows, shoulders, knees and ankles



# Rozpoznanie różnicowe

Toczeń układowy

Twardzina układowa

Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe

Mieszana choroba tkanki łącznej

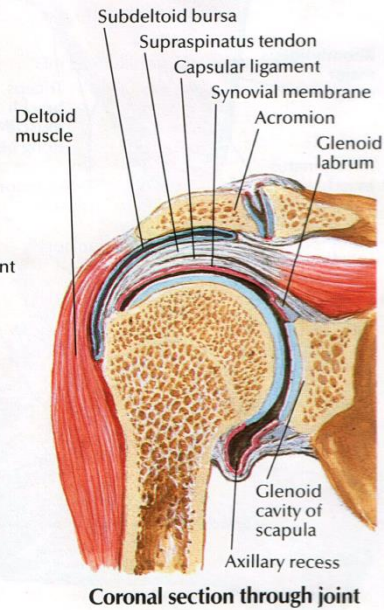
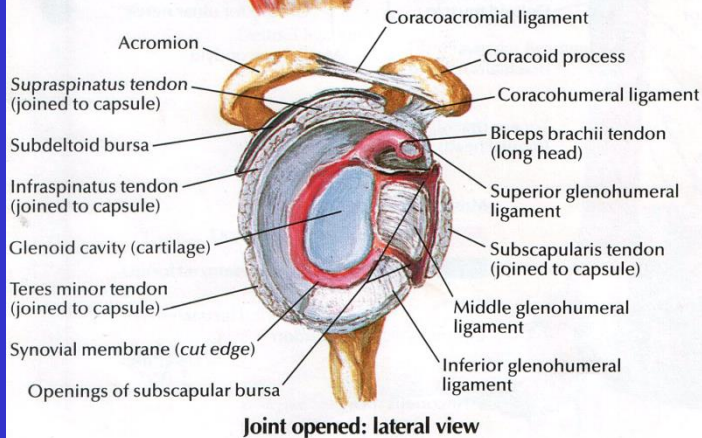
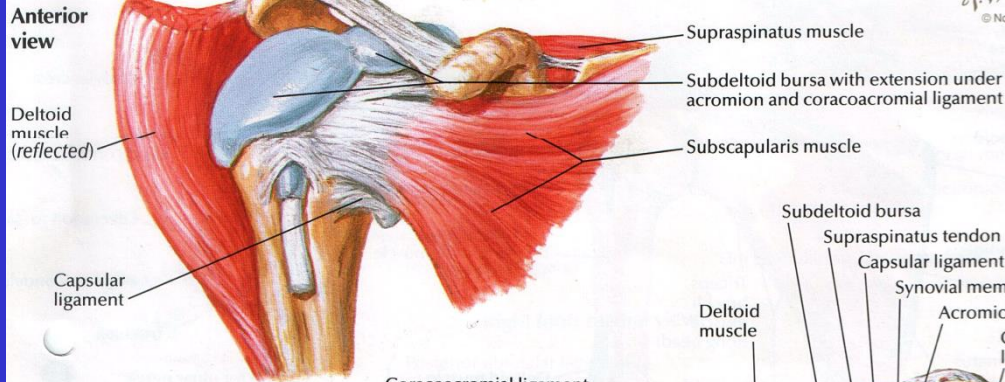
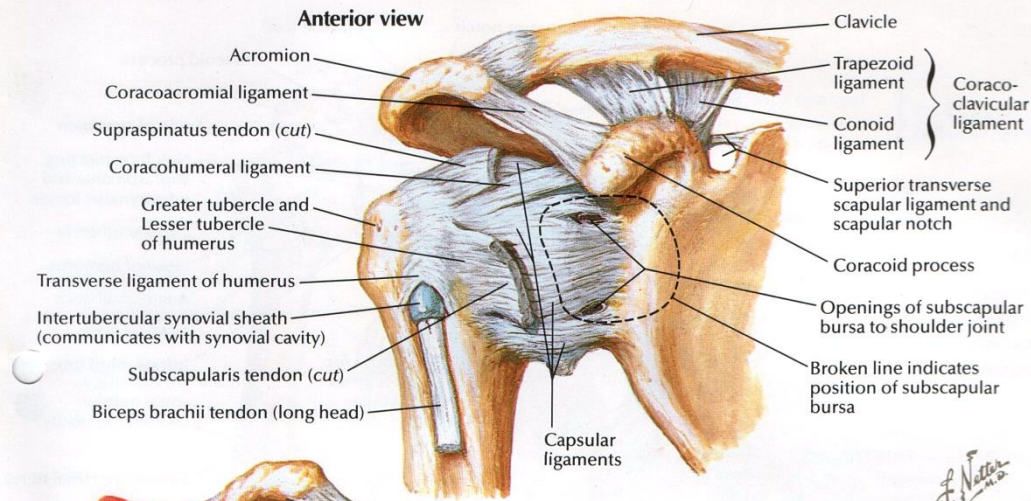
Układowe zapalenie naczyń

Polimialgia reumatyczna

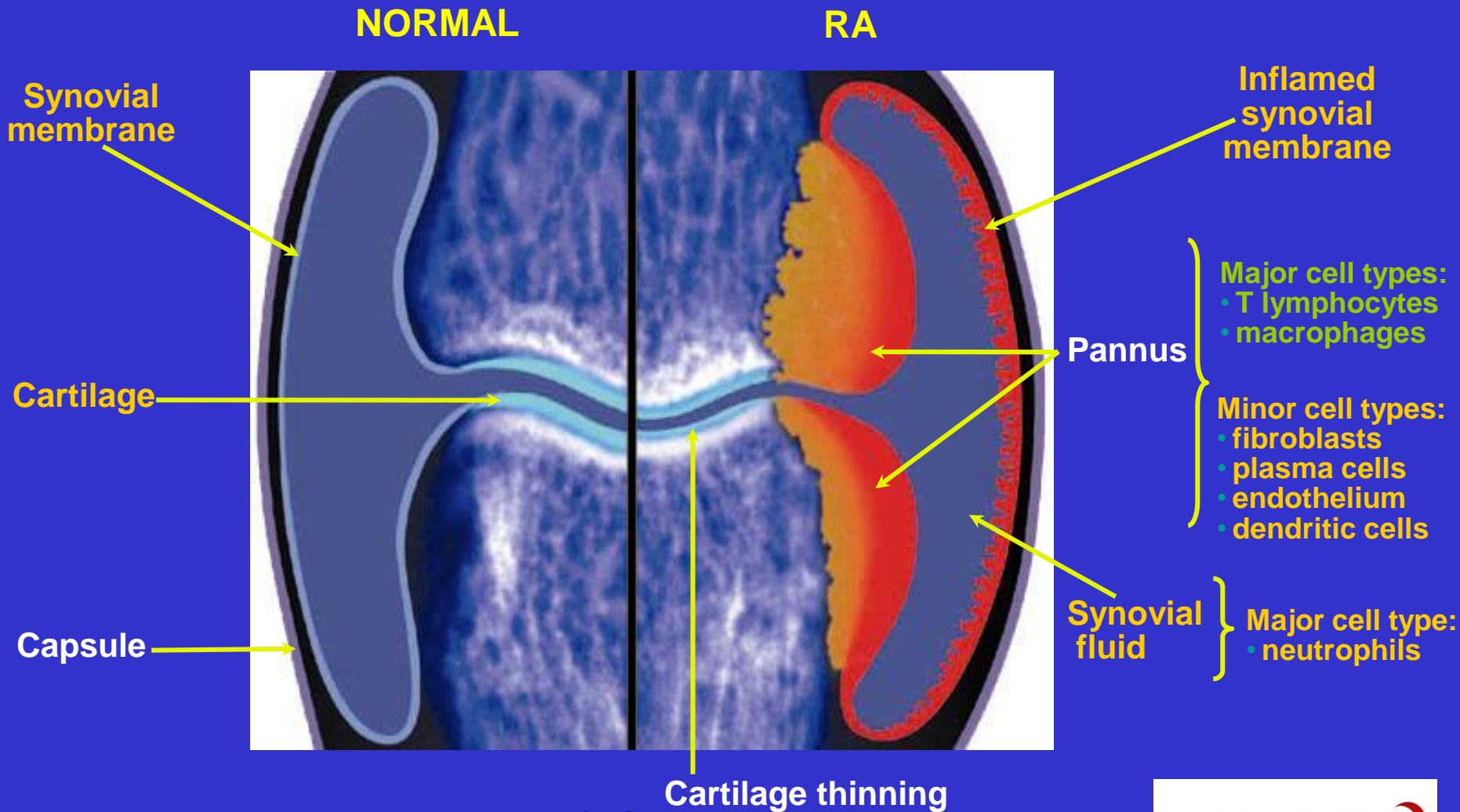
Infekcyjne i reaktywne zapalenia stawów

Spondyloartropatie we wczesnych stadiach

Fibromialgia



# RA is characterised by synovitis and joint destruction



CRO\_WAWA\_06\_2018

Adapted from Feldmann M, et al. *Ann Rev Immunol.* 1996;14:397-440;  
Pincus T. *Drugs.* 1995;50(suppl 1):1-14; Tak P, Bresnihan B. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2619-2633.

# Epidemiologia

- choruje 0,3 – 1,5 % populacji ogólnej (w Europie 0,8 % dorosłych)
- kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni
- największa zapadalność to 4 i 5 dekada życia



Original article

# Rheumatoid arthritis is getting less frequent—results of a nationwide population-based cohort study

Abhishek Abhishek<sup>1</sup>, Michael Doherty<sup>1</sup>, Chang-Fu Kuo<sup>1</sup>, Christian D. Mallen<sup>2</sup>, Weiya Zhang<sup>1</sup> and Matthew J. Grainge<sup>3</sup>

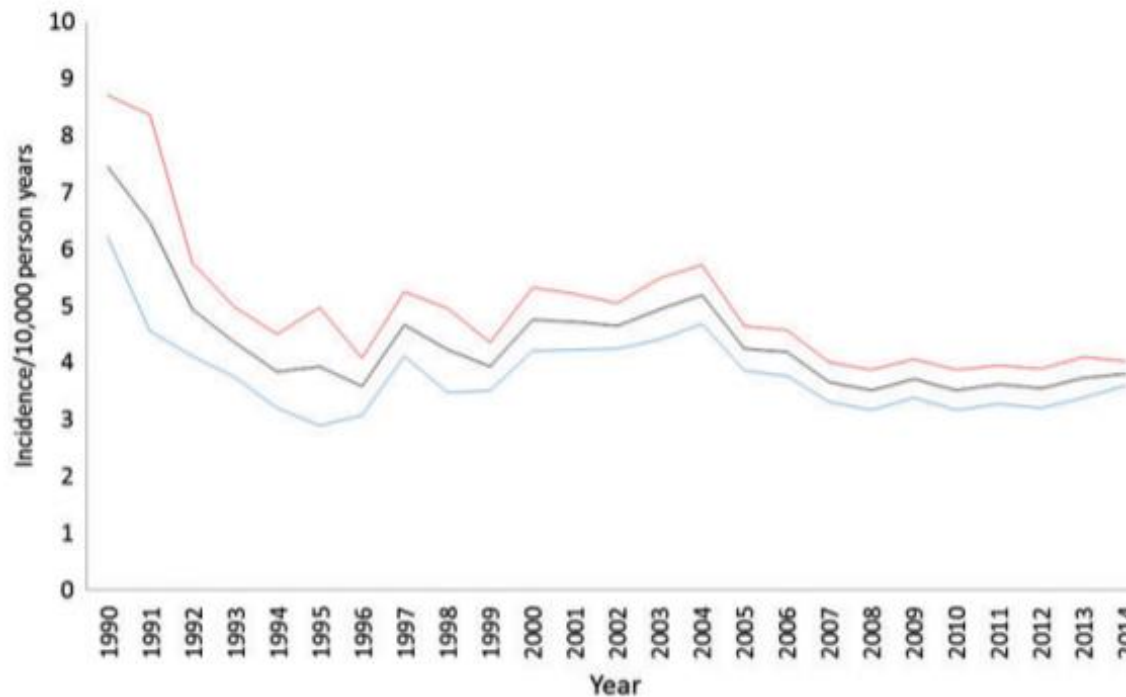
## Abstract

**Objectives.** The objectives of this study were to examine changes in the incidence and prevalence of RA between 1990 and 2014 and to explore if there is any geographic variation in the incidence and prevalence of RA in the UK.

**Methods.** This was a primary care-based prospective cohort study. People contributing acceptable data to Clinical Practice Research Datalink between 1 January 1990 and 31 December 2014 were included. Read codes were used to identify RA cases  $\geq 18$  years of age. The prevalence and incidence rates for

# zapadalność roczna 1990-2014

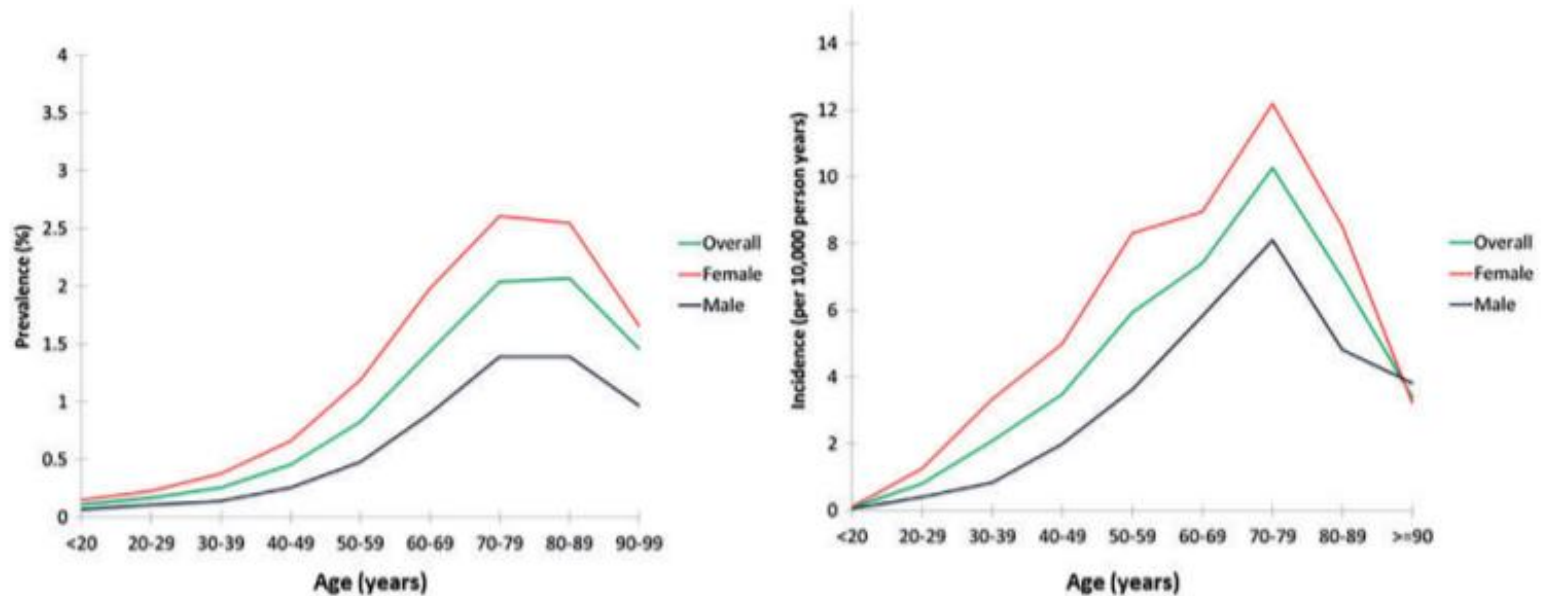
Fig. 3 Annual incidence of RA in the UK, 1990-2014



Data given as incidence and 95% CI. Black line, prevalence; red line, upper 95% CI estimates; blue line, lower 95% CI estimates.

# chorobowość & zapadalność

Fig. 1 Increasing prevalence and incidence of RA with age



(A) Increasing prevalence of RA with age. (B) Increasing incidence of RA with age.

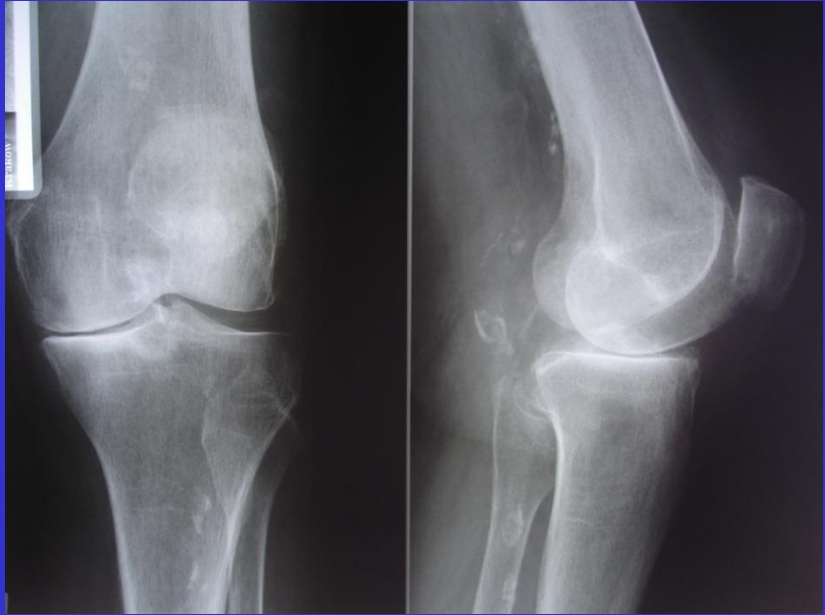
## Przebieg naturalny RZS

- ~ 70 % przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i remisji, ale stale postępującą destrukcją stawów
- ~ 15 % przebieg łagodny, umiarkowana aktywność choroby i wolno postępująca destrukcja stawów
- ~ 10 % długotrwała remisja, występuje rzadko, przebieg epizodyczny tzw. palindromiczny

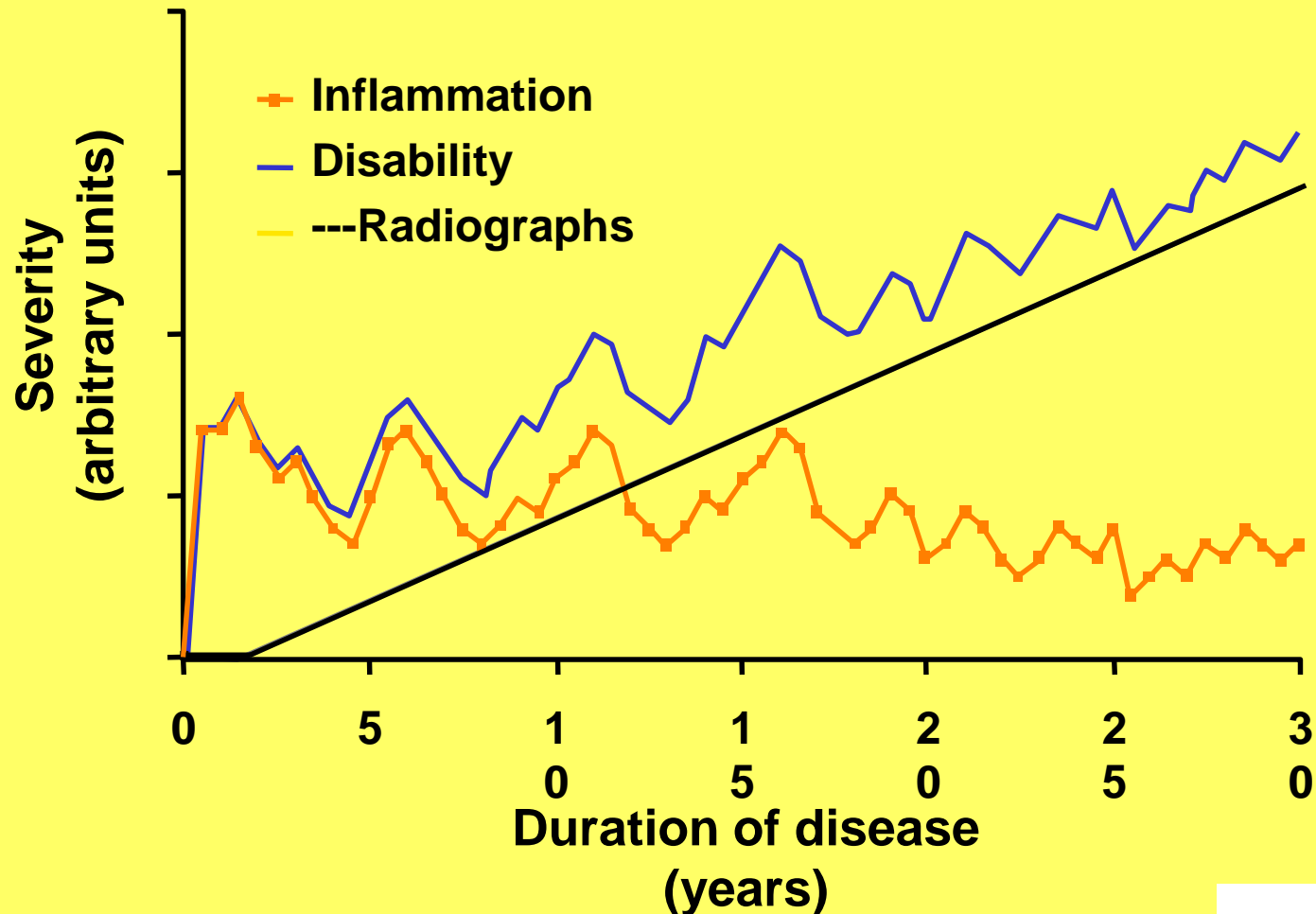




wiek 83. RZS. OP. ChNS. NT.



# Course of Rheumatoid Arthritis: Schematic Representation



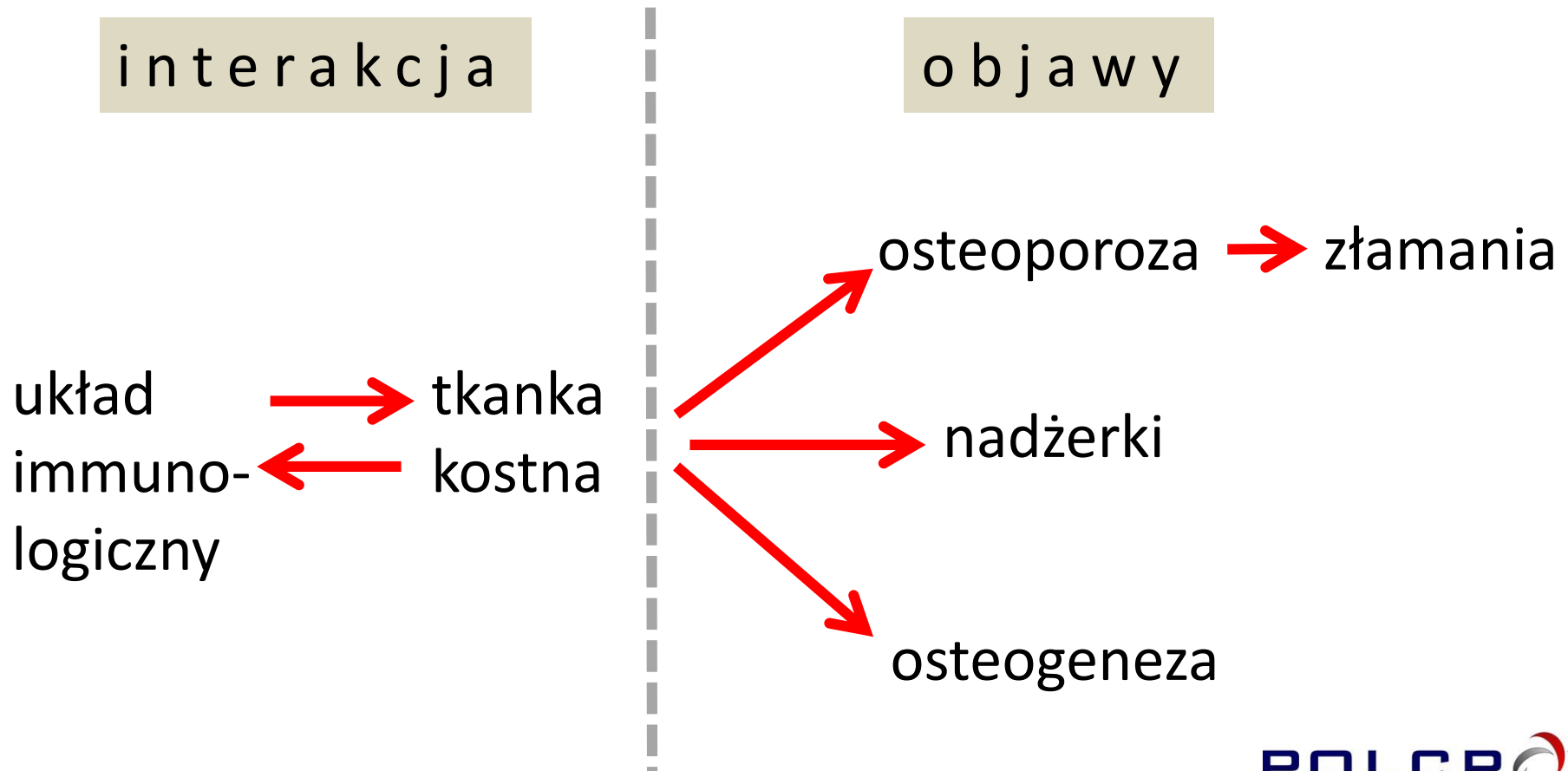
# Skrining

**Table 1.** Baseline characteristics according to treatment group\*

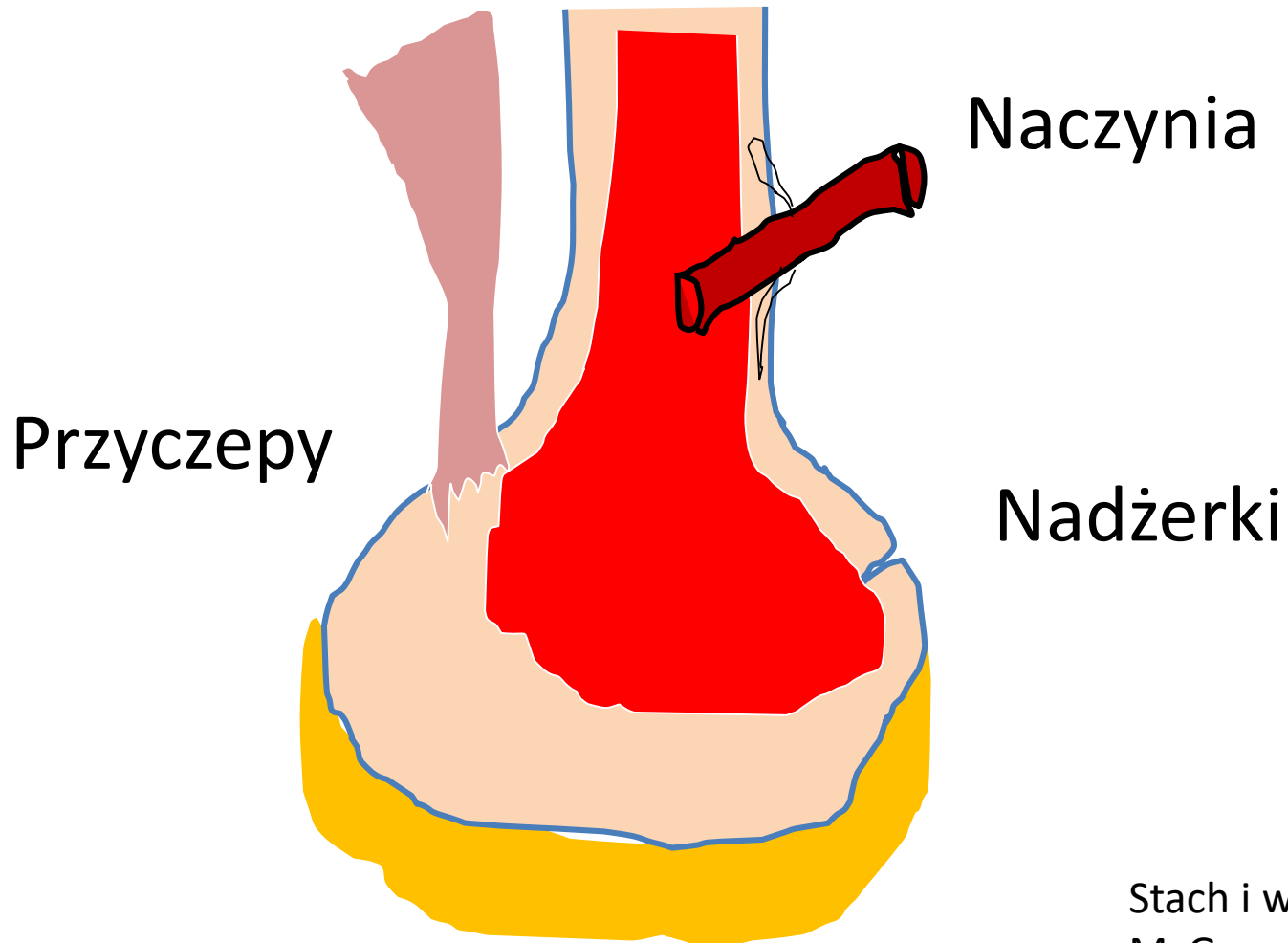
	Adalimumab plus MTX (n = 268)	Adalimumab monotherapy (n = 274)	MTX monotherapy (n = 257)
<b>Demographic characteristics</b>			
Age, years	51.9 ± 14.0	52.1 ± 13.5	52.0 ± 13.1
No. (%) female/male	193 (72.0)/75 (28.0)	212 (77.4)/62 (22.6)	190 (73.9)/67 (26.1)
<b>Clinical characteristics</b>			
Years of RA	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.8	0.8 ± 0.9
Years of RA, no. (%)			
0.0–0.5	156 (58.2)	160 (58.4)	138 (53.7)
0.5–1.0	42 (15.7)	40 (14.6)	37 (14.4)
1.0–2.0	41 (15.3)	42 (15.3)	42 (16.3)
2.0–3.0	27 (10.1)	26 (9.5)	36 (14.0)
>3.0	2 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.6)
Previously took DMARDs, no. (%)	87 (32.5)	91 (33.2)	81 (31.5)
Taking corticosteroids, no. (%)	96 (35.8)	100 (36.5)	91 (35.4)
Tender joint count, 0–68	30.7 ± 14.2	31.8 ± 13.6	32.3 ± 14.3
Swollen joint count, 0–66	21.1 ± 11.2	21.8 ± 10.5	22.1 ± 11.7
C-reactive protein, mg/dl	3.9 ± 4.2	4.1 ± 3.9	4.0 ± 4.0
HAQ DI†	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.6
Physician's global assessment of disease activity, 100-mm VAS†	65.1 ± 17.6	67.6 ± 18.6	65.6 ± 17.7
Patient's global assessment of disease activity, 100-mm VAS	66.8 ± 22.1	67.8 ± 23.3	63.0 ± 25.0
Patient's assessment of pain, 100-mm VAS†	62.5 ± 21.3	64.6 ± 23.6	59.6 ± 24.3
DAS28	6.3 ± 0.9	6.4 ± 0.9	6.3 ± 0.9
<b>Radiographic findings‡</b>			
Modified TSS	18.1 ± 20.1	18.8 ± 19.0	21.9 ± 22.2
Erosion score†	11.0 ± 12.3	11.3 ± 11.3	13.6 ± 13.6
Joint space narrowing score	7.1 ± 9.6	7.5 ± 9.4	8.2 ± 10.7
Estimated annual TSS progression, TSS duration of RA	25.6	26.7	27.4

\* Except where indicated otherwise, values are the mean ± SD. RA = rheumatoid arthritis; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

# Interakcja układu immunologicznego z tkanką kostną



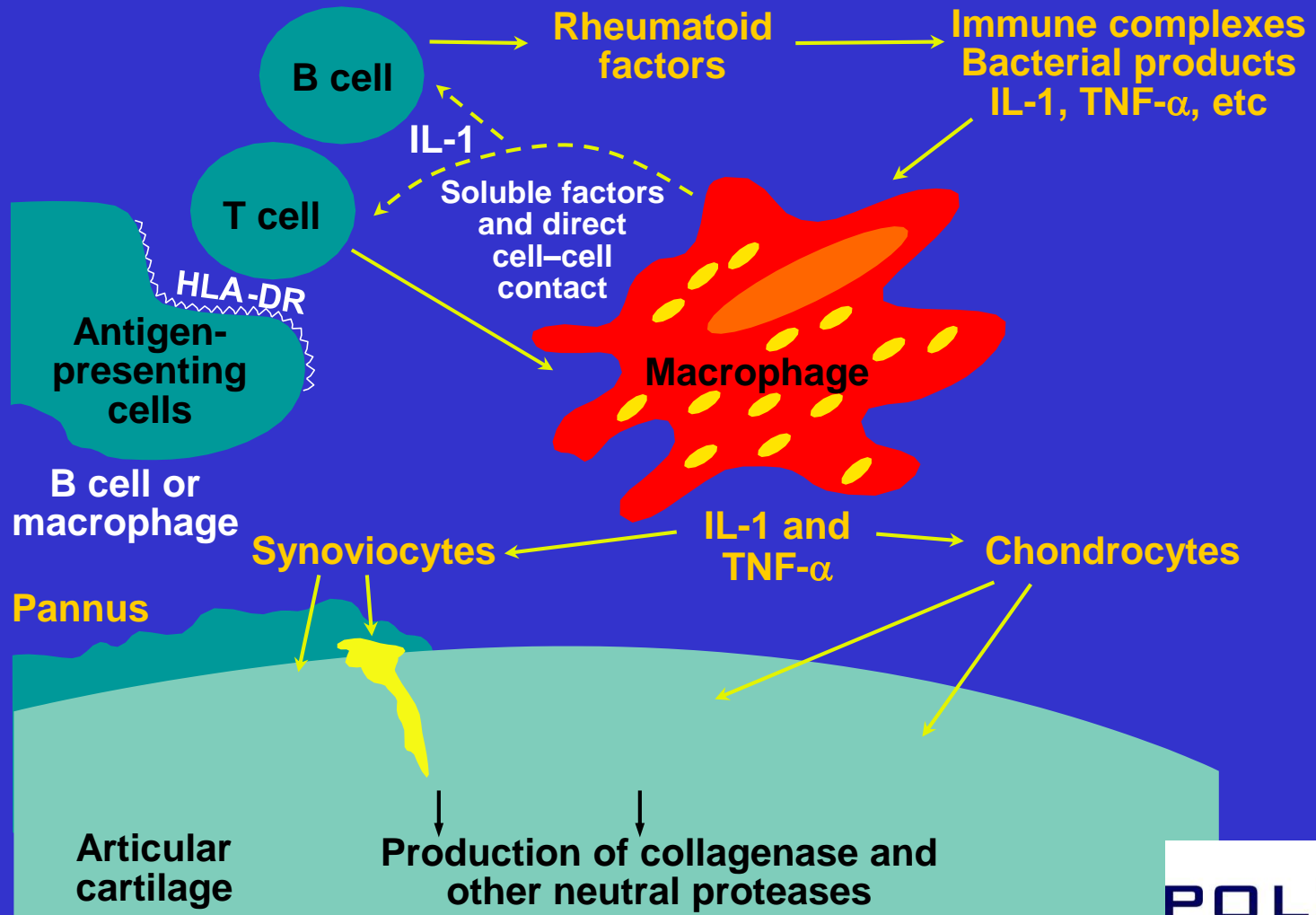
# Połączenie anatomiczne układu immunologicznego i jamy stawowej w RZS



Stach i wsp. , 2010  
McGonagle, 2009



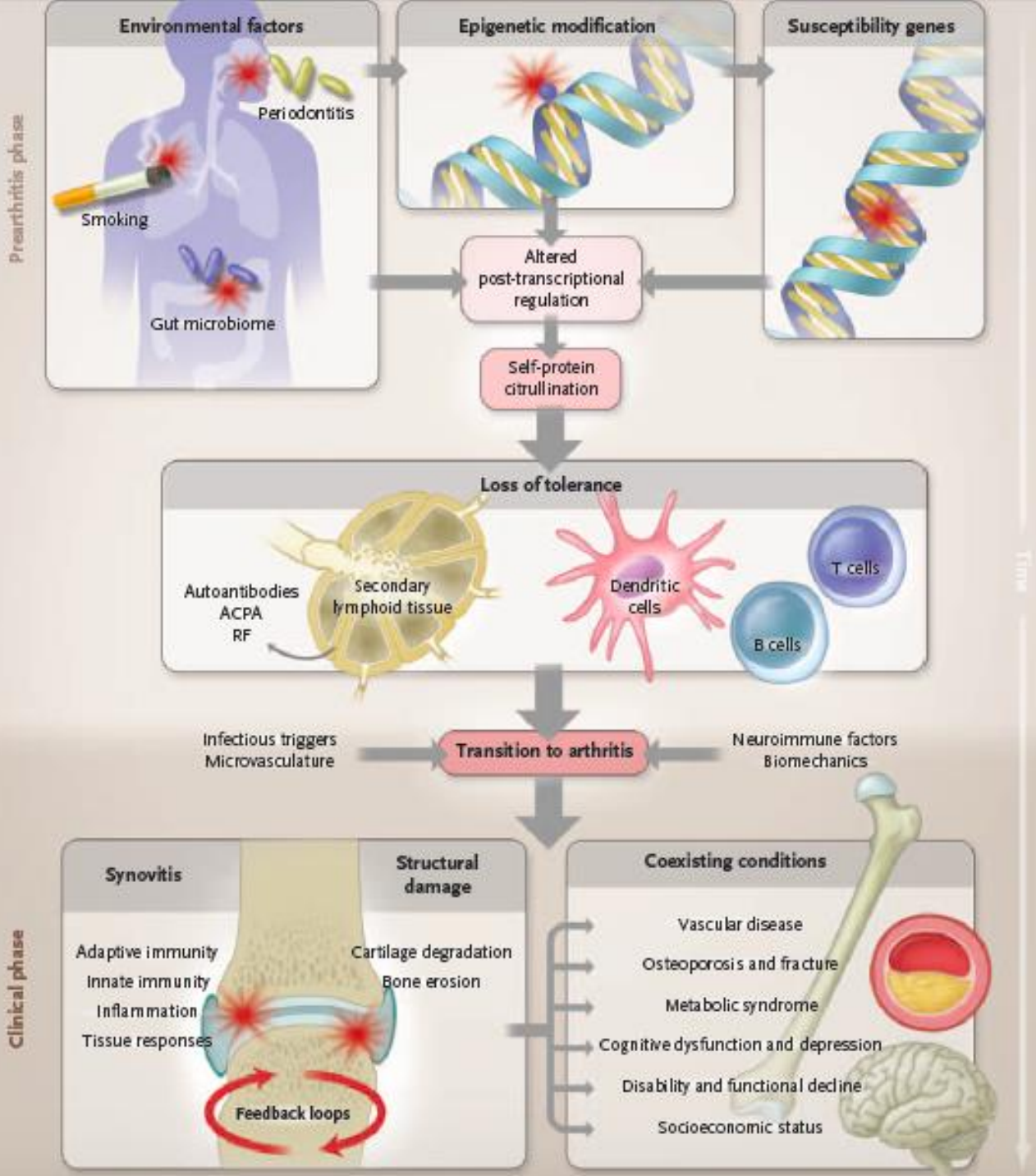
# RA -mediators

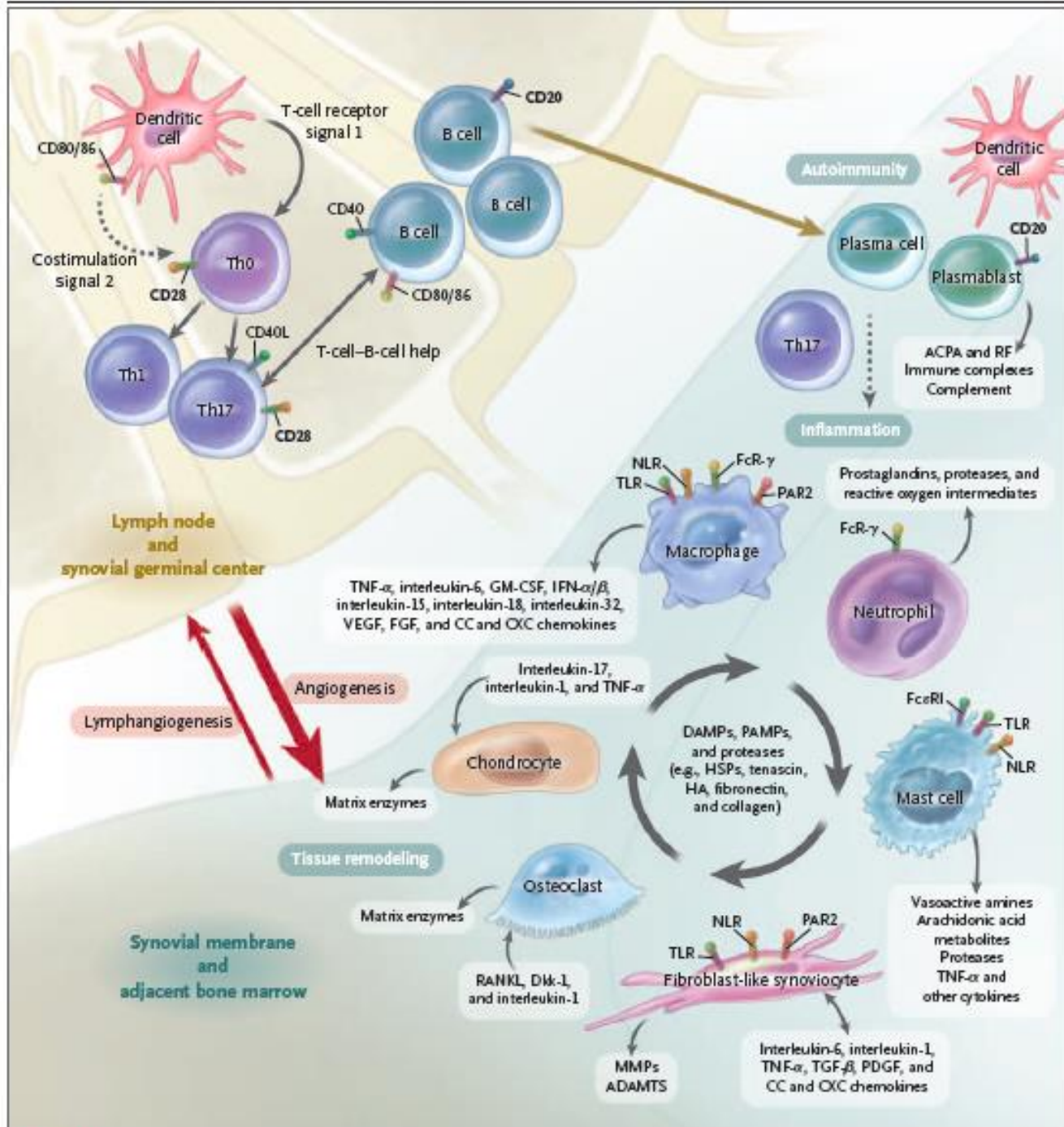


CRO\_WAWA\_06\_2018



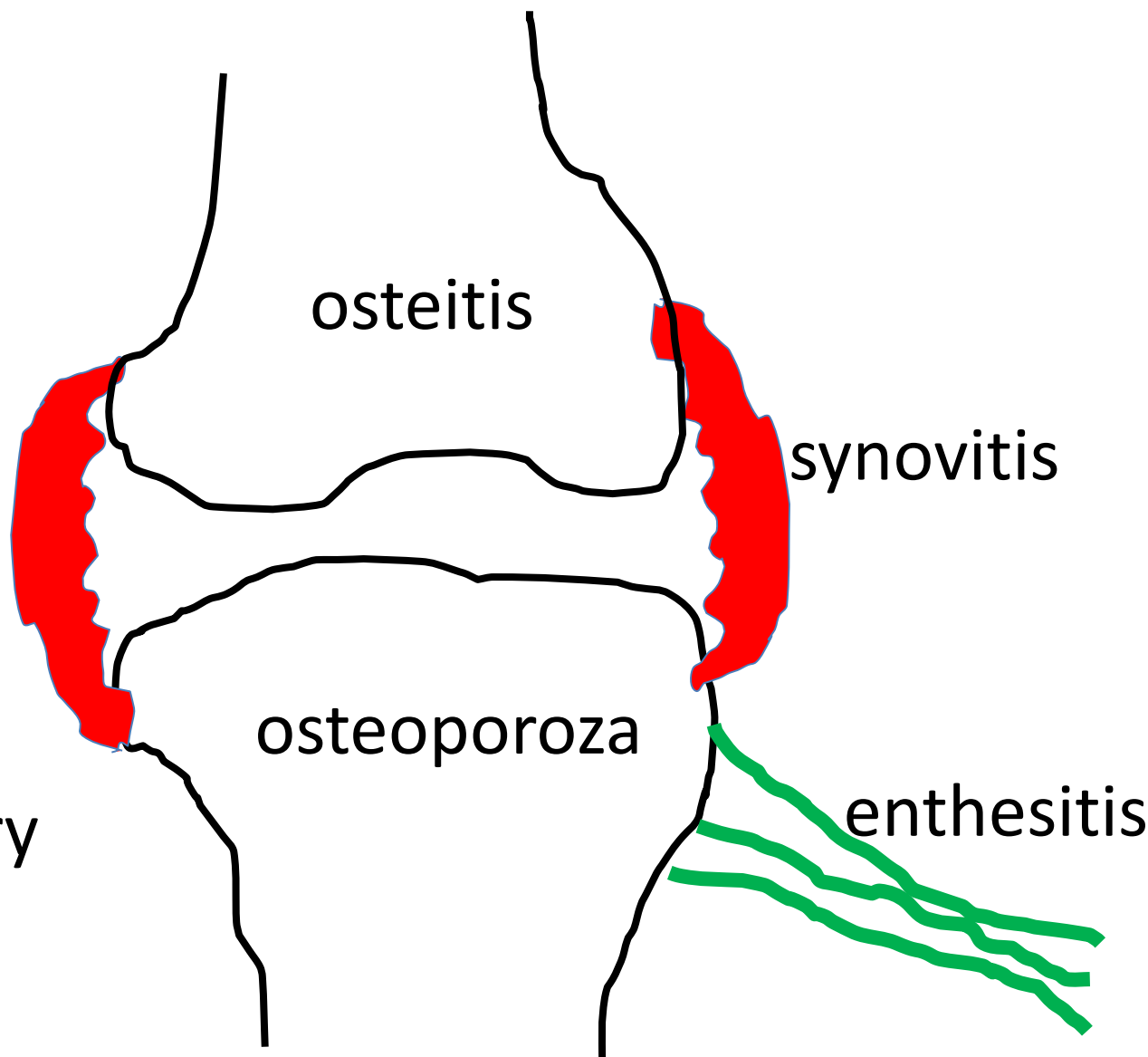






**Figure 2.** Adaptive and Innate Immune Processes within the Joint in Rheumatoid Arthritis.

# Zapalenie szpiku kostnego i osteoporoza występują **wcześnie**



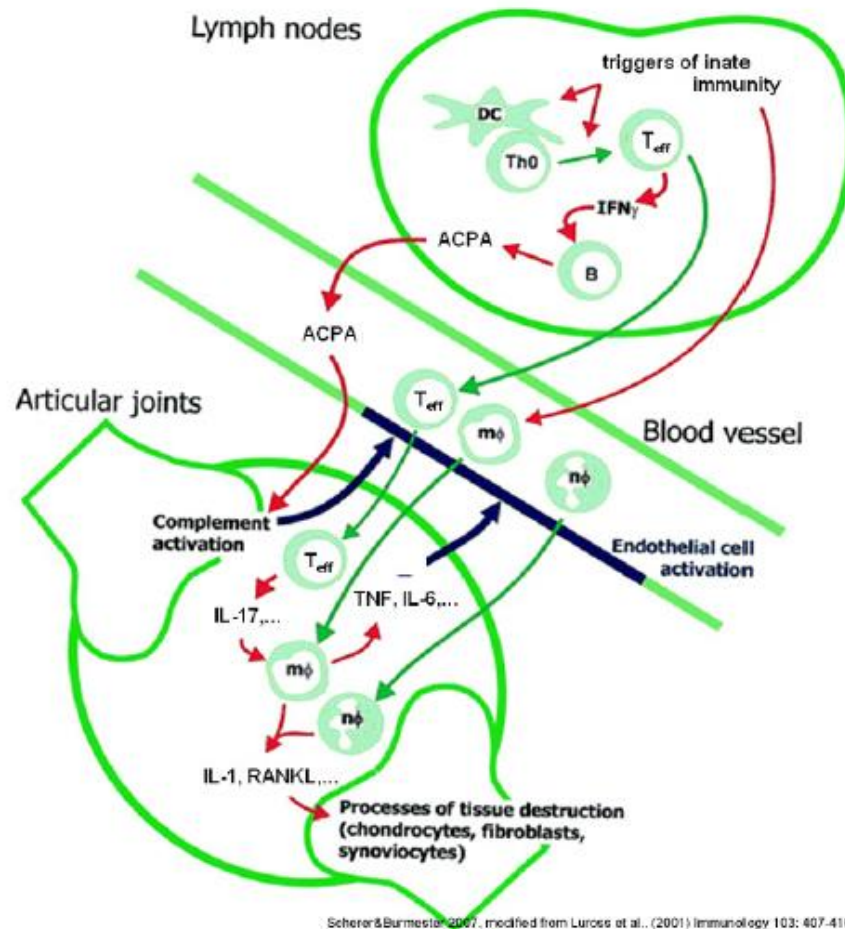
Biomarkery

**MRI**

USG PD

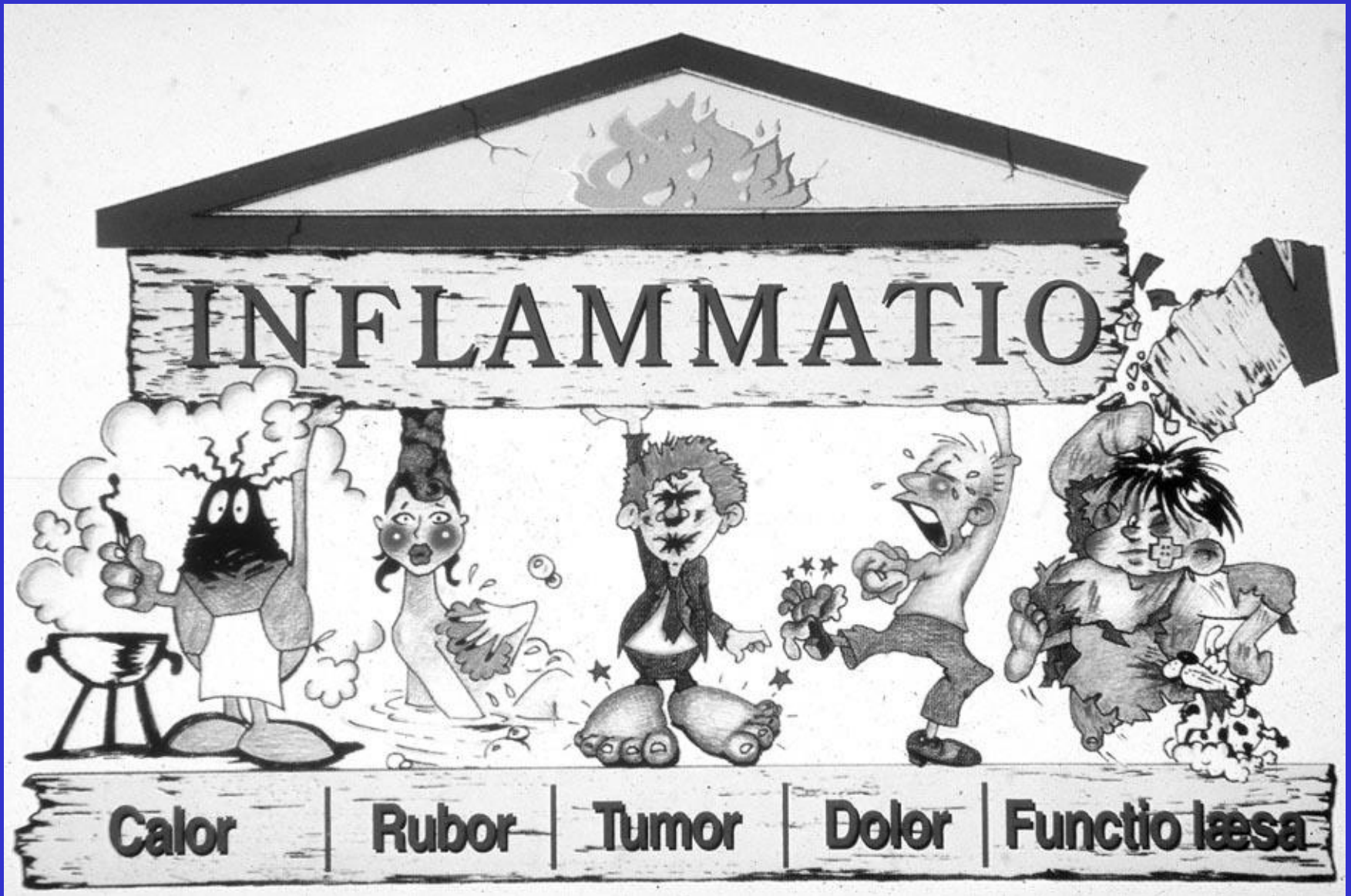
DXA

Figure 4: Suggested mechanism of the development of the immune response in RA. Antigen-specific T cell activation by DC-T cell interaction usually occurs in lymph nodes. Naïve T cells thereby differentiate into effector T cells that give help to B cells, which leads to production of autoantibodies (e.g. ACPA). These antibodies then form immune complexes and accumulate in joints, activating complement. This leads to recruitment of effector cells (macrophages, neutrophils, etc.), which secrete proinflammatory cytokines and chemokines and activate osteoclastogenesis. Note that this figure depicts a hypothesis, whereby ACPA has a crucial pathogenetic, which has not yet been fully demonstrated. (Figure adapted with modifications from Luross et al. (2001), Immunology 103:407-416)



Scherer & Burmester 2007, modified from Luross et al., (2001) Immunology 103: 407-416







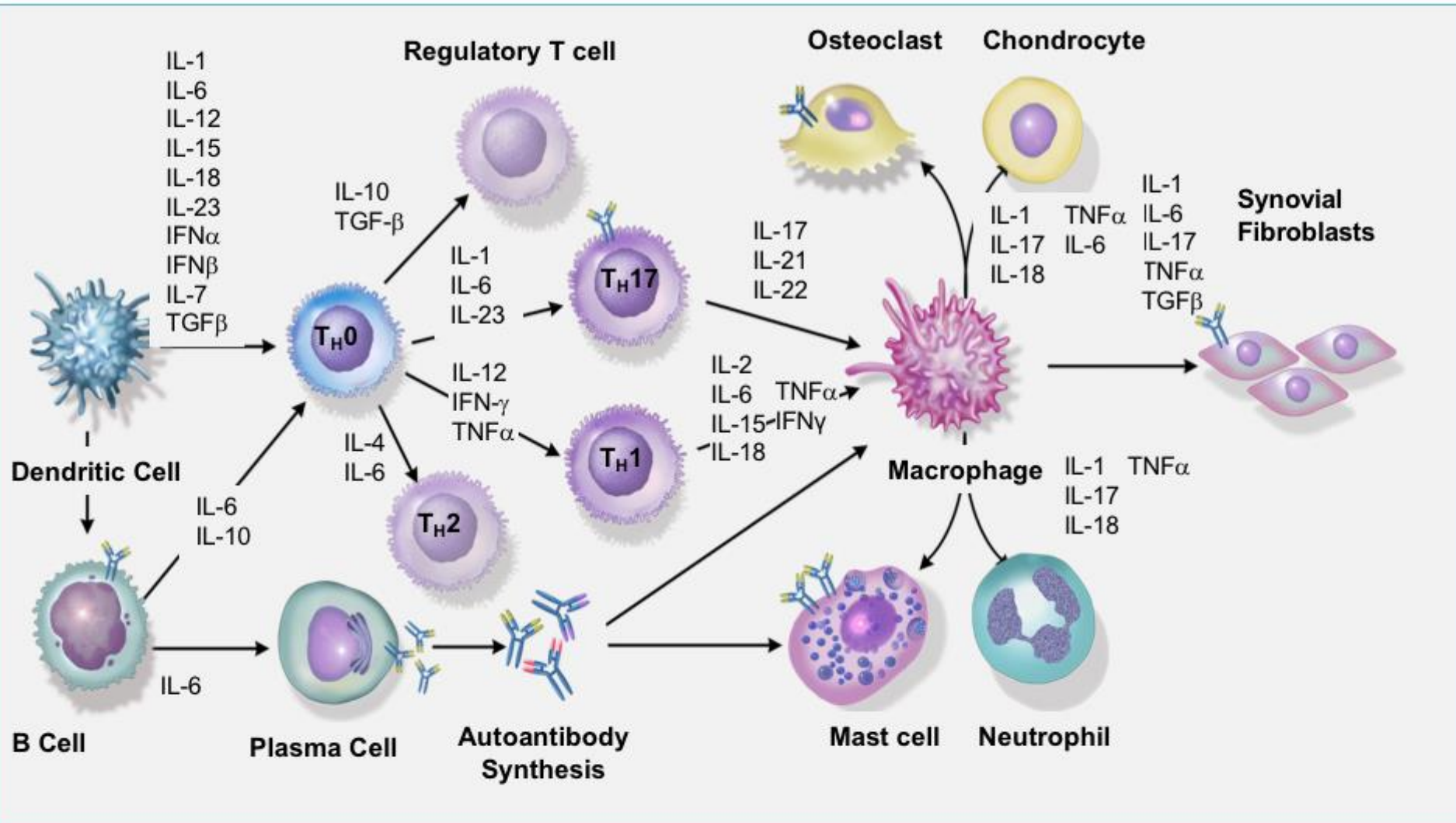


Figure adapted from McInnes IB et al. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:429–442 and Smolen JS et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:235–243.

IFN, Interferon; IL, interleukin; TGF, Transforming Growth Factor; TNF, Tumour Necrosis Factor; TH, T-helper.



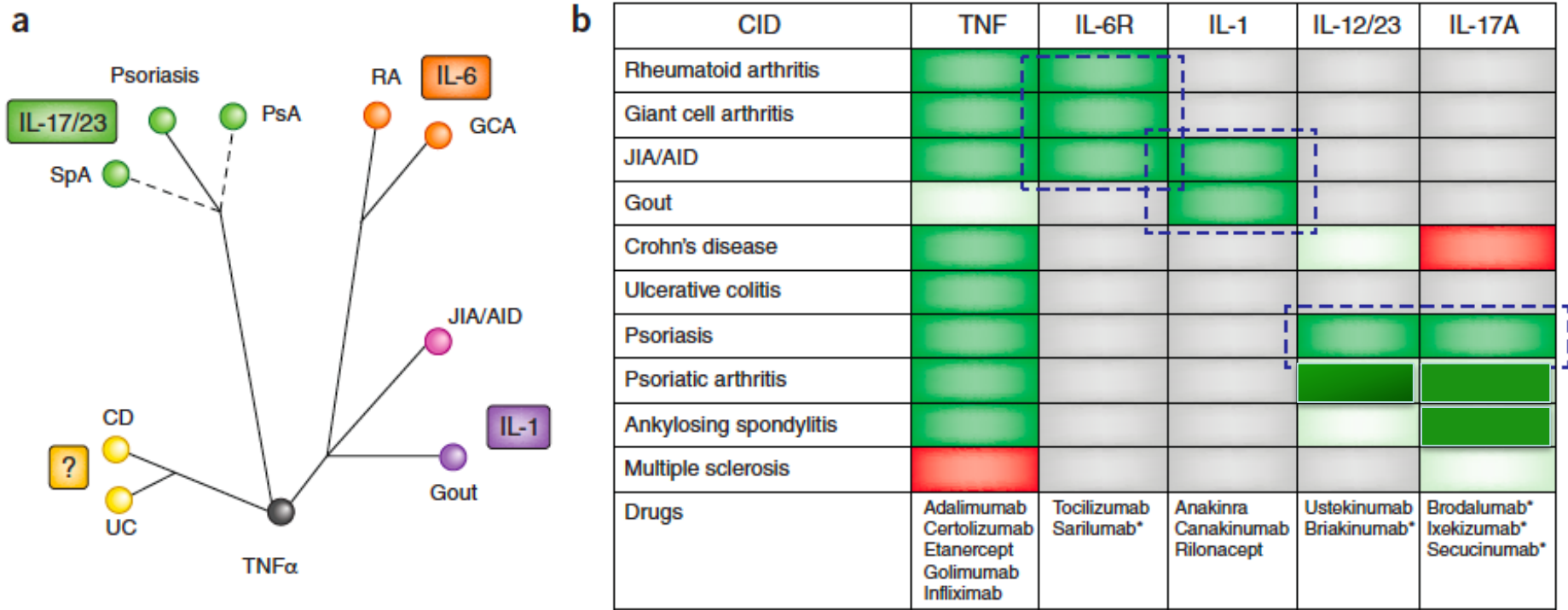
**Table 2. Key Molecules and Signal Mediators Implicated in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.\***

Molecule or Signal Mediator	Key Disease-Relevant Functions	Status†
<b>Cytokines</b>		
TNF- $\alpha$	Activates leukocytes, endothelial cells, and synovial fibroblasts, inducing production of cytokines, chemokines, adhesion molecules, and matrix enzymes; suppression of regulatory T-cell function; activation of osteoclasts; and resorption of cartilage and bone; mediates metabolic and cognitive dysfunction	Approved drug
Interleukin-1 $\alpha$ and 1 $\beta$	Activate leukocytes, endothelial cells, and synovial fibroblasts; induce matrix-enzyme production by chondrocytes; activate osteoclasts; mediate fever; enhance glucose metabolism; and reduce cognitive function	Approved drug
Interleukin-6	Activates leukocytes and osteoclasts; is involved in B-lymphocyte differentiation; regulates lipid metabolism, acute-phase response, and anemia of chronic disease; and is implicated in hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysfunction and fatigue	Approved drug
Interleukin-7 and 15	Promote and maintain T-cell and natural killer–cell activation and T-cell memory, block apoptosis, and maintain T-cell–macrophage cognate interactions	Phase 2 trial completed
Interleukin-17A and 17F	Act synergistically to enhance activation of synovial fibroblasts, chondrocytes, and osteoclasts	More than one phase 2 trial with positive results
Interleukin-18	Promotes activation of Th1, neutrophils, and natural killer cells	
Interleukin-21	Activates Th17 and B-cell subsets	
Interleukin-23	Expands Th17	
Interleukin-32	Activates cytokine production by several leukocytes and promotes osteoclast differentiation	
Interleukin-33	Activates mast cells and neutrophils	
<b>Growth and differentiation factors</b>		
BLyS and APRIL	Activate B cells and have a role in the maturation of B cells and enhancement of autoantibody production	In phase 2 trial
GM-CSF and M-CSF	Enhance differentiation of granulocyte and myeloid-lineage cells in the bone marrow and synovium	In phase 1 trial
RANKL	Promotes maturation and activation of osteoclasts	Phase 2 trial completed
<b>Intracellular signaling molecules and transcription factors</b>		
JAK	Tyrosine kinase that regulates cytokine-mediated leukocyte maturation and activation, cytokine production, and immunoglobulin production	More than one phase 2 trial with positive results
Syk	Tyrosine kinase that regulates immune-complex–mediated and antigen-mediated activation of B and T cells and other Fc receptor–bearing leukocytes	More than one phase 2 trial with positive results
PI3K	Mediates signals that drive proliferation and cell survival	Phase 1 trial planned
BTK	Plays important role in the activation of B cells, macrophages, mast cells, and neutrophils, through regulation of B-cell receptor and Fc receptor signaling as appropriate	Phase 1 trial planned
NF- $\kappa$ B	Helps integrate inflammatory signaling and is important for cell survival	



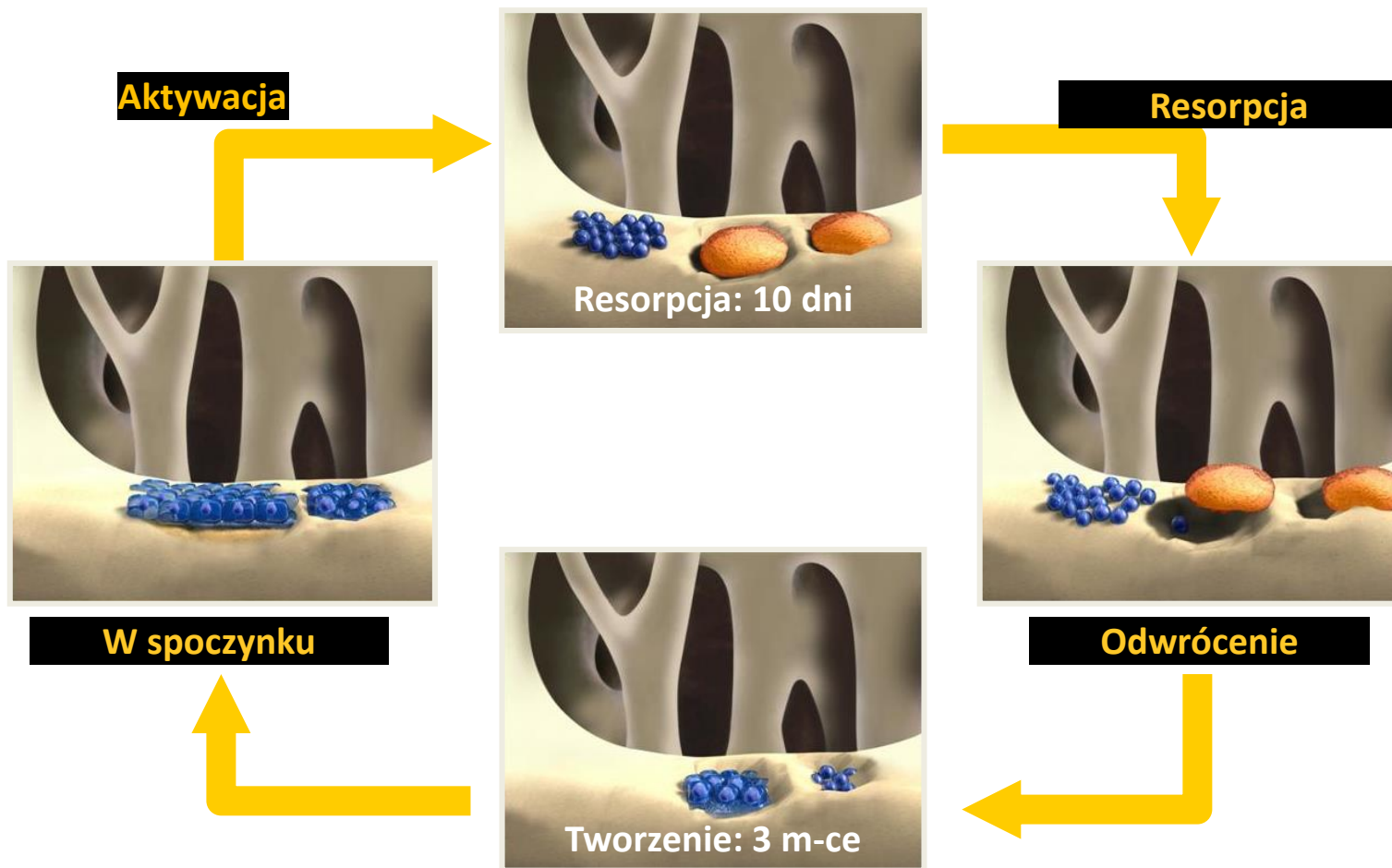
# Toward a cytokine-based disease taxonomy

Georg Schett, Dirk Elewaut, Iain B McInnes, Jean-Michel Dayer & Markus F Neurath

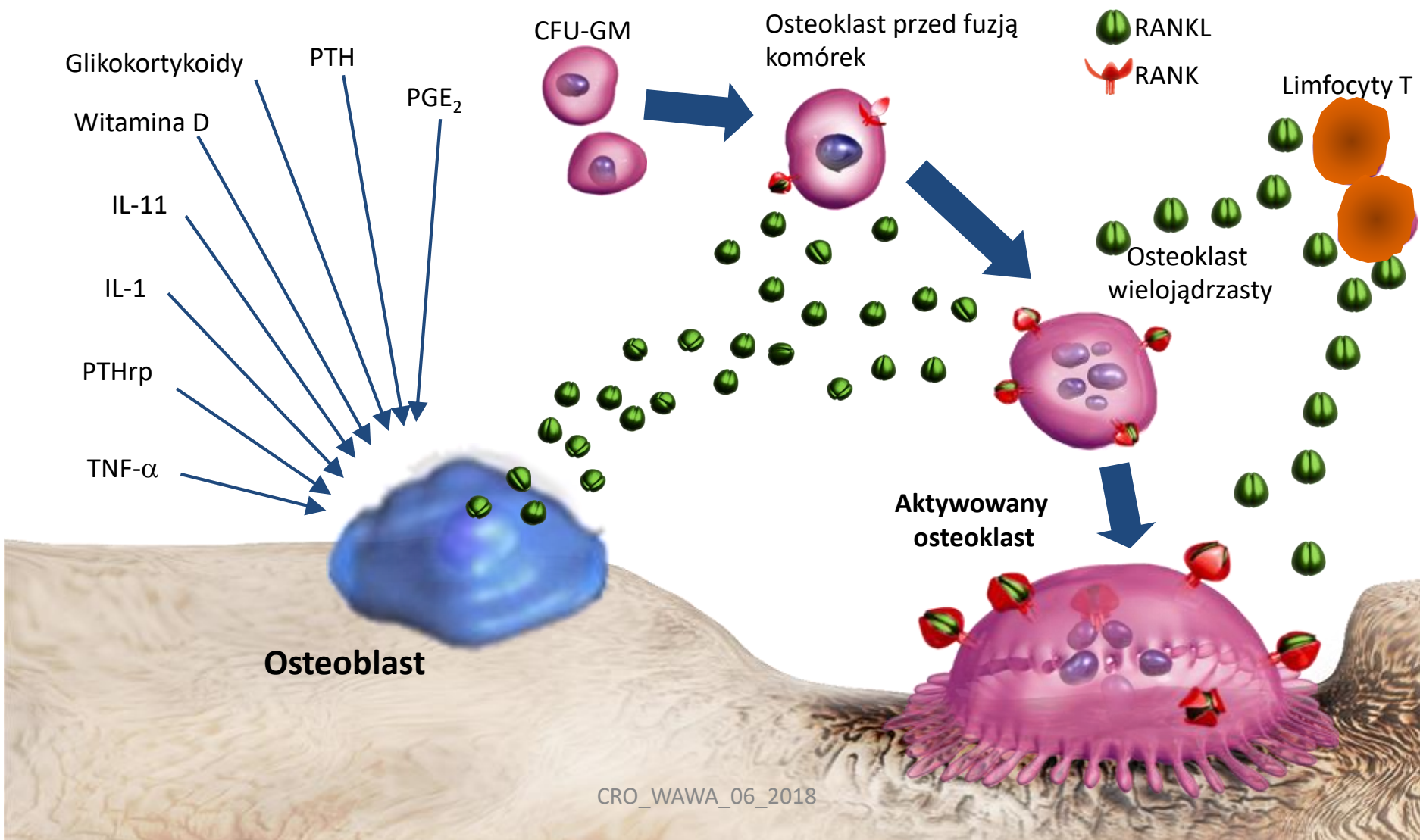


**Figure 1** Molecular taxonomy tree of inflammatory cytokines in disease and efficacy of cytokine inhibition in chronic inflammatory diseases. **(a)** Most of the chronic inflammatory diseases share clinical responsiveness to tumor TNF- $\alpha$  inhibition but substantially differ in their responsiveness to inhibition of other inflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1 and IL-17 and IL-23 (IL-17/23), indicating a hierarchical structure of cytokine effects in various chronic inflammatory diseases. **(b)** The chart shows strong clinical efficacy of inhibition of each cytokine confirmed in randomized clinical trials of various chronic inflammatory diseases (CIDs) (or several independent observational studies in case of low prevalence diseases) (dark green), preliminary data on clinical efficacy (light green), no or mild clinical efficacy or no data on efficacy (gray) and disease-aggravating effect (red) upon cytokine inhibition of similar cytokine dependence (dashed blue squares). IL-12/23, combined inhibition of interleukin-12 and interleukin-23 by targeting p40; IL-6R, IL-6 receptor; RA, rheumatoid arthritis; JIA, juvenile idiopathic arthritis; AID, autoinflammatory disease including Still's disease; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; PsA, psoriatic arthritis, SpA, spondyloarthritis, GCA, giant cell arteritis. Asterisks indicate drugs that are not approved to date.

# Remodeling tkanki kostnej



# osteoblast – osteoklast – RANKL



# RZS

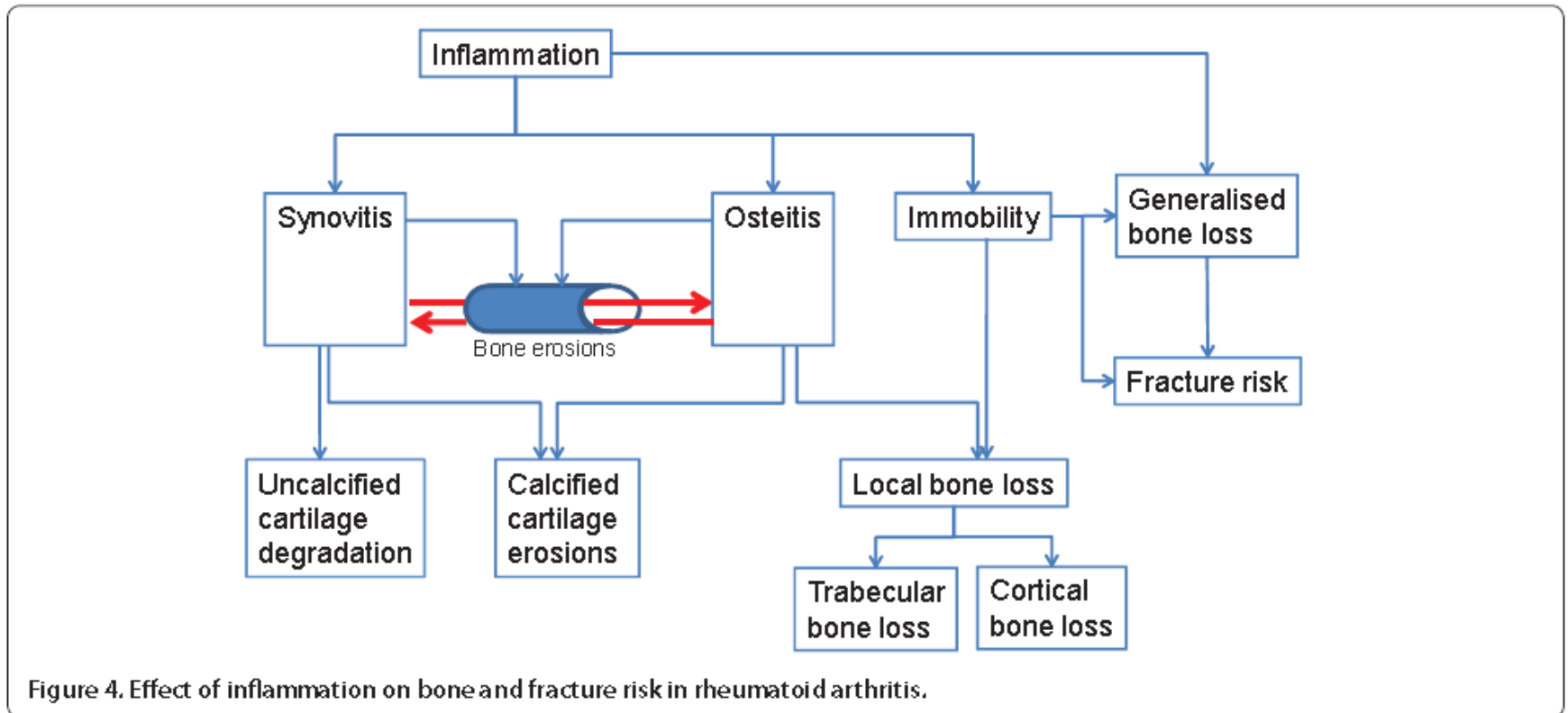
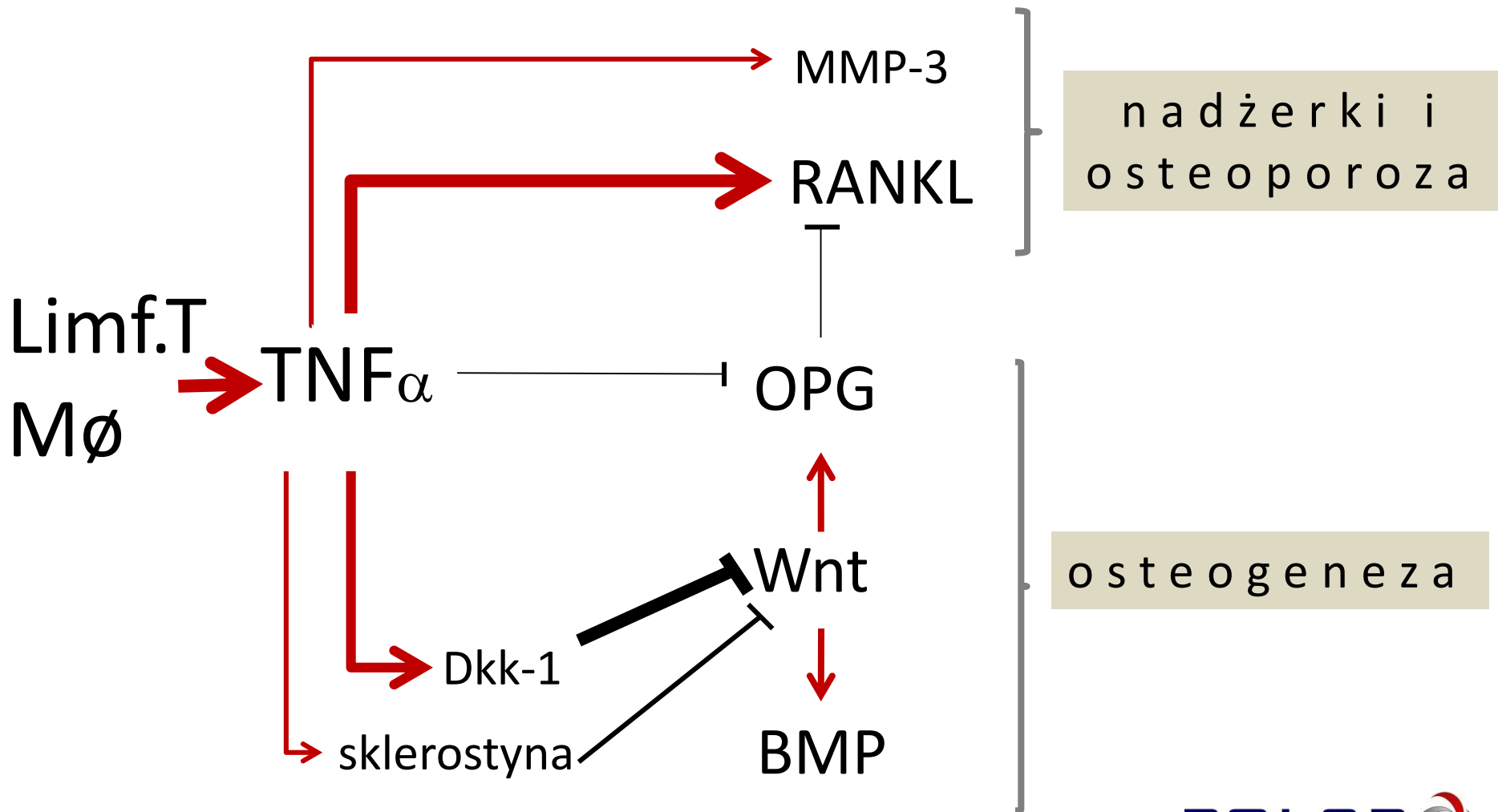


Figure 4. Effect of inflammation on bone and fracture risk in rheumatoid arthritis.

# RZS – niszczenie i hamowanie odnowy

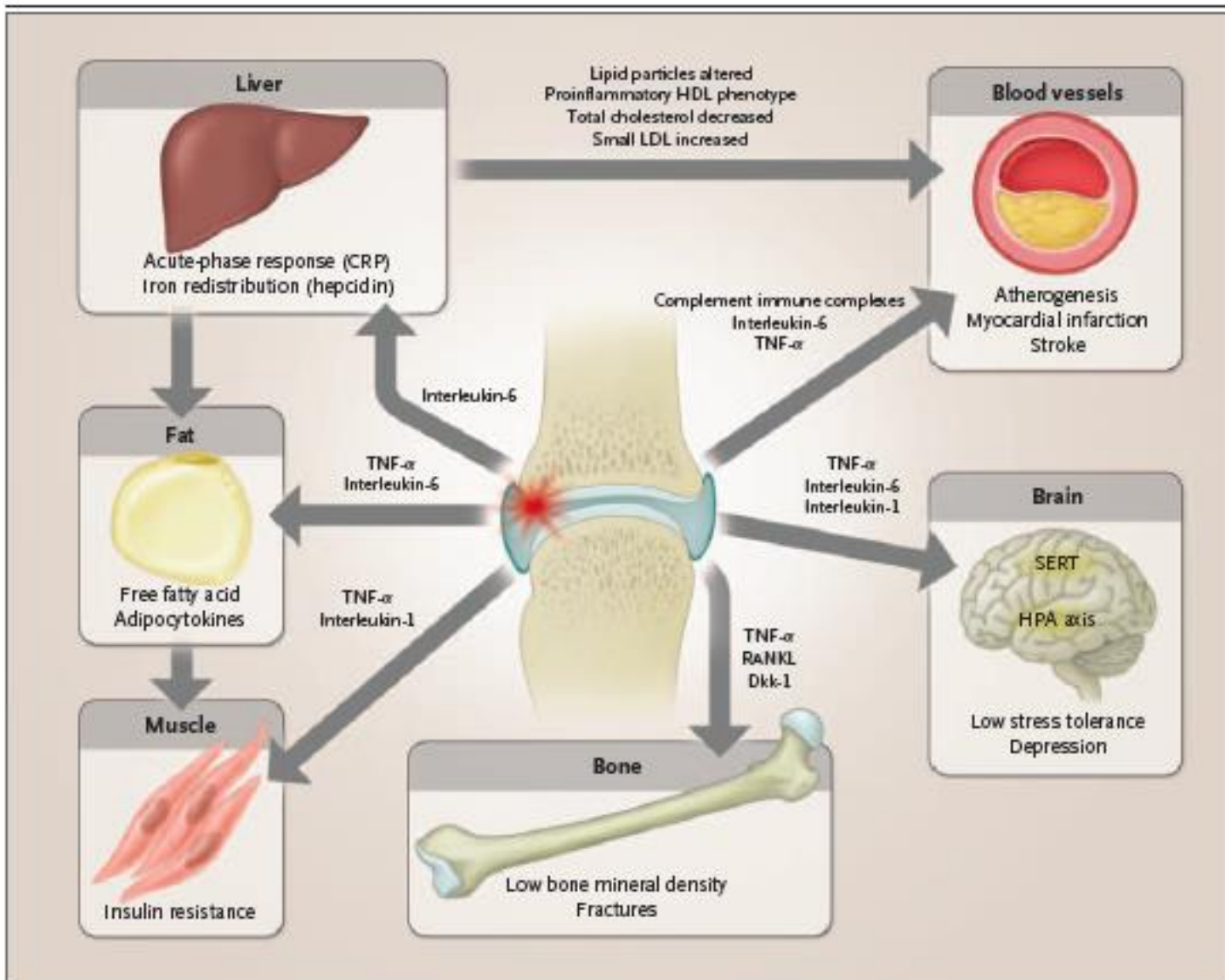


MMP-3, metalloproteinase 3; OPG, osteoprotegerin; Wnt, wingless protein; Dkk-1, Dikkopf-1 protein; BMP, bone morphogenetic protein

## Objawy podmiotowe

- Ból i obrzęk stawów
- Sztywność poranna
- Stan podgorączkowy
- Bóle mięśni
- Uczucie zmęczenia
- brak łaknienia
- utrata masy ciała





**Figure 3. Mechanisms That Contribute to Clinically Observed Long-Term Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis.**

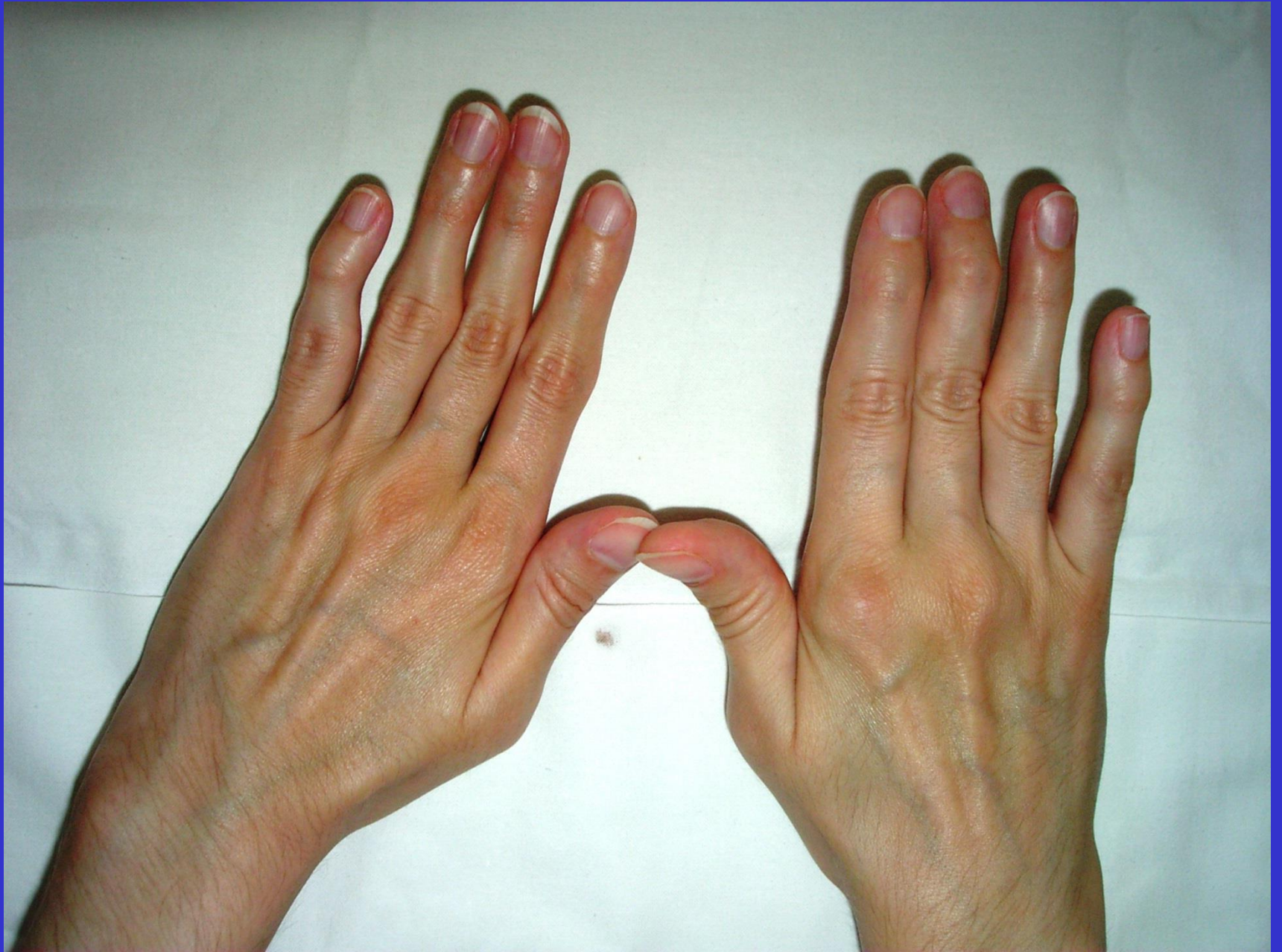
Inflammatory mediators, including cytokines, immune complexes, and altered lipid metabolism, circulate to promote several coexisting conditions in patients with rheumatoid arthritis. CRP denotes C-reactive protein, HDL high-density lipoprotein, HPA hypothalamic-pituitary-adrenal, LDL low-density lipoprotein, and SERT serotonin transporter.

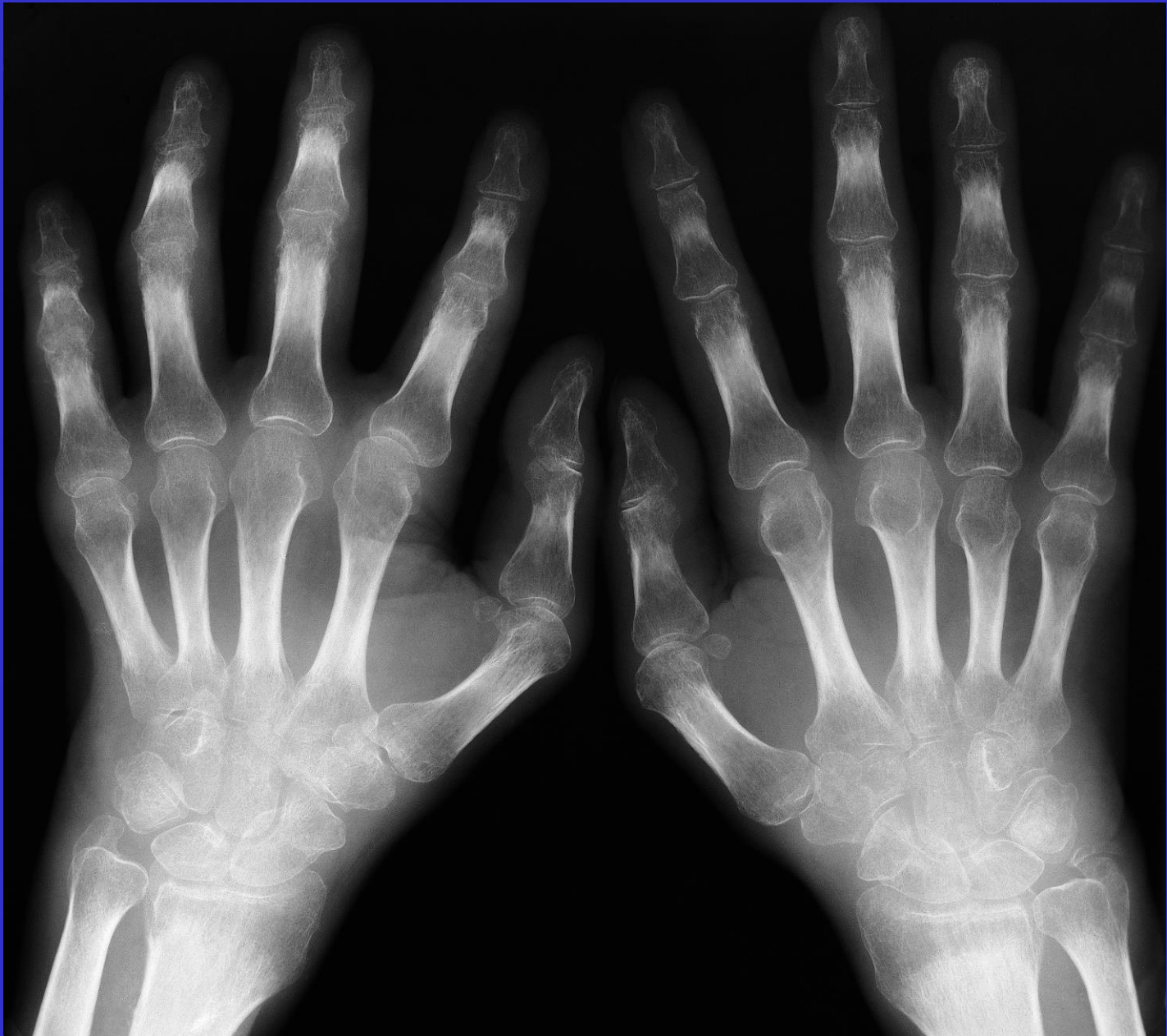


# Początek choroby

- 10-15 % ostry początek (kilka dni)
- 15-20 % podostry początek (kilkanaście dni)
- 5-65 % podstępny początek (kilka tygodni)

# Wczesne RZS





CRO\_WAWA\_06\_2018



# Reçe reumatoidalne







2003.06.09











## Badania pomocnicze:

1. badania laboratoryjne

↑ OB

↑ CRP

Niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna

Hb < 10 g/l

Leukocytoza niewielka z prawidłowym rozmazem

Nadpłytkowość

↑ stężenia globuliny alfa1 i alfa2 w osoczu

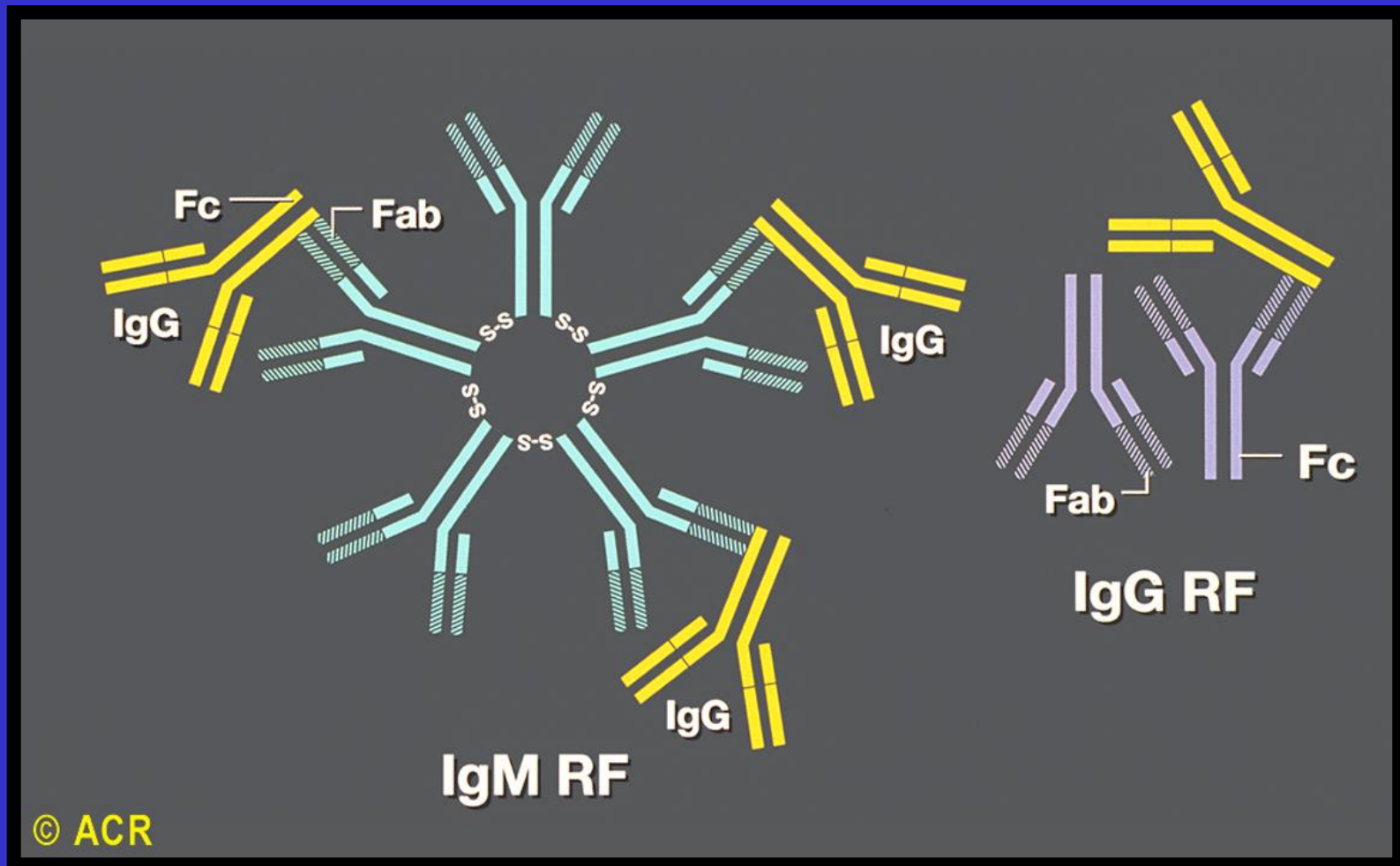
Obecność czynnika reumatoidalnego w klasie IgM we krwi u około 75% chorych

p/c antyCCP (cykliczny cytrulinowany peptyd)

p/c przeciwjądrowe w niskim mianie

białkomocz

# Czynnik reumatoidalny



## Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP).

- autoprzeciwciała swoście reagujące z determinantami antygenowymi zawierającymi cytrulinę (w zapaleniu dochodzi do cytrulinacji wewnątrz i zewnątrzkomórkowych białek **w błonie maziowej stawów**).
- antyCCP ma największą swoistość (bo 98%) spośród wszystkich markerów serologicznych RZS. Czułość to 48%.
- marker wczesnej postaci RZS - może pojawić się na **wiele lat przed** wystąpieniem objawów stawowych; jego obecność wiąże się z tendencją do powstawania nadżerek i ciężkiego przebiegu choroby.

### 3. Badania obrazowe stawów

- a) RTG
- b) USG
- c) RM
- d) TK



# RTG – wczesny RZS



# Nadżerki





CRO\_WAWA\_06\_2018



Reka AP  
Se: 1/Img: 1  
HAND  
2256 x 2880



00Y010N0F43W03Q7  
Accn:15200043004801  
041Y 1974/11/04  
2015/06/10



LUT (W: 0 C: 0)

# Nadżerki

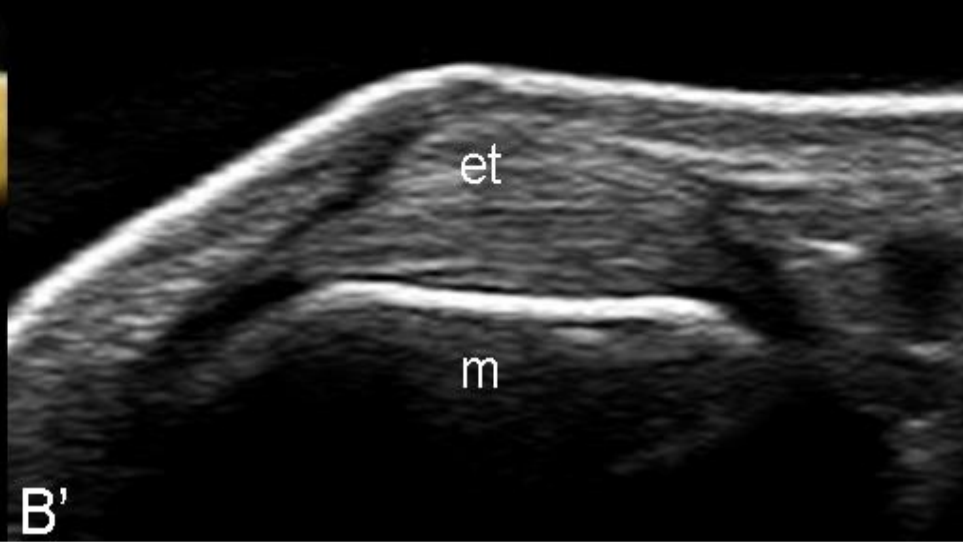
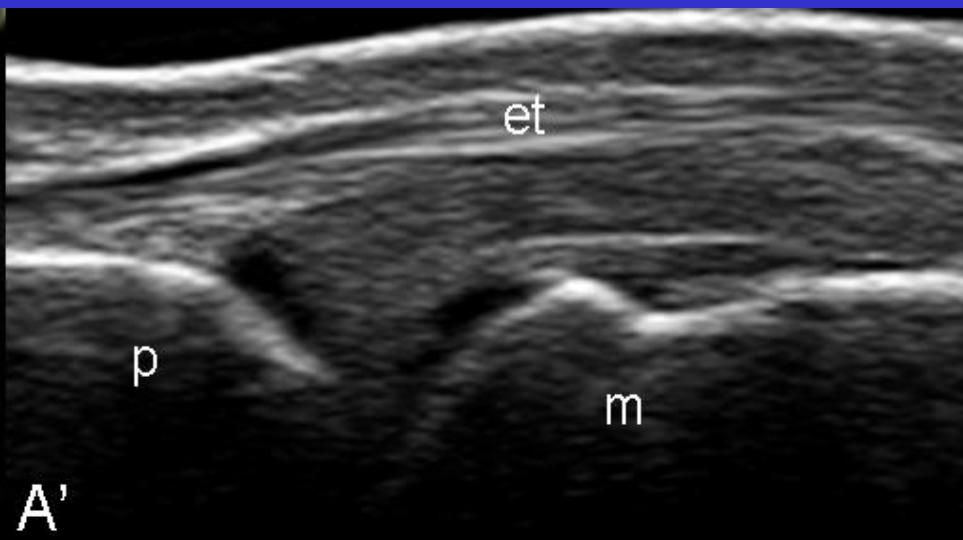


CRO\_WAWA\_06\_2018



# Nadžerki





# USG (PD, Power Doppler)



# RM w RZS



# RM w RZS





# Randomizacja

## Inclusion Criteria

Each patient must meet all of the following criteria to be enrolled in this study:

1. Patient is male or female aged 18 to 75 years old, inclusive.
2. Patient has a diagnosis of RA according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria [Aletaha et al. 2010] for at least 6 months prior to the first administration of the study drug (Day 0).
3. Patient has active disease as defined by the presence of 6 or more swollen joints (of 28 assessed), 6 or more tender joints (of 28 assessed), and a serum CRP concentration  $>0.6$  mg/dL at Screening. Unexplained or unexpected Screening CRP value that does not match the clinical activity of RA according to the investigator's assessment or recent test can be retested once within the Screening period.
4. Patient who has completed at least 3 months of treatment of oral or parenteral dosing with methotrexate between 12.5 to 25 mg/week and on stable dosing with methotrexate between 12.5 to 25 mg/week for at least 4 weeks prior to the first administration of the study drug (Day 0).
5. Patient has adequate renal and hepatic function at Screening as defined by the following clinical chemistry results:
  - Serum creatinine  $<1.5 \times$  upper limit of normal (ULN) or an estimated creatinine clearance level  $>50$  mL/min (by Cockcroft-Gault formula)
  - Serum alanine aminotransferase  $<2.5 \times$  ULN
  - Serum aspartate aminotransferase  $<2.5 \times$  ULN
  - Serum total bilirubin  $<2 \times$  ULN

## Exclusion Criteria

The exclusion criteria are divided into 2 categories: tuberculosis (TB) exclusion criteria and general exclusion criteria. Patients meeting any of the following criteria will be excluded from the study:

### 1. Tuberculosis Exclusion Criteria

1. Patient who has a history of tuberculosis or a current diagnosis of TB. A patient who has a past diagnosis of active TB with sufficient documentation of complete resolution can be enrolled.
2. Patient who has had exposure to person with active TB such as first degree family members or co-workers.
3. Patient who has an indeterminate result for interferon- $\gamma$  release assay (IGRA) or latent TB (defined as a positive result of IGRA with a negative examination of chest x-ray) at Screening. A patient who has a past diagnosis of latent TB with sufficient documentation of prophylaxis can be enrolled.

For **Part 2**, if the result of the IGRA is indeterminate at Screening, 1 retest will be possible during the screening period. If the repeated IGRA result is again indeterminate, the patient must be excluded from the study. If the repeated IGRA result is negative, the patient can be included in the study.

A patient with a confirmed latent TB during Screening who has received at least the first 30 days of country-specific TB therapy and intends to complete the entire course of that therapy can be enrolled.

# Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR z 1987 r.

1. Sztywność poranna stawów (utrzymująca się  $> 1$  godz. do wystąpienia znacznej poprawy)
2. Zapalenie  $\geq 3$  stawów (jednoczasowy obrzęk lub wysięk, stwierdzony przez lekarza)
3. Zapalenie stawów ręki (zapalenie  $\geq 1$  stawu, spośród stawów nadgarstkowych, MCP i PIP)
4. Symetryczne zapalenie stawów (jednoczasowość i jednoimniennność ale zapalenie MCP, PIP, MTP spełnia kryterium bez zachowania absolutnej symetryczności)
5. Guzki reumatoidalne
6. Obecność czynnika reumatoidalnego we krwi
7. Zmiany radiologiczne (obecność nadżerek i osteoporozy przystawowej)

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest spełnienie  $\geq 4$  kryteriów.

Kryteria 1-4 muszą być spełnione przez 6 tygodni.

## Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR i EULAR z 2010 r. (2)

### A zajęcie stawów:

1 duży staw (barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy)	0 pkt	
2-10 dużych stawów	1 pkt	
1-3 małych stawów ( z zajęciem dużych stawów lub bez)	2 pkt	
4-10 małych stawów ( z zajęciem dużych stawów lub bez)		3 pkt
>10 stawów (w tym co najmniej 1 mały staw)	5 pkt	

### B serologia (konieczny jest wynik co najmniej 1 testu)

RF i ACPA ujemne	0 pkt
RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2 pkt
RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	3 pkt

### C wskaźniki ostrej fazy (konieczny jest wynik co najmniej 1 testu)

Stężenie CRP w normie i OB. w normie	0 pkt
Stężenie CRP zwiększone lub OB. przyspieszone	1 pkt

### D czas trwania objawów

< 6 tyg.	0 pkt
>= 6 tyg.	1 pkt

Należy dodać liczbę punktów z każdej kategorii [A-D]; **wynik >= 6 pkt** to pewne rozpoznanie RZS

**DAS28****Strona prawa****Strona lewa**

	Strona prawa			Strona lewa		
	obrzęk	bolesność	nie do oceny	obrzęk	bolesność	nie do oceny
staw barkowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
staw łokciowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nadgarstek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCP 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIP 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
staw kolanowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Wybierz tryb badania stawów**

DAS  DAS28  SDAI

**Liczba stawów**

obrzękniętych

0

bolesnych

0

nie do oceny

0

VAS GH pacjenta\*

mm

VAS GH lekarza

mm

 OB

mm/h

 CRP

mg/l

**Wyliczony DAS28**

0



Szukaj

Tabela 16.1-3. Skale do oceny aktywności RZS

Skala	Składowe	Interpretacja wyniku
<b>DAS</b> (Disease Activity Score)	<p>w praktyce klinicznej zwykle używa się wskaźnika DAS28; wynik oblicza się za pomocą specjalnego kalkulatora uwzględniającego:</p> <p>1) liczbę obrzękniętych stawów</p> <p>2) liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe)</p> <p>3) OB lub CRP</p> <p>4) ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta wg wzrokowej skali analogowej (VAS, 0–100)</p>	<p>zakres możliwych wartości 0–9,4</p> <p>ocena aktywności choroby:</p> <p>&lt;2,6 pkt – remisja</p> <p>≤3,2 – aktywność mała</p> <p>&gt;3,2 i ≤5,1 – aktywność umiarkowana</p> <p>&gt;5,1 – aktywność duża</p> <p>ocena odpowiedzi na leczenie:</p> <p>– dobra – zmiana aktywności o <math>\geq 1,2</math> i aktywność mała</p> <p>– umiarkowana – zmiana o <math>&gt;0,6</math> i <math>&lt;1,2</math> i aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o <math>\geq 1,2</math> i aktywność duża lub umiarkowana</p> <p>– brak odpowiedzi – zmiana o <math>&lt;0,6</math> albo o <math>&lt;1,2</math> i aktywność duża</p>

**Table 1**

**American College of Rheumatology disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials: Core Set**

---

Disease activity measure

---

1	Tender joint count
2	Swollen joint count
3	Patient's assessment of pain
4	Patient's global assessment of disease activity
5	Physician's assessment of physical function
6	Patient's assessment of physical function
7	Acute-phase reactant value

---

For trial duration  $\geq 1$  year and agent being tested as a 'DMARD', also perform:

---

8	Radiography or other imaging technique
---	--

---

# Leczenie

1. edukacja pacjenta

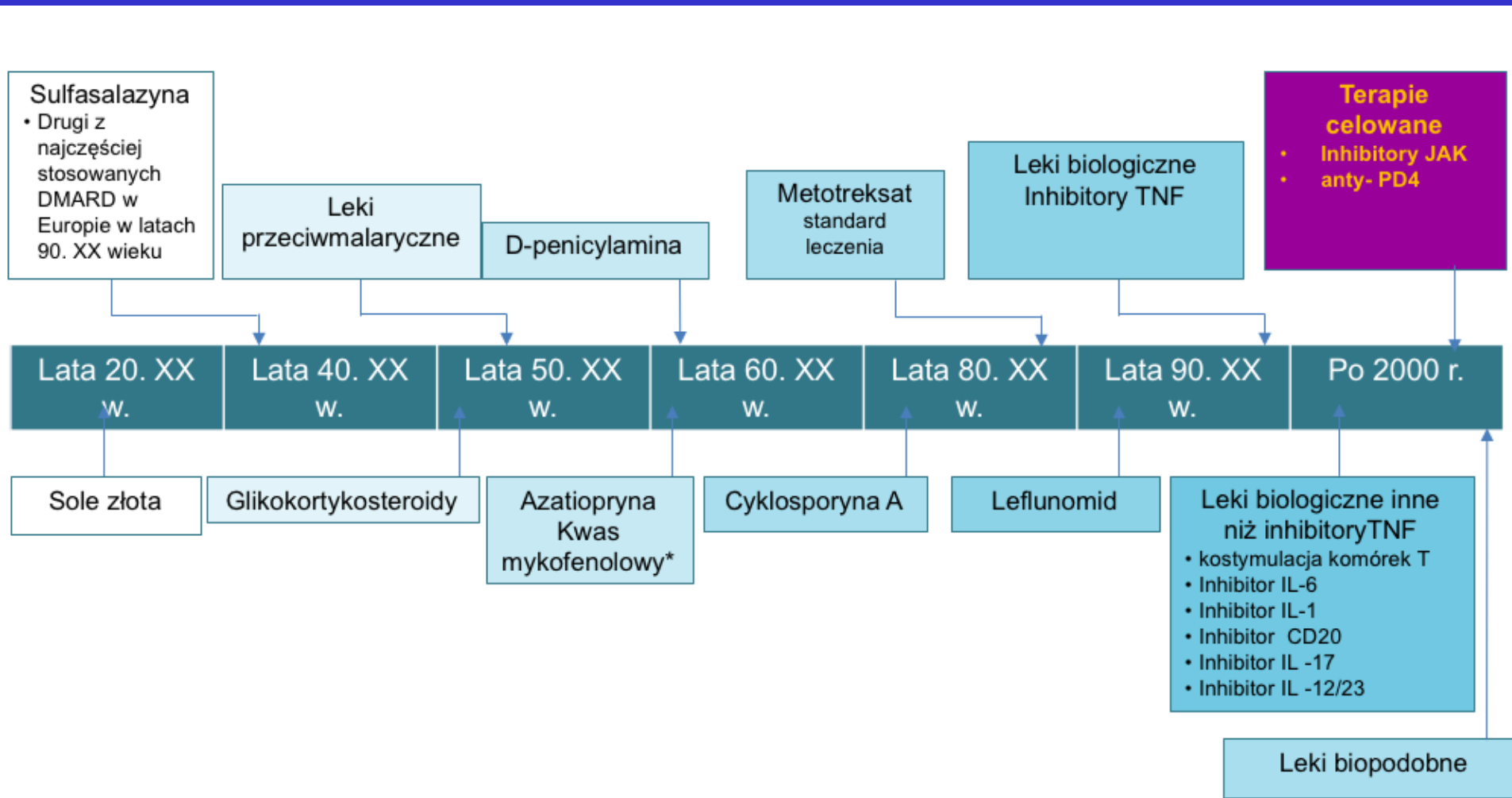
## 2. leczenie farmakologiczne

3. rehabilitacja

4. leczenie ortopedyczne

- ortezy

- operacje ortopedyczne, np. endoprotezoplastyka



## Leczenie farmakologiczne

Podstawowe znaczenie mają tzw. **leki modyfikujące**

**przebieg choroby** (LMPCh, DMARDs), które łagodzą objawy zapalenia ale przede wszystkim zapobiegają lub opóźniają zmiany destrukcyjne w stawach

Powinny być zastosowane jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania, nie później niż w ciągu 3 miesięcy.

Glikokortykosteroidy (**GKS**) i niesterydowe leki przeciwzapalne (**NSLPZ**) stosuje się w celu doraźnego opanowania objawów zapalenia.



# LMPCh (DMARD's)

## 1. Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (sDMARDs)

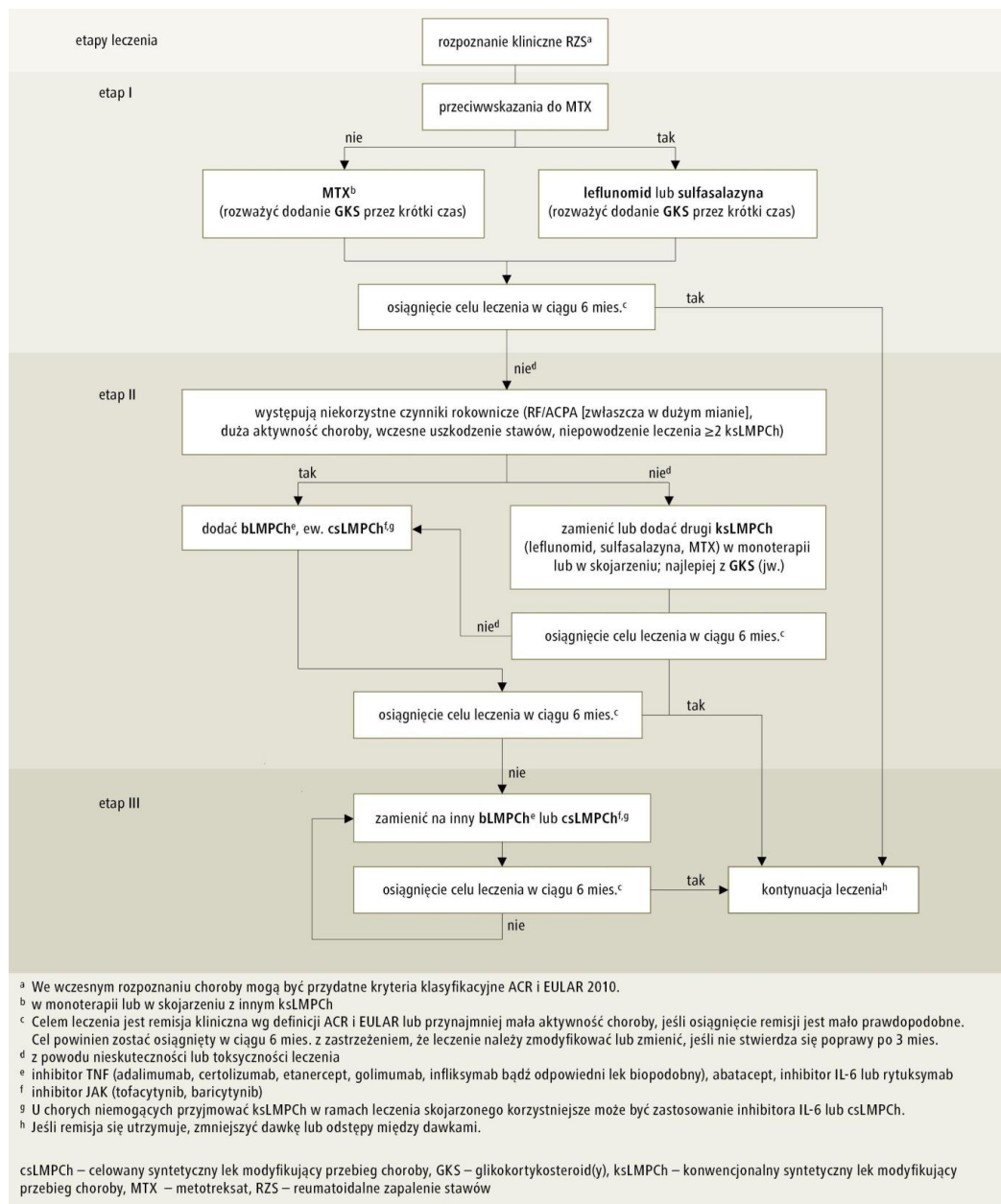
- A. conventional synthetic (**csDMARDs**), metotreksat, sulfasalazyna etc.
- B. targeted synthetic (**tsDMARDs**), tofacitynib, baricytinib

## 2. Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs)

- A. original (**boDMARDs**), adalimumab, rytuksymab, secukinumab etc.
- B. biosimilars (**bsDMARDs**)

# leczenie RZS

- NLPZ + GKS + modyfikujący (s/b)
- np. Ketonal + Encorton + Metotreksat



Ryc. VII.D.1-11. Algorytm leczenia RZS wg zaleceń EULAR (2016)



## LMPCCh (DMARD's)

### 1. syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

- metotreksat
- leflunomid
- sulfasalazyna
- azatiopryna
- sole złota etc.

### 2. leki biologiczne skierowane przeciwko

- czynnikowi martwicy nowotworów (TNF alfa)
- receptorowi dla interleukiny 1 (IL-1)
- receptorowi dla interleukiny 6 (IL-6)
- limfocytom B
- limfocytom T etc.

## Leki modyfikujące przebieg choroby

1. **Metotreksat (MTX)** jest lekiem pierwszego wyboru w RZS. Jest to analog kwasu foliowego i hamuje enzymy zależne od tego kwasu, działa przeciwzapalnie i immunosupresyjnie
  - dawkowanie 7,5-25 mg p.o. lub s.c/i.m. na tydzień
  - czas uzyskania odpowiedzi na leczenie to 1-2 miesięcy
  - działania niepożądane (wzrost aktywności aminotransferaz, cytopenia, zmiany w płucach, działanie teratogenne)
2. **Leflunomid** (monoterapia przy nieskuteczności MTX), działająca immunomodulująco i powodująca zmniejszenie liczby aktywowanych limfocytów T
  - dawkowanie 100 mg przez pierwsze dwa dni, potem 20 mg dz.
  - czas uzyskania odpowiedzi na leczenie to 1-3 miesięcy



3. **Sulfasalazyna** (wygodna w stosowaniu i bezpieczna, stosowana we wczesnym RZS o małej lub umiarkowanej aktywności)

- mechanizm działania nieznany, immunomodulacja
- dawkowanie do 3 g (3x 1,0 g)
- czas uzyskania odpowiedzi na leczenie to 1-3 miesięcy

4. **leki przeciwmalaryczne (hydroksychlorochina-Plaquenil, chlorochina-Arechin)** stosowana we wczesnym RZS o małej lub umiarkowanej aktywności, w okresie remisji do jej podtrzymania, w skojarzeniu z innymi DMARDs

5. **sole złota** w postaci do wstrzyknięć

7. **cyklosporyna**

8. **azatiopryna**

**Table 3. Approved Immune-Targeted Therapies in Rheumatoid Arthritis.\***

Agent	Class	Target	Structure	Comments
Adalimumab	Cytokine inhibitor	TNF- $\alpha$	Human monoclonal antibody	TNF- $\alpha$ blockers were the first biologic agents approved for the treatment of rheumatoid arthritis; TNF- $\alpha$ blockade has become a central strategy of targeted antiinflammatory therapy in the disease.
Certolizumab pegol	Cytokine inhibitor	TNF- $\alpha$	Pegylated humanized Fab' fragment of an anti-TNF- $\alpha$ monoclonal antibody	
Etanercept	Cytokine inhibitor	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ receptor-Fc fusion	
Golimumab	Cytokine inhibitor	TNF- $\alpha$	Human monoclonal antibody	
Infliximab	Cytokine inhibitor	TNF- $\alpha$	Chimeric monoclonal antibody	
Tocilizumab	Cytokine inhibitor	Interleukin-6 receptor	Humanized monoclonal antibody	This agent is considered the second major advance in cytokine blockade in rheumatoid arthritis; it has profound effects on systemic features, acute-phase response, and synovitis.
Anakinra	Cytokine inhibitor	Interleukin-1	Interleukin-1 receptor antagonist	Despite good antiinflammatory activity in inflammasome-driven disease (e.g., the Muckle-Wells syndrome, Still's disease, and gout), this agent has had only limited efficacy in rheumatoid arthritis.
Rituximab	Cell-depleting agent	CD20	Chimeric monoclonal antibody	This is the only approved cell-depleting agent for rheumatoid arthritis; its use has reinforced the role of adaptive immunity, particularly humoral immune responses, in the disease.
Abatacept	Costimulation blocker	CD80 and CD86	CTLA4-Ig fusion protein	This agent disrupts the interaction of antigen-presenting cells with T cells, an effect that confirms the link between innate and adaptive immune responses in rheumatoid arthritis.

\* CTLA-4-Ig denotes cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 and the Fc fragment of IgG1.

## Leki biologiczne (1) (antycytokinowe: anty TNF alfa, anty IL-1 beta).

1. Infliksymab = Remicade (chimeryczne p/c monoklonalne przeciwko TNF alfa)
2. Etanercept = Enbrel (rekombinowany rozpuszczalny kompleks TNF-Fc)
3. Adalimumab = Humira (monoklonalne p/c anty TNFalfa klasy IgG1)
4. Anakinra (rekombinowany antagonistą receptora dla IL-1 beta)

Mechanizm działania to blokowanie działania głównych cytokin prozapalnych w patogenezie RZS czyli TNFalfa i IL 1 beta.

## Leki biologiczne (2)

5. abatacept = Orencia  
kostymulacja limfocytów T

6. tocilizumab = RoActemra  
humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi dla interleukiny 6 - IL6-R

7. rituksymab = MabThera  
ludzko-mysie chimeryczne przeciwciało monoklonalne anty-CD20

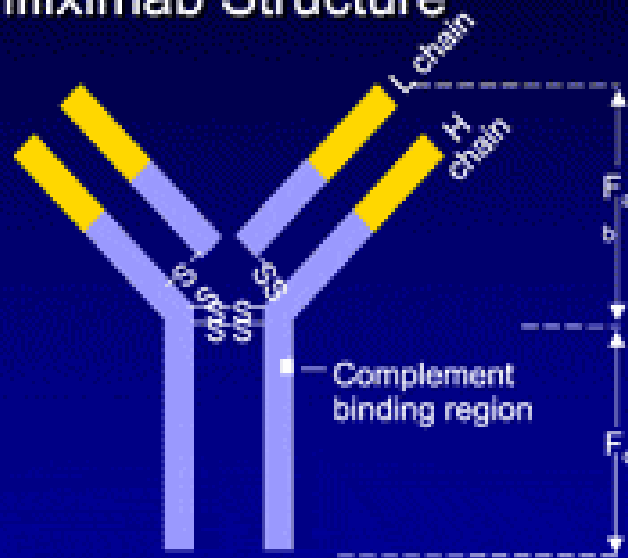
8. certolizumab = Cimzia  
humanizowany fragment Fab przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko TNF-alfa połączony z glikolem polietylenowym

9. golimumab = Simponi  
ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko TNF-alfa

10. anty-MCSF/anty-GMCSF

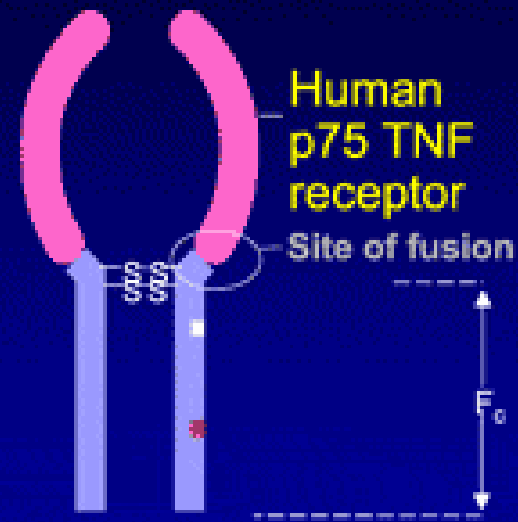
# Structures of Infliximab and Etanercept

Infliximab Structure



Affinity	High
Specificity	High (TNF- $\alpha$ only)
Avidity	High

Etanercept Structure



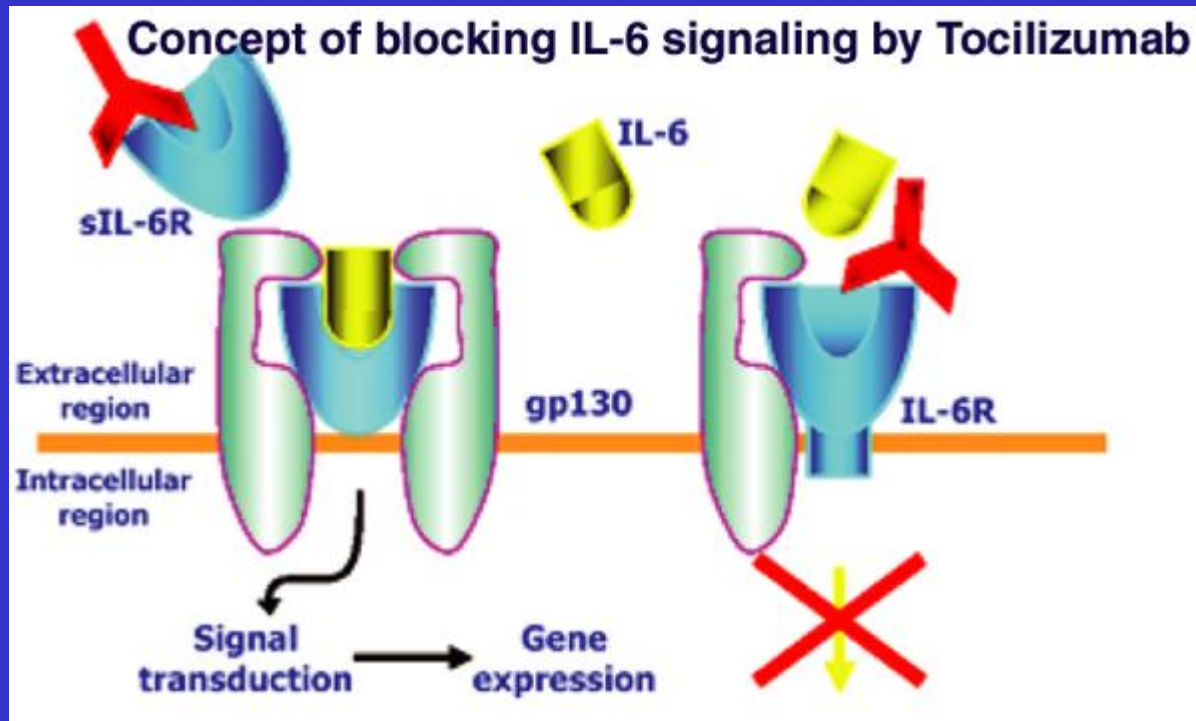
Affinity	High
Specificity	Low (TNF- $\alpha$ , lymphotoxin)
Avidity	Low

Knight DM et al. *Mol Immunol.* 1993;30:1443.  
 Mohler KM et al. *J Immunol.* 1993;151:1548.



# Tocilizumab

- Humanizowane p – ciało p- receptorowi dla IL 6

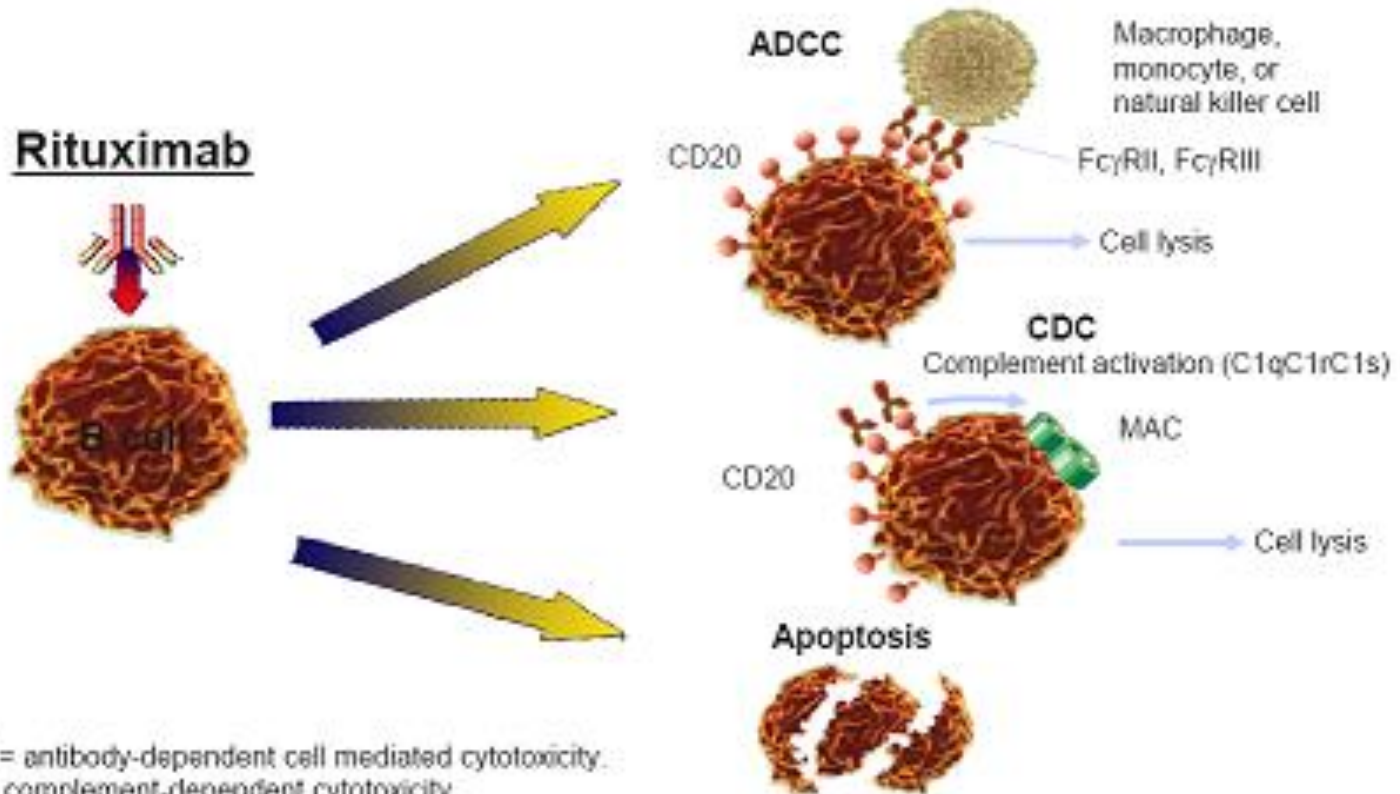


# Rituksimab

- Chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciało
- Wiąże się z z przezłonowym antygenem CD20 występującym na aktywnych limf. B ( pre-B, dojrzałych B) doprowadzając do lizy limf. B
- T1/2 20,8 dnia
- Szybka i prawie całkowita deplecja I.B przez 24 tyg. (maksymalna 15 dzień, ustępuje od 16 tydz.)

# Rituximab

## Mechanisms of Action



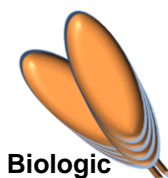
ADCC = antibody-dependent cell mediated cytotoxicity.  
CDC = complement-dependent cytotoxicity.

Galay et al. *Blood*. 2000;95:3900; Reff et al. *Blood*. 1994;83:435; Byrd et al. *Blood*. 2002;99:1038.

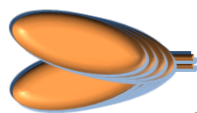
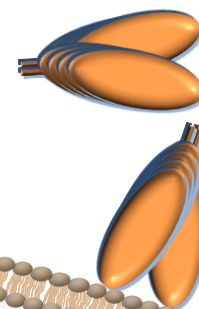
# Zróżnicowane podejścia do osiągnięcia celu terapeutycznego

## bDMARDs

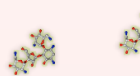
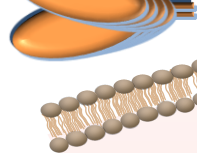
DUŻE MOLEKUŁY DZIAŁAJĄCE NA POWIERZCHNI KOMÓRKI POPRZEZ BLOKOWANIE ISTNIEJĄCYCH CYTOKIN PRZED ZWIĄZANIEM ICH Z RECEPTORAMI



Cytokine



Receptor



Relay proteins and second messengers

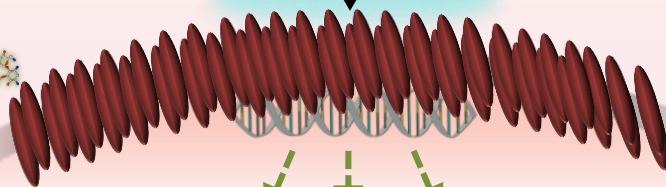


Cytoplasm

## tsDMARDs

MAŁE MOLEKUŁY DZIAŁAJĄCE U PODSTAW POPRZEZ MODULOWANIE WEWNĄTRZKOMÓRKOWEJ SYGNALIZACJĘ W CELU HAMOWANIA PRODUKCJI CYTOKIN PROZAPALNYCH

Small Molecules



Nucleus



Zablokowanie wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych pozwala celować w dalsze efekty działania wielu cytokin w RZS

## Endpoints

### 1 Primary Endpoint

The primary efficacy endpoint is ACR20 response assessed using hsCRP (ACR20) at Week 12.

### 2 Secondary Endpoints

The key secondary efficacy endpoints are:

- DAS28-hsCRP low disease activity (DAS28 < 3.2) rate at Week 12
- DAS28-hsCRP remission (DAS28 < 2.6) rate at Week 12
- ACR 50% (ACR50) response assessed using hsCRP at Week 12
- ACR 70% (ACR70) response assessed using hsCRP at Week 12.

The key secondary safety endpoints are:

- The nature, severity, and occurrence of AEs and serious AEs (SAEs)
- Absolute values and change from Baseline in:
  - Vital signs
  - ECG parameters including RR interval, PR interval, QRS duration, QT interval, and QTcF interval
  - Serum Ig levels (IgG, Other secondary efficacy endpoints are:
  - Total B cell counts At Week 12:
  - Clinical laboratory pa

- Achieving American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (EULAR) Boolean remission
- Achieving Clinical Disease Activity Index (CDAI) score  $\leq 2.8$  (CDAI remission)
- Achieving Simplified Disease Activity Index (SDAI) score  $\leq 3.3$  (SDAI remission)
- EULAR Responder Index (based on DAS-hsCRP)
- ACR hybrid scores computed using hsCRP
- Change from Baseline in DAS28-hsCRP
- Change from Baseline in CDAI and SDAI
- Changes and percentage changes from Baseline of individual components of the ACR Core Set



## The PREMIER Study

### A Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis Who Had Not Had Previous Methotrexate Treatment

Ferdinand C. Breedveld,<sup>1</sup> Michael H. Weisman,<sup>2</sup> Arthur F. Kavanaugh,<sup>3</sup> Stanley B. Cohen,<sup>4</sup> Karel Pavelka,<sup>5</sup> Ronald van Vollenhoven,<sup>6</sup> John Sharp,<sup>7</sup> John L. Perez,<sup>8</sup> and George T. Spencer-Green,<sup>8</sup> for the PREMIER Investigators

**Objective.** To compare the efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy or adalimumab monotherapy in patients

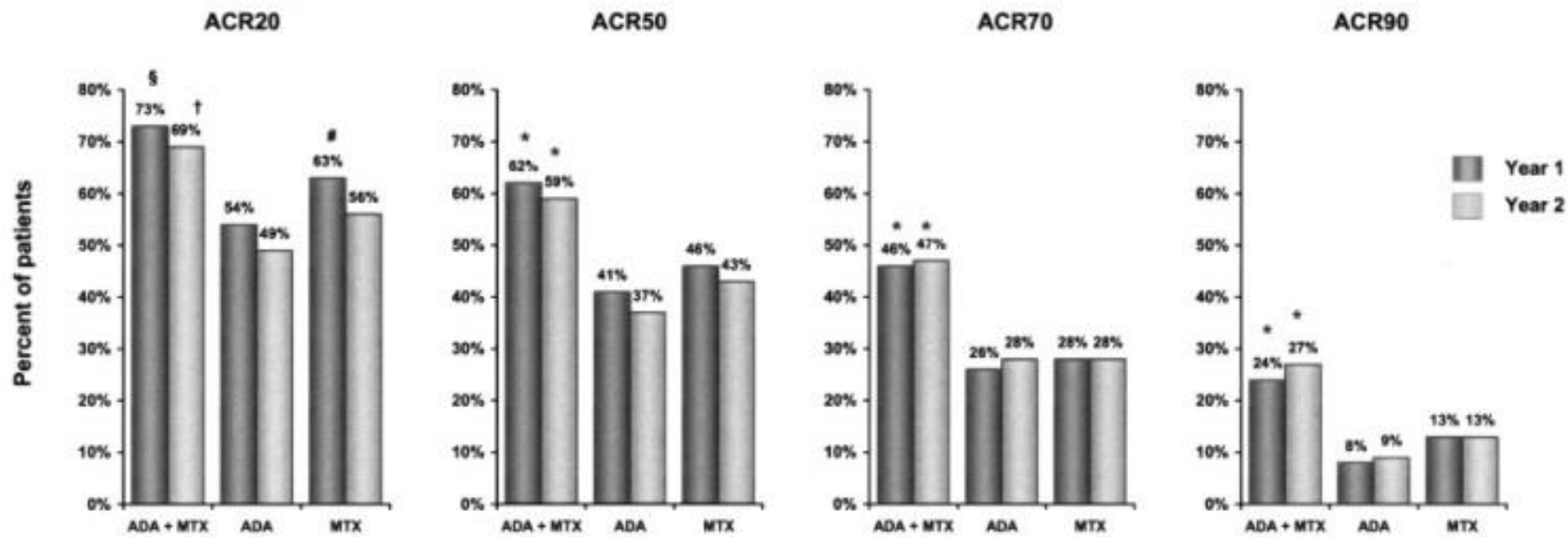
with early, aggressive rheumatoid arthritis (RA) who had not previously received MTX treatment.

**Methods.** This was a 2-year, multicenter, double-

**Table 1.** Baseline characteristics according to treatment group\*

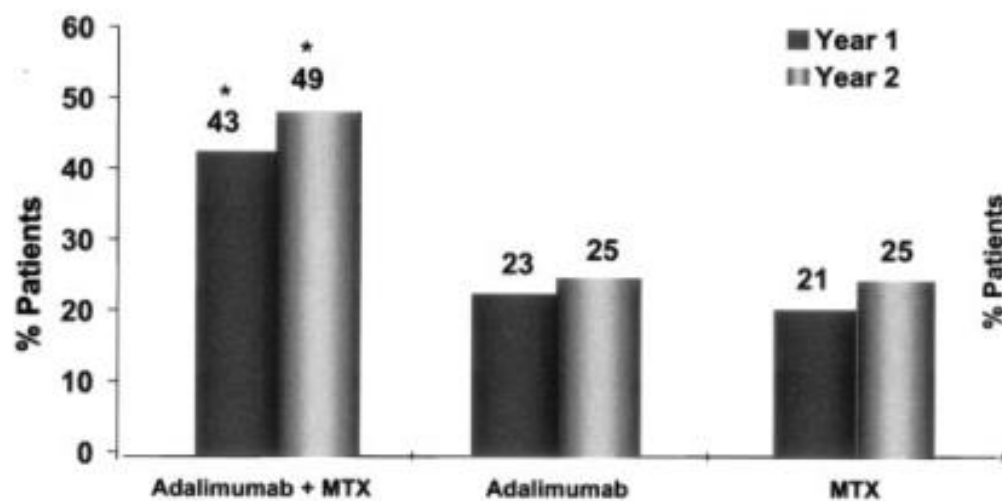
	Adalimumab plus MTX (n = 268)	Adalimumab monotherapy (n = 274)	MTX monotherapy (n = 257)
<b>Demographic characteristics</b>			
Age, years	51.9 ± 14.0	52.1 ± 13.5	52.0 ± 13.1
No. (%) female/male	193 (72.0)/75 (28.0)	212 (77.4)/62 (22.6)	190 (73.9)/67 (26.1)
<b>Clinical characteristics</b>			
Years of RA	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.8	0.8 ± 0.9
Years of RA, no. (%)			
0.0–0.5	156 (58.2)	160 (58.4)	138 (53.7)
0.5–1.0	42 (15.7)	40 (14.6)	37 (14.4)
1.0–2.0	41 (15.3)	42 (15.3)	42 (16.3)
2.0–3.0	27 (10.1)	26 (9.5)	36 (14.0)
>3.0	2 (0.7)	5 (1.8)	4 (1.6)
Previously took DMARDs, no. (%)	87 (32.5)	91 (33.2)	81 (31.5)
Taking corticosteroids, no. (%)	96 (35.8)	100 (36.5)	91 (35.4)
Tender joint count, 0–68	30.7 ± 14.2	31.8 ± 13.6	32.3 ± 14.3
Swollen joint count, 0–66	21.1 ± 11.2	21.8 ± 10.5	22.1 ± 11.7
C-reactive protein, mg/dl	3.9 ± 4.2	4.1 ± 3.9	4.0 ± 4.0
HAQ DI†	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.6
Physician's global assessment of disease activity, 100-mm VAS†	65.1 ± 17.6	67.6 ± 18.6	65.6 ± 17.7
Patient's global assessment of disease activity, 100-mm VAS	66.8 ± 22.1	67.8 ± 23.3	63.0 ± 25.0
Patient's assessment of pain, 100-mm VAS†	62.5 ± 21.3	64.6 ± 23.6	59.6 ± 24.3
DAS28	6.3 ± 0.9	6.4 ± 0.9	6.3 ± 0.9
<b>Radiographic findings‡</b>			
Modified TSS	18.1 ± 20.1	18.8 ± 19.0	21.9 ± 22.2
Erosion score†	11.0 ± 12.3	11.3 ± 11.3	13.6 ± 13.6
Joint space narrowing score	7.1 ± 9.6	7.5 ± 9.4	8.2 ± 10.7
Estimated annual TSS progression, TSS duration of RA	25.6	26.7	27.4

\* Except where indicated otherwise, values are the mean ± SD. RA = rheumatoid arthritis; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

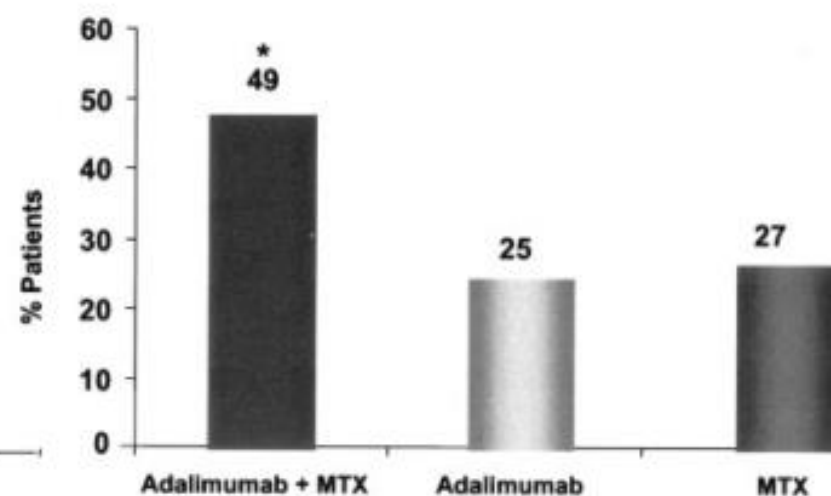


**Figure 1.** American College of Rheumatology 20% response (ACR20), ACR50, ACR70, and ACR90 at years 1 and 2, by treatment group. § =  $P < 0.001$  versus adalimumab (ADA) alone and  $P = 0.022$  versus methotrexate (MTX) alone; † =  $P < 0.001$  versus ADA alone and  $P = 0.002$  versus MTX alone; # =  $P = 0.043$  versus ADA alone; \* =  $P < 0.001$  versus ADA alone and versus MTX alone.

### Clinical Remission at Year 1 and Year 2

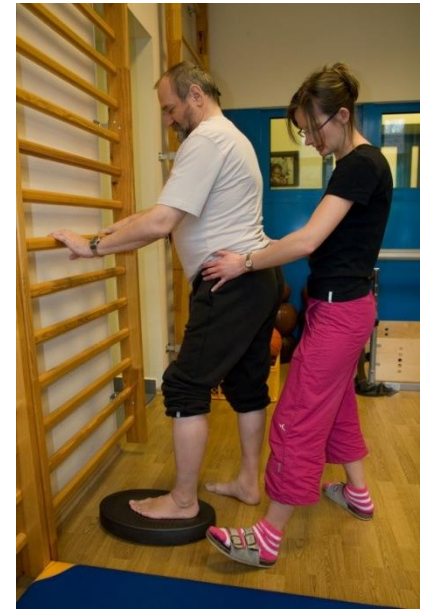
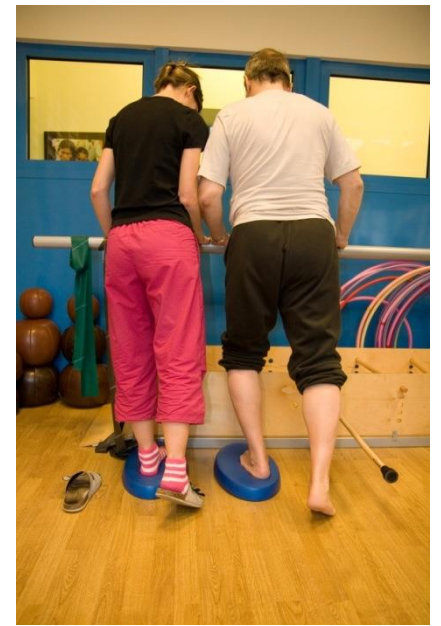


### Major Clinical Response at Year 2



**Figure 3.** Clinical remission (28-joint Disease Activity Score <2.6) at year 1 and year 2 and major clinical response (ACR70 response achieved and sustained continuously for  $\geq 6$  months) at year 2, by treatment group. \* =  $P < 0.001$  versus adalimumab alone and versus MTX alone. See Figure 1 for definitions.



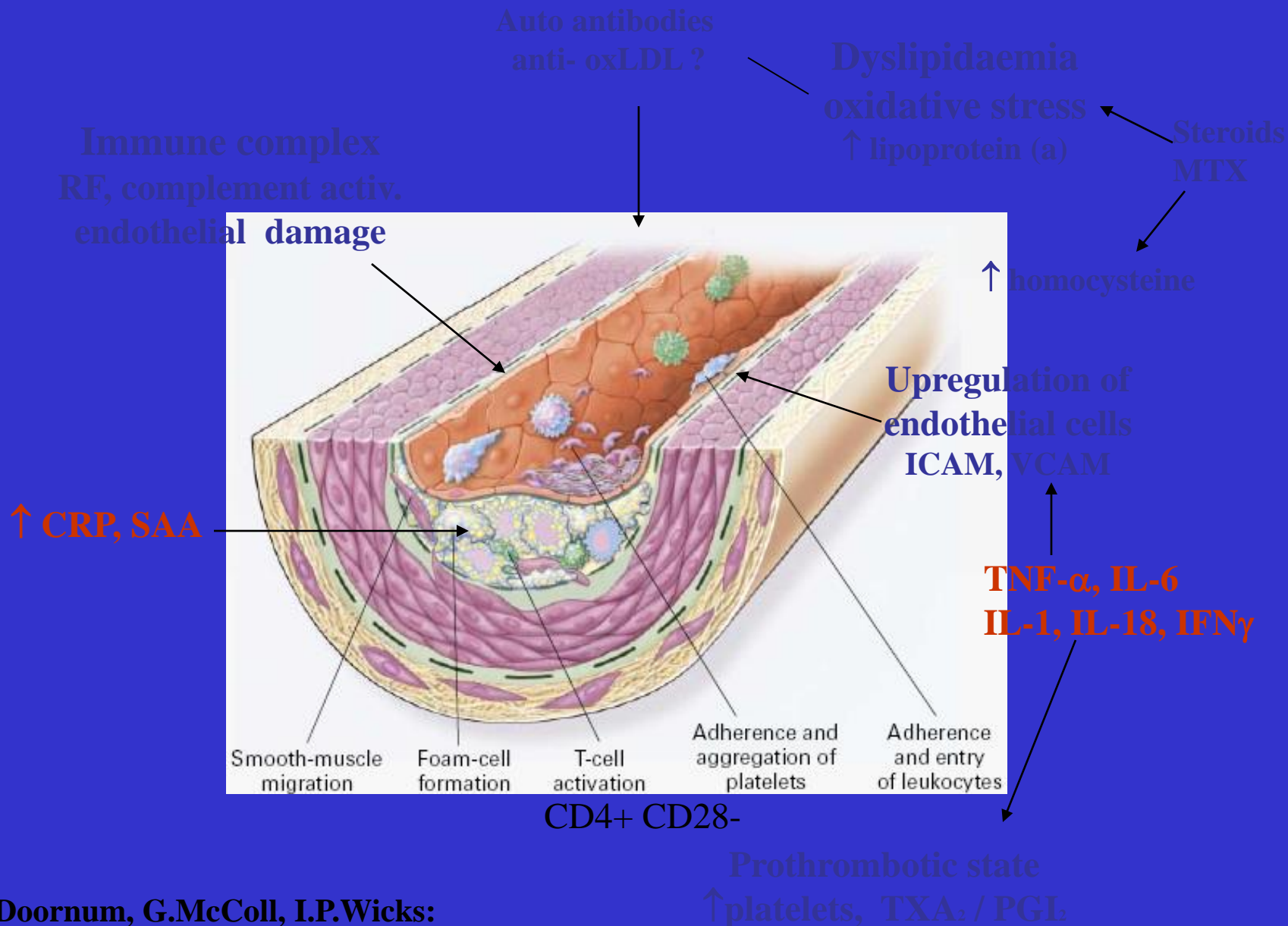












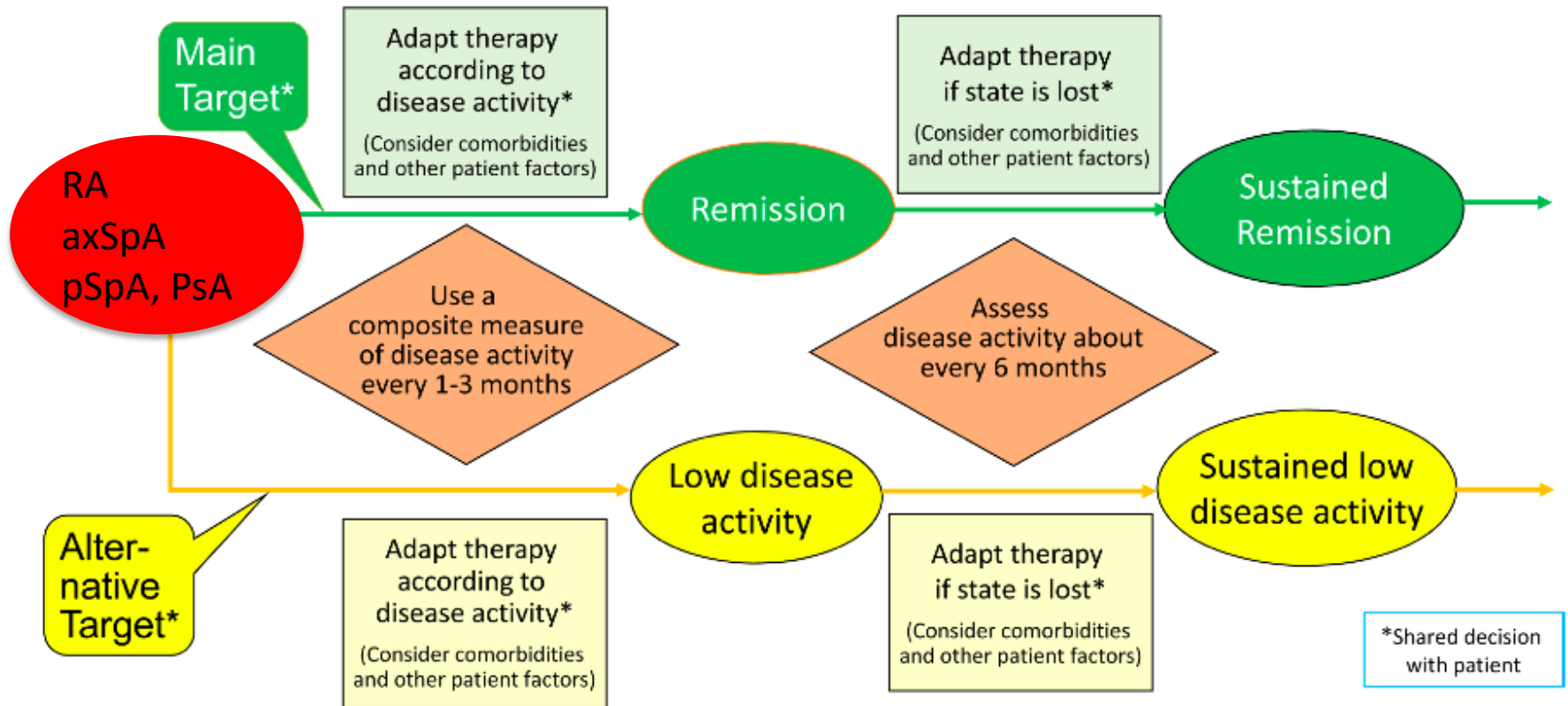
S.VanDoornum, G.McColl, I.P.Wicks:

**Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of RA ?.** Arthritis&Rheum. 2002.46.2.862

CRO\_WAWA\_06\_2018



# Algoritm Treat-to-Target



# Specyfika prowadzenia badań w RZS

Najczęstsze przyczyny Screening Failure (u nas 30-50% pacjentów włączonych do screeningu, mimo prescreeningu):

- CRP 60%
- Pozytywny test w kierunku gruźlicy 30 %
- Choroby towarzyszące – HCV, HBV, choroby kardiologiczne – 10%

Zwykle kryterium włączenia są podwyższone wyniki OB (ESR) lub CRP (białko C-reaktywne), jednak ich wyniki **nie zawsze korelują** ze stanem klinicznym pacjenta. Często istnieje różnica w oznaczeniach lokalnego i centralnego laboratorium (centralne zwykle bardziej restrykcyjne). Dlatego trudno uniknąć dużego odsetka SF z tego powodu.



# Specyfika prowadzenia badań w RZS

**Dopuszczone jest leczenie pacjenta z dodatnim wynikiem testu w kierunku utajonej gruźlicy, jeżeli rozpocznie leczenie profilaktyczne na 4 tyg. przed włączeniem leku badanego i kontynuuje przez wymagany okres.**

W tej chwili w Polsce dostępny jest jedynie Rifamazyd (rifampicyna +izoniazyd), a ten preparat jest zwykle źle tolerowany (obj. uboczne, wzrost prób wątrobowych) i powoduje wyłączenie pacjenta.

## Specyfika prowadzenia badań w RZS

- **Podział na zespół zaślepiiony** (standardowe procedury ) i **odślepiiony** (wyłącznie procedur związanych z przygotowaniem i podaniem leku badanego ), zwłaszcza gdy wygląd, sposób podania leku i placebo lub leków porównawczych się różni. Czasem jeden monitor monitoruje prace obu zespołów. Warto wybierać doświadczone ośrodki, które potrafią zachować reguły pracy w takich zespołach.
- **Niezależny badacz stawów** (Independent Joint Assesor) – osoba z zespołu badawczego (lekarz, pielęgniarka lub inna wykwalifikowana osoba, która przeszła szkolenie wymagane przez sponsora) która wyłącznie ocenia stawy, nie posiadając innej wiedzy na temat stanu zdrowia pacjenta oraz otrzymanego przez niego leczenia. Służy to do obiektywizacji oceny odpowiedzi na leczenie. Zalecane jest, aby u konkretnego pacjenta stawy były oceniane zawsze przez ta samą osobę.

## Specyfika prowadzenia badań w RZS

- **Podział na zespół zaślepiiony** (standardowe procedury ) i **odślepiiony (Zespół pielęgniarstwa dedykowany** wyłącznie do wykonywania, oceny oraz przesyłania wyników **OB** (ESR) i in. do centralnego laboratorium. Badacze nie mają dostępu do tych wyników. Wyniki **CRP** są również niedostępne dla badaczy, którzy otrzymują wyłącznie potwierdzenie, że oznaczenie zostało wykonane to również służy obiektywizacji oceny odpowiedzi na leczenie

# MCM - nasze doświadczenie

1. narastająca przewaga „administracji danymi” nad „kliniką” – doświadczenie ośrodka/CRO
2. coraz bardziej skomplikowane/czasochłonne procedury – mniej czasu dla pacjenta
3. rozbieżność oceny pacjenta - obiektywne kryteria odpowiedzi (RZS i inne wskazania)
4. krótkie badania nieatrakcyjne

**Figure 1** Schematic of the Trial Design

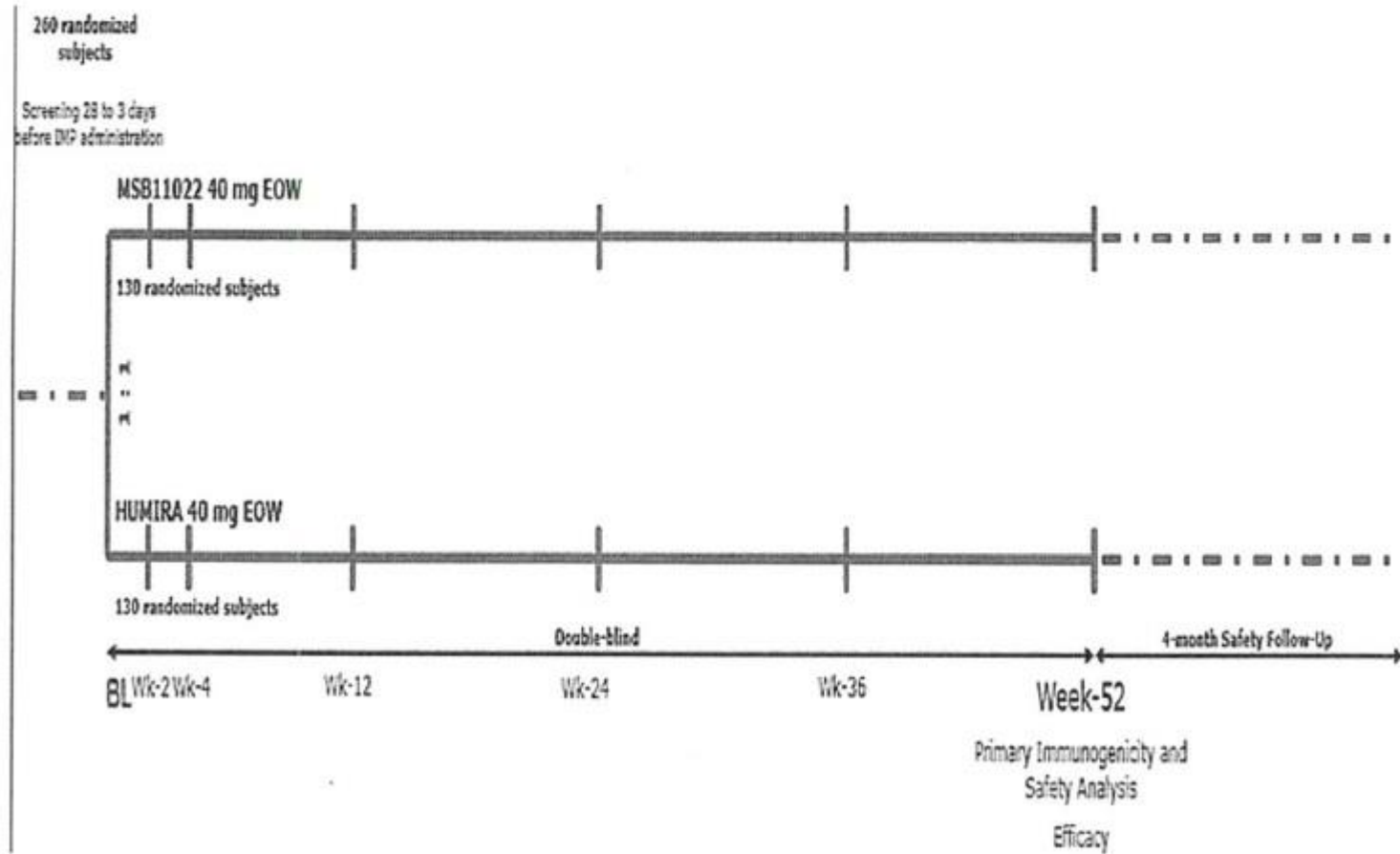
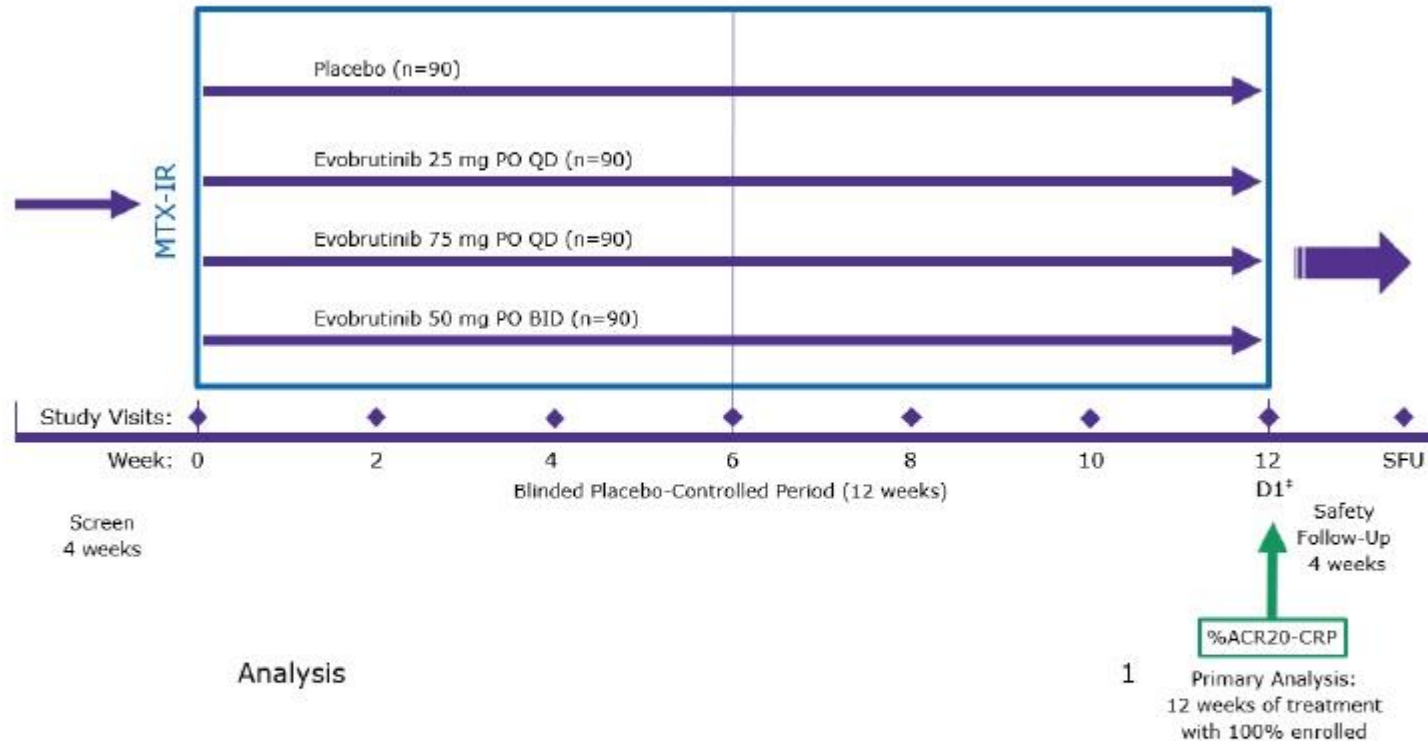




Figure 1

### Schematic of the Trial Design – Screening to Safety Follow-up Visit for Subjects Not Entering the OLE Period

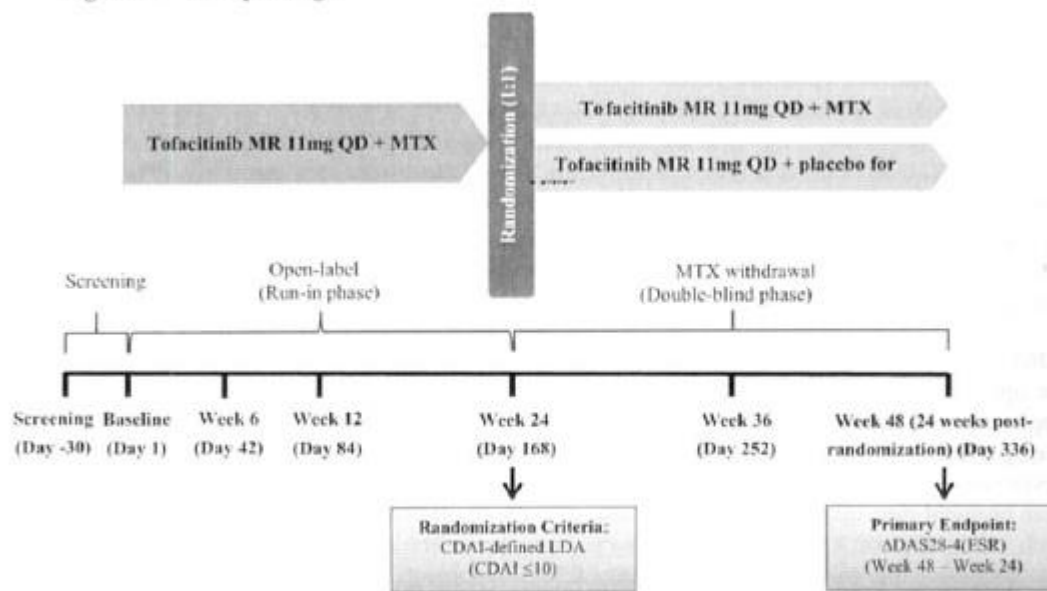


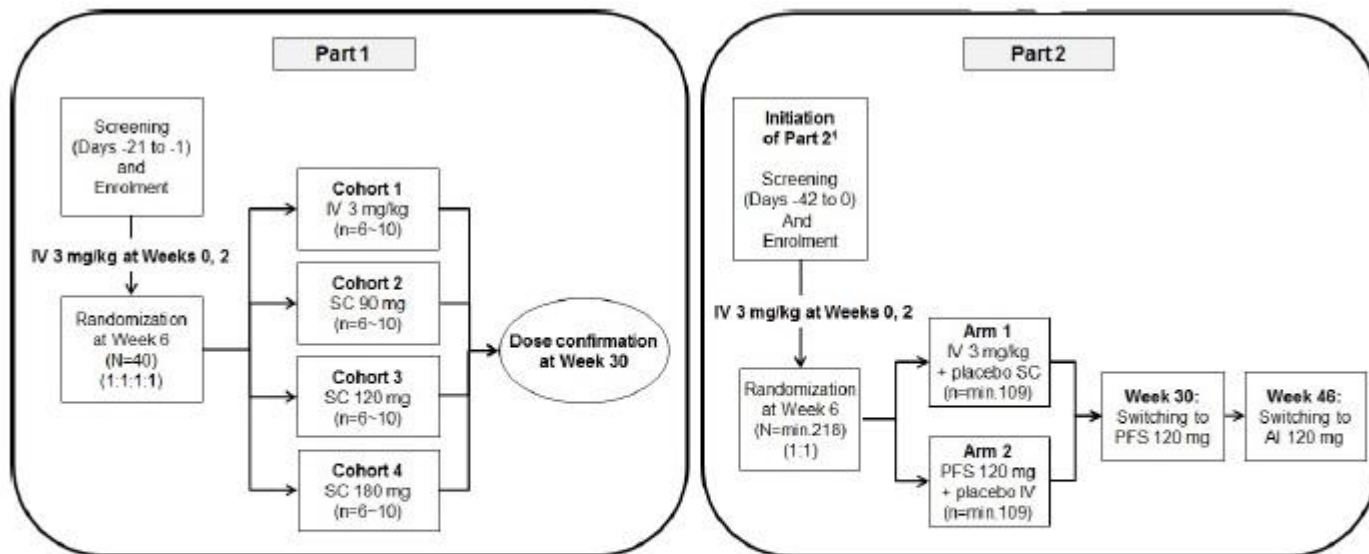
ACR = American College of Rheumatology, ACR20 = ACR 20% Response Criteria, %ACR20-CRP = Proportion of subjects achieving an ACR20 response, where the acute phase reactant criterion is based on hsCRP, D1 = Day 1, MTX-IR = RA subjects with inadequate response to methotrexate, OLE = open-label extension, PO = Orally, RA = rheumatoid arthritis, SFU = Safety Follow-up Visit.

‡ = For subjects entering the OLE, the Week 12 visit of the main study is also the first visit of the OLE Period and the SFU Visit is deferred until after the OLE Period.

Note: The Japanese cohort may be fully, partially, or not included in the primary analysis, depending on the enrollment rate.

Figure 1. Study Design

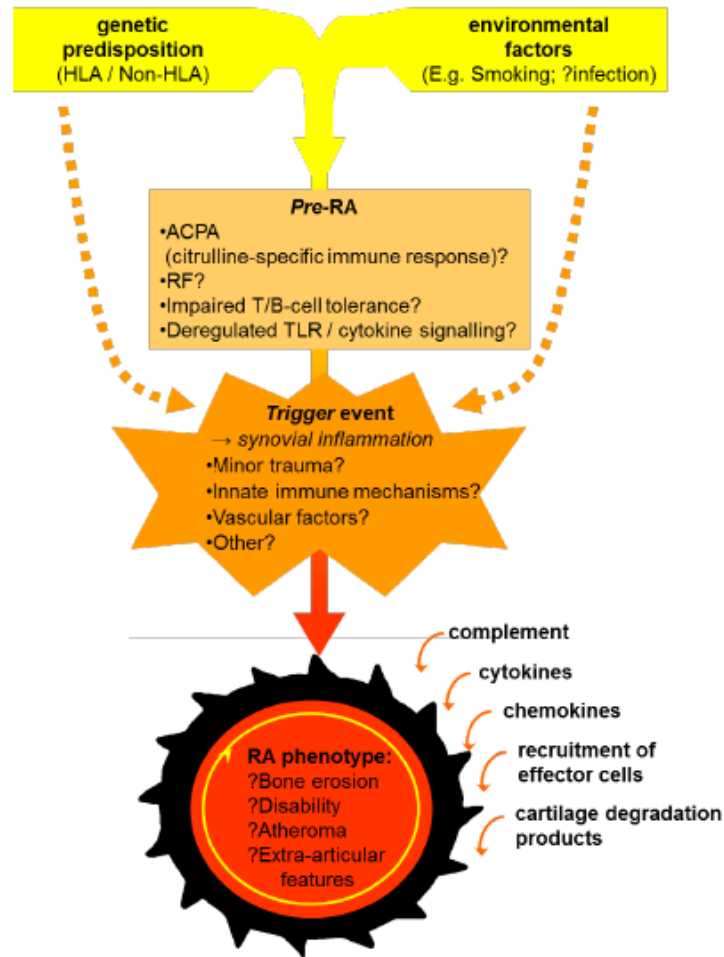




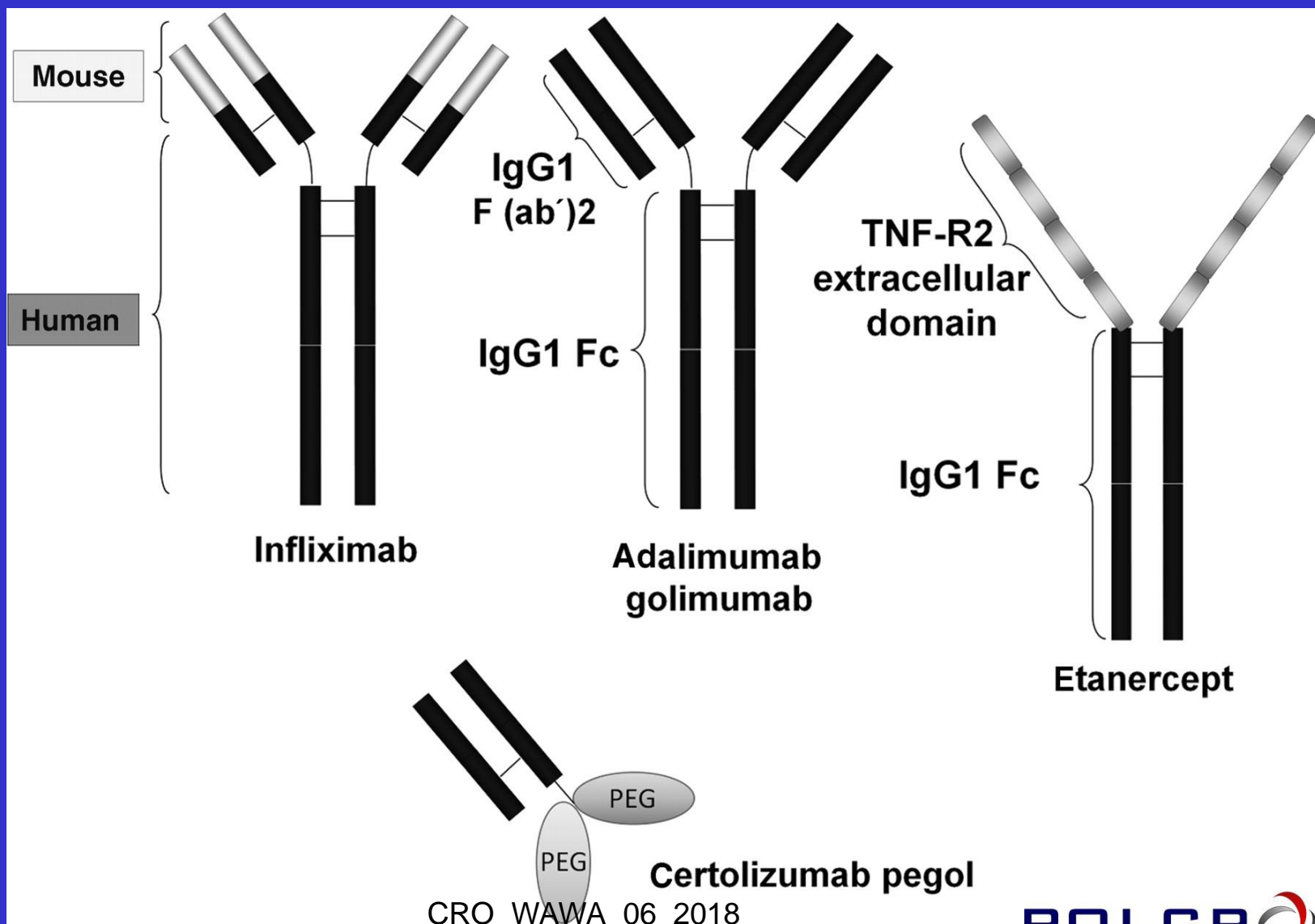
AI auto-injector; IV intravenous; PFS pre-filled syringe; SC subcutaneous

## Study Design

Figure 1: Schematic representation of factors relevant for the development of RA. Genetic and environmental determinants interact to create an adverse immune state in the predisposed individual, which may include the generation of circulating ACPA. When, how and why a "trigger event" subsequently causes pathology to become focussed in the synovium, is unknown, but it likely involves the innate immune system, and further interaction of genetic and environmental factors. A self-perpetuating inflammatory cascade follows, producing the clinically recognisable, albeit heterogeneous, RA phenotype. TLR: Toll-like receptor.



# Budowa cząstek anty TNF alfa





# Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR i EULAR z 2010 r. (1)

U kogo należy przeprowadzić ocenę w kierunku RZS:

1. gdy występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej 1 stawu (obrzęk)
2. Zapalenia błony maziowej nie można lepiej wyjaśnić inną chorobą.

Kryteria przeznaczone są dla pacjentów ocenianych po raz pierwszy.

Ponadto, jako chorych na RZS należy klasyfikować pacjentów z nadżerkami typowymi dla RZS lub z długotrwałą chorobą (także nieaktywną, leczoną albo nieleczoną), którzy wcześniej spełniali poniższe kryteria (dane z wywiadu)