



# «Ομοιότητες, διαφορές και τελευταία δεδομένα στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα»



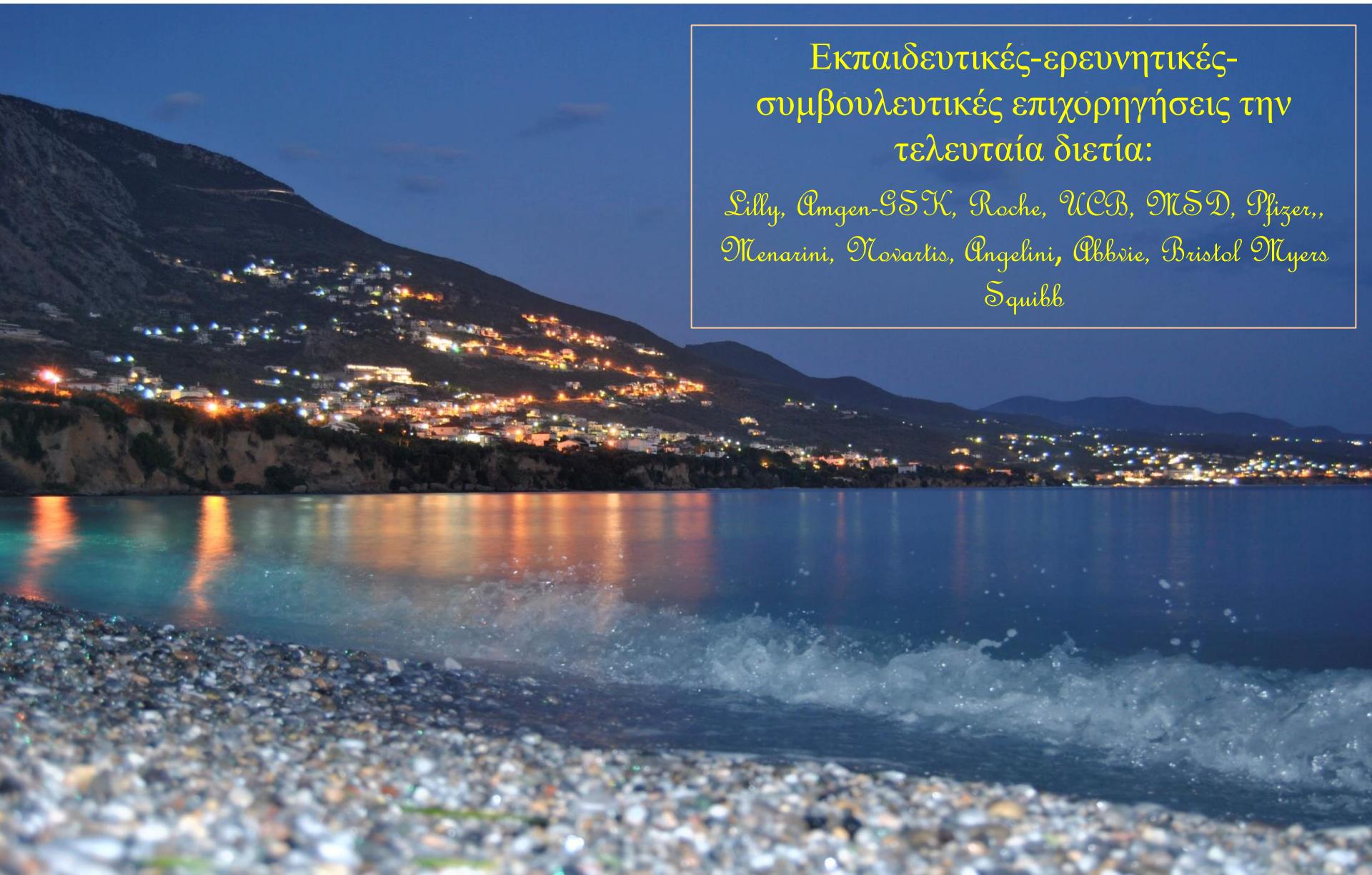
Δήμος Κ. Πατρίκος  
Δντης Ρευματολόγος  
Νοσοκομείο Metropolitan  
ΕΠΕΜΥ ΚΑΛΑΜΑΤΑ 23-5-2015

# Σύγκρουση συμφερόντων

## *Conflict of interest*

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-  
συμβούλευτικές επιχορηγήσεις την  
τελευταία διετία:

Lilly, Amgen-GSK, Roche, UCB, MSD, Pfizer,,  
Menarini, Novartis, Angelini, Abbvie, Bristol Myers  
Squibb



# **Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (NIA)**

## **Ορισμός:**

- Αρθρίτιδα άγνωστης αιτιολογίας
- Πριν την ηλικία των 16
- Διάρκεια του λάχιστον για 6 εβδομάδες.

**Αποκλεισμός άλλων γνωστών καταστάσεων.**



# NIA - Επίπτωση

Συχνότητα νοσήματος σε καθορισμένο χρονικό σημείο

Από αρχεία καταγραφής και ιατρών	Επίπτωση/ 100.000
Savolainen, Finland, 2003	23
Pruunsild, Estonia, 2007	22
Berntson, Norway, Finland, Sweden, Denmark, Iceland, 2003	15
Riise, Norway, 2008	14
Hanova, Czech Republic, 2006	13
Modesto, Spain, 2010	7
Danner, France, 2006	3

Savolainen EJ Rheumatol 2003;30:2460-8.

Pruunsild C. Scand J Rheumatol 2007;36:7-13.

Berntson L. J Rheumatol 2003;30:2275-82.

Riise ØR. Pediatrics 2008;121:299-306.

Hanova P. Clin Exp Rheumatol 2006;24:499-507.

Modesto C. Scand J Rheumatol 2010;39:472-9.

Danner S. J Rheumatol 2006;33:1377-81.

Symmons DP. J Rheumatol 1996;23:1975-80.

# NIA - Επιπλασμός

16-140%

## Από αρχεία καταγραφής και ιατρών

Επιπλασμός/  
100.000

Pruunsild, Estonia, 2007

84

Hanova, Czech Republic, 2006

140

Modesto, Spain, 2010

40

Danner, France, 2006

20

Solau-Gervais, France, 2010

16

Νέες περιπτώσεις σε καθορισμένη χρονική περίοδο

Pruunsild C. Clin Exp Rheumatol 2007;25:649-53.

Hanova P. Clin Exp Rheumatol 2006;24:499-507.

Modesto C. Scand J Rheumatol 2010;39:472-9.

Danner S. J Rheumatol 2006;33:1377-81.

Solau-Gervais E. Joint Bone Spine 2010;77:47-9

# NIA Υποομάδες



52%

Ολιγοαρθρίτιδα



16%

RF – πολυαρθρίτιδα



15%

Σχετιζόμενη με ενθεσοπάθεια αρθρίτιδα



5%

Ψωριασική αρθρίτιδα



5%

Συστηματική αρθρίτιδα (Νόσος Still)

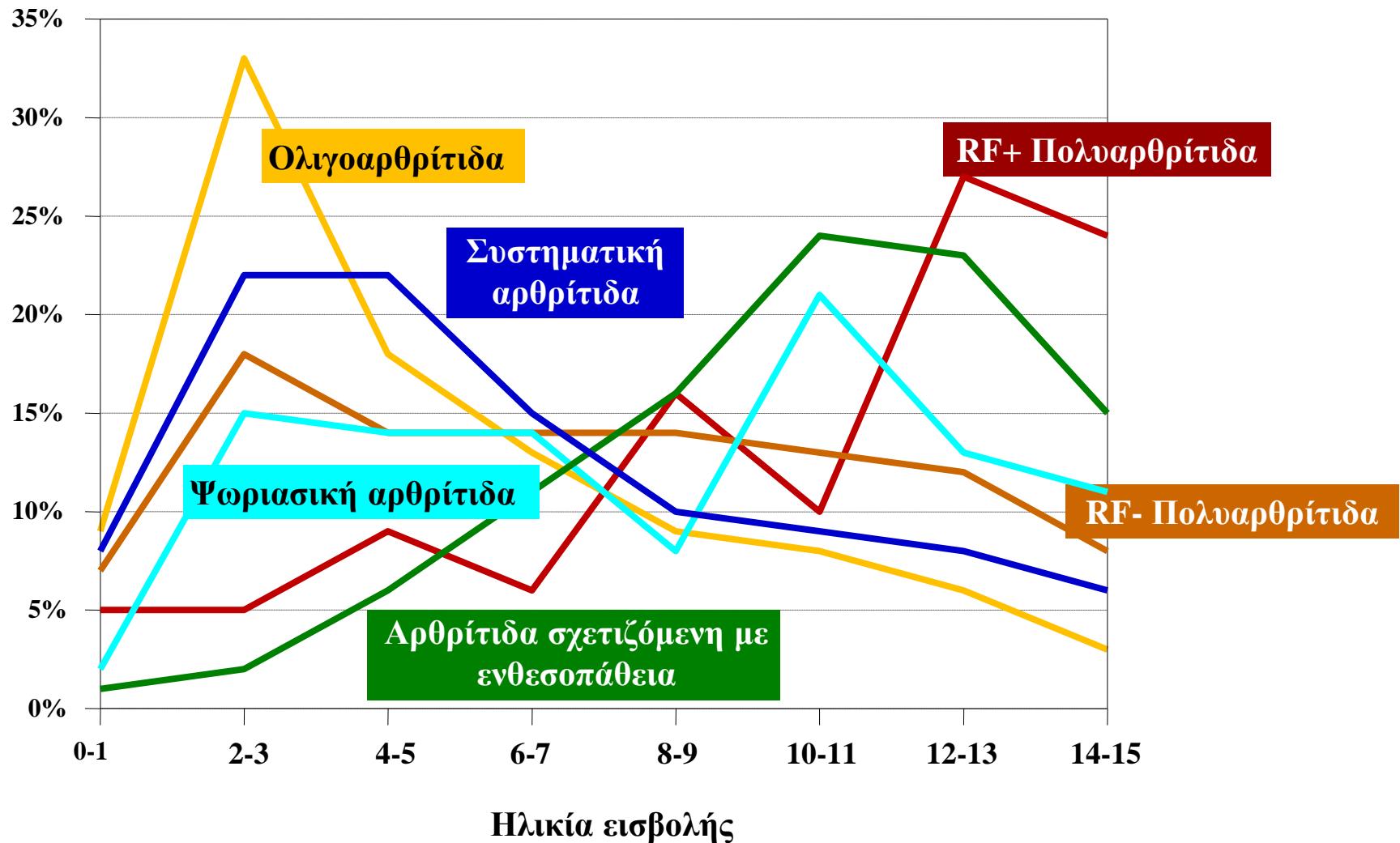


4%

RF + πολυαρθρίτιδα

Ασθενείς με  
πρόσφατη  
έναρξη NIA

# NIA – Ηλικία στην έναρξη



# Η ΣΝΙΑ είναι ένας από τους 7 υποτύπους της ΝΙΑ

Οι υποκατηγορίες της νόσου τυποποιούνται με βάση τα κύρια χαρακτηριστικά των πρώτων 6 μηνών

Υποκατηγορία	% όλων των ΝΙΑ	Φύλο	Ηλικία εισβολής
Συστηματική	4-17	♂=♀	Παιδική
Ολιγοαρθρίτιδα	27-56	♀>>♂	Πρώιμη παιδική (2-4)
RF+ πολυαρθρίτιδα	2-7	♀>>♂	Όψιμη παιδική εφηβική
RF- πολυαρθρίτιδα	11-28	♀>>♂	Διφασική κατανομή, πρώιμα 2-4 και 6-12 ετών
Σχετιζόμενη με ενθεσοπάθεια	3-11	♂>>♀	Όψιμη παιδική εφηβική
Ψωριασική	2-11	♀>♂	Διφασική κατανομή, πρώιμα 2-4 και 9-11 ετών
Αδιαφοροποίητη	11-21		

# NIA - HLA Συσχετίσεις

Μορφή	HLA-αλλήλια αυξημένης ευαισθησίας	Προστατευτικά
Συστηματική	DRB1*04, DRB1*11, DQA1*05	-
Ολιγοαρθρίτιδα	A2, DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13, DPB1*02, DQA1*04, DQB1*04	DRB1*04, DRB1*07, DQA1*03
RF -	A2, DRB1*08, DQA1*04, DPB1*03	-
RF +	DRB1*04, DQA1*03, DQB1*03	DQA1*02
ΨΑ	DRB1*01, DQA1*0101	DRB1*04, DQA1*03
Με ενθεσοπάθεια	B27, DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*05	-

# NIA - Συστηματική

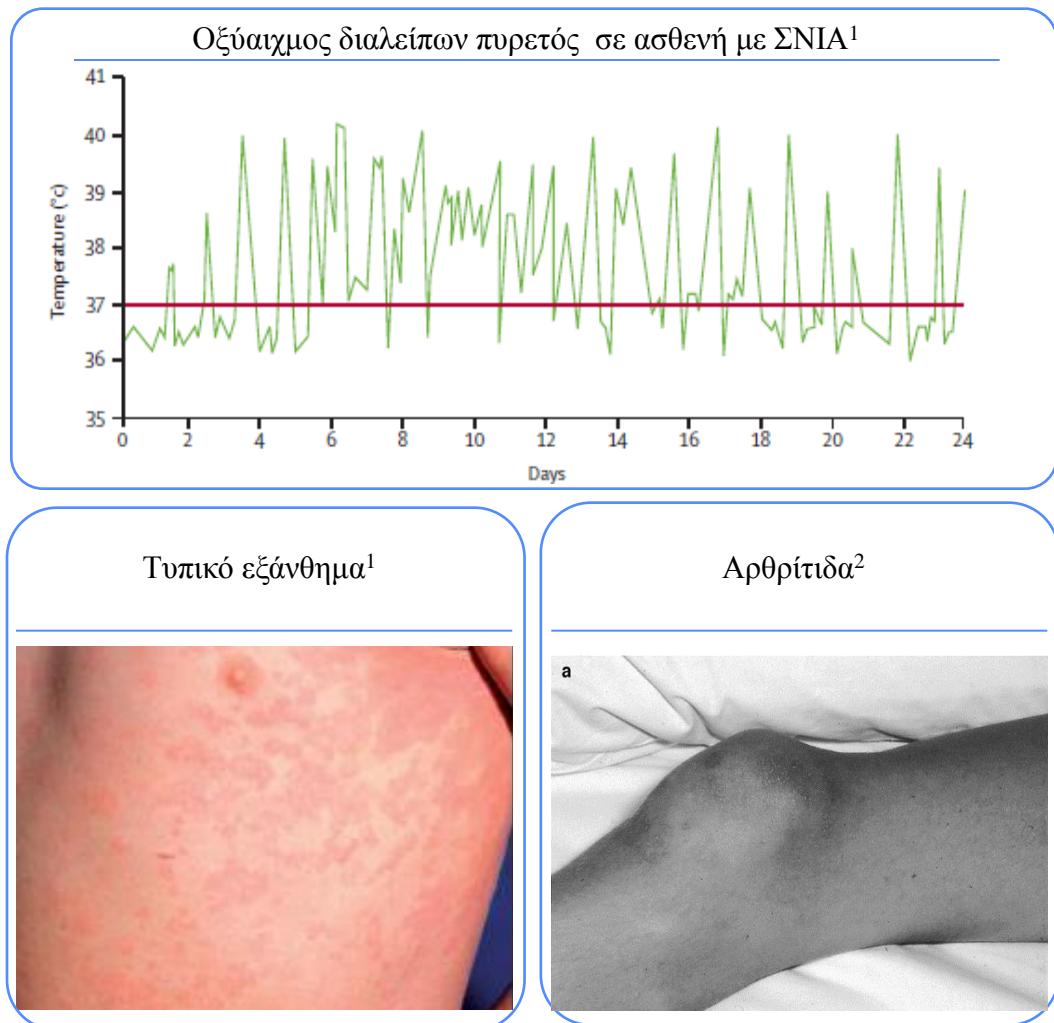
## Ορισμός:

**Αρθρίτιδα** σε  $\geq 1$  με ή προηγηθέντα **πυρετό** διάρκειας τουλάχιστον 2 εβδομάδων ημερήσιος (“quotidian”) για τουλάχιστον 3 μέρες και συνοδευόμενος από  $\geq 1$  από τα:

1. Φευγαλέο (evanescent) ερυθηματώδες **εξάνθημα**
2. Γενικευμένη **Λεμφαδενοπάθεια**
3. **Ηπατομεγαλία** ή/και **σπληνομεγαλία**
4. **Ορογονίτιδα**

# Πυρετός και παροδικό εξάνθημα διαφοροποιούν τη ΣΝΙΑ από τους άλλους τύπους NIA

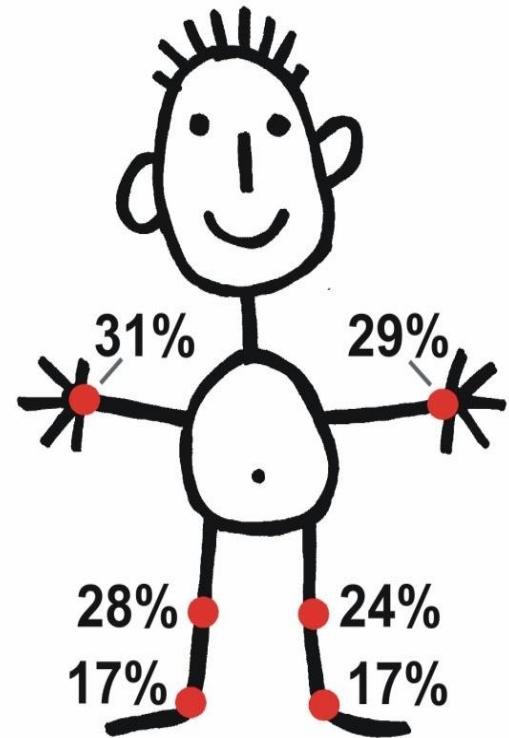
- Η αρθρίτιδα είναι συχνά πολυαρθρική και αναπτύσσεται με την πάροδο του χρόνου<sup>1</sup>
- Αυξημένα επίπεδα CRP, φερριτίνης/ αυξημένη TKE
- Υψηλά ουδετερόφιλα και θρομβοκυττάρωση
- Απουσία αυτοαντισωμάτων - RF



# NIA – Συστηματική

## Φαινότυπος έναρξης:

- Αρθρώσεις: 2 ενεργές και 0 με LOM
- Λειτουργικότητα: CHAQ 1.0 (διάμεση)
- Οφθαλμοί: 0% ραγοειδίτιδα
- Εργαστηριακά: TKE 93 mm/h, CRP 98 mg/l (διάμεση)  
15% ANA, 0% RF



Hyrich KL. Rheumatology (Oxford) 2010;49:116-22.

Adib N. Rheumatology (Oxford) 2008;47:991-5.

Minden K. Z Rheumatol 2008;67:100-10.

# NIA - Συστηματική



## Χρόνος

— Πυρετός/συστηματικά συμπτώματα  
— Αρθρική συμμετοχή

# Επιπλοκές ΣΝΙΑ που μειώνουν την ποιότητα ζωής, λειτουργικότητα και αυξάνουν τη θνησιμότητα



Grom AA. Curr Opin Rheumatol 2010;22:561-6.

Woo P. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:28-34.

Lomater C. J Rheumatol 2000;27:491-6

Mellins ED. Nat Rev Rheumatol. 2011;7:416–26

# Σύγκριση

	soJIA/sJIA	AOSD
Γονίδιο	Άγνωστο, HLABRB1	Άγνωστο
Κληρονομικότητα	Άγνωστη	Άγνωστο
Εθνικότητα	Όλες 10% NIA	Όλες Σπάνια
Συχνότητα	0,4-0,9/100000/έτος	Γαλλία: 0,16/100000 ♀>♂
Χρόνος συμπτωμάτων και κρίσεων	Πυρετός >39°C 1-2/24h >2 εβδ., απογευματινός + αρθραλγίες, + εξάνθημα	Πυρετός >39°C > 4 ώρες υποτροπή >1 / εβδ., βλατιδώδες εξάνθημα αρθραλγίες
Ηλικία εισβολής	<16 ετών, πιο συχνά από 2 ετών ή 0-5	16-35, όλες τις ηλικίες

# Σύγκριση

	soJIA/sJIA	AOSD
Δέρμα	Εξάνθημα φευγαλέο μεταναστευτικό, χρώματος σολομού, με την εισβολή πυρετού	Εξάνθημα φευγαλέο μεταναστευτικό, χρώματος σωλομού, μηροί πρόσθια, θώρακας
Νευρολογικά	Πυρετός $>39^{\circ}\text{C}$ 1-2/24h $>2$ εβδομάδες, σπασμοί, μηνιγγισμός, ευερεθιστότητα , χαμηλό συναίσθημα	$>95\%$ πυρετός υψηλός οξύαιχμος, κόπωση, μυαλγίες
Οφθαλμοί	Ραγοειδίτιδα	-
Λεμφαδένες	Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, μεσεντέριοι σε κάποιους	Συχνά λεμφαδενοπάθεια

# Σύγκριση

	soJIA/sJIA	AOSD
Πεπτικό	Σπάνια περιτονίτιδα, 50% σπληνομεγαλία, μερικοί ηπατομεγαλία	50-75% ηπατομεγαλία , τρανσαμινασαιμία, 43% σπληνομεγαλία. Σπάνια νεφρική προσβολή
Μυοσκελετικό	Αρθραλγίες, 88% πολύ- ή ολιγοαρθρίτιδα (ΠΧΚ, γόνατα, αγκώνες) Μερικοί ΑΜΣΣ, ισχίο ΚΤΓΘ	Μυαλγίες αρθραλγίες και/ή αρθρίτιδα συχνά. ΠΧΚ σε 6 μήνες, 41% στένωση μεσάρθρου ΚΜΚ, αρθρώσεων καρπού, 25% αγκύλωση γύρω από το κεφαλωτό

# Σύγκριση

	soJIA/sJIA	AOSD
Καρδιο-πνευμονικές	Ορογονίτιδα ιδίως περικαρδίτιδα Πλευρίτιδα MAS	<25% πλευρίτιδα περικαρδίτιδα Μερικοί μυοκαρδίτιδα πλευριτική συλλογή, ARDS
Αγγειίτιδα	όχι	όχι
Αμυλοείδωση	7,4% ΗΠΑ 16% Τουρκία	Πολύ σπάνια
Εργαστηριακά	TKE, CRP, Λευκά, αναιμία, Αμυλοειδές ορού, Φερριτίνη, αλδολάση, Τρανσαμινάσες, θρομβοκυττάρωση	TKE, CRP, Λευκά, αναιμία, Φερριτίνη, ↓ γλυκοζυλιωμένη, αλδολάση, Τρανσαμινάσες, θρομβοκυττάρωση, PTT (DIC)

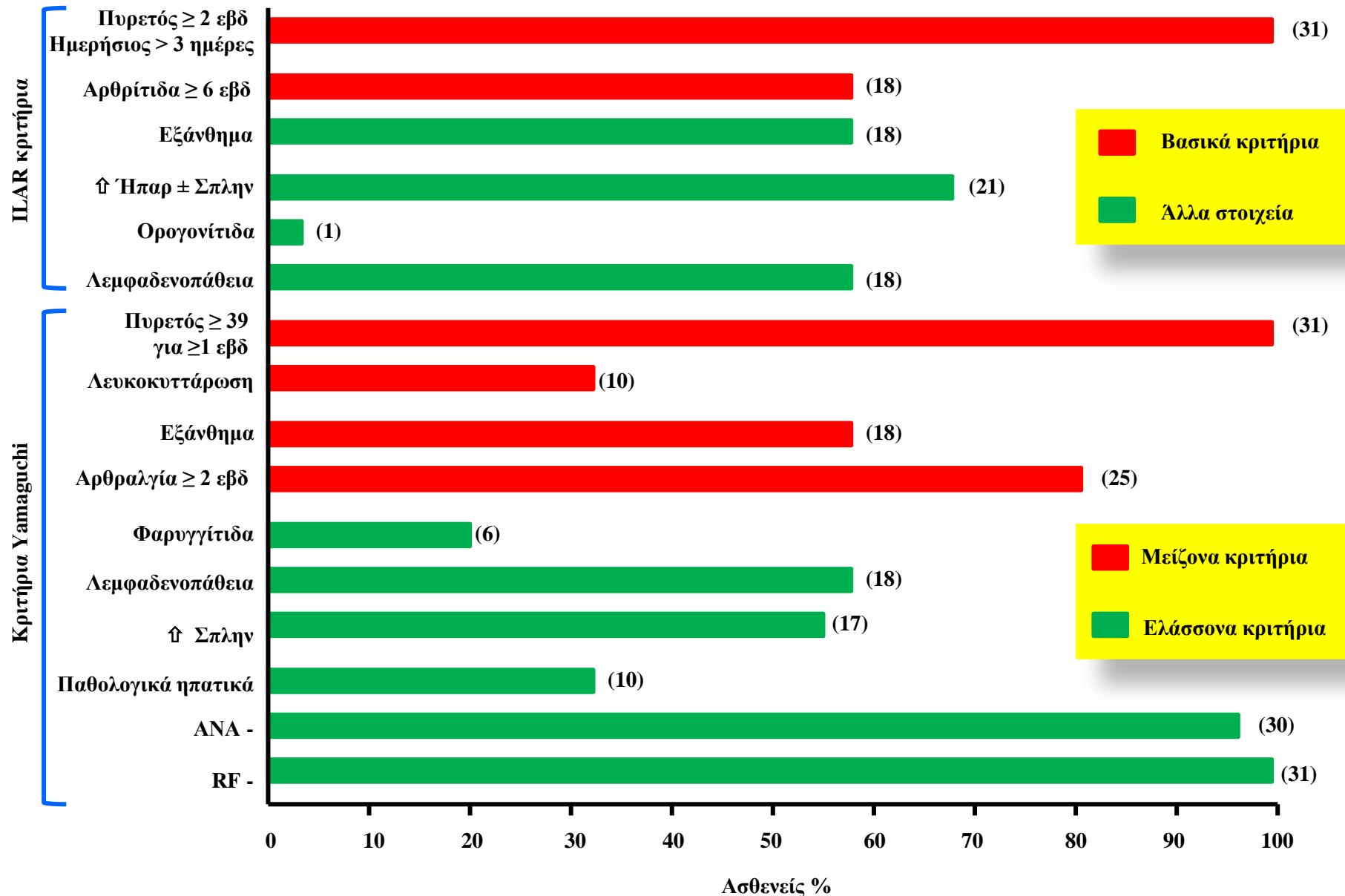
# Application of the Yamaguchi criteria for classification of "suspected" systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA)

**Table 1 Comparison of the features of the ILAR and Yamaguchi criteria**

<b>ILAR criteria</b>	<b>Yamaguchi criteria</b>
<p>Arthritis in one or more joints with, or preceded by Daily fever of at least 2 weeks duration, that is documented to be quotidian for at least 3 days, and accompanied by one or more of the following</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Evanescent (non-fixed) erythematous rash</li> <li>2. Generalized lymph node enlargement</li> <li>3. Hepatomegaly and/or splenomegaly</li> <li>4. Serositis</li> </ul> <p><b>Exclusions:-</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or first degree relative</li> <li>b. Arthritis in an HLA B27-positive male beginning after the 6th birthday</li> <li>c. Ankylosing spondylitis, enthesitis related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome, or acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first degree relative</li> <li>d. The presence of IgM rheumatoid factor on at least 2 occasions at least 3 months apart.</li> </ul>	<p><b>Major criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Fever of 39C or higher lasting 1 week or longer</li> <li>2) Arthralgia lasting 2 weeks or longer</li> <li>3) Typical rash \$</li> <li>4) Leukocytosis (10,000/cmm or greater) including 80% or more of granulocytes</li> </ul> <p><b>Minor criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.) Sore throat</li> <li>2.) Lymphadenopathy and/or splenomegaly</li> <li>3.) Liver dysfunction</li> <li>4.) Negative Rheumatoid Factor (RF) and negative 'ANA' test</li> </ul> <p>Diagnosis is made when there are 5 or more criteria which include atleast 2 major criteria.</p> <p><b>Exclusions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.) Infections</li> <li>2.) Malignancies</li> <li>3.) Rheumatic diseases</li> </ul>

\$ Typical rash = Nonpruritic macular or maculopapular salmon colored rash (usually over trunk or extremities while febrile).

# Πλήρωση κριτηρίων από τους ασθενείς



## **The number of patients who fulfilled the Yamaguchi criteria and the ILAR criteria**

	<b>ILAR criteria fulfilled</b>	<b>ILAR criteria not fulfilled</b>	<b>Total</b>
Yamaguchi criteria fulfilled	11	12	23
Yamaguchi criteria not fulfilled	7	1	8
Total	18	13	

AOSD n=95 (%)

sJIA n=25 (%)

AOSD n=95 (%)

sJIA n=25 (%)

Fever	94/95 (98.9)*	21/25 (84)
1 spike/day	78/94 (82.9)	17/21 (81)
2 spikes/day	16/94 (17)	5/21 (23.8)
Fever at night	79/94 (84)	16/21 (76.2)
Fever in the morning	15/94 (15.9)	16/21 (28.6)

Arthralgia	95/95 (100)	22/25 (88)
Arthritis	81/95 (85.3)	20/25 (80)
Myalgia	66/95 (69.5)**	5/25 (20)
Sore throat	63/95 (66.3)**	6/25 (24)
Weight loss	17/95 (17.9)*	0/25 (0)

Skin rash	78/95 (82.1)*	16/25 (64)
Macular	75/78 (96.1)	16/16 (100)
Urticarial	4/78 (5.1)	0/16 (0)
Trunk/upper extremity	70/78 (89.7)	16/16 (100)
Face	3/78 (3.8)	3/16 (18.8)

Lymphadenopathy	35/95 (36.8)	13/25 (52)
Splenomegaly	40/95 (42.1)	10/25 (40)
Hepatomegaly	43/95 (45.3)	11/25 (44)
Pleural effusion	21/95 (22.1)	5/25 (20)
Pericardial effusion	8/95 (8.4)	4/25 (16)
Sicca	3/95 (3.2)	0/25 (0)
Orbital pseudotumour	2/95 (2.1)	0/25 (0)

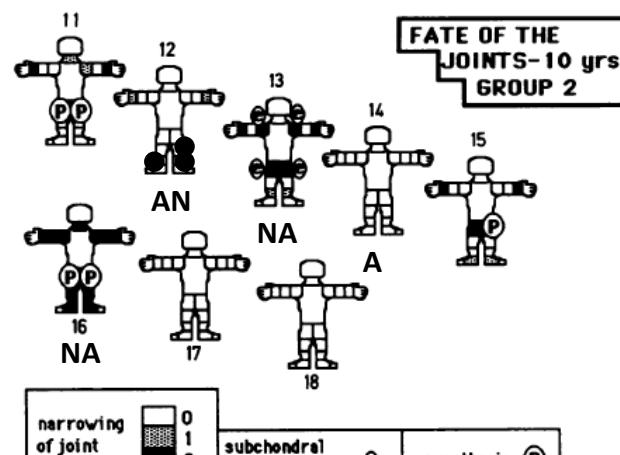
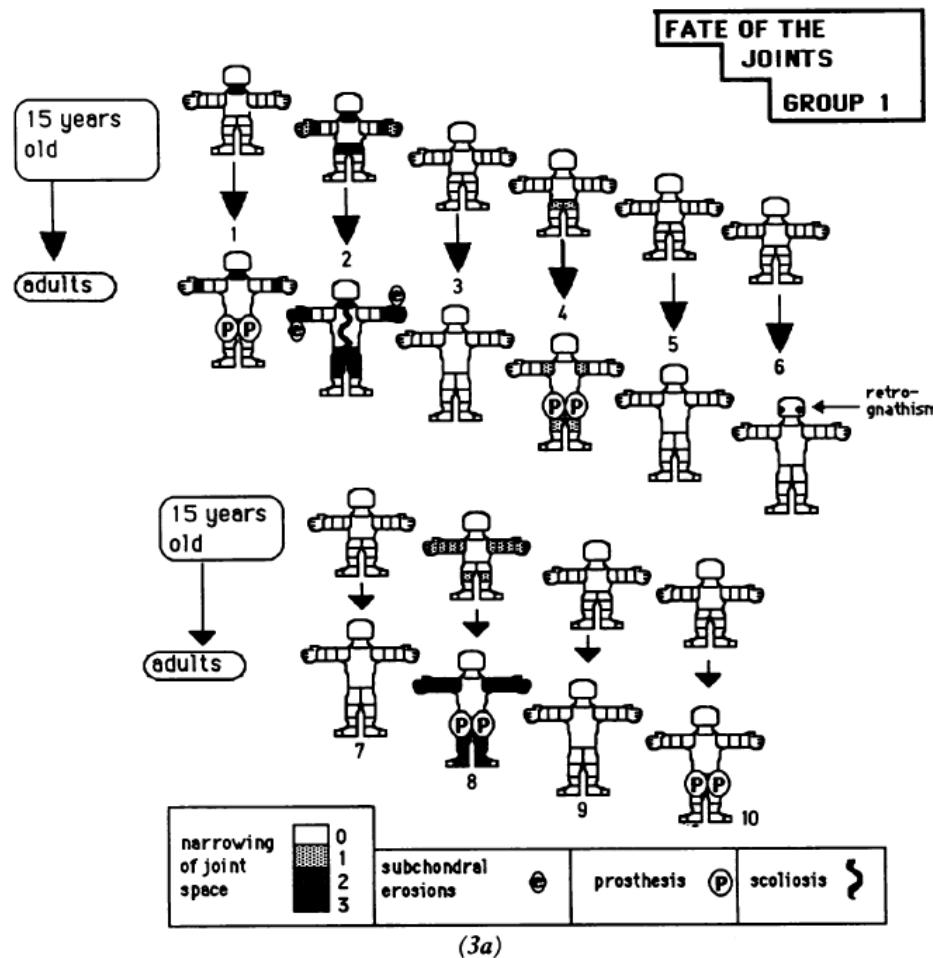
\*p&lt;0.05; \*\*p&lt;0.001

	AOSD n=95 (%)	sJIA n=25 (%)
Knee	53 (55.8)	20 (80)*
Wrist	64 (67.4)	16 (64)
Ankle	37 (38.9)	22 (88)**
Elbow	27 (28.4)	14 (56)*
MCP	21 (22.1)	4 (16)
PIP	17 (17.9)	8 (32)
Shoulder	14 (14.7)	8 (32)
MTP	6 (6.3)	5 (25)*
DIP (hand)	1 (1.1)	1 (4)
Hip	2 (2.1)	8 (32)**
Cervical spine	1 (1.1)	6 (24)**
TMJ	3 (3.2)	1 (4)

\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.001$

	AOSD (%)	sJIA (%)		AOSD (%)	sJIA (%)
ESR (<30 mm/h)	6/95 (6.3)	0/25 (0)	Elevated ferritin	81/91 (89)	4/5 (80)
ESR ( $\geq$ 30 mm/h)	89/95 (93.7)	25/25 (100)	Ferritin $>\times 5^a$	57/91 (62.6)	1/5 (20)
CRP (<6 g/dl)	3/90 (3.4)	2/23 (8.7)	Elevated transaminase	59/92 (64.1)*	4/22 (18.2)
CRP ( $\geq$ 6 g/dl)	87/90 (96.6)	21/23 (91.3)	GGT	44/87 (50.6)**	2/12 (16.7)
Hb (<12 g/dl)	70/94 (74.5)	22/25 (88)	Hypoalbuminemia (<3.5 g/dl)	36/85 (42.4)	13/22 (59.1)
Hb ( $\geq$ 12 g/dl)	24/94 (25.5)	3/25 (12)	Neutrophilia ( $\geq$ 80%)	60/76 (78.9)*	7/19 (36.8)
WBC <15,000/mm <sup>3</sup>	45/94 (47.9)	12/25 (48)	BM, granulocytic hyperplasia	20/21 (95.2)*	8/18 (44.4)
WBC $\geq$ 15,000/mm <sup>3</sup>	49/94 (52.1)	13/25 (52)	BM, hypercellularity	17/21 (81)*	2/18 (11.1)
Plt (<400,000/mm <sup>3</sup> )	47/91 (51.6)	8/24 (33.3)	BM, haemophagocytosis	1/21 (4.8)	1/18 (5.6)
Plt ( $\geq$ 400,000/mm <sup>3</sup> )	44/91 (48.4)	16/24 (66.7)			

# Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up for more than 10 years



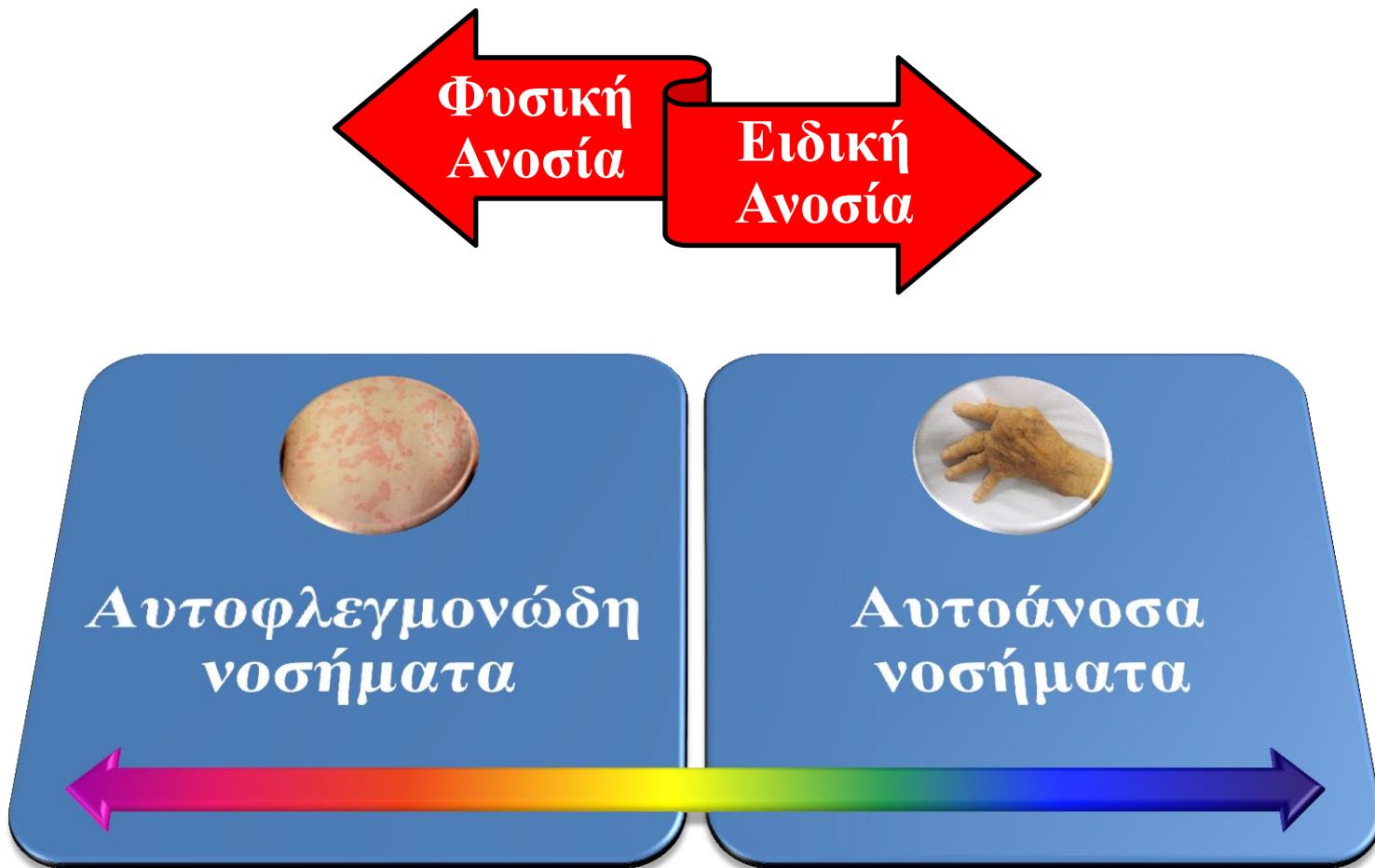
**“Adolescent-onset Still’s disease”: Characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still’s disease**

Systemic manifestations	AdJIA (n = 9)	AOSD (n = 10)	Articular manifestations	AdJIA (n = 9)	AOSD (n = 10)	Laboratory findings	AdJIA (n = 9)	AOSD (n = 10)
Fever	9	10	Polyarticular	9	9	Elevated ESR	9	10
Typical rash	9	9	Knee	7	10	Leukocytosis (> 10,000/mm <sup>3</sup> )	9	10
Lymphadenopathy	8	7	Wrist	8	8	Leukocytosis (> 15,000/mm <sup>3</sup> )	6	4
Splenomegaly	6	8	Ankle	7	8	Neutrophilia	8	9
Sore throat	7	9	Shoulder	4	7	Negative RF	9	10
Myalgia	5	7	Elbow	4	7	Negative ANA	8	9
Hepatomegaly	4	4	PIP	6	3	Elevated LFTs	5	8
Pleuritis	1	3	PID	3	0	Elevated ferritin	7	8
Pericarditis	2	3	Hip	1	1	Thrombocytosis	4	6
Pneumonia	0	1	Cervical spine	1	3	Anemia (< 10 g/dl)	3	4
Renal involvement	2	2	TM joint	2	1	Intravascular coagulation	0	2
			Articular ankylosis	2	3			

# Μελέτες δείχνουν πως δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ ΣΝΙΑ και Still ενηλίκων

Δημοσίευση	Αριθμός ασθενών	Πόρισμα
Tanaka S et al (1991) Comparison of clinical features of childhood and adult onset Still's disease. Ryumachi 31:511–518	19 AOSD / 26 SJIA	found no significant differences in clinical and laboratory features, prognosis and response to treatment
Uppal SS et al (1995) Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. Br J Rheumatol 34:429–434	31 AOSD / 23 SJIA	found no significant differences in clinical and laboratory features, prognosis and response to treatment
Luthi F et al (2002) Adolescent-onset Still's disease: characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. Clin Exp Rheumatol 20:427–430	10 AOSD / 9 SJIA	found no significant differences in clinical and laboratory features, prognosis and response to treatment
Cabane J et al (1990) Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up for more than 10 years. Ann Rheum Dis 49:283–285	9 AOSD / 10 SJIA	no significant difference was observed between the groups with respect to articular prognosis
Lin SJ et al (2000) Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults. Clin Rheumatol 19:127–130	21 AOSD / 24 SJIA	patients having sJIA had a worse functional outcome than those having AOSD
Pay S et al (2006) A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol 25: 639–644	95 AOSD / 25 SJIA	differences in the rate of clinical and laboratory features between patients with AOSD and those with sJIA.

# Αυτοφλεγμονώδη ή Αυτοάνοσα;



# Χαρακτηριστικά των αυτοφλεγμονώδων νοσημάτων

- Επαναλαμβανόμενα επεισόδια **απρόκλητης φλεγμονής**
- Υπερβολική ή/και παρατεταμένη ενεργοποίηση των μηχανισμών της **φυσικής ανοσίας**
- Προκαλούνται συχνά από **γονιδιακές βλάβες** παραγόντων της φυσικής ανοσίας
- Στις γενετικές βλάβες μπορεί να επικάθονται και **περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Table 1. Clinical Classification of Selected Autoinflammatory Diseases

Diagnosis	Gene (Protein)	Proposed Mechanism
Familial Mediterranean fever (FMF)	MEVF (pyrin)	Increased inflammasome activation
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	TNFRSF1A (TNFR1)	Protein misfolding
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	MVK (mevalonate kinase)	Increased inflammasome activation
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	NLRP3/CIAS1 (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
<b>Idiopathic Empyema Syndrome</b>		
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)	Complex	Unknown
Adult-onset Still's disease	Complex	Unknown
Schnitzler syndrome	Sporadic?	Increased inflammasome activation

Το κοινό μοριακό υπόβαθρο αυτών των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων φαίνεται να είναι ο κομβικός ρόλος της IL-1β

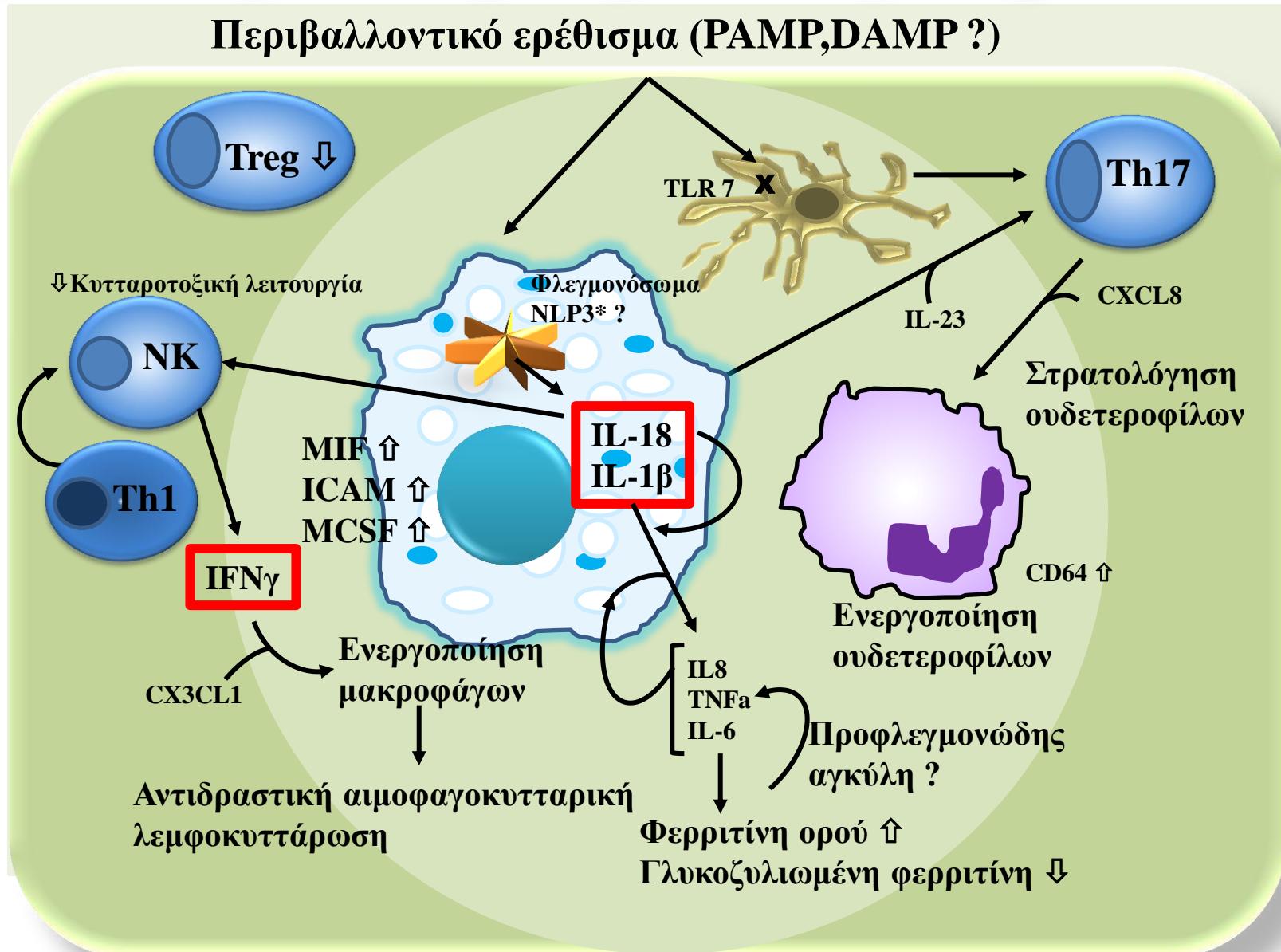
Pseudogout/calcium pyrophosphate dihydrate      Complex      Crystal-induced inflammasome activation

Metabolic disorders			
Gout (monosodium urate deposition)	Complex (SLC2A9/GLUT9, ABCG2)	Crystal-induced inflammasome activation	
Pseudogout (calcium pyrophosphate dihydrate deposition)	Complex	Crystal-induced inflammasome activation	
Type 2 diabetes mellitus	Complex	Hyperglycemia-induced inflammasome activation	
Behcet's disease	Complex	Unknown	
Macrophage Activation Syndromes			
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	UNC13D (Munc13-4), PRF1 (perforin 1), STX11 (syntaxin 11)	Impaired efficacy of cytotoxic T lymphocytes with compensatory macrophage activation	
Secondary HLH	Complex	Unknown	
Storage Diseases			
Gaucher's disease	GBA (acid β-glucosidase)	Unknown	
Atherosclerosis?	Complex	Unknown	
Fibrotic Diseases			
Asbestosis/silicosis	Complex	Particle-induced inflammasome activation	

Ουρική  
Ψευδο-  
ουρική

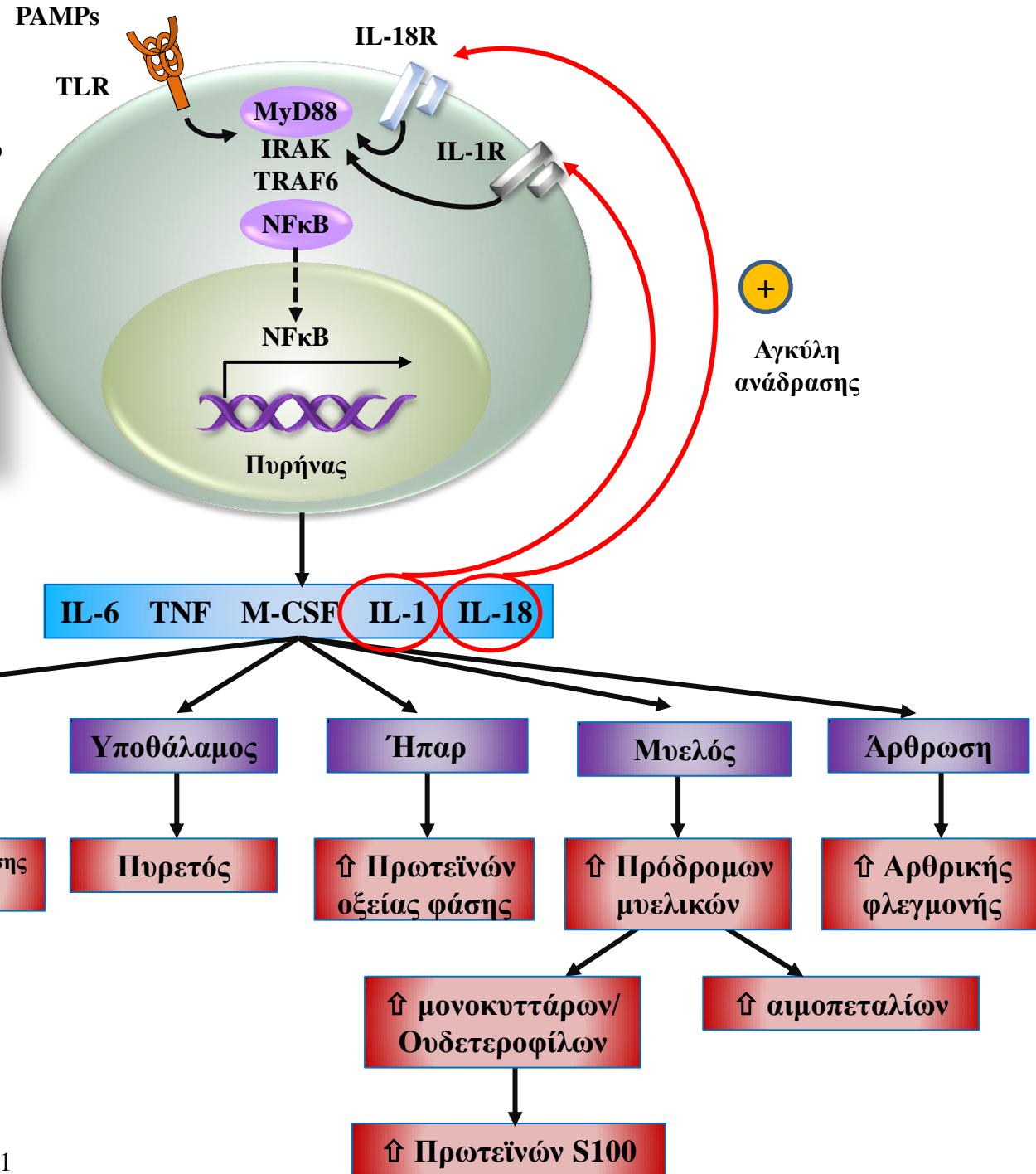
FMF  
TRAPS  
HIDS  
CAPS  
SJIA  
Still  
Schnitzler

# Παθοφυσιολογικό μοντέλο για την AOSD

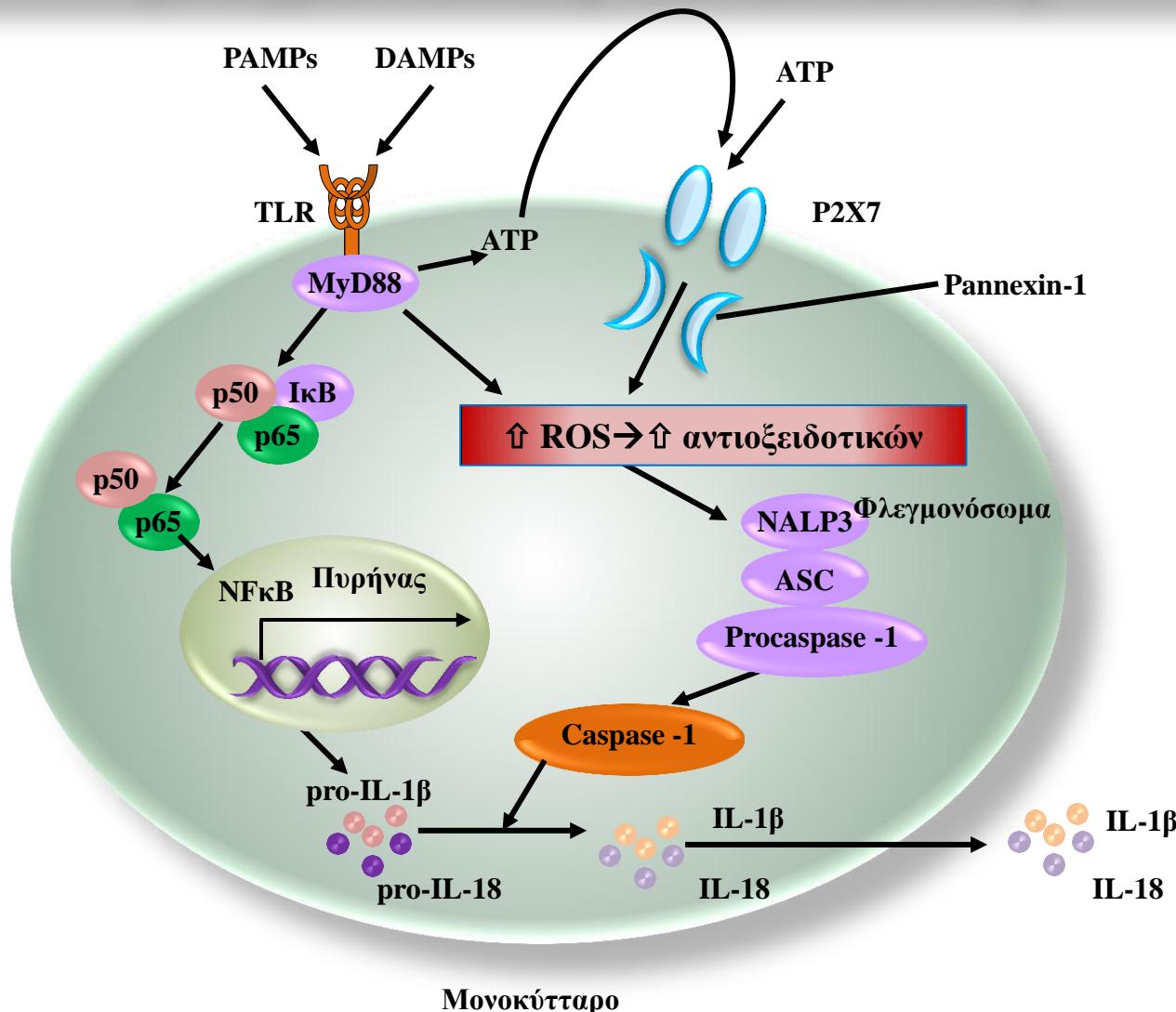


# sJIA:

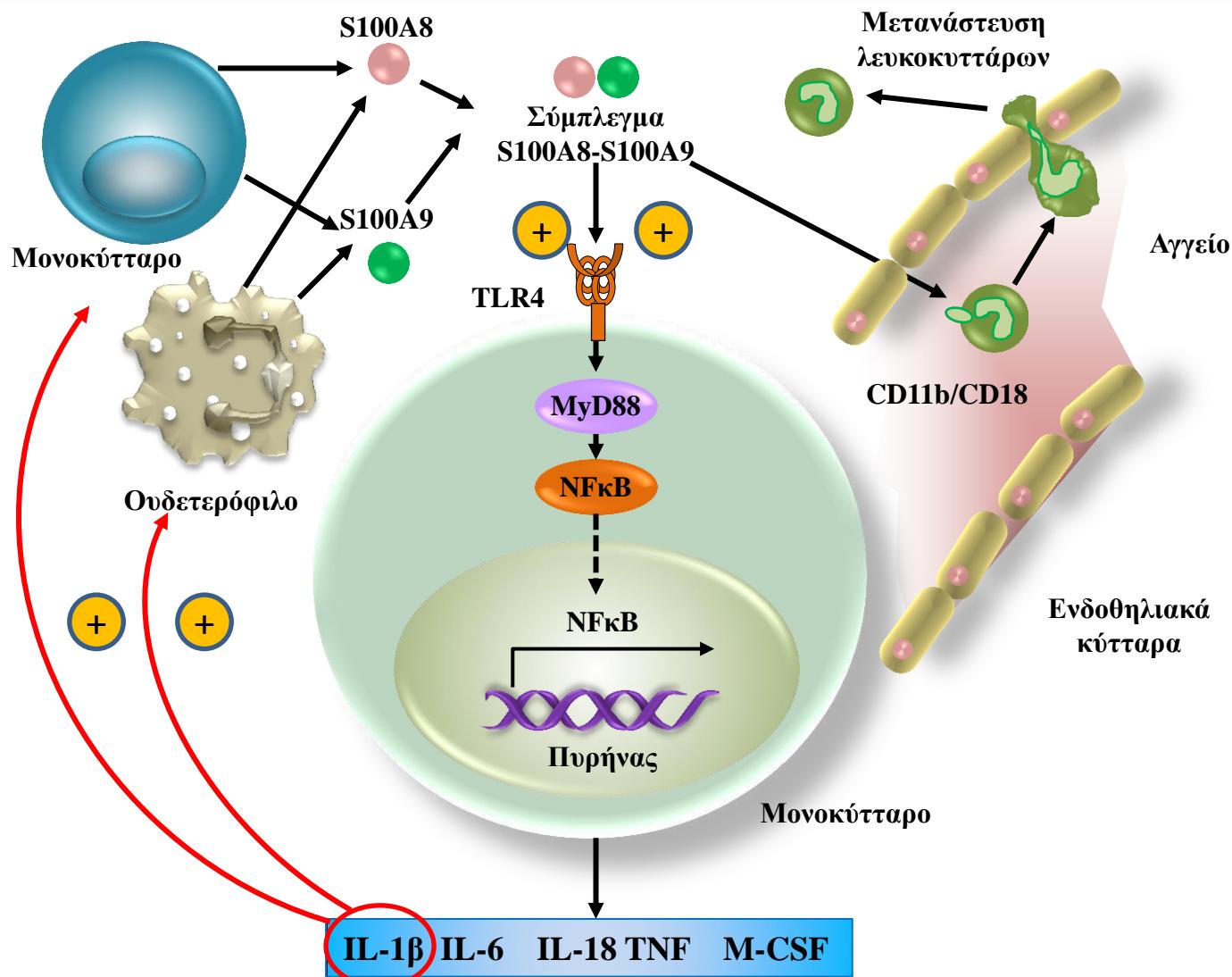
## Παθοφυσιολογικό μοντέλο



# Έκκριση IL-1 $\beta$ από μονοκύτταρα σε φλεγμονώδεις καταστάσεις



# sJIA: διαιώνιση χρόνιας φλεγμονής από IL-1 $\beta$ & S100p



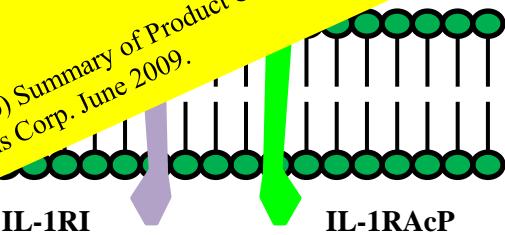
Φυσιολογική σηματοδότηση  
IL-1 $\beta$



Σύνδεση Canakinumab  
IL-1 $\beta$

- Η με υψηλή συγγένεια πρόσδεση του Canakinumab με την IL-1 $\beta$  εμποδίζει<sup>1-3</sup>:
- Την σύνδεση της IL-1 $\beta$  στον υποδοχέα της<sup>2,3</sup>
- Την ενεργοποίηση γονιδίων που ενεργοποιούνται από την IL-1 $\beta$
- Την παραγωγή φλεγμονώδων παραγόντων

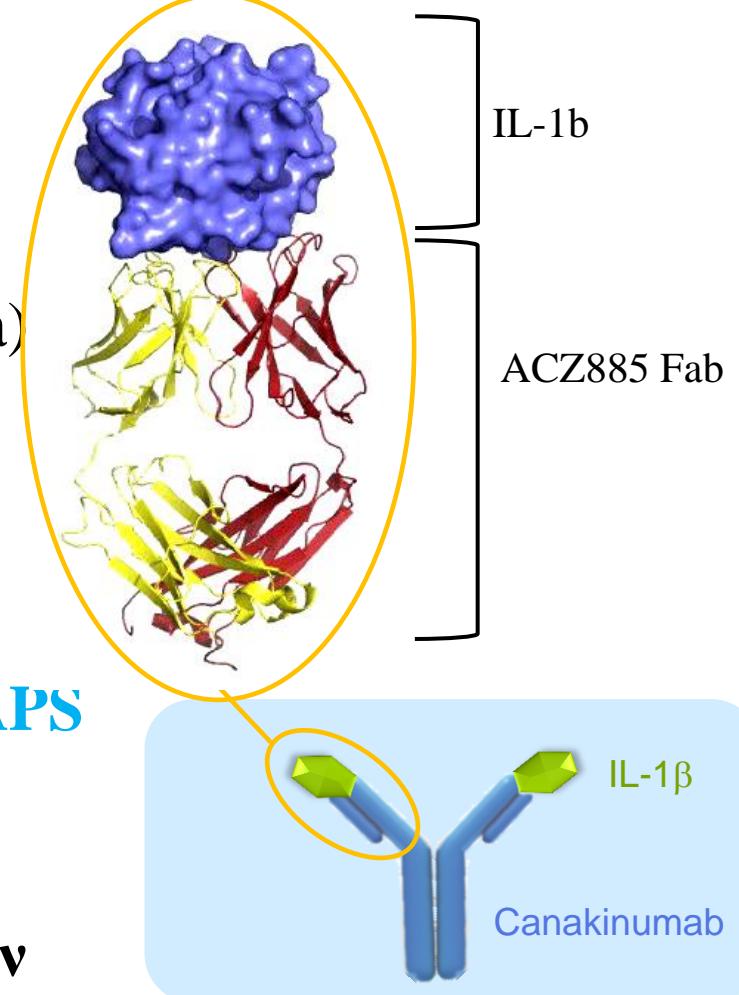
1. Church LD. Expert Rev Clin Immunol. 2010;6:831-841. 2. Ilaris® (canakinumab) Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals Corp. June 2009.



# Canakinumab: ένα πλήρως ανθρώπινο, εκλεκτικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα έναντι της IL-1 $\beta$

ACZ885: X-ray structure of the Fab complex with human IL-1 $\beta$

- Μακρά ημιζωή πλάσματος: 21–28 μέρες
- Δεν αλληλεπιδρά με την IL-1 $\alpha$  ή τον ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1 (IL-1Ra)
- **10/2009** έγκριση EMA για θεραπεία **CAPS**
- **2/2013** εγκρίθηκε από τον EMA για θεραπεία **οξείας ουρικής αρθρίτιδας**
- **9/2013** εγκρίθηκε από τον EMA για την θεραπεία της **ΣΝΙΑ**



SJIA

# Κλινικό πρόγραμμα Canakinumab



## Μελέτη και στόχος

## Σχεδιασμός

## Πληθυσμός ασθενών

## N

## Δημοσιεύσεις

A2203 (Φάσης 2 απόδειξη της ιδέας)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Single-dose escalation study</li> <li>Canakinumab 0.5 mg/kg, 1.5 mg/kg, or 4.5 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ηλικία <math>\geq 4</math> και <math>\leq 20</math> y</li> <li>Επιβεβαιωμένη ενεργός SJIA με βάση κριτήρια ILAR</li> </ul>	25	EULAR, PReS, ACR 2009 Ruperto N. Arth Rheum <i>in press</i>
<b>β-SPECIFIC 1 (G2305)</b> Επαγωγή κλινικά σημαντικής απάντησης	<ul style="list-style-type: none"> <li>Canakinumab 4 mg/kg vs εικονικό</li> <li>Διάρκεια 4 εβδομάδες</li> <li>Πρώιμη διακοπή της μελέτης από DMC λόγω επίτευξης κύριου στόχου (επίτευξη απάντησης ACR30 την ημέρα 15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ηλικία <math>\geq 4</math> και <math>\leq 20</math> y</li> <li>Επιβεβαιωμένη ενεργός SJIA με βάση κριτήρια ILAR</li> </ul>	84	PReS 2011 oral, ACR 2011 oral
<b>β-SPECIFIC 2</b> • <b>G2301 pt I</b> Ability to taper steroids	<ul style="list-style-type: none"> <li>Canakinumab 4 mg/kg q4wk</li> <li>Open label design</li> <li>Patients meeting adapted ACR30 at d 15 and continue to meet criteria at d 57 can taper steroids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Age <math>\geq 2</math> and <math>&lt;20</math> y</li> <li>Confirmed active SJIA dx</li> </ul>	177	ACR 2011 oral
• <b>G2301 pt II</b> Maintenance of clinical response	<ul style="list-style-type: none"> <li>Double-blind , randomized, placebo-controlled</li> <li>Canakinumab 4 mg/kg q4wk vs placebo</li> <li>Study stopped once 37 flares occur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients from pt I with sustained ACR30 response and stable oral steroid dose <math>\leq 0.5</math> mg/kg</li> </ul>	100	N/A
<b>β-SPECIFIC 2 E1 (G2301 E1)</b> Long-term efficacy, safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>Open-label extension study</li> <li>Canakinumab 4 mg/kg or 2 mg/kg q4wk</li> <li>Adapted ACR 30/50/70/90/100 response rates, steroid tapering, safety</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Age <math>\geq 2</math> and <math>&lt;20</math> y</li> <li>Confirmed SJIA dx</li> <li>Rollover patients from 2305 and 2301</li> <li>Canakinumab-naïve patients</li> </ul>	TB D	N/A

ORIGINAL ARTICLE

# Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

EDITORIALS

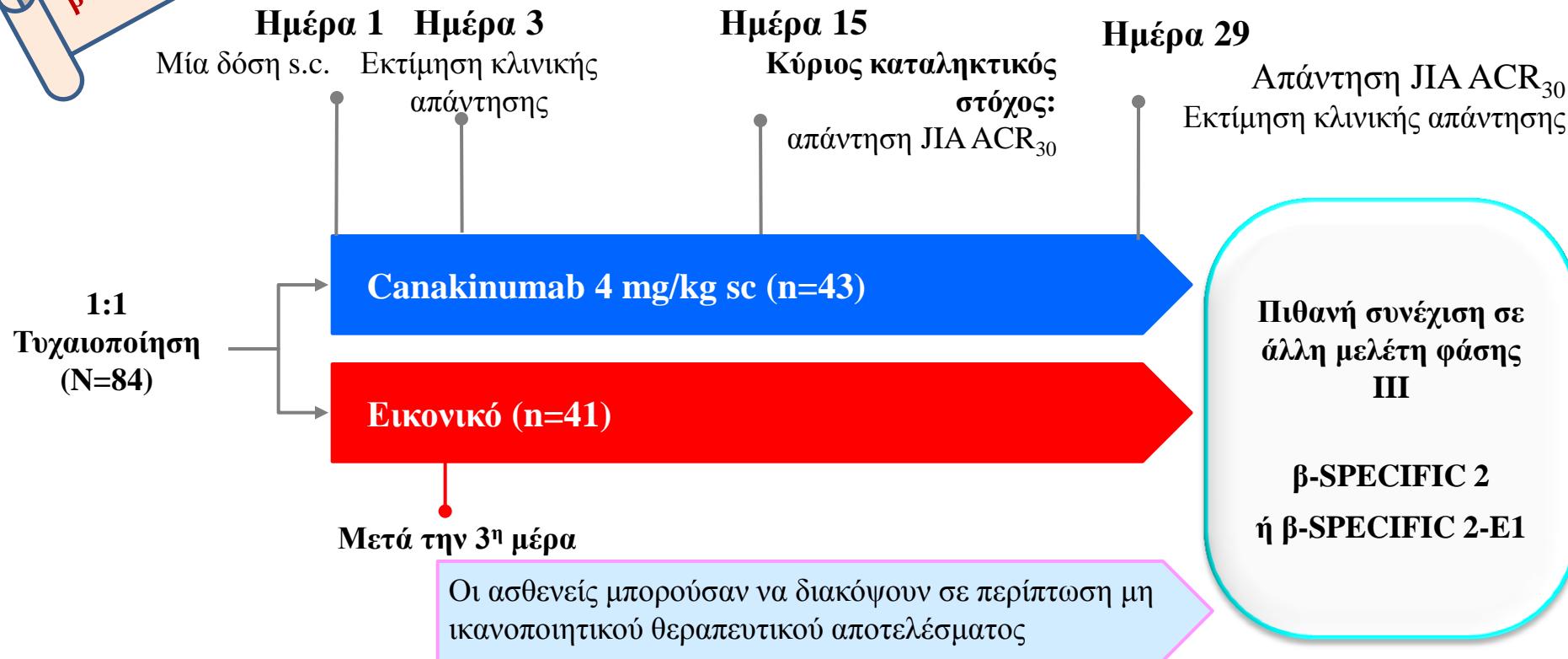
## A New Era in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Christy Sandborg, M.D., and Elizabeth D. Mellins, M.D.

Bo Magnusson, M.D., Seza Ozen, M.D., Flavio Sztajnbok, M.D., Karine Lheritier, Ph.D.,  
Ken Abrams, M.D., Dennis Kim, M.D., M.P.H., Alberto Martini, M.D.,  
and Daniel J. Lovell, M.D., M.P.H., for the PRINTO and PRCSG\*

# Φάσης III SJIA, διπλά τυφλή ελεγχόμενη

β-SPECIFIC 1



Πιθανή συνέχιση σε  
άλλη μελέτη φάσης  
III

β-SPECIFIC 2  
ή β-SPECIFIC 2-E1

β-SPECIFIC, Study of Pediatric EffiCacy wIth FIrst-line use of Canakinumab.

# Ισχυρή και κλινικά σημαντική βελτίωση στη SJIA

(Προσαρμοσμένα ACR κριτήρια)

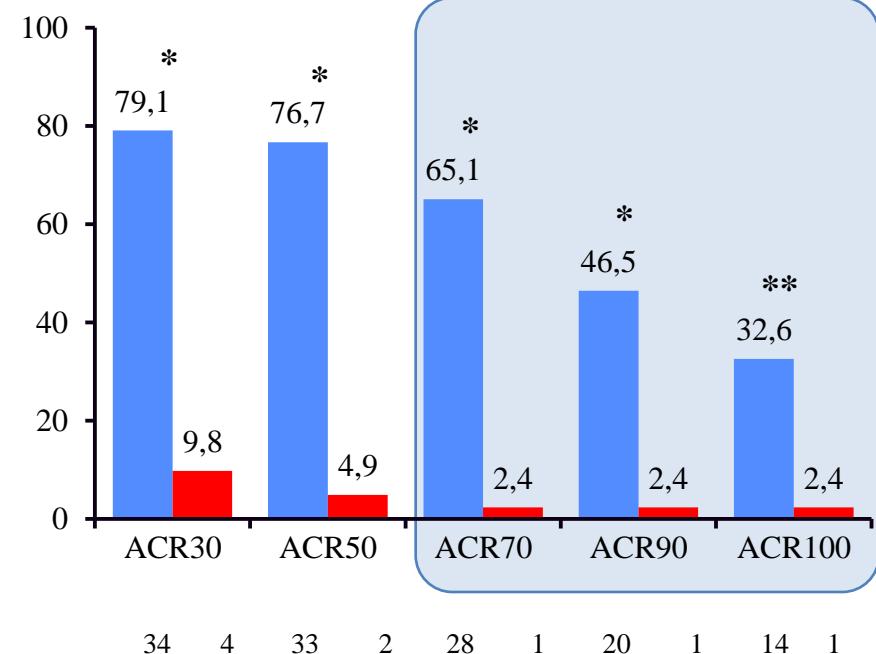
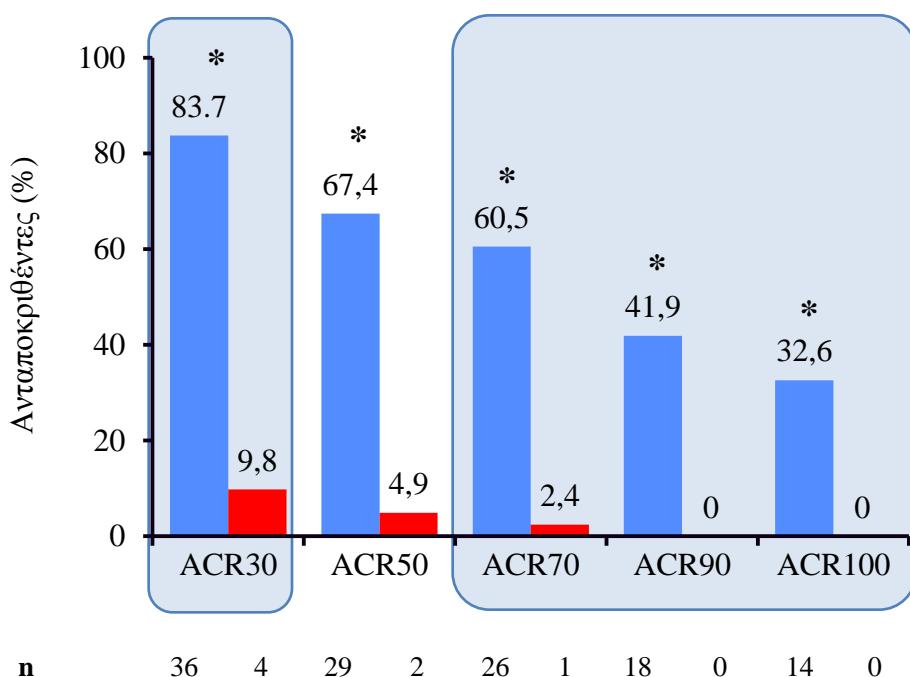


■ Canakinumab (n=43) ■ Εικονικό (n=41)

Τελικός  
στόχος

Ημέρα 15

Ημέρα 29



\* $P < 0.0001$  vs εικονικό

\*\* $P = 0.0001$  vs εικονικό

β-SPECIFIC 1

# Δράση και σε ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί σε Anakinra

	Canakinumab [N=43], n (%)	Εικονικό [N=41], n (%)
Πρώην χρήστες Anakinra	16 (37)	15 (37)
Μη ανταποκριθέντες	6 (14)	3 (7)
Απώλεια αποτελεσματικότητας	6 (14)	3 (7)
Μη ανοχή	3 (7)	4 (10)
<b>Επίτευξη Παιδιατρικής ACR απάντησης τη μέρα 15*</b>	[N=6], n/N	[N=3], n/N
Μη ανταποκριθέντες	1/6	3/3
ACR30	0/6	0
ACR50	2/6	0
ACR70	1/6	0
ACR90	0/6	0
ACR100	2/6	0

β-SPECIFIC 1

# Ασφάλεια Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Canakinumab [N=43], n (%)	Εικονικό [N=41], n (%)
<b>Συνολική έκθεση ασθενείς-έτη (έτη)</b>	3.25	1.20
<b>Ασθενείς με τουλάχιστον 1 AE</b>	24 (55.8)	16 (39.0)
<b>Ασθενείς με τουλάχιστον 1 σοβαρή AE</b>	2 (4.7)	2 (4.9)
Θάνατος	0	0
Μη θανατηφόρα σοβαρή AE(s)	2 (4.7)	2 (4.9)
Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο	1 (2.3)	1 (2.4)
Ανεμευλογιά	1 (2.3)	0
Γαστερεντερίτιδα	0	1 (2.4)
<b>Διακοπή λόγω AE + ΣΑΕ</b>	0	0

Τα δεδομένα του εικονικού πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω μικρού αριθμού ασθενών

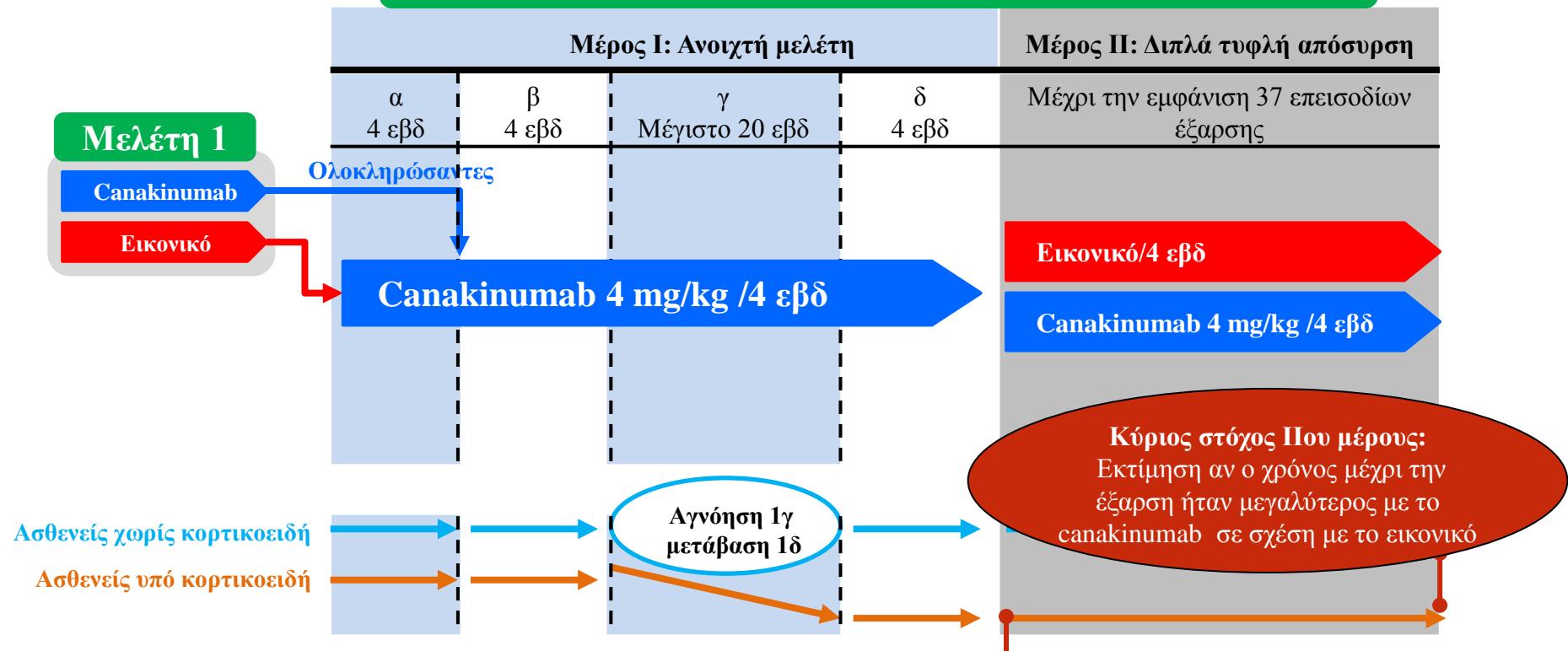
# Συμπεράσματα

- Μία δόση Canakinumab βελτιώνει σημαντικά την κλινική εικόνα ασθενών με SJIA σε 15 και 29 μέρες
  - Υψηλά ποσοστά ασθενών πέτυχαν παιδιατρικά κριτήρια ACR 30 και 70 (84% και 60,5% προσαρμοσμένα, αντίστοιχα σε 15 μέρες)
- Σημαντική βελτίωση όλων των παραμέτρων (κλινικών και εργαστηριακών)
- Υψηλή αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ιστορικό μη-απόκρισης σε Anakinra
- Κανένα νέο ή απρόσμενο εύρημα όσον αφορά την ασφάλεια
  - Περισσότερες λοιμώξεις με Canakinumab vs εικονικό
- Καμία αντίδραση στο σημείο της ένεσης
- Δεν ανιχνεύθηκαν αντι-canakinumab αντισώματα
- Αξιολόγηση με δεδομένα μελετών μεγαλύτερης διάρκειας

**β-SPECIFIC 2**

# Μελέτη φάσης III 2μέρης με διαφορετικό στόχο

## Μελέτη 2

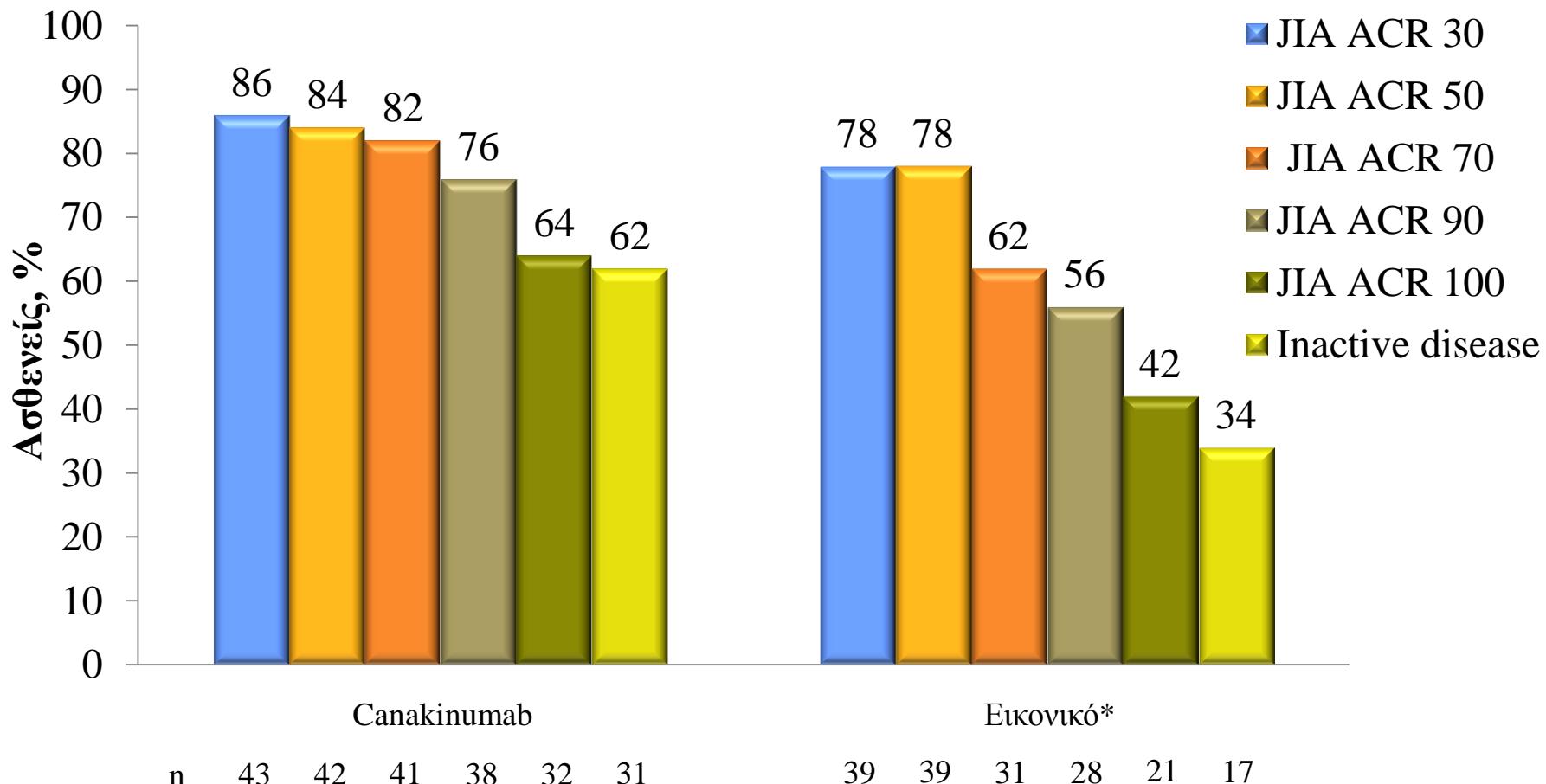


\*Flare events included protocol-defined flares and discontinuations for any reason other than inactive disease.

Ruperto N. *N Engl J Med.* 2012;367:2396-406.



## Μέρος ΙΙ ανενεργή νόσο στο τέλος



\*All placebo patients received 3–8 doses of canakinumab in Part I.

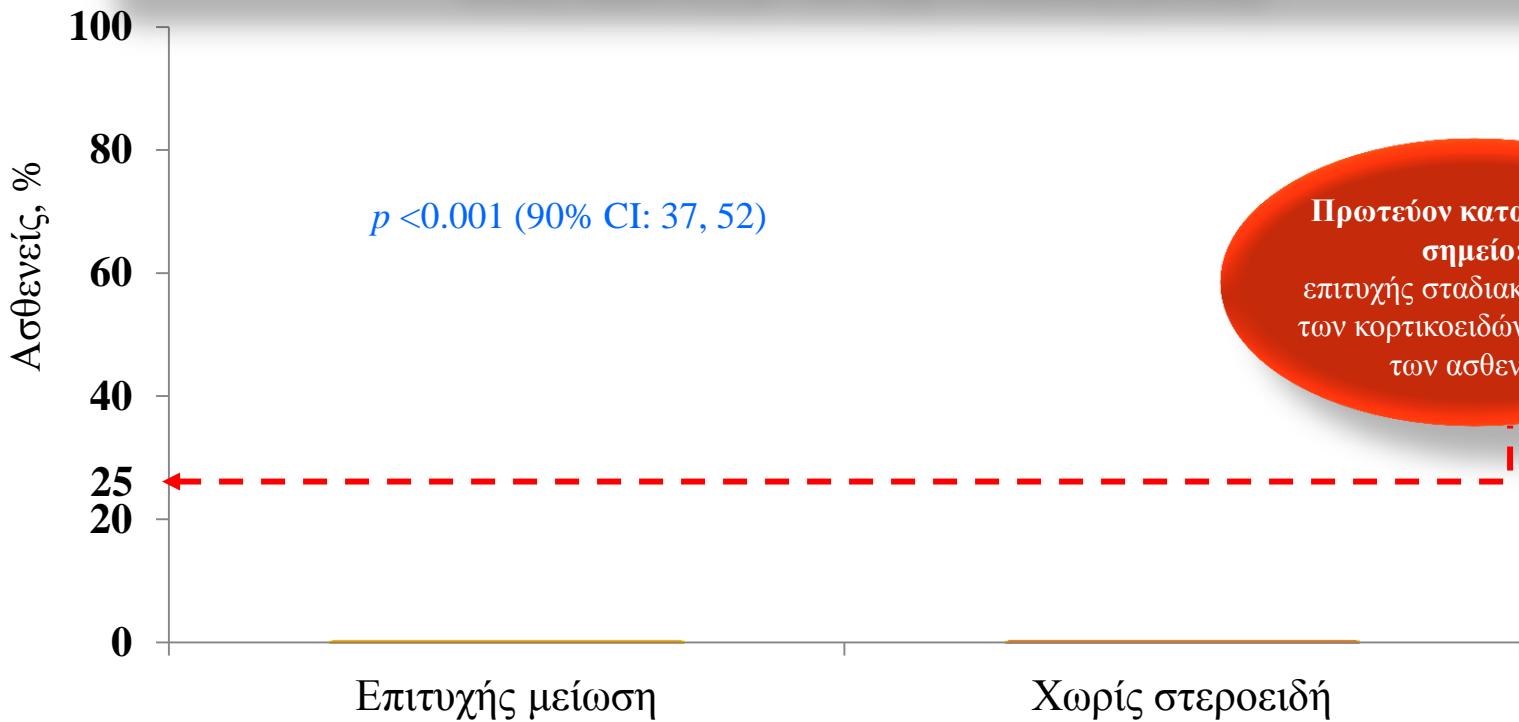
Ruperto N. N Engl J Med. 2012;367:2396-406.

# Μέρος Ι

## Διακοπή ή μείωση στεροειδών σε 5 μήνες

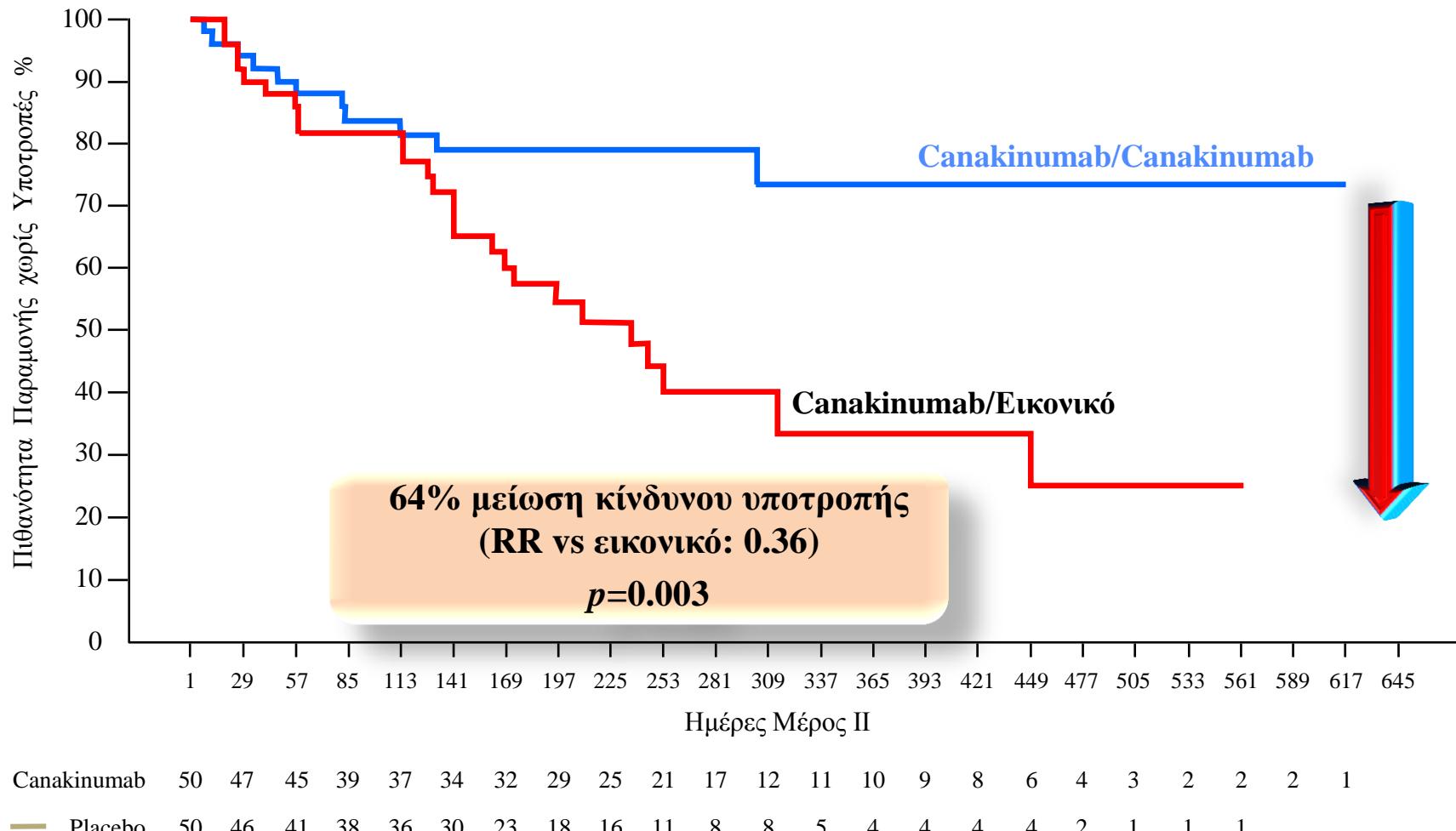
β-SPECIFIC 2

↓ μέσης ημερήσιας δόσης κορτικοειδών 0.34 σε 0.05 mg/kg  
στους ασθενείς με επιτυχή σταδιακή μείωση





## Μέρος II σημαντική παράταση χρόνου υποτροπής



Patients were also allowed to take concomitant medications during this period.

Ruperto N, et al. *N Engl J Med*. 2012;367:2396-406.

# Βιολογικοί παράγοντες στη Νόσο Still Ενηλίκων

Table 5

Main case series on biologic agents in refractory adult-onset Still's disease.

Targeted biotherapy and 1st author, year [Ref.]	Patients	AOSD pattern	Design	Mean follow-up (months)	Complete remissions (n; %)	Partial remissions	Steroid-spared (n; MSDD (mg))	Steroid stopped	Infections (severe ones)	Severe skin rashes
<i>Etanercept</i> Husni, 2002 [204]	12	CPA	Prospective open-label	6	0	7	NA	0	1 (0)	0
<i>Infliximab</i> Cavagna, 2001 [206] Kraetsh, 2001 [207] Kokkinos, 2004 [208]	3 6 4	CPA S; CPA S; CPA	Case series Case series Case series	2 NA 11	0 4; 67 4; 100	2 2 0	<b>anti-TNF<math>\alpha</math></b> <b>45 ασθενείς</b>			0 (0) 0 (0) 0 (0)
<i>Etanercept, infliximab</i> Fautrel, 2005 [209]	20	CPA	Case series	13	5; 25	11	NA	NA	2 (0)	0
<i>Anakinra</i> Fitzgerald, 2005 [218] Kalliliolas, 2007 [219] Kötter, 2007 [220] Lequerre, 2008 [221] Laskari, 2011 [222] Nordström, 2012 [226]	4 4 4 15 25 12	S S S; CPA S; CPA S; CPA S; CPA	Case series Case series Case series Case series Case series Prospective randomized open-label	11.5 11 21 14 15 6	3; 75 1; 25 4; 100 9; 64 21; 84 6; 50	1 3 0 2 3 NA	<b>anti-IL-1</b> <b>92 ασθενείς</b>			1 (0) 0 (0) 0 (0) 2 (0) 7 (0) 0 (0)
Giampietro, 2013 [223]	28	S (54%); CPA (46%)	Case series	23	12; 43	4	15; MSDD: 24.7	NA	NA (0)	2
<i>Tocilizumab</i> Puéchal, 2011 [240] Cipriani, 2013 [241] Elkayam, 2014 [242]	14 11 15	CPA S; CPA CPA	Case series Case series Case series	6 12 16	8; 57 9; 82 12; 80	1 2 2	<b>anti-IL-6</b> <b>40 ασθενείς</b>			0 (0) 1 (0) 0 (0)

CPA: chronic polyarthritis – S: systemic pattern – MSDD: mean steroid dose decreasing – NA: not available.

# Αποτελεσματικότητα του canakinumab στην Νόσο Still ενηλίκων

- 4 δημοσιευμένα case reports / 5 ασθενείς συνολικά
  1. Successful treatment of refractory adult-onset still disease with canakinumab: a case report. Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, d'Ascanio A, Talarico R, Tripoli A, Bombardieri S. *J Clin Rheumatol.* **2014** Mar;20(2):121
  2. Canakinumab in a case of Adult onset Still's disease: Efficacy only on systemic manifestations. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, Macchioni P, Pazzola G, Salvarani C. *Joint Bone Spine.* **2014** Jan 22. pii: S1297-319X(13)00297-2
  3. Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease. Banse C, Vittecoq O, Benhamou Y, Gauthier-Prieur M, Lequerré T, Lévesque H. *Joint Bone Spine.* **2013** Dec;80(6):653-5
  4. The use of Canakinumab, a novel IL-1 $\beta$  long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. Kontzias A, Efthimiou P. *Semin Arthritis Rheum.* **2012** Oct;42(2):201-5

# The Use of Canakinumab, a Novel IL-1 $\beta$ Long-Acting Inhibitor, in Refractory Adult-Onset Still's Disease

Apostolos Kontzias, MD,\* and Petros Efthimiou, MD†

- 2 ασθενείς με Νόσο Still ανθεκτικοί σε DMARDs  
IL-1 με βραχεία δράση (Anakinra και Rilonacept)
- Ελαβαν Canakinumab μέσω επιδερμικής διαδικασίας κάθε 8 εβδ.



# The Use of Canakinumab, a Novel IL-1 $\beta$ Long-Acting Inhibitor, in Refractory Adult-Onset Still's Disease

Apostolos Kontzias, MD,\* and Petros Efthimiou, MD†

	Case 1		Case 2	
	Before	12 mo After	Before	6 mo After
Physician global (mm)	72	5	68	8
VAS patient (mm)	80	12	73	11
Tender joint count	10	1	7	0
Swollen joint count	8	0	4	0
DAS-28 score	5.06	0.84	4.68	0.64
ACR response	—	ACR 70%	—	ACR 70%
ESR	7	1	10	2
CRP	29	1.16	0.06	0.16
Ferittin	669	151	66	58
WBC	13.6	5.6	6	5.6
Hemoglobin	13.4	14.6	12.8	12.2
Platelets	183	148	183	170
Prednisone (mg/d)	20	5	15	2.5

# Το Canakinumab είναι αποτελεσματικό σε ενήλικες με Νόσο Still

- Γυναίκα 20 ετών με νόσο Still ενηλίκων failure of the other drugs available. The cost is a limiting factor for its use, but it may be justified for refractory cases.
- Από το 2002 μέχρι το 2009:
  - Μεθυλπρεδνιζολόνη + MTX → αδυναμία tapering
  - 02/2009 etancercept → μη αποτελεσματικό
  - 04/2009 adalimumab → εξάνθημα μετά την πρώτη ένεση
  - 07/2009 anakinra → διακοπή μετά από 2 χρόνια
  - 07/2011 tocilizumab → αναφυλακτική αντίδραση μετά τη 2<sup>η</sup> έγχυση
  - 02/2012 canakinumab κάθε 4 εβδομάδες και μετά κάθε 8 εβδομάδες

Σε 18 μήνες : MTX 7,5 mg

ΜΘΠΡ 2 mg

Πλήρης ύφεση (Αρθρική & συστηματική)

# Canakinumab σε Νόσο Still ενηλίκων

- Γυναίκα 40 ετών με νόσο του Still με σχετικά καλή ανταπόκριση σε πρεδνιζολόνη και MTX αλλά αδυναμία tapering για 4 χρόνια (λεφλουνομίδη, CsA)

In our patient, constitutional manifestations resolved and methylprednisolone dose could be reduced, whereas joint involvement remained active with high DAS and US scores. Consistent with this, Giampietro et al. reported that in AOSD, IL-1 $\beta$  blockers might be more effective in curbing systemic symptoms than arthritis [9]. Our case suggests that canakinumab may be beneficial and well tolerated for resistant AOSD, but that partial loss of efficacy may occur over time. Medication cost may be a limiting factor, but canakinumab may be considered in refractory cases of AOSD.

# Το κλινικό πρόγραμμα του canakinumab στη Νόσο Still Ενηλίκων

EudraCT Number:	2011-001027-20	Sponsor Protocol Number:	CACZ885GDE01T	Start Date *	2012-04-03			
<b>Sponsor Name:</b> Charité - Universitätsmedizin Berlin								
<b>Full Title:</b> Canakinumab for treatment of adult onset Still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation								
<b>Medical condition:</b> adult onset Still's disease (AOSD)								
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level			
	15.1	100000004859	10042061	Still's disease	LLT			
<b>Population Age:</b> Adults, Elderly			<b>Gender:</b> Male, Female					
<b>Trial protocol:</b> <a href="#">DE (Restarted)</a>								
<b>Trial results:</b> (No results available)								



*E v x α ρ i σ τ ω*