



Αναστέλλοντας την IL-1β στη νόσο του Still και στα σύνδρομα περιοδικών πυρετών Νέα δεδομένα

Χάρης Παπαγόρας
Ρευματολόγος

Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ



Ρόδος, 4 Ιουνίου 2017

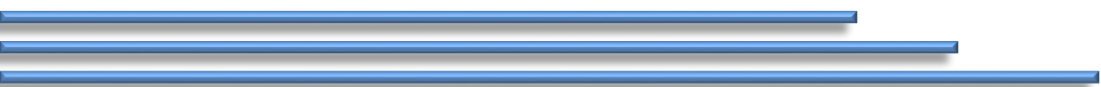


Δήλωση συμφερόντων

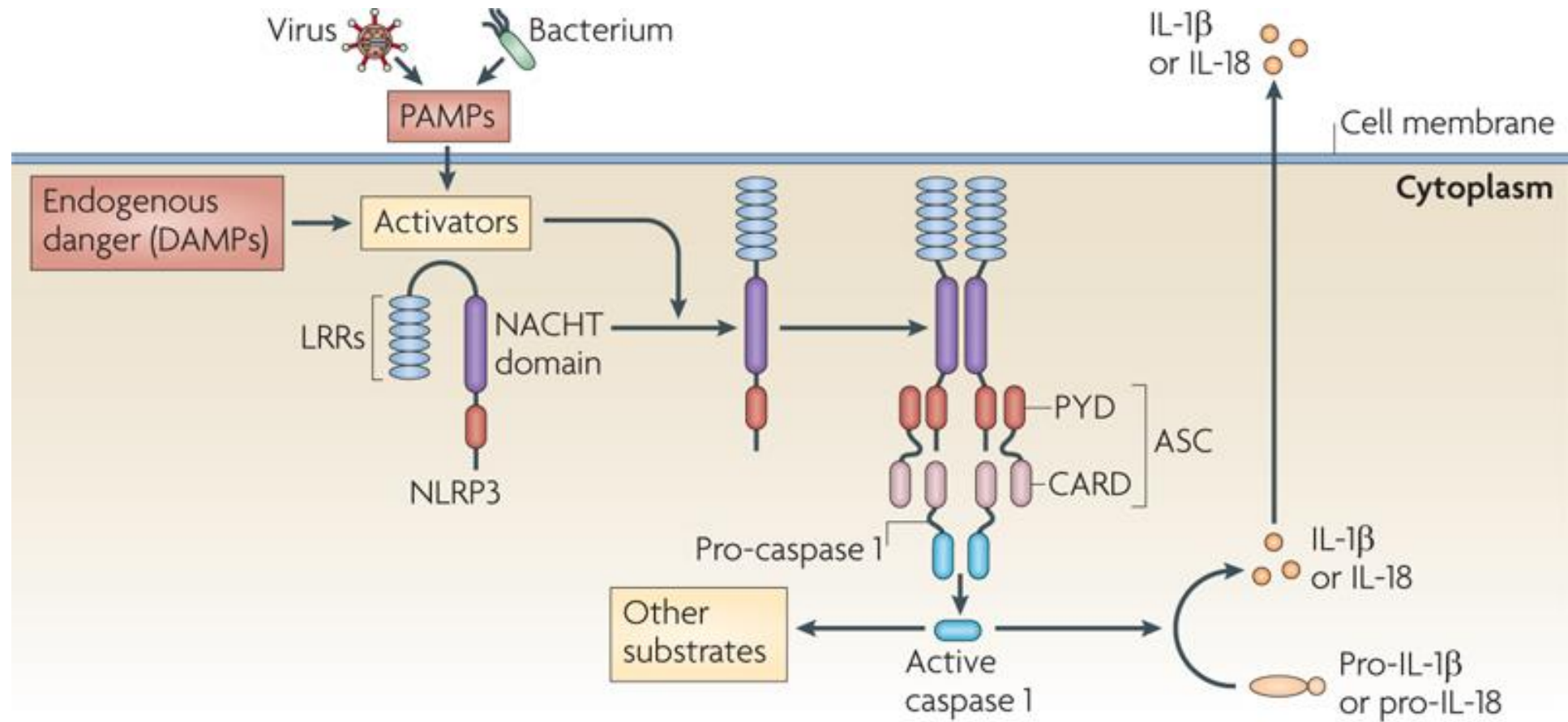
Τιμητική Αμοιβή από τη Novartis για αυτήν την ομιλία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

- MSD, Roche, Abbvie, Novartis, Genesis, UCB

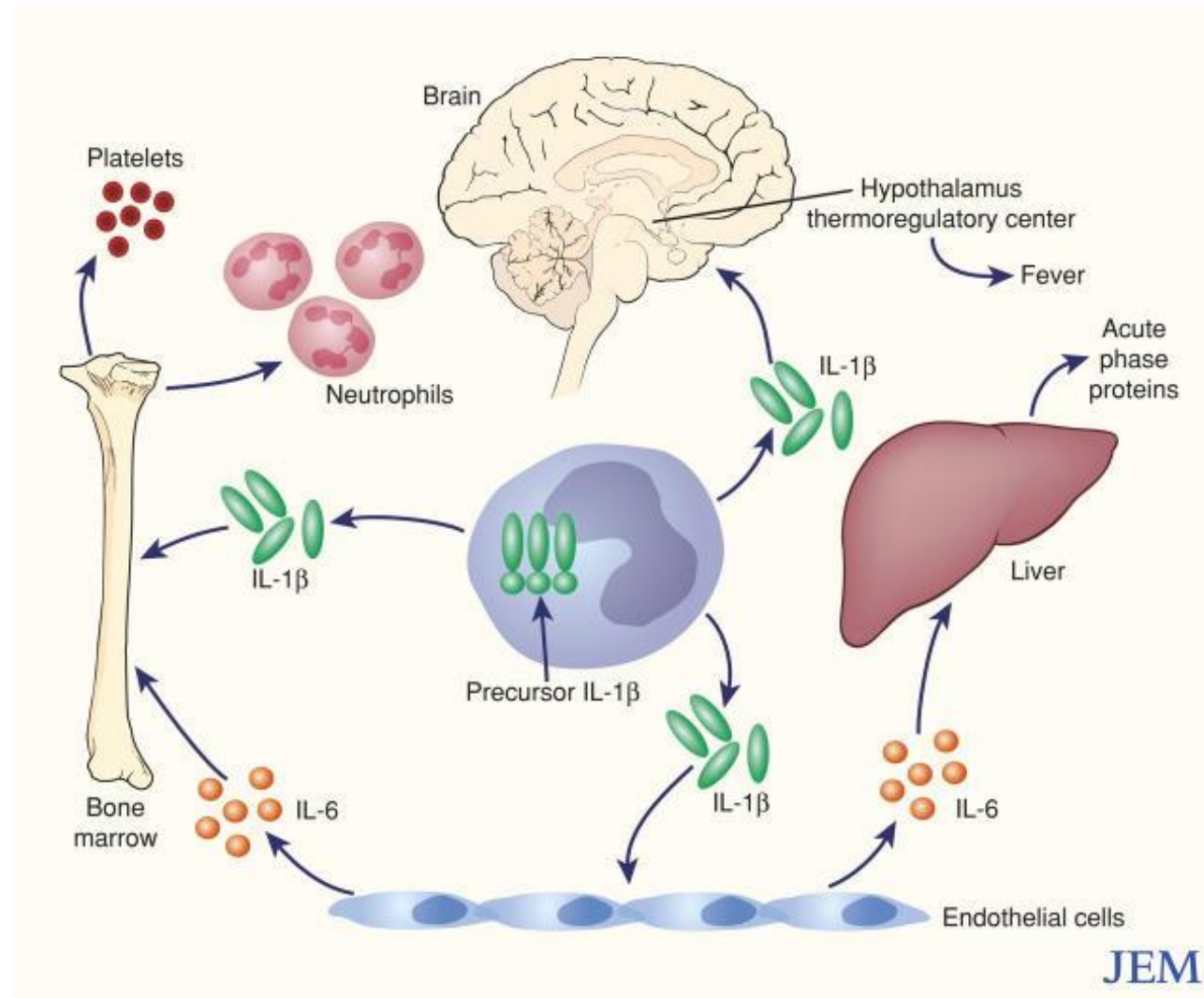


Βασική Δομή & Συγκρότηση Φλεγμονοσώματος



Nature Reviews | Immunology

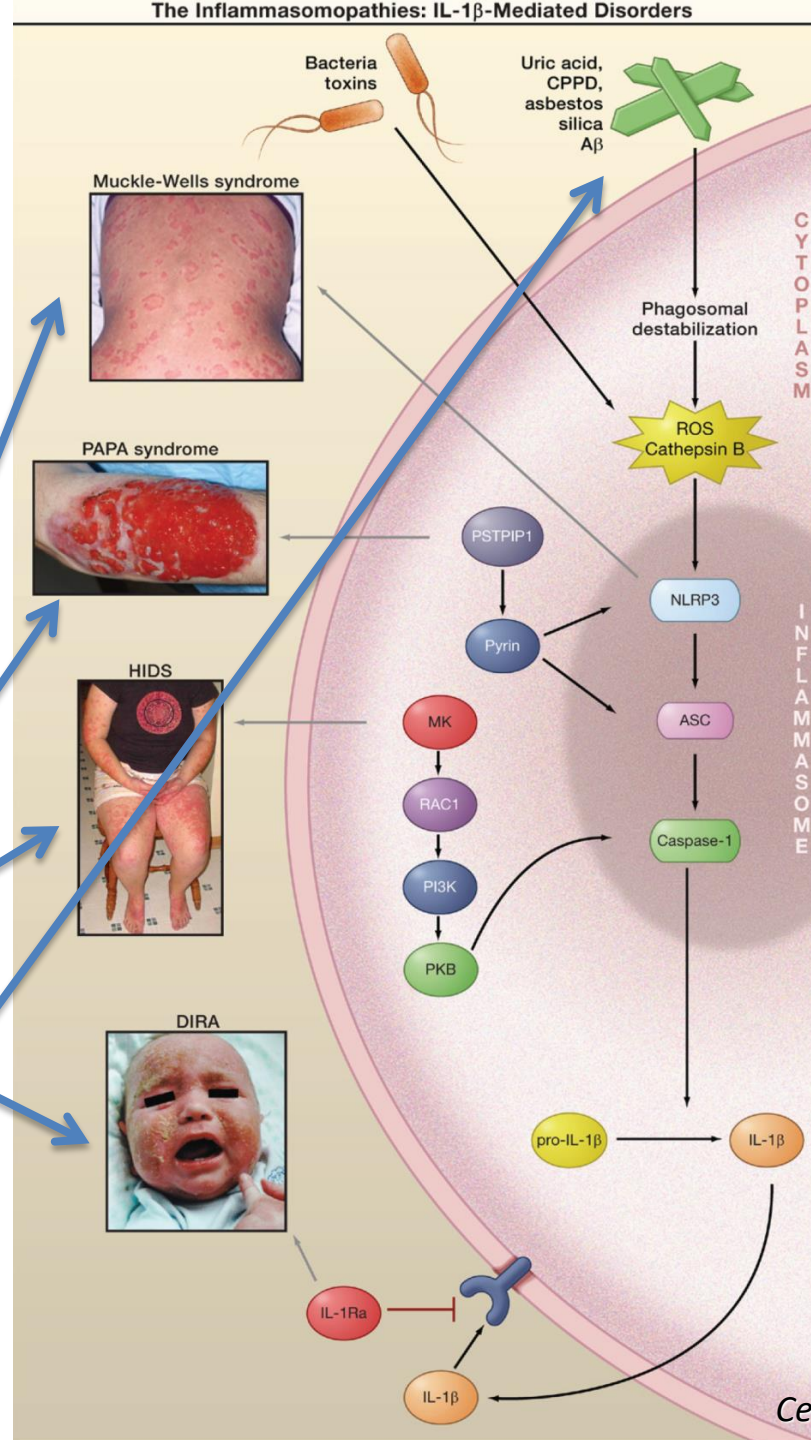
Η IL-1 β είναι μια ισχυρή φλεγμονώδης κυτταροκίνη

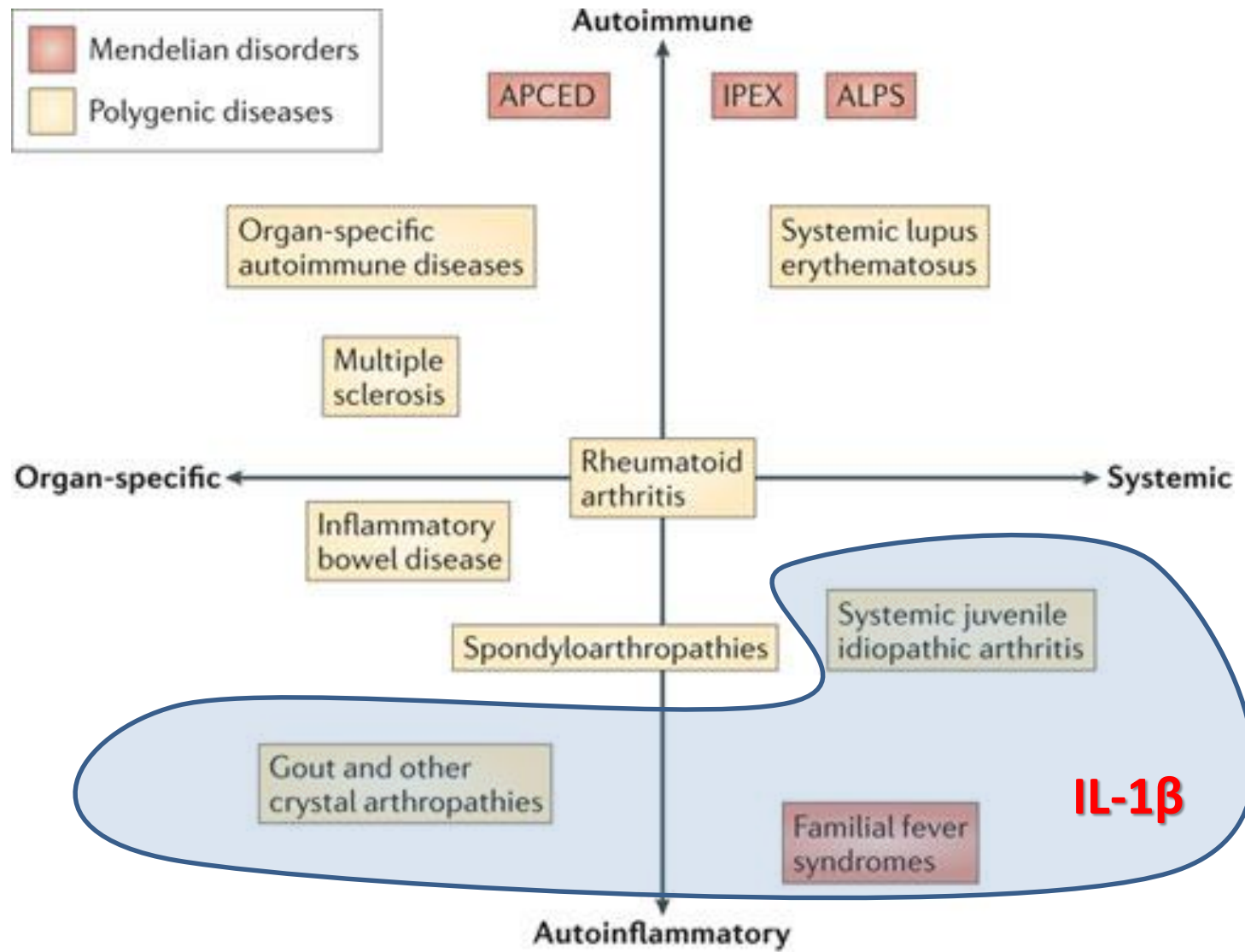


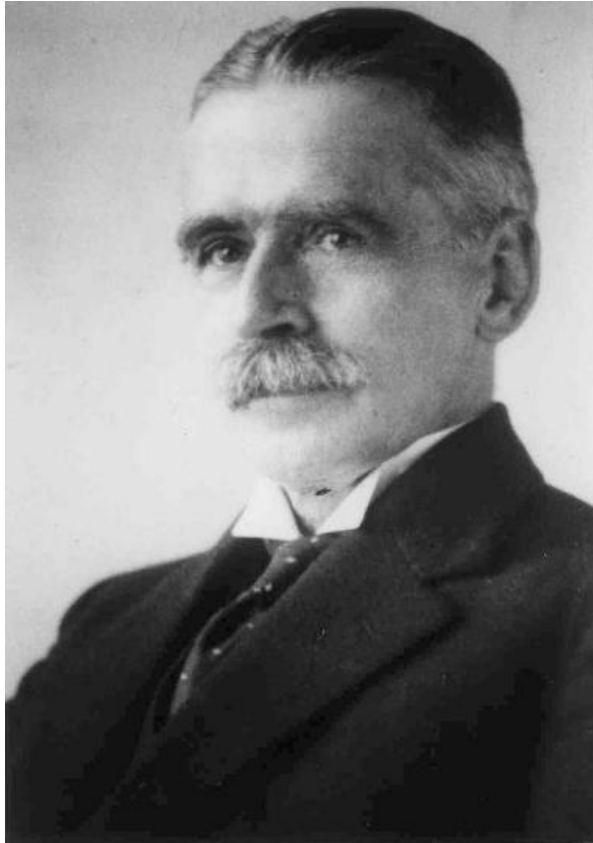
Dinarello CA. J Exp Med. 2005 May 2; 201(9): 1355–1359

Απορρύθμιση της παραγωγής της IL-1 β

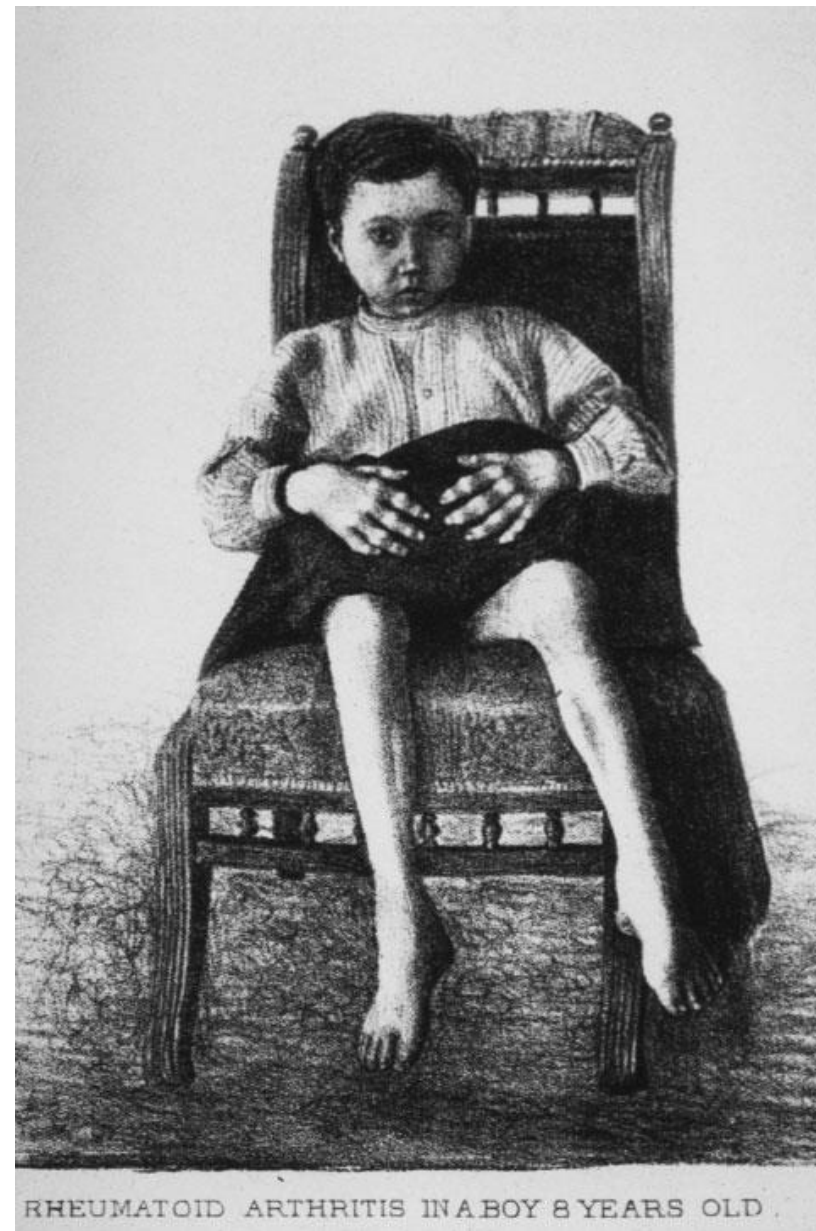
- Γενετική διαταραχή
- Υπερπροσφορά μορίων που ενεργοποιούν το φλεγμονόσωμα
- Σύνθετοι/άγνωστοι μηχανισμοί







***Sir George Frederic Still (1868–1941)
the father of British paediatrics***



Febrile arthritis in a boy 8 yr old.
From a slide collection of images from Still's

Ann. rheum. Dis. (1971), **30**, 121

Still's disease in the adult

E. G. L. BYWATERS

From the Department of Medicine, Royal Postgraduate Medical School, London, and the Medical Research Council Rheumatism Unit, Taplow, Berks.



Fourteen cases are described of an illness starting in adult life resembling Still's disease or the sero-negative chronic polyarthritis of children. Characteristic features are rash, fever, polyarthritis, and raised erythrocyte sedimentation rate. There may also be, as in juvenile cases, pericarditis. Rheumatoid and antinuclear factor are absent from the serum. Ankylosis of the cervical vertebrae may occur. Prognosis is usually good as regards function and joint disease may be minimal. All fourteen patients were female.

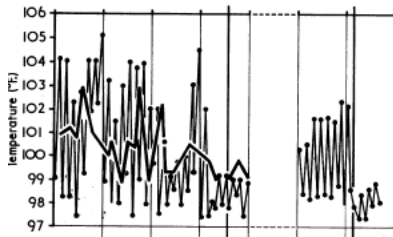
Τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά της AOSD

Συχνά κλινικά χαρακτηριστικά



Αρθραλγία

- Το πιο συχνό σύμπτωμα (70%–100% των ασθενών)
- Αρθραλγία και αρθρίτιδα προσβάλλουν συνήθως τους καρπούς, γόνατα, και αστραγάλους
- Η αρθρίτιδα είναι αρχικά ήπια και παροδική μπορεί ωστόσο να εξελιχθεί σε χρόνια, καταστροφική, συμμετρική πολυαρθρίτιδα



Πυρετός

- Εμφανίζεται σε 60%–100% των ασθενών
- Κορυφώνεται μια ή δύο φορές την ημέρα (οι υψηλότερες θερμοκρασίες μπορεί να φτάσουν >39°C κυρίως το βράδυ)
- Προηγείται των άλλων κλινικών εκδηλώσεων



Εξάνθημα

- Κηλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες παροδικό σολωμοειδούς χρώματος το οποίο εμφανίζεται μαζί με τον πυρετό (60%–80%)
- Εμφανίζεται κυρίως στον κορμό και τα εγγύς άκρα

Αλλά κλινικά χαρακτηριστικά

Κυνάγχη
(70%)

Μυαλγία
(45%)

Ηπατομεγαλία
(30%)

Πλευρίτιδα
(21%)

Περικαρδίτιδα
(16%)

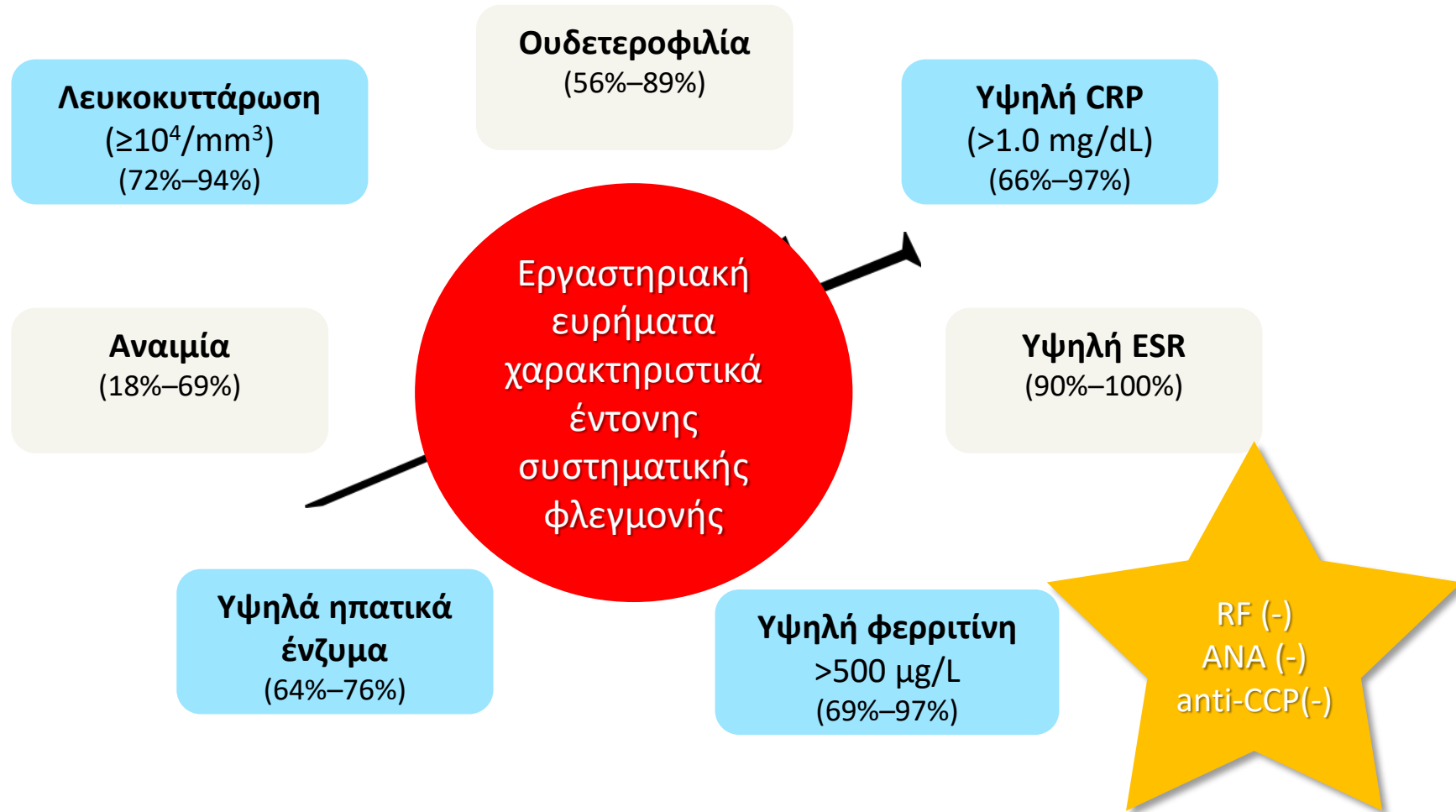
Λεμφαδενοπάθεια
(50%)

Σπληνομεγαλία
(40%)

Απώλεια βάρους
(27%)

Κοιλιακό άλγος
(18%)

Εργαστηριακά ευρήματα της AOSD



Gerfaud-Valentin M et al. Autoimmun Rev 2014;13:708–22.

Chen DY et al. J Rheumatol 2004;31:2189–98.

Θνητότητα της AOSD

- Η AOSD σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές και μειωμένη ποιότητα ζωής
- Σε δημοσιευμένες μελέτες τα ποσοστά θνησιμότητας κυμαίνονται από 2.3–14.0%

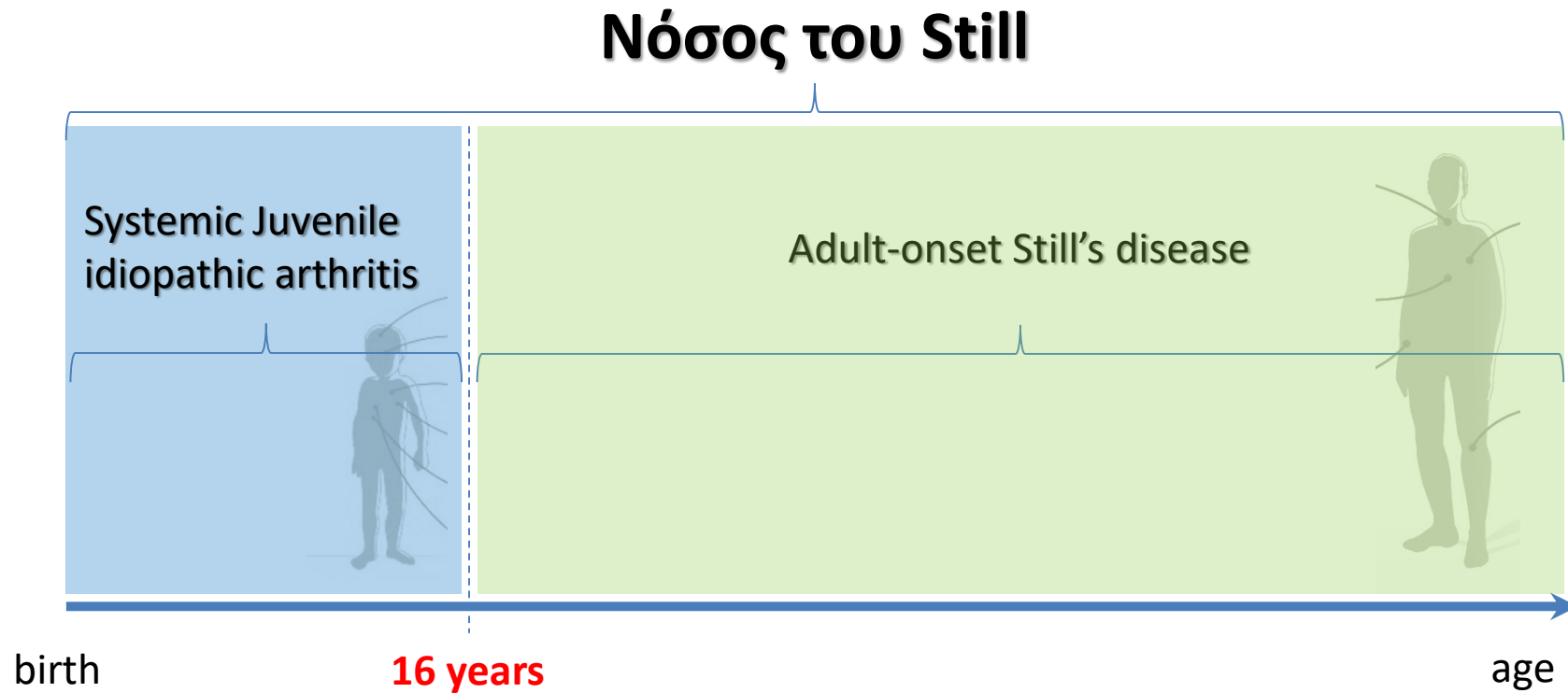
Χώρα	N ασθενών	Θνητότητα	Βιβλιογραφία
Ταϊβάν	82	3.6%	Chen DY,et al. J Formos Med Assoc. 2004;103:844–52
Νορβηγία	13	7.7%	Evensen KJ et al. Scand J Rheumatol. 2006;35:48–51
Κίνα	61	9.8%	Zeng T et al. J Rheumatol. 2009;36:1026–31
Ταϊβάν	36	13.9%	Lee JY et al. Semin Arthritis Rheum. 2012;42:317–26
Ν. Κορέα	82	2.4%	Kim YJ et al. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:28–33
Ισπανία	57	5.2%	Gerfaud-Valentin M,et al. Medicine. 2014;93:91–9
Τουρκία	42	2.3%	Balci MA et al. Clin Exp Rheumatol. 2015;33:818–23

Kadavath S et al. Ann Med 2015;47:6–14

Guilleminault L et al. BMC Pulm Med 2016;16:72

Efthimiou P et al. Clin Rheumatol 2014;33:305–14.

Το συνεχές φάσμα της νόσου του Still: από τη SoJIA στην AOSD



SJIA vs AOSD

Κλινική εικόνα

Εργαστηριακά ευρήματα

Κλινική πορεία

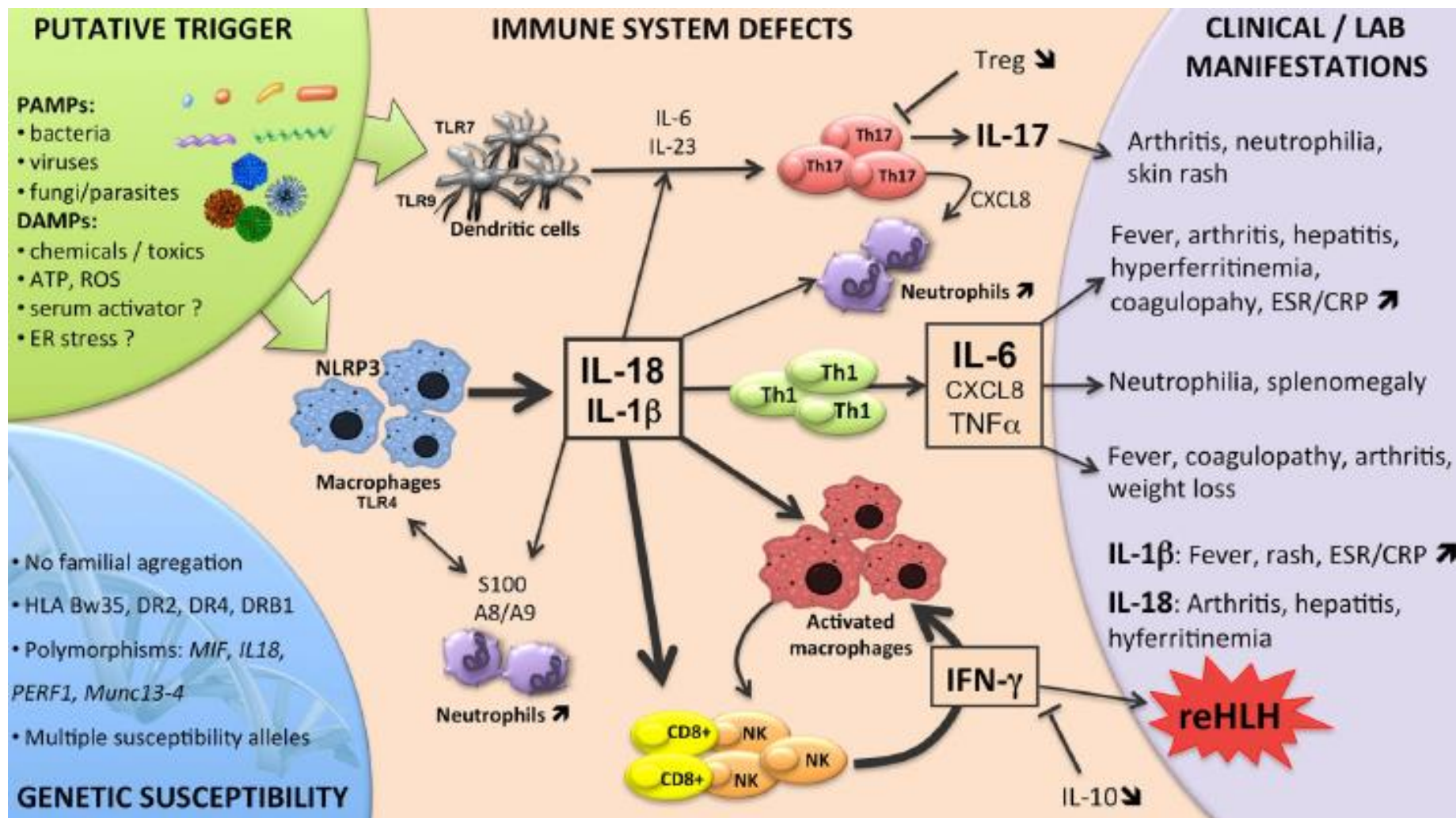
Θεραπευτική ανταπόκριση

Table 1 Comparison of sJIA and AOSD characteristics [7, 8, 100]

Features	SJIA	AOSD
Genetic		
Associated HLA	Bw35, DR2, DR4, DR5, Dw7	Bw35, DR2, DR4, DRB1, Dw7
Polymorphisms	<i>MIF</i> , <i>IL6</i> , <i>IL18</i> , <i>TNF-α</i>	<i>MIF</i> , <i>IL18</i>
Epidemiology		
Sex ratio female/male	1/1	70/30
Incidence (/100,000/year)	1.6–23	0.16–0.4
Seasonality	+++	±
Clinical presentation		
Daily spiking fever	99 %	94 %
Salmon rash	90 %	87 %
Arthritis	95 %	93 %
Sore throat	15 %	70 %
RES hypertrophy	40–70 %	50–70 %
Serositis	20–50 %	20–40 %
Laboratory findings		
WBC count >10,000/mm ³	90 %	86 %
Elevated ESR	95 %	96 %
Autoantibodies	No	No
Association with MHC class II	No	No
Autoreactive T cells	No	No
Association with MAS	7–10 %	12–17 %
Evolution		
Monocyclic form	40 %	30 %
Polycyclic form	<10 %	30 %
Chronic form	>50 %	40 %
Carpal ankylosis	28–50 %	45–55 %
Destructive arthritis	30 %	20–25 %
Amyloidosis	Possible	Possible
Treatment		
Corticosteroids efficacy	50 %	60 %
Response to anakinra	50–100 %	50–100 %
Response to tocilizumab	71–85 %	60–80 %
Response to anti-TNF	30 %	25 %

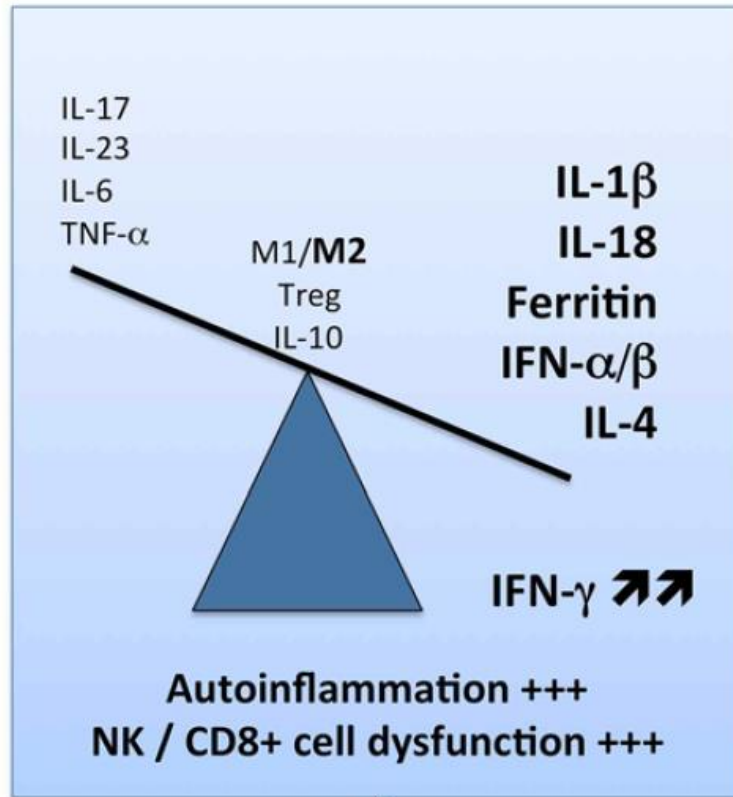
HLA human leukocyte antigens, *RES* reticuloendothelial system, *WBC* white blood cells, *ESR* erythrocyte sedimentation rate, *MAS* macrophage activation syndrome, *MHC* major histocompatibility complex, *TNF* tumor necrosis factor

Παθογένεια SoJIA & AOSD



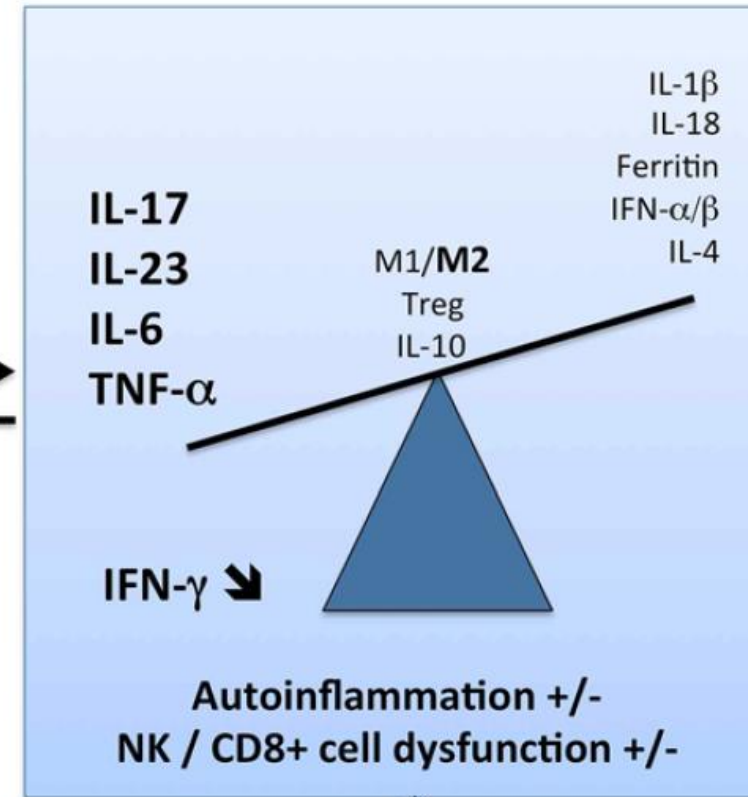
THE TWO SUBTYPES OF STILL'S DISEASE

SYSTEMIC SUBTYPE = MAS SUBTYPE



IL-1 inhibitors +++
IL-18 inhibitors ?
IFN- γ inhibitors ?

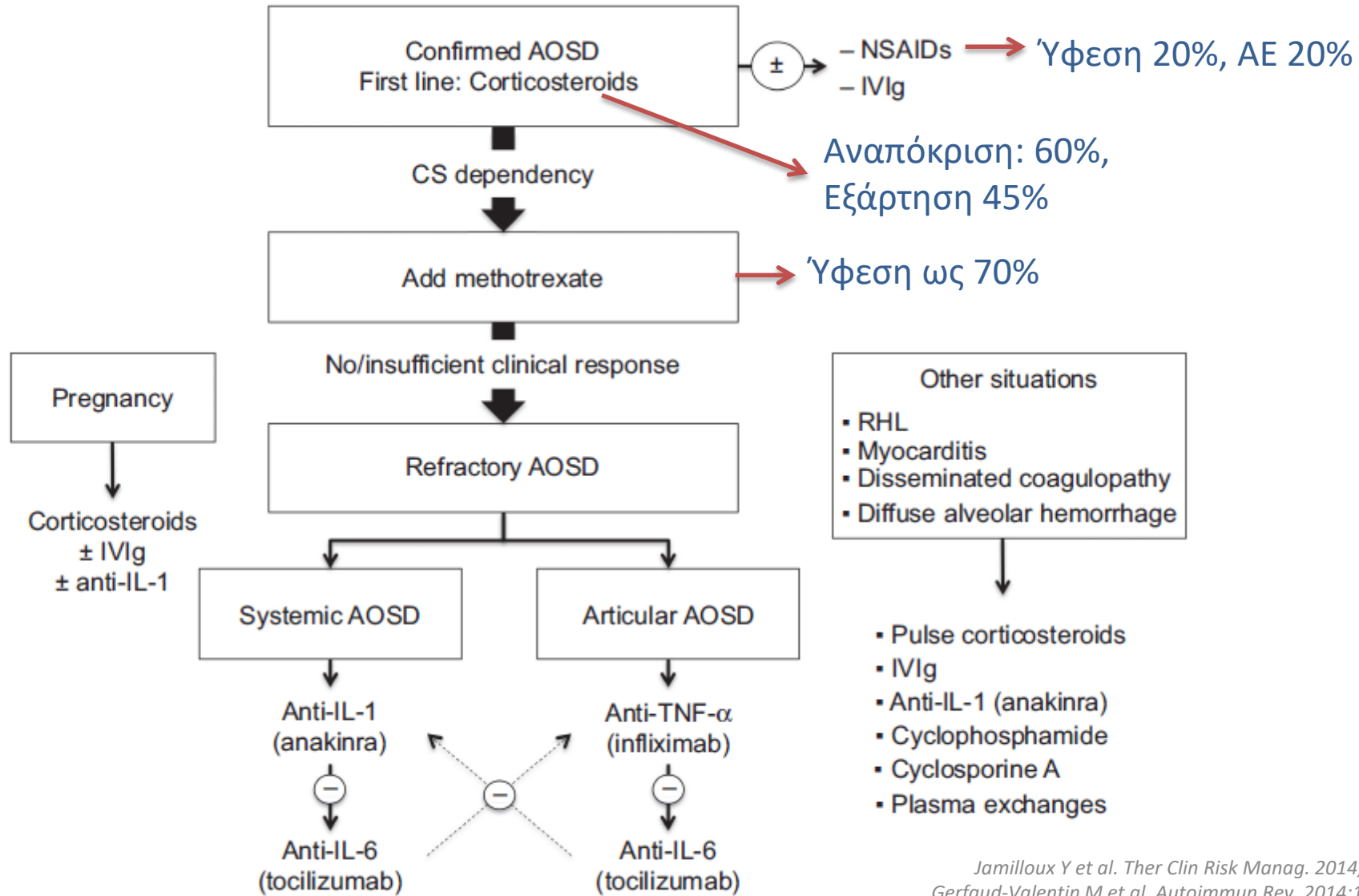
ARTHRITIS SUBTYPE



IL-6 inhibitors +++
TNF- α inhibitors +/-
IL-17 inhibitors ?



Θεραπεία της νόσου του Still των ενηλίκων



Jamilloux Y et al. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;11:33-43
Gerfaud-Valentin M et al. *Autoimmun Rev.* 2014;13:708-22
Fautrel B. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2008;22:773-92
Mavragani CP et al. *Intern J Inflam.* 2012;2012:964751
Kontzias A, Efthimiou P. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:201-5
Nordstrom D, et al. *J Rheumatol.* 2012;39:2008-11
Al-Homood IA. *Rheumatology.* 2014;53:32-8

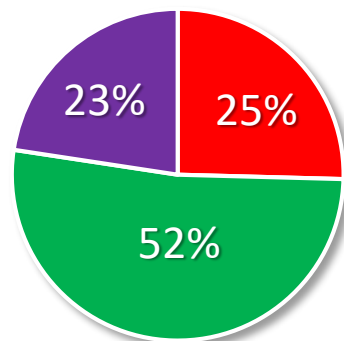
Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία της AOSD

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]						2 2 0	anti-TNFα 45 ασθενείς		0 (0) 0 (0) 0 (0)	1 0 0
<i>Etanercept, infliximab</i> Fautrel, 2005 [209]						11			2 (0)	0
<i>Anakinra</i> Fitzgerald, 2005 [218] Kallioliass, 2007 [219] Kötter, 2007 [220] Lequerré, 2008 [221] Laskari, 2011 [222] Nordström, 2012 [226]						1 3 0 2 3 NA	anti-IL-1 92 ασθενείς		1 (0) 0 (0) 0 (0) 2 (0) 7 (0) 0 (0)	0 0 0 1 3 0
<i>Giampietro, 2013 [223]</i>						4			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	anti-IL-6 40 ασθενείς		0 (0) 1 (0) 0 (0)	1 0 0

Χρήση βιολογικών στην AOSD

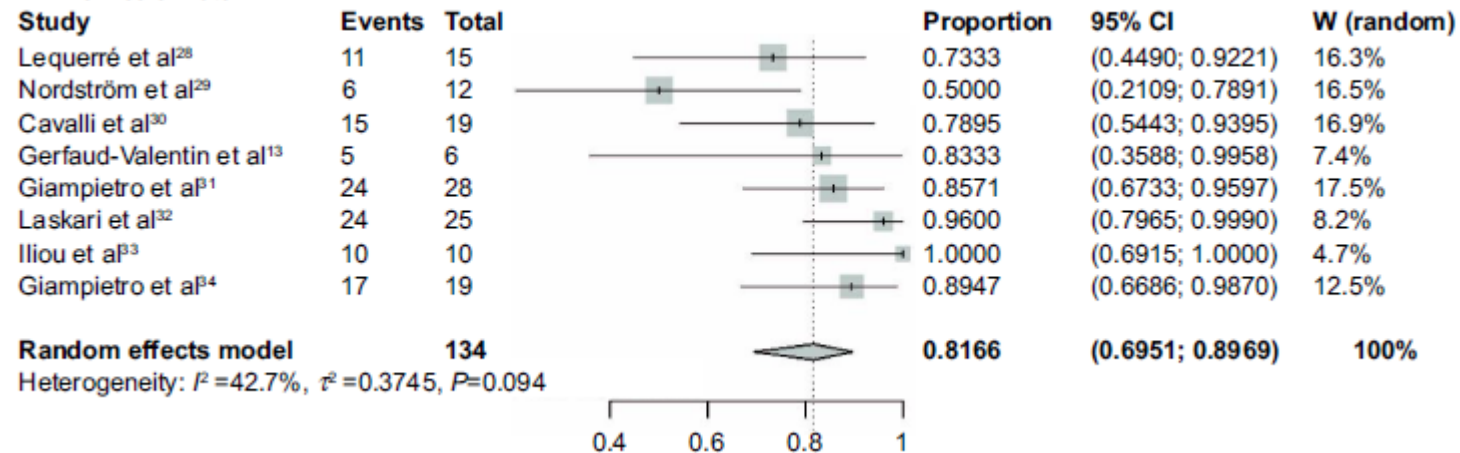


- anti-TNFα
- anti-IL-1
- anti-IL6R

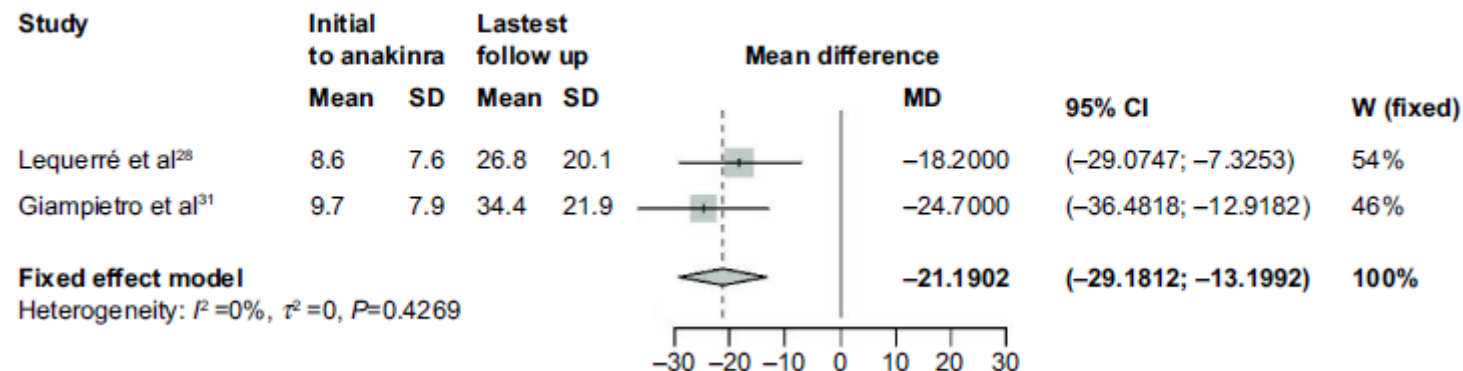
CPA: chronic polyarthritis — S: systemic pattern — MSDD: mean steroid dose decreasing — NA: not available.

Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety

A Remission rate



A The changes of dosage of corticosteroid



Αποτελεσματικότητα του canakinumab στην AOSD: δημοσιευμένα περιστατικά από την καθημερινή κλινική πράξη

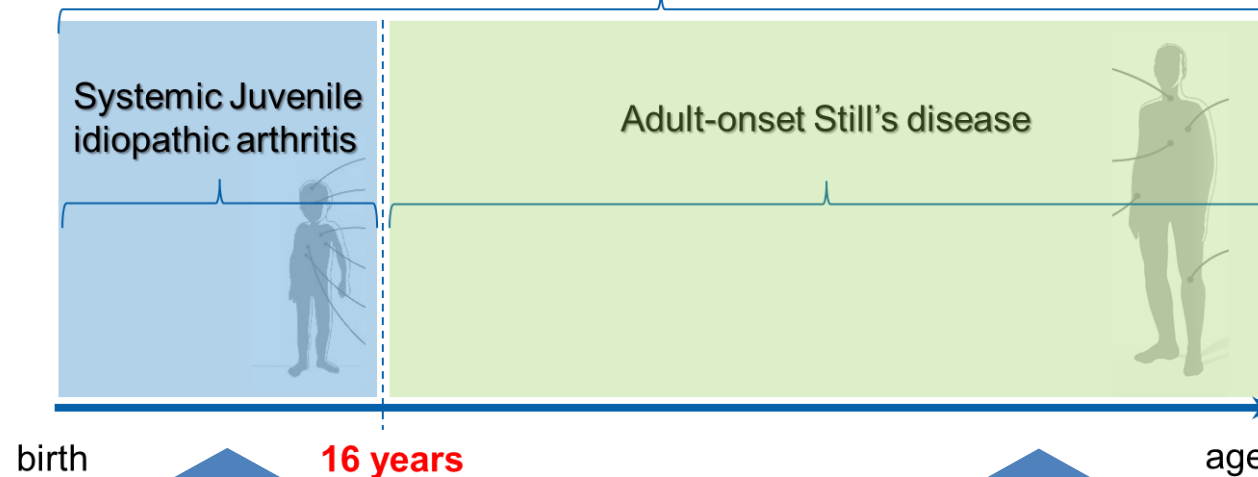
Δημοσίευση	n	Προηγούμενες θεραπείες	Διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	Πλήρης ύφεση	Μερική ύφεση	Επιτυχής μείωση CS
Kontzias et al.	2	cs, mtx, ana	12, 6	1	1	2
Barsotti et al.	1	cs, mtx, eta, ada, ana, tcz	18	1	0	n/a
Lo Gullo et al.	1	cs, mtx, lef, cyc, ana, inf, tcz	12	0	1	0
Gilly et al.	1	cs, ana	15	1	0	1

Kontzias A and Efthimiou P. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Oct;42(2):201-5; Lo Gullo A et al. *Joint Bone Spine.* 2014 Jul;81(4):376-7; Barsotti S et al *J Clin Rheumatol.* 2014 Mar;20(2):121; Gilly J et al. *Off-label-Einsatz von IL-1.-Rezeptorantagonist Canakinumab (Ilaris) bei lebensbedrohlichem Verlauf des Adulten Still-Syndroms (AOSD).* 40. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2012. Suppl 2

Δεδομένα εγκριτικού φακέλου του canakinumab στην AOSD

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ δείχνουν πως παρόμοια γκρουπ γονίδιων υπερ/ υπο-εκφράζονται σε ασθενείς με SJIA και AOSD. Το canakinumab φαίνεται πως ομαλοποιεί στα φυσιολογικά επίπεδα την έκφραση των γονιδίων αυτών σε ασθενείς με SJIA και AOSD μέσω της αναστολής του άξονα της IL-1

Νόσος του Still

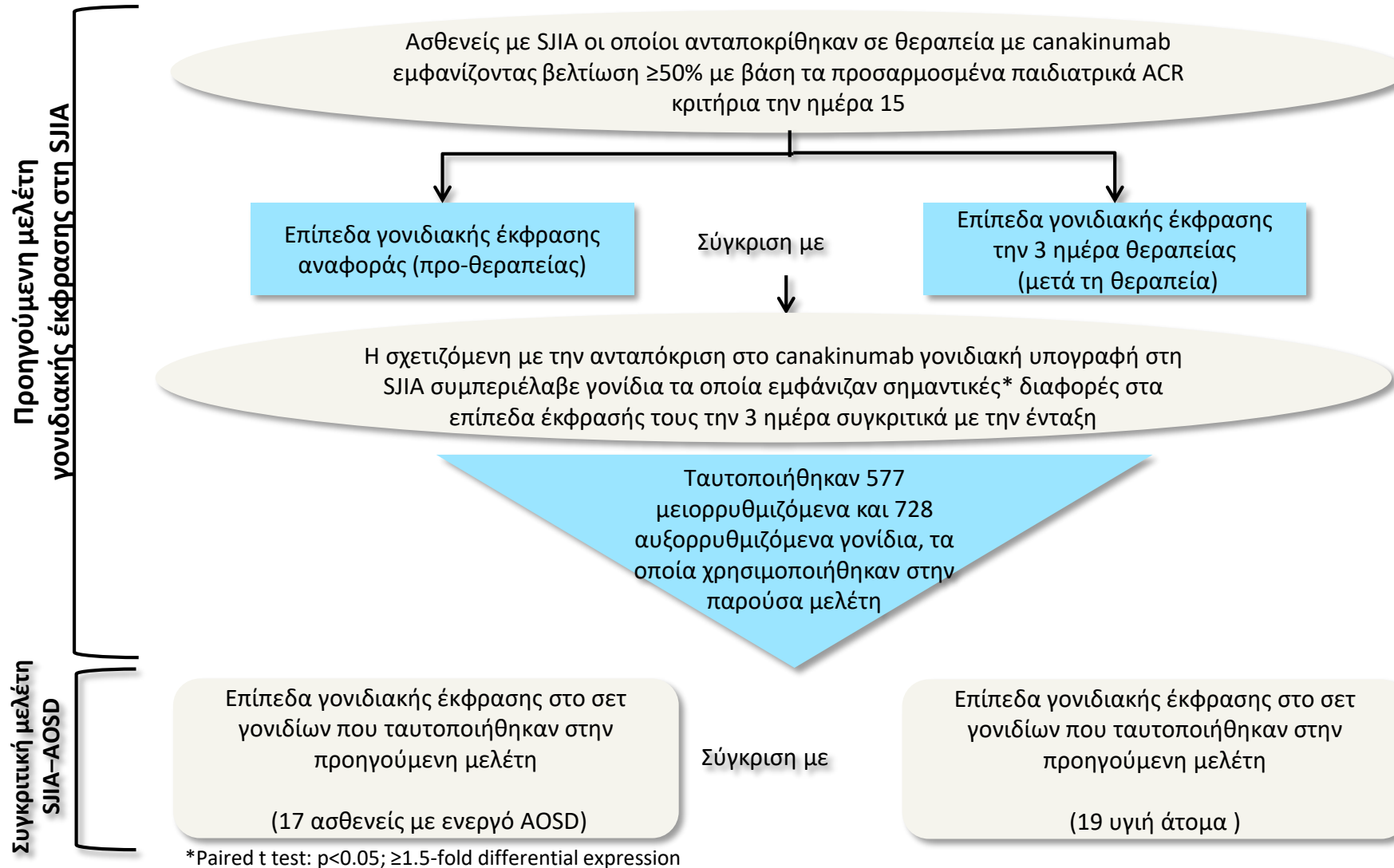


ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΩΝ από τις εγκριτικές μελέτες του canakinumab στη SJIA δείχνουν παρόμοια φαρμακοκινητική και αποτελεσματικότητα σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες ασθενών (παιδιά (2 – <12 έτη), έφηβοι (12 – <16 έτη) και ενήλικες (≥16 έτη))

ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΑ CASE REPORTS ασθενών με AOSD τα οποία καταδεικνύουν ένα σημαντικό θεραπευτικό όφελος

Μελέτη γονιδιακής έκφρασης στη SJIA και την AOSD

Μεθοδολογική προσέγγιση σύγκρισης SJIA vs AOSD



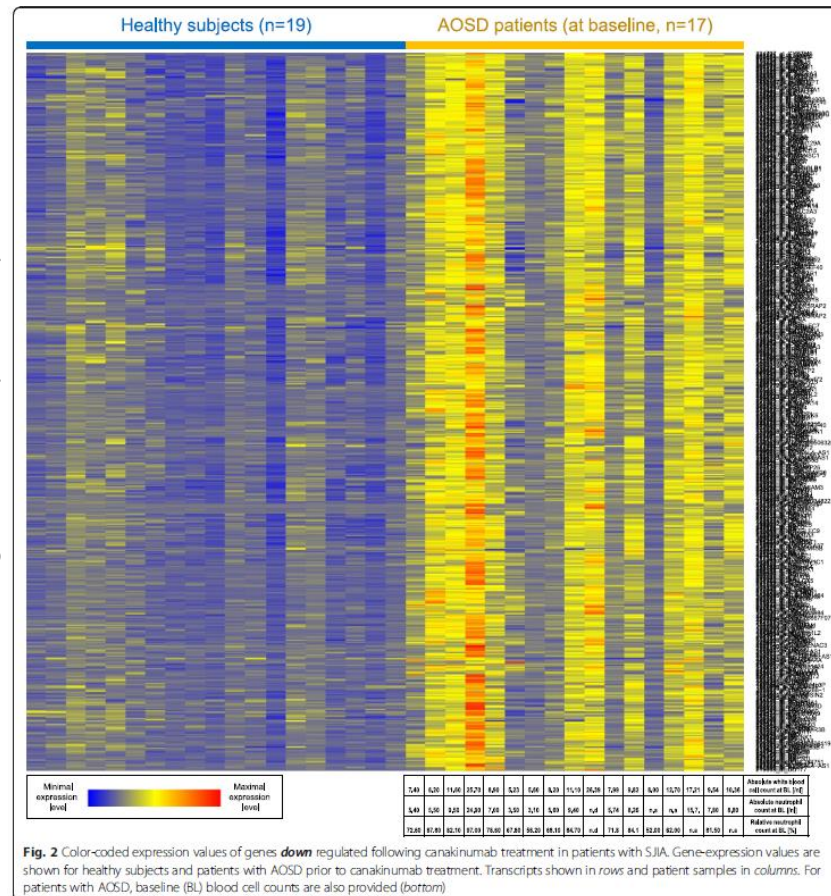


Τα γονίδια των οποίων η έκφραση ομαλοποιείται με το canakinumab περιλαμβάνουν διάφορα γονίδια σχετιζόμενα με τη φυσική ανοσία, συμπεριλαμβανομένων πολλών γονιδίων του σηματοδοτικού μονοπατιού της IL-1 όπως IL-1β, IL-1RAP, IL-1RN, IL-1R1, και IL-1R2

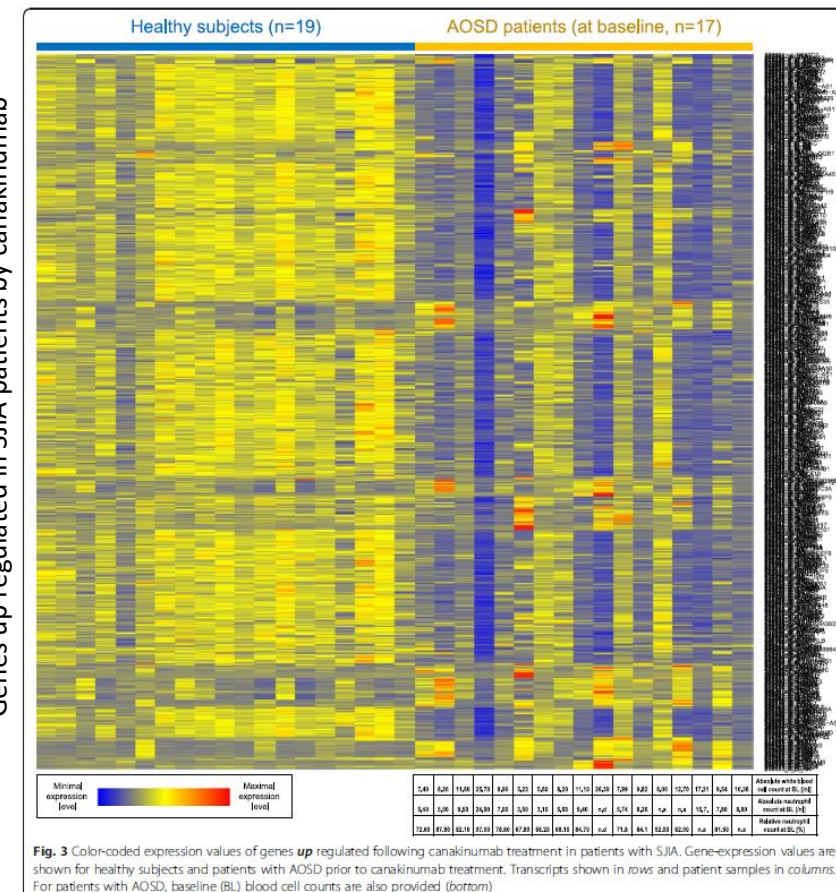
Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity

Nanguneri Nirmala¹, Arndt Brachatz², Eugen Feist³, Norbert Blank⁴, Christof Specker⁵, Matthias Witt⁶, Jan Zernicke³, Alberto Martini⁷ and Guido Junge^{8*}

Genes down regulated in SJIA patients by canakinumab

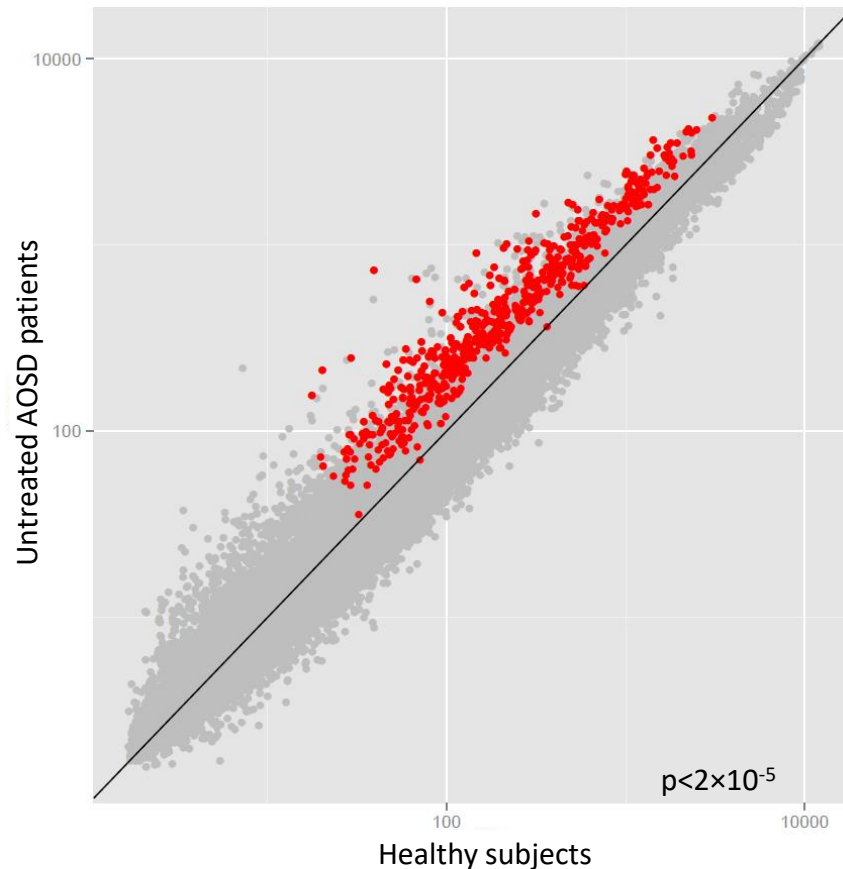


Genes up regulated in SJIA patients by canakinumab



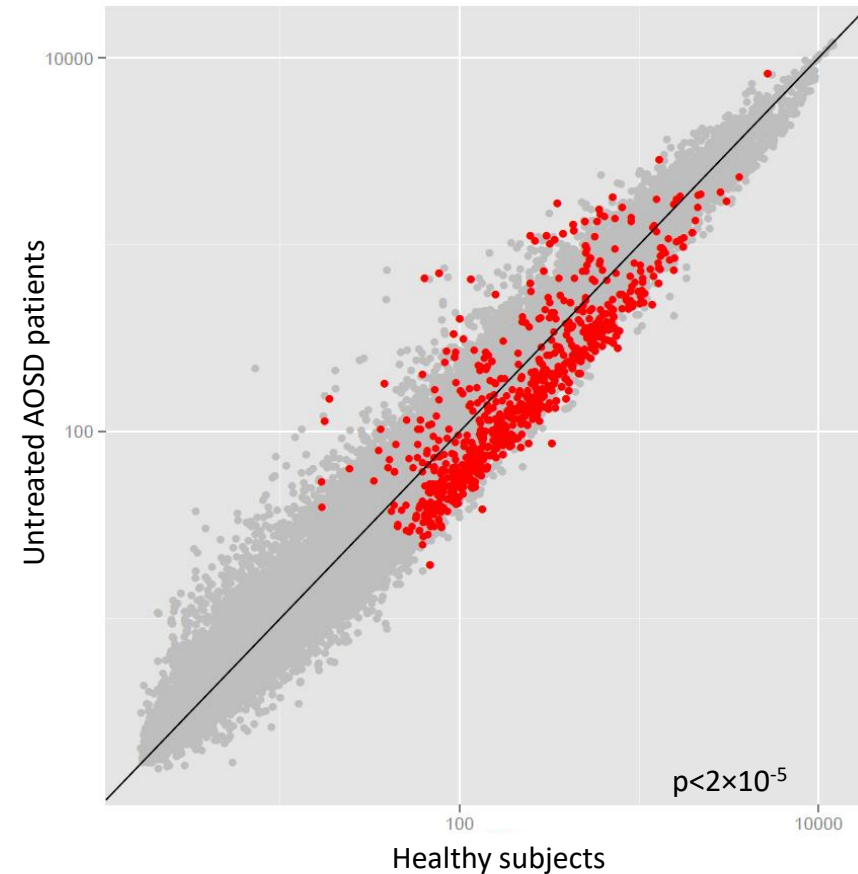
Ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης σε ασθενείς με AOSD συγκριτικά με υγιή άτομα

- Γονίδια μειορρυθμιζόμενα στους ανταποκριθέντες* ασθενείς με SJIA 3 ημέρες μετά τη θεραπεία με canakinumab είναι αυξορρυθμιζόμενα σε ασθενείς με AOSD συγκριτικά με υγιή άτομα



*Responders: reaching ACR50-ACR100 at Day 15

- Γονίδια αυξορρυθμιζόμενα στους ανταποκριθέντες* ασθενείς με SJIA 3 ημέρες μετά τη θεραπεία με canakinumab είναι μειορρυθμιζόμενα σε ασθενείς με AOSD συγκριτικά με υγιή άτομα



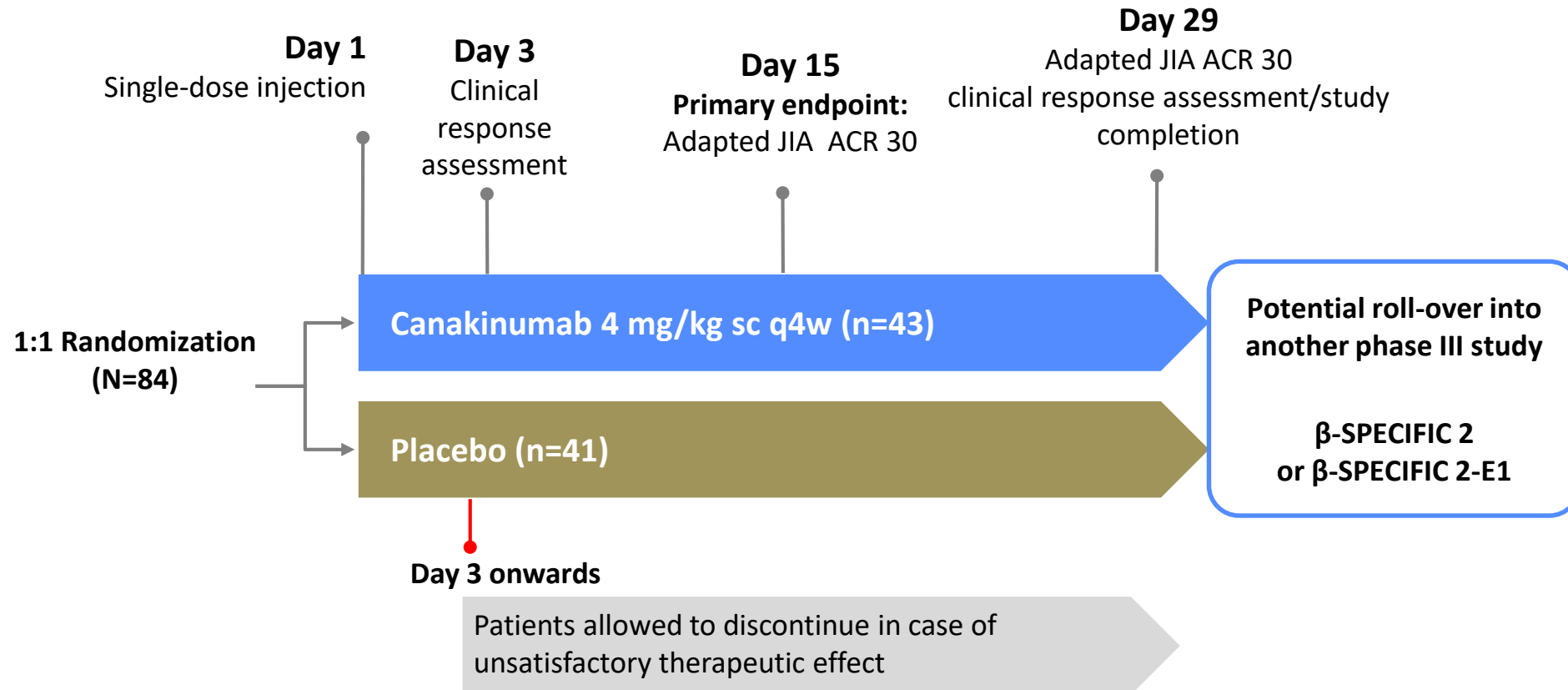
ORIGINAL ARTICLE

Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Nicolino Ruperto, M.D., M.P.H., Hermine I. Brunner, M.D., Pierre Quartier, M.D.,
Tamás Constantin, M.D., Nico Wulffraat, M.D., Gerd Horneff, M.D., Riva Brik, M.D.,
Liza McCann, M.D., Ozgur Kasapcopur, M.D., Lidia Rutkowska-Sak, M.D.,
Rayfel Schneider, M.D., Yackov Berkun, M.D., Inmaculada Calvo, M.D.,
Muferet Erguven, M.D., Laurence Goffin, M.D., Michael Hofer, M.D.,
Tilman Kallinich, M.D., Sheila K. Oliveira, M.D., Yosef Uziel, M.D., Stefania Viola, M.D.,
Kiran Nistala, M.D., Carine Wouters, M.D., Rolando Cimaz, M.D., Manuel A. Ferrandiz, M.D.,
Berit Flato, M.D., Maria Luz Gamir, M.D., Isabelle Kone-Paut, M.D., Alexei Grom, M.D.,
Bo Magnusson, M.D., Seza Ozen, M.D., Flavio Sztajnbock, 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*

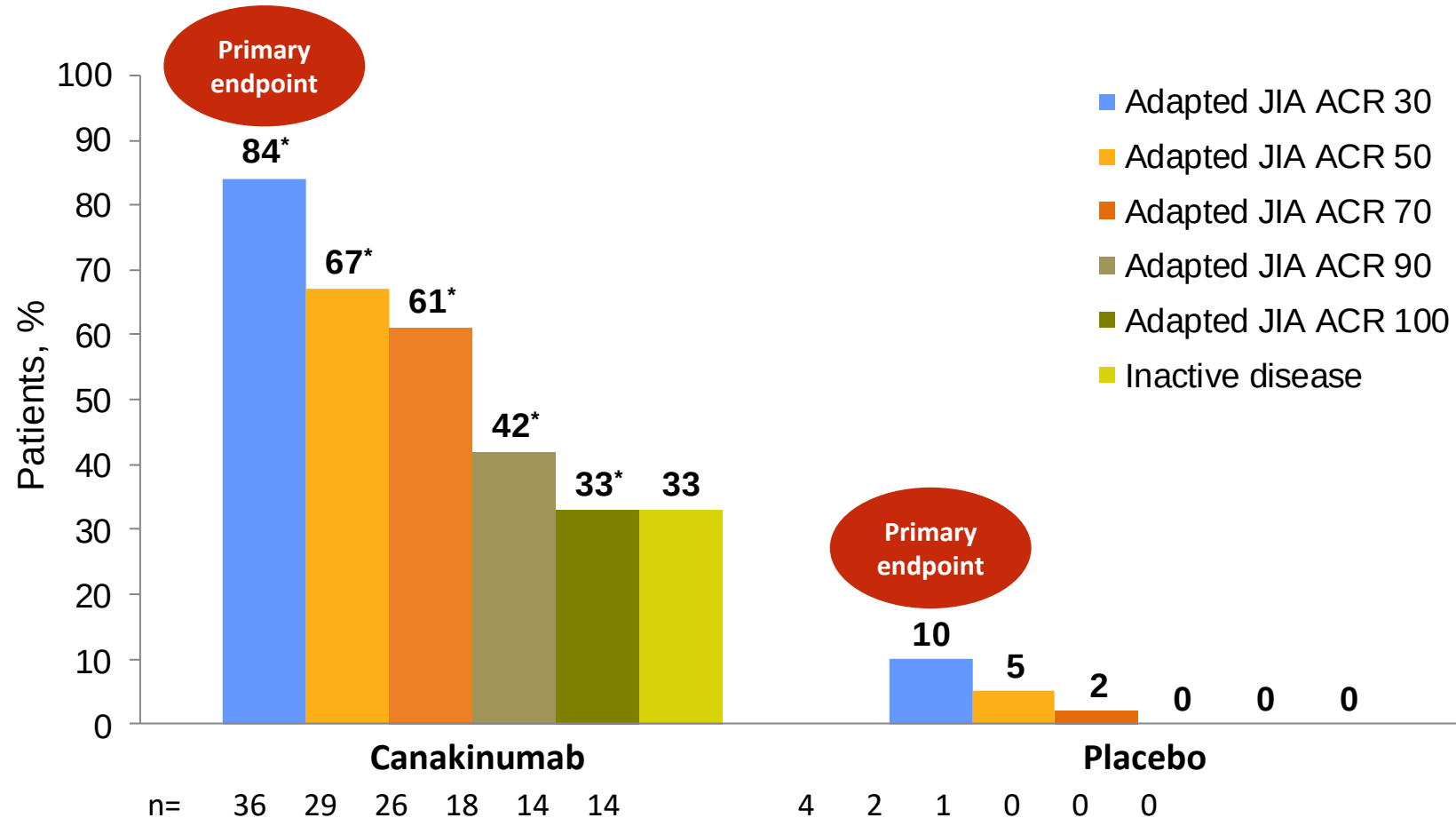
β-SPECIFIC 1

Μελέτη φάσης III, 4 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μονής δόσης, ελεγχόμενη με placebo



β-SPECIFIC 1

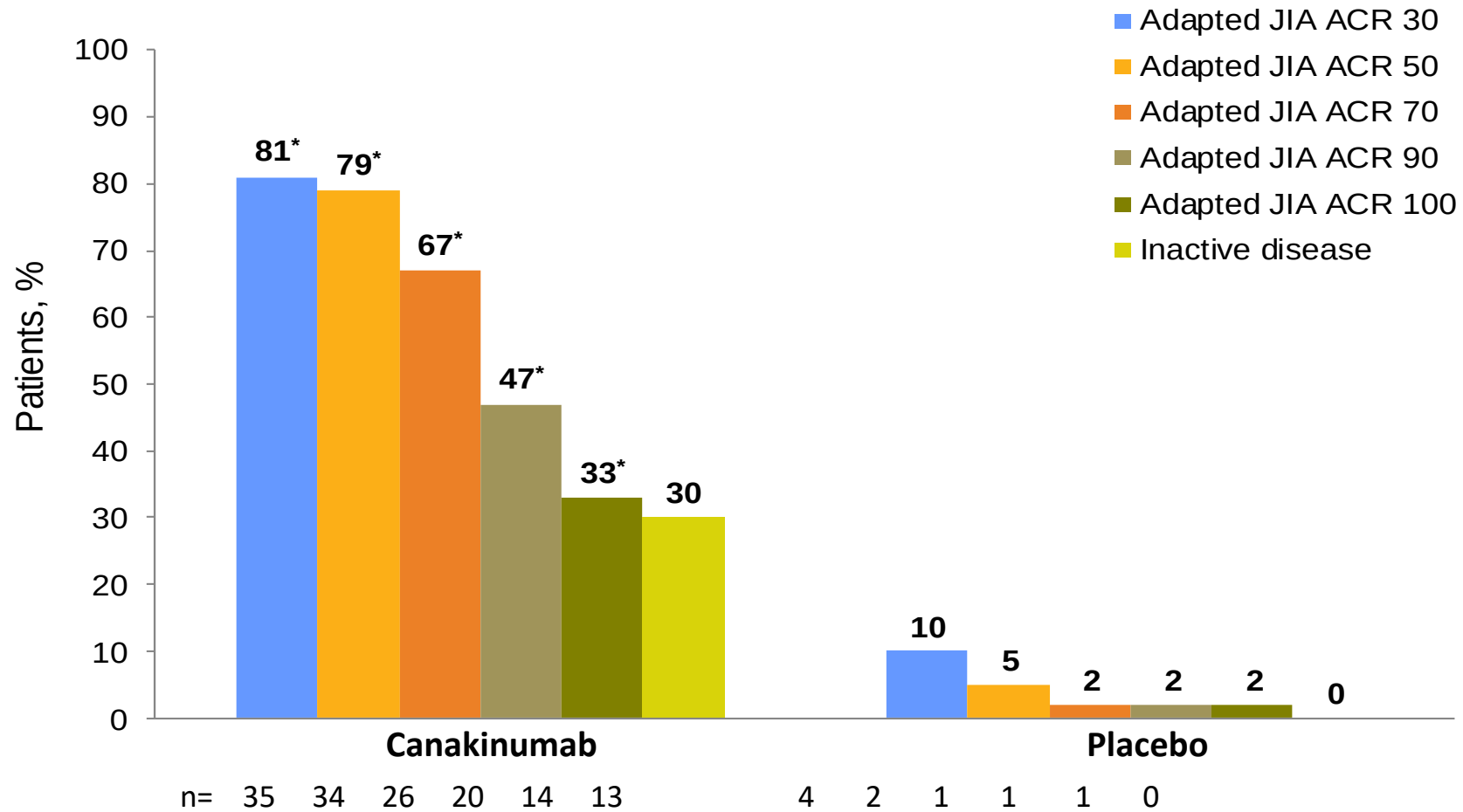
Το canakinumab επάγει στατιστικά σημαντική θεραπευτική ανταπόκριση κατά JIA ACR την 15η ημέρα



* $P < 0.001$. P value not determined for comparison of inactive disease.
Adapted JIA ACR criteria include absence of fever.

β-SPECIFIC 1

Η θεραπευτική ανταπόκριση διατηρείται τουλάχιστον μέχρι την 29η ημέρα

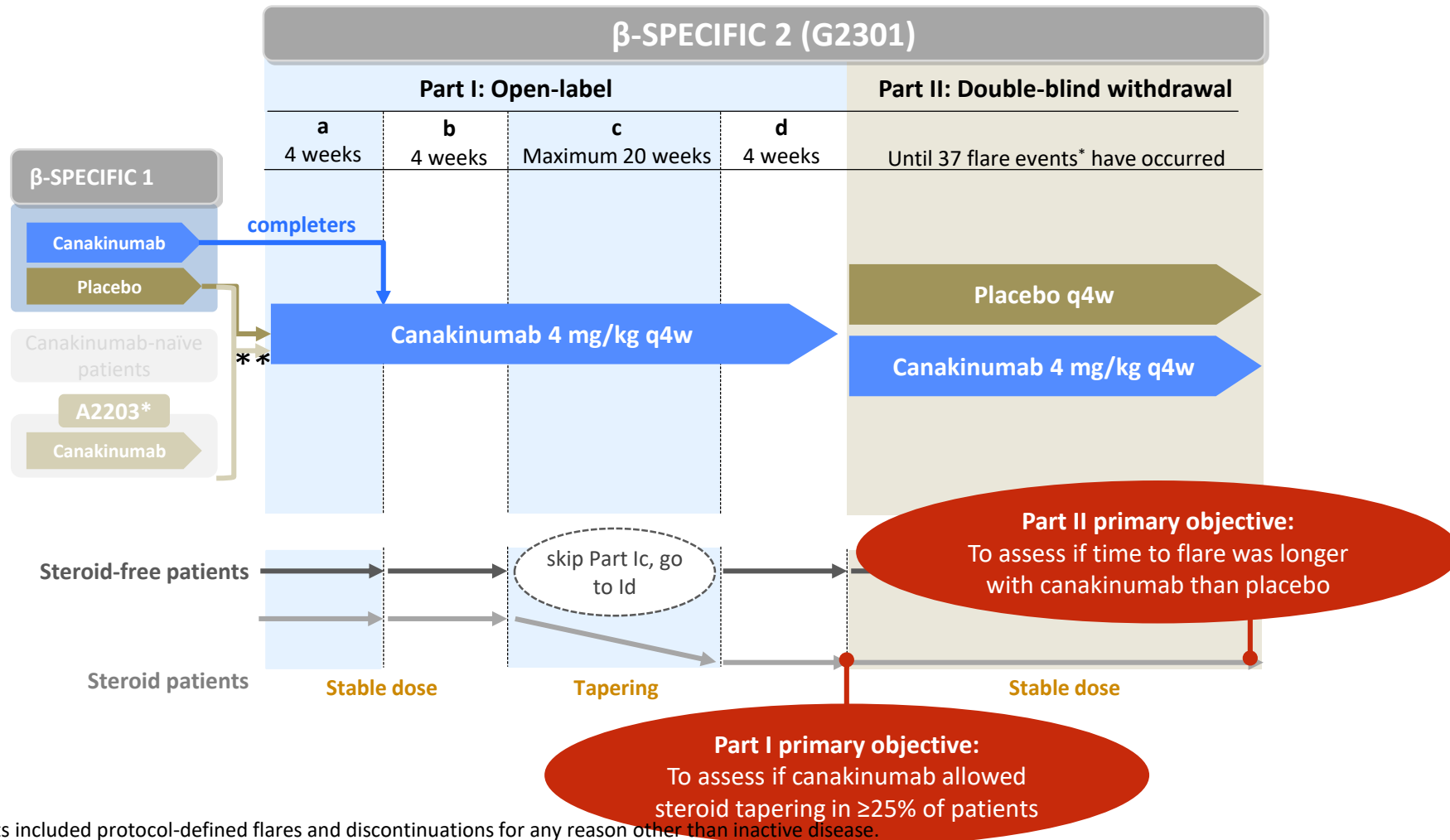


* $P < 0.001$. P value not determined for comparison of inactive disease.

Adapted JIA ACR criteria include absence of fever.

β-SPECIFIC 2

Μελέτη φάσης III με 2 μέρη καθένα με διαφορετικό σχεδιασμό και στόχο



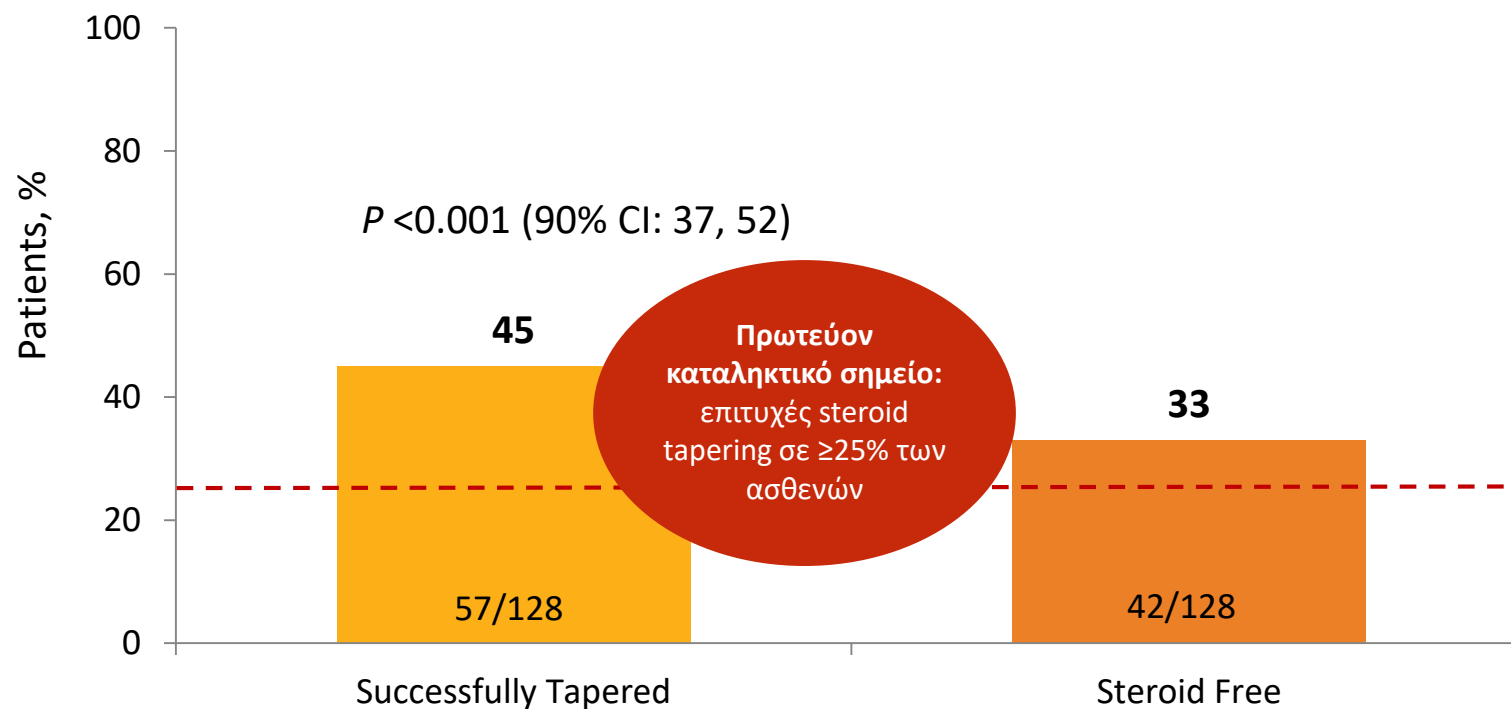
*Flare events included protocol-defined flares and discontinuations for any reason other than inactive disease.

** Patients from A2203 as well as patients naïve could also be included in Part I of the study

β-SPECIFIC 2: Μέρος Ι

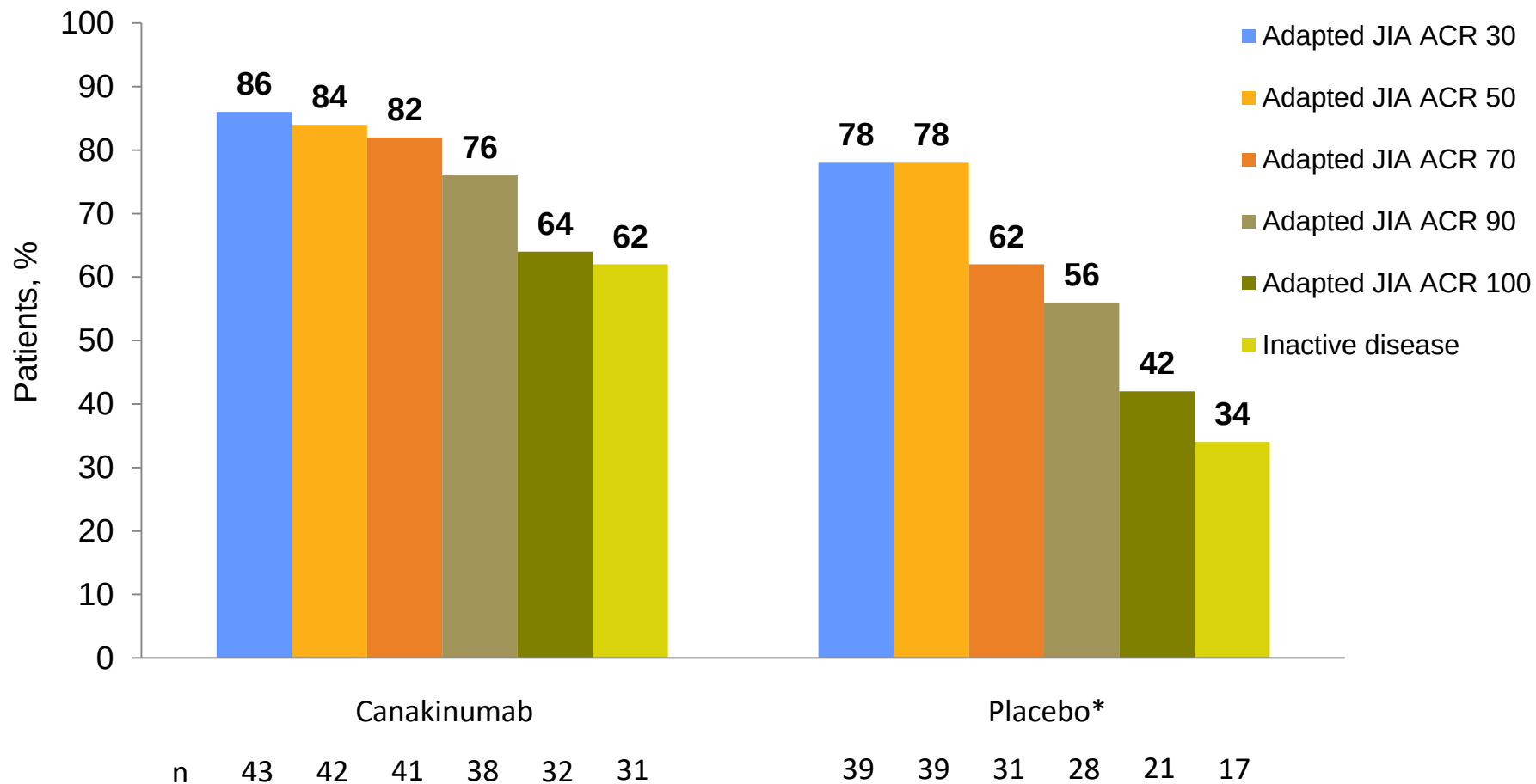
45% των ασθενών που έπαιρναν κορτικοστεροειδή έκαναν επιτυχές tapering

Η μέση ημερήσια δόση κορτικοστεροειδών μειώθηκε από 0.34 σε 0.05 mg/kg στους ασθενείς που έκαναν επιτυχές tapering



β-SPECIFIC 2: Μέρος II

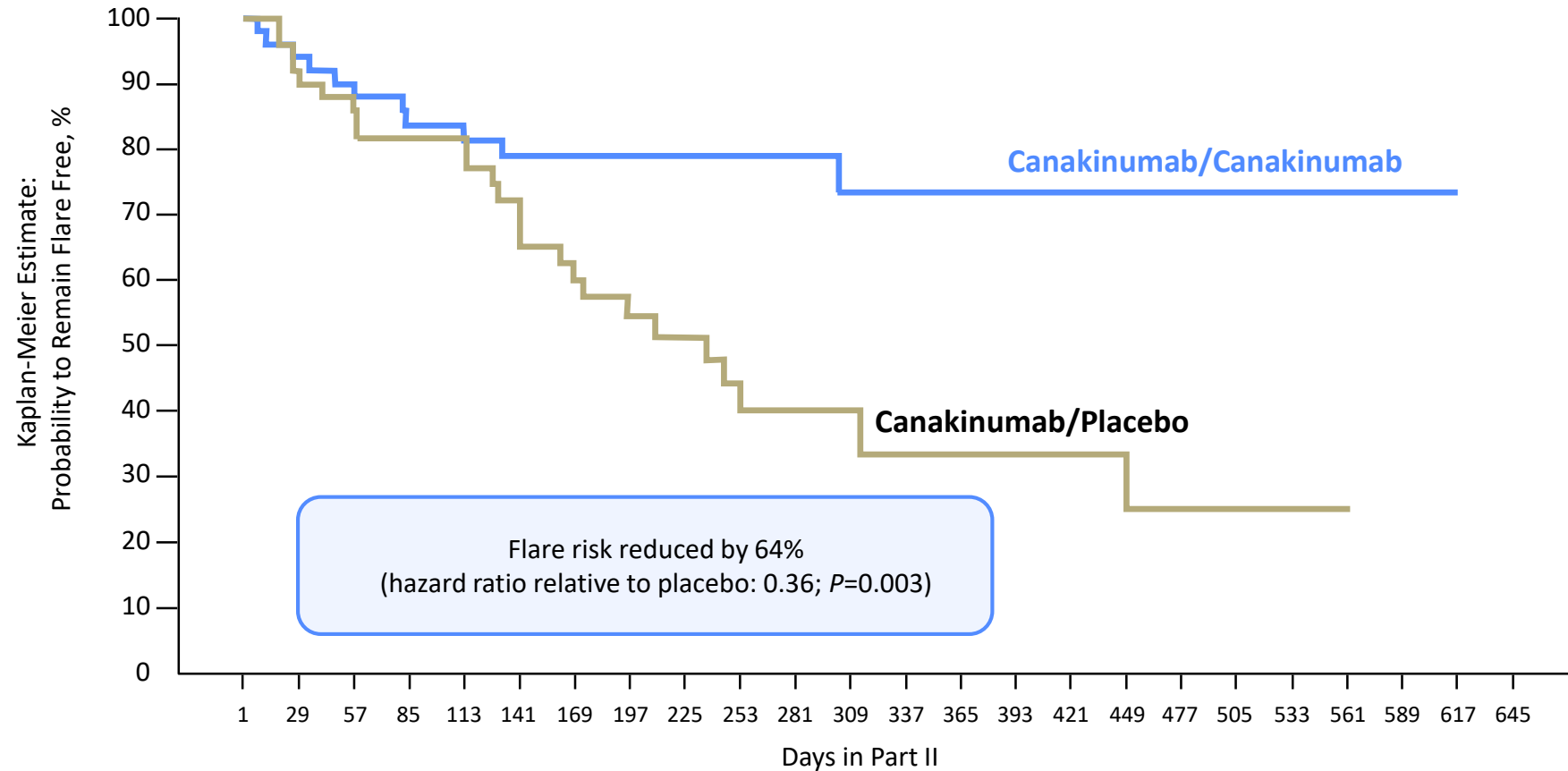
62% των ασθενών παρουσίαζαν ανενεργή νόσο στο τέλος της μελέτης



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

β-SPECIFIC 2: Μέρος II

Το Canakinumab παρατείνει σημαντικά το χρόνο υποτροπής σε σχέση με το placebo



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

Rate and Clinical Presentation of
Macrophage Activation Syndrome in Patients With
Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
Treated With Canakinumab

Table 4. Exposure-adjusted incidence rate of events adjudicated by the MASAC as being probable MAS in the trials of canakinumab treatment for systemic JIA*

	Canakinumab treatment	Placebo treatment
No. of events adjudicated as probable MAS	19	2
Patient-years of exposure	668.61	26
Rate of probable MAS— adjudicated events/ 100 patient-years†	2.8	7.7

* The clinical trials program included the following studies: phase II, phase III trial 1, phase III trial 2, and phase III trial 2 extension. MASAC = Macrophage Activation Syndrome Adjudication Committee; JIA = juvenile idiopathic arthritis.

† The difference of -4.9 between the canakinumab-treated and placebo-treated groups (95% confidence interval $-15.6, 5.9$) was not significant.

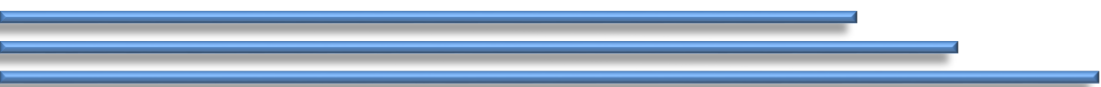
Η χορήγηση canakinumab δεν σχετίζεται με την εκδήλωση MAS

Το canakinumab είναι η μοναδική εγκεκριμένη βιολογική θεραπεία από τον EMA για την AOSD

- Τον Αύγουστο του 2016 ο **EMA** ενέκρινε το **canakinumab** για τη θεραπεία της **ενεργού νόσου του Still των ενηλίκων** (AOSD).
- **Ως επέκταση της αρχικής ένδειξης** του φαρμάκου για τη θεραπεία της SJIA
- «Το canakinumab ενδείκνυται για τη **θεραπεία της ενεργού νόσου του Still** η οποία περιλαμβάνει την Νόσο του Still των Ενηλίκων (Adult onset Still's Disease - AOSD) και την Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα (SJIA) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με **ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συστηματικά κορτικοστεροειδή**. Το canakinumab μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη»
- Κοινό δοσολογικό σχήμα SJIA – AOSD (4mg/Kg/4W έως 300mg/4W)

Κληρονομικοί περιοδικοί πυρετοί

- Κρυοπυρινοπάθειες
- Οικογενής μεσογειακός πυρετός (FMF)
- Ανεπάρκεια μεβαλονικής κινάσης/σύνδρομο υπερ-IgD (MKD/HIDS)
- Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του TNF (TRAPS)



Κρυοπυρινοπάθειες (CAPS)

Μετάλλαξη του *NLRP3/CIAS1*

FCAS

- Αυτοσωματικό επικρατές
- Πυρετός
- Κνιδωτικό εξάνθημα
- Επιπεφυκίτιδα



MWS

- Αυτοσωμικό επικρατές
- Αμυλοείδωση AA
- N.A. βαρηκοΐα



CINCA/NOMID

- Σποραδικό
- Υπερτροφία επιφύσεων
- Νευρολογικές εκδηλώσεις



Ο FMF είναι το συχνότερο από τα σύνδρομα περιοδικού πυρετού

- Το συχνότερο από τα σύνδρομα περιοδικού πυρετού
- Μεγάλη συχνότητα στις χώρες της ανατολικής Μεσογείου και ειδικότερα σε μη Ασκενάζι Εβραίους, Αρμένιους, Τούρκους και Άραβες
 - Τουρκία: ο υψηλότερος επιπολασμός, >100,000 ασθενείς
 - Ισραήλ: ~10,000 ασθενείς
 - Αρμενία: ~6,000 ασθενείς
- ~80% των ασθενών εκδηλώνουν τη νόσο μέχρι την ηλικία των 10 ετών, και 90% μέχρι <18 ετών
- Μετάλλαξη στο γονίδιο της πυρίνης (MEFV)

Curr Opin Rheumatol. 2006;18:108-117

Arthritis Rheum. 2009;61:1447-53

Pediatr Rheumatol. 2013;11(suppl 1):A147

Genet Med. 2011;13:263-9

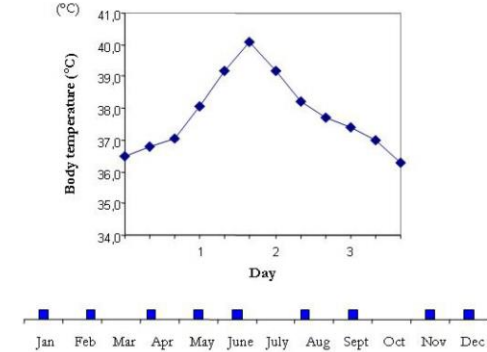
Eur J Pediatr. 1997;156:619-23

Papadopoulos VP et al. *Ann Hum Genet.* 2008; 72:752-761

Περιοδικά πυρετικά σύνδρομα

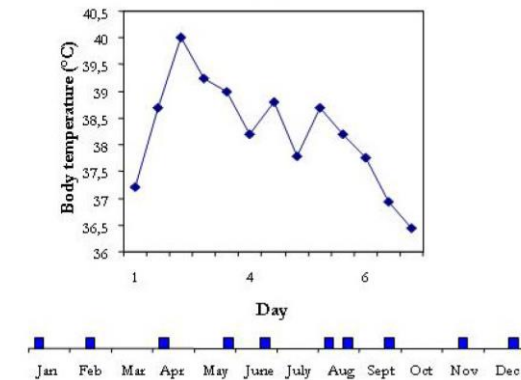
FMF

- Κοιλιακός/θωρακικός πόνος
- Εξάνθημα δίκην ερυσιπέλατος
- Υψηλή επίπτωση αμυλοείδωσης σε μη θεραπευόμενους
- Ανταπόκριση στην κολχικίνη



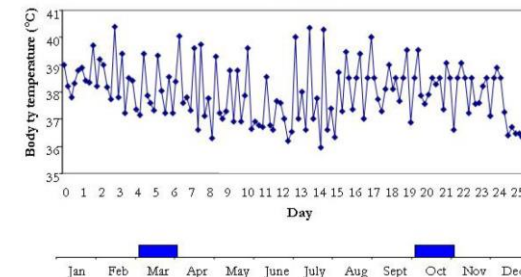
MKD/ HIDS

- Πρώιμη έναρξη (<12 μήνες)
- Κοιλιακός πόνος, έμετος, διάρροια, σπληνομεγαλία, καλή απόκριση στα στεροειδή
- Συχνή ύφεση στην ενήλικη ζωή
- Αμυλοείδωση: σπάνια

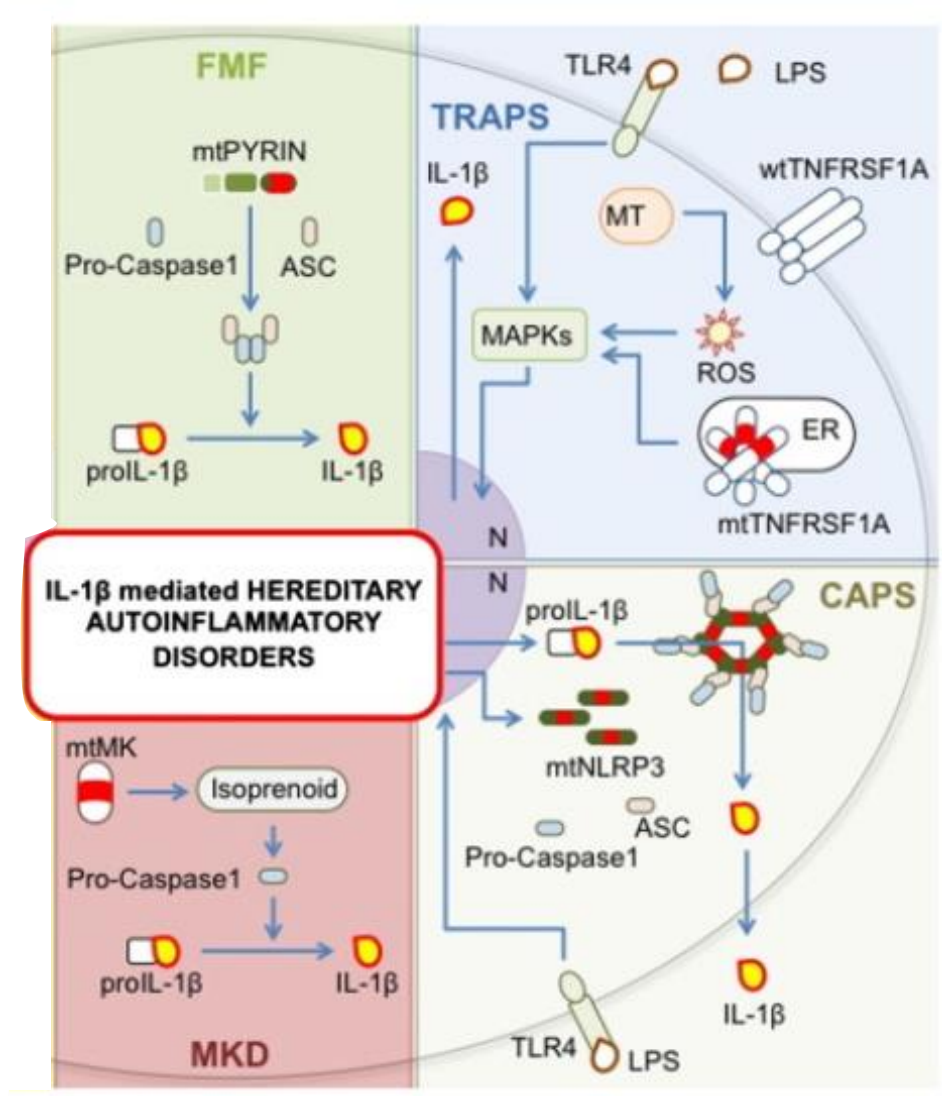


TRAPS

- Περικογχικό οίδημα
- Μονοκυτταρική περιτονίτιδα
- Νεφρική αμυλοείδωση: 15-25%



Τα σύνδρομα περιοδικών πυρετών προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδια ρυθμιστές της λειτουργίας του φλεγμονοσώματος



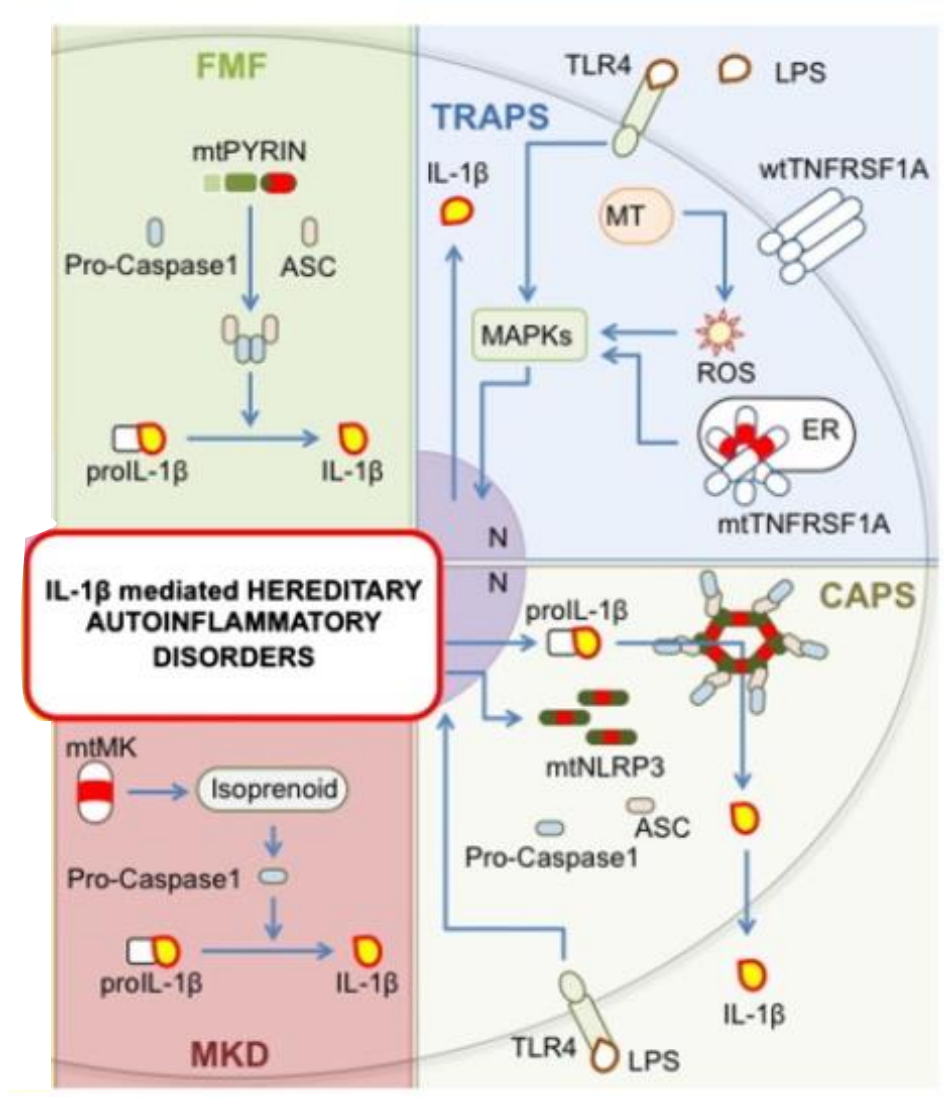
NLRP3 (κρυοπυρίνη)

MEFV (πυρίνη)

MVK (μεβαλονική κινάση)

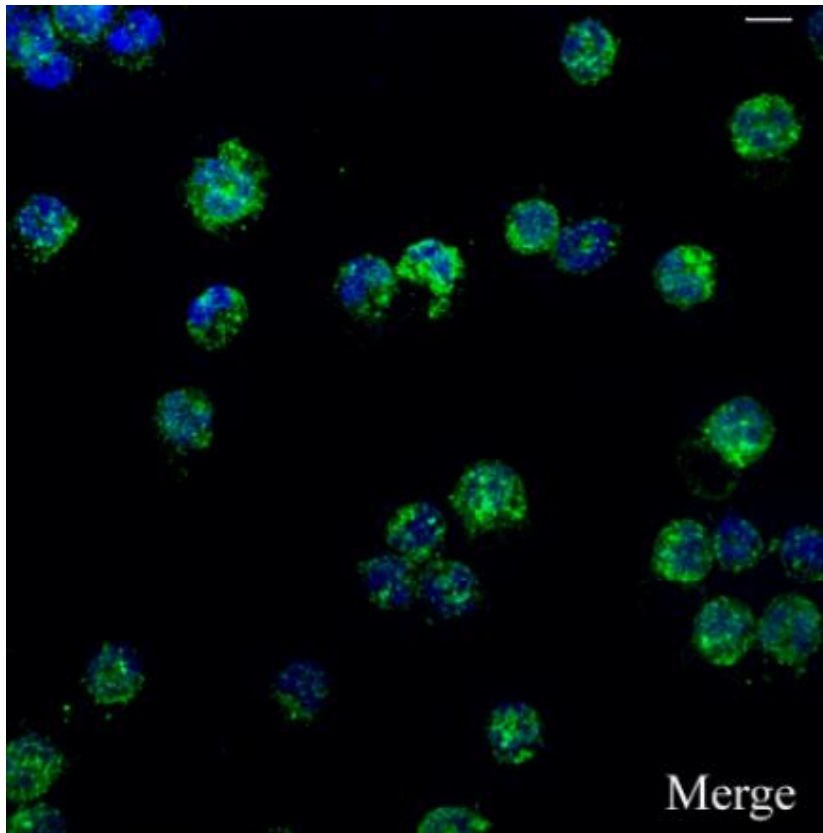
TNFRSF1A (υποδοχέας του TNF)

Τα σύνδρομα περιοδικών πυρετών προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδια ρυθμιστές της λειτουργίας του φλεγμονοσώματος

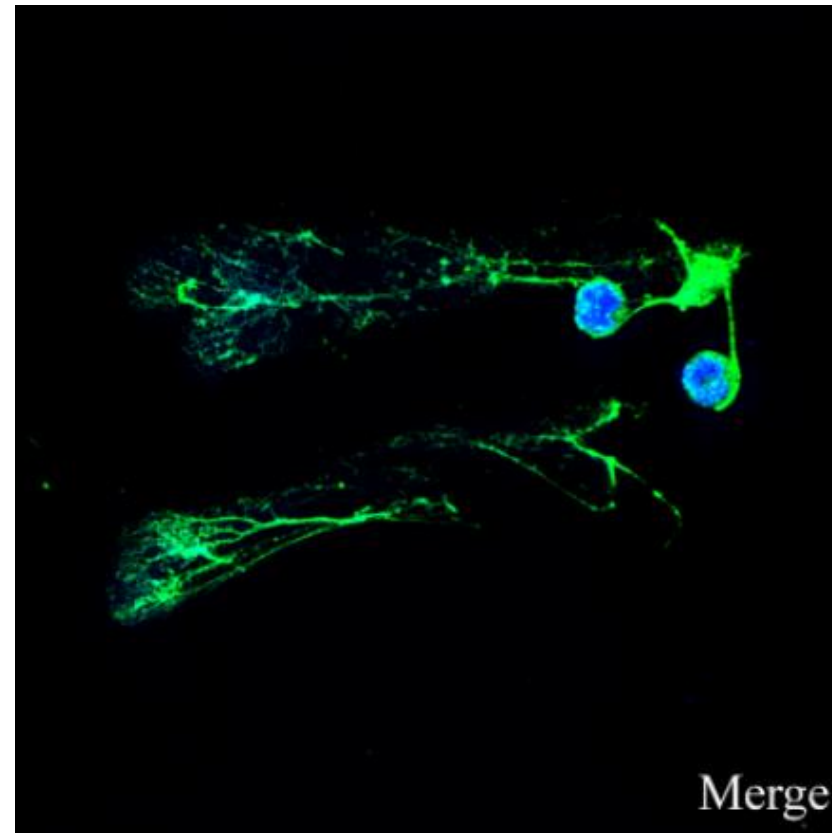


Το ουδετερόφιλο στον FMF

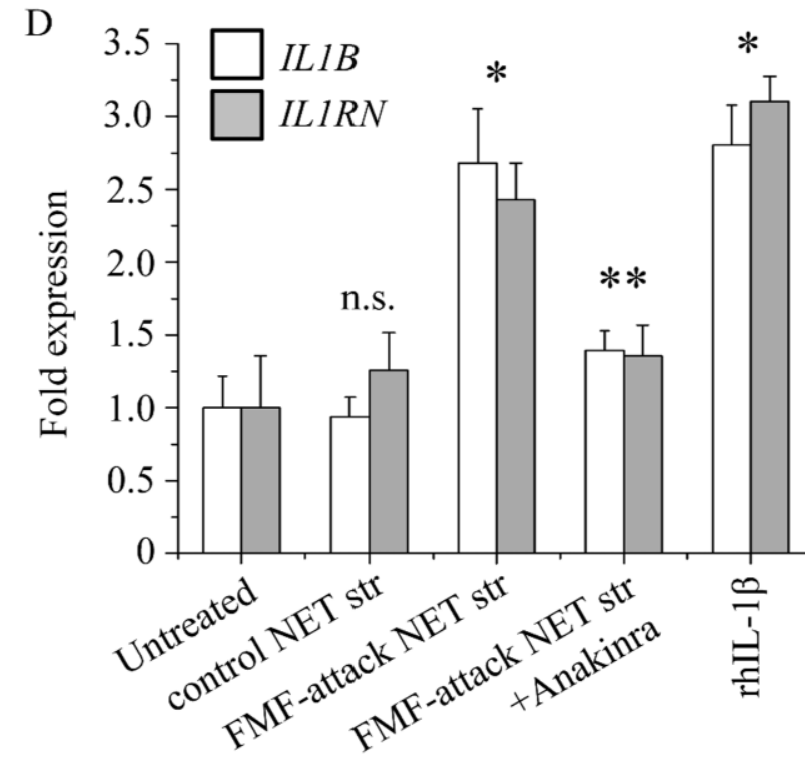
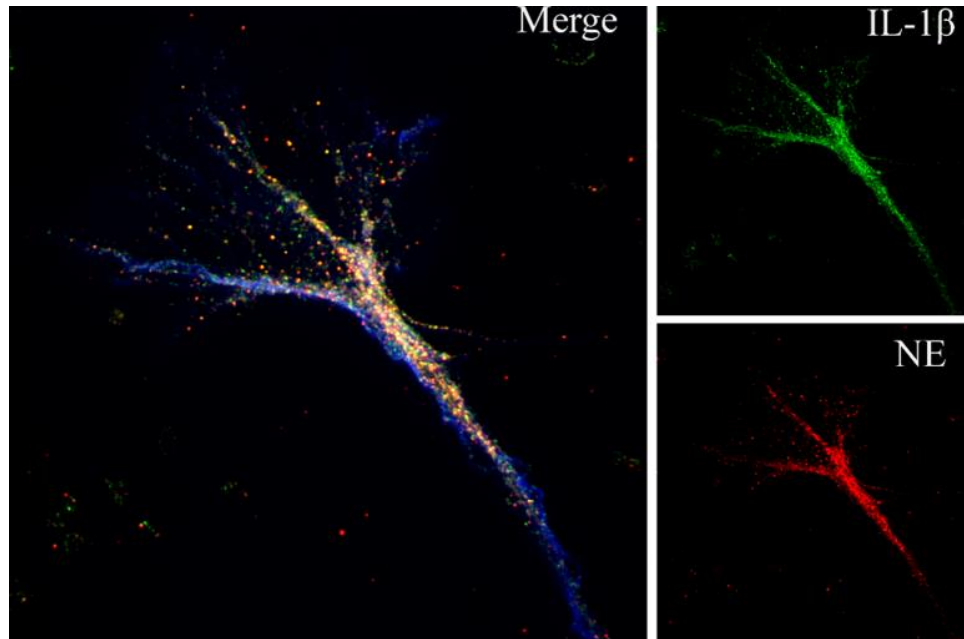
Μάρτυρας



FMF σε κρίση



Τα NETs της κρίσης του FMF φέρουν **δραστική** IL-1β



Θεραπευτικοί στόχοι στα σύνδρομα επαναλαμβανόμενων πυρετών

Βασικές αρχές διαχείρισης των FMF, HIDS/MKD, TRAPS, και CAPS

Έγκαιρος, ταχύς και
παρατεταμένος
έλεγχος της νόσου

Πρόληψη επιπλοκών
σχετιζόμενων με τη
νόσο ή τη θεραπεία

Βελτίωση της
ποιότητας ζωής με
επιστροφή στις
καθημερινές
δραστηριότητες

ter Haar NM et al. Ann Rheum Dis. 2015;74(9):1636-1644

Ozen S et al. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(3):135-147

Vitale A et al. Mediators Inflamm. 2013;2013:939847

Recommendations for the management of autoinflammatory diseases

Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) Consortium

Table 2 Recommendations for the treatment of CAPS, TRAPS and MKD

	L	S	Agree (%)
IL-1 inhibition is indicated for the whole spectrum of CAPS, at any age			
There is no evidence for the efficacy of DMARDs or biological therapy other than IL-1 blockade in CAPS	4	D	94.4
For symptomatic adjunctive therapy, short courses of NSAIDs and corticosteroids may be used, ^a but they should not be used for primary maintenance therapy ^{##}	^a 3 ^{##} 4	^a C ^{##} D	100
In patients with CAPS, adjunctive therapy (eg, physiotherapy, orthotic devices, hearing aids) is recommended as appropriate	4	D	100
Treatment TRAPS			
NSAIDs may provide symptom relief during inflammatory attacks	3	D	100
Short-term glucocorticoids, with or without NSAIDs, are effective for terminating inflammatory attacks	3	C	100
The beneficial effect of corticosteroids can decline over time so that increasing doses are required to achieve an equivalent response	3	C	100
IL-1 blockade is beneficial in the majority of patients with TRAPS.			
recommended and may limit corticosteroid exposure			
If one IL-1 blocking agent at adequate dose is ineffective or intolerable, a switch to etanercept or another IL-1 blocking agent should be considered Likewise, if etanercept is ineffective or intolerable, a switch to an IL-1 blocking agent should be considered	4	D	100
Although a beneficial effect is reported in a few cases, the use of anti-TNF monoclonal antibodies is not advised, due to the possible detrimental effect	3	C	100
Treatment MKD			
NSAIDs may provide symptom relief during inflammatory attacks	3	C	100
Short-term glucocorticoids, with or without NSAIDs, may be effective for alleviating inflammatory attacks	3	C	100
Coldchicine or statins are not efficacious; therefore we do not recommend their use	3	C	100
Short-term IL-1 blockade may be effective for terminating inflammatory attacks and should be considered to limit or prevent steroid side effects	2B	C	100
With frequent attacks and/or subclinical inflammation between attacks, maintenance therapy with IL-1 blockade or etanercept is	2B–3*	C	93.3

Short-term IL-1 blockade may be effective for terminating inflammatory attacks and should be considered to limit or prevent steroid side effects

With frequent attacks and/or subclinical inflammation between attacks, maintenance therapy with IL-1 blockade or etanercept is recommended, and may limit corticosteroid exposure

extrapolated from level 3 or 4 evidence.^a Agree, percentage of experts who agreed on the recommendation during the final voting round of the consensus meeting.

^a See table 4 for detailed information on evidence and approval of IL-1 blocking and TNF-blocking agents.

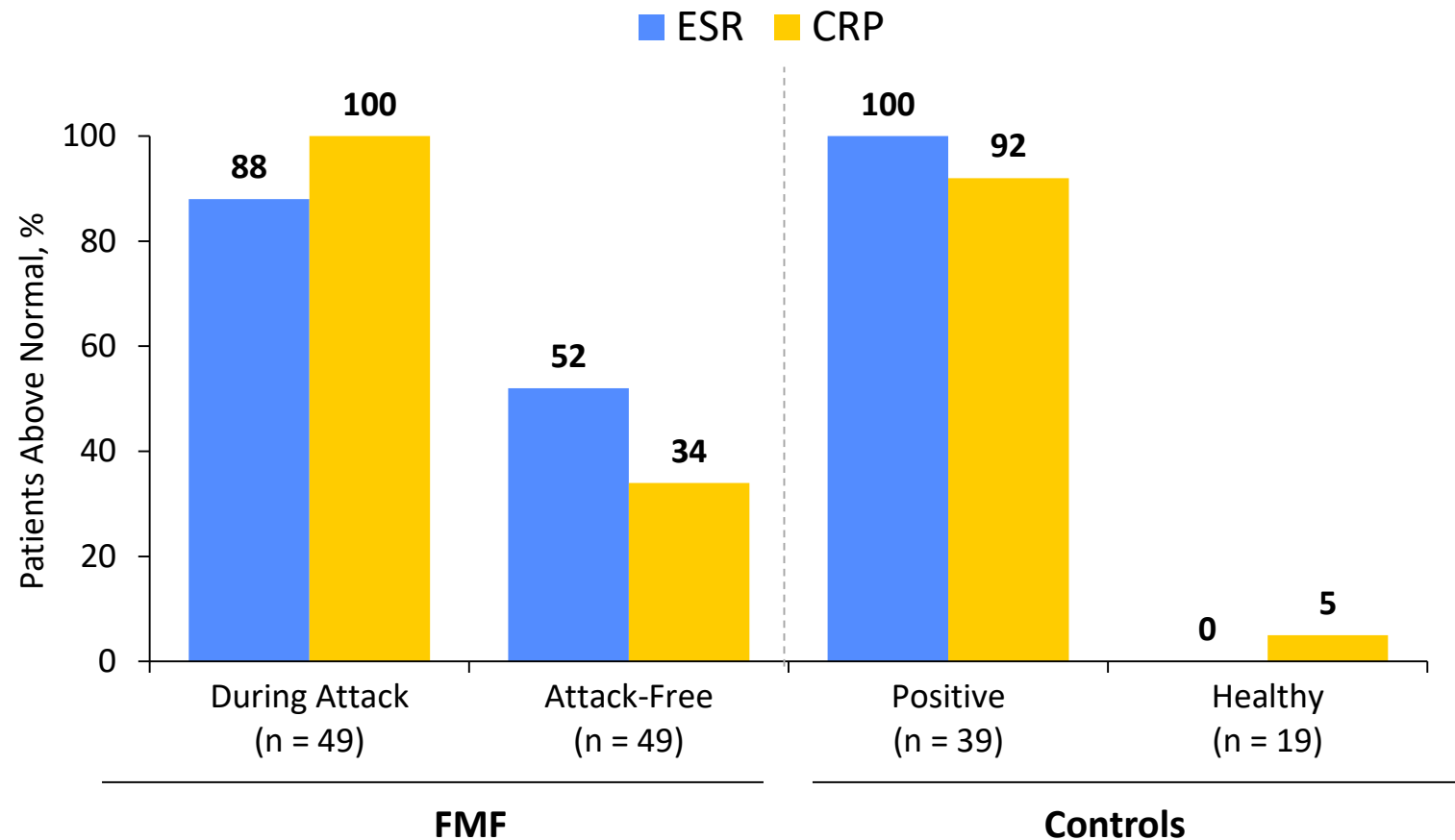
CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; IL, interleukin; MKD, mevalonate kinase deficiency; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; TNF, tumour necrosis factor; TRAPS, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome.

EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever

- Η αναστολή της IL-1 προτείνεται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς στους οποίους η κολχικίνη δεν έχει επαρκές θεραπευτικό όφελος:
 - **Ανθεκτικούς στην κολχικίνη ασθενείς:** ασθενείς που εξακολουθούν να εμφανίζουν ≥ 1 υπότροπη το μήνα, παρότι λαμβάνουν την υψηλότερη ανεκτή δόση κολχικίνης, για τουλάχιστον 6 μήνες, και αφού διαπιστωθεί καλή συμμόρφωση
 - Ασθενείς με σημαντική υποκλινική φλεγμονή που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αμυλοείδωσης
 - Ασθενείς που δεν ανέχονται την κολχικίνη
- Η αναστολή της IL-1 μπορεί να διαδραματίσει πολύ σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό ΑΑ αμυλοείδωσης

Στον FMF η φλεγμονή υφέρπει ακόμη και στα μεσοκκριτικά διαστήματα

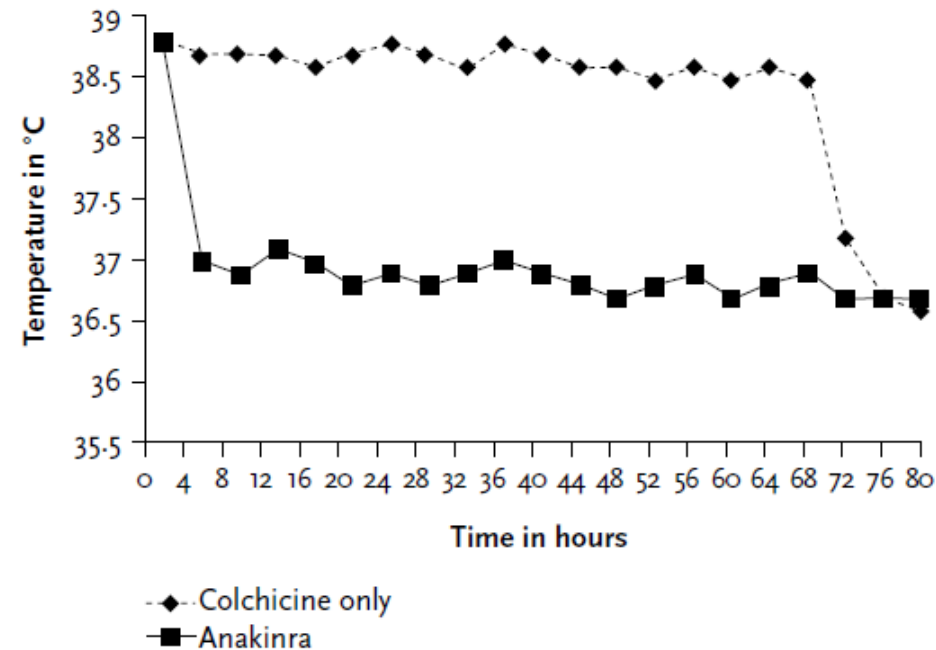
Ακόμη και σε περιόδους φαινομενικής κλινικής ύφεσης τα επίπεδα CRP και ESR ήταν αυξημένα, άνω των φυσιολογικών ορίων



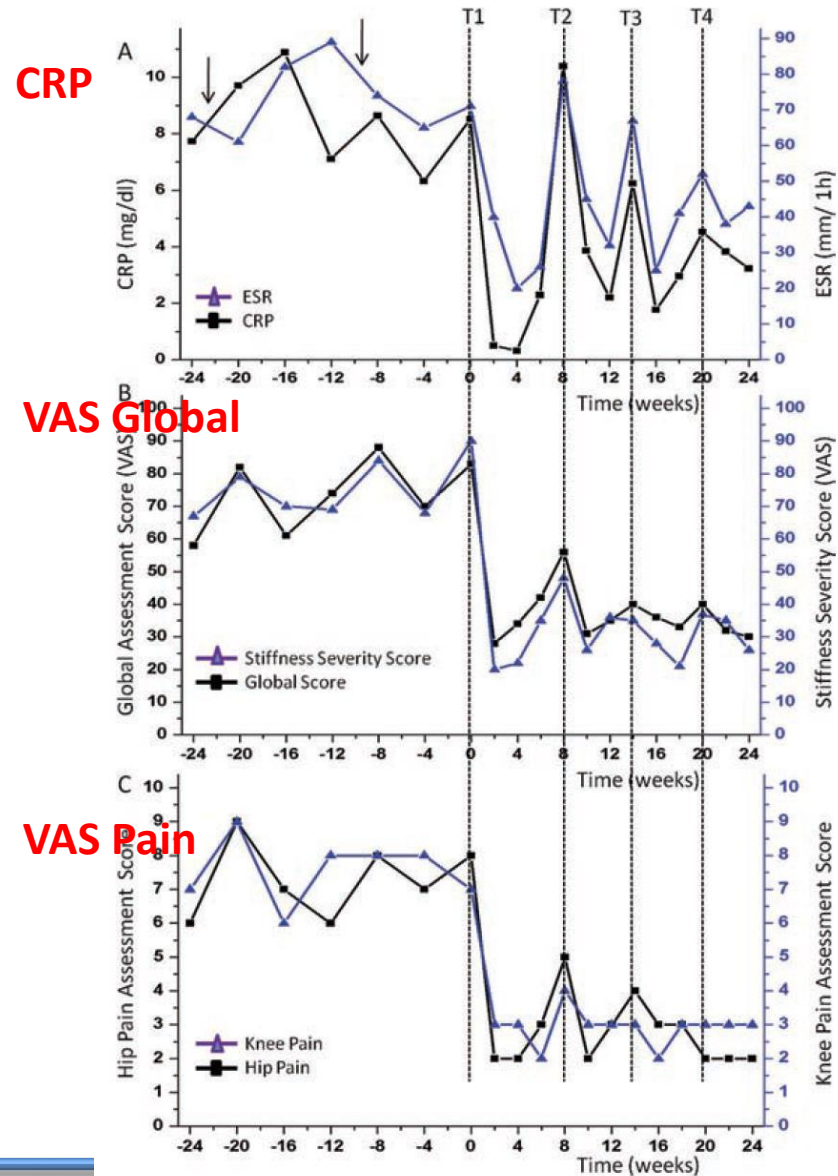
Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient

I. Mitroulis, V.P. Papadopoulos, T. Konstantinidis, K. Ritis^{*}

Figure 1. Representative pattern of fever during FMF attacks, before (dot line) and after (solid line) the introduction of anakinra in the patient, suggesting immediate response to anakinra



To Canakinumab στον FMF

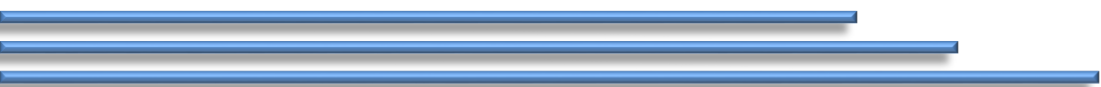


Η μελέτη CLUSTER

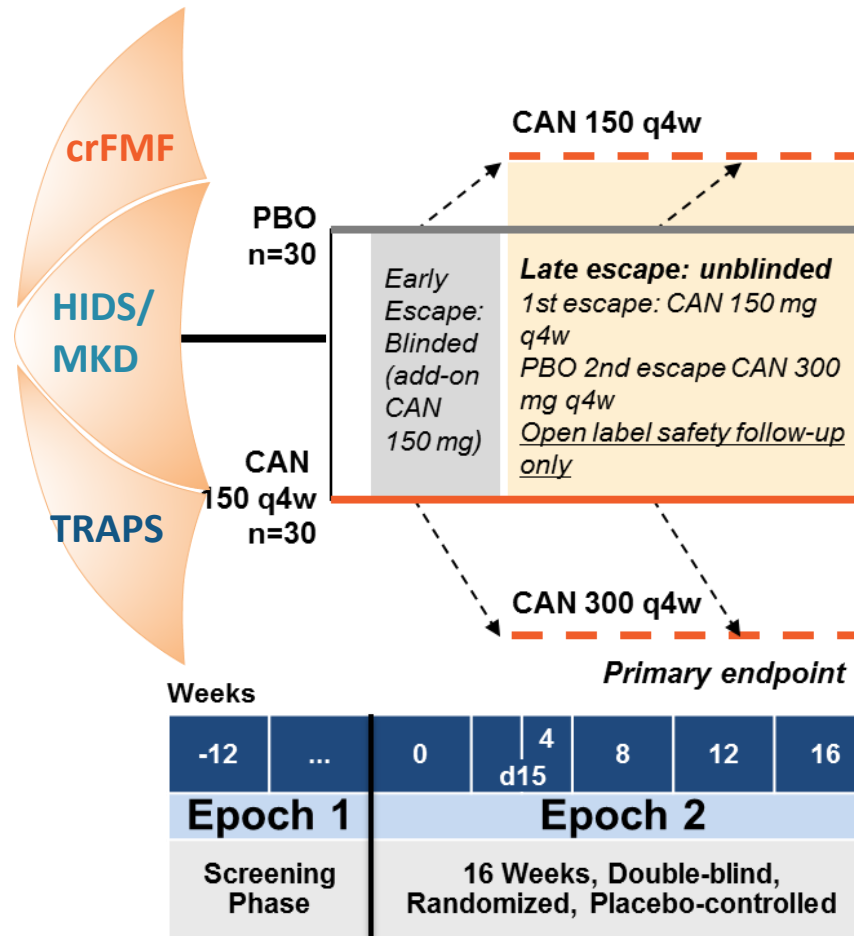
Σκοπός: Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του canakinumab σε ασθενείς με crFMF, HIDS/MKD και TRAPS

Σχεδιασμός: Φάσης III τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία περιλαμβάνει 3 διαδοχικές φάσεις:

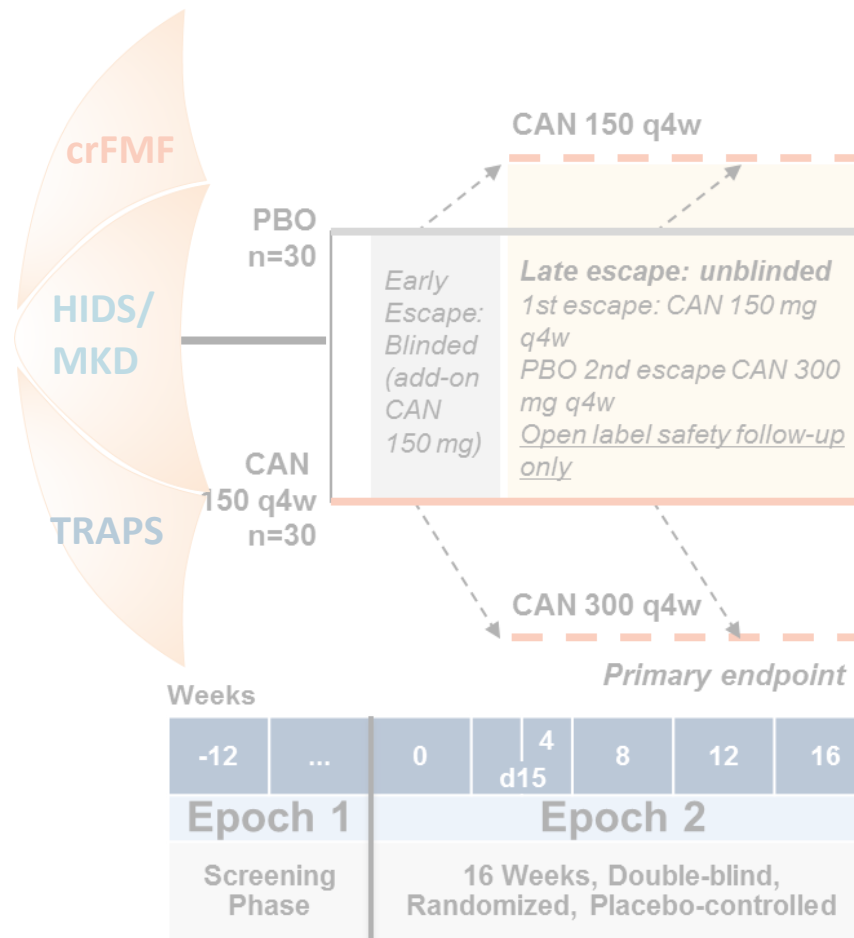
1. Διπλά τυφλή χορήγηση (CAN vs placebo)
 2. Διπλά τυφλή απόσυρσης/μείωση της συχνότητας χορήγησης (CAN vs placebo)
 3. Μακροχρόνια ανοικτή χορήγηση (Canakinumab)
- Τρεις διαφορετικές ομάδες ασθενών (FMF, HIDS/MKD και TRAPS)



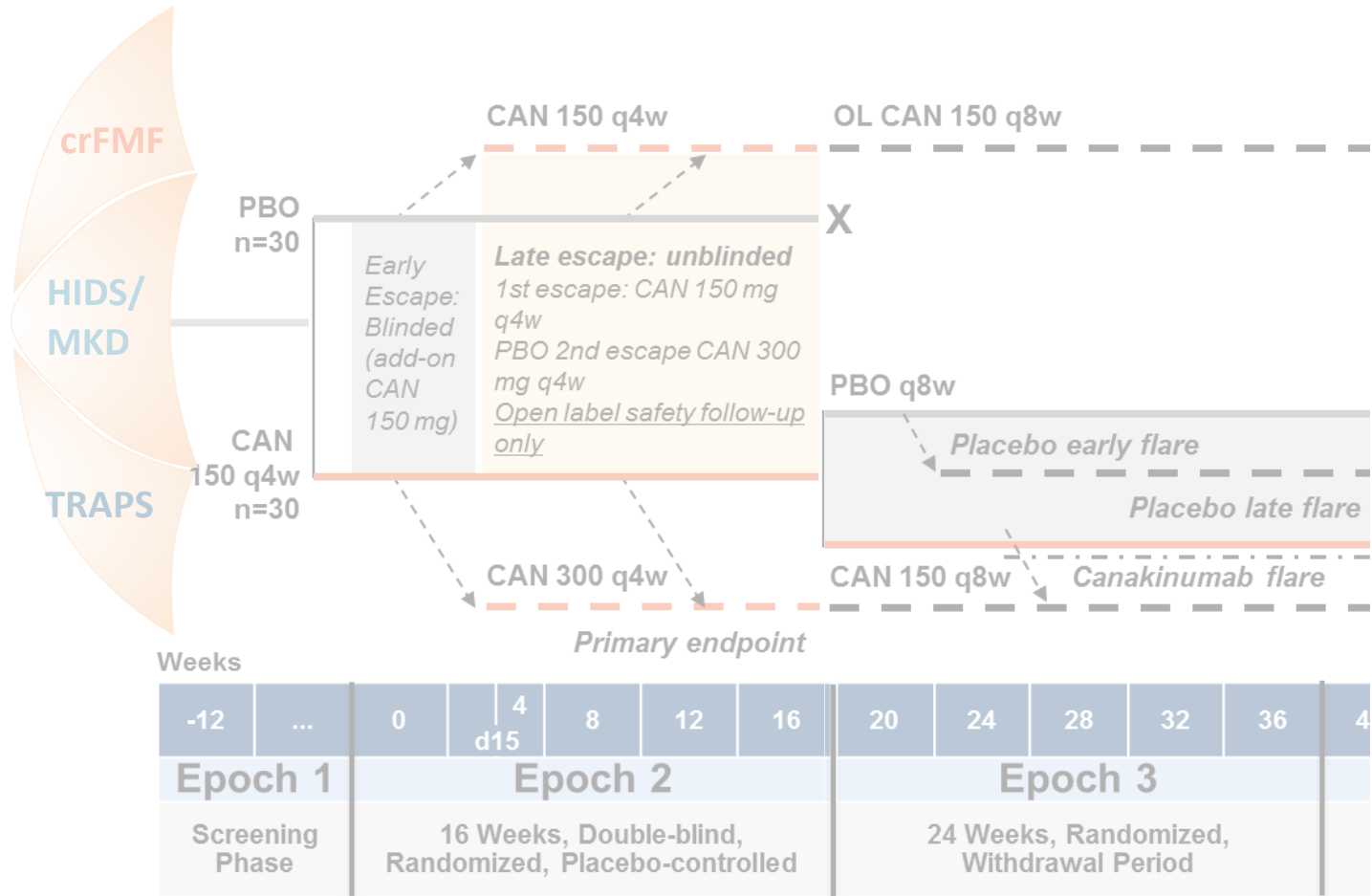
Φάση 1: Αποτελεσματικότητα (πρωτογενές καταληκτικό σημείο) & Ασφάλεια



Φάση 2: Μείωση χορήγησης (Αποτελεσματικότητα & Ασφάλεια)



Φάση 3 (ανοικτή): Μακροχρόνια Αποτελεσματικότητα & Ασφάλεια)



Μελέτη CLUSTER

Κριτήρια ένταξης & αποκλεισμού

- **Ένταξης**
 - Ασθενής οποιουδήποτε φύλου ηλικίας ≥ 2 ετών με **ιστορικό εμμένουσας, ενεργής νόσου**
 - **Γενετικά επιβεβαιωμένη διάγνωση FMF, HIDS/MKD ή TRAPS**
 - Έξαρση/υποτροπή (index flare) FMF, HIDS/MKD ή TRAPS, ορισμένη ως $PGA^* \geq 2$ και $CRP > 10$ mg/L κατά την τυχαιοποίηση
- **Αποκλεισμού**
 - Προηγούμενη χρήση βιολογικών παραγόντων και άλλων θεραπειών (γλυκοκορτικοειδή, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, λεφλουνομίδη, κυκλοφωσφαμίδη, θαλιδομίδη, 6-μερκαπτοπουρίνη ή χλωραμβουκίλη) σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα πριν την ένταξη ή θεραπεία με canakinumab στους 3 τελευταίους μήνες πριν την ένταξη στην μελέτη

Μελέτη CLUSTER

Πρωτεύουσες και δευτερεύουσες εκβάσεις

- **Σύνθετη πρωτεύουσα έκβαση**
 - Ύφεση της αρχικής κρίσης (index flare) (PGA <2 και CRP ≤10mg/L ή μείωση ≥70% από την τιμή κατά την ένταξη) την ημέρα 15
- **και**
 - Απουσία νέων κρίσεων* στη διάρκεια των 16 πρώτων εβδομάδων θεραπείας
- **Δευτερεύουσες εκβάσεις (στο τέλος της εβδομάδας 16)**
 - PGA <2
 - CRP ≤10 mg/L
 - SAA ≤10 mg/L

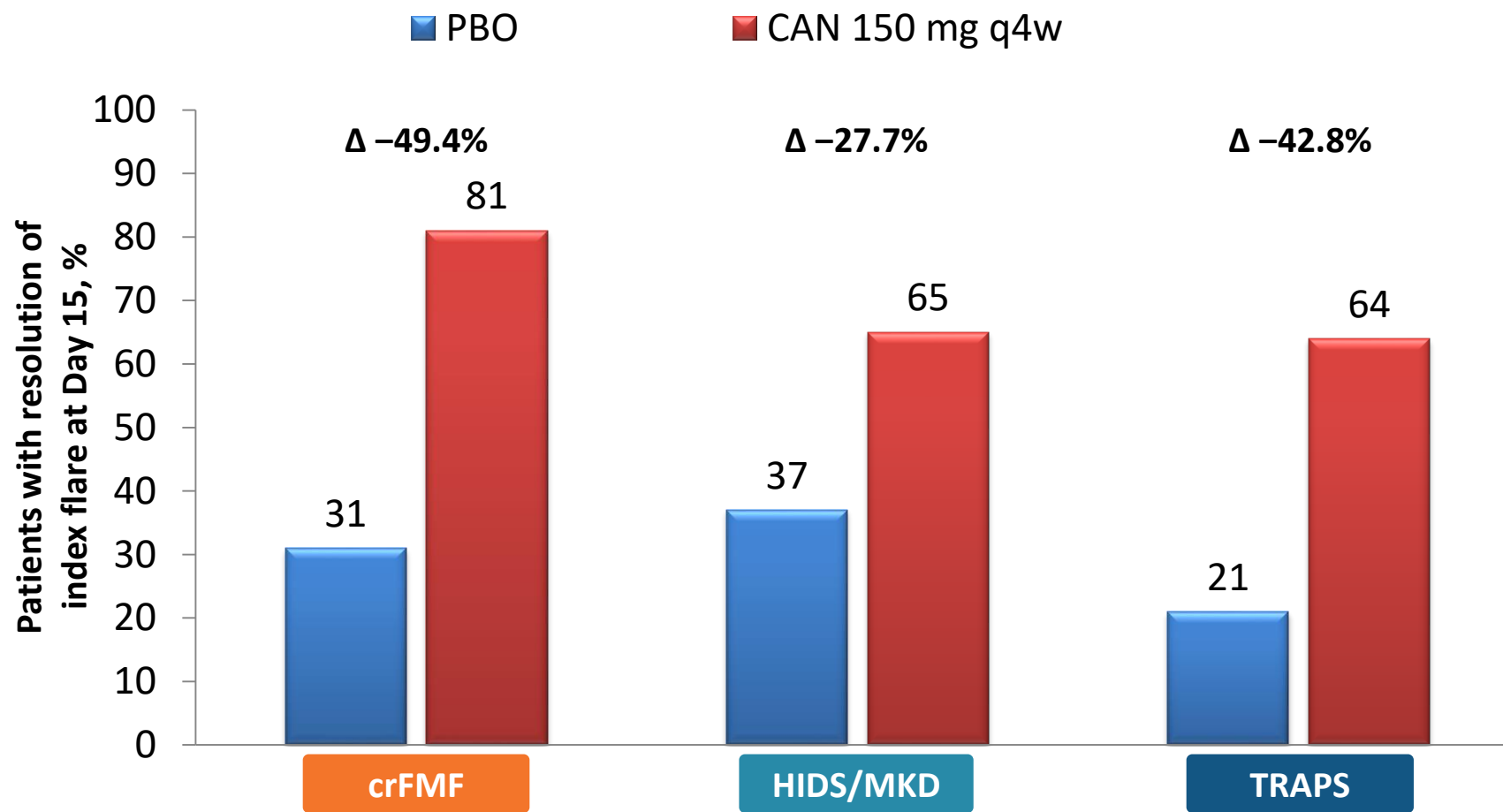
Flare defined as PGA of disease activity ≥2

*The PGA was scored on a five point scale: 0 = "None"; 1 = "Minimal"; 2 = "Mild"; 3 = "Moderate"; 4 = "Severe"

Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξη

	crFMF		HIDS/MKD		TRAPS	
	CAN N=31	PBO N=32	CAN N=37	PBO N=35	CAN N=22	PBO N=24
Διάμεση ηλικία, έτη (min, max)	18 (2, 60)	18 (4, 69)	12 (2, 43)	9 (3, 47)	14 (3, 76)	17 (2, 57)
Θήλυ φύλο, %	45	47	65	54	46	54
Φυλή, %						
Καυκάσια	87	84	92	89	91	75
Ασιατική	0	3	0	3	9	17
Άλλη	13	13	8	9	0	8
Μέσο πλήθος κρίσεων/έτος, n	20	18	12	12	10	9
Προηγούμενη χρήση βιολογικών, n (%)	7 (23)	8 (25)	9 (24)	4 (11)	8 (36)	8 (33)
Διάμεσο PGA	3	3	3	3	3	3
Διάμεση CRP, mg/L	120	80	98	122	135	85
Διάμεσο SAA, mg/L	746	600	2393	2731	1156	773

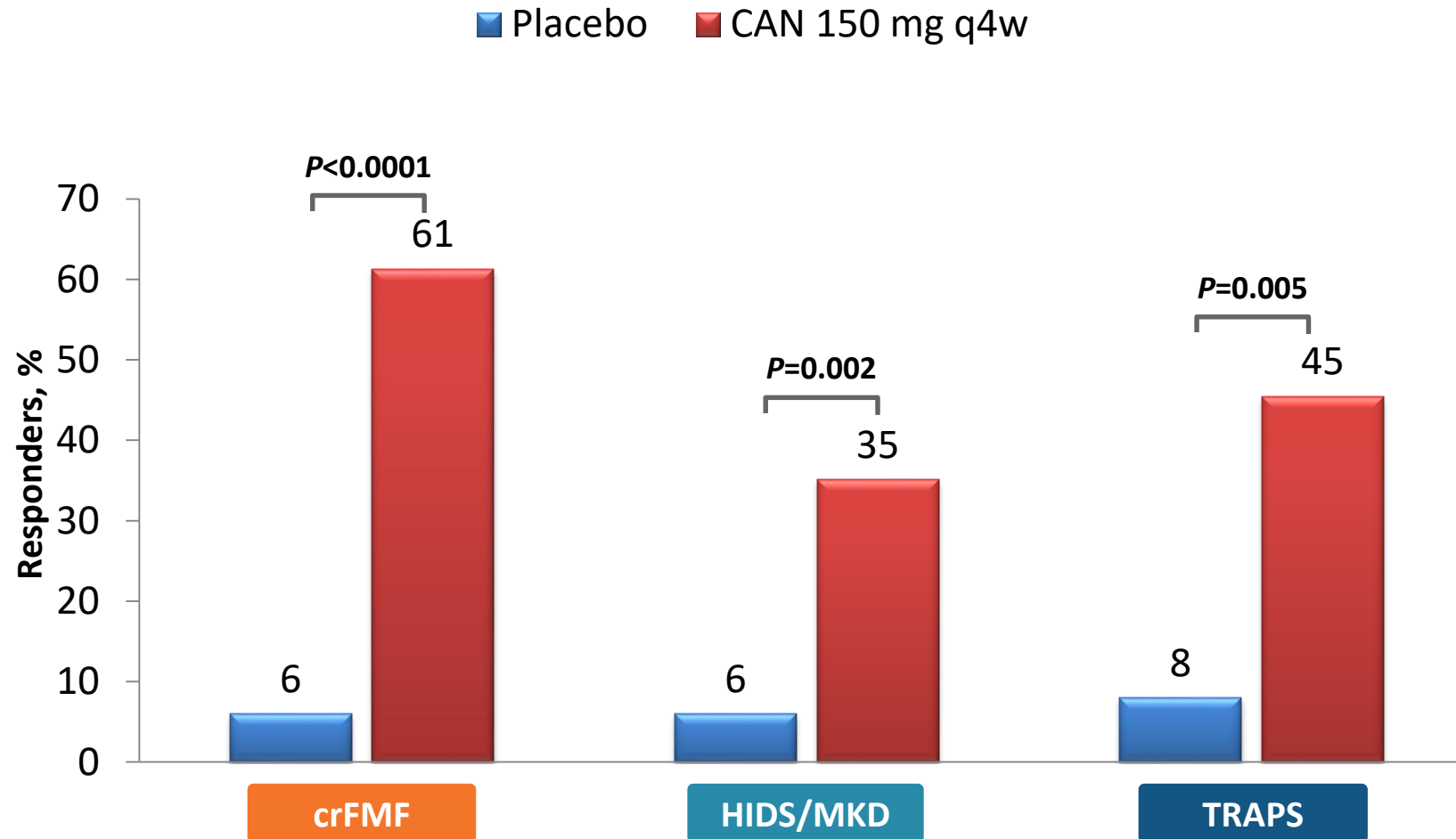
Το canakinumab εμφανίζει ταχεία δράση με υψηλά ποσοστά ύφεσης της κρίσης την 15^η ημέρα



*PGA <2 and CRP ≤10mg/L or reduction ≥70% from baseline

De Benedetti F et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10)

Το canakinumab επάγει θεραπευτική βελτίωση σε σημαντικά ποσοστά ασθενών με FMF, HIDS ή TRAPS την εβδομάδα 16 (Πρωτεύον καταληκτικό σημείο[†])

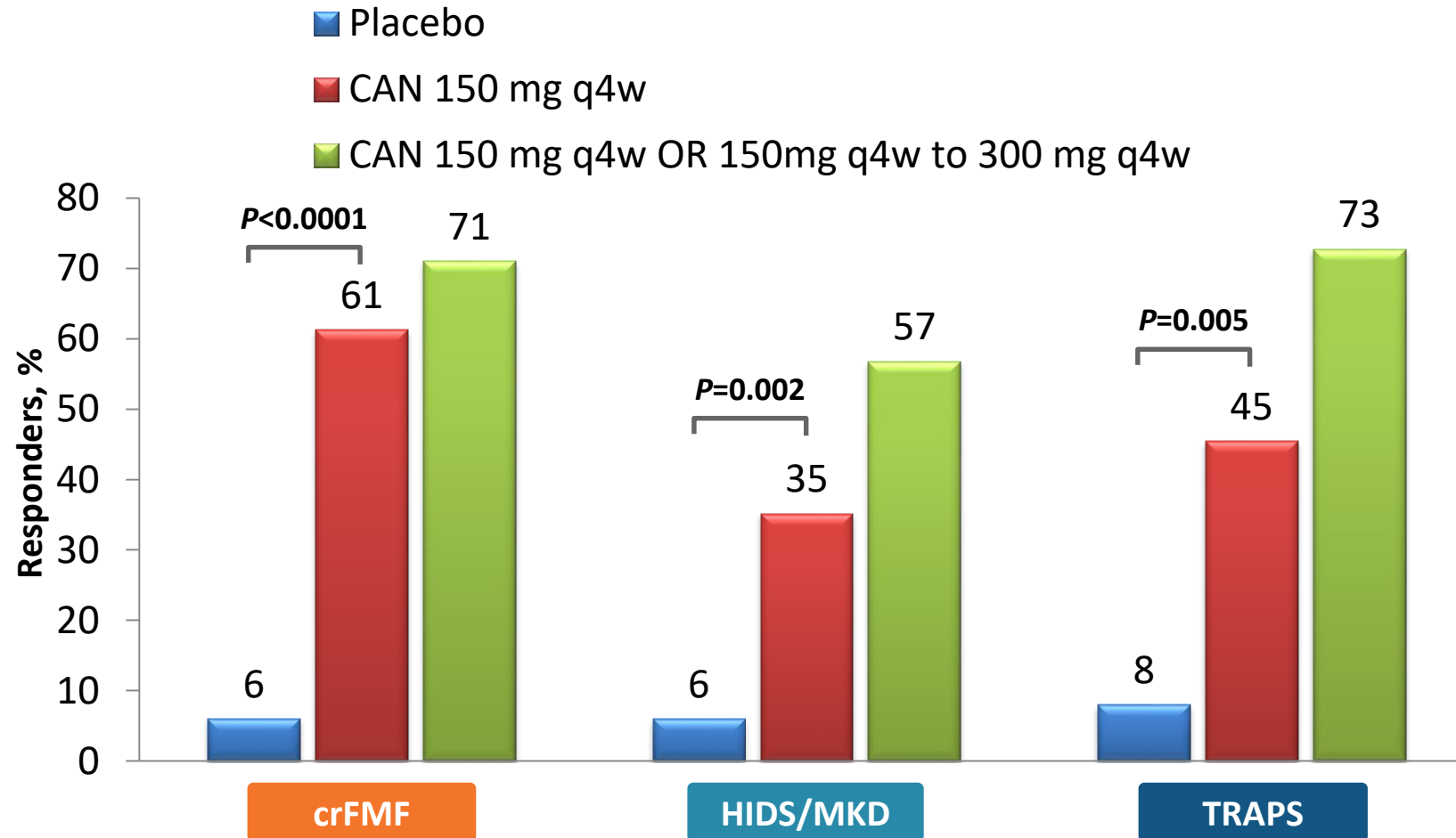


Indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on Fisher exact test.

[†]Resolution of index flare by Day 15 and no new flares over 16 weeks (flare defined as PGA of disease activity ≥ 2). Any patient who had up-titration or switch from PBO to CAN was considered as non-responder

De Benedetti F et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10)

10 – 30% των ασθενών με FMF, HIDS ή TRAPS ωφελούνται από αύξηση της δόσης του canakinumab (εβδ. 16)



*Indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on Fisher exact test

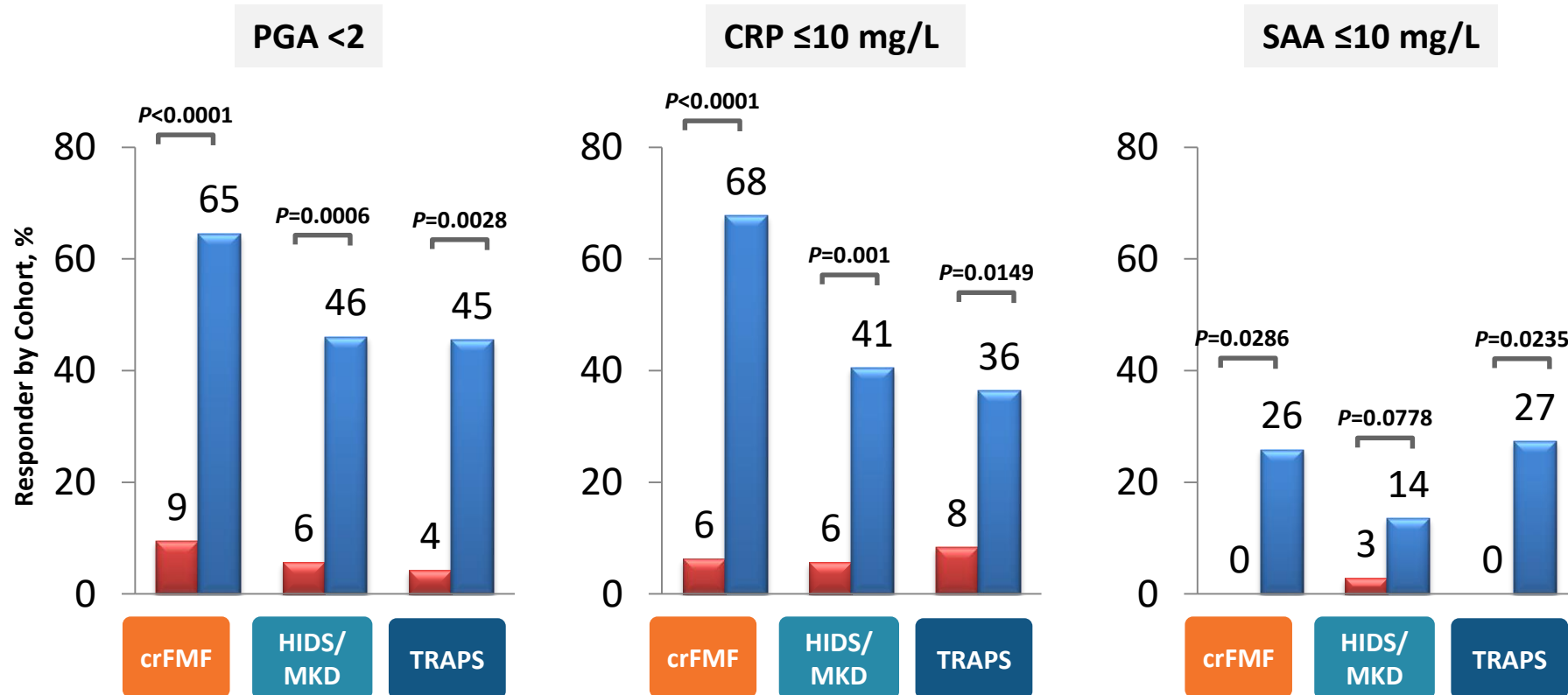
*Includes patients with blinded up-titration from 150 mg to 300 mg q4w before Day 29

De Benedetti F et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10)

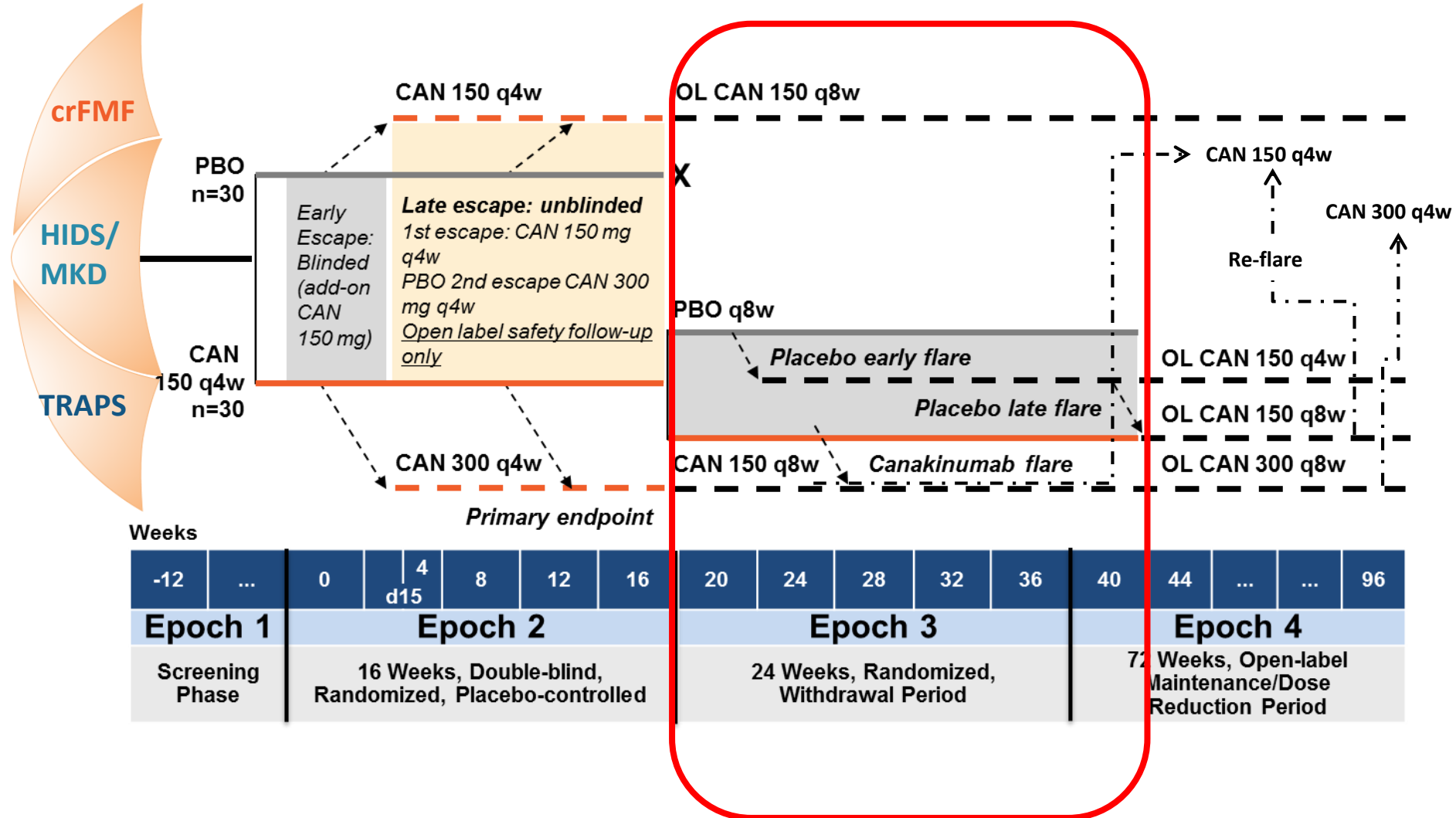
Δευτερεύουσες εκβάσεις: αποτελεσματικότητα του canakinumab ως προς την PGA, CRP και SAA την εβδομάδα 16

■ PBO

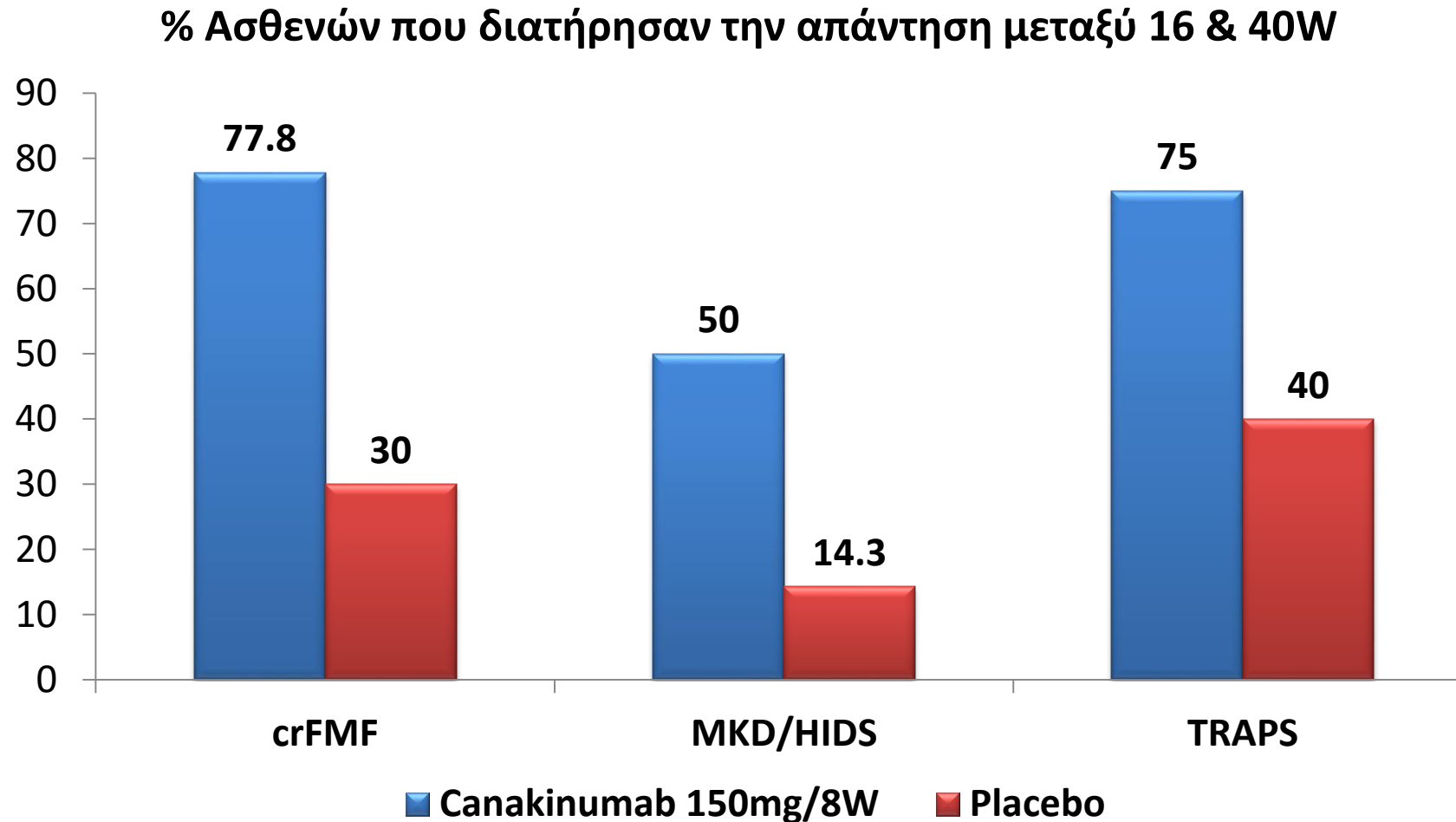
■ CAN 150 mg q4w



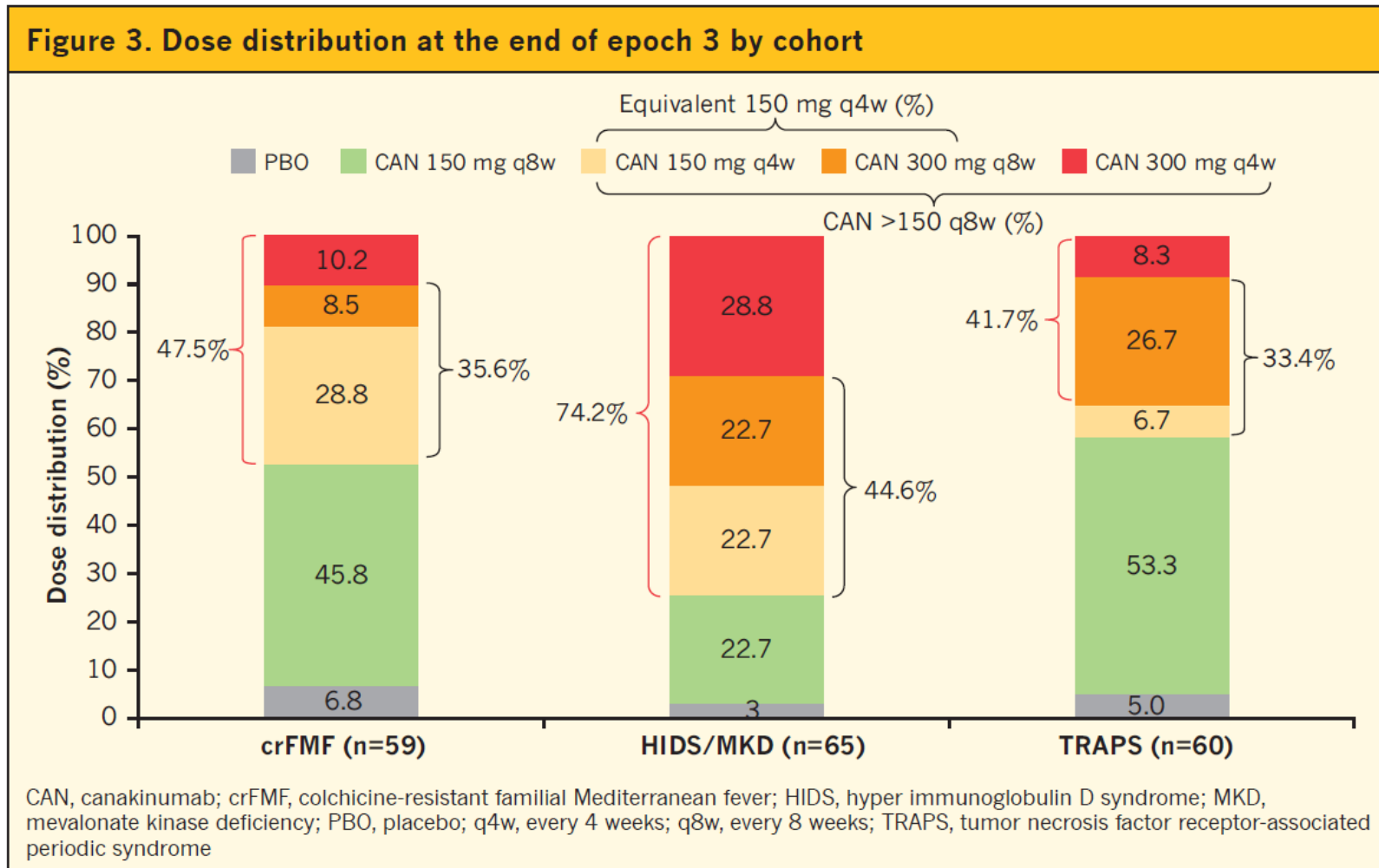
Αξιολόγηση της διατήρησης της αποτελεσματικότητας με μείωση της συχνότητας χορήγησης σε 8 εβδομάδες (περίοδος 3, έως εβδ. 40)



Αραίωση του δοσολογικού σχήματος σε 150mg q8w επιτρέπει καλύτερη διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε σχέση με το placebo



Ωστόσο σημαντικά ποσοστά επί του συνόλου των ασθενών χρειάζονται δόσεις > 150mg q8w για τον αποτελεσματικό έλεγχο της νόσου



Ασφάλεια: σύνοψη των ΑΕ και των ΣΑΕ (εβδ. 40)

Table 4. Summary of AEs and SAEs, epoch 3 (safety set)				
	All PBO (N=91)	crFMF	HIDS/MKD	TRAPS
		Any CAN N=61	Any CAN (N=71)	Any CAN (N=61)
Exposure to canakinumab, pyr	8.3	45.6	51.0	39.2
AEs				
Number of events	147	332	613	265
ER/100 pyr	1766.2	728.2	1201.2	676.2
SAEs				
Number of events	8	17	20	5
ER/100 pyr	96.1	37.3	39.2	12.8
AE, adverse event; CAN, canakinumab; crFMF, colchicine-resistant familial Mediterranean fever; ER, event rate; HIDS, hyper immunoglobulin D syndrome; MKD, mevalonate kinase deficiency; PBO, placebo; pyr, patient-years; SAE, serious adverse event; TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome				

Το canakinumab στη θεραπεία των τριών συνδρόμων περιοδικών πυρετών (FMF, TRAPS και HIDS)

Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF)

Το Ilaris ενδείκνυται για τη θεραπεία του Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού (FMF). Το Ilaris θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με κολχικίνη, εφόσον χρειάζεται.

Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS)

Το Ilaris ενδείκνυται για τη θεραπεία του περιοδικού συνδρόμου σχετιζόμενου με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS).

Σύνδρομο υπερανοσοσφαιριναιμίας D (HIDS)/ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (MKD)

Το Ilaris ενδείκνυται για τη θεραπεία του συνδρόμου υπερανοσοσφαιριναιμίας D (HIDS)/της ανεπάρκειας της μεβαλονικής κινάσης (MKD).

TRAPS, HIDS/MKD και FMF: Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Ilaris σε ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF είναι:

- 150 mg για ασθενείς με σωματικό βάρος > 40 kg
- 2 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος $\geq 7,5$ kg και ≤ 40 kg

Αυτή χορηγείται κάθε τέσσερις εβδομάδες με υποδόρια ένεση.

Το canakinumab φαίνεται να αναστέλλει την ΑΑ αμυλοείδωση με ευεργετική δράση στη νεφρική λειτουργία

Sozeri et al. *Molecular and Cellular Pediatrics* (2016) 3:33
DOI 10.1186/s40348-016-0058-2

Molecular and Cellular
Pediatrics

CASE STUDY

Open Access

The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to Familial Mediterranean fever



Betul Sozeri^{1*}, Nesrin Gulez², Malik Erqin³ and Erkin Serdaroğlu⁴

Clin Rheumatol
DOI 10.1007/s10067-013-2481-2

CASE BASED REVIEW

Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle-Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody canakinumab

Roberto Scarpioni • Donato Rigante • Luca Cantarini • Marco Ricardi •
Vittorio Albertazzi • Luigi Melfa • Antonio Lazzaro

Το canakinumab φαίνεται να αναστέλλει την ΑΑ αμυλοείδωση με ευεργετική δράση στη νεφρική λειτουργία

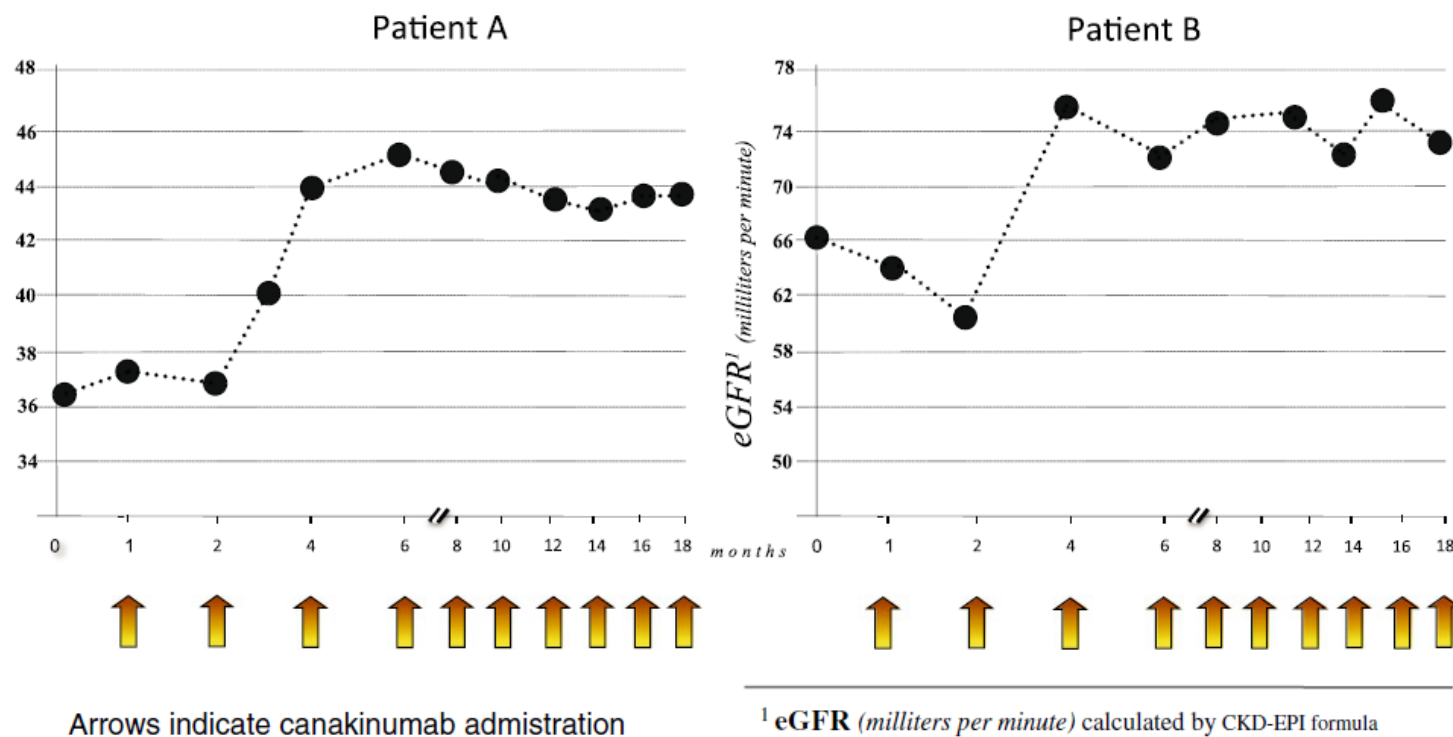


Fig. 5 Effect of canakinumab on the estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI formula (milliliters per minute) in both patients

Συμπερασματικά

- Τόσο στη **νόσο Still των ενηλίκων**, όσο και στα κληρονομικά περιοδικά πυρετικά σύνδρομα, ιδίως στον **FMF**, το canakinumab φαίνεται ότι είναι μια **αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή** μετά την αποτυχία των κλασικών θεραπειών (όπου υπάρχουν)
- **Ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας**
- **Επίσημη έγκριση**





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

