



# Η αναστολή της IL-1 στη θεραπεία ρευματικών παθήσεων

ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ

Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Σύγκρουση Συμφερόντων

Παρούσα παρουσίαση: Sobi

Research support, research grants, clinical trials

**AbbVie, Boehringer Ingelheim, Lilly, Amgen, ELPEN, DEMO**

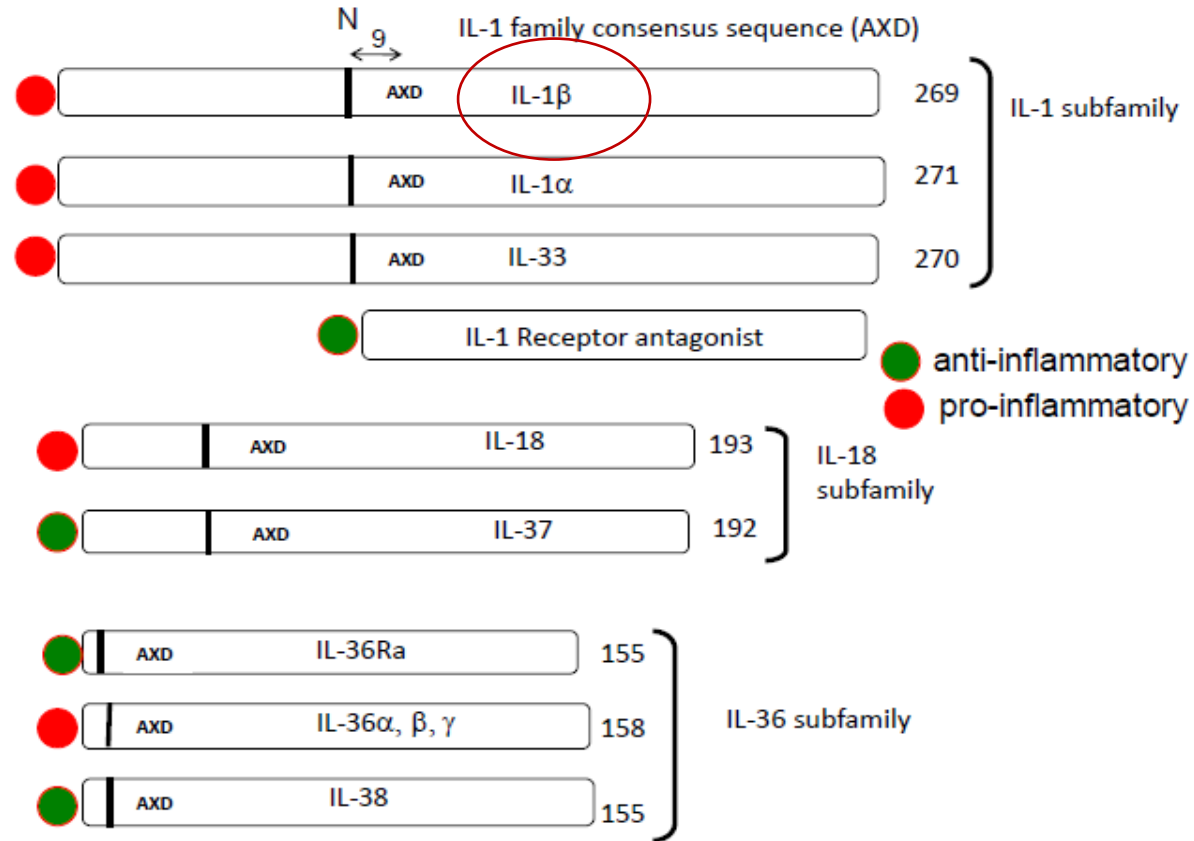
2

Consultancy fees, speaker fees, honoraria, advisory boards

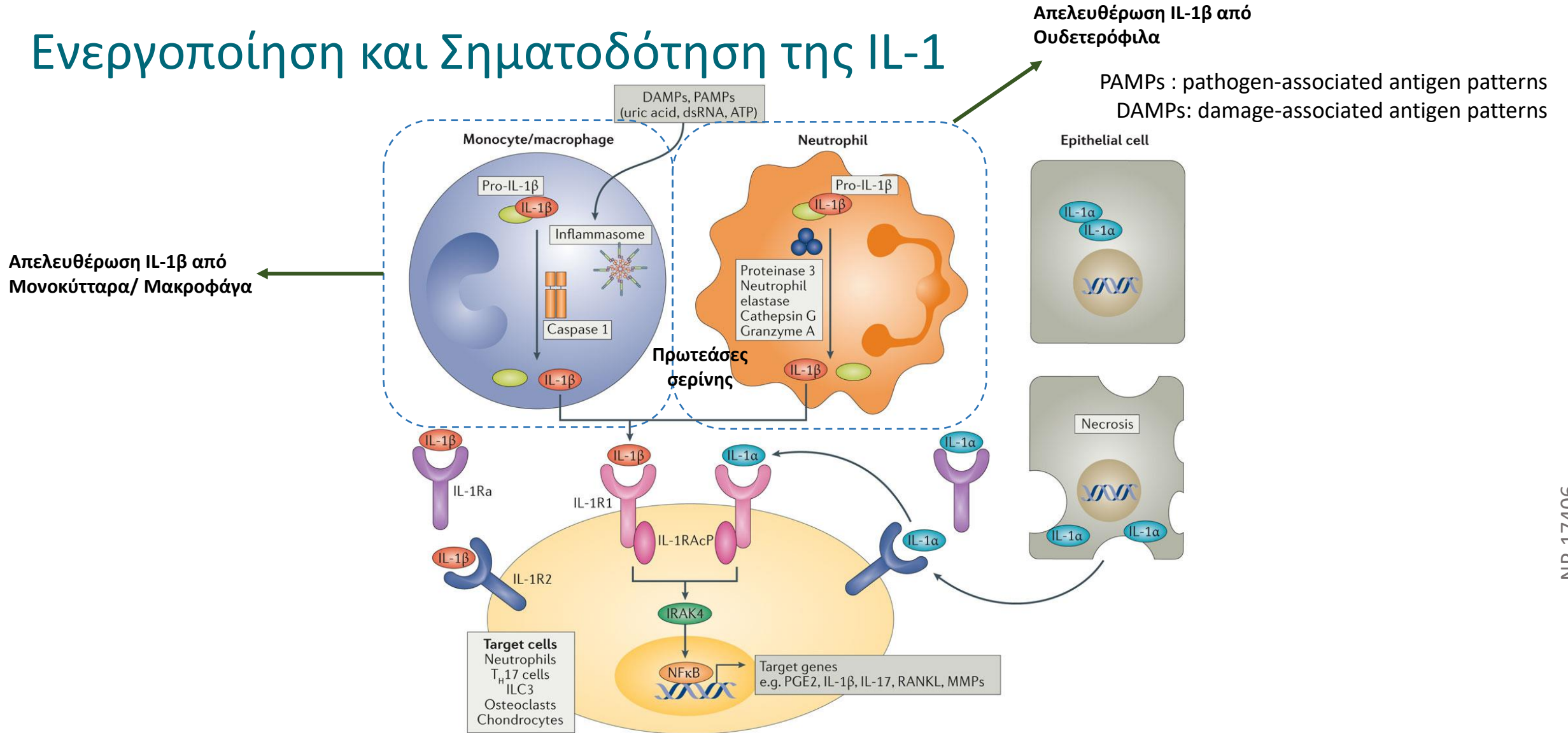
**AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, ELPEN Greece, Aenorasis Greece, Genesis Pharma, Janssen, Gilead, Lilly, Novartis, Pfizer, Mylan, MSD, UCB**

# ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ IL-1

11 μέλη

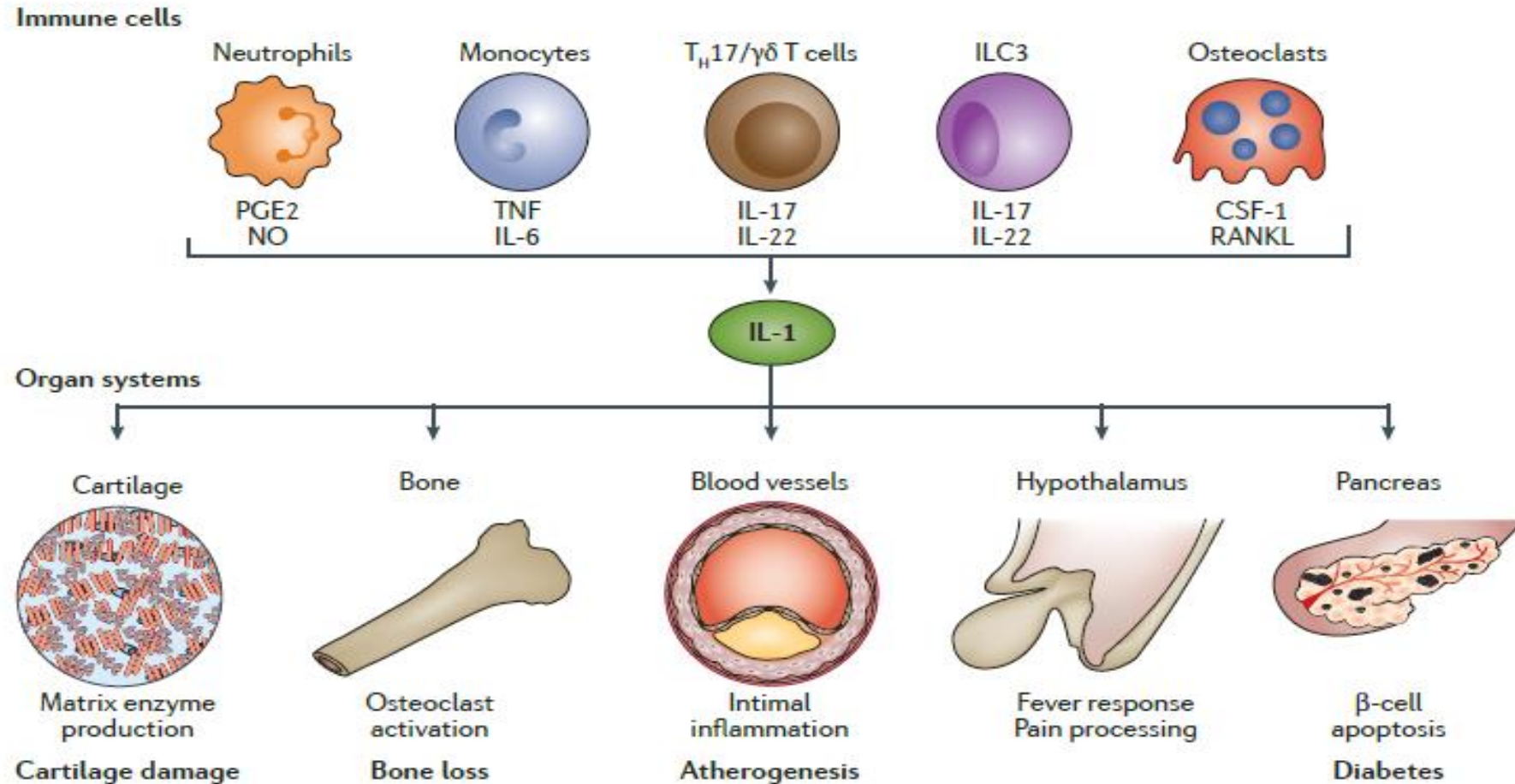


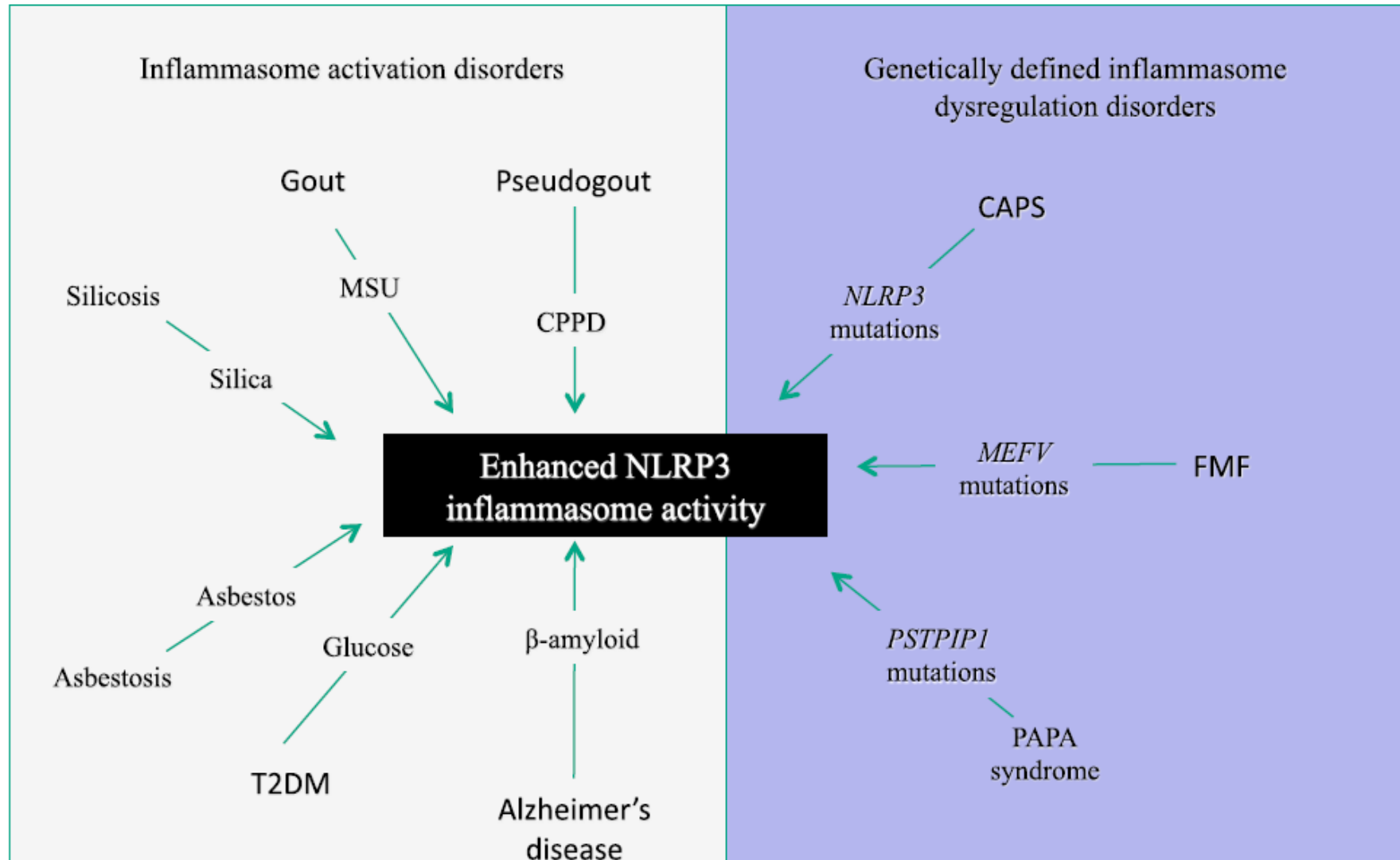
# Ενεργοποίηση και Σηματοδότηση της IL-1



Nature Reviews | Rheumatology

# ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ IL-1





# Αυτοφλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα

Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα	Αυτοάνοσα νοσήματα
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Συστηματική φλεγμονή οφείλεται σε διέγερση του συστήματος της φυσικής (έμφυτης) ανοσίας<sup>1,2</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Συστηματική φλεγμονή που οφείλεται σε διέγερση της επίκτητης (ειδικής) ανοσίας<sup>1</sup></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Κύρια παθογενετικά κύτταρα: μονοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα<sup>3</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Κύρια παθογενετικά κύτταρα: B- και T-λεμφοκύτταρα<sup>2,3</sup></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Δεν υπάρχει συσχέτιση με HLA<sup>4</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Συσχέτιση με μόρια (HLA) class II (autoimmune) or I (partially autoimmune)<sup>6</sup></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Απουσία αυτοαντισώματων<sup>3</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Παρουσία χαρακτηριστικών αυτοαντισωμάτων<sup>3</sup></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Βασικές κυτταροκίνες η IL-1 και IL-6<sup>5</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή κυρίως IFN-γ και IL-17<sup>1</sup></li></ul>

1. Lin YT, et al. *Autoimmun Rev.* 2011;10:482-9; 2. Shaw PJ, et al. *Trends Mol Med.* 2011;17:57-64; 3. Takei S. *Inflamm Regen.* 2011;31:52-62; 4. Dinarello C. *J Intern Med.* 2010;269:16-28; 5. Church LD, et al. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:34-42; 6. Cho J, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1612-23.

# CASE 1

- Ασθενής ♀ 40 ετών με εμπύρετο μέχρι 38,5-40<sup>0</sup> C από 8ημέρου υπό Augmentin
- Συνοδά συμπτώματα: αρθραλγίες μικρών αρθρώσεων των χεριών και κατά γόνυ αρθρώσεων, φαρυγγοδυνία, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού
- Χωρίς εστία λοίμωξης από την κλινική εξέταση
- Ατομικό ιστορικό (Υποθυροειδισμός )





	Εισαγωγή
WBC	16.400 (85% ΠΟΛΥ)
HB (gr/dl)	11.2
PLT/μl	205.000
URE (mg/dl)	16
CRE (mg/dl)	0.79
SGOT (U/L)	164
SGPT (U/L)	132
CHOL (U/L)	0.2
ALP (U/L)	56
ΛΕΥΚ (mg/dl)	6,7 (3,2)
CPK (U/L)	67
LDH (U/L)	916
φερριτίνη	15500↑
TKE (mm/h)	93
CRP (mg/dl)	265 (<5)
Γ. ΟΥΡΩΝ	κφ

καλλιέργειες αίματος (-),  
 φαρυγγικού επιχρίσματος (-)  
 RF (-)  
 ANA (-)  
 ENA (-)  
 ANCA (-)  
 ASMA (-), AMA (-), LKM (-)  
 C3, C4: κφ  
 IgA, IgG, IgM: φυσιολογικά  
 Ηλεκτροφόρηση: κφ  
 Ανοσοκαθήλωση: κφ

Λοιμωξιολογικός έλεγχος:

SARS COV-2 (-)  
 HBV (-), HCV (-), CMV (-), EBV (-), HSV (-)  
 ASTO: 230 (0-400), Vidal – Wright (-)  
 RPR (-), Brucella (-), Coxiella (-), Rickettsia (-)  
 Mantoux (-), Quantiferron (-)  
 Τοξόπλασμα (-), Yersina (-), Leishmania (-)  
 HBV (-), CMV (-), HIV (-)  
 Bourtonella (-)

CT τραχήλου, ΑΚΚ: Διογκωμένοι τραχηλικοί  
 λεμφαδένες στην περιοχή του τραχήλου  
 Θώρακας: μεσαίου μεγέθους λεμφαδένες  
 (αντιδραστικοί?)  
 Κοιλία/οπισθοπεριτόναιο: εκσεσημασμένη  
 σπληνομεγαλία (διάμετρος > 12cm)

Μυελόγραμμα: χωρίς εικόνα νεοπλάσματος

Οστεομυελική βιοψία: χωρίς εικόνα λεμφώματος

Ανοσοφαινότυπος: μη διαγνωστική εξέταση

ΒΙΟΨΙΑ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ: έντονη ιστιοκυτταρική /  
 φαγοκυτταρική διήθηση με άτυπα λεμφοειδή  
 κύτταρα (ύποπτα για λέμφωμα??)



Ασθενής ♀ 40 ετών με εμπύρετο  
-Υψηλούς δείκτες φλεγμονής  
-Υπερφερριτιναιμία  
-Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια  
(μη ειδική βιοψία)  
-Αρνητικός ανοσολογικός έλεγχος



- Ασθενής ♀ 40 ετών με εμπύρετο
- Υψηλούς δείκτες φλεγμονής
  - Υπερφερριτιναιμία
  - Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια (μη ειδική βιοψία)
  - Αρνητικός έλεγχος για λοίμωξη
  - Αρνητικός ανοσολογικός έλεγχος

### Hyperferritinemic syndromes

N. Still

Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS)

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (HLH)

Σηπτικές καταστάσεις

COVID-19

Catastrophic APS?

# HLH-2004 diagnostic guidelines

1. Fever
2. Splenomegaly
3. Cytopenia (at least 2 of the 3):
  - HB < 90 g/l
  - PLT < 100 x 10<sup>9</sup> /l
  - Neutrophils < 1,0 x 10<sup>9</sup> /l
4. Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
  - TG ≥ 265 mg/dl
  - Fibrinogen ≤ 1.5 g/l
5. Hemophagocytosis in BM, spleen or LN (no evidence of malignancy)
6. Low or absent NK cell activity
7. Ferritin ≥ 500 ng/ml
8. Soluble CD25 ≥ 2,400 U/ml

**Diagnostic rule:** HLH is diagnosed when at least 5 criteria are met

Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al.  
HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.  
Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-31

## SPECIAL ARTICLE

### 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/  
Paediatric Rheumatology International Trials Organisation  
Collaborative Initiative

A **febrile** patient with known or suspected systemic JIA  
is classified as having MAS if the patient has:

**Ferritin > 684 ng/L**

**AND**

at least 2 of the following 4 laboratory abnormalities:

**Platelets ≤ 181 x 10<sup>9</sup> /mL**

**AST > 48 U/L**

**Triglycerides > 156 mg/dL**

**Fibrinogen ≤ 360 mg/mL**

# Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease

Eugen Feist<sup>1</sup>\*, Stéphane Mitrovic<sup>2,3</sup>\* and Bruno Fautrel<sup>2,4</sup>

Cardinal symptoms
Skin rash
Fever >39°C
Leukocytes >10,000/mm <sup>3</sup> Neutrophils >80%
Arthritis and/or arthralgia

Other manifestations
Odynophagia
Myalgia Myositis
Lymphadenopathy Splenomegaly
Pericarditis Myocarditis Pleuritis Lung disease
Hepatitis
↑ ESR and CRP levels
↑ Ferritin ↓ Glycosylated ferritin
Coagulation disorders

Life-threatening complications
Tamponade, myocarditis and acute respiratory syndrome
Pulmonary arterial hypertension
Fulminant hepatitis
Macrophage activation syndrome
Disseminated intravascular coagulopathy Thrombotic microangiopathy

Criteria	Yamaguchi et al. <sup>71</sup>	Fautrel et al. <sup>40</sup>
Major criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fever ≥39 °C lasting 1 week or more</li> <li>• Arthralgia lasting 2 weeks or more</li> <li>• Typical skin rash: maculopapular, nonpruritic, salmon-pink rash with concomitant fever spikes</li> <li>• Leukocytosis ≥10,000/mm<sup>3</sup> with neutrophil polymorphonuclear proportion ≥80%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spiking fever ≥39 °C</li> <li>• Arthralgia</li> <li>• Transient erythema</li> <li>• Pharyngitis</li> <li>• Neutrophil polymorphonuclear proportion ≥80%</li> <li>• GF proportion ≤20%</li> </ul>
Minor criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharyngitis or sore throat</li> <li>• Lymphadenopathy and/or splenomegaly</li> <li>• Liver enzyme abnormalities (aminotransferases)</li> <li>• Negative for RF or antinuclear antibodies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typical rash</li> <li>• Leukocytosis ≥10,000/mm<sup>3</sup></li> </ul>
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence of infection, especially sepsis and Epstein–Barr viral infection</li> <li>• Absence of malignant diseases, especially lymphomas</li> <li>• Absence of inflammatory disease, especially polyarteritis nodosa</li> </ul>	None
Criteria requirement	At least five criteria, including two major criteria and no exclusion criteria	Four major criteria or three major criteria and two minor criteria
Classification criteria performance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity 96.3%, specificity 98.2%, PPV 94.6% and NPV 99.3%</li> <li>• Modified Yamaguchi criteria, i.e., Yamaguchi criteria and ferritin &gt;ULN: sensitivity 100%, specificity 97.1%, PPV 87.1% and NPV 100%</li> <li>• Alternative modified Yamaguchi criteria, i.e., Yamaguchi criteria and GF ≤20%: sensitivity 98.2%, specificity 98.6%, PPV 93.0% and NPV 99.6%<sup>41</sup></li> </ul>	Sensitivity 87.0%, Specificity 97.8%, PPV 88.7% and NPV 97.5% <sup>41</sup>

AoSD, adult-onset Still's disease; GF, glycosylated ferritin; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; RF, rheumatoid factor; ULN, upper limit of normal.

	Εισαγωγή	D 6
WBC	16.400 (85% ΠΟΛΥ)	18.000
HB (gr/dl)	11.2	12.0
PLT/μl	205000	240000
URE (mg/dl)	16	21
CRE (mg/dl)	0.79	0,84
SGOT (U/L)	132	54
SGPT (U/L)	164	65
TRG (mg/dl)	120	136
ALP (U/L)	56	67
ΛΕΥΚ (mg/dl)	6,7 (3,2)	6,7(3,8)
CPK (U/L)	67	54
LDH (U/L)	916	230
φερριτίνη	15500↑	4500
ΤΚΕ (mm/h)	93	65
CRP (mg/dl)	265 (<5)	13(<5)
Γ. ΟΥΡΩΝ	κφ	

Χορήγηση IV Methypred 1gr x 3  
Prednizolone 1mg/kg/day  
MTX 20mg/week  
Ασβεστιο + VIT D

Prednizolone 40mg/day

Υποτροπή εμπυρέτου

Έναρξη Kineret 100mg/ημερησίως  
(μετά από έλεγχο/αποκλεισμό λοίμωξης)

	Εισαγωγή	D 6	8/22
WBC	16.400 (85% ΠΟΛΥ)	18.000	9,4
HB (gr/dl)	11.2	12.0	11,5
PLT/μl	205000	240000	267000
URE (mg/dl)	16	21	26
CRE (mg/dl)	0.79	0,84	0,76
SGOT (U/L)	132	54	21
SGPT (U/L)	164	65	24
TRG (mg/dl)	120	136	112
ALP (U/L)	56	67	45
ΛΕΥΚ (mg/dl)	6,7 (3,2)	6,7(3,8)	6.8(3,8)
CPK (U/L)	67	54	65
LDH (U/L)	916	230	126
φερριτίνη	15500↑	4500	6.7
TKE (mm/h)	93	65	12
CRP (mg/dl)	265 (<5)	13(<5)	3(<5)
Γ. ΟΥΡΩΝ	κφ		κφ

Χορήγηση IV Methypred 1gr x 3  
Prednizolone 1mg/kg/day  
MTX 20mg/week  
Ασβεστιο + VIT D

↓ prednizolone 40mg/day



Υποτροπή εμπυρέτου

Έναρξη Kineret 100mg/ημερησίως

### Τελευταίο F/UP (8/2022)

Kineret 100mg/day (διακοπή κορτικοειδών με 3 μήνες)  
Χωρίς υποτροπή της τραχηλικής λέμφαδενοπάθειας  
CT θώρακα: υποχώρηση λεμφαδένων  
Έλεγχος για αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (-)

**Table 1. Clinical Classification of Selected Autoinflammatory Diseases**

Disease	Gene (Protein)	Proposed Mechanism <sup>a</sup>
<b>Hereditary Recurrent Fevers</b>		
Familial Mediterranean fever (FMF)	<i>MEFV</i> (pyrin)	Increased inflammasome activation
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i> (TNFR1)	Protein misfolding
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	<i>MVK</i> (mevalonate kinase)	Increased inflammasome activation
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Muckle-Wells syndrome (MWS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
<b>Idiopathic Febrile Syndromes</b>		
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)	Complex	Unknown

**Idiopathic Febrile Syndromes**

Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)	Complex	Unknown
Adult-onset Still's disease	Complex	Unknown
Schnitzler syndrome	Sporadic?	Increased inflammasome activation

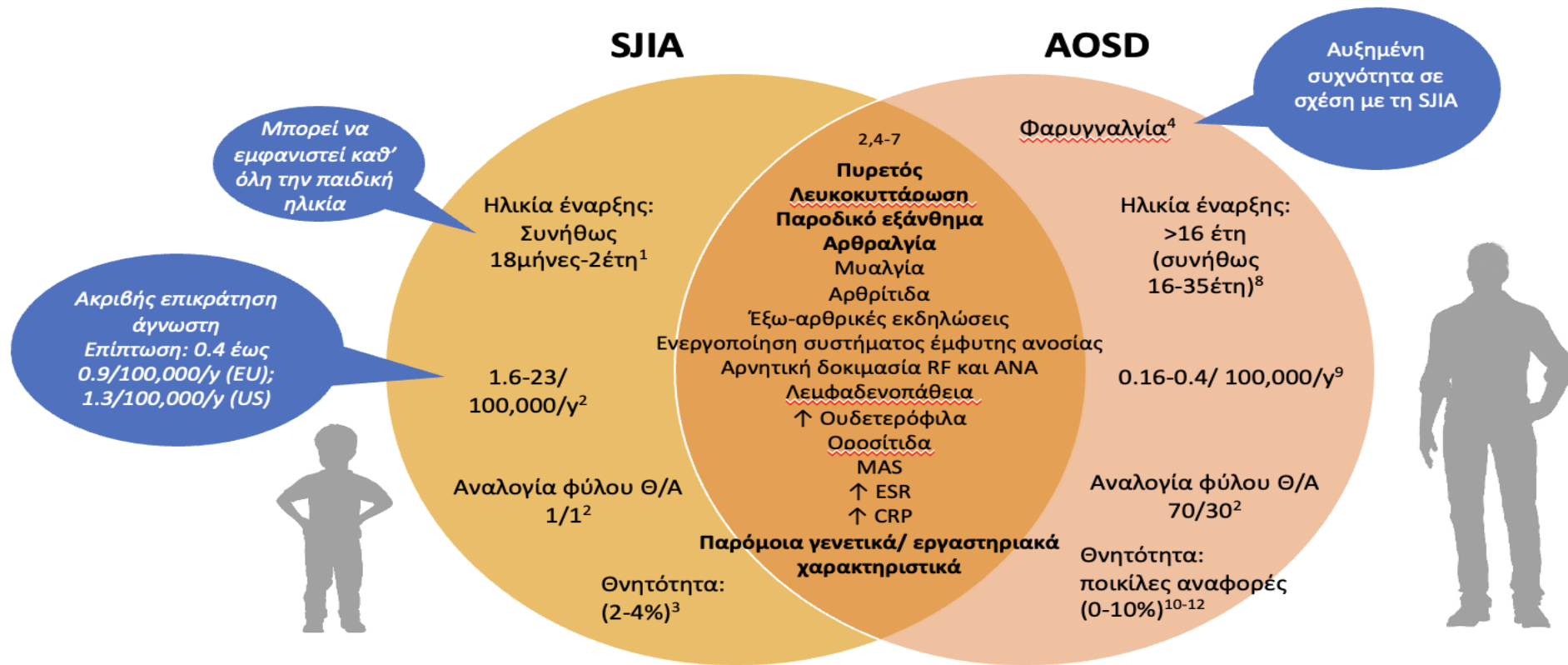
<b>Autoinflammatory Disorders of Skin and Bone</b>		
Crohn's disease	Complex ( <i>NOD2, ATG16L1, IRGM</i> )	NF- $\kappa$ B activation disorder
Deficiency in IL-1 receptor antagonist (DIRA)	<i>IL1RN</i> (IL-1Ra)	Absence of negative regulator of IL-1 $\alpha$ and IL-1 $\beta$
Majeed syndrome	<i>LPIN2</i> (Lipin-2)	Unknown
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)	Complex	Unknown
Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO)	Complex	Unknown
<b>Metabolic Disorders</b>		
Gout (monosodium urate deposition)	Complex ( <i>SLC2A9/GLUT9, ABCG2</i> )	Crystal-induced inflammasome activation
Pseudogout (calcium pyrophosphate dihydrate)	Complex	Crystal-induced inflammasome activation

**Πολυγονιδιακές Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές  
Polygenic inflammatory diseases**

<b>Macrophage Activation Syndromes</b>		
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	<i>UNC13D</i> (Munc13-4), <i>PRF1</i> (perforin 1), <i>STX11</i> (syntaxin 11)	Impaired efficacy of cytotoxic T lymphocytes with compensatory macrophage activation
Secondary HLH	Complex	Unknown
<b>Storage Diseases</b>		
Gaucher's disease	<i>GBA</i> (acid $\beta$ -glucosidase)	Unknown
Atherosclerosis?	Complex	Unknown
<b>Fibrosing Diseases</b>		
Asbestosis/silicosis	Complex	Particle-induced inflammasome activation



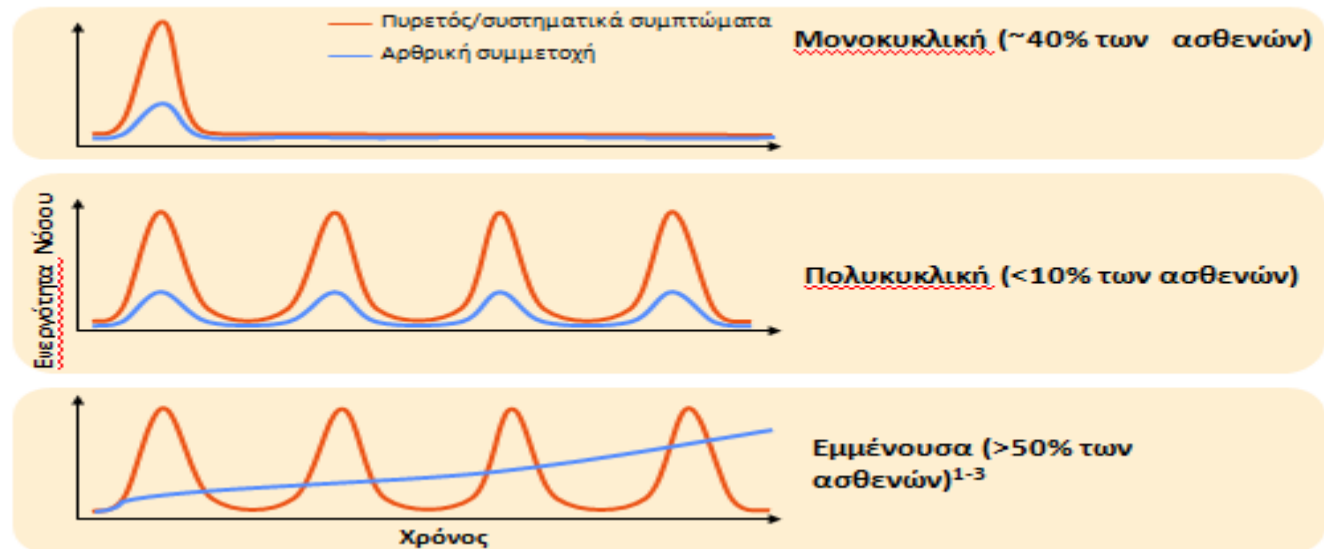
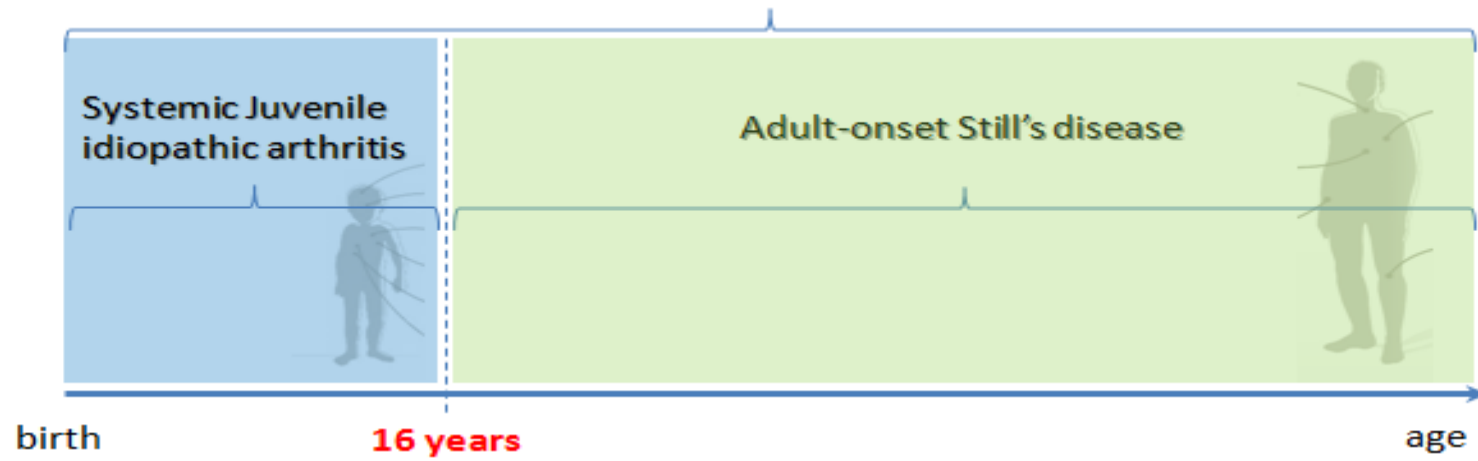
# SJIA και AOSD: δύο όψεις του ίδιου νομίσματος;



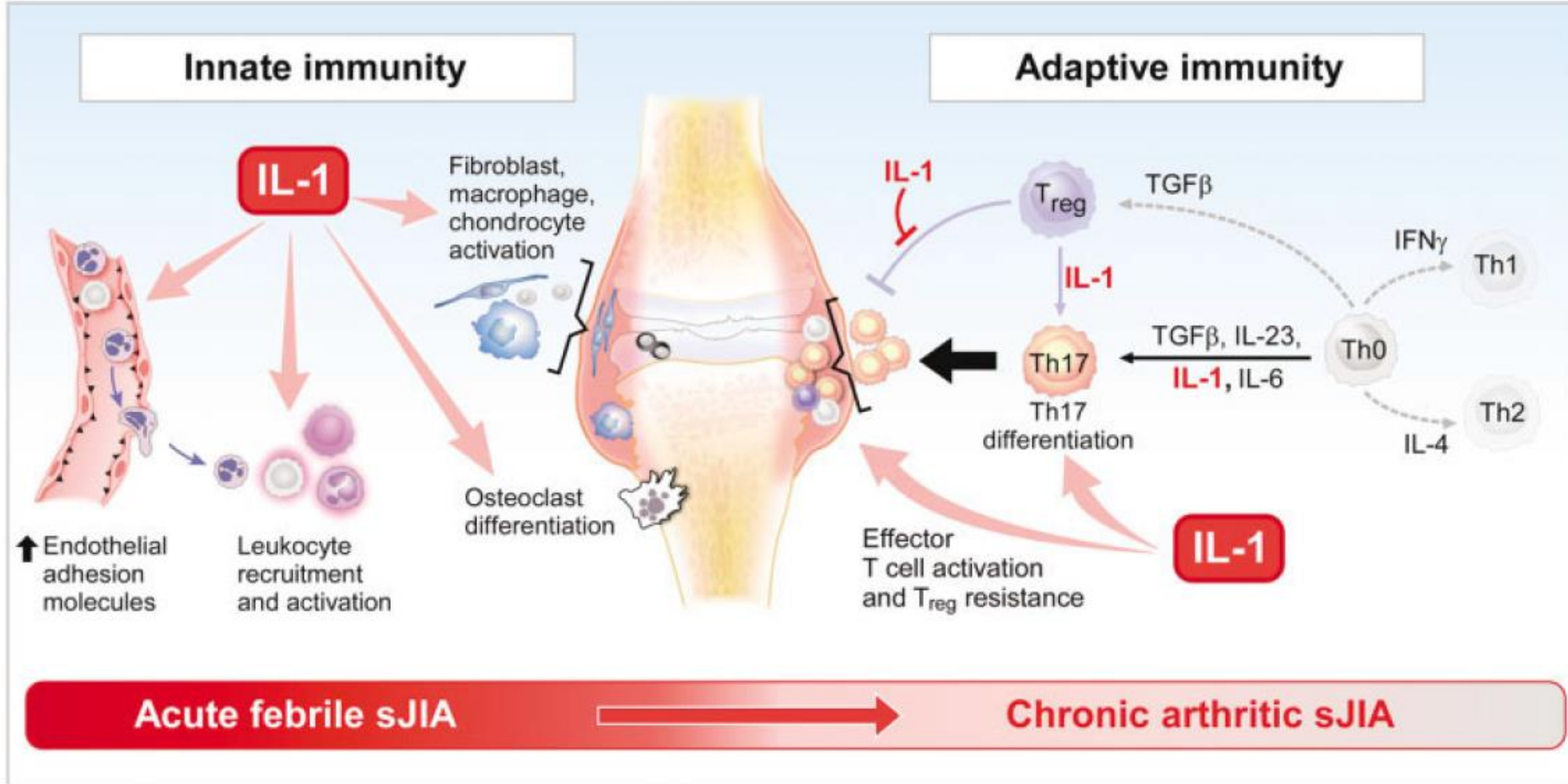
\*As classified by ILAR; Bold symptoms denote major diagnostic criteria for AOSD according to Yamaguchi criteria<sup>13</sup>  
ANA, antinuclear antibody; AOSD, adult-onset Still's disease; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; f, female; ILAR, International League of Associations for Rheumatology; male; MAS, macrophage activation syndrome; mo, months; RF, rheumatoid factor; SJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis; y, years of age

1. Woo. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;
2. Jamilloux et al. Immunol Res. 2015;
3. Roche 2011; 4. De Benedetti et al. Textbook Ped Rheumatol 6th ed. 2011;
5. Frosch et al. Rheumatology. 2008; 6. Rävelli et al. Lancet. 2007;
7. Yamaguchi et al. J Rheumatol. 1992; 8. Kontziás et al. Drugs. 2008;
9. Colafrancesco et al. Expert Rev Clin Immunol. 2015; 10. Uppal et al. Clin Rheumatol. 2007; 11. Zeng et al. J Rheumatol. 2009; 12. Kim et al. Rheumatol Int. 2012

# SJIA and AOSD

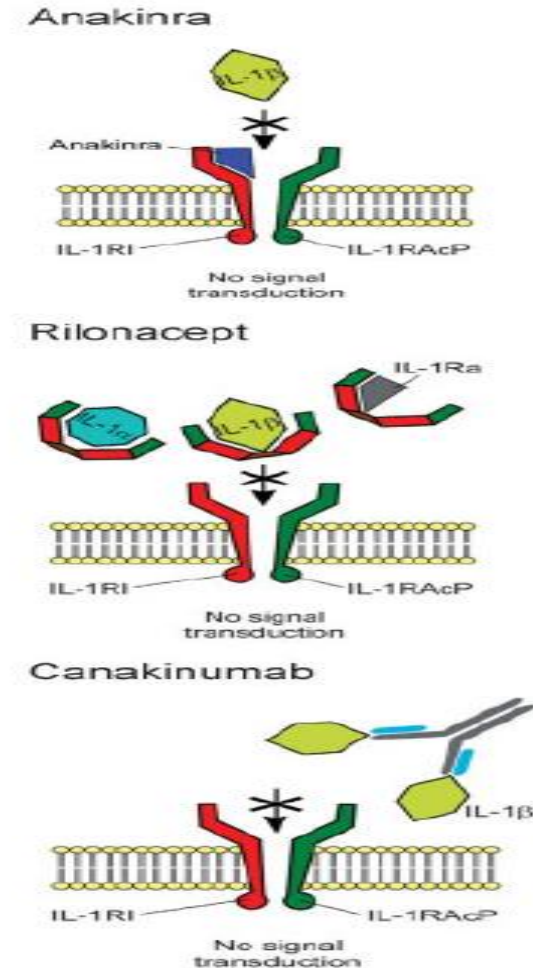
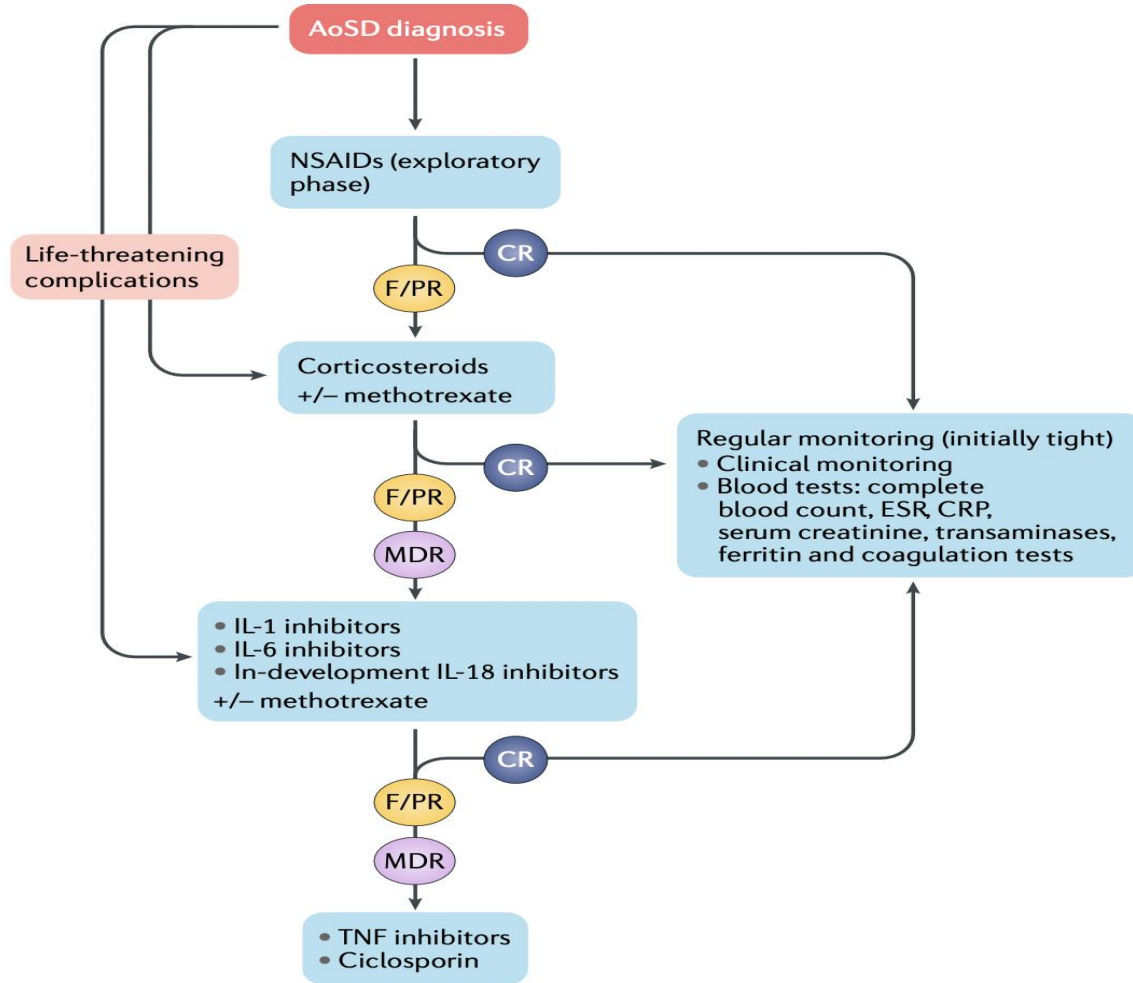


# Ο ρόλος της IL-1 στη AOSD: από την οξεία φάση στη χρονιότητα



# Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease

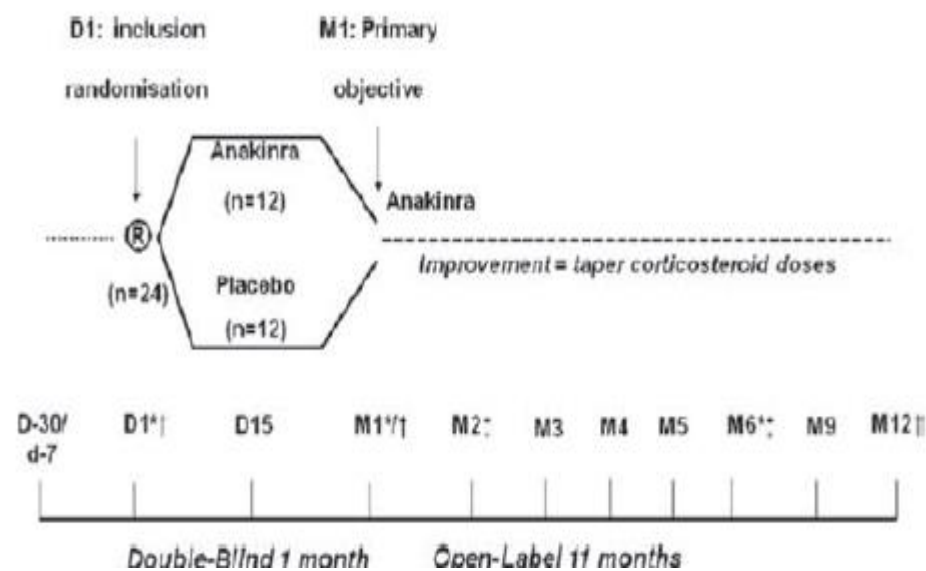
Eugen Feist<sup>1</sup>\*, Stéphane Mitrovic<sup>2,3</sup>\* and Bruno Fautrel<sup>2,4</sup>



## A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial)

Pierre Quartier,<sup>1</sup> Florence Allantaz,<sup>2</sup> Rolando Cimaz,<sup>3</sup> Pascal Pillet,<sup>4</sup> Claude Messiaen,<sup>1</sup> Christophe Bardin,<sup>5</sup> Xavier Bossuyt,<sup>6</sup> Anne Boutten,<sup>7</sup> Jacques Bienvenu,<sup>8</sup> Agnes Duquesne,<sup>3</sup> Olivier Richer,<sup>4</sup> Damien Chaussabel,<sup>2</sup> Agnes Mogenet,<sup>1</sup> Jacques Banchereau,<sup>2,9,10</sup> Jean-Marc Treluyer,<sup>1</sup> Paul Landais,<sup>1</sup> Virginia Pascual<sup>2</sup>

*Ann Rheum Dis* 2011;**70**:747–754. doi:10.1136/ard.2010.134254



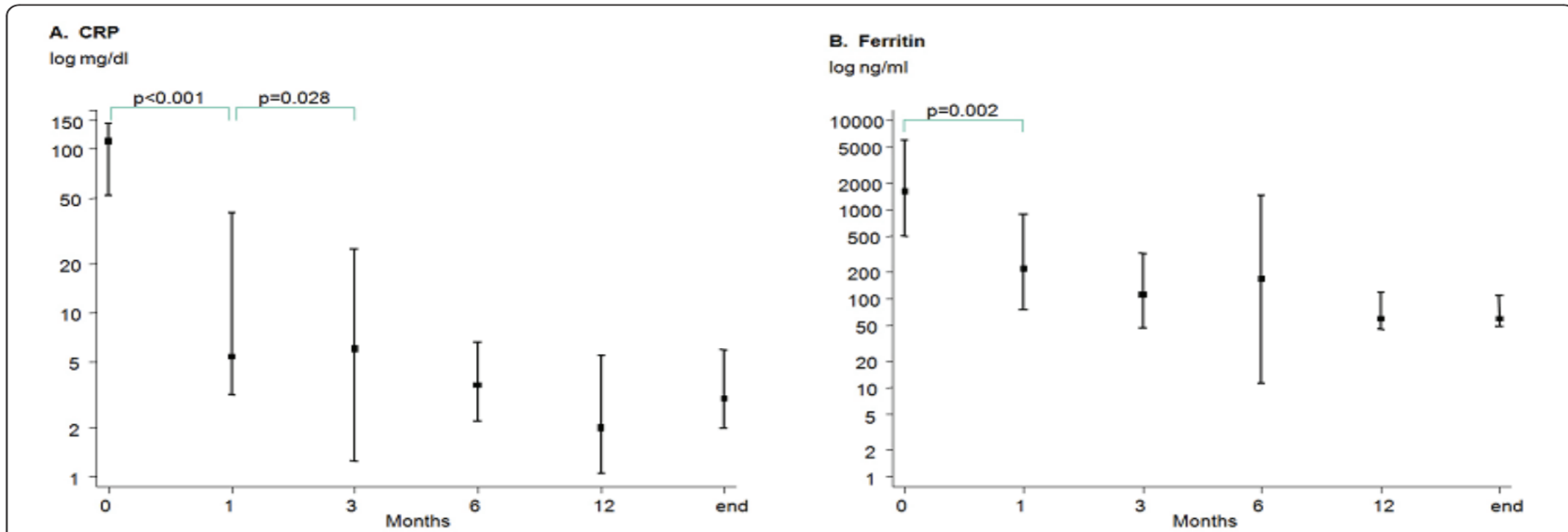
This double-blind, placebo-controlled study demonstrated the efficacy of anakinra in treating corticosteroid-dependent patients with SJIA, as a significantly higher proportion of responders was observed after 1 month of treatment compared with placebo. However, a loss of response was observed in most patients over time.

# Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study

Katerina Laskari\*, Athanasios G Tzioufas and Haralampos M Moutsopoulos

2011, 13:R91

24 pts with active Still's disease (4 had juvenile onset and 21 adolescent- or adult-onset disease) with refractory disease to GC (n=17), DMARDS (n=3), TNFi (n=4)



84% of patients the clinical activity resolved completely / 3 relapses

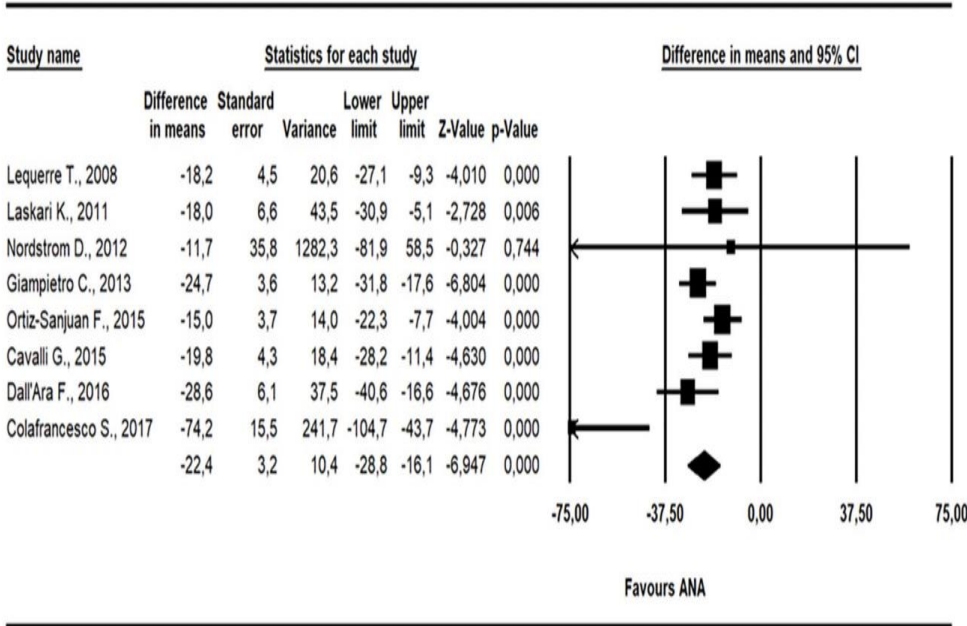
# The reduction of concomitant glucocorticoids dosage following treatment with IL-1 receptor antagonist in adult onset Still's disease. A systematic review and meta-analysis of observational studies

2020, Vol. 12: 1–10

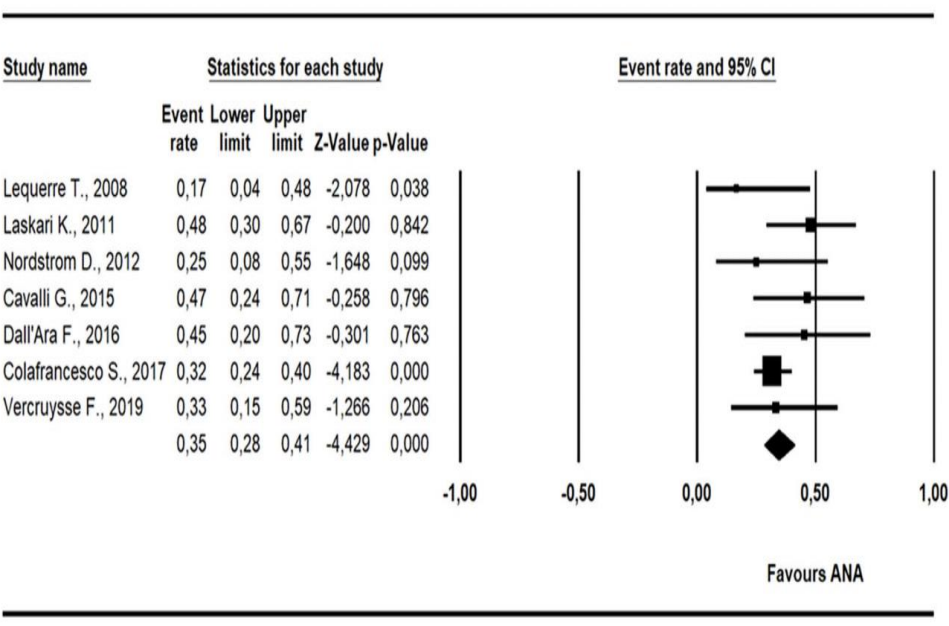
Piero Ruscitti , Francesco Ursini, Jurgen Sota, Roberto De Giorgio, Luca Cantarini and Roberto Giacomelli

9 studies including patients (<6) with AOSD treated with anakinra and GCs with a minimum follow-up of 4weeks.

### GS reduction



### GS discontinuation



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

Hong, D. et al. *Devel. Ther.* 8, 2345–2357 (2014)

---

## **The treatment of adult-onset Still's disease with anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist: a systematic review of the literature**

---

R. Giacomelli<sup>1</sup>, J. Sota<sup>2</sup>, P. Ruscitti<sup>1</sup>, C. Campochiaro<sup>3</sup>, S. Colafrancesco<sup>4</sup>, L. Dagna<sup>3</sup>, D. Iacono<sup>5</sup>, F. Iannone<sup>6</sup>, G. Lopalco<sup>6</sup>, P. Sfriso<sup>7</sup>, L. Cantarini<sup>2</sup>

*Clin Exp Rheumatol* 2021; 39: 187-195.

Γρήγορη αποτελεσματικότητα (2-4 εβδομάδες)

Άμεση ύφεση συστηματικών συμπτωμάτων

Μείωση/διακοπή κορτικοειδών

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία

Ασφαλές profil (τοπικές αντιδράσεις)



Research article | [Open Access](#) | Published: 11 December 2019

## Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts

[Serena Colafrancesco](#) , [Maria Manara](#), [Alessandra Bortoluzzi](#), [Teodora Serban](#), [Gerolamo Bianchi](#), [Luca Cantarini](#), [Francesco Ciccia](#), [Lorenzo Dagna](#), [Marcello Govoni](#), [Carlomaurizio Montecucco](#), [Roberta Priori](#), [Angelo Ravelli](#), [Paolo Sfriso](#), [Luigi Sinigaglia](#) & [AOSD Consensus Group](#)



Seminars in Arthritis and Rheumatism

Volume 47, Issue 2, October 2017, Pages 295-302



Adult onset Still's disease—The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review)

[Guido Junge](#) <sup>a</sup>  , [June Mason](#) <sup>a</sup>, [Eugen Feist](#) <sup>b</sup>



# Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult Still's disease following canakinumab treatment: Countrywide data in 50 patients

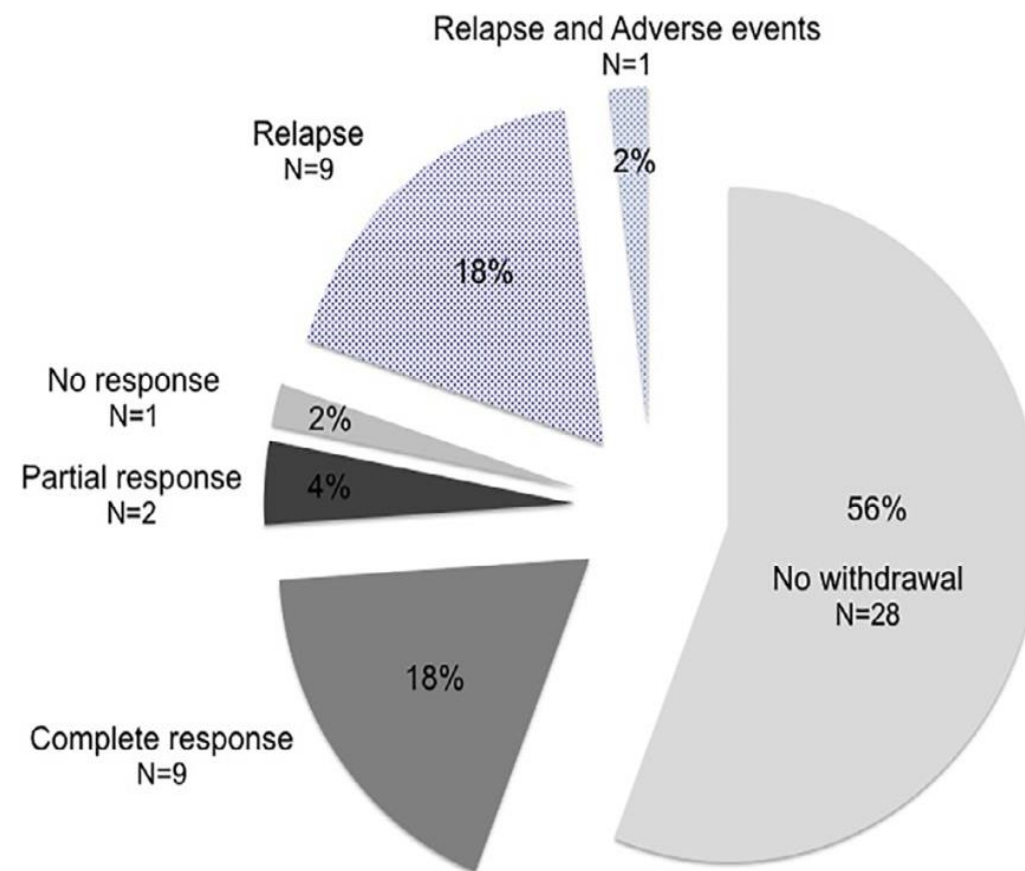
Katerina Laskari<sup>a,\*</sup>, Prof. Maria G. Tektonidou<sup>a</sup>, Prof. Christina Katsiari<sup>b</sup>, Panagiotis Athanassiou<sup>c</sup>, Despoina Dimopoulou<sup>d</sup>, Charalampos Gerodimos<sup>e</sup>, Christina Salamaliki<sup>f</sup>, Prof. Charalampos Papagoras<sup>g</sup>, Prof. Loukas Settas<sup>h</sup>, Prof. Dimitrios Vassilopoulos<sup>a</sup>, Prof. Paraskevi V. Voulgari<sup>i</sup>, Marina Zakalka<sup>h</sup>, Athanasios Georgiadis<sup>j</sup>, Georgia Gkoni<sup>k</sup>, Prof. Dimitrios Daoussis<sup>f</sup>, Prof. Theodoros Dimitroulas<sup>d</sup>, Chrysoula Iliou<sup>l</sup>, Ioannis Kallitsakis<sup>m</sup>, Eleftheria P. Grika<sup>n</sup>, Prof. Clio Mavragani<sup>a</sup>, Prof. Dimitrios Pikazis<sup>a</sup>, John Raftakis<sup>o</sup>, Theodosios Sarikoudis<sup>p</sup>, Nikolaos Kougkas<sup>q</sup>, Despoina Soukera<sup>r</sup>, Evangelos Theodorou<sup>s</sup>, Panagiota Tsatsani<sup>t</sup>, Eleni Tsiakou<sup>u</sup>, Prof. Panayiotis Vlachoyiannopoulos<sup>a</sup>, Georgios Vosvotekas<sup>v</sup>, Prof. Petros P. Sfikakis<sup>a</sup>

2021 Feb;51(1):137-143

**Table 1**  
Baseline demographic, disease-related and treatment characteristics of 50 patients with refractory Still's disease.

Baseline patient characteristics	Values
Age, median (range) years	39 (16–72)
16–18 years, N	6
>18 years, N	44
Sex, ♀: ♂, N	31: 19
Age at disease onset, median (range) years	30 (3–71)
Juvenile onset disease, N	11
Adult onset disease, N	39
Disease duration at canakinumab initiation, median (range) months	36 (1–480)
Yamaguchi disease criteria fulfilled at canakinumab initiation, median (range)	6 (5–8)
Previous treatment, N	
- NSAIDs and/or corticosteroids	11
- csDMARDs	34
- Biologic DMARDs	30
Anakinra	24
- Refractory	17
- Responsive but intolerant	5
- D/C to avoid daily injections	2
Tocilizumab	7
TNFa inhibitors	12
Abatacept	2
IVIg	1
≥2 biologics	12
≥3 biologics	8

**Response**  
78% complete,  
20% partial,  
2% no

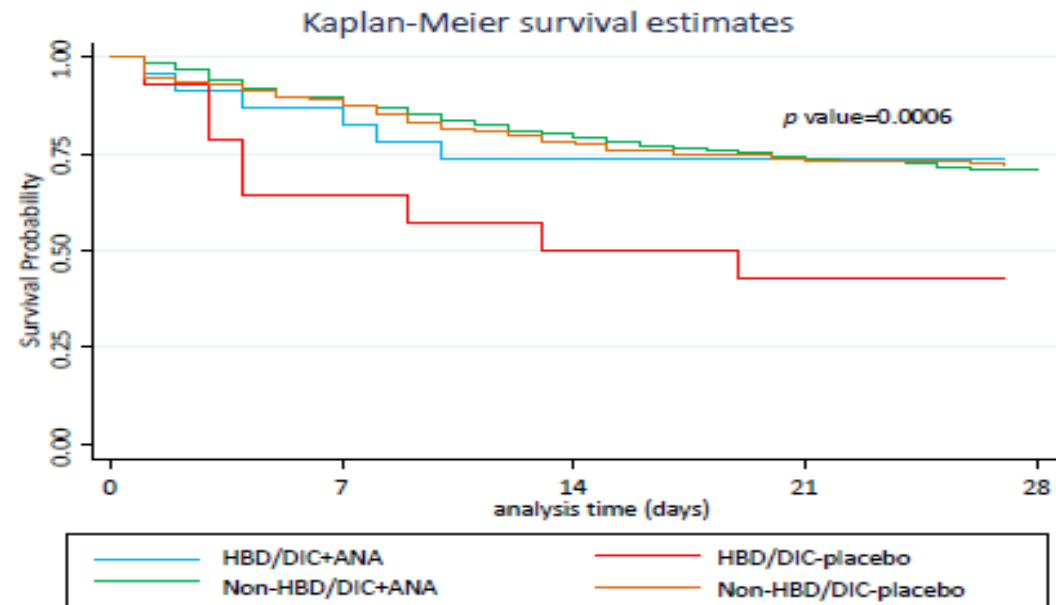
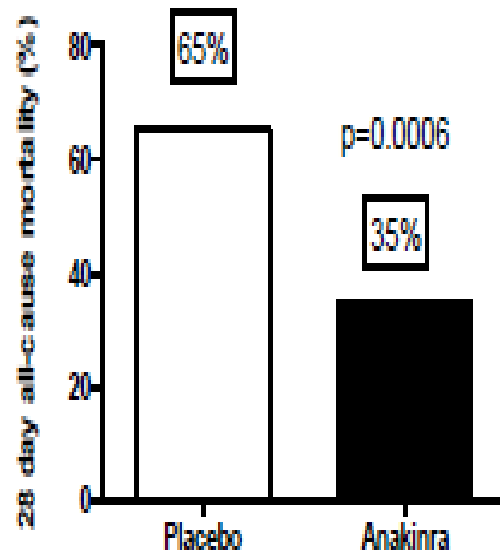


# Critical Care Medicine

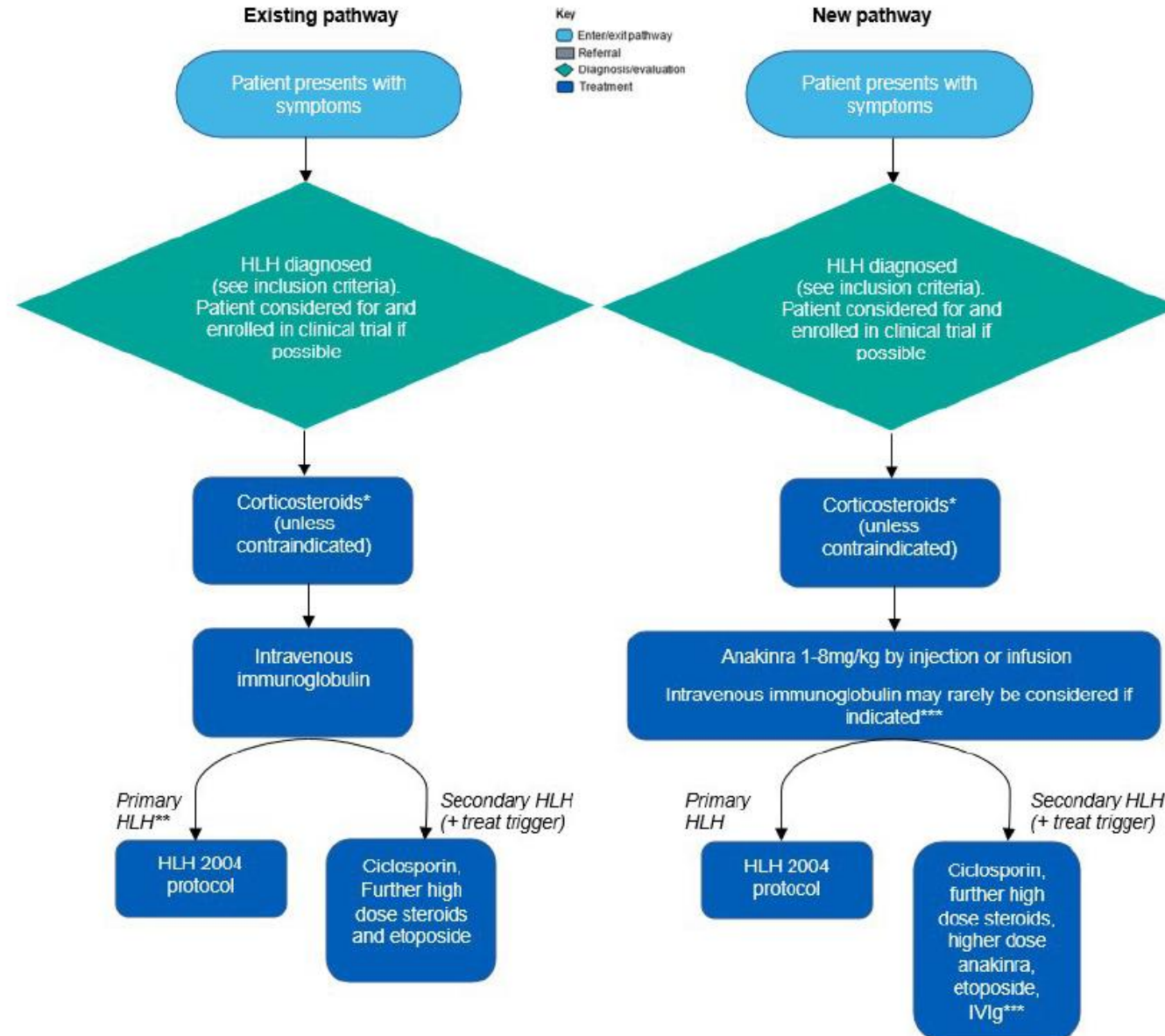
Society of  
Critical Care Medicine  
The Intensive Care Professionals

## Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial\*

Bitá Shakoory, MD<sup>1</sup>; Joseph A. Carcillo, MD<sup>2</sup>; W. Winn Chatham, MD<sup>3</sup>; Richard L. Amdur, PhD<sup>4</sup>; Huaqing Zhao, PhD<sup>4</sup>; Charles A. Dinarello, MD<sup>5</sup>; Randall Q. Cron, MD, PhD<sup>6</sup>; Steven M. Opal, MD<sup>7</sup>



Shakoory et al Crit Care Med 2016



\* Corticosteroids can be withheld if haematological malignancy suspected until diagnostic imaging and biopsy are performed.  
 \*\* Anakinra may be used in primary HLH while awaiting BMT, or in cases where cardiomyopathy or CNS disturbance is present.  
 \*\*\* Intravenous immunoglobulin used as per NHS guidance.

# **Μονογονιδιακές Αυτοφλεγμονώδεις Διαταραχές**

# FMF

Table 1. Clinical Classification of Selected Autoinflammatory Diseases

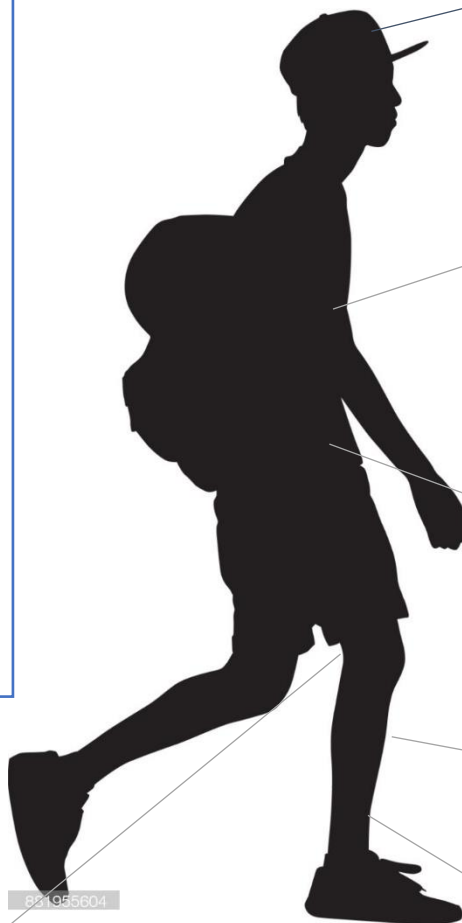
Disease	Gene (Protein)	Proposed Mechanism <sup>a</sup>
<b>Hereditary Recurrent Fevers</b>		
Familial Mediterranean fever (FMF)	<i>MEFV</i> (pyrin)	Increased inflammasome activation
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i> (TNFR1)	Protein misfolding
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	<i>MVK</i> (mevalonate kinase)	Increased inflammasome activation
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Muckle-Wells syndrome (MWS)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	<i>NLRP3/CIAS1</i> (NLRP3/cryopyrin)	Intrinsic inflammasomopathy
Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)	<i>PSTPIP1/CD2BP1</i> (PSTPIP1/CD2BP1)	Abnormal PSTPIP1 binding to pyrin causing increased IL-1 $\beta$ activation
<b>Granulomatous Diseases</b>		
Chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy (Blau syndrome)	<i>NOD2/CARD15</i> (NOD2/CARD15)	NF- $\kappa$ B activation disorder
Crohn's disease	Complex ( <i>NOD2, ATG16L1, IRGM</i> )	NF- $\kappa$ B activation disorder
<b>Autoinflammatory Disorders of Skin and Bone</b>		
Deficiency in IL-1 receptor antagonist (DIRA)	<i>IL1RN</i> (IL-1Ra)	Absence of negative regulator of IL-1 $\alpha$ and IL-1 $\beta$
Majeed syndrome	<i>LPIN2</i> (Lipin-2)	Unknown
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)	Complex	Unknown
Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO)	Complex	Unknown
<b>Metabolic Disorders</b>		
Gout (monosodium urate deposition)	Complex ( <i>SLC2A9/GLUT9, ABCG2</i> )	Crystal-induced inflammasome activation
Pseudogout (calcium pyrophosphate dihydrate deposition)	Complex	Crystal-induced inflammasome activation
Type 2 diabetes mellitus	Complex	Hyperglycemia-induced inflammasome activation
<b>Complement Disorders</b>		
Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS)	<i>CFH</i> (complement factor H), <i>MCP</i> (CD46), <i>CFI</i> (complement factor I), <i>CFB</i> (complement factor B)	Abnormal regulation of C3b
Age-related macular degeneration	Complex, <i>CFH</i>	Impaired inactivation of C3b
<b>Vasculitis</b>		
Behçet's disease	Complex	Unknown
<b>Macrophage Activation Syndromes</b>		
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	<i>UNC13D</i> (Munc13-4), <i>PRF1</i> (perforin 1), <i>STX11</i> (syntaxin 11)	Impaired efficacy of cytotoxic T lymphocytes with compensatory macrophage activation
Secondary HLH	Complex	Unknown
<b>Storage Diseases</b>		
Gaucher's disease	<i>GBA</i> (acid $\beta$ -glucosidase)	Unknown
Atherosclerosis?	Complex	Unknown
<b>Fibrosing Diseases</b>		
Asbestosis/silicosis	Complex	Particle-induced inflammasome activation

# Συχνά κλινικά σημεία και συμπτώματα

## FMF

Επαναλαμβανόμενα, σποραδικά, αυτοπεριορισμένα επεισόδια (**επιθέσεις**) πυρετού που συνοδεύονται από **περιτονίτιδα, πleurίτιδα, αρθρίτιδα** και / ή **ερύθημα τύπου ερυσιπέλας**<sup>1</sup>

- **Συχνότητα:** από μία φορά / εβδομάδα έως αρκετές φορές / έτος<sup>1</sup>
- **Διάρκεια:** 0,5-3 ημέρες, ασυμπτωματική μεταξύ των επιθέσεων<sup>1</sup>
- **Έναρξη:**
  - <20 έτη 90% των ασθενών
  - Μέση ηλικία: 3–9 έτη, το πρώτο έτος δεν είναι τόσο συνηθισμένο όσο σε άλλα Αυτοφλεγμονώδη Νοσήματα <sup>2</sup>



## Πυρετός

Έως 39–40°C: κύρια εκδήλωση  
Αύξηση της θερμοκρασίας σε σοβαρές επιθέσεις, αλλά πυρετός χαμηλού βαθμού μπορεί να εμφανιστεί σε ήπια επεισόδια. <sup>3</sup> Μπορεί να είναι το πρώτο και μοναδικό σύμπτωμα, ειδικά σε νήπια<sup>3</sup>

## Πleurίτιδα

Πόνος στο στήθος, περίπου στο **30-50%** των ασθενών.  
Θα μπορούσε να συνοδεύεται με υπεζωκοτική συλλογή<sup>2</sup>

## Περιτονίτιδα και Συμπτώματα Γαστρεντερικού

Επιθέσεις στην κοιλιακή χώρα συμβαίνουν στο **~90%** των ασθενών.<sup>2</sup>

Διάχυτη ή εντοπισμένη, που κυμαίνονται σε ένταση από ήπια φούσκωμα έως περιτονίτιδα, θα μπορούσαν να συγχέονται με σκωληκοειδίτιδα<sup>4</sup>

## Μυαλγία

Κυρίως στα κάτω άκρα<sup>2</sup>

## Εξάνθημα τύπου Ερυσιπέλας

Ευαίσθητες, ερυθρές, θερμές, σκληρυντικές δερματικές βλάβες στα πόδια, πέλματα και αστραγάλους

## Αρθρίτιδα

**~50% των ασθενών**, πιο συχνή στα παιδιά.  
Επαναλαμβανόμενα επεισόδια κυρίως στις αρθρώσεις των κάτω άκρων.  
Συνδέεται με σοβαρή νόσο και **αμυλοείδωση**<sup>2</sup>



## Πυρετός + ορογονίτιδα &gt;90% περιπτώσεων

**Table 2**

Clinical manifestations and their cumulative incidence in FMF patients from mainland Greece (n = 152) and Crete (n = 71) (data from refs 29, 30).

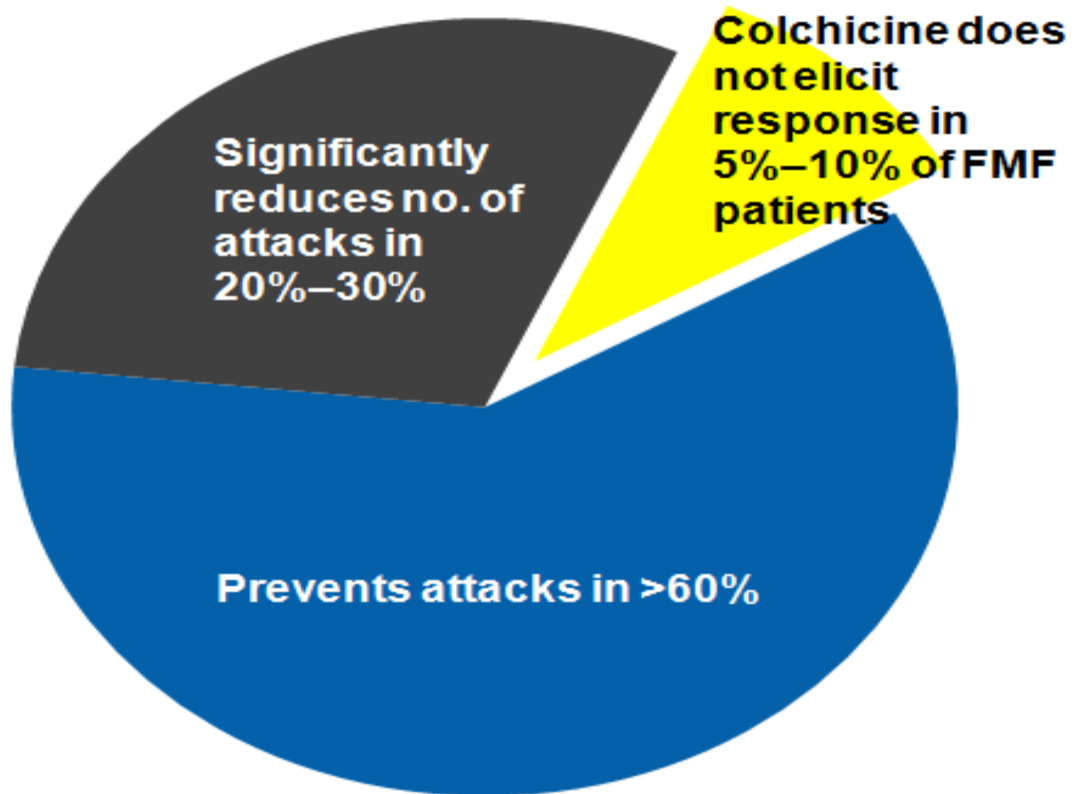
Manifestation	Mainland Greece	Crete
	Prevalence (%)	
Fever	88.2	76
Abdominal pain	87.5	80
Monoarthritis	21.1	38
Thoracic pain	12.5	21
Serositis	11.8	NA
Myalgia	5.9	NA
Henoch-Schönlein purpura	2.6	NA
Amyloidosis	2.6	NA
Proteinuria	2.6	5.6 <sup>a</sup>
Erysipelas-like erythema	2	11

<sup>a</sup> The patients declined renal biopsy, NA; Not Available.

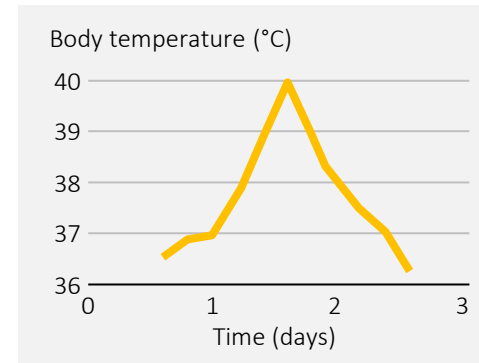


# ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

## Colchicine Response in FMF Patients<sup>1,3</sup>



1. Ben-Chetrit E, Aamar S. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(suppl 53):S1-3; 2. Ben-Chetrit E, Levy M. *Lancet*. 1998;351:659-64; 3. Ozturk MA, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 (suppl 67):S77-S86; 4. Hentgen V, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:387-91.



Fever pattern associated with FMF

Reprinted from Simon A, et al. Familial autoinflammatory syndromes. In: Firestein G, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008:1863-82, with permission from Elsevier.



Erysipelas-like rash and edema in an FMF patient

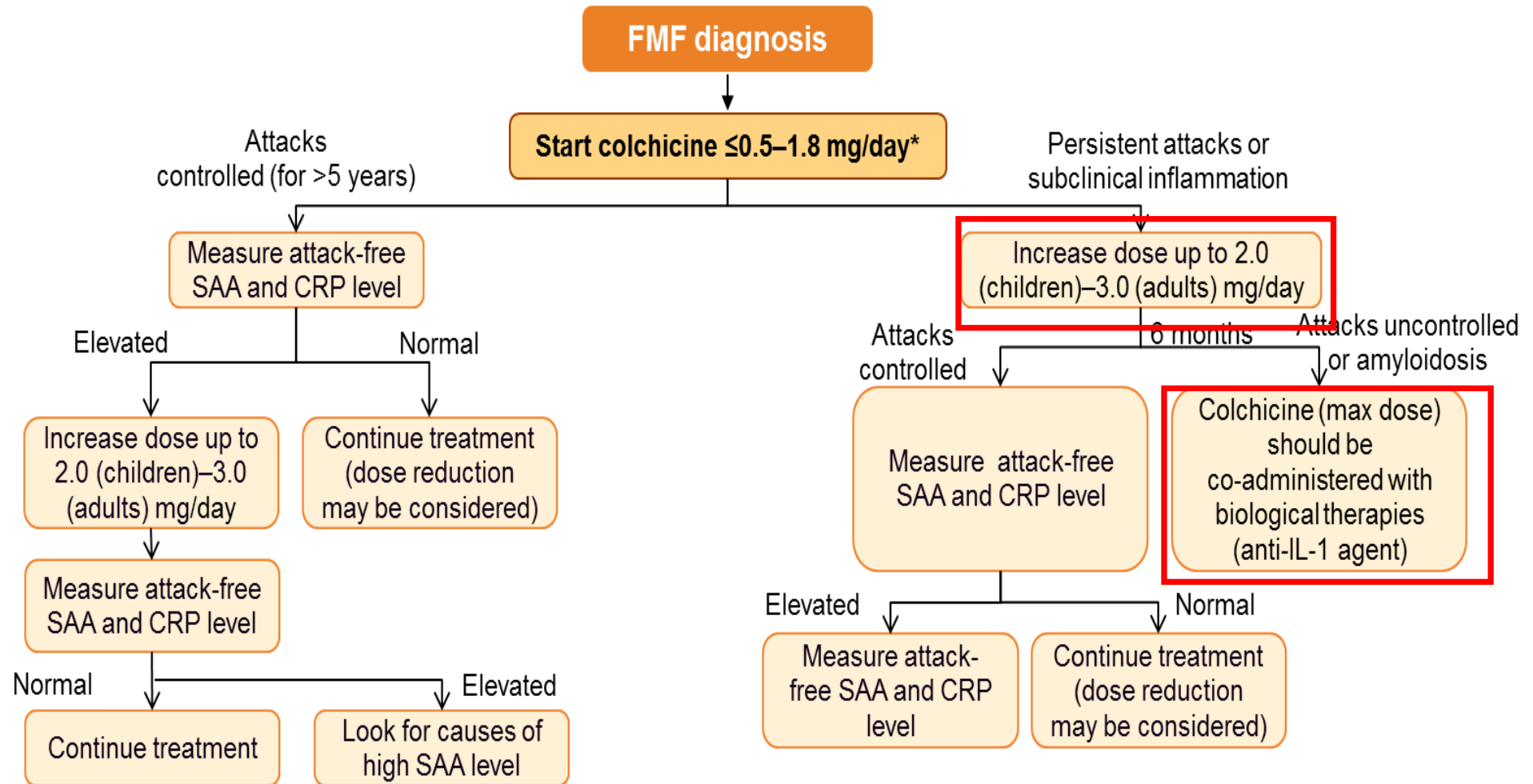
## Επιπλοκές του ΟΜΠ και «φορτίο νόσου»

- **Αμυλοείδωση (AA):** 2–8% (νεφροί, γαστρεντερικό)
  - ❑ Αιματουρία, πρωτεϊνουρία → 2-13 έτη: εξέλιξη προς ΧΝΝ και νεφρική νόσο τελικού σταδίου
  - ❑ «Φαινότυπος 2» (2%): αμυλοείδωση ήδη κατά τη διάγνωση
- **Υποτροπιάζουσες περιτονίτιδες:** συμφύσεις μεταξύ ελίκων ή άλλων ενδοκοιλιακών δομών (ειλεός, υπογονιμότητα)

### Παράγοντες κινδύνου αμυλοείδωσης

Characteristics	Fold risk increase
Male sex	1.7– 4
Arthritis	2.3 – 2.4
Very frequent attacks $\geq 20$ per year	2.0
Family history of AA amyloidosis	2.0
Chronic inflammation	3.59–13
M694V homozygosity	2.6–4.3
SAA1 $\alpha/\alpha$ genotype	3–6.9
Living in Turkey, Middle East, Armenia vs. Europe	1.5–3.2

# EULAR recommendations for the treatment of patients with FMF<sup>1,2</sup>



\*<5 years of age: ≤0.5 mg/day (≤0.6 mg/day if tablets contain 0.6 mg); 5–10 years: 0.5–1.0 mg/day (1.2 mg/day if tablets contain 0.6 mg); >10 years: 1.0–1.5 mg/day (1.8 mg/day if tablets contain 0.6 mg). In patients with amyloidosis or greater disease activity, higher doses may be initiated.

Colchicine dose should be reduced in patients with decreased renal function or liver enzymes >2-fold the upper limit of normal

CRP, C-reactive protein; FMF, familial Mediterranean fever; IFN, interferon; max, maximum SAA, serum amyloid A;

TNF, tumor necrosis factor

1. Ben-Zvi I, Livneh A. Nat Rev Rheumatol. 2011;7:105-112. 2. Ozen S, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):644-651.

# ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΟ FMF

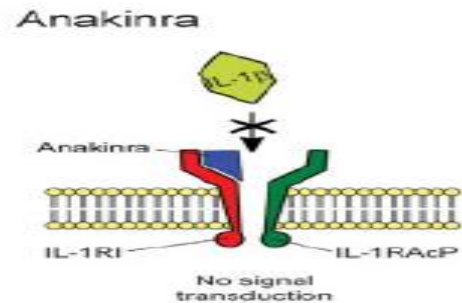
Νόσος ανθεκτική στη χορήγηση κοχλικίνης (μερική ανταπόκριση)

Δυσανεξία ή αντενδείξεις στη χορήγηση κοχλικίνης

Κλινικές εκδηλώσεις που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση κοχλικίνης

Αμυλοείδωση

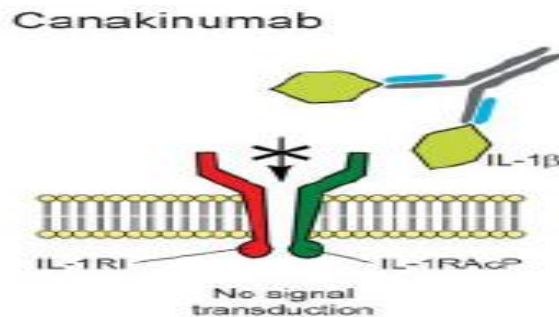
# ΕΠΙΣΗΜΑ ΕΚΓΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΟΙΚΟΓΕΝΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΥΡΕΤΟ



Αποτελεσματικότητα 75-85% σε μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες και registries

Βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών

Θετικά αποτελέσματα στην αμυλοείδωση με μείωση της πρωτεϊνουρίας (canakinumab)



## Case 2

- Ασθενής 19 ετών με ιστορικό επεισοδίων κοιλιακού άλγους με εμπύρετο από ετών παραπέμπεται από γαστρεντερολόγο για ρευματολογική εκτίμηση
- Αυτοπεριοριζόμενα, μικρής διάρκειας (1-2 ημέρες), σχετικά χαμηλής συχνότητας (3-4 έτος)
- Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων οι δείκτες φλεγμονής είναι εξαιρετικά αυξημένοι
- Γονιδιακός έλεγχος: FMF χωρίς επιπλοκές
- Έναρξη κολχικίνης 1.5gr/ημερησίως (αδυναμία ανοχής μεγαλύτερης δόσης)
- Μερική ανταπόκριση (↓ συχνότητας επεισοδίων)

ΓΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (Τ.Κ.Ε.).....10 mm (1η ώρα) Φ.Τ. 0 - 20

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

CRP ποσοτικό 144.4 mg/l < 5.0

Εξέταση	Αποτέλεσμα	Μονάδα	Όριο
Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (Τ.Κ.Ε.)	10 mm		0 - 20
CRP ποσοτικό	144.4	mg/l	< 5.0

# Case 2



Επεισόδια με δερματικό εξάνθημα και εμπύρετο –μικρής διάρκειας

Πρόδρομη συμπτωματολογία (λίγες ώρες πριν την έναρξη)

- 50% των ασθενών (συχνότερο σε άρρενες ασθενείς)

Ανορεξία

Ευερεθιστότητα

Κακουχία

Γυναίκες (νεαρές) ασθενείς: έμμηνος ρύση



## On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF)

Hakan Babaoglu<sup>1</sup> • Ozkan Varan<sup>1</sup> • Hamit Kucuk<sup>2</sup> • Nuh Atas<sup>1</sup> • Hasan Satis<sup>1</sup> • Reyhan Salman<sup>1</sup> • Mehmet Akif Ozturk<sup>1</sup> • Seminur Haznedaroglu<sup>1</sup> • Berna Goker<sup>1</sup> • Abdurrahman Tufan<sup>1</sup>

### Στόχος μελέτης::

Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της on-demand χορήγησης του anakinra σε ασθενείς με crFMF

### Υπόβαθρο:

Αναδρομική ανάλυση κοόρτης βασισμένη σε εγγραφές από την κοόρτη FMF του Gazi (ιδρύθηκε το 2010)

### Πληθυσμός Ασθενών:

Ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ IL-1 αναστολείς

Σκεπτικό για την on-demand χορήγηση:

- τουλάχιστον σε μηνιαία βάση επιθέσεις παρά την υψηλότερη ανεκτή δόση κολχικίνης
- Εμφανές πρόδρομο ή πυροδοτικό ερέθισμα στις επιθέσεις
- Ισχυρισμός ασθενών

Επιβεβαιωμένο πρόδρομο N=10  
Ερέθισμα N=3 (εμμηνόρροια, μακρινό ταξίδι και έκθεση σε κρύο)

**N=689**  
Ασθενείς FMF στο μητρώο κοόρτης του Gazi



**N=60**  
Έλαβαν Anakinra  
Λόγος για anakinra: συχνές προσβολές ή αμυλοείδωση



**N=15**  
anakinra on-demand  
6 άλλαξαν από τακτική χρήση  
9 ξεκίνησαν απευθείας με on-demand  
Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει Κολχικίνη στις μέγιστες ανεκτές δόσεις



# Case 2

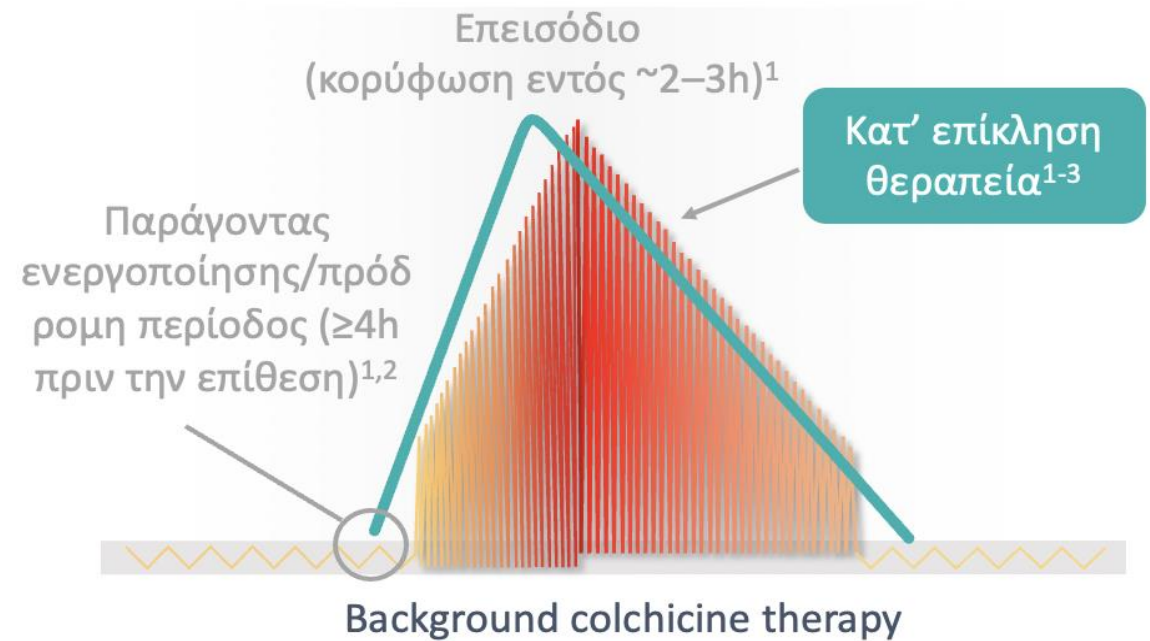


Επεισόδια με δερματικό εξάνθημα και εμπύρετο –μικρής διάρκειας

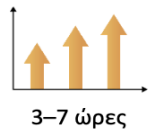
Στρατιωτική θητεία → κατ' επίκληση χορήγηση anakinra

# ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ FMF

- Ταχεία αποβολή σε περίπτωση λοιμώξεων, ανεπιθύμητων ενεργειών
- Φαρμακοκινητικές ιδιότητες συμβατές με κατ' επίκληση χορήγηση
- Δυνατότητα φαρμακευτικής δοκιμής σε άτυπες περιπτώσεις
- Χορήγηση και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (μετά από κάθε συνεδρία)



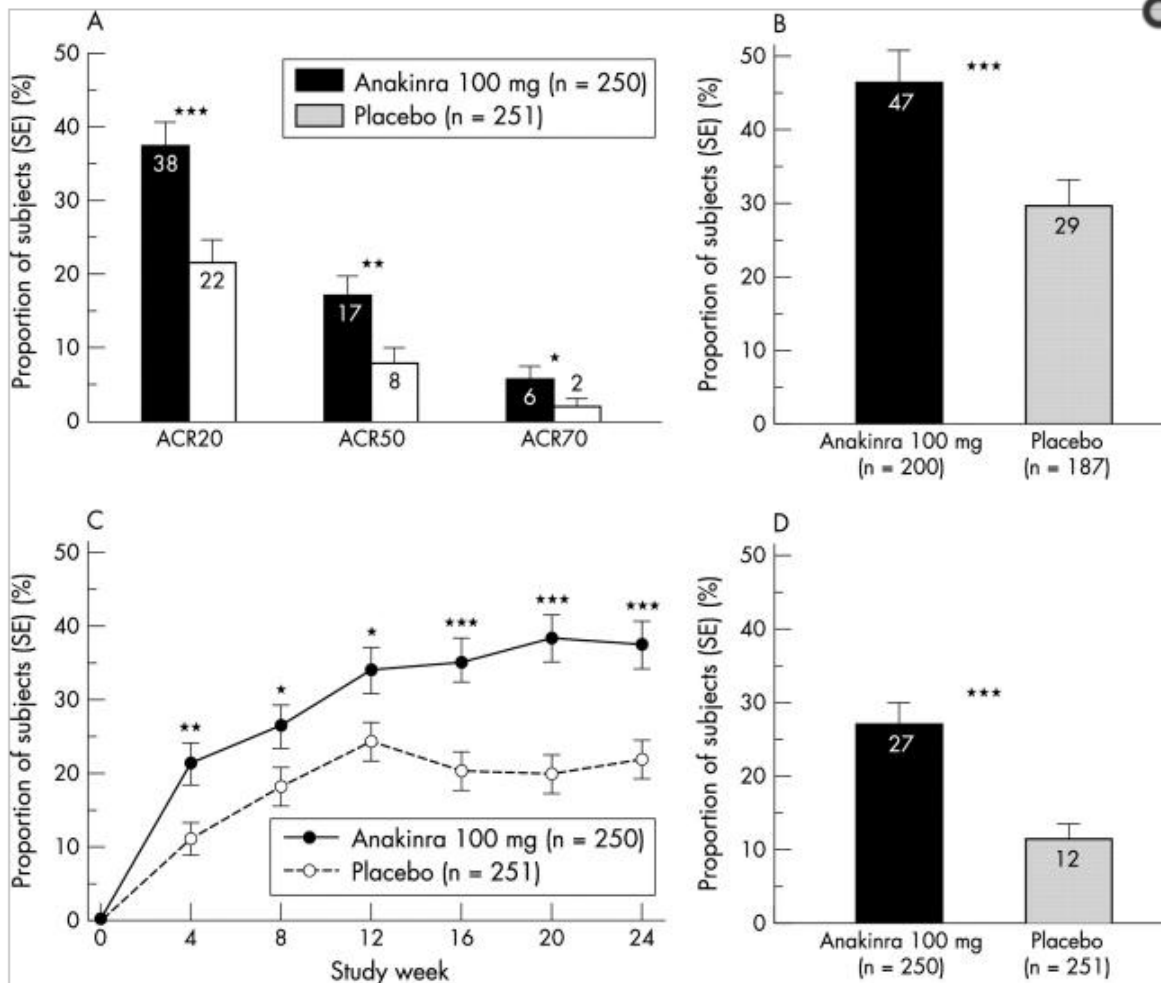
Το anakinra φθάνει τη **μέγιστη συγκέντρωση** στο **πλάσμα** στις 3-7 ώρες σε ασθενείς με PA μετά από χορήγηση κλινικά σημαντικής υποδόριας δόσης (1-2 mg/kg)<sup>4</sup>



Ο χρόνος **ημιζωής** του anakinra είναι μικρός, μεταξύ 4 και 6 ώρες, επιτρέποντας την ευέλικτη δοσολογία<sup>4</sup>



# ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ RA



↓ αρθρικός πόνος και οίδημα

↓ οστικές διαβρώσεις

(-) μείωση της ενεργότητας της

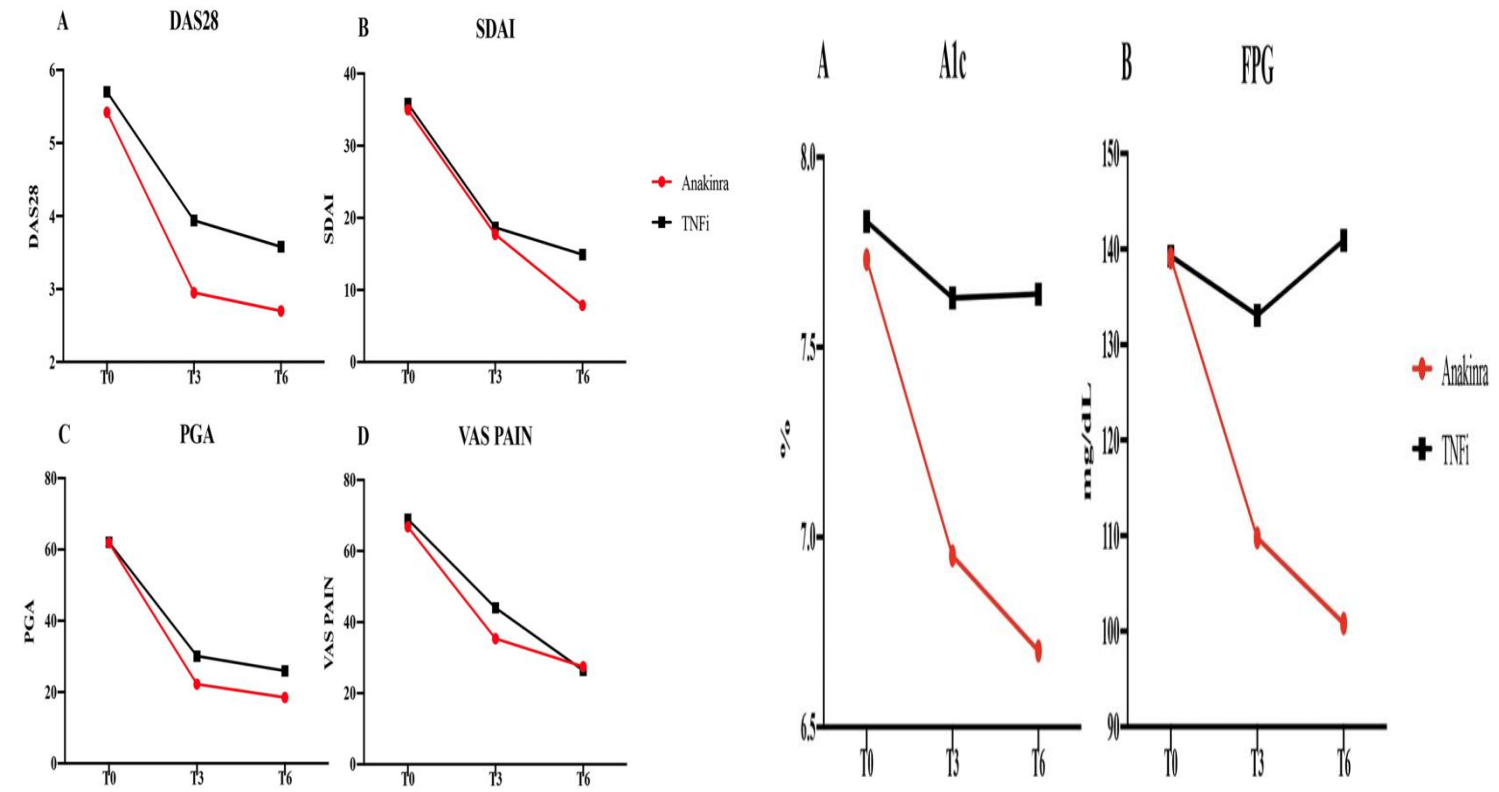
νόσου

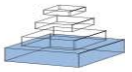
# Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial

2019;16(9): e100290

Piero Ruscitti<sup>1</sup>, Francesco Masedu<sup>2</sup>, Saverio Alvaro<sup>1</sup>, Paolo Airò<sup>3</sup>, Norma Battafarano<sup>4</sup>, Luca Cantarini<sup>5</sup>, Francesco Paolo Cantatore<sup>6</sup>, Giorgio Carlino<sup>7</sup>, Virginia D'Abrosca<sup>8</sup>, Micol Frassi<sup>3</sup>, Bruno Frediani<sup>5</sup>, Daniela Iacono<sup>8</sup>, Vasiliki Liakouli<sup>1</sup>, Roberta Maggio<sup>7</sup>, Rita Mulè<sup>9</sup>, Ilenia Pantano<sup>8</sup>, Immacolata Prevete<sup>10</sup>, Luigi Sinigaglia<sup>10</sup>, Marco Valenti<sup>2</sup>, Ombretta Viapiana<sup>11</sup>, Paola Cipriani<sup>1</sup>, Roberto Giacomelli<sup>1\*</sup>

Ασθενείς με ενεργό RA παρά τη θεραπεία με MTX κατάλληλοι για βιολογικό παράγοντα (biologic naive)

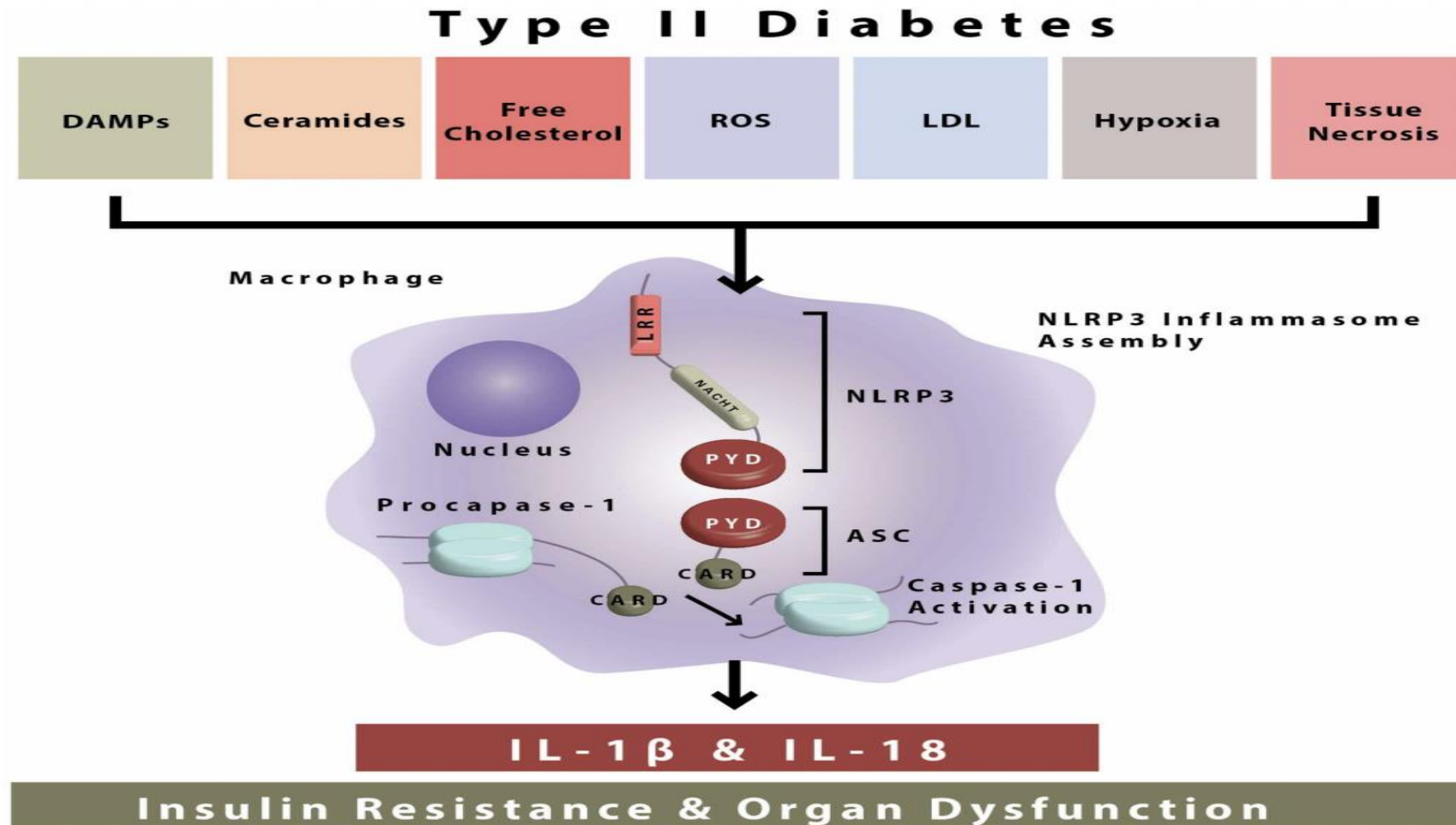




# Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes

**Ryan W. Grant\* and Vishwa D. Dixit\***

*Immunobiology Laboratory, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University System, Baton Rouge, LA, USA*





## Expert Review of Clinical Immunology

ISSN: 1744-666X (Print) 1744-8409 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ierm20>

### **IL-1 $\beta$ at the crossroad between rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: may we kill two birds with one stone?**

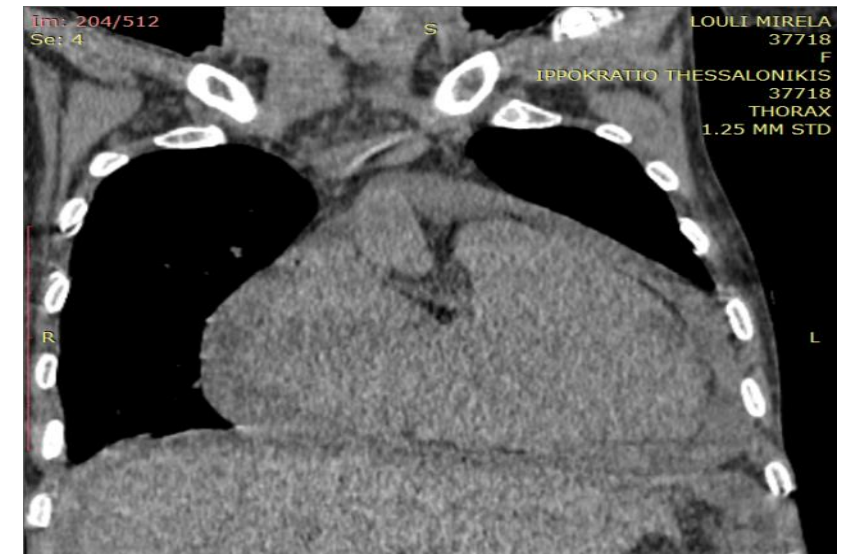
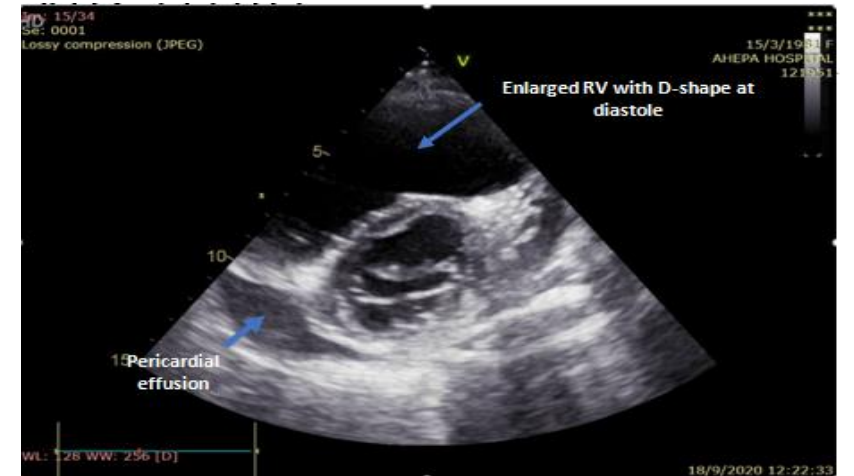
**Roberto Giacomelli, Piero Ruscitti, Saverio Alvaro, Francesco Ciccia, Vasiliki Liakouli, Paola Di Benedetto, Giuliana Guggino, Onorina Berardicurti, Francesco Carubbi, Giovanni Triolo & Paola Cipriani**

# ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΝΤΑ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

30% των ασθενών μετά το πρώτο επεισόδιο  
50% που δε λαμβάνουν αγωγή με κολχικίνη

- ✓ Ένα ποσοστό ασθενών είναι ανθεκτικοί στη χορήγηση κολχικίνης με αδυναμία μείωσης/διακοπής των κορτικοειδών
- ✓ Δυσανεξία στην κολχικίνη

Κλινικά και εργαστηρικά χαρακτηριστικά αυτοφλεγμονώδους νοσήματος  
Άσηπτη φλεγμονή  
Υψηλοί δείκτες φλεγμονής  
Ανταπόκριση σε κολχικίνη/IL-1 inhibitors



Letters

## Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases

George Lazaros <sup>1</sup>, Panagiotis Vasileiou <sup>1</sup>, Christos Koutsianas <sup>2</sup>, Katerina Antonatou <sup>2</sup>, Christodoulos Stefanadis <sup>1</sup>, Dimitrios Pectasides <sup>2</sup>, Dimitrios Vassilopoulos <sup>2</sup>

## Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra)

Dimitrios Vassilopoulos <sup>a</sup>, George Lazaros <sup>b,\*</sup>, Costas Tsioufis <sup>b</sup>, Panagiotis Vasileiou <sup>b</sup>, Christodoulos Stefanadis <sup>b</sup>, Dimitrios Pectasides <sup>a</sup>



## 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases

**The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)**

**Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**

New therapeutic choices have become available for refractory recurrent pericarditis, including alternative immunosuppressive therapies (e.g. azathioprine), intravenous immunoglobulins (IVIGs) and interleukin-1 (IL-1) antagonists (e.g. **anakinra**).<sup>20–23,28–32</sup>



# Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study

2020 Jun;27(9):956-964

N = 224

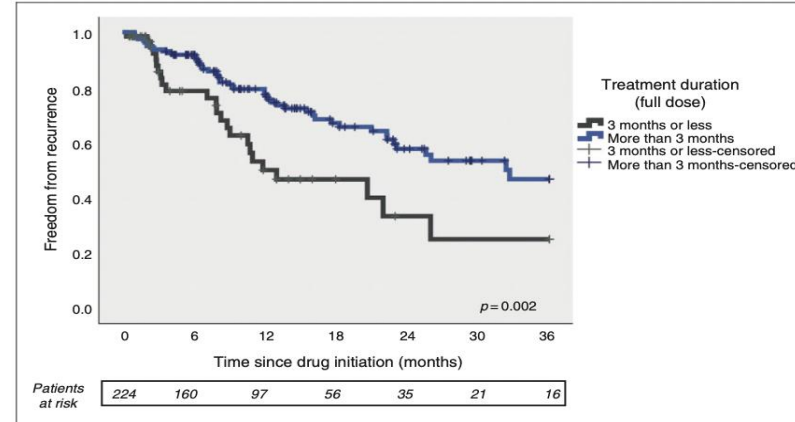
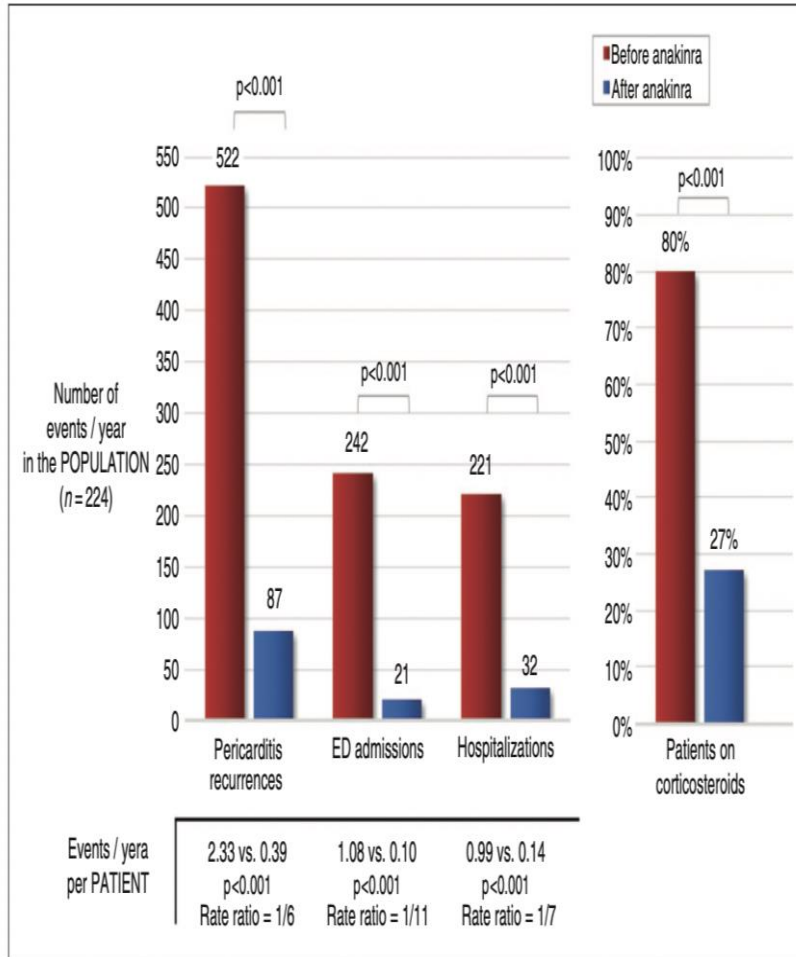


Figure 2. Recurrences according to treatment duration (36-month Kaplan–Meier survival analysis).

Διάρκεια της θεραπείας?

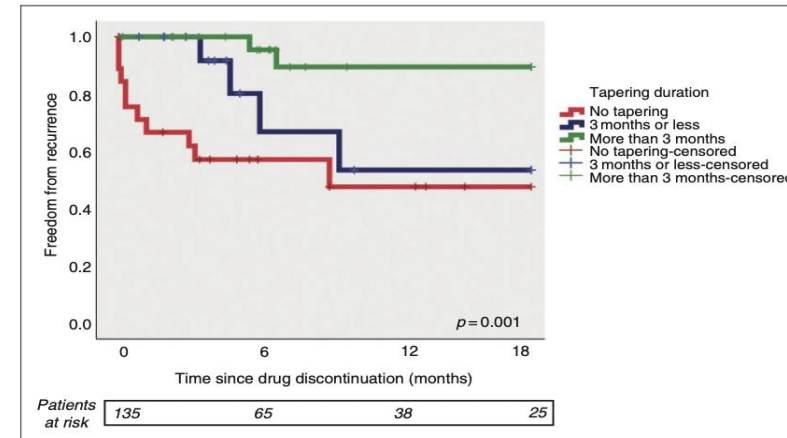


Figure 3. Recurrences according to tapering duration (18-month Kaplan–Meier survival analysis).

Αποκλιμάκωση (tapering)?

# Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study

2020 Jun;27(9):956-964

N = 224

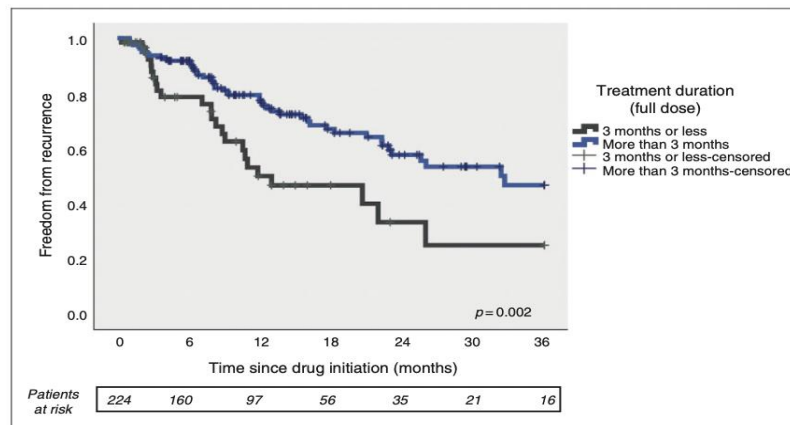
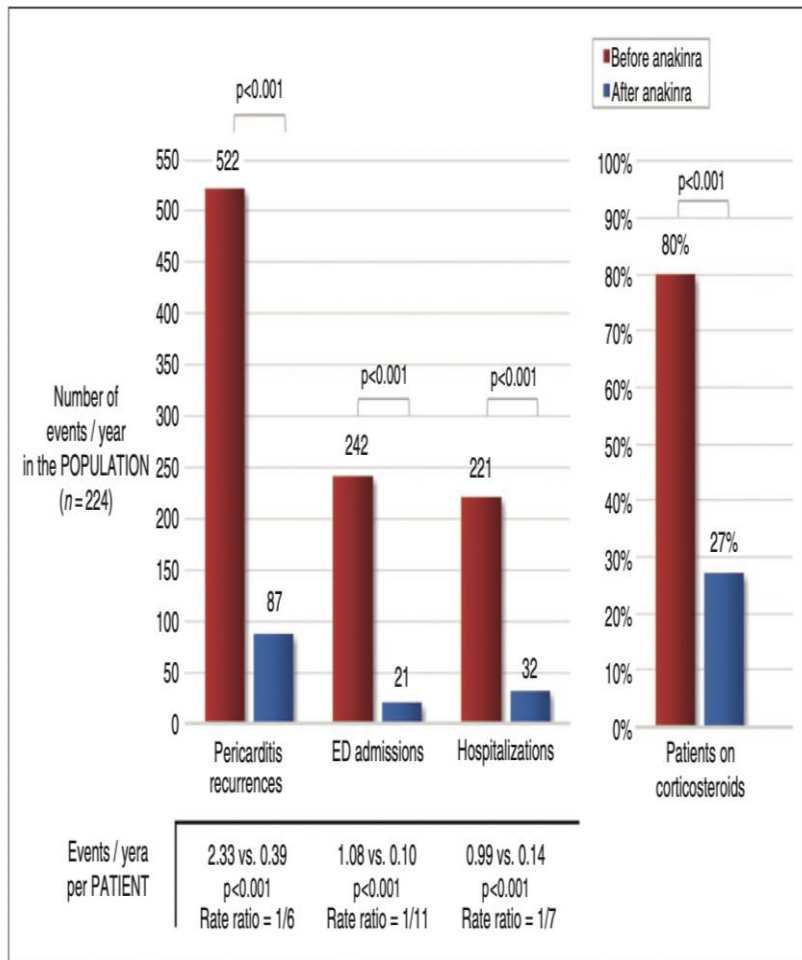


Figure 2. Recurrences according to treatment duration (36-month Kaplan–Meier survival analysis).

Διάρκεια της θεραπείας

< 3 μήνες

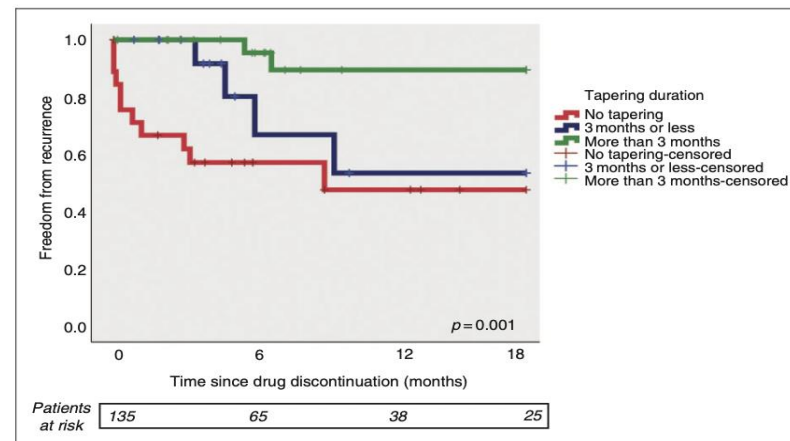


Figure 3. Recurrences according to tapering duration (18-month Kaplan–Meier survival analysis).

Αποκλιμάκωση (tapering)

Η μεγαλύτερη διάρκεια < 3 μήνες

# Case 3

Ασθενής 16 ετών

6-8/2020 Νοσηλεία σε διάφορα παιδιατρικά, παιδοκαρδιολογικά και παιδοκαρδιοχειρουργικά τμήματα (ΑΧΕΠΑ, ΠΑΙΔΩΝ ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ, ΙΑΣΩ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ, ΠΑΙΔΩΝ ΑΓ. ΣΟΦΙΑ)

- Ενδοκαρδίτιδα αορτικής βαλβίδας
- Ατρακτοειδές ανεύρυσμα αορτική ρίζας
- Καρδιοχειρουργική επέμβαση (αντικατάσταση αορτικής ρίζας-ανιούσης αορτής με αορτικό ομοιομόσχευμα 19mm)
- Μετεγχειρητικά εμπύρετο με περικαρδίτιδα που υποχώρησε με κορτικοειδή (σ. Dressler)  
Εξιτήριο με κορτικοειδή, κολχικίνη

## ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

- Υποτροπές εμπύρετου/περικαρδίτιδας σε απόπειρες ↓ κορτικοειδών <10mg Prezolon (υπό κολχικίνη)

# Case 3

## ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

- Ανοσολογικός έλεγχος(-)
- Χωρίς συμπτωματολογία συστηματικού νοσήματος
- Έναρξη Anakinra 100mg/day 10/2021 – Διακοπή κορτικοειδών από 5/2022

- 7/2022 → Αμυδαλίτιδα → Χορήγηση αντιβιοτικών → Διακοπή Anakinra

Μέσα σε 3-5 ημέρες υποτροπή της περικαρδίτιδας (άλγος ωμοπλατιαίας χώρας, ανορεξία, έμετοι)

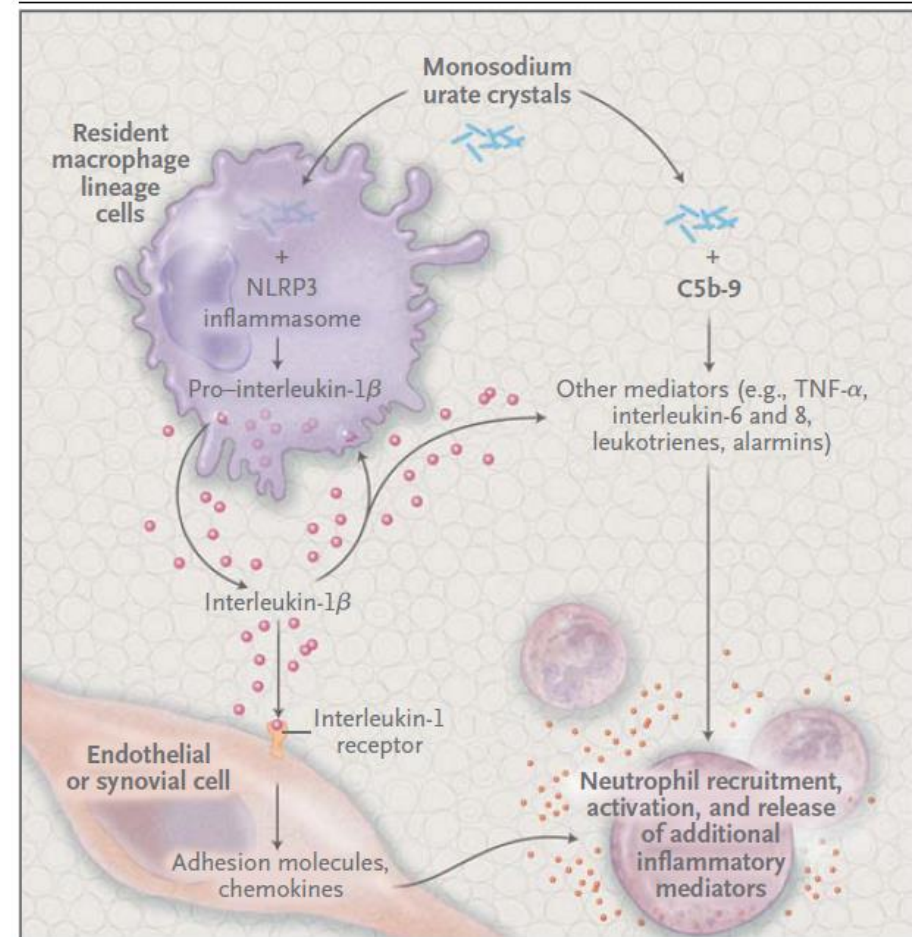
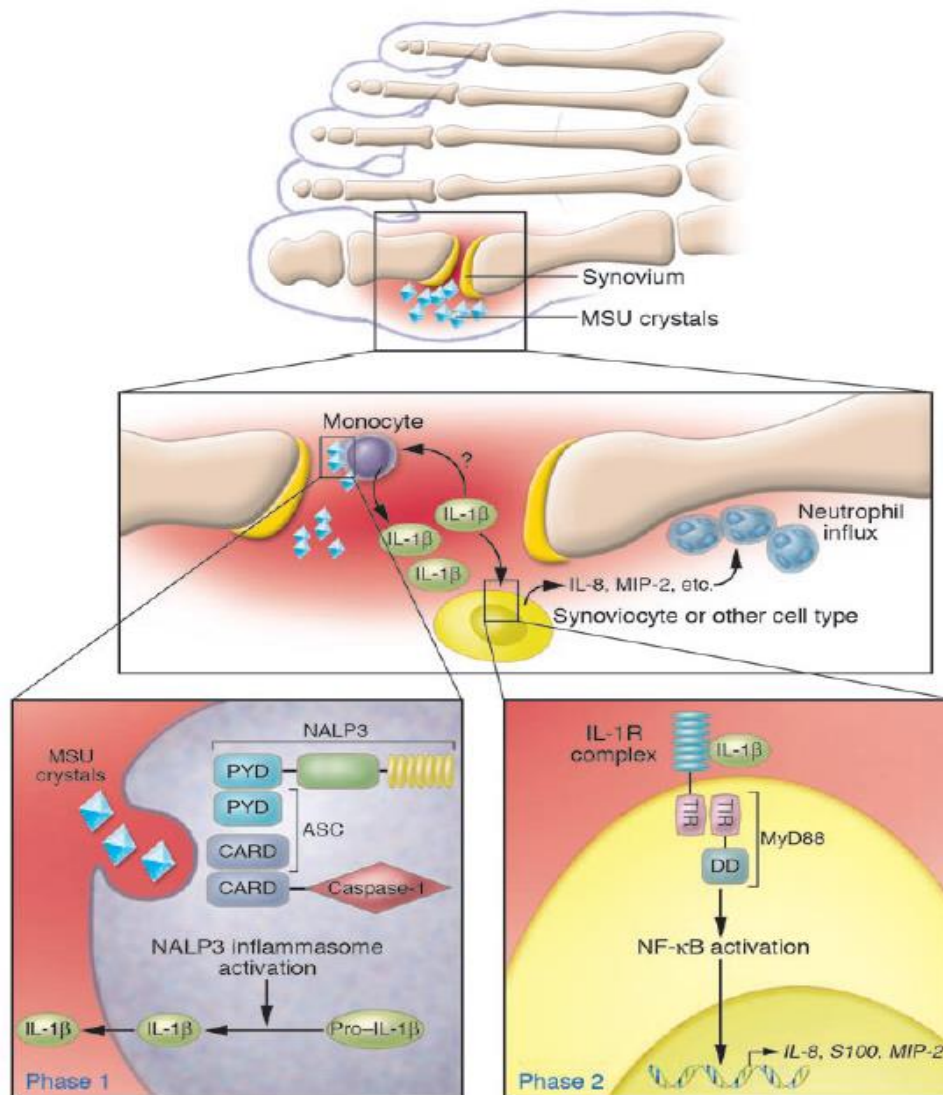
Echo: μικρή περικαρδιακή συλλογή

- Επανάναρξη Anakinra και κορτικοειδή για 1 εβδομάδα → άμεση ύφεση

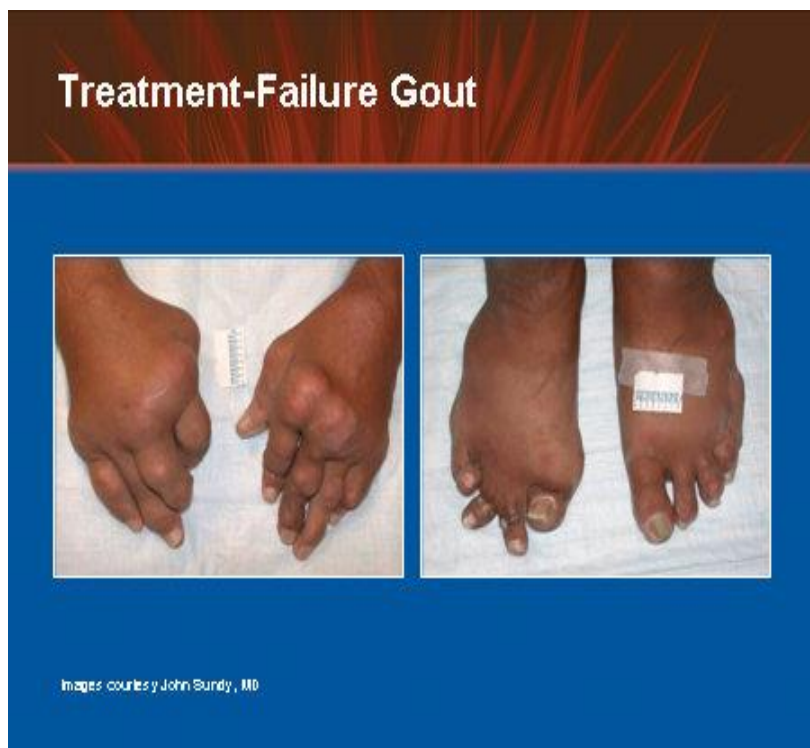
### ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Εξέταση	Αποτέλεσμα - Μονάδες	Τιμές αναφοράς
C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	: <b>137.50</b> mg/L	< 5.00
<small>Μέθοδος : Ανοσοθολοσμετρική</small>		
<small>Είδος δείγματος : Ορός</small>		

# Η παθοφυσιολογία της ουρικής κρίσης ξεδιαλώνεται....

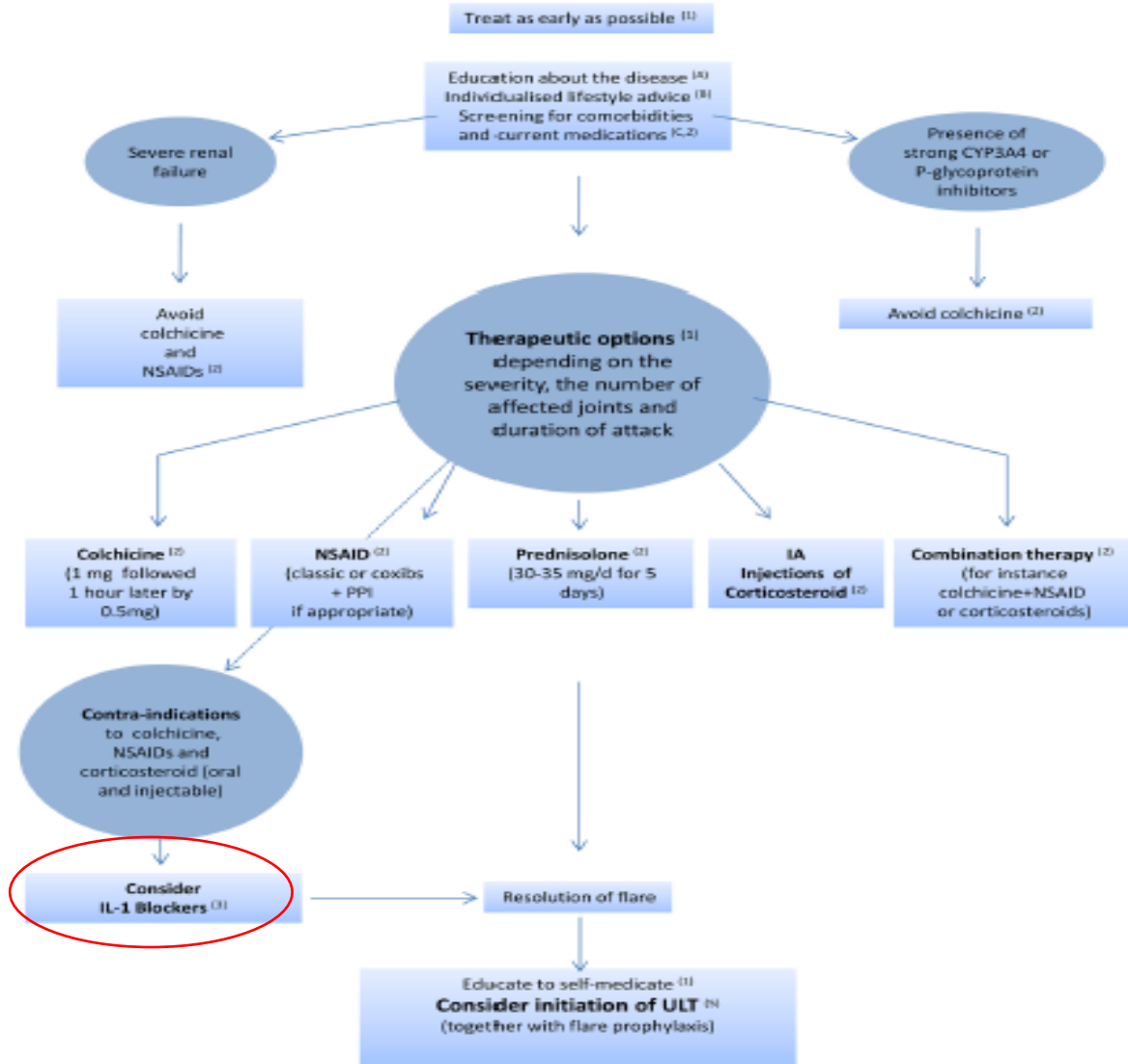


# Υπάρχουν και δύσκολοι ασθενείς...



- Πολλαπλή συνοσηρότητα (μεταβολικό σύνδρομο, ΣΔ)
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Συνχορήγηση φαρμάκων
- Αναποτελεσματικότητα κλασσικών θεραπειών
- Ανεπιθύμητες ενέργειες

2016 EULAR RECOMMENDATION FOR THE MANAGEMENT OF FLARES IN PATIENTS WITH GOUT

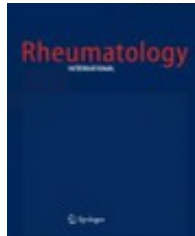


2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout


Recommendation	PICO question	Certainty of evidence
For patients experiencing a gout flare, we strongly recommend using oral colchicine, NSAIDs, or glucocorticoids (oral, intraarticular, or intramuscular) as appropriate first-line therapy for gout flares over IL-1 inhibitors or ACTH (the choice of colchicine, NSAIDs, or glucocorticoids should be made based on patient factors and preferences). When colchicine is the chosen agent, we strongly recommend low-dose colchicine over high-dose colchicine given its similar efficacy and fewer adverse effects.	32	High
For patients experiencing a gout flare for whom other antiinflammatory therapies are poorly tolerated or contraindicated, we conditionally recommend using IL-1 inhibition over no therapy (beyond supportive/analgesic treatment).	33	Moderate
For patients who may receive NPO, we strongly recommend glucocorticoids (intramuscular, intravenous, or intraarticular) over IL-1 inhibitors or ACTH.	32	High
For patients experiencing a gout flare, we conditionally recommend using topical ice as an adjuvant treatment over no adjuvant treatment.	31	Low

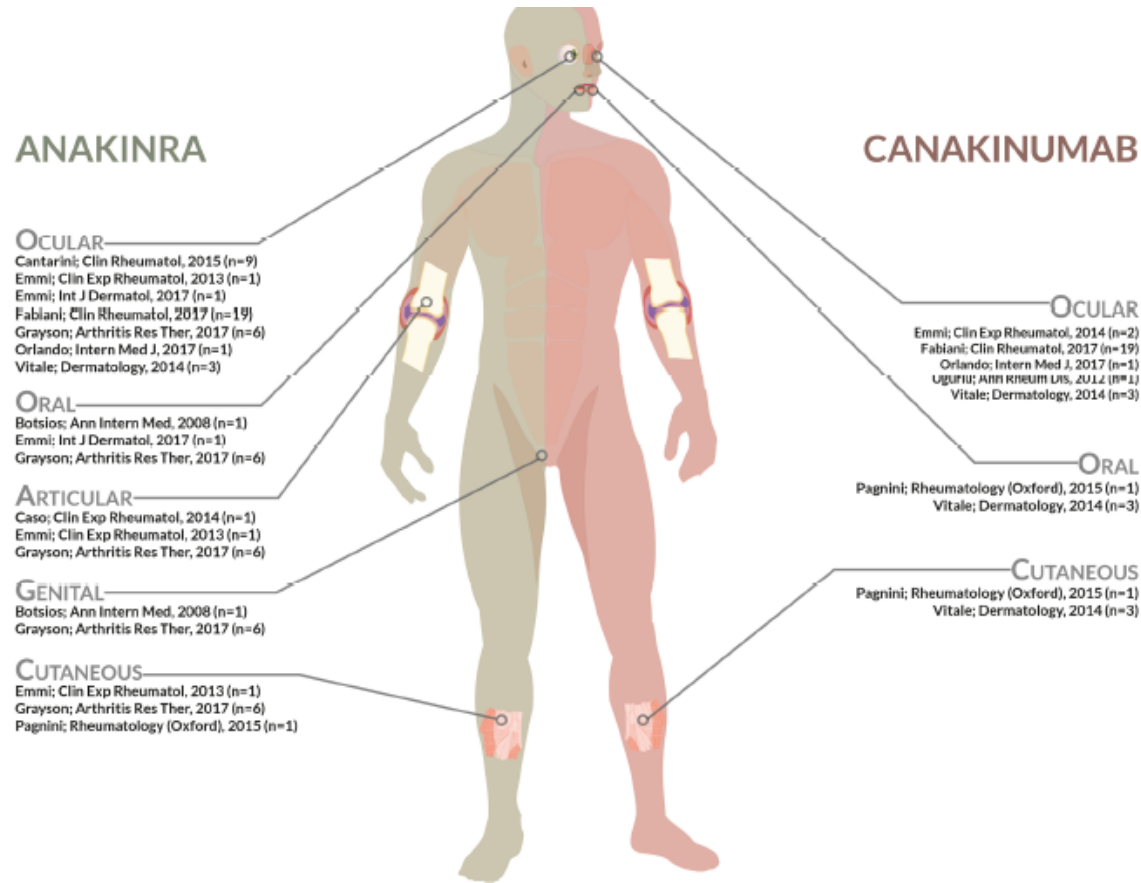
Strongly recommend
Conditionally recommend
Strongly recommend against
Conditionally recommend against

# New Kids on the Block – BECHET’S DISEASE



## The right place of interleukin-1 inhibitors in the treatment of Behçet’s syndrome: a systematic review

Alessandra Bettiol<sup>1</sup> · Elena Silvestri<sup>2</sup> · Gerardo Di Scala<sup>2</sup> · Amedeo Amedei<sup>2</sup> · Matteo Becatti<sup>3</sup> · Claudia Florillo<sup>3</sup> · Giuseppe Lopalco<sup>4</sup> · Carlo Salvarani<sup>5</sup> · Luca Cantarini<sup>6</sup> · Alessandra Soriano<sup>5</sup> · Giacomo Emmi<sup>2,7</sup> 



Studies included  
n=24

Clinical trial= 4  
Observational studies n= 6

Case reports/case series/letters to the editor n=14

Mucosal  
Eye  
Skin

Vascular (thrombosis)

Refractory manifestations



# New Kids on the Block – Severe Hidradenitis Suppurativa

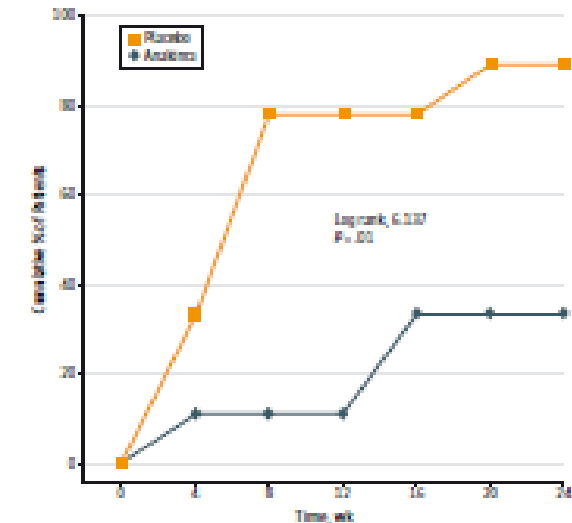
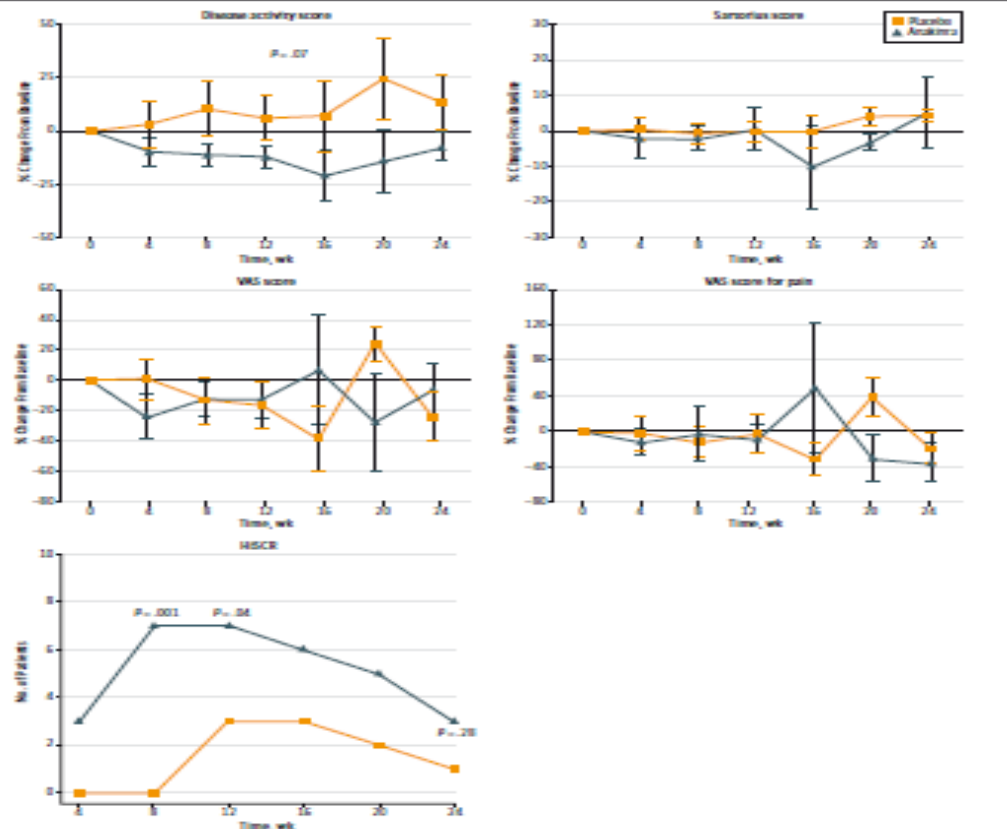
JAMA Dermatology

## Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa A Randomized Clinical Trial

Vassiliki Tzanetakou, MD; Theodora Kanni, MD; Sophia Giatrakou, MD; Alexandros Katoulis, MD, PhD; Evangelia Papadavid, MD, PhD; Mihai G. Netea, MD, PhD; Charles A. Dinarello, MD, PhD; Jos W. M. van der Meer, MD, PhD; Dimitrios Rigopoulos, MD, PhD; Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD

20 trial participants with refractory disease

Figure 2. Change in Hidradenitis Suppurativa Severity Over Time



Shown is a statistical comparison between placebo-treated patients and anakinra-treated patients.

# Η ιστορική εξέλιξη του ρόλου της IL-1 στα διάφορα νοσήματα

