

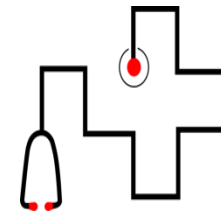
Νόσος του Still: Από τα παιδιά στους ενήλικες

Πελαγία Κατσιμπρή
Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

Μονάδα Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας
Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
ΠΓΝ<<Αττικόν>>

Αυτή η ομιλία είναι χορηγία της εταιρίας
Novartis

Παρουσίαση Περιστατικού



01

Δημογραφικά – Ατομικό Αναμνηστικό

Άνδρας 21 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό

02

Παρούσα νόσος

Εμπύρετο έως 39ο C από 5ημέρου με συνοδά δυσουρικά ενοχλήματα και άλγος υπογαστρίου

03

Κλινική Εξέταση

Όψη πάσχων, ηπατοσπληνομεγαλία(20εκ & 14εκ αντιστοιχα), ήπια τραχηλική λεμφαδενοπάθεια

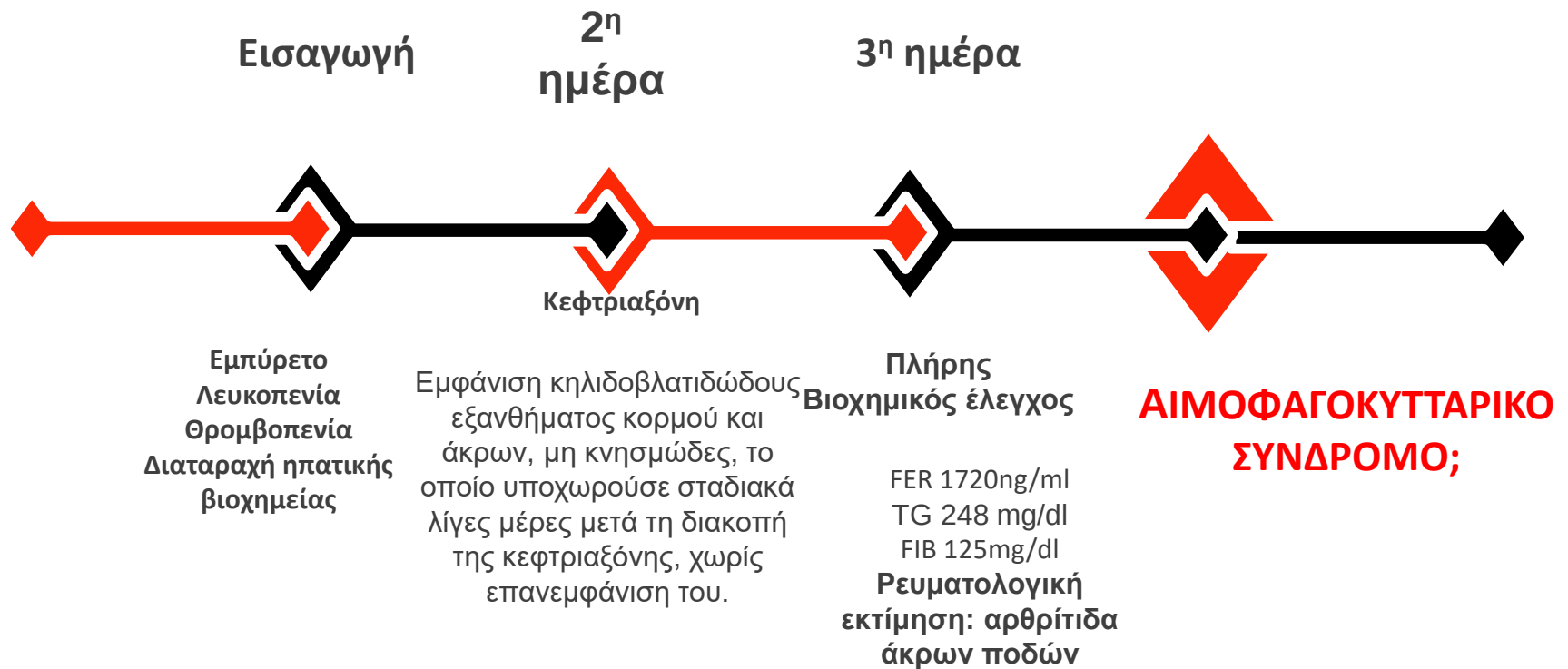
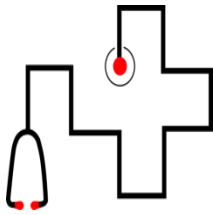
04

Εργαστηριακός έλεγχος

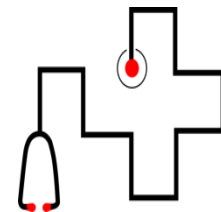
Λευκοπενία – Θρομβοπενία – Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας (Χ5κφ) – Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής



ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ



Οστεομυελική βιοψία



ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ

Ιστολογικά πρόκειται για μυελό με κυτταροβρίθεια της τάξης του 80%. Αναγνωρίζονται κύτταρα όλων των αιμοποιητικών σειρών. Η σχέση κοκκιώδους / ερυθρά είναι της τάξης του 2/1. Η κοκκιώδης ωριμάζει με στροφή προς τα αριστερά, η ερυθρά, αναπτύσσεται σε νησίδια, με εστιακές δυσερυθροποιητικές αλλοιώσεις, τα μεγακαρυοκύτταρα είναι κατά θέσεις αυξημένα σε αριθμό, με εστιακούς δυσπλαστικούς χαρακτήρες. Το ποσοστό των CD34(+) κυττάρων είναι της τάξης του 1%.

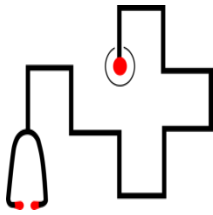
Τόσο μορφολογικά όσο και ανοσοϊστοχημικά δεν εκτιμάται συμμετοχή του μυελού σε νεόπλασμα του λεμφικού ιστού, ενώ συνυπάρχει σχετικά αυξημένο ποσοστό ώριμων CD68(+) μακροφάγων, με εικόνα αιμοφαγοκυττάρωσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Εικόνα αντιδραστικού μυελού με εν μέρει μυελοδυσπλαστικούς χαρακτήρες και στοιχεία αιμοφαγοκυττάρωσης.

Για την αιτιολογική προσέγγιση θεωρείται σκόπιμος ο συσχετισμός με τα λοιπά κλινικοεργαστηριακά δεδομένα.

2004 diagnostic criteria hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)



1

Εμπύρετο $> 38,5^{\circ} \text{C}$

2

Σπληνομεγαλία

3

Πανκυτταροπενία

Τουλάχιστον 2 εκ των: $\text{Hb} < 9 \text{ g/dl}$,
 $\text{PLTs} < 110000/\text{microl}$,
 $\text{Neutrophils} < 2500/\text{microl}$

4

Υπερτριγλυκεριδαιμία ή/και υποινωδογοναιμία

$\text{TG} > 265 \text{ mg/dL}$, $\text{Fibrinogen} < 150 \text{ mg/dL}$

5

Αιμοφαγοκυττάρωση στο μυελό των οστών, λεμφαδένες ή ήπαρ

6

Χαμηλά NK κύτταρα

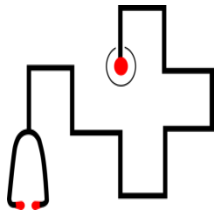
7

Φερριτίνη $> 500 \text{ ng/mL}$

8

Αυξημένο CD25

5/8



ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ramos-Casals M et al. Lancet 2013; 383(9927): 1503-1506

2615 reported cases of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

1108

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

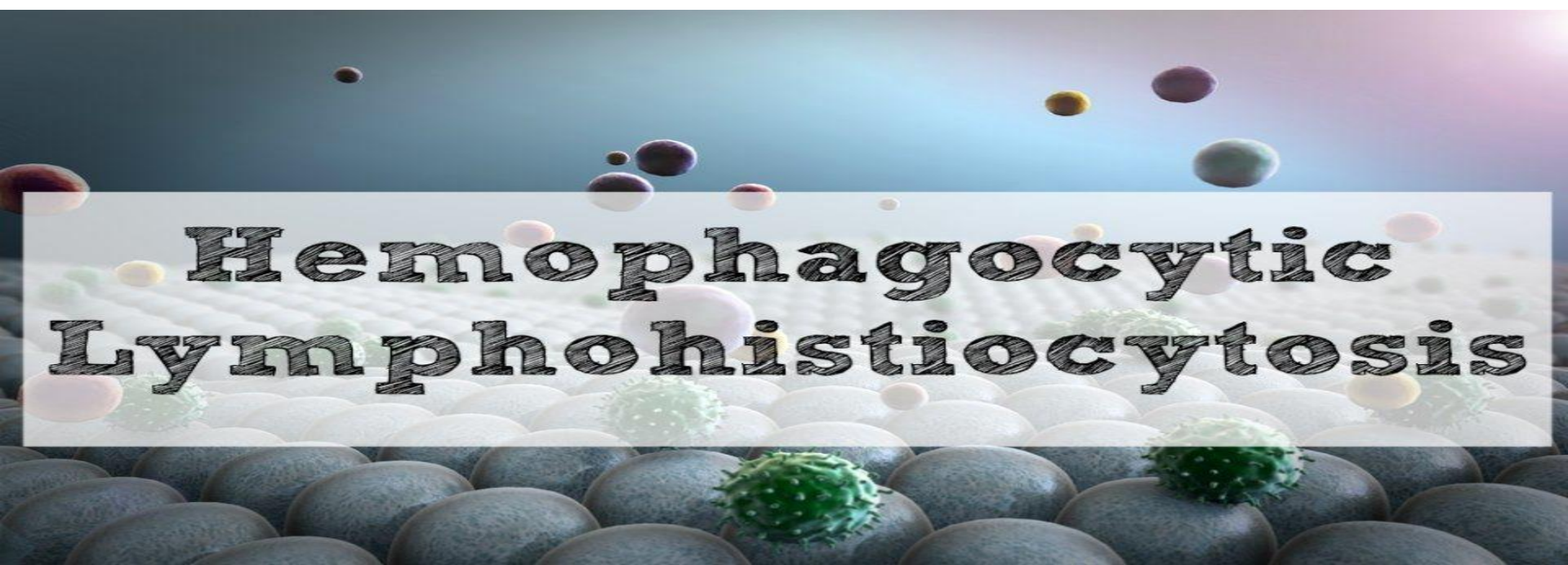
1047

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ
ΝΟΣΗΜΑΤΑ

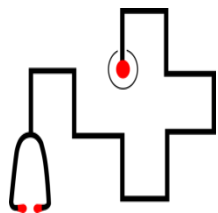
276

ΑΛΛΑ

184



**Hemophagocytic
Lymphohistiocytosis**



Yamaguchi criteria

ΜΕΙΖΟΝΑ

Πυρετός > 39° C

Τουλάχιστον για μια εβδομάδα

**Αρθραλγία-
Αρθρίτιδα**

**Χαρακτηριστικό
εξάνθημα**

**Λευκοκύτταρα
> 10,000/κκχ**

*Με τουλάχιστον 80%
πολυμορφοπύρρηνα*

ΕΛΑΣΣΟΝΑ

Φαρυγγοδυνία

Λεμφαδενοπάθεια

**Ηπατομεγαλία ή
Σπληνομεγαλία**

**Διαταραχή
ηπατικής
βιοχημίας**

ΚΡΙΤΗΡΙΑ

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Λοιμώξεις

Κακοήθειες

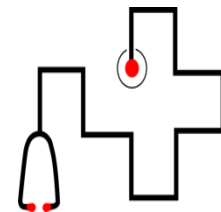
Άλλα αυτοάνοσα

5 κριτήρια, με τουλάχιστον 2 μείζονα

**Αρνητικά ANA και
RF**

95%

STILL - MAS



01

Το 12-19% των ασθενών με νόσο Still, μπορούν να αναπτύξουν MAS

02

MAS: Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή στην πρόοδο της νόσου Still. Ταυτόχρονη έναρξη δεν είναι ασυνήθης

03

Παρόμοια κλινική εικόνα στα δύο σύνδρομα
Red flags: Αναιμία, θρομβοπενία, αυξημένα τριγλυκερίδια

04

Οστεομυελική βιοψία βοηθάει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Ιστορικά...

- **Πρώτη περιγραφή:**
- 1897 Dr Still → 22 παιδιά <<νεανική PA >>
- 1971 Dr Bywaters → 14 ενήλικες με εξάνθημα, αρθραλγίες και πυρετό. Χαρακτηριστικά όμοια με Νεανική PA → AOSD

Εισαγωγή

- Σπάνιο, πολυσυστηματικό νόσημα που κατατάσσεται στα πολυγονιδιακά αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα. Επίπτωση στη Γαλλία 0,16 περιστατικά ανά 100000 πληθυσμό.^{1,5}
- Άγνωστη αιτιολογία. (Ιογενής λοιμώξεις, γενετικοί παράγοντες και ανοσολογική απορύθμιση πιθανόν να συμβάλουν στην εκδήλωση της νόσου).³
- Οι επιπλοκές της AOSD μπορούν να αποβούν απειλητικές για τη ζωή. (ΜΑΣ, ηπατική ανεπάρκεια, TTP, DIC, πνευμονική υπέρταση, διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία και η αμυλοείδωση)³
- Ομοιότητες στην επιδημιολογία, κλινικές εκδηλώσεις και πορεία της νόσου μεταξύ τη AOSD και τη SJIA συνηγορούν ότι ανήκουν στο ίδιο συνεχές φάσμα, αλλά με διαφορετικές ηλικίες εμφάνισης.⁴

1. Gerfaud-valentin et al Autoimmunity reviews, 2014, 13(7) , 708–722.
2. Colafrancesco S, et al. Expert Rev Clin Immunol. 2015; 11(6): 749–761.
3. Kadavath S and Efthimiou P, Annals of Medicine, 2015
4. Brachat A, et al. Pediatric Rheumatology. 2015 Sep
5. Magadur-Joly G et al. Ann Rheum Dis 1995; 54(7): 587

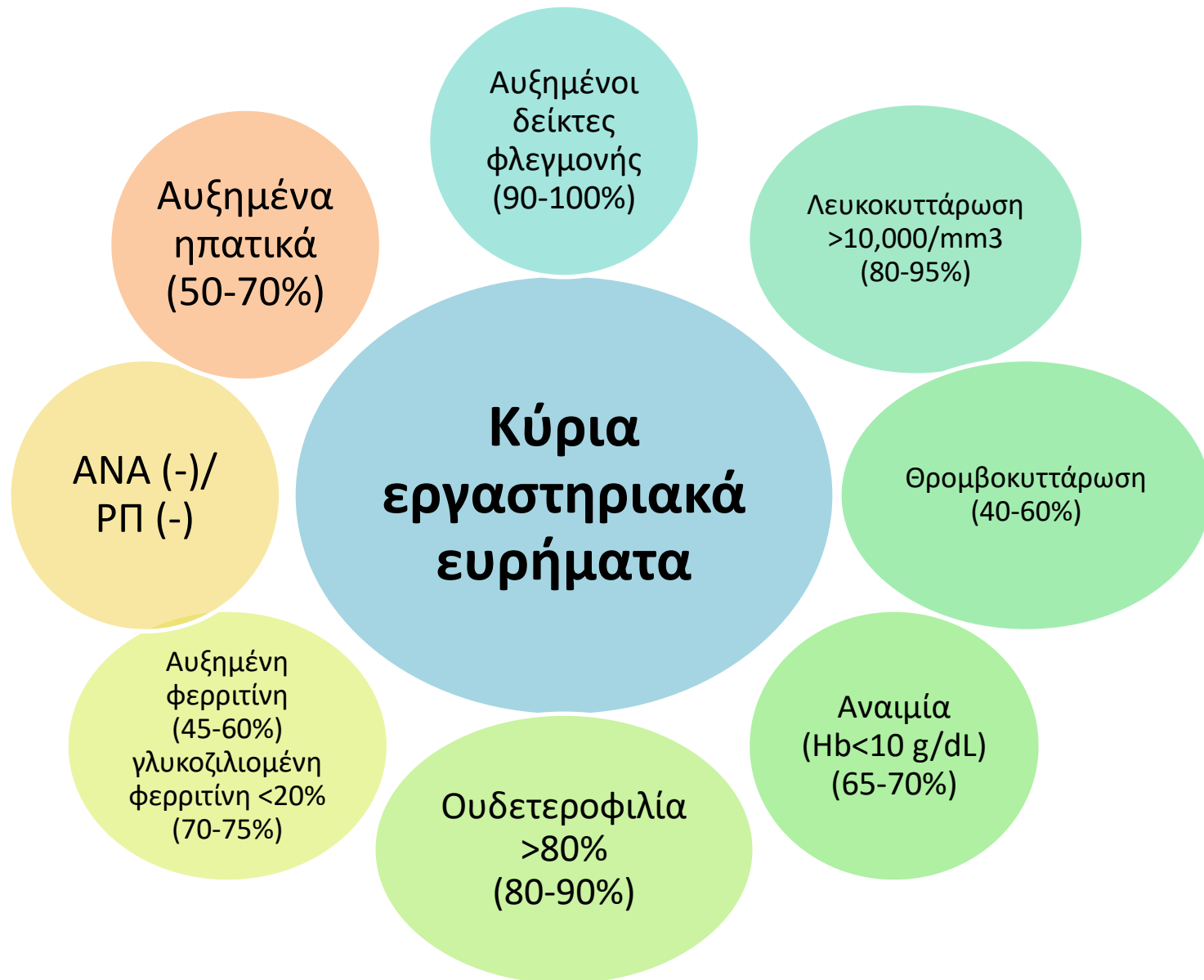
Κύριες κλινικές εκδηλώσεις στη Νόσος Still των ενηλίκων (AOSD).

Prevalence of the main clinical manifestations in adult-onset Still's disease (AOSD).

Clinical manifestations	Frequency range (%) ^a
Fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$	90–100
Arthralgia/arthritis	70–100
Eruption (skin rash)	70–90
Sore throat	50–90
Myalgia	50–80
Lymphadenomegaly	40–75
Weight loss	30–70
Hepatomegaly	20–75
Splenomegaly	20–65
Pleuritis	10–40
Pericarditis	10–30
Myocarditis	5–10
Pulmonary infiltration	10–20
Abdominal pain	5–40
Fever of unknown origin (FUO)	Variable ^b

^a Depending on the series.

^b AOSD accounts for 3–20% of FUO.



Yamaguchi κριτήρια ταξινόμησης για AOSD

Μείζονα κριτήρια

- Πυρετό ≥ 39 C που διαρκεί τουλάχιστον 1 εβδομάδα .
- Αρθραλγία ή αρθρίτιδα ≥ 2 εβδομάδες
- Τυπικό σολομοηδές εξάνθημα
- Λευκοκυττάρωση $\geq 10.000/\text{mm}^3$ με 80% πολυμορφοπύρηννα κύτταρα.

Ελάσσονα κριτήρια

- Φαρυγγαλγία
- Λεμφαδενοπάθεια
- Ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία
- Παθολογική ηπατική λειτουργία
- Αρνητική δοκιμασία για ANA και RF

Κριτήρια αποκλεισμού

- Λοιμώξεις
- Νεοπλασίες (κυρίως λέμφωμα)
- Άλλες συστηματικές διαταραχές
(απαιτούνται ≥ 5 κριτήρια και τουλάχιστον 2 από τα οποία θα πρέπει να είναι μείζονα)

Η AOSD σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα

Country	No. of Patients	Mortality Rate	References
Taiwan	82	3.6%	Chen DY, et al. J Formos Med Assoc. 2004;103:844–52
Norway	13	7.7%	Evensen KJ, et al. Scand J Rheumatol. 2006;35:48–51
China	61	9.8%	Zeng T, et al. J Rheumatol. 2009;36:1026–31
Taiwan	36	13.9%	Lee JY, et al. Semin Arthritis Rheum. 2012;42:317–26
Korea	82	2.4%	Kim YJ, et al. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:28–33
Spain	57	5.2%	Gerfaud-Valentin M, et al. Medicine. 2014;93:91–9
Turkey	42	2.3%	Balci MA, et al. Clin Exp Rheumatol. 2015;33:818–23

AOSD = adult-onset Still's disease.

1. Kadavath S, et al. *Ann Med* 2015;47:6–14;
2. Guillemainault L, et al. *BMC Pulm Med* 2016;16:72;
3. Efthimiou P, et al. *Clin Rheumatol* 2014;33:305–14.

Ασυνήθιστες εκδηλώσεις και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές

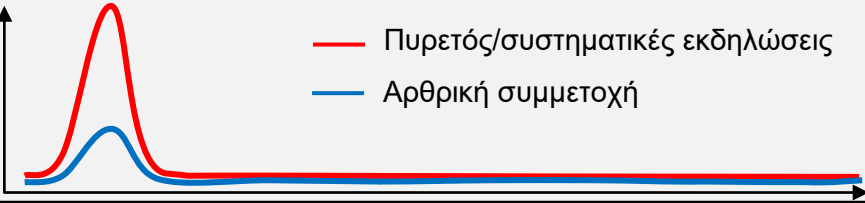
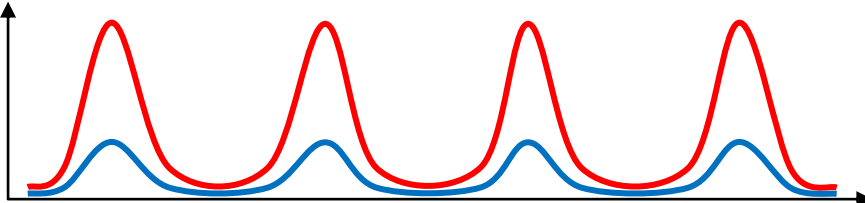
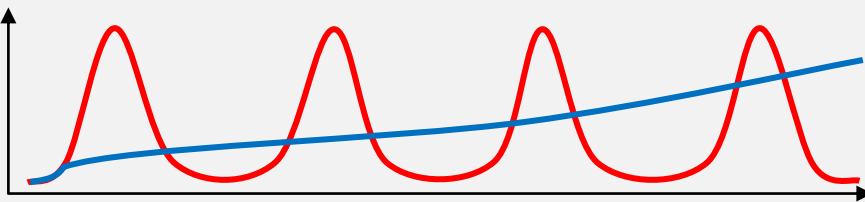
Ασυνήθιστες κλινικές εκδηλώσεις

- Pulmonary involvement: restrictive pulmonary disease, ARDS
- Myocarditis/myocardial necrosis
- Cardiac tamponade
- Aseptic meningitis/encephalitis
- Ischemic stroke
- Pure red cell aplasia
- Intestinal pseudo-obstruction
- Tubulo-interstitial nephritis
- Inappropriate ADH secretion
- Neuro-sensorial deafness
- Inflammatory orbital pseudotumor
- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
- Amyloidosis
- Sjogren's syndrome

Απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές

- Macrophage activation syndrome/reactive hemophagocytic syndrome
- Fulminant hepatitis/acute hepatic failure
- Disseminated intravascular coagulopathy
- Thrombotic thrombocytopenic purpura
- Diffuse alveolar hemorrhage
- Pulmonary arterial hypertension
- **Severe iatrogenic complications**
- Fatal infections
- Septic shock

Κλινική πορεία

Χαρακτηριστικά	Κλινική πορεία	Συχνότητα
Μοναδικό επεισόδιο ενεργής νόσου με συστηματικές εκδηλώσεις ακολουθούμενο από ανενεργή νόσο.	Μονοκυκλική / μονοφασική πορεία, αυτοπεριοριζόμενη με πλήρη ύφεση εντός λίγων εβδομάδων.  — Πυρετός/συστηματικές εκδηλώσεις — Αρθρική συμμετοχή	21%–33%
Τουλάχιστον 2 επεισόδια ενεργούς νόσου εναλλασσόμενα με περιόδους πλήρης ύφεσης. Χαρακτηρίζεται από κρίσεις συστηματικών συμπτωμάτων με ή χωρίς αρθρίτιδα.	Πολυκυκλική / διαλείπουσα πορεία : πλήρης ύφεση μπορεί να διαρκέσει από λίγες εβδομάδες έως 2 έτη 	17%–44%
Εμμένουσα ενεργή νόσος με πολυαρθρική ή ολιγοαρθρική υμενίτιδα που μπορεί να προκαλέσει αρθρική καταστροφή.	Χρόνια αρθρική πορεία 	26%–43%

Κοινά χαρακτηριστικά της SJIA και της AOSD

Features	SJIA	AOSD
Genetic		
Associated HLA	Bw35, DR2, DR4, DR5, Dw7	Bw35, DR2, DR4, DRB1, Dw7
Polymorphisms	<i>MIF, IL6, IL18, TNF-α</i>	<i>MIF, 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 %

Kumar et al. *Pediatric Rheumatology* 2012, **10**:40
<http://www.ped-rheum.com/content/10/1/40>



PEDIATRIC
RHEUMATOLOGY

RESEARCH

Open Access

Application of the Yamaguchi criteria for classification of “suspected” systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA)

Sharath Kumar^{1,3*}, Divya Shree Kunhiraman² and Lalitha Rajam¹

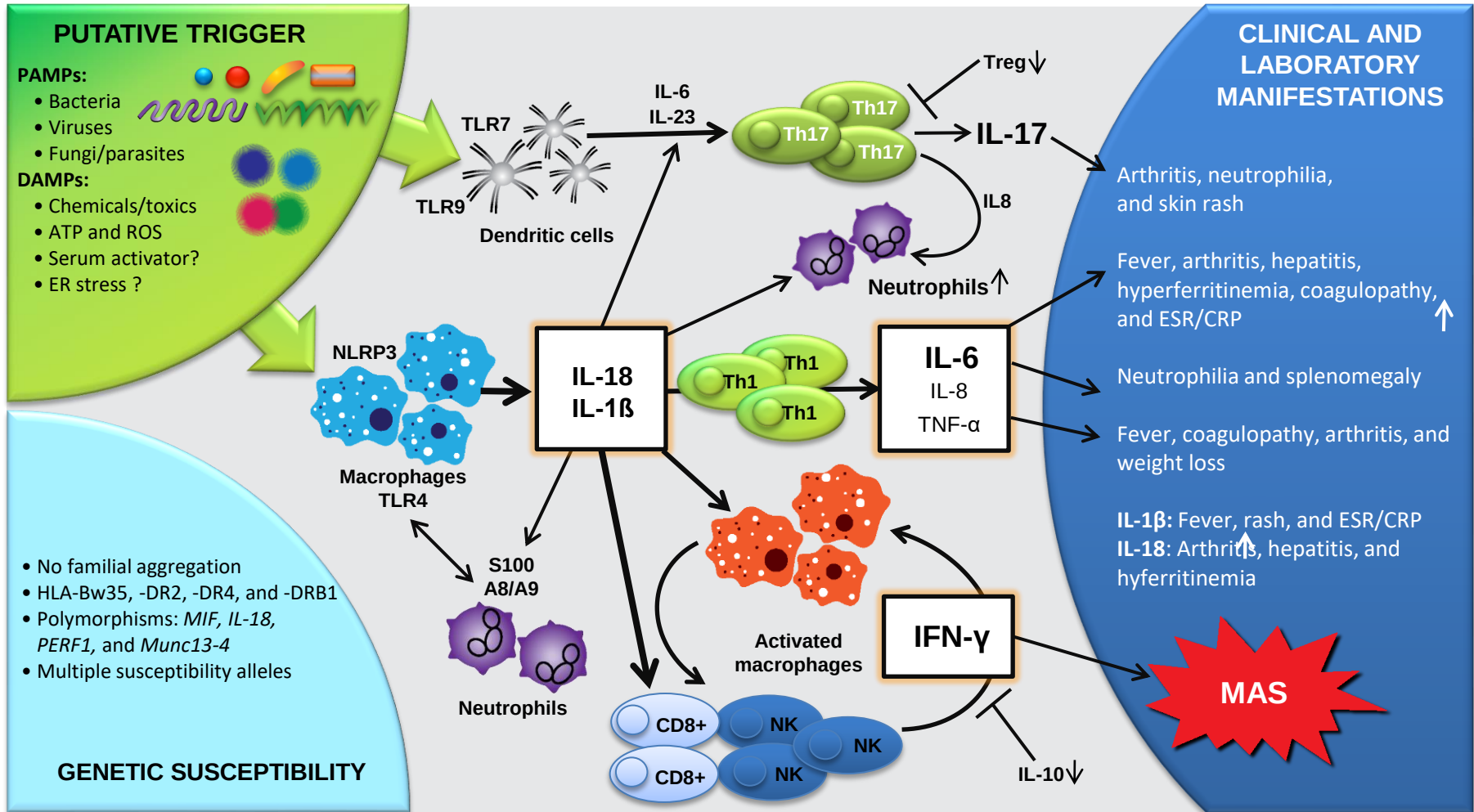
Με την ενηλικίωση των ασθενών με SJIA όταν χρησιμοποιούνται διαγνωστικά κριτήρια ενηλίκων, διαγιγνώσκονται ως ασθενείς με AOSD σε ποσοστό 92,3%.²

1. Jamilloux Y. et al. (2015) *Imm. Res.* Feb;61(1-2):53-62.

2. Oliveira-Ramos F, et al. *RMD Open* 2016;2:e000304.

doi:10.1136/rmdopen-2016-000304 3

Αυτοφλεγμονώδες νόσημα όπου η ενεργοποίηση των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας παίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της AOSD

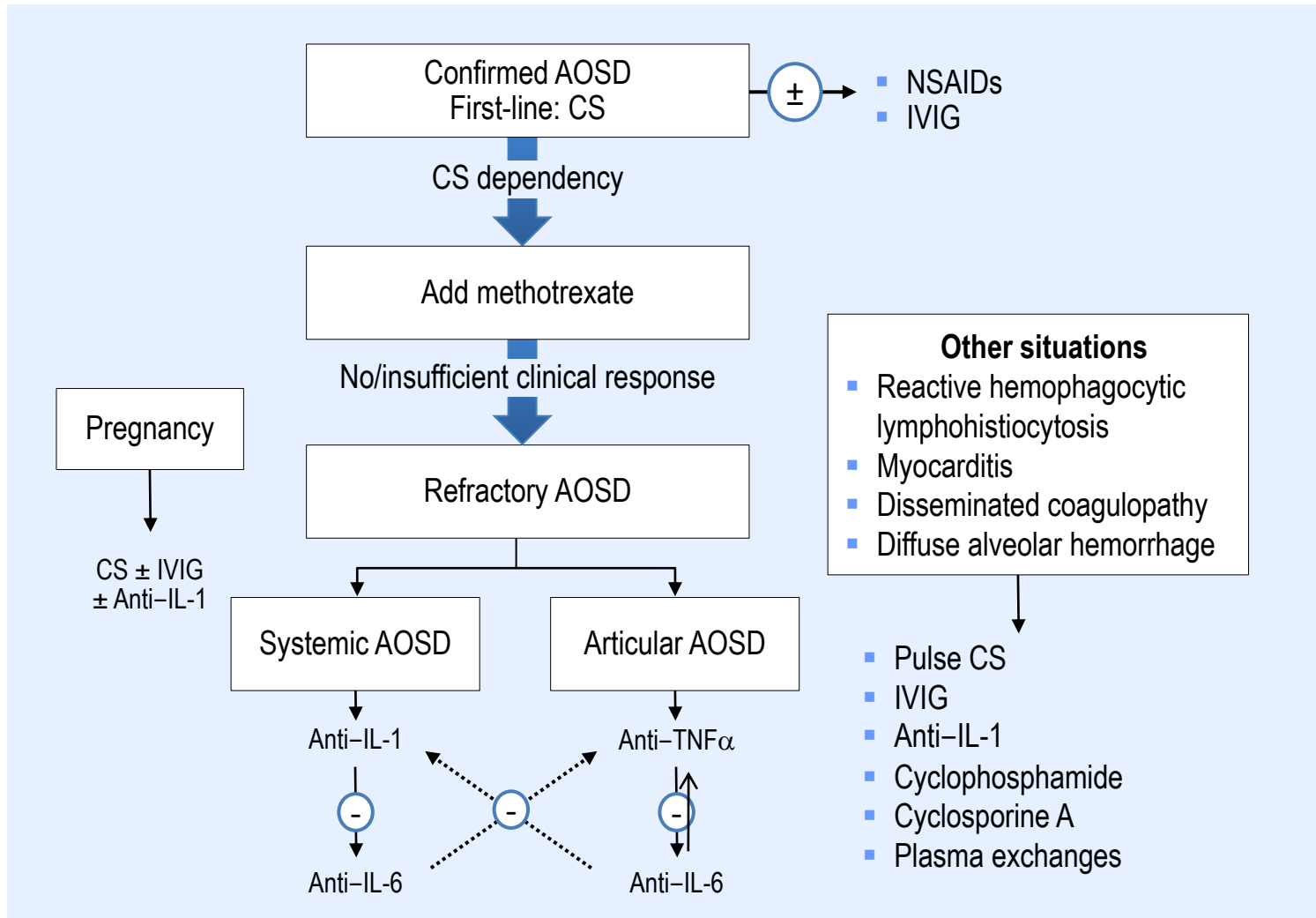


AOSD, adult-onset Still's disease; ATP, adenosine triphosphate; CRP, C-reactive protein; DAMPs, danger-associated molecular patterns; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HLA, human leukocyte antigen; IL, interleukin; MAS, macrophage activation syndrome; NK, natural killer; NLRs, Nod-like receptors; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; TNF, tumor necrosis factor; TLRs, Toll-like receptors; Treg, regulatory T cell

Βιολογικοί παράγοντες στην AOSD

- Η κύριες προ-φλεγμονώδη κυτοκίνες που εμπλέκονται στην παθογένεια της AOSD είναι οι IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α, και IFN-γ.
- IL-1b εκκρίνεται κυρίως από τα μακροφάγα. Η παραγωγή της είναι στενά συνδεδεμένη με την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος και έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεση της AOSD.
- Τα επίπεδά της IL-1b στον ορό συσχετίζονται με την δραστηριότητα της νόσου. Ο ρόλος της IL-1b επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα μελετών που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας έναντι IL-1 σε ασθενείς με AOSD.
- Οι θεραπείες που στοχεύουν την IL-1 είναι anakinra (ANK), canakinumab και rilonacept
- Οι αναστολείς TNF-α, ήταν η πρώτη βιολογική παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν στην AOSD. Η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται να είναι περιορισμένη και είναι πιο αποτελεσματικοί στη χρόνια πολυαρθρική ανθεκτική μορφή της AOSD .
- Η αναστολή της IL-6 με tocilizumab είναι αποτελεσματική κυρίως στις συστηματικές εκδηλώσεις.

Θεραπευτικός αλγόριθμος AOSD



Clinical and laboratory parameters following tocilizumab therapy in the patients with AOSD refractory to previous immunosuppressive drugs

	Baseline (n = 34)	Month 1 (n = 34)	Month 3 (n = 34)	Month 6 (n = 34)	Month 12 (n = 32)
Clinical manifestations					
Joint manifestations	97.1	67.6	44.1	26.5	32.4
Fever	58.8	5.9	5.9	5.9	5.9
Cutaneous manifestations	58.8	5.9	5.9	5.9	5.9
Lymphadenopathy	29.4	11.8	0	0	0
Splenomegaly and/or hepatomegaly	11.8	6.25	0	0	0
Pleuritis and/or pericarditis	8.8	0	0	0	0
Laboratory parameters					
Hemoglobin, mean $\pm$ SD gm/dl	11.9 $\pm$ 1.4	12.9 $\pm$ 1.2	13.3 $\pm$ 1.1	13.3 $\pm$ 1.3	14 $\pm$ 1.3
Anemia	44.1	14.7	11.8	8.9	2.9
Leukocyte count, mean $\pm$ SD mm ³	13,534.2 $\pm$ 6,022.8	8,983.1 $\pm$ 4,549.6	8,044.2 $\pm$ 4,359.9	7,579.2 $\pm$ 3,587.8	8,682.9 $\pm$ 3,658.2
Leukocytosis	55.9	26.5	17.6	11.8	17.6
CRP, median (IQR) mg/dl	8.9 (3.9–23.2)	0.2 (0.1–1.6)	0.1 (0.01–0.7)	0.2 (0.01–0.9)	0.2 (0.03–1.1)
High CRP level	82.4	29.4	8.8	20.6	23.5
ESR, median (IQR) mm/hour	52 (45–69)	4 (2–12)	4 (2–9)	4 (2–8)	2 (2–12)
High ESR	79.4	8.8	0	2.9	2.9
Ferritin, median (IQR) ng/ml	480 (200–808)	239 (39–358)	100 (73–132)	107 (53–187)	90 (63–115)
High serum ferritin level	47.1	17.7	2.9	5.9	2.9

* Except where indicated otherwise, values are the percent of patients. CRP = C-reactive protein; IQR = interquartile range; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

- **TCZ treatment was associated with rapid and maintained clinical and laboratory improvement in patients with AOSD refractory to standard treatment. However, joint manifestations seem to be more refractory to treatment compared with systemic manifestations.**

Anakinra : ανασυνδυασμένος αναστολέας του υποδοχέα της IL-1

Laboratory data before and after anakinra treatment

	Before and after anti-IL-1 treatment				
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Normal ranges
Systemic markers					
CRP (mg/dL)	13.6→0.17	29.23→0.15	13.84→0.55	5.64→0.26	< 0.5
ESR (mm/h)	30→2	79→8	80→4	13→5	< 10
Ferritin (μg/dL)	9.6→1.3	1418→1.8	165→84.4	7.1→3.4	1–30,50 (F, M)
Leukocytes (/μL)	22,940→7400	17,880→4260	16,150→6410	14,660→7390	4000–9500
Pro-inflammatory cytokines					
IL-1β (pg/mL)	0.27→0.15	2.11→0.41	2.53→0.83	0.23→0.34	< 0.5
IL-6 (pg/mL)	0→0	5.7→0	134→4	2.4→0	< 15
TNF-α (pg/mL)	8.5→0	15.4→7.7	13.5→5	8.5→0	< 8
IL-18 (pg/mL)	2122→1007	> 12,500→649	> 12,500→1540	3699→1540	36–275
IL-1RA (pg/mL)	939→> 30,000	ND→> 30,000	8628→> 30,000	1076→> 30,000	< 1500

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IL, interleukin; IL-1Ra, interleukin-1 receptor antagonist; TNF, tumor-necrosis factor; F, female; M, male. From:

- **Ανakinra παρουσίασε ταχεία αποτελεσματικότητα, που επέτρεψε τη μείωση των στεροειδών.**
- **Γρήγορη ύφεση των συστηματικών συμπτωμάτων.**
- **Λιγότερο αποτελεσματικό στην αρθρίτιδα .**
- **Λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής δεν έχει καλή μακροχρόνια αποτελεσματικότητα.**

Anakinra

National surveys of anakinra use in adult-onset Still's disease

	Degree of remission				Steroid use		
	<i>n</i>	Full	Partial	None	<i>n</i>	Stopped	Reduced
<i>National surveys</i>							
*[35]	15	9 (60%)	2 (13%)	4 (26%)	15	2 (13%)	8 (53%)
*[36]	(19)	(13)	(6)	(0)	–	–	–
*[37]	28	16 (57%)	8 (29%)	2 (7%)	–	–	–
[38]	34	19 (56%)	12 (35%)	3 (9%)	34	–	25 (74%)
[39]	41	–	–	–	–	–	–

- Ανεπιθύμητα συμβάντα (AEs): αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, λευκοπενία (ήπια), και μυοπάθεια.

Rilonacept :

IL-1 trap molecule, διαλυτή διμερές πρωτεΐνη σύντηξης

Reports of rilonacept use in refractory adult-onset Still's disease

Clinical and laboratory data before and after rilonacept

		Patient 1	Patient 2	Patient 3
Case report [42] [43] [40]	Age (years)/sex	44 F	41 F	36 F
	Fever (°F)	100.7 → 98.2	105.7 → 98	100.8 → 98.6
	Rash	Yes → No	Yes → No	Yes → No
	Swollen joints	6 → 0	6 → 0	8 → 0
	White blood cells/mm ³	19.2 → 10.2	5 → 3.5	8.8 → 6.0
Case series [44]	CRP (mg/L)	26 → 3	21 → 0.6	0.3 → 0.02
	ESR (mm/h)	33 → 10	32 → 1	80 → 2
	Ferritin (ng/mL)	1125 → 94	1486 → 111	4523 → 58
	Methotrexate dose (mg)	20	0	15
TOTALS	Prednisone dose (mg)	60 → 0	20 → 0	20 → 0

Denominator Comparison of data when starting rilonacept with those after 12 months of articles reporting treatment. CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; °F, degree Fahrenheit; F, female; M, male. From: Petryna et al. (Table 1) [43].

Canakinumab:

fully human antibody, long- acting inhibitor of IL-1 β

Reports of canakinumab use in refractory adult-onset Still's disease

	Degree of Remission				Steroid use		
	<i>n</i>	Full	Partial	None	<i>n</i>	Stopped	Reduced
<i>Case reports</i>							
[40]	2	1	1	0	–	–	–
[45]	1	1	0	0	1	1	0
[17]	1	0	1	0	–	–	–
[46]	1	1	0	0	1	0	1
[32]	1	1	0	0	–	–	–
[41]	1	1	0	0	1	0	1
[47]	1	1	0	0	1	0	1
[38]	2	1	0	1	–	–	–
<i>TOTALS</i>	<i>10</i>	<i>7 (70%)</i>	<i>2 (20%)</i>	<i>1 (10%)</i>	<i>4</i>	<i>1 (25%)</i>	<i>3 (75%)</i>

Denominators are all patients in all articles for remissions or all patients in the articles reporting steroid use.

Fisher exact test: $p = 0.0114$ for 90% (full or partial remissions) and 10% (none) versus 50% (no effect) for each.

- **Canakinumab:** αποτελεσματική θεραπεία για τις πιο δύσκολες, ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις AOSD, ελέγχοντας και την αρθρίτιδα. Ήταν καλά ανεκτή.

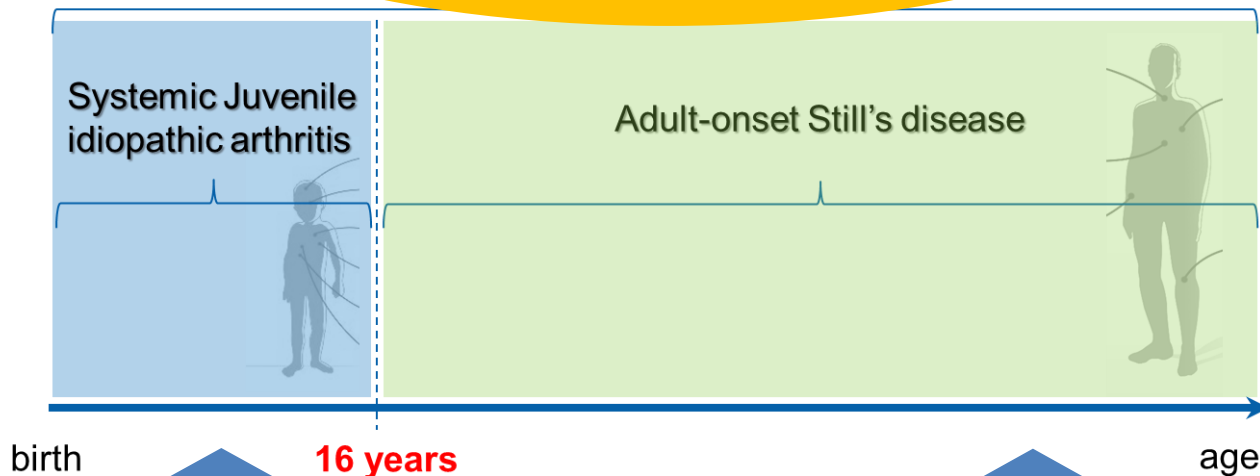
Δεδομένα εγκριτικού φακέλου του *canakinumab* στην AOSD

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ

εκφράζονται σε φυσιολογικά επίπεδα αναστολής της

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

υπερ/ υπο-εκφράζονται στα γονίδια μέσω της



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

Remission and steroid sparing in adult-onset Still's disease

Agent	Frequency	Reference
-------	-----------	-----------

(A) Remissions with anti-IL-1 agents (%)

- IL-1 αναστολείς, ακόμη και σε περιπτώσεις AOSD πιο ανθεκτικές στη θεραπεία αναφέρουν ποσοστά ανταπόκρισης υψηλότερα από αυτά της συμβατικής θεραπείας με μεθοτρεξάτη.
- IL-1 αναστολείς εμφανίζουν σημαντική μείωση των στεροειδών και βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα.

Anakinra	29% (stopped) 68% (lowered)	Table 1
Rilonacept	38% (stopped) 76% (lowered)	Table 4
Canakinumab	25% (stopped) 100% (lowered)	Table 6

- (A) Remissions with anti-IL-1 agents, showing full remissions or any remission (full plus partial remissions).
- (B) Success with classical therapies.
- (C) Steroid use with anti-IL-1 agents, showing completely stopped and lowered (stopped plus reduced dose).
IL-1, interleukin-1; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Αναστολείς της IL 1

- Οι 3 αναστολείς δείχνουν ομοιότητες στην αρχική αποτελεσματικότητα.
- Anakinra και rilonacept όμως χάνουν την αποτελεσματικότητα με την πάροδο του χρόνου, πιθανά λόγω της μικρής ημίσειας ζωής (4-6 ώρες και 9 μέρες αντίστοιχα). **Το canakinumab φαίνεται να διατηρεί μια μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (έχει 26 μέρες ημίσεια ζωή).**
- Anakinra είναι λιγότερο ανεκτό από rilonacept και canakinumab λόγω αυξημένης συχνότητας αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συχνή A/E και για rilonacept).
- Canakinumab, πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα, **δεν προκαλεί αντιδράσεις στο σημείο ένεσης ή άλλη ανοσογονικότητα.** Δεν έχουν εντοπιστεί αντισώματα έναντι φαρμάκου ή άλλες αιτίες για απώλεια αποτελεσματικότητας.

Συμπεράσματα

- Η νόσος Still είναι σπάνια και μπορεί να είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή.
- Οι συστάσεις για τη θεραπεία της βασίζονται κυρίως σε μελέτες με λίγα περιστατικά ή case series ή case reports.
- Στόχος είναι η ταχεία ύφεση, όπου τα ΚΣ παραμένουν η 1^η γραμμή θεραπεία με τη σύντομη προσθήκη DMARD για τη βέλτιστη ανταπόκριση.
- Η προσθήκη βιολογικών DMARD σε ανθεκτικές μορφές επιτρέπουν τον πλήρη έλεγχο της νόσου.
- Tocilizumab είναι αποτελεσματική θεραπεία σε ανθεκτικές μορφές της νόσου, παρ' ότι βελτιώνει την αρθρίτιδα μόνο σε 60% των περιπτώσεων.
- Οι αναστολείς της IL-1 είναι αποτελεσματικές στις ανθεκτικές μορφές της νόσου κυρίως για τις συστηματικές εκδηλώσεις. Οι αρθρώσεις ανταποκρίνονται, αλλά πιο αργά.
- Η απώλεια αποτελεσματικότητας και η δυσανεξία του anakinra δείχνουν την ανάγκη για καλύτερες θεραπείες.
- Canakinumab είναι αποτελεσματικό σε ανθεκτικές μορφές της νόσου και σε περιπτώσεις όπου υπήρξε απώλεια αποτελεσματικότητας σε άλλους IL-1 αναστολείς.

