



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ,

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Διευθύντρια ΠΜΣ: Καθηγήτρια Ιωάννα Γριβέα

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Λοιμώξεις σε παιδιά με Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες»

Μαντζάνα Πετεινέλλη Μυρτώ,

Ιατρός, Ειδικευόμενη Παιδιατρικής Νοσοκομείου «Αττικόν»

Λάρισα, 2025

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1ο Μέλος (Επιβλέπουσα)	Ευθυμία Πετεινάκη, Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας - Κλινικής Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2ο Μέλος	Γεώργιος Συρογιαννόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3ο Μέλος	Χαράλαμπος Ανταχόπουλος, Καθηγητής Παιδιατρικής – Λοιμωξιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τίτλος στα Αγγλικά

«Infections in children with SJIA under treatment with biological agents»

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού
Διπλώματος Ειδίκευσης.

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

Μυρτώ Μαντζάνα Πετεινέλλη

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	7
1 Εισαγωγή	8
1.1 Παθοφυσιολογία της συστηματικής ΝΙΑ	8
1.2 Θεραπεία της συστηματικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας	12
1.2.1 Βιολογικοί παράγοντες έναντι του TNFα	12
1.2.2 Βιολογικοί παράγοντες έναντι της IL-1	13
1.2.3 Βιολογικοί παράγοντες έναντι της IL-6	13
1.3 Κίνδυνος λοίμωξης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESCMID	16
1.3.1 Κίνδυνος λοιμώξεων υπό θεραπεία με αναστολείς της IL-1	16
1.3.2 Κίνδυνος λοιμώξεων υπό θεραπεία με αναστολείς της IL-6	17
2 Σκοπός της Μελέτης	18
3 Μεθοδολογία	18
3.1 Συλλογή δεδομένων	18
3.2 Κριτήρια αποκλεισμού	19
3.3 Υπολογισμός του Exposure-Adjusted Event Rates	20
3.3.1 Υπολογισμός EAER σε κάθε μελέτη	21
3.3.2 Συγκεντρωτικός υπολογισμός (pooled EAER)	21
4 Αποτελέσματα	22
4.1 Παράγοντες έναντι της IL-1	22
4.1.1 Μελέτες για το Canakinumab	22
4.1.2 Μελέτες για το Anakinra	26
4.1.3 Μελέτες για Anakinra και Canakinumab	27
4.2 Παράγοντες έναντι της IL-6	28
4.2.1 Μελέτες για το Tocilizumab	28
4.3 Συνδυαστική αξιολόγηση των anakinra, canakinumab, tocilizumab	30

4.4 Σύγκριση των ποσοστών λοιμώξεων μεταξύ των βιολογικών θεραπειών (anakinra, canakinumab, tocilizumab) στη ΣΝΙΑ	33
4.4.1 Αξιολόγηση των ΕΑΕΡ ανά μελέτη	33
4.4.2 Συγκεντρωτική ανάλυση και συγκριτική αποτίμηση του ΕΑΕΡ	33
5 Συζήτηση	35
5.1 Συγκριτική θεώρηση προηγούμενων μετα-αναλύσεων για την ασφάλεια των βιολογικών παραγόντων στη ΣΝΙΑ	35
5.2 Ερμηνεία των Κλινικών Ευρημάτων: Ανοσολογικός Ρόλος των IL-1 και IL-6 και Επιπλοκές από Βιολογική Θεραπεία	36
5.3 Περιορισμοί της Τρέχουσας Βιβλιογραφίας	38
5.4 Συμπεράσματα για την Κλινική Πρακτική και Κατευθύνσεις για Μελλοντική Έρευνα	39
6 Βιβλιογραφία	40

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Ευθυμία Πετεινάκη, η οποία καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας ήταν δίπλα μου, έτοιμη να προσφέρει κάθε δυνατή βοήθεια σε κάθε απορία και δυσκολία. Επίσης, ευχαριστίες απευθύνονται στους καθηγητές κ. Γεώργιο Συρογιαννόπουλο και κ. Χαράλαμπο Ανταχόπουλο, για τη συμμετοχή τους στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας.

Θα ήθελα να εκφράσω επίσης τις βαθύτατες ευχαριστίες μου στον κ. Ανάργυρο Σκουλάκη, ιατρό και Υποψήφιο Διδάκτορα του τμήματος Πληροφορικής με εφαρμογές στην Ιατρική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη βοήθεια και την καθοδήγηση του.

Μυρτώ Μαντζάνα Πετεινέλλη

Περίληψη

Εισαγωγή:

Η Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) αποτελεί μια σπάνια αυτοφλεγμονώδη νόσο της παιδικής ηλικίας, χαρακτηριζόμενη από δυσλειτουργία στη ρύθμιση των κυτοκινών, κυρίως της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Οι βιολογικοί παράγοντες που στοχεύουν αυτές τις κυτοκίνες έχουν μεταβάλει σημαντικά τη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Ωστόσο, παραμένουν ανησυχίες αναφορικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων, ιδίως στους παιδιατρικούς ασθενείς με ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα.

Σκοπός:

Η συστηματική αξιολόγηση των λοιμώξεων ως ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά με ΣΝΙΑ υπό αγωγή με αναστολείς IL-1 και IL-6 πραγματοποιήθηκε με χρήση της μεθόδου «Exposure Adjusted Event Rate» (EAER), η οποία εκφράζει τον αριθμό λοιμώξεων ανά 100 ανθρωποέτη θεραπείας. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τη σύγκριση μελετών με διαφορετική διάρκεια παρακολούθησης και μέγεθος δείγματος, προσφέροντας μια τυποποιημένη εκτίμηση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μεθοδολογία:

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (PubMed, για την περίοδο 2020–2025) για τον εντοπισμό μελετών που αναφέρουν λοιμώξεις σε παιδιά με ΣΝΙΑ υπό θεραπεία με anakinra (αναστολέας IL-1), canakinumab (αναστολέας IL-1) ή tocilizumab (αναστολέας IL-6). Συνολικά, δεκαεπτά μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική σύνθεση και δώδεκα εξ αυτών στην ποσοτική ανάλυση. Τα EAER υπολογίστηκαν ανά 100 ανθρωποέτη και αναλύθηκαν με μετα-ανάλυση τυχαίων επιδράσεων (random-effects meta-analysis), υπολογίζοντας τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Αποτελέσματα:

Το EAER των λοιμώξεων ήταν υψηλότερα στους ασθενείς υπό αγωγή με canakinumab (117,17 ανά 100 ανθρωποέτη, 95% CI: 43,05–191,28). Ακολούθως, υψηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν με την tocilizumab (107,48 ανά 100 ανθρωποέτη, 95% CI: 58,46–156,51), ενώ τα χαμηλότερα καταγράφηκαν με το anakinra (8,52 ανά 100 ανθρωποέτη, 95% CI: 4,97–11,5). Αν και η πλειονότητα των λοιμώξεων ήταν ήπιες, καταγράφηκαν επίσης σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων πνευμονίας, φυματίωσης και σήψης.

Συμπέρασμα:

Οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΣΝΙΑ εμφανίζουν διακριτά προφίλ κινδύνου λοιμώξεων. Ειδικότερα, το anakinra συσχετίστηκε με τη χαμηλότερη επιβάρυνση λοιμώξεων, ενώ το canakinumab και το tocilizumab παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά EAER λοιμώξεων. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν την επιτακτική ανάγκη για εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου λοιμώξεων και συνεχή φαρμακοεπαγρύπνηση σε παιδιά που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες.

Λέξεις κλειδιά: Συστηματική Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, anakinra, canakinumab, tocilizumab, λοιμώξεις

Abstract:

Background:

Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is a rare autoinflammatory disease in children, characterized by cytokine dysregulation—particularly involving interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6). Biologic therapies targeting these cytokines have transformed disease management; however, concerns remain regarding infectious safety, particularly in pediatric populations with immature immune systems.

Objective:

The systematic evaluation of infections as adverse events in children with sJIA receiving IL-1 or IL-6 inhibitors was conducted using the "Exposure Adjusted Event Rate" (EAER) method, which expresses the number of infections per 100 patient-years of treatment. This approach allows for comparison across studies with varying follow-up durations and sample sizes, providing a standardized estimate of adverse event frequency.

Methods:

A systematic literature review (PubMed, 2020–2025) was conducted to identify studies reporting infections in children with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) treated with anakinra, canakinumab, or tocilizumab. Seventeen studies were included in the qualitative synthesis, and twelve were included in the quantitative analysis. Exposure-adjusted event rates (EAERs) were calculated per 100 patient-years and analyzed using a random-effects meta-analysis, with corresponding 95% confidence intervals.

Results:

Pooled EAERs for infections were highest with canakinumab (117.17 per 100 PY; 95% CI: 43.05–191.28), followed by tocilizumab (107.48 per 100 PY; 95% CI: 58.46–156.51), and lowest with anakinra (8.52 per 100 PY; 95% CI: 4.97–11.5). Most infections were mild, although serious infections—including pneumonia, tuberculosis, and sepsis—were reported.

Conclusion:

Biologic therapies for sJIA exhibit distinct infection risk profiles. Anakinra demonstrated the lowest infection burden, whereas canakinumab and tocilizumab were associated with higher infectious EAERs. These findings emphasize the need for individualized infection risk assessment and consistent post-marketing surveillance in pediatric populations receiving biologic therapy.

Keywords: Systemic juvenile idiopathic arthritis; anakinra; canakinumab; tocilizumab; infections

1 Εισαγωγή

1.1 Παθοφυσιολογία της συστηματικής ΝΙΑ

Η συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) είναι μια αυτοφλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται κλινικά από καθημερινό πυρετό που διαρκεί τουλάχιστον τρεις συνεχόμενες ημέρες για τουλάχιστον δύο εβδομάδες, αρθρίτιδα και τουλάχιστον ένα μη ειδικό σύμπτωμα, όπως παροδικό ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, ηπατομεγαλία και/ή σπληνομεγαλία ή ορογονίτιδα. Τα τελευταία διαγνωστικά κριτήρια, σύμφωνα με την PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation), περιλαμβάνουν έναρξη νόσου πριν από την ηλικία των 18 ετών, πυρετό που διαρκεί ≥ 2 εβδομάδες (με καθημερινό πυρετό για ≥ 3 ημέρες) και είτε δύο κύρια κριτήρια (παροδικό ερυθματώδες εξάνθημα και αρθρίτιδα οποιασδήποτε διάρκειας) είτε ένα κύριο και δύο δευτερεύοντα κριτήρια, τα οποία περιλαμβάνουν γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, ηπατομεγαλία και/ή σπληνομεγαλία, ορογονίτιδα, αρθραλγία που διαρκεί ≥ 2 εβδομάδες και αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων $\geq 15.000/\mu\text{L}$ με ουδετεροφιλία.¹

Στην τελευταίες συστάσεις των EULAR (Ευρωπαϊκή Εταιρεία για την Αρθρίτιδα και τις Ρευματικές Παθήσεις) και PReS (Παιδιατρική Ρευματολογική Εταιρεία της Ευρώπης) το 2024, ενοποιήθηκε επίσημα η ΣΝΙΑ και η νόσος του Still που εκδηλώνεται σε ενήλικες υπό τον κοινό όρο «νόσος του Still».² Οι επικαιροποιημένες διαγνωστικές οδηγίες δίνουν έμφαση στην ταχεία διάγνωση μέσω μιας σειράς κλινικών σημείων. Αυτά περιλαμβάνουν: πυρετό $\geq 39^\circ\text{C}$ που διαρκεί τουλάχιστον 7 ημέρες, παροδικό ερυθματώδες εξάνθημα δίκην σολωμού, που αφορά κυρίως τον κορμό και εκθύεται συνήθως επί πυρετού, ευρήματα από το μυοσκελετικό όπως αρθραλγία ή μυαλγία (με την αρθρίτιδα να αποτελεί υποστηρικτικό αλλά όχι υποχρεωτικό σύμπτωμα) και συστηματική φλεγμονή που χαρακτηρίζεται από λευκοκυττάρωση με ουδετεροφιλία, αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) και αυξημένα επίπεδα φερριτίνης (**Εικόνα 1**).²

Diagnosis					
1	To facilitate rapid diagnosis and initiate early treatment, operational definitions should be used to identify patients with Still's disease, • Fever is typically spiking with temperature $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (102.2°F) for at least 7 days, • Rash is transient and often coincides with fever spikes, preferentially involving trunk. It is typically erythematous (salmon pink), but other rashes (eg, urticarial) may be consistent with the diagnosis, • Musculoskeletal involvement is usually present with arthralgia/myalgia. Overt arthritis is supportive but not necessary for diagnosis and may appear later, • High levels of inflammation are typically identified by neutrophilic leucocytosis, increased serum CRP and ferritin.	2a	B	94%	9.6
2	Marked elevation of serum IL-18 and/or S100 proteins (eg, calprotectin) strongly supports the diagnosis, and therefore should be measured if available.	4	C	90%	8.9
3	Alternative diagnoses such as malignancies, infectious diseases, other immune-mediated inflammatory diseases and monogenic autoinflammatory disorders should be carefully considered.	5	D	83%	9.8

Εικόνα 1. Επικαιροποιημένες διαγνωστικές οδηγίες για τη νόσο του Still, σύμφωνα με την EULAR/PreS 2024. Δίνεται έμφαση στην έγκαιρη διάγνωση βάσει κλινικών χαρακτηριστικών και εργαστηριακών δεικτών.

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα συστήματα ταξινόμησης, οι συστάσεις των EULAR/PreS αναφέρουν ρητά ότι η αρθρίτιδα δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, μια αναθεώρηση που αποσκοπεί στη διευκόλυνση της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας.

Η παθογένεση της ΣΝΙΑ περιλαμβάνει δυσλειτουργία του μη ειδικού ανοσοποιητικού συστήματος, που προκαλείται από την υπερπαραγωγή κυτοκινών και την μη φυσιολογική ενεργοποίηση των οδών του μη ειδικού ανοσοποιητικού συστήματος. Ένας βασικός μηχανισμός της ανοσιακής αυτής εκτροπής είναι η υπερενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3, ενός πολυπρωτεϊνικού συμπλέγματος που ρυθμίζει την ενεργοποίηση της κασπάσης-1 και την μετατροπή της προ-IL-1 β και της προ-IL-18 στις ενεργές μορφές τους.³

Τα αυξημένα επίπεδα IL-1β και IL-18 στην ΣΝΙΑ υπογραμμίζουν τον κεντρικό ρόλο της υπερενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος.^{4,5} Αυτές οι κυτοκίνες ενεργοποιούν τους υποδοχείς τους, δίνοντας έναυσμα για την μεταγραφή του NF-κΒ, προωθώντας τον καταρράκτη των προφλεγμονωδών μορίων, συμπεριλαμβανομένων της IL-6 και του TNF-α. Η σημασία της IL-1β υπογραμμίζεται από την κλινική αποτελεσματικότητα του anakinra, ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1, ο οποίος συχνά προκαλεί μερική ή πλήρη ύφεση της νόσου σε ασθενείς με ΣΝΙΑ.⁴ Ομοίως, τα αυξημένα επίπεδα IL-18, πιθανώς λόγω της ενεργοποίησης του NLRP3, ενισχύουν περαιτέρω τον καταρράκτη φλεγμονής.

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της ΣΝΙΑ είναι η δυσλειτουργία των υποδοχέων toll-like (TLR receptors). Τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα στην ΣΝΙΑ παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση των πρωτεϊνών S100, συγκεκριμένα των S100A8 και S100A9, οι οποίες σχηματίζουν σύμπλοκα που δρουν ως προσδέτες για τους TLR2 και TLR4. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων ενεργοποιεί τον NF-κΒ, οδηγώντας σε περαιτέρω παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-1β, η IL-6 και ο TNF-α.³ Αυτός ο μηχανισμός ενισχύει την ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας που παρατηρείται στη ΣΝΙΑ, μέσω της ενεργοποίησης μονοπατιών ανίχνευσης παθογόνων, παρότι δεν απομονώνεται κάποιος λοιμογόνος παράγοντας.

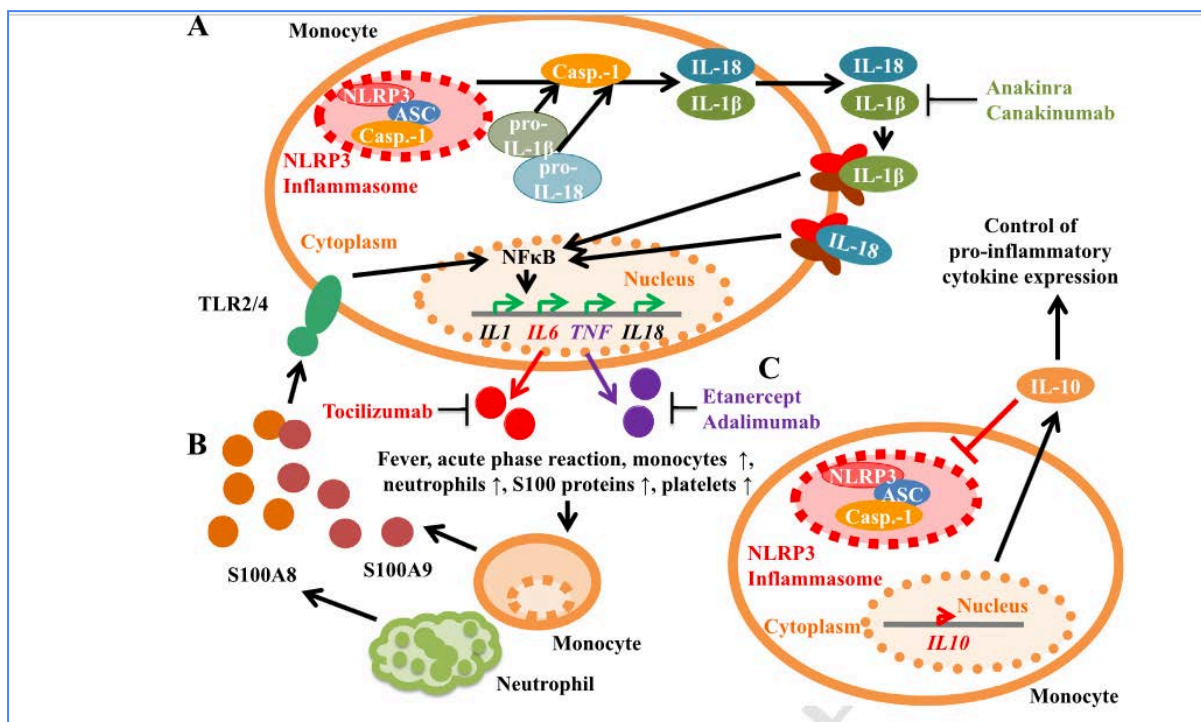
Η μειωμένη έκφραση της IL-10, μιας αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης, αποτελεί ένα επιπλέον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της συστηματικής ΝΙΑ. Η IL-10 είναι βασική για την ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και συνήθως δρα καταστέλλοντας τη δραστηριότητα του φλεγμονοσώματος NLRP3 και την υπερπαραγωγή κυτοκινών. Στην ΣΝΙΑ, τα χαμηλότερα επίπεδα IL-10 σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου, υποδηλώνοντας μια αδυναμία ελέγχου της ενεργοποίησης του μη ειδικού ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία επιτρέπει την συνεχή φλεγμονή που οδηγεί σε ιστική βλάβη.^{6,7}

Αν και η ΣΝΙΑ δεν αποτελεί μονογονιδιακό νόσημα, όπως παρατηρείται σε πολλές κληρονομικές αυτοφλεγμονώδεις νόσους, αρκετές γενετικές συσχετίσεις μας δίνουν πληροφορίες για την παθογένεσή της. Έχουν εντοπιστεί πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν κυτοκίνες, όπως σε γονίδια που κωδικοποιούν την IL-1β και την IL-6, αν και η κλινική τους σημασία παραμένει αβέβαιη.^{8,9} Αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν ανευρεθεί μονογονιδιακές αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές που προσομοιάζουν κλινικά στη ΣΝΙΑ και σχετίζονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο *LACCI* που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη FAMIN. Η πρωτεΐνη FAMIN ρυθμίζει το μεταβολισμό των μακροφάγων και την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος, υπογραμμίζοντας τον κεντρικό ρόλο της δυσλειτουργίας του μη ειδικού ανοσιακού συστήματος στην παθογένεση της ΣΝΙΑ.¹⁰

Ο ρόλος του NLRP3 φλεγμονοσώματος στην παθογένεση της ΣΝΙΑ εμφανίζει ομοιότητες με τα σχετιζόμενα με κρυοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (CAPS), δεδομένου ότι και τα δύο αποτελούν αυτοφλεγμονώδεις νόσους. Ωστόσο, τα CAPS είναι μονογονιδιακές διαταραχές που προκαλούνται από μεταλλάξεις στο γονίδιο NLRP3. Στα CAPS, οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε υπερενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος, αυξημένη δραστηριότητα της κασπάσης-1 και αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-1β (IL-1β), γεγονός που καταλήγει σε συστηματική φλεγμονή.¹¹ Παρόλο που η ΣΝΙΑ μοιράζεται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με το φλεγμονόσωμα με τα CAPS, δεν έχουν εντοπιστεί αντίστοιχες γενετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο NLRP3 σε ασθενείς με ΣΝΙΑ. Αυτό υποδηλώνει ότι η παρατηρούμενη υπερενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος στη ΣΝΙΑ είναι

πιθανότατα δευτερογενής σε σχέση με προϋπάρχοντα ρυθμιστικά ελαττώματα. Η ΣΝΙΑ διαφοροποιείται περαιτέρω από άλλες αυτοφλεγμονώδεις νόσους, όπως ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός, ο οποίος οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου MEFV.

Η συμμετοχή της IL-6 υπογραμμίζει περαιτέρω το φλεγμονώδες φορτίο στην ΣΝΙΑ.¹² Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό συμβάλλουν στις συστηματικές εκδηλώσεις όπως η αναιμία και η καθυστέρηση της ανάπτυξης, τα οποία παρατηρούνται τόσο σε πειραματόζωα αλλά και σε ασθενείς με ΣΝΙΑ.¹³ Η αλληλεπίδραση των IL-1 β , IL-18 και IL-6 μας υποδεικνύει το πολύπλοκο δίκτυο κυτοκινών που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΣΝΙΑ. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών έχει συμβάλει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών, όπως οι αναστολείς IL-1 και IL-6, οι οποίοι έχουν βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών. Συνοπτικά, η ΣΝΙΑ αποτελεί μια πολυπαραγοντική αυτοφλεγμονώδη διαταραχή που προκαλείται από την υπερενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3, τη διαταραχή του μη ειδικού ανοσοποιητικού συστήματος που μεσολαβείται από υποδοχείς TLR και τη μειωμένη δραστηριότητα της IL-10. Ενώ οι γενετικοί πολυμορφισμοί συμβάλλουν στην ευπάθεια στην νόσο, η ΣΝΙΑ δεν παρουσιάζει τις ισχυρές μονογονιδιακές συσχετίσεις που παρατηρούνται σε άλλες αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές. Η κατανόηση των ανοσολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της συστηματικής ΝΙΑ έχουν αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν στη ρύθμιση της μη ειδικής ανοσιακής απάντησης και στην καταστολή της συστηματικής φλεγμονής.



Εικόνα 2. Η μοριακή παθογένεση της συστηματικής ΝΙΑ (σΝΙΑ).

Α) Τα μονοκύτταρα ασθενών με σΝΙΑ εμφανίζουν αυξημένη ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3, οδηγώντας σε ενισχυμένη ενεργοποίηση της κασπάσης-1. Η κασπάση-1 με τη σειρά της διασπά τις ανενεργές μορφές προ-IL-1 β και προ-IL-18 στις ώριμες, βιολογικά ενεργές κυτοκίνες IL-1 β και IL-18. Η σύνδεση αυτών των κυτοκινών με τους αντίστοιχους υποδοχείς τους ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF κ B, ο οποίος ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL1, IL6, TNF και IL18, ενισχύοντας το φλεγμονώδες φαινόμενο της σΝΙΑ.

Επισημαίνονται οι συνήθως χρησιμοποιούμενες στοχευμένες βιολογικές θεραπείες (αντι-IL-1: anakinra, canakinumab·

αντι-IL-6: tocilizumab· αντι-TNF-α: etanercept, adalimumab).

Β) Στη ΣΝΙΑ, τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα εκφράζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών S100. Οι S100A8 και S100A9 σχηματίζουν σύμπλοκα που δρουν ως προσδέτες για τους υποδοχείς TLR2 και TLR4. Η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων μέσω των υποδοχέων TLR ενεργοποιεί επίσης τον NFκΒ, συμβάλλοντας περαιτέρω στην έκφραση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών.

Γ) Επιπλέον, μειωμένα επίπεδα έκφρασης της IL-10 συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου στη ΣΝΙΑ. Η IL-10, μια ανοσορρυθμιστική κυτοκίνη, φυσιολογικά περιορίζει τη δραστηριότητα του NLRP3, μια λειτουργία που ενδεχομένως απουσιάζει στους ασθενείς με ΣΝΙΑ. (Πηγή: Bruck, N., Schnabel, A., & Hedrich, C. M. (2015). *Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches*. *Clinical Immunology*, 159(1), 72–83. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.04.018>)

1.2 Θεραπεία της συστηματικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Η θεραπεία της ΣΝΙΑ απαιτεί μια πολυδιάστατη προσέγγιση προσαρμοσμένη στα διακριτά παθοφυσιολογικά στάδια της νόσου. Ενώ τα κορτικοστεροειδή παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος της πρώιμης θεραπείας, το μακροπρόθεσμο όφελος από την χρήση τους είναι περιορισμένο, ενώ συνδέονται με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.¹⁴ Επιπλέον, τα κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να έχουν σημαντική επίδραση στη διάρκεια της νόσου ή στη συνολική έκβαση της νόσου στους περισσότερους ασθενείς με ΣΝΙΑ. Η χρόνια, παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών συνδέεται συχνά με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπως η καθυστέρηση της ανάπτυξης, η οστεοπόρωση και μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες περιπλέκουν περαιτέρω το ρόλο τους στη μακροχρόνια διαχείριση της νόσου.

1.2.1 Βιολογικοί παράγοντες έναντι του TNFα

Παρά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας των αντι-TNF παραγόντων σε άλλες μορφές νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (ΝΙΑ), τα ποσοστά ανταπόκρισης στην ΣΝΙΑ είναι γενικά χαμηλά.^{15, 16} Αυτό μπορεί να αντανάκλα τον δευτερεύοντα ρόλο του TNF-α στη μοριακή παθοφυσιολογία της ΣΝΙΑ. Στα αρχικά στάδια της ΣΝΙΑ, η IL-1 και η IL-6 είναι οι κύριοι επαγωγείς της φλεγμονής, ενώ ο παράγοντας TNF-α παίζει μικρότερο ρόλο. Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται στην πιο χρόνια μορφή της, ο TNF-α αποκτά μεγαλύτερη σημασία, ιδιαίτερα στα μεταγενέστερα στάδια της νόσου, κάτι που τονίζει την ανάγκη για μια προσέγγιση έγκαιρης παρέμβασης. Αυτό υποστηρίζει και η υπόθεση του «παράθυρου ευκαιρίας», η οποία προτείνει ότι η άμεση στόχευση της φλεγμονώδους διαδικασίας στα αρχικά στάδια με τους κατάλληλους αναστολείς κυτοκινών μπορεί να αποτρέψει τη μετάπτωση σε χρόνια νόσο και τη συμμετοχή του ειδικού ανοσοποιητικού συστήματος. Η θεραπεία με αντι-TNF μπορεί επομένως να είναι πιο αποτελεσματική στα μεταγενέστερα στάδια της νόσου, όταν η συμμετοχή της ειδικής ανοσίας γίνεται πιο έντονη.¹⁷

1.2.2 Βιολογικοί παράγοντες έναντι της IL-1

Η χρήση των βιολογικών παραγόντων έχει βελτιώσει σημαντικά τη διαχείριση της ΣΝΙΑ, μέσω της στόχευσης των βασικών κυτοκινών που εμπλέκονται στην παθογένεσή της. Μεταξύ αυτών, οι παράγοντες έναντι της IL-1 έχουν δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα. Τρεις παράγοντες έναντι της IL-1 είναι διαθέσιμοι σήμερα για τη θεραπεία της ΣΝΙΑ, με το anakinra να είναι ο πρώτος που εγκρίθηκε για κλινική χρήση.

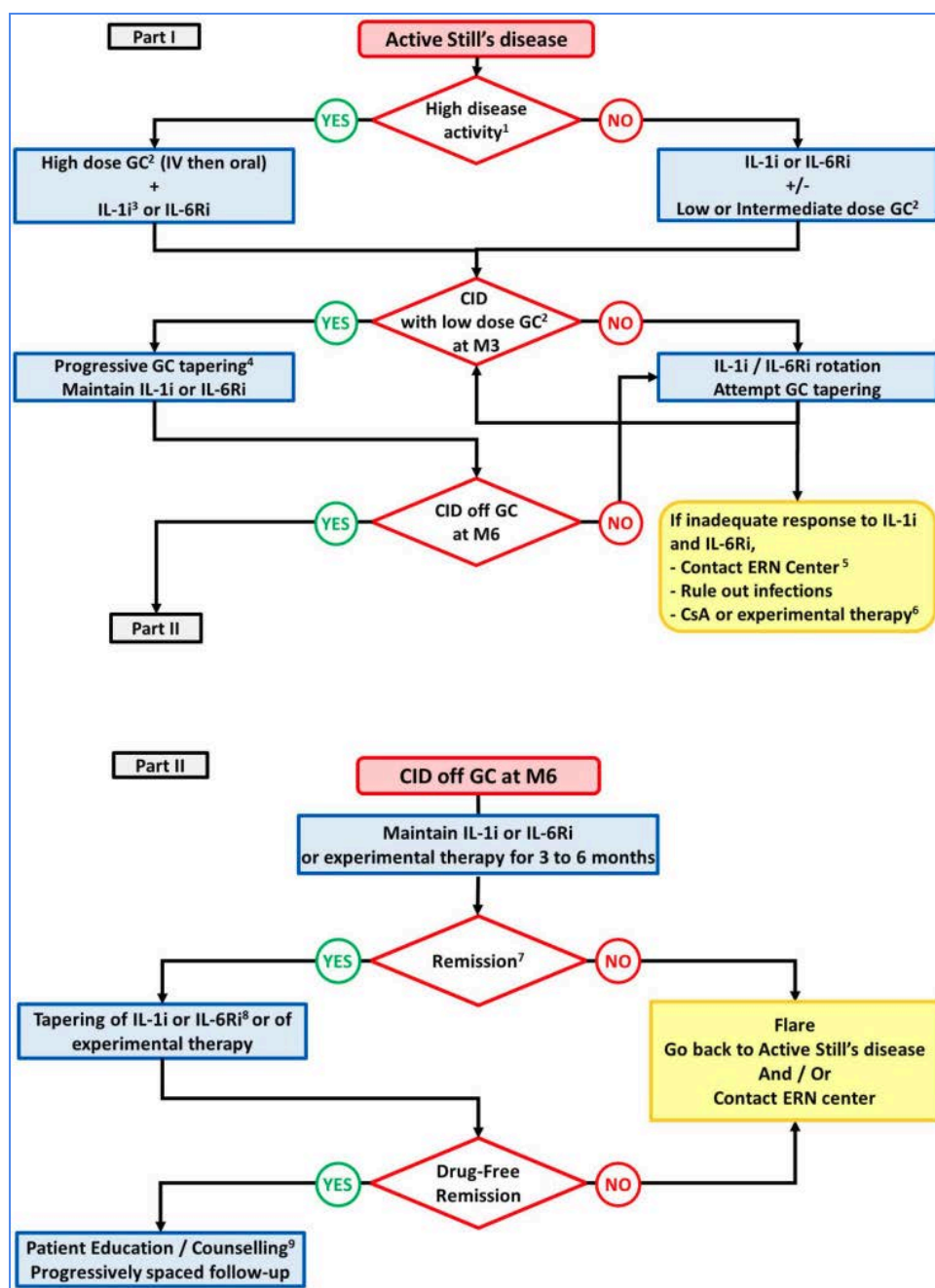
Το anakinra είναι ένας ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 που αναστέλλει τόσο την IL-1β όσο και την IL-1α, “μπλοκάροντας” τον υποδοχέα της IL-1 και αποτρέποντας έτσι τις προφλεγμονώδεις επιδράσεις της. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το anakinra μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς με ΣΝΙΑ, ακόμη και αν χορηγηθεί νωρίς, με ποσοστά ύφεσης σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με το placebo φάρμακο. Μια αξιοσημείωτη μελέτη το 2011 έδειξε ποσοστό ύφεσης 67% σε ασθενείς που έλαβαν anakinra, σε σύγκριση με μόλις 8% στην ομάδα του placebo φαρμάκου, επιβεβαιώνοντας το θεραπευτικό όφελος της αναστολής της IL-1 σε αυτόν τον πληθυσμό.¹⁸ Περισσότερες μελέτες έχουν υποστηρίξει το συμπέρασμα ότι το anakinra είναι αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία για τη ΣΝΙΑ.¹⁹ Η πιο πρόσφατη ανασκόπηση, η οποία ανέλυσε τις πιο σημαντικές κλινικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας, ενισχύει περαιτέρω αυτή τη θέση, υπογραμμίζοντας την αποτελεσματικότητα του anakinra στη θεραπεία της ΣΝΙΑ.²⁰ Το 2021, το American College of Rheumatology εξέδωσε νέες κατευθυντήριες οδηγίες, σύμφωνα με τις οποίες, σε περίπτωση απουσίας MAS (Macrophage Activation Syndrome / Σύνδρομο Ενεργοποίησης Μακροφάγων — μια σοβαρή και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή, που χαρακτηρίζεται από υπερδραστηριοποίηση των μακροφάγων και καταιγίδα κυτοκινών), η θεραπεία για τη ΣΝΙΑ μπορεί να ξεκινήσει με μονοθεραπεία με αντι-iL-1/αντι-II 6.²¹

Μια άλλη πολλά υποσχόμενη θεραπεία που στοχεύει την IL-1 είναι το canakinumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται επιλεκτικά με την IL-1β, εξουδετερώνοντας τη δράση της και εμποδίζοντας την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα της IL-1. Το canakinumab έχει αξιολογηθεί σε διάφορες τυχαioποιημένες μελέτες, παρουσιάζοντας ευνοϊκά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΣΝΙΑ, υποστηρίζοντας περαιτέρω τον σημαντικό ρόλο της IL-1β στην παθοφυσιολογία της νόσου.²²

1.2.3 Βιολογικοί παράγοντες έναντι της IL-6

Αναδυόμενη θεραπευτική επιλογή για την ΣΝΙΑ αποτελεί το tocilizumab, ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα της IL-6. Το tocilizumab αναστέλλει τόσο τη διαλυτή όσο και τη διαμεμβρανική μορφή του υποδοχέα της IL-6, αναστέλλοντας έτσι τις οδούς σηματοδότησης που μεσολαβούνται από την IL-6 και συμβάλλουν στη συστηματική φλεγμονή στην ΣΝΙΑ. Τυχαioποιημένες μελέτες με το tocilizumab έχουν δείξει σημαντική ύφεση στην δραστηριότητα της νόσου και βελτίωση στην κλινική έκβαση σε ασθενείς με ΣΝΙΑ, καθιστώντας το μια σημαντική θεραπευτική επιλογή.²³

Συνοψίζοντας, η θεραπεία της ΣΝΙΑ απαιτεί μια στρατηγική προσέγγιση που στοχεύει στην υποκείμενη φλεγμονή η οποία προκαλείται από κυτοκίνες. Η έγκαιρη παρέμβαση με βιολογικές θεραπείες, ιδίως με παράγοντες έναντι της IL-1 και της IL-6, μπορεί να αποτρέψει τη χρόνια εξέλιξη της νόσου, ενώ τα κορτικοστεροειδή και οι παράγοντες anti-TNF διαδραματίζουν πιο περιορισμένο ρόλο. Η πρόοδος στις θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στις κυτοκίνες έχει βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση για τους ασθενείς με ΣΝΙΑ, με τους βιολογικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν (το anakinra, το canakinumab και το tocilizumab) να επιτυγχάνουν σε σημαντικό βαθμό τον περιορισμό της συστηματικής φλεγμονής και την πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών. Ωστόσο, η προσεκτική αξιολόγηση της χρονικής στιγμής έναρξης και του είδους της θεραπείας είναι απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση της έκβασης των ασθενών και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών. Το tocilizumab έχει προταθεί ως βιολογικός παράγοντας πρώτης γραμμής στις κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Rheumatology (ACR) το 2021.



Εικόνα 3. Θεραπευτικός αλγόριθμος για τη διαχείριση ασθενών με νόσο του Still.

¹: Υψηλή ενεργότητα νόσου περιλαμβάνει: υψηλό κυματοειδή πυρετό, εκτεταμένη πολυαρθρίτιδα, έντονο άλγος (VAS >6–7/10), περικαρδίτιδα, επικείμενο σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) (αυξημένες ηπατικές δοκιμασίες και/ή υψηλά επίπεδα φερριτίνης). ²: Υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (GC) ορίζεται ως ≥ 1 mg/kg/ημέρα (ισοδύναμο πρεδνιζολόνης) σε ενήλικες και ≥ 2 mg/kg/ημέρα σε παιδιά. Χαμηλή δόση ορίζεται ως ≤ 0.1 mg/kg/ημέρα σε ενήλικες και ≤ 0.2 mg/kg/ημέρα σε παιδιά. ³: Το anakinra προτιμάται σε ασθενείς με επικείμενο MAS. Συχνά χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις anakinra (>4 mg/kg/ημέρα σε παιδιά ή 100 mg δύο φορές ημερησίως σε ενήλικες). ⁴: Η μείωση των GC πρέπει να ξεκινά μόλις επιτευχθεί ο πρώτος ενδιάμεσος θεραπευτικός στόχος (RS5): απουσία πυρετού και μείωση των ενεργών αρθρώσεων κατά $\geq 50\%$. ⁵: Η θεραπευτικά ανθεκτική νόσος του Still απαιτεί πολυεπιστημονική διαχείριση σε εξειδικευμένο κέντρο αναφοράς. ⁶: Πειραματικές θεραπείες μπορεί να περιλαμβάνουν αναστολείς JAK, emapalumab ή διπλής στόχευσης αντισώματα έναντι IL-1/IL-18. Η επιλογή καθορίζεται από τα χαρακτηριστικά της νόσου (όπως χρόνια υποτροπιάζον MAS, σοβαρή και εμμένουσα προσβολή αρθρώσεων, πνευμονική συμμετοχή) σε συνεργασία με ειδικούς από εξειδικευμένο κέντρο αναφοράς. ⁷: Ύφεση ορίζεται ως κλινικά ανενεργός νόσος

(Clinically Inactive Disease-CID) διατηρούμενη για ≥ 6 μήνες.⁸: Η διακοπή IL-1i, IL-6Ri ή πειραματικής θεραπείας γίνεται συνήθως με σταδιακή αύξηση των μεσοδιαστημάτων μεταξύ των εγχύσεων.⁹: Η εκπαίδευση και ενημέρωση του ασθενούς στοχεύει στην αναγνώριση των συμπτωμάτων υποτροπής της νόσου του Still και στους τρόπους επικοινωνίας με την ιατρική ομάδα για έγκαιρη παρέμβαση.

Συντομογραφίες: CID = κλινικά ανενεργός νόσος, GC = γλυκοκορτικοειδή, IL = ιντερλευκίνη, LFT = ηπατικές δοκιμασίες, MAS = σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων.

(Πηγή: Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, et al. EULAR/PRs recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(12):1614-1627. doi:10.1136/ard-2024-225851)

1.3 Κίνδυνος λοίμωξης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESCMID

1.3.1 Κίνδυνος λοιμώξεων υπό θεραπεία με αναστολείς της IL-1

Η οικογένεια των κυτοκινών IL-1 είναι απαραίτητη για την ανοσολογική απόκριση, με την IL-1β να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο τόσο στην ειδική όσο και στην μη ειδική ανοσία. Ενώ οι πρόδρομοι της IL-1α εκφράζονται από διάφορα κύτταρα, η σύνθεση της ανενεργής πρόδρομης μορφής της IL-1β (προ-IL-1β) περιορίζεται κυρίως στα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Η παραγωγή προ-IL-1β επάγεται από το NF-κΒ μονοπάτι σε απάντηση σε μικροβιακά στοιχεία και φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Μετά τη σύνθεση, η προ-IL-1β διασπάται στην ενεργή μορφή της από την κασπάση-1, η οποία ενεργοποιείται μέσω προσέλκυσης (activation via recruitment) στο φλεγμονώδες σώμα. Πέρα από τον ουσιαστικό ρόλο της στην μη ειδική ανοσία, η IL-1β γεφυρώνει την μη ειδική με την ειδική απάντηση προωθώντας τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των κυττάρων Th1 και Th17. Οι δράσεις της αυτές υπογραμμίζουν τον ρόλο της στην οργάνωση ενός ισχυρού και αποτελεσματικού ανοσοποιητικού συστήματος.²⁴

Δεδομένου του σημαντικού ρόλου του μονοπατιού της IL-1 στην άμυνα κατά των παθογόνων, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αναστολή της δράσης της, ιδίως όταν αυτή η αναστολή είναι χρόνια.²⁴ Οι ανησυχίες αυξάνονται όταν ο πληθυσμός αναφοράς είναι παιδιατρικοί ασθενείς, οι οποίοι συχνά έρχονται σε επαφή με παθογόνα για πρώτη φορά και δεν έχουν εξελιγμένη ειδική ανοσία. Σε μια ανασκόπηση των Netea et al, η ευπάθεια στις λοιμώξεις διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας in vivo πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια με ανεπάρκεια IL-1β, IL-18 ή συστατικών του φλεγμονώδους σώματος. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η έλλειψη IL-1β αύξησε σημαντικά την ευπάθεια σε μια σειρά παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων των *Shigella*, *Salmonella*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* και *Influenza*.²⁵

Επίσης, η IL-1β διαδραματίζει βασικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή έναντι του *Mycobacterium tuberculosis*, προωθώντας την απόπτωση και την αυτοφαγία, που συμβάλλουν στον περιορισμό της ανάπτυξης των μυκοβακτηρίων εντός των μολυσμένων κυττάρων. Η IL-1β επιταχύνει την ωρίμανση των φαγοσωμάτων που περιέχουν το μυκοβακτηρίδιο, διευκολύνοντας τον περιορισμό τους και μειώνοντας την αναπαραγωγή τους. Επιπλέον, η IL-1β βοηθά στην προστασία του πνευμονικού παρεγχύματος

καταστέλλοντας τη νέκρωση και ελέγχοντας την έκφραση της IFN-β, προλαμβάνοντας έτσι την εκτεταμένη ιστική βλάβη ιστών και ενισχύοντας την ανοσοαπάντηση.²⁶

Πολυμορφισμοί στο γονίδιο IL-1β έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εξωπνευμονικής φυματίωσης, υπογραμμίζοντας τον καίριο ρόλο της IL-1β στην ανοσολογική άμυνα κατά του *Mycobacterium tuberculosis*. Η μελέτη των Alison et al καταδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο η διαταραχή της λειτουργικότητας της IL-1β μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή σχηματισμό κοκκιωμάτων και στην συστηματική διασπορά του παθογόνου.²⁷ Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν την πιθανή ευπάθεια σε λοιμώξεις, ιδίως στην εξωπνευμονική φυματίωση, σε άτομα με γενετική ανεπάρκεια της IL-1β ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς της IL-1.²⁷

Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και στη μελέτη των Vonk et al. (2006)²⁸, όπου ποντίκια με ανεπάρκεια IL-1 παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο διάχυτης λοίμωξης από *Candida*. Σε αυτά τα ποντίκια, η έλλειψη IL-1α/β επηρέασε αρνητικά σημαντικές ανοσολογικές απαντήσεις, οδηγώντας σε αυξημένο μυκητιασικό φορτίο και μειωμένη επιβίωση στην συστηματική λοίμωξη από *Candida*. Η IL-1α/β είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα ενώ τα κύτταρα αυτά είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της εξάπλωσης των μυκητιασικών λοιμώξεων.

1.3.2 Κίνδυνος λοιμώξεων υπό θεραπεία με αναστολείς της IL-6

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μια βασική κυτοκίνη τόσο στην μη ειδική όσο και στην ειδική ανοσία, και η έλλειψή της επηρεάζει αρνητικά την ανοσολογική απόκριση σε λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, βακτήρια και παράσιτα. Η IL-6 είναι απαραίτητη για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης όπως η CRP, οι οποίες βοηθούν στην άμυνα κατά των βακτηριακών λοιμώξεων. Σε ποντίκια με ανεπάρκεια IL-6, η έλλειψη αυτών των πρωτεϊνών φαίνεται ότι αποδυναμώνει την ανοσολογική απόκριση σε βακτήρια όπως η *Klebsiella pneumoniae*.²⁹ Έχουν επίσης αναφερθεί υποτροπιάζοντα επεισόδια σταφυλοκοκκικής κυτταρίτιδας και υποδόρια αποστήματα σε περιπτώσεις ανεπάρκειας του υποδοχέα IL-6.³⁰ Η IL-6 ρυθμίζει επίσης τη διαφοροποίηση των T βοηθητικών κυττάρων 17 (TH17) και των ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs), και η απουσία της διαταράσσει αυτή την ισορροπία, οδηγώντας σε εξασθενημένη ανοσολογική λειτουργία. Στη μελέτη των Spencer et al. αποδείχθηκε ότι η απουσία IL-6 έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των κυκλοφορούντων T βοηθητικών θυλακιωδών κυττάρων (cTFH) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.³¹ Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν χαμηλότερη συχνότητα B κυττάρων μνήμης και μειωμένο αριθμό B κυττάρων μνήμης που έχουν υποστεί μεταστροφή τάξης, τα οποία είναι απαραίτητα για τη δημιουργία ειδικών αντισωματικών αποκρίσεων.

Η κατανόηση των ανοσολογικών δυσλειτουργιών που σχετίζονται με την ανεπάρκεια της IL-6 ενισχύεται μέσα από τη μελέτη γενετικών μεταλλάξεων απώλειας λειτουργίας του μεταγραφικού παράγοντα STAT3. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι χαρακτηριστικές του συνδρόμου υπερηωσινοφιλίας τύπου Job (Job's syndrome ή υπεργαμμασφαιριναιμία E), και οδηγούν σε ευρεία ανοσολογική δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μειωμένη

διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων, μειωμένη παραγωγή ανοσοσφαιρινών, διαταραχές στην ενεργοποίηση των B-κυττάρων και αυξημένη ευαισθησία σε βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν σημαντικές ενδείξεις για τον κρίσιμο ρόλο της IL-6 στη ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης και στην ανοσολογική ομοιόσταση.

2. Σκοπός της Μελέτης

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στην καταγραφή και ανάλυση των λοιμώξεων που παρατηρούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες που αναστέλλουν την ιντερλευκίνη-1 (IL-1) ή την ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Συγκεκριμένα, εστιάζει στην ποσοτικοποίηση των συμβάντων λοίμωξης βάσει του δείκτη exposure-adjusted event rates (EAERs), προκειμένου να επιτευχθεί μια τυποποιημένη και συγκρίσιμη αποτίμηση του αριθμού των λοιμώξεων μεταξύ των διαφορετικών θεραπευτικών παραγόντων.

Η μελέτη βασίζεται σε βιβλιογραφικά δεδομένα της περιόδου 2020–2025 και εξετάζει αναλυτικά τα συχνότερα είδη λοιμώξεων (ήπιες, σοβαρές, αναπνευστικές, ευκαιριακές κ.λπ.), την αναλογία τους, καθώς και την πιθανή τους συσχέτιση με ειδικά χαρακτηριστικά της θεραπείας, όπως η ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοτροποποιητικών. Ένας επιπρόσθετος στόχος είναι η αποτίμηση της ασφάλειας των θεραπειών στο πλαίσιο της καθημερινής κλινικής πρακτικής και η συσχέτισή τους με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες (ACR, EULAR/PreS), οι οποίες προκρίνουν τους IL-1 και IL-6 αναστολείς ως θεραπείες πρώτης γραμμής.

Μέσω της συγκριτικής αξιολόγησης των EAERs και της συστηματικής καταγραφής των λοιμώξεων, η μελέτη αποσκοπεί στο να συνεισφέρει στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής για τη ΣΝΙΑ, να ενισχύσει την εγρήγορση για λοιμώδεις επιπλοκές και να στηρίξει την ανάπτυξη εξατομικευμένων πρωτοκόλλων παρακολούθησης και πρόληψης.

3. Μεθοδολογία

3.1 Συλλογή δεδομένων

Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PubMed, για την περίοδο 2020–2025, με στόχο τον εντοπισμό μελετών που αναφέρονταν σε λοιμώξεις ως ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ), οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Η στρατηγική αναζήτησης βασίστηκε στους ακόλουθους συνδυασμούς λέξεων-κλειδιών:

- "(systemic juvenile idiopathic arthritis OR sJIA) AND (anakinra)"

- "(systemic juvenile idiopathic arthritis OR sJIA) AND (canakinumab)"
"(systemic juvenile idiopathic arthritis OR sJIA) AND (tocilizumab)"
- "(Still's) AND (anakinra)"
- "(Still's) AND (canakinumab)"
- "(Still's) AND (tocilizumab)" "(systemic juvenile idiopathic arthritis) AND (biological agents)" AND "(juvenile idiopathic arthritis) AND (biological products)"

3.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Οι μελέτες αποκλείστηκαν αν πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:

- Δεν ήταν διαθέσιμο το πλήρες κείμενο,
- Οι λοιμώξεις δεν αναφέρονταν ως ανεπιθύμητες ενέργειες,
- Ο βιολογικός παράγοντας χορηγούνταν για άλλη πάθηση εκτός της ΣΝΙΑ,
- Τα δεδομένα λοιμώξεων δεν ήταν διαχωρισμένα ανά συγκεκριμένο βιολογικό παράγοντα.

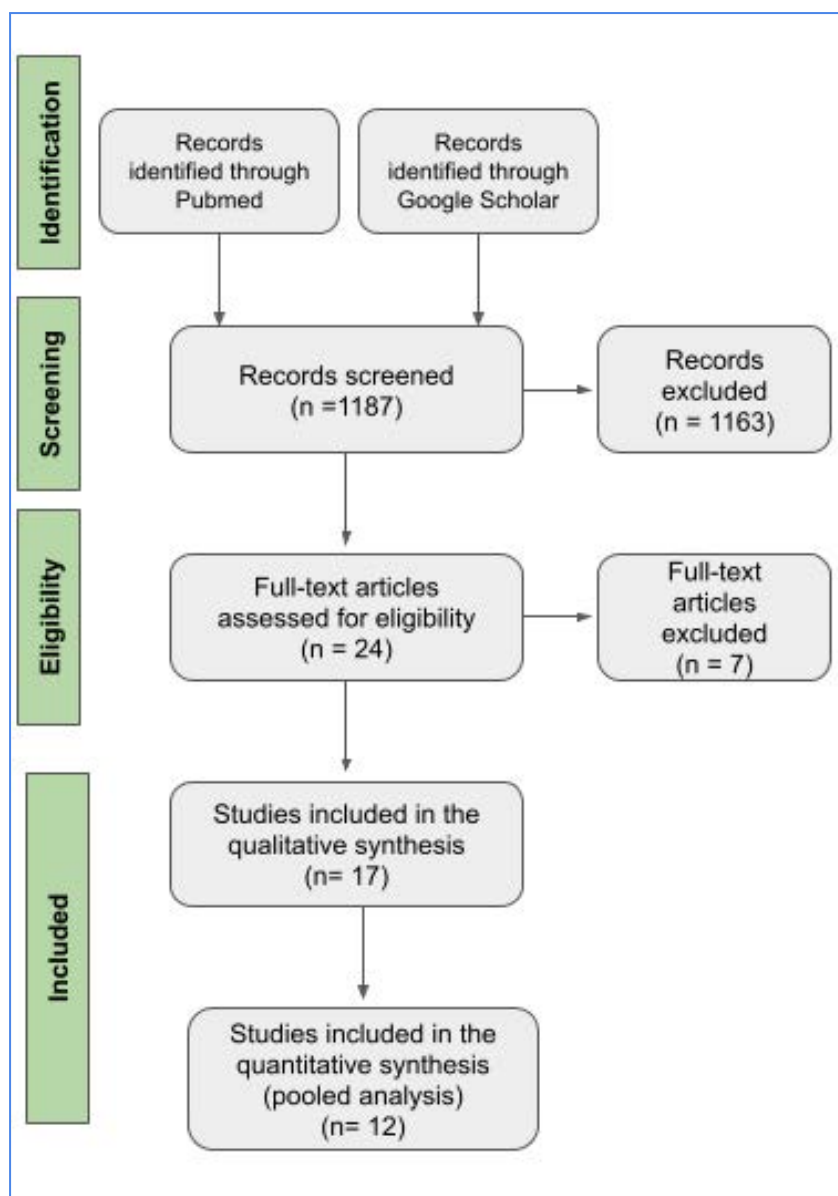
Από 1,187 αρχικά αποκτηθείσες περιλήψεις, 24 άρθρα κρίθηκαν επιλέξιμα για πλήρη ανάγνωση. Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων επιλογής, 17 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην τελική ποιοτική σύνθεση.

Αιτίες αποκλεισμού πλήρων άρθρων:

- 1 μελέτη δεν ανέφερε τις λοιμώξεις ως ανεπιθύμητες ενέργειες,
- 1 μελέτη ομαδοποιούσε όλους τους βιολογικούς παράγοντες, χωρίς ξεχωριστά δεδομένα,
- 1 μελέτη δεν διαχώριζε τη ΣΝΙΑ από την πολυαρθρική ΝΙΑ,
- 1 μελέτη αφορούσε μόνο ενήλικες,
- και σε 3 μελέτες δεν υπήρξε δυνατότητα πρόσβασης στο πλήρες κείμενο.

Από τις 17 μελέτες, πέντε αποκλείστηκαν από την ποσοτική σύνθεση, λόγω ανεπαρκών στοιχείων για τον υπολογισμό του Exposure-Adjusted Event Rate (EAER). Σε μία επιπλέον μελέτη που ανέφερε αποτελέσματα για δύο βιολογικούς παράγοντες, συμπεριλήφθηκαν μόνο τα δεδομένα για τον έναν.

Η διαδικασία επιλογής απεικονίζεται στο διάγραμμα ροής PRISMA που ακολουθεί (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Διάγραμμα ροής PRISMA που απεικονίζει τη διαδικασία επιλογής μελετών για τη συστηματική ανασκόπηση. Από συνολικά 1.187 αρχικά εντοπισμένες δημοσιεύσεις, 24 άρθρα πλήρους κειμένου αξιολογήθηκαν για επιλεξιμότητα. Τελικά, 17 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική σύνθεση και 12 εξ αυτών στην ποσοτική ανάλυση των exposure-adjusted event rates (EAER).

3.3 Υπολογισμός του Exposure-Adjusted Event Rates

Στο πλαίσιο της παρούσας ανασκόπησης, η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων μεταξύ των διαφορετικών βιολογικών παραγόντων αξιολογήθηκε μέσω του δείκτη Exposure-Adjusted Event Rate (EAER), ο οποίος αποτελεί έναν καθιερωμένο και ευρέως αποδεκτό τρόπο εκτίμησης της επίπτωσης συμβάντων σε μελέτες με μεταβλητή διάρκεια παρακολούθησης. Ο EAER παρέχει τη δυνατότητα τυποποιημένης σύγκρισης μεταξύ μελετών ή θεραπευτικών ομάδων, ανεξάρτητα από τη διάρκεια έκθεσης των ασθενών στη θεραπεία.

Ο EAER ορίζεται ως:

$$\text{EAER} = (\text{Αριθμός συμβάντων} / \text{Συνολικός χρόνος έκθεσης}) \times 100 \text{ ανθρωποέτη}$$

Ο δείκτης αυτός εκφράζει τον αριθμό λοιμώξεων ανά 100 ανθρωποέτη θεραπείας, δηλαδή τυποποιεί τον αριθμό των συμβάντων ως προς τον συνολικό χρόνο παραμονής των ασθενών υπό θεραπευτική αγωγή. Χρησιμοποιείται εκτενώς σε μελέτες ασφάλειας για να παρέχει συγκρίσιμο μέτρο του μέσου κινδύνου εμφάνισης ενός ανεπιθύμητου συμβάντος κατά τη διάρκεια της έκθεσης σε ένα φαρμακευτικό παράγοντα. Ο EAER υποθέτει σταθερό ρυθμό εμφάνισης στο χρόνο και είναι ιδιαίτερα χρήσιμος όταν υπάρχουν διαφοροποιήσεις στη διάρκεια παρακολούθησης ή όταν οι μελέτες περιλαμβάνουν διαφορετικά μεγέθη δείγματος. Επιτρέπει την ποσοτική σύγκριση μεταξύ βιολογικών παραγόντων, ακόμη και όταν οι πληθυσμοί των μελετών είναι ετερογενείς ως προς τη δοσολογία, την ηλικία ή τη διάρκεια θεραπείας.

Ένας υψηλός EAER υποδηλώνει μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων ανά μονάδα χρόνου έκθεσης και συνεπώς αυξημένο λοιμωξιολογικό φορτίο για τον συγκεκριμένο παράγοντα. Ωστόσο, η κλινική σημασία του EAER εξαρτάται από το είδος των λοιμώξεων (ήπιες ή σοβαρές), τη χρονική συσχέτιση με τη θεραπεία και την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων (ιδίως κορτικοστεροειδών), όπως συζητείται εκτενώς στα επόμενα κεφάλαια.

3.3.1 Υπολογισμός EAER σε κάθε μελέτη

Για κάθε μελέτη που περιλήφθηκε στην ποσοτική σύνθεση, ο EAER είτε:

- αναφέρθηκε άμεσα από τους συγγραφείς,
- είτε υπολογίστηκε εκ νέου βάσει των δεδομένων που παρείχε το άρθρο: δηλαδή, τον αριθμό λοιμώξεων (συνολικές ή σοβαρές) και τα ανθρωποέτη παρακολούθησης των συμμετεχόντων.

Η εξίσωση εφαρμόστηκε ως εξής:

- Εάν αναφέρονταν X αριθμός λοιμώξεων και T συνολικά ανθρωποέτη, τότε:

$$\text{EAER} = (X / T) \times 100$$

Για τις μελέτες που δεν παρείχαν απευθείας τα ανθρωποέτη αλλά ανέφεραν τη διάρκεια θεραπείας και το μέγεθος του δείγματος, ο συνολικός χρόνος έκθεσης προσεγγίστηκε ως το γινόμενο των δύο, με την παραδοχή ότι όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν το πλήρες χρονικό διάστημα (εκτός αν δηλωνόταν διαφορετικά).

3.3.2 Συγκεντρωτικός υπολογισμός (pooled EAER)

Για την εκτίμηση του συνολικού λοιμωξιολογικού φορτίου ανά θεραπευτικό παράγοντα, πραγματοποιήθηκε συγκεντρωτικός υπολογισμός του EAER (pooled EAER) μέσω μετα-ανάλυσης τυχαίων αποτελεσμάτων (random-effects model). Σε αντίθεση με τον απλό υπολογισμό που βασίζεται στην αναλογία του συνολικού αριθμού λοιμώξεων προς τα συνολικά ανθρωποέτη, η παρούσα ανάλυση έλαβε υπόψη τα αναφερόμενα EAERs ανά

μελέτη και την αντίστοιχη αβεβαιότητά τους (τυπικά σφάλματα), επιτρέποντας τη σταθμισμένη συνδυαστική εκτίμηση ανά φαρμακευτικό παράγοντα.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στη γλώσσα R (έκδοση 4.2.2) χρησιμοποιώντας τις βιβλιοθήκες:

- **meta** (για τη λειτουργία **metagen**),
- **dplyr** (για επεξεργασία πινάκων δεδομένων),
- **ggplot2** (για τη δημιουργία διαγραμμάτων).

Για κάθε παράγοντα (canakinumab, anakinra, tocilizumab), δημιουργήθηκαν ξεχωριστά μοντέλα μετα-ανάλυσης βάσει των EAERs που αναφέρονταν στις μελέτες, υπολογίζοντας τον pooled EAER με διάστημα εμπιστοσύνης 95%, με χρήση της μεθόδου Hartung-Knapp για πιο συντηρητική εκτίμηση. Ο βαθμός ετερογένειας εκτιμήθηκε με τον δείκτη I^2 και το τετράγωνο τυπικής απόκλισης τ^2 .

Τα αποτελέσματα συνοψίστηκαν σε forest plot, όπου απεικονίστηκε η συγκριτική θέση κάθε παράγοντα ως προς τη συχνότητα λοιμώξεων ανά 100 ανθρωποέτη, με στόχο τη σαφή και συγκρίσιμη αποτύπωση του προφίλ ασφάλειας κάθε θεραπείας.

4. Αποτελέσματα

4.1 Παράγοντες έναντι της IL-1

4.1.1 Μελέτες για το Canakinumab

Συνολικά, εντοπίστηκαν οκτώ μελέτες που αξιολόγησαν την επίπτωση λοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΝΙΑ υπό θεραπεία με canakinumab. Ακολουθεί αναλυτική παρουσίαση των επιμέρους μελετών.

Η πρώτη μελέτη, μια μονού σκέλους, επέκτασης φάσης III ανοικτή μελέτη (open-label, single-arm Phase III extension study) από τους N. Iwata et al, αξιολόγησε τη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του canakinumab σε 19 Ιάπωνες ασθενείς με συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ), ηλικίας 2 έως 20 ετών, οι οποίοι πληρούσαν όλα τα διαγνωστικά κριτήρια με βάση τις συστηματικές εκδηλώσεις και τους αυξημένους δείκτες φλεγμονής.³² Οι ασθενείς λάμβαναν υποδόρια χορήγηση canakinumab σε σταθερή δόση 4 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες για τουλάχιστον 48 εβδομάδες, χωρίς να επιτρέπεται προσαρμογή της δόσης. Σε όσους δεν επιτεύχθει ύφεση όπως ορίζει η κλίμακα ACR30 έως την εβδομάδα 12, διακόπη η θεραπεία. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 791 ημέρες, που αντιστοιχεί σε συνολική έκθεση 40,3 ανθρωποέτη. Οι ήπιες λοιμώξεις ήταν συχνές, με 17 από τους 19 ασθενείς να παρουσιάζουν τουλάχιστον μία λοίμωξη, συνήθως ρινοφαρυγγίτιδα. Αναφέρθηκαν συνολικά 96 ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με λοίμωξη, με αποτέλεσμα ένα estimated exposure-adjusted event rate (EAER) περίπου 238 λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη. Οκτώ σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε πέντε ασθενείς

(26,3%), συμπεριλαμβανόμενης της γρίπης (2), της λοίμωξης από τον ιό Epstein–Barr (1), της γαστρεντερίτιδας (1), της φαρυγγίτιδας (1), της ανεμοβλογιάς (1) και ιογενούς λοίμωξης (1). Με εξαίρεση την ανεμοβλογιά και μία περίπτωση γρίπης, όλες οι σοβαρές λοιμώξεις θεωρήθηκαν σχετικές με το canakinumab. Αξίζει να σημειωθεί ότι τρεις σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν μετά την αρχική περίοδο των 48 εβδομάδων. Αν και μερικές από αυτές εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών, άλλες εκδηλώθηκαν σε ασθενείς που δεν έκαναν χρήση κορτικοστεροειδών, υποδηλώνοντας πολυπαραγοντικό μηχανισμό για την εκδήλωσή τους. Κατά την έναρξη της μελέτης, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν από του στόματος κορτικοστεροειδή (μέση δόση: 0,2 mg/kg/ημέρα) ενώ μέχρι το τέλος της μελέτης, το 66,7% είχε μειώσει σταδιακά τα κορτικοστεροειδή και το 55,6% τα είχε διακόψει. Ενώ όλοι οι ασθενείς πέτυχαν τουλάχιστον ACR 50 και το 68,4% κατάφερε πλήρη ύφεση της νόσου, οι περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάνουν το μικρό μέγεθος του δείγματος, την απουσία ομάδας ελέγχου και την πιθανή σύγχυση από την ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Αυτοί οι παράγοντες καθιστούν δύσκολο να αποδοθούν οι λοιμώξεις αποκλειστικά στη θεραπεία με το canakinumab.

Ακολουθώντας, η αναδρομική μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης των Qiu et al αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του canakinumab σε 11 παιδιά στην Κίνα με ΣΝΙΑ, όλα ηλικίας κάτω των 16 ετών, τα οποία είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με tocilizumab χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση.³³ Οι ασθενείς έλαβαν το canakinumab από τον Νοέμβριο του 2021 μέχρι τον Μάη του 2023, με μέση διάρκεια θεραπείας $12,4 \pm 3,4$ μήνες. Η δοσολογία κυμαινόταν μεταξύ 0,5 mg/kg και 4 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, με μέγιστη δόση τα 150 mg. Τα κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν στις 4, 8, 12 και 24 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως κορτικοστεροειδή και τέσσερις εξακολούθουσαν να λαμβάνουν κατά την έναρξη της μελέτης. Μέχρι την εβδομάδα 24, και οι τέσσερις είχαν διακόψει με επιτυχία τη χρήση τους. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, οκτώ ασθενείς (72,7%) παρουσίασαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με λοίμωξη. Οι συγγραφείς αναφέρουν ένα EAER 364 ανά 100 ανθρωποέτη και περιγράφονται οκτώ λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού και μία πνευμονία ως παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, δεδομένου ότι δεν αναφέρεται ρητά ότι αυτές ήταν οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που συνέβαλαν στο ποσοστό, το πλήρες προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών παραμένει αβέβαιο. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, επεισόδια MAS ούτε έγινε κάποια διακοπή της θεραπείας. Σχετικά με το θεραπευτικό αποτέλεσμα, γίνεται αναφορά για σημαντική ύφεση στις βαθμολογίες δραστηριότητας της νόσου (sJADAS 27), μείωση του αριθμού των εμπλεκόμενων αρθρώσεων και ύφεση των συστηματικών συμπτωμάτων. Οι περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάνουν το μικρό μέγεθος του δείγματος, τον αναδρομικό σχεδιασμό, τη σύντομη περίοδο παρακολούθησης και τις ετερογενείς προηγούμενες θεραπείες. Λόγω των ανωτέρω, η μελέτη δεν συμπεριλήφθηκε στον υπολογισμό του συγκεντρωτικού EAER λοιμώξεων της παρούσας ανασκόπησης.

Οι Alexeeva et al, σε μια αναδρομική μονοκεντρική μελέτη κοόρτης, ανέλυσαν δεδομένα από 46 ασθενείς με ΣΝΙΑ οι οποίοι νοσηλεύτηκαν μεταξύ 2012 και 2020.³⁴ Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με tocilizumab και μεταπήδησαν σε υποδόρια χορήγηση canakinumab (4 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες) λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας ή ανησυχιών για την ασφάλεια της προηγούμενης θεραπείας. Η μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει την ενός έτους ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του canakinumab ως

βιολογικό φάρμακο δεύτερης γραμμής. Από τους 45 ασθενείς, η μέση περίοδος παρατήρησης ήταν 359 ημέρες, που αντιστοιχεί σε εκτιμώμενη συνολική έκθεση 44,2 ανθρωποέτη. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 11 ασθενείς παρουσίασαν αναπνευστικές και/ή γαστρεντερικές λοιμώξεις και αναφέρθηκαν τέσσερις περιπτώσεις φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένης μιας επιβεβαιωμένης περίπτωσης *Mycobacterium tuberculosis* που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Αυτό αντιστοιχεί σε (EAER) 34 λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη. Παραμένει αβέβαιο εάν αυτές οι λοιμώξεις ήταν άμεσα αποδοτέες στο canakinumab, καθώς το 44% των ασθενών συνέχισε να λαμβάνει κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, γεγονός που ενδέχεται να συνέβαλε στον κίνδυνο λοίμωξης. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 57% των ασθενών λάμβανε κορτικοστεροειδή, ενώ στο τέλος της παρακολούθησης το ποσοστό αυτό είχε μειωθεί στο 44%, με 6 από τους 26 ασθενείς να διακόπτουν με επιτυχία τη χρήση στεροειδών. Οι περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάνουν τον αναδρομικό σχεδιασμό, το μικρό μέγεθος του δείγματος, την έλλειψη ομάδας ελέγχου και τη ταυτόχρονη χρήση ανοστροποποιητικών στην πλειονότητα των ασθενών.

Η μελέτη των Zhu et al. αποτελεί αναδρομική μονοκεντρική μελέτη κοόρτης, η οποία περιελάμβανε 11 παιδιά με ΣΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με canakinumab μεταξύ Φεβρουαρίου του 2022 και Αυγούστου του 2023.³⁵ Οι περισσότεροι ασθενείς (91%) είχαν λάβει προηγουμένως tocilizumab. Το canakinumab χορηγήθηκε σε ποικίλες δόσεις (αρχική μέση δόση 4,5 mg/kg, μέση δόση συντήρησης 4 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες, με τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων να προσαρμόζονται με την πάροδο του χρόνου βάσει της κλινικής ανταπόκρισης. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9 μήνες (εύρος 3-18), που αντιστοιχεί σε περίπου 8,25 ανθρωποέτη έκθεσης. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, πέντε ασθενείς (45,5%) παρουσίασαν λοιμώξεις, κυρίως ήπιες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ένας ασθενής νόσησε από γρίπη και ένας εμφάνισε οξεία γαστρεντερίτιδα. Δεν εκδηλώθηκαν σοβαρές λοιμώξεις ούτε διεκόπη η αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Με βάση τα επτά περιστατικά λοίμωξης σε 8,25 ανθρωποέτη, ο EAER ήταν 84,8 λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 91% (10/11) των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή, με μέση δόση 0,60 mg/kg/ημέρα. Έξι ασθενείς διέκοψαν με επιτυχία την λήψη των κορτικοστεροειδών και τρεις μείωσαν σημαντικά τη δόση μέχρι το τέλος της μελέτης. Στους περιορισμούς της μελέτης αυτής είναι το μικρό μέγεθος του δείγματος, η σύντομη και μεταβλητή παρακολούθηση και η χρήση ταυτόχρονων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων JAK και της μεθοτρεξάτης, οι οποίοι καθιστούν δύσκολο να απομονωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης που αποδίδεται αποκλειστικά στο canakinumab.

Οι Brunner et al. διεξήγαγαν μια προοπτική, ανοιχτή μελέτη ενεργού θεραπείας (prospective, long-term, open-label active treatment study) με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του canakinumab σε δόση 4 mg/kg υποδόρια κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ΣΝΙΑ χωρίζοντάς τους σε δύο ομάδες ανάλογα αν είχαν ή όχι πυρετό κατά την έναρξη της μελέτης.³⁶ Συνολικά συμμετείχαν 123 ασθενείς, εκ των οποίων 83 (67,5%) ολοκλήρωσαν τη μελέτη με μέση διάρκεια θεραπείας 1,8 έτη (εύρος: 0,8-2,1 έτη), που αντιστοιχεί σε 183,69 ανθρωποέτη έκθεσης στο canakinumab. Κατά την έναρξη της μελέτης, 71 ασθενείς (57,7%) λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Από αυτούς, 15 ασθενείς (38,5%) στην ομάδα με πυρετό και 12 (38,7%) στην ομάδα χωρίς πυρετό διέκοψαν με

επιτυχία τη λήψη τους. Οι αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τα ποσοστά ανταπόκρισης JADAS και ACR 50 ενώ πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδων ανάλογα με την κατάσταση πυρετού κατά την έναρξη της μελέτης και την προηγούμενη έκθεση σε άλλους βιολογικούς παράγοντες, καθώς και τους προγνωστικούς παράγοντες κλινικής ύφεσης κατά την έναρξη της μελέτης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν ανά τρίμηνο. Στην μελέτη γινόταν αναφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες τόσο ως μη προσαρμοσμένο ποσοστό επίπτωσης (crude incidence) αλλά και ως exposure-adjusted incidence rates (EAER) ανά 100 ανθρωποέτη, χρησιμοποιώντας την μέθοδο Poisson για τον ορισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες χαρακτηρίστηκαν με την χρήση του Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v17.1). Συνολικά, 89 ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον μία λοίμωξη, που αντιστοιχούσε σε 411 λοιμώδη συμβάντα συνολικά. Το EAER για λοιμώξεις ήταν 231,2 ανά 100 ανθρωποέτη στην ομάδα με πυρετό και 215,6 στην ομάδα χωρίς πυρετό. Το συνολικό EAER για λοιμώξεις υπολογίστηκε σε 223,8 περιστατικά ανά 100 ανθρωποέτη. Όσον αφορά τις σοβαρές λοιμώξεις, καταγράφηκαν συνολικά 22 περιστατικά, που αντιστοιχούν σε συνολικό EAER 32,8 σοβαρές λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη. Οι σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν πνευμονία, λοίμωξη από σαλμονέλα και σταφυλοκοκκική σήψη, ανεμοβλογιά, έρπη ζωστήρας και άλλες. Αν και τα ποσοστά τόσο των ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν αριθμητικά υψηλότερα σε αυτή τη μελέτη σε σύγκριση με προηγούμενες αναφορές, σημειώνεται ότι οι άμεσες συγκρίσεις είναι δύσκολες λόγω των διαφορών στα κριτήρια επιλεξιμότητας, της προηγηθείσας λήψης ανοσοκατασταλτικών θεραπειών και της σοβαρότητας της νόσου μεταξύ των πληθυσμών της μελέτης.

Στη συνέχεια, μία αναδρομική πολυκεντρική μελέτη από την Ιταλία, που διεξήχθη από τους De Matteis et al., αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του canakinumab σε 80 παιδιά με ΣΝΙΑ.³⁷ Τα κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης, στους 6 μήνες (n = 76) και στους 12 μήνες (n = 57). Μεταξύ των 68 ασθενών με ενεργό νόσο κατά την έναρξη της θεραπείας, το 57,4% έφτασε σε κλινικά ανενεργή νόσο (clinically inactive disease-CID) χωρίς κορτικοστεροειδή στους 6 μήνες και το 63,8% στους 12 μήνες. Κατά την έναρξη της μελέτης, 54 ασθενείς (67,5%) λάμβαναν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή. Η μέση δόση του canakinumab ήταν 4,0 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης αναφέρθηκαν έξι μη σοβαρά λοιμώδη συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης μιας περίπτωσης έρπητα ζωστήρα. Με βάση τα δεδομένα παρακολούθησης, η συνολική έκθεση εκτιμήθηκε σε περίπου 67,5 ανθρωποέτη, με αποτέλεσμα ένα EAER 8,9 λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη. Αυτές οι εκτιμήσεις πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς δεν γινόταν αναφορά σε διάρκεια έκθεσης σε ατομικό επίπεδο και τα ανθρωποέτη υπολογίστηκαν κατά προσέγγιση από συγκεντρωτικά δεδομένα παρακολούθησης.

Οι Quartier et al. διεξήγαγαν μια τυχαioποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης IIb/IV (two-part, phase IIb/IV open-label randomized trial), η οποία αξιολόγησε τα αποτελέσματα από την σταδιακή μείωση της δόσης σε 182 παιδιά με ΣΝΙΑ που βρίσκονταν σε μονοθεραπεία με canakinumab.³⁸ Στο 1ο μέρος, όλοι οι συμμετέχοντες λάμβαναν canakinumab υποδόρια σε δόση 4 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η μέση διάρκεια έκθεσης ήταν 466 ημέρες στην κοόρτη 1 (n = 68, που είχαν και στο παρελθόν λάβει canakinumab και είχαν πλέον ανενεργή νόσο) και 434 ημέρες στην κοόρτη 2 (n = 98, που λάμβαναν για 1η φορά canakinumab και είχαν ενεργή

νόσο). Κατά την έναρξη της μελέτης, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών λάμβανε από του στόματος κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, η χρήση τους μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της μελέτης και, κατά την έναρξη του δεύτερου μέρους, μόνο 17 ασθενείς (22,4%) βρίσκονταν υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή. Στο δεύτερο μέρος, 76 ασθενείς που είχαν επιτύχει παρατεταμένη κλινική ύφεση (ανενεργή νόσος ≥ 24 εβδομάδες) κατανεμήθηκαν σε δύο θεραπευτικούς τύπους: Στον πρώτο τύπο (38 ασθενείς) έγινε μείωση της δόσης ($4 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ mg/kg), ενώ στον δεύτερο τύπο (37 ασθενείς) έγινε σταδιακή παράταση του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (4 mg/kg κάθε $4 \rightarrow 8 \rightarrow 12$ εβδομάδες). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης στο δεύτερο μέρος ήταν 597 ημέρες στον πρώτο τύπο και 595 ημέρες στον δεύτερο τύπο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν λοιμώξεις ήταν συχνές, αλλά ήπιες. Συνολικά αναφέρθηκαν 297 λοιμώδη συμβάντα σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης. Με βάση μια εκτιμώμενη συνολική έκθεση 326,2 ανθρωποέτη, ο EAER για λοιμώξεις ήταν 91,0 ανά 100 ανθρωποέτη. Οι σοβαρές λοιμώξεις ήταν σπάνιες (15 περιπτώσεις), που αντιστοιχούν σε EAER για σοβαρές λοιμώξεις 4,6 ανά 100 ανθρωποέτη. Τέλος, οι Nishimura et al. διεξήγαγαν μία ανοικτή, μονού σκέλους μελέτη φάσης III διάρκειας 48 εβδομάδων στην Ιαπωνία, με στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του canakinumab σε παιδιά ηλικίας 2 έως <20 ετών με ΣΝΙΑ.³⁹ Οι ασθενείς λάμβαναν υποδόρια canakinumab σε δόση 4 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες. Από τους 19 ασθενείς που συμμετείχαν, 16 (84,2%) ολοκλήρωσαν την πλήρη περίοδο θεραπείας των 48 εβδομάδων. Όλοι οι συμμετέχοντες λάμβαναν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη της μελέτης, με μέση δόση ισοδύναμη με πρεδνιζολόνη 0,2 mg/kg/ημέρα. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε όλους τους ασθενείς. Οι λοιμώξεις ήταν από τις πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο συνολικός αριθμός ημερών έκθεσης ήταν 365,25 ανθρωποέτη. Ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος εμφανίστηκαν στο 36,8% των ασθενών, με EAER 129,3 ανά 100 ανθρωποέτη. Ο συνολικός EAER σχετιζόμενος με λοιμώξεις ήταν 271,6 ανά 100 ανθρωποέτη, σημαντικά υψηλότερος από ό,τι σε συγκρίσιμες μελέτες με αναστολείς της IL-1. Συνολικά αναφέρθηκαν 42 λοιμώδη συμβάντα σε 15,5 ανθρωποέτη. Τέσσερις ασθενείς (21,1%) παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της γρίπης (n=2), της γαστρεντερίτιδας (n=1), της λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr (n=1) και της φαρυγγίτιδας (n=1). Όλες οι λοιμώξεις υποχωρήσαν χωρίς να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας. Παρά το υψηλό ποσοστό συμβάντων, το συνολικό προφίλ ασφάλειας του canakinumab ήταν σύμφωνο με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

4.1.2 Μελέτες για το Anakinra

Συνολικά, εντοπίστηκαν δύο μελέτες που αξιολόγησαν την επίπτωση λοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΝΙΑ υπό θεραπεία με anakinra. Ακολουθεί αναλυτική παρουσίαση των επιμέρους μελετών.

Οι Granel et al. διεξήγαγαν μια αναδρομική μονοκεντρική μελέτη κοόρτης (single-center retrospective cohort) με στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας και των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων της χορήγησης του anakinra ως βιολογική θεραπεία πρώτης γραμμής σε παιδιά με ΣΝΙΑ.⁴⁰ Η μελέτη περιέλαβε 24 ασθενείς, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν στο

διάστημα 2006–2020. Η έναρξη της θεραπείας με anakinra πραγματοποιήθηκε κατά μέσο όρο 58 ημέρες από την έναρξη της νόσου, σε αρχική δόση 2 mg/kg/ημέρα. Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 3,5 έτη, που αντιστοιχεί σε 84 ανθρωποέτη έκθεσης. Λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 33% των ασθενών (8/24), κυρίως ήπιες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ενώ αναφέρεται και μία περίπτωση γαστρεντερίτιδας από *Campylobacter jejuni*. Όλες οι λοιμώξεις υποχώρησαν μετά από παροδική διακοπή του anakinra. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις. Ωστόσο, δεν αναφέρθηκε ο συνολικός αριθμός λοιμωδών επεισοδίων, γεγονός που δεν επέτρεψε τον υπολογισμό του EAER. Αναφορικά με την χρήση των κορτικοστεροειδών, χρησιμοποιήθηκαν μόνο στο 29% των παιδιών ενώ η έγκαιρη έναρξη του anakinra (εντός 3 μηνών από την έναρξη της νόσου) συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένη χρήση τους (7% έναντι 67%, $p = 0,004$). Οι περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάνουν το μικρό μέγεθος του δείγματος, τον αναδρομικό σχεδιασμό και την έλλειψη ομάδας σύγκρισης.

Στη συνέχεια, η διεθνής μελέτη κοόρτης βασισμένη σε καταγραφή 7 διεθνών μητρώων (registry-based cohort study), που διεξήχθη από τον Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), ανέλυσε πραγματικά δεδομένα (real world data) σχετικά με την ασφάλεια της αγωγής σε 306 παιδιά με ΣΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με anakinra και εγγράφηκαν στο μητρώο Pharmachild πριν από τις 30 Σεπτεμβρίου 2018.⁴¹ Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν την διάγνωση της ΣΝΙΑ σύμφωνα με τα κριτήρια ILAR και την τεκμηριωμένη λήψη anakinra κάποια στιγμή μετά την διάγνωση της νόσου. Τα δεδομένα προήλθαν τόσο από αναδρομική συλλογή ιατρικών ιστορικών όσο και από προοπτική παρακολούθηση. Αναλύθηκαν συνολικά 509,3 ανθρωποέτη έκθεσης. Από το σύνολο της κοόρτης, 94 ασθενείς (30,7%) έλαβαν το anakinra ως θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ 212 είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά και/ή κορτικοστεροειδή. 78 από αυτούς συνέχισαν την ανοσοτροποποιητική αγωγή παράλληλα με την λήψη του anakinra. Συνολικά αναφέρθηκαν 201 ανεπιθύμητες ενέργειες εκ των οποίων οι 52 αφορούσαν λοιμώξεις και παρασιτώσεις. Από αυτές η πλειονότητα αφορούσε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (53,8%). Δεκατρείς λοιμώξεις ταξινομήθηκαν ως σοβαρές, με αποτέλεσμα ένα EAER για σοβαρές λοιμώξεις 2,6 ανά 100 ανθρωποέτη, ενώ το συνολικό EAER για λοιμώξεις ήταν 10,2 ανά 100 ανθρωποέτη. Οι περισσότερες λοιμώξεις εμφανίστηκαν μέσα σε 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας, στην περίοδο που θεωρείται ότι υπάρχει η μεγαλύτερη ανοσοκατασταλτική επιβάρυνση. Παρά την ετερογένεια των θεραπευτικών σχημάτων, τα αποτελέσματα ενισχύουν το καλό προφίλ ασφάλειας του anakinra, το οποίο έχει ήδη περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, η ερμηνεία των ευρημάτων πρέπει να γίνει με επιφύλαξη, λόγω της μη τυχαιοποιημένης φύσης της μελέτης και της ποικιλομορφίας στις ταυτόχρονες θεραπείες.

4.1.3 Μελέτες για Anakinra και Canakinumab

Εντοπίστηκε μία μελέτη που αξιολόγησε την επίπτωση λοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΝΙΑ υπό θεραπεία με anakinra και υπό θεραπεία με canakinumab.

Μια πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κοόρτης (multicenter retrospective cohort) από τους Lainka et al., η οποία βασίστηκε σε δεδομένα από το γερμανικό μητρώο AID, αξιολόγησε την ασφάλεια των αναστολέων της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) σε παιδιά με συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ).⁴² Η ανάλυση περιέλαβε 111 παιδιά που έλαβαν θεραπεία με IL-1 αναστολείς στο διάστημα 2004–2018. Από τους συμμετέχοντες, 84 ασθενείς έλαβαν anakinra και 27 έλαβαν canakinumab. Το anakinra χορηγούνταν υποδόρια μία φορά την ημέρα σε δόση 1-4 mg/kg/ημέρα, ενώ το canakinumab χορηγούνταν υποδόρια κάθε τέσσερις εβδομάδες σε δόση 2-4 mg/kg. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 34 μήνες για το anakinra και 16 μήνες για το canakinumab, που αντιστοιχεί σε συνολική έκθεση 228 και 56,4 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Οι λοιμώξεις ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, με ποσοστά εμφάνισης exposure-adjusted event rate (EAER), 6,6 ανά 100 ανθρωποέτη για το anakinra (15 περιστατικά) και 10,6 ανά 100 ανθρωποέτη για το canakinumab (6 περιστατικά), ενώ δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές λοιμώξεις. Οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα γλυκοκορτικοειδή και DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της IL-1. Μόνο το 15% περίπου κατάφερε να μειώσει σταδιακά την συγχωρήγηση. Η μελέτη καταδεικνύει ότι η αναστολή της IL-1 είναι καλά ανεκτή σε παιδιά με ΣΝΙΑ, με χαμηλό λοιμωξιολογικό κίνδυνο και απουσία σοβαρών επιπλοκών. Ωστόσο, τα ευρήματα πρέπει να ερμηνεύονται με επιφύλαξη, λόγω των περιορισμών που συνδέονται με το μη τυχαιοποιημένο, single-arm σχέδιο μελέτης, την ετερογένεια στα θεραπευτικά σχήματα και τις μεταβλητές διάρκειες παρακολούθησης.

4.2 Παράγοντες έναντι της IL-6

4.2.1 Μελέτες για το Tocilizumab

Συνολικά, εντοπίστηκαν τέσσερις μελέτες που αξιολόγησαν την επίπτωση λοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΝΙΑ υπό θεραπεία με Tocilizumab. Ακολουθεί αναλυτική παρουσίαση των επιμέρους μελετών.

Αυτή η ανοικτή μελέτη φάσης 1b (open-label phase 1b) των Brunner et al. διερευνά τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της υποδόριας χορήγησης tocilizumab σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ).⁴³ Οι ασθενείς με ΣΝΙΑ, ταξινομημένοι σύμφωνα με τα κριτήρια της International League of Associations for Rheumatology (ILAR), παρακολούθηθηκαν επιπλέον έως και τρία έτη σε μακροχρόνια επέκταση της μελέτης (long-term extension) για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της φαρμακοδυναμικής, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του φαρμάκου. Η LTE επεκτάθηκε αργότερα σε πέντε έτη, ώστε να επιτραπεί η συνεχής χορήγηση υποδόριας tocilizumab στους ασθενείς μέχρι τη διάθεσή του φαρμάκου στο εμπόριο. Εδώ θα αναλύσουμε τα αποτελέσματα που αφορούν την ομάδα ασθενών με ΣΝΙΑ. Η ομάδα αυτή περιελάμβανε 38 ασθενείς, εκ των οποίων έξι ολοκλήρωσαν την πενταετή LTE. Ένας ασθενής ανήκε στην ομάδα βάρους <30 kg, ενώ πέντε ανήκαν στην ομάδα βάρους ≥30 kg. Ο συχνότερος λόγος διακοπής της θεραπείας ήταν η μετάβαση στην εμπορική μορφή της tocilizumab, όπως οριζόταν από το πρωτόκολλο της

μελέτης. Άλλοι λόγοι διακοπής της θεραπείας ήταν η ύφεση της νόσου (με απόφαση του θεράποντος ιατρού), μία περίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4 και μία περίπτωση έξαρσης της νόσου βαθμού 2. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με δοσολογικά σχήματα βάσει του σωματικού βάρους, με τους ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg να λαμβάνουν υποδόρια tocilizumab κάθε 10 ημέρες ή κάθε δύο εβδομάδες, ενώ οι ασθενείς βάρους 30 kg ή περισσότερο λάμβαναν υποδόρια tocilizumab μία φορά την εβδομάδα. Σοβαρή λοίμωξη εμφανίστηκε σε έναν ασθενή με ΣΝΙΑ, ο οποίος ανέπτυξε πνευμονία από μυκόπλασμα βαθμού 2 στην ομάδα <30 kg, με αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, η λοίμωξη δεν αποδόθηκε αιτιολογικά στη χρήση tocilizumab, σύμφωνα με τους ερευνητές. Οι πιο συχνά αναφερόμενες μη σοβαρές λοιμώξεις ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Το συνολικό EAER και για τις δύο ομάδες υπολογίζεται 154,5 ανά 100 ανθρωποέτη.

Στη συνέχεια, η πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη φάσης IV των (open-label interventional study phase IV) των Li et al. αξιολόγησε τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ενδοφλέβιας tocilizumab σε 62 παιδιά από την Κίνα με ΣΝΙΑ. Οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβιες εγχύσεις tocilizumab κάθε δύο εβδομάδες για 52 εβδομάδες, με δοσολογία βάσει βάρους: 12 mg/kg για ασθενείς με βάρος σώματος <30 kg και 8 mg/kg για ασθενείς με βάρος σώματος ≥30 kg.⁴⁴ Η συνολική έκθεση στη θεραπεία ήταν περίπου 62 ανθρωποέτη. Οι ήπιες λοιμώξεις ήταν συχνές, με 72,6% (45/62) των ασθενών να αναπτύσσουν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ενώ σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν μόνο στην ομάδα υψηλότερης δόσης, σε συνολικά 4 ασθενείς (6,5%). Αν και περιγράφηκαν τα ποσοστά λοίμωξης, ο ακριβής αριθμός των συνολικών λοιμωδών επεισοδίων δεν αναφέρθηκε και, ως εκ τούτου, δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί με ασφάλεια το ακριβές EAER για τις λοιμώξεις. Οι περισσότεροι ασθενείς (91,9%) λάμβαναν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη της μελέτης, με μέση δόση 0,358 mg/kg/ημέρα. Μέχρι την εβδομάδα 52, μόνο το 27,4% είχε διακόψει πλήρως τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και η μέση δόση μειώθηκε σε 0,098 mg/kg/ημέρα. Η μελέτη υποστηρίζει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση tocilizumab είναι καλά ανεκτή σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΝΙΑ, με σχετικά χαμηλή συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων, αν και απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση της ασφάλειας μέσω πληρέστερης καταγραφής ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η μονοκεντρική, προοπτική μελέτη (prospective, single-center observational study) των Dey et al. (2024) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός προσαρμοζόμενου θεραπευτικού σχήματος σταδιακής μείωσης της ενδοφλέβιας χορήγησης tocilizumab, σε 21 παιδιά με ανθεκτική συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ).⁴⁵ Οι ασθενείς λάμβαναν αρχικά δόση με βάση το σωματικό βάρος κάθε δύο εβδομάδες (12 mg/kg εάν <30 kg ή 8 mg/kg εάν ≥30 kg), σε διαστήματα που προσαρμόζονταν κάθε 4 ή 6 εβδομάδες ανάλογα με την ανταπόκριση ACR70 στις εβδομάδες 12 και 24. Η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 36 εβδομάδες, με εκτιμώμενη έκθεση περίπου 14,5 ανθρωποέτη. Αναφέρονται έντεκα ήπιες λοιμώξεις (οκτώ λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και τρία επεισόδια γαστρεντερίτιδας), με αποτέλεσμα EAER για λοιμώξεις 75,9 ανά 100 ανθρωποέτη. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις ή διακοπή της θεραπείας. Η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ήταν συχνή, με μέση δόση κατά την έναρξη της μελέτης 0,54 mg/kg/ημέρα, η οποία μειώθηκε σημαντικά σε 0,13 mg/kg/ημέρα μέχρι το τέλος της μελέτης. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 29% των ασθενών διέκοψε με επιτυχία τη χρήση στεροειδών. Η

μελέτη είχε single-arm σχεδιασμό, χωρίς ομάδα ελέγχου ή συγκριτικό σχήμα, γεγονός που περιορίζει την ικανότητα ερμηνείας των αποτελεσμάτων και δεν επιτρέπει την απομόνωση της επίδρασης του θεραπευτικού σχήματος από άλλους συγχυτικούς παράγοντες.

Τέλος, η ανοικτή φάσης μελέτη 1b (open-label phase 1b) των Ruperto et al. αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υποδόριας χορήγησης tocilizumab (162 mg) σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) σε δύο φάσεις διάρκειας 52 εβδομάδων.⁴⁶ Η συχνότητα χορήγησης ορίστηκε ανάλογα με το σωματικό βάρος: οι ασθενείς με βάρος <30 kg λάμβαναν 162 mg κάθε 10 ημέρες πριν από μέχρι την χρονική στιγμή ενδιάμεσης ανάλυσης και στη συνέχεια μία φορά την εβδομάδα, ενώ εκείνοι με βάρος ≥30 kg λάμβαναν 162 mg εβδομαδιαίως. Η μελέτη περιέλαβε 51 παιδιά με ΣΝΙΑ, τα οποία συμμετείχαν μεταξύ Αυγούστου 2013 και Ιουνίου 2016, σε 26 κέντρα. Οι ασθενείς καταταξινόγησαν βάσει προηγούμενης έκθεσης σε ενδοφλέβια tocilizumab, χωρίζοντας τους σε αυτούς που είχαν λάβει προηγουμένως tocilizumab και σε αυτούς που λάμβαναν για πρώτη φορά. Μέχρι την 52η εβδομάδα, το 53% των ασθενών πέτυχαν κλινική ύφεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ποσοστό βελτίωσης βάσει του Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-71) συγκρίσιμο μεταξύ της υποδόριας χορήγησης tocilizumab της προηγουμένως μελετημένης ενδοφλέβιας χορήγησης. Από τους 51 ασθενείς, 44 (86%) ολοκλήρωσαν την περίοδο των 52 εβδομάδων. Οι λόγοι διακοπής της θεραπείας περιλάμβαναν έλλειψη αποτελεσματικότητας (4 ασθενείς), επίμονα χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων (1 ασθενής) και δύο θανάτους. Ένας ασθενής πέθανε από σήψη τη 262η ημέρα και ένας άλλος πέθανε λόγω πνευμονικής αιμορραγίας (επιπλοκή πνευμονίας) την 15η ημέρα. Και οι δύο θάνατοι θεωρήθηκαν σχετιζόμενοι με τη θεραπεία. Συνολικά αναφέρονται 46,7 ανθρωποέτη παρακολούθησης: 23,0 ανθρωποέτη στην ομάδα <30 kg και 23,8 ανθρωποέτη στην ομάδα ≥30 kg. Σε ολόκληρη τη μελέτη, αναφέρθηκαν 21 λοιμώξεις (80,8%) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως tocilizumab και 19 λοιμώξεις (76%) σε ασθενείς με προηγούμενη λήψη ενδοφλέβιας tocilizumab. Επτά ασθενείς (13,7%) παρουσίασαν εννέα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων πέντε σοβαρών λοιμώξεων σε τέσσερις ασθενείς. Ο EAER για λοιμώξεις ήταν 85,6 λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη και ο EAER για σοβαρές λοιμώξεις ήταν 10,7 ανά 100 ανθρωποέτη, με βάση 46,7 ανθρωποέτη παρακολούθησης και 40 συνολικές λοιμώξεις, εκ των οποίων 5 που ταξινομήθηκαν ως σοβαρές. Κατά την έναρξη της μελέτης, 27 από τους 51 ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα γλυκοκορτικοειδή. Αν και η μελέτη αυτή περιελάμβανε επίσης ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ (pJIA), τα αποτελέσματα για την υποομάδα αυτή δεν αναλύονται εδώ.

4.3 Συνδυαστική αξιολόγηση των anakinra, canakinumab, tocilizumab

Δύο μελέτες εντοπίστηκαν στη βιβλιογραφία, οι οποίες αξιολόγησαν συγκριτικά την επίπτωση λοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες έναντι της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Οι μελέτες αυτές περιλάμβαναν και τους τρεις εγκεκριμένους παράγοντες (anakinra, canakinumab, tocilizumab), παρέχοντας πολύτιμα δεδομένα για τη συγκριτική ασφάλεια και το

λοιμωξιολογικό προφίλ κάθε θεραπευτικής προσέγγισης. Ακολουθεί αναλυτική παρουσίαση των επιμέρους μελετών.

Αρχικά, η μελέτη FROST, η οποία πραγματοποιήθηκε μέσω του μητρώου CARRA, ήταν μια προοπτική παρατηρητική μελέτη κοόρτης (prospective observational cohort), σχεδιασμένη για την αξιολόγηση των συναινετικών θεραπευτικών σχεδίων (consensus treatment plans, CTPs) στη διαχείριση της ΣΝΙΑ.⁴⁷ Από τους 73 ασθενείς που συμμετείχαν, 63 (86%) έλαβαν αγωγή με κάποιο βιολογικό παράγοντα και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Τα κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν σε διάστημα 12 μηνών, με κύριο καταληκτικό σημείο την επίτευξη κλινικά αδρανούς νόσου (CID) χωρίς χρήση γλυκοκορτικοειδών στους 9 μήνες, σύμφωνα με τα κριτήρια του Wallace. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με κάποιο βιολογικό παράγοντα, 59 (94%) έλαβαν αναστολείς της IL-1 (anakinra 48 ασθενείς, canakinumab 11 ασθενείς) και 4 (6%) έλαβαν αναστολείς της IL-6. Οκτώ ασθενείς (14%) μεταπήδησαν από IL-1 σε IL-6 αναστολέα λόγω μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης. Στην μελέτη αναφέρονται μόνο ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 , εκ των οποίων μία σοβαρή λοίμωξη (οστεομυελίτιδα) σε έναν ασθενή που λάμβανε canakinumab. Αν και η μελέτη περιορίστηκε σε διάρκεια 12 μηνών, το χρονικό αυτό πλαίσιο θεωρείται κλινικά σημαντικό, καθώς οι λοιμώδεις επιπλοκές τείνουν να εμφανίζονται πρώιμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες. Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ήταν επιτρεπτή, με πρόθεση τη σταδιακή μείωση και πλήρη διακοπή. Η μελέτη αυτή δεν συμπεριλήφθηκε στον υπολογισμό του EAER, λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων σχετικά με τον συνολικό αριθμό λοιμωδών επεισοδίων και τη διάρκεια έκθεσης ανά ασθενή.

Μια δεύτερη συγκριτική μελέτη των Thiele et al, από το μητρώο BIKER.⁴⁸ Το γερμανικό μητρώο BIKER παρέχει δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης από την κλινική πράξη σχετικά με τις βιολογικές θεραπείες για την νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA). Από τα 105 καταγεγραμμένα περιστατικά που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς IL-1, τα 99 (94,3%) αφορούσαν ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ), επιτρέποντας άμεση συσχέτιση των ευρημάτων με τον υπό μελέτη πληθυσμό. Η μελέτη ανέφερε ποσοστό επίπτωσης 17,4 λοιμώξεων ανά 100 ανθρωποέτη και 4,6 σοβαρές λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη για τη ΣΝΙΑ. Αυτά τα ποσοστά επίπτωσης αντικατοπτρίζουν τον αριθμό των ασθενών που παρουσίασαν τουλάχιστον μία λοίμωξη κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης, προσαρμοσμένο για το χρόνο παρακολούθησης, και δεν λαμβάνουν υπόψη επαναλαμβανόμενα συμβάντα. Τα δεδομένα δεν επιτρέπουν τον υπολογισμό των ποσοστών συμβάντων προσαρμοσμένων στην έκθεση (EAER), καθώς δεν αναφέρθηκαν επαναλαμβανόμενα συμβάντα ανά ασθενή. Το μητρώο αξιολόγησε επίσης την ασφάλεια του tocilizumab. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν tocilizumab, τα ποσοστά επίπτωσης αναφέρθηκαν σε 17,6 λοιμώξεις και 6,0 σοβαρές λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη στην κοόρτη ΣΝΙΑ. Αν και ο συγκεκριμένος αριθμός ασθενών με ΣΝΙΑ στην κοόρτη που έλαβε tocilizumab δεν αποσαφηνίζεται, η θεραπευτική ένδειξη υποδηλώνει ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορούσε παιδιά με ΣΝΙΑ, ενισχύοντας τη σχετικότητα των δεδομένων με το υπό εξέταση κλινικό ερώτημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Αριθμός Λοιμώξεων που Συνδέονται με τη Χρήση Βιολογικών Παραγόντων στη Συστηματική Μορφή της Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας

Συγγραφέας (Έτος)	Βιολογικός παράγοντας	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	EAER (Λοιμώξεις/ 100 PY)	Σοβαρές Λοιμώξεις	Χρήση κορτικοστεροειδών	Ανθρώπινα έτη	Αριθμός Λοιμώξεων
Iwata et al. (2023)	Canakinumab	Open-label extension	19	238.3	5 (26.3%)	100% στο baseline	40.3	96
Nishimura et al. (2021)	Canakinumab	Open-label Phase III	19	271.6	4 (21.1%)	100% στο baseline	15.5	42
Brunner et al. (2020)	Canakinumab	Prospective, open-label	123	223.8	22 (32.8/100 PY)	57.7% στο baseline	183.69	411
Zhu et al. (2024)	Canakinumab	Retrospective single-center	11	84.8	0	91% στο baseline	8.25	7
Quartier et al. (2023)	Canakinumab	Phase IIIb/IV randomized	182	91.0	15 total	60% → 22.4%	326.2	297
De Matteis et al. (2022)	Canakinumab	Retrospective multicenter	80	8.9	1 (Herpes zoster)	67.5% στο baseline	67.5	6
Lainka et al. (2021) (Canakinumab)	Canakinumab	multicenter retrospective cohort	27	10.6	0	Ποικίλη	56.4	6
Alexeeva et al. (2023)	Canakinumab	Retrospective cohort	46	34.2	4 (TB incl. 1 M.tb)	57% → 44%	44.2	15
Giancane et al. (2022)	Anakinra	Registry (Pharmachild)	306	10.2	13 (2.6/100 PY)	52.6% στο baseline	509.3	52
Lainka et al. (2021) (Anakinra)	Anakinra	multicenter retrospective cohort	84	6.6	0	Ποικίλη	228	15
Brunner et al. (2024)	Tocilizumab	Phase Ib extension	38	154.5	2 θάνατοι (σήψη, πνευμονία)	Δεν αναφέρονται σαφώς	125.6	194

Dey et al. (2024)	Tocilizumab	Prospective observational	21	75.9	0	0.54 → 0.13 mg/kg/day	14.5	11
Ruperto et al. (2021)	Tocilizumab	Phase 1b trial	51	85.6	5 serious incl. 2 deaths	Ποικίλη	46.7	40

4.4 Σύγκριση των ποσοστών λοιμώξεων μεταξύ των βιολογικών θεραπειών (anakinra, canakinumab, tocilizumab) στη ΣΝΙΑ

4.4.1 Αξιολόγηση των ΕΑΕΡ ανά μελέτη

Συνολικά, τα αναφερόμενα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) που σχετίζονται με λοιμώξεις για το canakinumab παρουσίασαν σημαντική διακύμανση μεταξύ των μελετών, κυμαινόμενα από 34,2 έως 238 περιστατικά ανά 100 ανθρωποέτη (patient-years, PY). Ωστόσο, η πλειονότητα των μελετών ανέφερε σταθερά ποσοστά κοντά ή και άνω των 100 περιστατικών/100 PY, γεγονός που υποδηλώνει σημαντικό αριθμό λοιμώξεων και αναδεικνύει το συγκεκριμένο ζήτημα ως κλινικά σημαντική παράμετρο ασφάλειας. Αντίθετα, οι σοβαρές λοιμώδεις ΑΕ που αποδόθηκαν στο canakinumab ήταν αρκετά σπανιότερες.

Το anakinra εμφάνισε αισθητά χαμηλότερη συχνότητα λοιμώξεων, με τις περισσότερες μελέτες να καταγράφουν ποσοστά γύρω στα 10,2 περιστατικά ανά 100 PY, υποδηλώνοντας ένα πιο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σε ό,τι αφορά το λοιμοξιολογικό φορτίο.

Όσον αφορά το tocilizumab, τα ποσοστά λοιμωδών ΑΕ κυμάνθηκαν μεταξύ 75,9 και 154,9 περιστατικών ανά 100 PY, τοποθετώντας το σε ενδιάμεση θέση συγκριτικά με τους δύο αναστολείς της IL-1.

Συνολικά, το canakinumab συσχετίστηκε με τη μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων μεταξύ όλων των βιολογικών θεραπειών που αξιολογήθηκαν. Οι διακυμάνσεις στα ΕΑΕΡ αντικατοπτρίζουν πιθανές διαφορές σε μέγεθος δείγματος, διάρκεια παρακολούθησης και μεθοδολογία αναφοράς, επισημαίνοντας την ανάγκη για τυποποιημένη συγκριτική προσέγγιση, η οποία αναπτύσσεται στην επόμενη ενότητα.

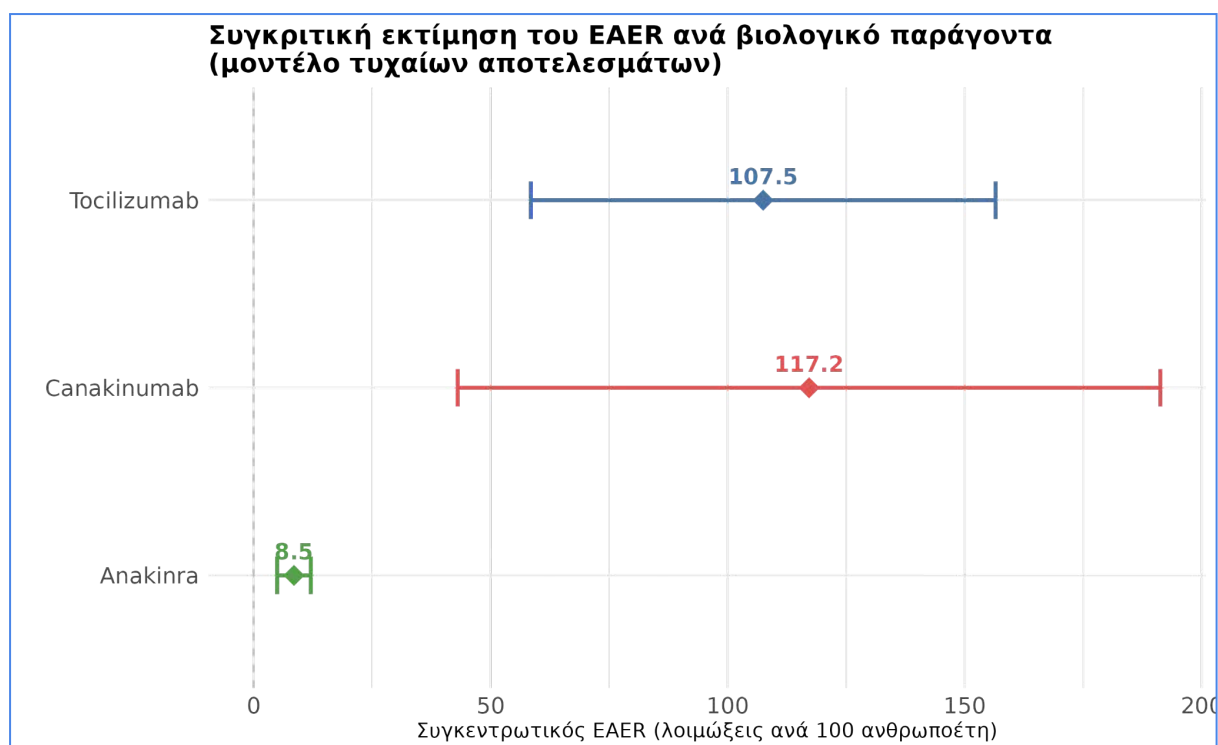
4.4.2 Συγκεντρωτική ανάλυση και συγκριτική αποτίμηση του ΕΑΕΡ

Λόγω της σημαντικής διακύμανσης των exposure-adjusted event rates (EAERs) μεταξύ των μελετών — γεγονός που αντανάκλα διαφορές στο μέγεθος δείγματος, τη διάρκεια παρακολούθησης και τις μεθοδολογίες καταγραφής — πραγματοποιήθηκε συγκεντρωτική μετα-ανάλυση με σκοπό την τυποποιημένη αποτίμηση της συχνότητας λοιμώξεων ανά θεραπευτικό παράγοντα. Για κάθε φαρμακευτικό παράγοντα εκτιμήθηκε ο συνολικός (pooled) EAER με χρήση μοντέλου τυχαίων αποτελεσμάτων, επιτρέποντας πιο αξιόπιστες συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών.

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**. Το **anakinra** παρουσίασε τον χαμηλότερο συγκεντρωτικό EAER (8,5 λοιμώξεις/100 ανθρωποέτη), αντανakλώντας το πιο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας ως προς το λοιμοξιολογικό φορτίο. Οι παράγοντες **tocilizumab** και **canakinumab** εμφάνισαν σαφώς υψηλότερα ποσοστά (107,5 και 117,2 αντίστοιχα), με ευρύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης, γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερη ετερογένεια των επιμέρους εκτιμήσεων. Η διαφορά αυτή αποτυπώνεται και στην εικόνα 5 που ακολουθεί, προσφέροντας οπτική σύγκριση του σχετικού κινδύνου μεταξύ των παραγόντων.

Πίνακας 2. Συγκεντρωτικοί EAER (λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη) για κάθε βιολογικό παράγοντα βάσει μετα-ανάλυσης τυχαίων αποτελεσμάτων

Βιολογικός Παράγοντας	Προσαρμοσμένο ποσοστό επίπτωσης (EAER) ανά 100 ανθρωποέτη	Τυπικό σφάλμα	Κατώτερο όριο 95% διαστήματος εμπιστοσύνης	Ανώτερο όριο 95% διαστήματος εμπιστοσύνης
Anakinra	8,51	1,81	4,97	12,07
Canakinumab	117,17	37,81	43,05	191,28
Tocilizumab	107,48	25,01	58,46	156,51



Εικόνα 5. Οπτική απεικόνιση του συγκεντρωτικού EAER και των 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης για κάθε βιολογικό παράγοντα (random-effects meta-analysis)

5. Συζήτηση

5.1 Συγκριτική θεώρηση προηγούμενων μετα-αναλύσεων για την ασφάλεια των βιολογικών παραγόντων στη ΣΝΙΑ

Αν και δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα ανασκόπηση λόγω της προγενέστερης ημερομηνίας δημοσίευσής της (2019), η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Aeschlimann et al. αποτελεί σημαντική συμβολή στην κατανόηση του προφίλ ασφάλειας των βιολογικών θεραπειών στη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA). Η μελέτη συγκέντρωσε δεδομένα αποκλειστικά από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs), περιλαμβάνοντας τόσο κλασικές παράλληλες δοκιμές όσο και μελέτες απόσυρσης (randomized withdrawal trials).⁴⁹ Σκοπός της ήταν η εκτίμηση του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων που σχετίζονται με βιολογικούς παράγοντες σε παιδιατρικούς ασθενείς με NIA, συμπεριλαμβανομένων υποτύπων πέραν της ΣΝΙΑ.

Για την αναστολή της IL-6, συμπεριλήφθηκαν τρεις RCTs με tocilizumab, εκ των οποίων οι δύο αφορούσαν ασθενείς με ΣΝΙΑ. Συνολικά, 177 ασθενείς έλαβαν tocilizumab και 141 placebo. Ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος (RR) σοβαρών λοιμώξεων ήταν 1,76 (95% CI: 0,38–8,26), ένδειξη απουσίας στατιστικά σημαντικής αύξησης του κινδύνου. Όσον αφορά την αναστολή της IL-1, αναλύθηκαν τέσσερις RCTs με συνολικά 353 ασθενείς με ΣΝΙΑ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν anakinra (n = 37), rilonacept (n = 53), canakinumab (n = 93) ή placebo (n = 170). Αν και το rilonacept δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ΣΝΙΑ, συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση. Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 4 από τους 183

ασθενείς που έλαβαν IL-1 αναστολέα (2,2%) και σε 3 από τους 170 που έλαβαν placebo (1,8%), με αποτέλεσμα RR = 1,0 (95% CI: 0,37–3,15), υποδεικνύοντας καμία στατιστικά σημαντική διαφορά.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που εκπονήθηκε στο πλαίσιο της ανάπτυξης των επικαιροποιημένων κατευθυντήριων οδηγιών EULAR/Paediatric Rheumatology European Society (PReS) για το 2024, αναφορικά με τη θεραπευτική διαχείριση της νόσου του Still (συμπεριλαμβανομένης της ΣΝΙΑ).⁵⁰ Η ανασκόπηση των Bindoli et al. προσφέρει μια σύγχρονη και περιεκτική σύνθεση των διαθέσιμων στοιχείων, ενσωματώνοντας 116 μελέτες, μεταξύ των οποίων τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs), ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (CCTs) και παρατηρητικές μελέτες. Η ανάλυση περιέλαβε τόσο παιδιατρικούς όσο και ενήλικες ασθενείς με ΣΝΙΑ και AOSD αντίστοιχα.

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης ACR50. Οι IL-1 και IL-6 αναστολείς παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη αποτελεσματικότητα έναντι του placebo, με odds ratio 6,02 (95% CI: 2,24–21,36) για την IL-1 και 8,08 (95% CI: 1,89–34,57) για την IL-6. Σχετικά με την ασφάλεια, τα συγκεντρωμένα δεδομένα από RCTs, φάσεις μακροχρόνιας παρακολούθησης και καταγραφές μητρώων κατέδειξαν ευνοϊκό προφίλ, με τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες να περιλαμβάνουν ήπιες λοιμώξεις και αντιδράσεις στο σημείο ένεσης.

Αναφορικά με τα ποσοστά λοιμώξεων ανά 100 ανθρωποέτη, το tocilizumab συσχετίστηκε με 104,6 λοιμώξεις AE και 12,9 σοβαρές λοιμώξεις (855 και 1083 ανθρωποέτη αντίστοιχα), το anakinra με 18,1 και 3,2 (739 ανθρωποέτη) και το canakinumab με 190,2 και 4,8 αντίστοιχα (605 ανθρωποέτη). Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, ενισχύοντας την παρατήρηση ότι οι βιολογικοί παράγοντες, και ειδικότερα οι anakinra, canakinumab και tocilizumab, παρουσιάζουν γενικά χαμηλό έως μέτριο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΝΙΑ.

5.2 Ερμηνεία των Κλινικών Ευρημάτων: Ανοσολογικός Ρόλος των IL-1 και IL-6 και Επιπλοκές από Βιολογική Θεραπεία

Στο πλαίσιο της παρούσας ανασκόπησης, μελετήθηκε η πρόσφατη βιβλιογραφία των τελευταίων πέντε ετών, προκειμένου να καταγραφούν τα πλέον σύγχρονα δεδομένα σχετικά με την λοιμοξιολογική ευπάθεια που σχετίζεται με τους βιολογικούς παράγοντες, ιδίως μετά τη δημοσίευση των κατευθυντήριων οδηγιών του American College of Rheumatology (ACR) το 2021, οι οποίες τοποθετούν τους αναστολείς των IL-1 και IL-6 στην πρώτη γραμμή θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΣΝΙΑ.²¹ Η θεωρία του «παραθύρου ευκαιρίας» (window of opportunity) προτείνει ότι η πρόωπη αναστολή των φλεγμονωδών κυτοκινών ενδέχεται να αποτρέψει τη μετάπτωση της νόσου σε χρόνια, ανοσολογικά μεσολαβούμενη αρθρίτιδα.¹⁷ Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά τους, οι βιολογικοί παράγοντες δρουν σε σημαντικά μονοπάτια του ανοσοποιητικού συστήματος, ενδέχεται δε να επηρεάζουν δυσμενώς την αντιμικροβιακή άμυνα του ξενιστή. Η IL-1β είναι καθοριστική για τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων, την ωρίμανση των φαγοσωμάτων και την αντιμετώπιση

ενδοκυτταρικών παθογόνων όπως το *Mycobacterium tuberculosis* και η *Candida albicans*. Πειραματικά ζωικά μοντέλα και δεδομένα από μητρώα ασθενών καταδεικνύουν ότι η μακροχρόνια αναστολή της IL-1 μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις. Αντίστοιχα, η IL-6 εμπλέκεται στη σύνθεση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και στην ωρίμανση Β- και Τ-λεμφοκυττάρων. Η ανεπάρκεια του υποδοχέα της IL-6 έχει συσχετιστεί με μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, όπως αναφέρεται και στα προγενέστερα ευρήματα. Στο πλαίσιο αυτό, η ερμηνεία των επιδημιολογικών και κλινικών ευρημάτων της παρούσας μελέτης καθίσταται καίρια για την κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στον μηχανισμό δράσης των βιολογικών παραγόντων και στον παρατηρούμενο κίνδυνο λοιμώξεων.

Όπως αναδείχθηκε από την παρούσα ανάλυση, ο αναστολέας της IL-1 anakinra εμφάνισε το χαμηλότερο λοιμωξιολογικό φορτίο μεταξύ των εξεταζόμενων βιολογικών παραγόντων. Τα προσαρμοσμένα ανά έκθεση ποσοστά λοιμώξεων (EAER) υπολογίστηκαν σε 8,52 λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη, με τις περισσότερες να είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Σοβαρές λοιμώξεις ήταν σπάνιες και συνήθως εμφανίζονταν πρώιμα κατά την έναρξη της θεραπείας, ιδίως σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή.

Αντιθέτως, η θεραπεία με canakinumab, αν και επίσης αναστολέας της IL-1, συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερα και περισσότερα μεταβλητά ποσοστά EAER, τα οποία κυμάνθηκαν από 34 έως 271 λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη, ανάλογα με τη μελέτη. Η πλειονότητα των λοιμώξεων αφορούσε ήπια έως μέτρια ιογενή επεισόδια του ανώτερου αναπνευστικού, ωστόσο αναφέρθηκαν και σοβαρές λοιμώξεις, όπως φυματίωση και ανεμοβλογιά, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συγχρόνησης κορτικοστεροειδών. Η συγκεντρωτική εκτίμηση του EAER για το canakinumab στην παρούσα εργασία ανήλθε σε 117,17 λοιμώξεις ανά 100 ανθρωποέτη.

Παρότι και οι δύο παράγοντες στοχεύουν την ίδια κυτοκίνη (IL-1β), παρουσιάζουν σημαντικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές διαφορές που ενδέχεται να επηρεάζουν την ανοσολογική τους επίδραση και, κατ' επέκταση, την ευπάθεια σε λοιμώξεις. Το anakinra είναι ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 με βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (~4-6 ώρες), γεγονός που επιτρέπει ταχεία διακοπή της δράσης του σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών ή λοιμώξεων. Αντίθετα, το canakinumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με υψηλή συγγένεια για την IL-1β και παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής (~26 ημέρες), που οδηγεί σε παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική δράση και δυνητικά αθροιστική επίδραση στην άμυνα του οργανισμού.⁵¹

Επιπλέον, η μηχανιστική διαφορά στο επίπεδο αναστολής (ανταγωνισμός υποδοχέα έναντι εξουδετέρωσης της κυτοκίνης) ενδέχεται να επηρεάζει την ένταση και την ευρύτητα της φλεγμονώδους απόκρισης που καταστέλλεται. Αυτοί οι παράγοντες, σε συνδυασμό με τη λιγότερο ελεγχόμενη αποδρομή της δράσης του canakinumab σε περίπτωση λοίμωξης, πιθανώς εξηγούν το αυξημένο λοιμωξιολογικό φορτίο που παρατηρείται σε ασθενείς υπό θεραπεία με τον εν λόγω παράγοντα, σε σύγκριση με το anakinra.

Η σύσταση της ESCMID για προληπτικό έλεγχο λανθάνουσας φυματίωσης (LTBI) πριν την έναρξη θεραπείας με IL-1 αναστολείς υποστηρίζεται εμμέσως από τα ευρήματα αυτής της μελέτης, καθώς καταγράφηκαν σποραδικά περιστατικά ενεργής φυματίωσης σε ασθενείς υπό canakinumab.

Αναφορικά με το tocilizumab, τα ευρήματα της παρούσας ανάλυσης ευθυγραμμίζονται με τα υπάρχοντα δεδομένα, καταδεικνύοντας συχνές λοιμώξεις ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, αλλά και περιστασιακή εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων, όπως πνευμονία. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτεί το γεγονός ότι η αναστολή της IL-6 μπορεί να μετριάσει την έκφραση βασικών φλεγμονωδών δεικτών, όπως ο πυρετός και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ενδεχομένως καθυστερώντας τη διάγνωση μιας υποκείμενης λοίμωξης. Οι τιμές EAER για λοιμώξεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία κυμαίνονται από 79,0 έως 154,5 ανά 100 ανθρωποέτη, ενώ η συγκεντρωτική εκτίμηση της παρούσας μελέτης έδειξε EAER 107,48 ανά 100 ανθρωποέτη (95% CI: 58,46–156,51). Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη WA18221, η οποία κατατέθηκε στον EMA WA18221, που κατατέθηκε στον EMA (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf), αναφέρθηκε σημαντικά υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στην ομάδα tocilizumab σε σύγκριση με την ομάδα placebo, ενισχύοντας την ανάγκη για προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της IL-6. Συνοψίζοντας, η παρούσα συγκριτική αξιολόγηση ανέδειξε διακριτές διαφορές στο λοιμωξιολογικό προφίλ των τριών βασικών βιολογικών θεραπειών για τη ΣΝΙΑ. Το anakinra εμφάνισε το χαμηλότερο ποσοστό λοιμώξεων, το tocilizumab παρουσίασε μέτρια επίπτωση, ενώ το canakinumab κατέγραψε τη μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων, υπερβαίνοντας τα 115 περιστατικά ανά 100 ανθρωποέτη. Παρά τη σχετική αύξηση των λοιμώξεων με το canakinumab, η πλειονότητα αυτών ήταν μη σοβαρής μορφής. Αξίζει να σημειωθεί ότι, δεδομένου πως οι περισσότερες μελέτες δεν περιλάμβαναν ομάδα ελέγχου με placebo, η αξιολόγηση της απόλυτης σοβαρότητας των παρατηρούμενων EAERs είναι περιορισμένη. Τα καταγεγραμμένα ποσοστά παρέχουν μια συγκριτική εικόνα μεταξύ των βιολογικών παραγόντων, αλλά δεν επιτρέπουν τη διάκριση μεταξύ κινδύνου που απορρέει από τη φαρμακευτική παρέμβαση και εκείνου που σχετίζεται με τη φυσική πορεία της νόσου ή με συγχωρηγούμενες θεραπείες, όπως τα κορτικοστεροειδή.

5.3 Περιορισμοί της Τρέχουσας Βιβλιογραφίας

Η παρούσα ανασκόπηση συνοδεύεται από σημαντικούς περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των ευρημάτων. Πρώτον, όλες οι περιλαμβανόμενες μελέτες ήταν μονού σκέλους (single-arm), χωρίς ομάδα ελέγχου, γεγονός που περιορίζει την ικανότητα τεκμηρίωσης αιτιώδους σχέσης μεταξύ της χρήσης βιολογικών παραγόντων και του κινδύνου λοίμωξης. Παράλληλα, η απουσία άμεσης σύγκρισης μεταξύ θεραπευτικών στρατηγικών μειώνει τη δυνατότητα αξιολόγησης της σχετικής ασφάλειας των επιμέρους παραγόντων.

Επιπλέον, πολλές μελέτες είχαν μικρό μέγεθος δείγματος και περιορισμένο χρόνο παρακολούθησης, δυσχεραίνοντας την καταγραφή σπάνιων ή μακροπρόθεσμων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως οι σοβαρές λοιμώξεις. Η συχνή συγχωρήγηση ανοσοκατασταλτικών (ιδίως κορτικοστεροειδών) αποτελεί σημαντικό συγχυτικό παράγοντα, δεδομένου ότι μπορεί να αυξήσει ανεξάρτητα τον κίνδυνο λοίμωξης. Η συστηματική ΝΙΑ από μόνη της μπορεί επίσης να συνοδεύεται από αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις, περιπλέκοντας τον διαχωρισμό μεταξύ επιδράσεων της νόσου και της θεραπείας.

Αναλυτικότερος περιορισμός προκύπτει από τη χρήση του exposure-adjusted event rate (EAER) ως κύριου δείκτη μέτρησης. Αν και το EAER επιτρέπει τη σύγκριση μελετών με διαφορετική διάρκεια έκθεσης, δεν αντιπροσωπεύει τον ατομικό κίνδυνο και δεν υποστηρίζει στατιστικά έγκυρες συγκρίσεις μεταξύ ομάδων. Επιπλέον, υποθέτει ότι κάθε λοίμωξη είναι ανεξάρτητο συμβάν, κάτι που συχνά δεν ισχύει, καθώς επαναλαμβανόμενα επεισόδια μπορεί να υποδηλώνουν αυξημένη ευαλωτότητα. Το EAER δεν λαμβάνει υπόψη τη χρονική κατανομή των λοιμώξεων, ούτε επιτρέπει ανάλυση κινδύνου με βάση τον χρόνο έναρξης της θεραπείας.

Περαιτέρω ετερογένεια μεταξύ των μελετών εντοπίζεται σε πολλαπλές παραμέτρους: διαφορετικοί πληθυσμοί (π.χ. ηλικιακές ομάδες), ετερογενή θεραπευτικά σχήματα, διαφορετικά κριτήρια ένταξης και διακοπής. Αυτά τα στοιχεία περιορίζουν τη γενίκευση των ευρημάτων και ενισχύουν την ανάγκη για προσεκτική ερμηνεία.

Τέλος, ένα ουσιαστικό μεθοδολογικό έλλειμμα που επηρεάζει την ερμηνεία των ευρημάτων αφορά τη συστηματική απουσία διαχωρισμού μεταξύ ήπιων και σοβαρών λοιμώξεων στις περισσότερες πρωτογενείς μελέτες. Η καταγραφή των λοιμώξεων ως συνολικό ποσοστό περιορίζει τη δυνατότητα ακριβούς αξιολόγησης της πραγματικής κλινικής επιβάρυνσης από τους βιολογικούς παράγοντες. Οι σοβαρές λοιμώξεις θα πρέπει να ορίζονται με σαφή και τυποποιημένο τρόπο, βάσει διεθνών οδηγιών. Σύμφωνα με τον ορισμό του U.S. Food and Drug Administration (FDA), (<https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>) μια ανεπιθύμητη ενέργεια χαρακτηρίζεται ως σοβαρή όταν οδηγεί σε θάνατο, είναι απειλητική για τη ζωή, απαιτεί ή παρατείνει νοσηλεία, προκαλεί σημαντική ή μόνιμη αναπηρία ή απαιτεί ιατρική παρέμβαση για την αποτροπή των ανωτέρω. Στο ίδιο πλαίσιο κινείται και η συστηματική ανασκόπηση των Aeschlimann et al. (2019), η οποία όρισε ως σοβαρές λοιμώξεις εκείνες που ήταν απειλητικές για τη ζωή ή απαιτούσαν ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή ή νοσηλεία. Η έλλειψη τέτοιου διαχωρισμού στην πλειονότητα των πρόσφατων μελετών που περιλαμβάνονται στην παρούσα εργασία συνιστά περιορισμό, καθώς δεν επιτρέπει αξιόπιστη διαστρωμάτωση του κινδύνου και υπονομεύει τη δυνατότητα τεκμηριωμένης σύγκρισης μεταξύ των θεραπευτικών επιλογών.

5.4 Συμπεράσματα για την Κλινική Πρακτική και Κατευθύνσεις για Μελλοντική Έρευνα

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση συγκεντρώνει τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα και τη φύση των λοιμώξεων σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) υπό θεραπεία με αναστολείς των IL-1 και IL-6. Μεταξύ των τριών μελετώμενων βιολογικών παραγόντων, το anakinra συσχετίστηκε σταθερά με το χαμηλότερο EAER, υποδηλώνοντας ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και υποστηρίζοντας τη χρήση του ως θεραπεία πρώτης γραμμής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό λοιμωξιολογικό κίνδυνο. Αντίθετα, το canakinumab παρουσίασε μεγαλύτερη μεταβλητότητα και την υψηλότερη συγκεντρωτική επίπτωση λοιμώξεων, αν και οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες. Το tocilizumab εμφάνισε μέτριο αριθμό λοιμώξεων, ωστόσο η αναστολή των δεικτών

φλεγμονής που προκαλεί, όπως η CRP και ο πυρετός, ενδέχεται να καθυστερεί την κλινική διάγνωση λοιμώξεων.

Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν την ανάγκη για αυστηρή λοιμωξιολογική παρακολούθηση πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και για εξατομικευμένη προσέγγιση βάσει του προφίλ κινδύνου κάθε παιδιού. Επιπλέον, τονίζεται η σημασία της συστηματικής αξιολόγησης για λανθάνουσες λοιμώξεις, όπως η φυματίωση, πριν την έναρξη θεραπείας με IL-1 ή IL-6 αναστολείς.

Για την οριστική τεκμηρίωση της ασφάλειας των συγκεκριμένων παραγόντων απαιτούνται στο μέλλον καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, με σαφώς καθορισμένο πληθυσμό, ομοιογενή θεραπευτικά σχήματα, κατάλληλες ομάδες σύγκρισης (placebo ή ενεργές θεραπείες) και επαρκή διάρκεια παρακολούθησης. Είναι κρίσιμη η καταγραφή των λοιμώξεων με διαχωρισμό σε σοβαρές και ήπιες, βάσει τυποποιημένων ορισμών όπως αυτοί του FDA, ώστε να καταστεί δυνατή η αξιόπιστη διαστρωμάτωση του κινδύνου.

Τέλος, δεδομένου του τεκμηριωμένου αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων που σχετίζονται με τη χρήση βιολογικών παραγόντων, η έγκαιρη και πλήρης εφαρμογή ενός εμβολιαστικού προγράμματος αποτελεί κρίσιμο στάδιο στην προετοιμασία των παιδιών με ΣΝΙΑ πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η ανοσοποίηση έναντι κοινών και δυνητικά σοβαρών παθογόνων — όπως ο *Streptococcus pneumoniae*, ο ιός της γρίπης, ο ιός της ανεμοβλογιάς (VZV) και ο ιός της ηπατίτιδας Β — θα πρέπει να ολοκληρώνεται ιδανικά πριν την έναρξη της θεραπείας, ώστε να διασφαλιστεί η επάρκεια της ανοσολογικής απάντησης. Ειδικά για ζωντανούς εξασθενημένους εμβολιασμούς, απαιτείται προγραμματισμός και καθοδήγηση από εξειδικευμένο παιδο-λοιμωξιολόγο, καθώς η χορήγησή τους αντενδείκνυται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Πέραν της κλινικής πρακτικής, είναι αναγκαία η διενέργεια προοπτικών μελετών που θα εστιάζουν στην ασφάλεια, την ανοσογονικότητα (δηλαδή την ικανότητα πρόκλησης επαρκούς ανοσολογικής απάντησης) και την πραγματική προστατευτική αποτελεσματικότητα των εμβολίων στον πληθυσμό παιδιών με ΣΝΙΑ. Οι μελέτες αυτές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη χρονική απόσταση από τη χορήγηση του βιολογικού παράγοντα, τη συνύπαρξη άλλων ανοσοκατασταλτικών (όπως τα κορτικοστεροειδή) και την υποκείμενη δραστηριότητα της νόσου. Τα δεδομένα αυτά είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη ειδικών και τεκμηριωμένων εμβολιαστικών οδηγιών, που να ανταποκρίνονται στις ιδιαίτερες ανάγκες αυτού του ευάλωτου πληθυσμού.

6 Βιβλιογραφία

1. Chen, K., Zeng, H., Togizbayev, G., Martini, A., & Zeng, H. (2023). New classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 26(10).
2. Fautrel, B., Mitrovic, S., De Matteis, A., Bindoli, S., Anton, J., Belot, A., ... & De Benedetti, F. (2024, November). EULAR/PreS Recommendations for the Diagnosis

and Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Adult Onset Still's Disease (AOSD). In *Annals of the Rheumatic Diseases* (Vol. 83, No. 12, pp. 1614-1627). Leeds.

3. Yang, C. A., & Chiang, B. L. (2021). Inflammasomes and childhood autoimmune diseases: a review of current knowledge. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 61, 156-170.
4. Pascual, V., Allantaz, F., Arce, E., Punaro, M., & Banchereau, J. (2005). Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *The Journal of experimental medicine*, 201(9), 1479-1486.
5. de Jager, W., Hoppenreijs, E. P., Wulffraat, N. M., Wedderburn, L. R., Kuis, W., & Prakken, B. J. (2007). Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(5), 589-598.
6. Müller, K., Herner, E. B., Stagg, A., Bendtzen, K., & Woo, P. (1998). Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *British journal of rheumatology*, 37(5), 562-569.
7. Imbrechts, M., Avau, A., Vandenhoute, J., Malengier-Devlies, B., Put, K., Mitera, T., ... & Matthys, P. (2018). Insufficient IL-10 production as a mechanism underlying the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Immunology*, 201(9), 2654-2663.
8. Khazim, K., Azulay, E. E., Kristal, B., & Cohen, I. (2018). Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunological reviews*, 281(1), 40-56.
9. Fishman, D., Faulds, G., Jeffery, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J. S., Humphries, S., & Woo, P. (1998). The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *The Journal of clinical investigation*, 102(7), 1369-1376.
10. Wakil, S. M., Monies, D. M., Abouelhoda, M., Al-Tassan, N., Al-Dusery, H., Naim, E. A., ... & Al-Mayouf, S. (2015). Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & rheumatology*, 67(1), 288-295.
11. Booshehri, L. M., & Hoffman, H. M. (2019). Caps and NLRP3. *Journal of clinical immunology*, 39, 277-286.
12. De Benedetti, F., Massa, M., Robbioni, P., Ravelli, A., Burgio, G. R., & Martini, A. (1991). Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 34(9), 1158-1163.
13. Cazzola, M., Ponchio, L., de Benedetti, F., Ravelli, A., Rosti, V., Beguin, Y., ... & Martini, A. (1996). Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis.
14. Ilowite, N. T., Sandborg, C. I., Feldman, B. M., Grom, A., Schanberg, L. E., Giannini, E. H., ... & Zemel, L. (2012). Algorithm development for corticosteroid management

- in systemic juvenile idiopathic arthritis trial using consensus methodology. *Pediatric Rheumatology*, 10, 1-10.
15. Russo, R. A., & Katsicas, M. M. (2009). Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *The Journal of Rheumatology*, 36(5), 1078-1082.
 16. Ishikawa, T., Nishimura, K., Okamoto, N., Akamine, K., Inoue, N., Irabu, H., ... & Mori, M. (2025). Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Modern Rheumatology*, 35(1), 174-184.
 17. Foley, C. M., McKenna, D., Gallagher, K., McLellan, K., Alkhdher, H., Lacassagne, S., ... & Brogan, P. (2023). Systemic juvenile idiopathic arthritis: the Great Ormond Street Hospital experience (2005–2021). *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1218312.
 18. Nigrovic, P. A., Mannion, M., Prince, F. H., Zeff, A., Rabinovich, C. E., Van Rossum, M. A., ... & Higgins, G. C. (2011). Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis & rheumatism*, 63(2), 545-555.
 19. Ter Haar, N. M., van Dijkhuizen, E. P., Swart, J. F., van Royen-Kerkhof, A., El Idrissi, A., Leek, A. P., ... & Vastert, S. J. (2019). Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a five-year follow-up study. *Arthritis & Rheumatology*, 71(7), 1163-1173.
 20. Mastrolia, M. V., Abu-Rumeileh, S., Maccora, I., Maniscalco, V., Marrani, E., Pagnini, I., ... & Simonini, G. (2024). Anakinra as first-line monotherapy for new-onset steroid-naïve sJIA patients. *Expert Review of Clinical Immunology*, 20(11), 1293-1295.
 21. Haridass, D. (2022). American College of Rheumatology Releases Updated Guidelines for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatology Advisor*, NA-NA.
 22. Ruperto, N., Brunner, H. I., Quartier, P., Constantin, T., Wulffraat, N., Horneff, G., ... & Lovell, D. J. (2012). Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New England Journal of Medicine*, 367(25), 2396-2406.
 23. Yokota, S., Miyamae, T., Imagawa, T., Iwata, N., Katakura, S., Mori, M., ... & Kishimoto, T. (2005). Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52(3), 818-825.
 24. Winthrop, K. L., Mariette, X., Silva, J. T., Benamu, E., Calabrese, L. H., Dumusc, A., ... & Fernández-Ruiz, M. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical Microbiology and infection*, 24, S21-S40.
 25. Netea, M. G., Simon, A., van de Veerdonk, F., Kullberg, B. J., Van der Meer, J. W., & Joosten, L. A. (2010). IL-1 β processing in host defense: beyond the inflammasomes. *PLoS pathogens*, 6(2), e1000661.

26. Rastogi, S., & Briken, V. (2022). Interaction of mycobacteria with host cell inflammasomes. *Frontiers in Immunology*, 13, 791136.
27. Motsinger-Reif, A. A., Antas, P. R., Oki, N. O., Levy, S., Holland, S. M., & Sterling, T. R. (2010). Polymorphisms in IL-1 β , vitamin D receptor Fok 1, and Toll-like receptor 2 are associated with extrapulmonary tuberculosis. *BMC medical genetics*, 11, 1-10.
28. Vonk, A. G., Netea, M. G., Van Krieken, J. H., Iwakura, Y., Van Der Meer, J. W., & Kullberg, B. J. (2006). Endogenous interleukin (IL)-1 α and IL-1 β are crucial for host defense against disseminated candidiasis. *The Journal of infectious diseases*, 193(10), 1419-1426.
29. Sutherland, R. E., Olsen, J. S., McKinstry, A., Villalta, S. A., & Wolters, P. J. (2008). Mast cell IL-6 improves survival from *Klebsiella pneumoniae* and sepsis by enhancing neutrophil killing. *The Journal of Immunology*, 181(8), 5598-5605.
30. Puel, A., Picard, C., Lorrot, M., Pons, C., Chrabieh, M., Lorenzo, L., ... & Casanova, J. L. (2008). Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6. *The Journal of Immunology*, 180(1), 647-654.
31. Spencer, S., Köstel Bal, S., Egner, W., Lango Allen, H., Raza, S. I., Ma, C. A., ... & Thaventhiran, J. E. (2019). Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. *Journal of Experimental Medicine*, 216(9), 1986-1998.
32. Iwata, N., Nishimura, K., Hara, R., Imagawa, T., Shimizu, M., Tomiita, M., ... & Yokota, S. (2023). Long-term efficacy and safety of canakinumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in Japanese patients: Results from an open-label Phase III study. *Modern Rheumatology*, 33(6), 1162-1170.
33. Qiu, L., Ma, L., Xie, Y., Jin, J., Pan, Y., Li, S., ... & Yu, H. (2024). Efficacy and safety of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis, the first Chinese experience. *Pediatric Rheumatology*, 22(1), 38.
34. Alexeeva, E., Krekhova, E., Dvoryakovskaya, T., Isaeva, K., Chomakhidze, A., Chistyakova, E., ... & Saygitov, R. (2023). Efficacy and safety of canakinumab as a second line biologic after tocilizumab treatment failure in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: a single-centre cohort study using routinely collected health data. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1114207.
35. Zhu, X., Weng, R., Huang, Y., Xu, Y., Yang, J., & He, T. (2024). Canakinumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective single center study in China. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1349907.
36. Brunner, H. I., Quartier, P., Alexeeva, E., Constantin, T., Koné-Paut, I., Marzan, K., ... & Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. (2020). Efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis with and without fever at baseline: results from an open-label, active-treatment extension study. *Arthritis & rheumatology*, 72(12), 2147-2158.
37. De Matteis, A., Bracaglia, C., Pires Marafon, D., Piscitelli, A. L., Alessio, M., Naddei, R., ... & Pardeo, M. (2022). Canakinumab in systemic juvenile idiopathic

- arthritis: real-world data from a retrospective Italian cohort. *Rheumatology*, 61(4), 1621-1629.
38. Quartier, P., Alexeeva, E., Constantin, T., Chasnyk, V., Wulffraat, N., Palmblad, K., ... & Nunez Cuadros, E. (2021). Tapering canakinumab monotherapy in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in clinical remission: results from a phase IIIB/IV open-label, randomized study. *Arthritis & Rheumatology*, 73(2), 336-346.
 39. Nishimura, K., Hara, R., Umebayashi, H., Takei, S., Iwata, N., Imagawa, T., ... & Yokota, S. (2021). Efficacy and safety of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: 48-week results from an open-label phase III study in Japanese patients. *Modern Rheumatology*, 31(1), 226-234.
 40. Granel, J., Ravalet, A., Daghistani, A., Clet, J., Richer, O., Bailhache, M., & Pillet, P. (2024). Anakinra as a first-line therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis when nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment fails: a single-center French retrospective study. *ARP rheumatology*, 3(4).
 41. Giancane, G., Papa, R., Vastert, S., Bagnasco, F., Swart, J. F., Quartier, P., ... & Ruperto, N. (2022). Anakinra in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: long-term safety from the pharmachild registry. *The Journal of Rheumatology*, 49(4), 398-407.
 42. Lainka, E., Baehr, M., Raszka, B., Haas, J. P., Hügler, B., Fischer, N., ... & Wittkowski, H. (2021). Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis—data from the German AID-registry. *Pediatric Rheumatology*, 19, 1-12.
 43. Brunner, H. I., Ruperto, N., Ramanan, A. V., Horneff, G., Minden, K., Calvo Penades, I., ... & De Benedetti, F. (2024). Long-term efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab in clinical trials of polyarticular or systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 63(9), 2535-2546.
 44. Li, C., Tang, X., Zhou, Z., Sun, L., Lu, M., Zhou, W., ... & Xu, J. (2024). Efficacy and safety of tocilizumab in Chinese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A multicentre phase IV trial. *Clinical Rheumatology*, 43(11), 3457-3467.
 45. Dey, S., Roy, D., Sinhamahapatra, P., & Ghosh, A. (2024). Efficacy and safety of an early response-based tapering regimen of tocilizumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 27(5), e15196.
 46. Ruperto, N., Brunner, H. I., Ramanan, A. V., Horneff, G., Cuttica, R., Henrickson, M., ... & Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). (2021). Subcutaneous dosing regimens of tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 60(10), 4568-4580.
 47. Beukelman, T., Tomlinson, G., Nigrovic, P. A., Dennos, A., Del Gaizo, V., Jelinek, M., ... & Kimura, Y. (2022). First-line options for systemic juvenile idiopathic arthritis treatment: an observational study of childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans. *Pediatric Rheumatology*, 20(1), 113.
 48. Thiele, F., Klein, A., Windschall, D., Hospach, A., Foeldvari, I., Minden, K., ... & Horneff, G. (2021). Comparative risk of infections among real-world users of

- biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatology International*, 41(4), 751-762.
49. Aeschlimann, F. A., Chong, S. L., Lyons, T. W., Beinvogl, B. C., Góez-Mogollón, L. M., Tan, S., & Laxer, R. M. (2019). Risk of serious infections associated with biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analyses. *The Journal of Pediatrics*, 204, 162-171.
50. Bindoli, S., De Matteis, A., Mitrovic, S., Fautrel, B., Carmona, L., & De Benedetti, F. (2024). Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PReS guidelines for the management of Still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(12), 1731-1747.
51. Aday, A. W., & Ridker, P. M. (2018). Antiinflammatory therapy in clinical care: the CANTOS trial and beyond. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 62.