

^{1,2}NINEL REVENCO, ¹ANGELA CRACEA, ^{1,2}SILVIA FOCA, ^{1,2}RODICA EREMCIUC,
¹OLGA GAIDARJI, ¹VLADIMIR IACOMI, ¹LIVIA BOGONOVSKI

TRATAMENTUL CU PREPARATUL TOCILIZUMAB LA PACIENȚII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ – EFICIENȚA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul Pediatrie
²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

TREATMENT WITH TOCILIZUMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS – CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY

Key words: juvenile idiopathic arthritis (JIA), number of painful joints, number of swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor, the global evaluation of disease by the patient, the sedimentation rate of the erythrocyte, C-reactive protein, Tocilizumab.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) as defined ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), is a persistent arthritis which begins before the age of 16 years and with duration 6 weeks without being able to determine a definite cause of disease. In this study we include 20 children with JIA who administrated Tocilizumab every 2 weeks. We appreciate the number of painful joints, the number of swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Also, we determine paraclinical indices: general blood analyzes, C-reactive protein. The results of the study show that during the treatment with Tocilizumab at the children with juvenile idiopathic arthritis decrease the number of painful and swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Also, we determine that the indices of acute phase of inflammation, the sedimentation rate of the erythrocyte and C-reactive protein decrease during the treatment with Tocilizumab.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ С ТОЦИЛИЗУМАБОМ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ – КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, количество болезненных суставов, количество опухших суставов, глобальная оценка болезни врачом и пациентом, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), по определению ИЛАР (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001), является стойким артритом, который появляется в возрасте до 16 лет и продолжительностью не менее 6 недель, без определения причины заболевания. В данное исследование было включено 20 детей с ЮИА, у которых определялось количество болезненных и припухших суставов, глобальная оценка болезни врачом и пациентом, функциональный статус (СНАК). Все дети были обследованы и лабораторно (общий анализ крови, С-реактивный белок) до, во время и после лечения. Дети получали Тоцилизумаб внутривенно каждые 2 недели в дозе 8 мг/кг детям с массы тела > 30 кг и 12 мг/кг тем с массы тела < 30 кг. В результате исследования выявлено, что во время лечения препаратом Тоцилизумаб у детей с ювенильным идиопатическим артритом, снизилось количество болезненных и припухших суставов, улучшилась глобальная оценка болезни врачом и пациентом, оценка качества жизни (СНАК). Также было установлено, что все параметры острофазового воспаления (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок) снизились значительно во время лечения препаратом Тоцилизумаб.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), reprezintă o artrită persistentă ce debutează înaintea vârstei de 16 ani, durează cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză certă a bolii [1]. AJI este cea mai frecventă boală reumatică la copii, poate afecta semnificativ funcția articulară, rezulta cu deformări articulare, insuficiența creșterii și persistența artritei active în viața de adult. Maladia se caracterizează prin sinovită cronică, prin deteriorarea cartilajului și prin eroziuni osoase. Este o boală autoinflamatorie cu posibila anomalie congenitală a sistemului imun. Interacțiunile dintre macrofage, celulele T, celulele B și fibroblaști sunt importante în patogenia AJI. Aceste interacțiuni sunt facilitate de efectele citokinelor care induc producția altor citokine proinflamatorii [2]. AJI este o afecțiune autoinflamatorie, în care IL-1 este implicată ca o citokină-pivot, iar limfohistiocitele dețin un rol de bază. În articulațiile afectate de AJI s-au atestat nivele ridicate de TNF- α , IL-1 β și IL-6 [3]. La acțiunea unor factori, încă nedeterminați, are loc activarea aberantă a fagocitelor, monocitelor, a macrofagelor și neutrofilelor cu eliberarea citokinelor proinflamatorii IL-1, IL-6, IL-18 și a proteinelor proinflamatorii S100, care concură la dezvoltarea inflamației sistemice [4,5].

Un rol important în patogenia AJI forma sistemică îl ocupă interleukina-6 (IL-6), care este una dintre citokinele centrale.

Hiperproducția IL-6 contribuie la apariția febrei și trombocitozei. IL-6 stimulează producția proteinelor fazei acute a inflamației (proteina C reactivă, fibrinogen, haptoglobina), de asemenea inhibă sinteza albuminei și transferinei. IL-6 stimulează secreția hepsidinei. Hepsidina micșorează absorbția fierului în intestin și inhibă eliberarea lui din macrofage, ceea ce contribuie la dezvoltarea deficitului de fier cu dezvoltarea anemiei [6]. În concentrații normale IL-6 stimulează sinteza hormonului adrenocorticotrop și cortizolului, de asemenea procalcitoninei și hormonului de creștere [7]. În concentrații crescute, IL-6 blochează sinteza acestor hormoni, contribuind la dezvoltarea fatigabilității, depresiei, asteniei și retardului fizic la copiii cu AJI [7, 8]. Cu activitatea IL-6 este asociată, de asemenea dezvoltarea amiloidozei.

Luând în considerație cele expuse mai sus, inhibarea activității IL-6 este actuală în terapia variantei sistemice a AJI.

Tocilizumab este un medicament aprobat în tratamentul AJI, forma sistemică și poliarticulară hormondependentă. Preparatul reprezintă receptorul antagonist al IL-6. Tocilizumab se administrează o dată la 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, cu o durată de 60 min. Doza de Tocilizumab este ajustată în funcție de greutatea pacientului. La copiii cu o greutate > 30 kg doza este de 8 mg/kg, iar la cei cu o greutate < 30 kg ea este de 12 mg/kg. În timpul tratamentului cu Tocilizumab se monitorizează hemoleucograma, valorile transaminazelor, lipidelor

serice. Tocilizumab poate fi administrat fie ca monoterapie, fie în asociere cu Metotrexat sau alte medicamente utilizate pentru tratamentul AJI, dar nu se administrează în asociere cu un alt medicament indicat pentru tratamentul biologic [9].

Multiple studii au demonstrat eficacitatea, dar și inofensivitatea tratamentului biologic cu Tocilizumab la copiii cu AJI forma sistemică [10,11,12,13,14].

Criteriile de includere a pacienților la tratamentul biologic sunt AJI forma sistemică, forma poliarticulară (seronegativă sau pozitivă), sacroileita activă.

Criteriile de excludere a pacienților din grupul de tratament biologic sunt infecțiile active, tuberculoza, septicemia, malignitățile, imunodeficiențele.

Scopul studiului. Determinarea eficienței clinice și paraclinice a tratamentului cu Tocilizumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică forma sistemică și poliarticulară seropozitivă.

Material și metode. În studiul clinic prospectiv au fost incluși 20 copii cu AJI: 11 fetițe și 9 băieți. Forma sistemică a artritei juvenile idiopatice au prezentat 19 copii, iar un copil a prezentat artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară seropozitivă cu factorul reumatoid 24 UI. Vârsta pacienților la includere în studiu a constituit în medie 12 ani (minim – 2 ani, maxim – 17 ani). Durata bolii la includerea în studiu a fost în medie 6 ani (minim – 4 luni, maxim – 14 ani). La includere, în timpul și la finele studiului au fost determinați parametrii clinici și paraclinici. Indicii clinici analizați au fost: numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, evaluarea globală a bolii de către medic și pacient. Pentru evaluarea deficitului funcțional s-a utilizat chestionarul de evaluare a dizabilității funcționale (CHAQ), propus de ACR. Scorul CHAQ a inclus 13 întrebări. La punctajul obținut la întrebările 1-10 se aplică coeficienți speciali, iar la indicii obținut se sumează punctajul de la întrebările 11-13. Indicii paraclinici analizați: hemoleucograma (leucocitele, neutrofilele, VSH), indicii fazei acute a inflamației (proteina C-reactivă), nivelul transaminazelor, colesterolului. Durata tratamentului biologic cu Tocilizumab a constituit în medie 14 cure (minim – 6 cure, maxim – 24 cure).

Rezultatele studiului. Protocolul de includere în studiu a inclus următoarele date: numele și prenumele pacientului, data, luna, anul nașterii, vârsta și durata bolii la includerea în studiu, masa (kg) și talia (cm) la includerea în studiu, diagnosticul și criteriile de includere, determinarea activității bolii și a factorilor de prognostic rezervat, calcularea dozei de Tocilizumab.

La includerea în studiul clinic s-au determinat următoarele modificări: numărul articulațiilor dureroase (NAD) a prezentat valori cuprinse între 3 și 52 (valoarea medie – 14,5), numărul articulațiilor tumefiate (NAT) a demonstrat valori cuprinse între 2 și 46 (valoarea medie – 9,7), evaluarea globală a bolii de către pacient și de către

medic (EGBP și EGBM) au avut valori asemănătoare, în medie fiind 80 mm (minim – 50 mm, maxim – 100 mm). Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a prezentat valori cuprinse între 10 și 20 (valoarea medie – 14).

Paraclinic, la includerea în studiu s-a determinat proces inflamator activ: valorile vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) au fost până la 65 mm/h (valoarea medie – 33 mm/h), iar indicii proteinei C-reactive (PCR) s-au încadrat între 12 IU/ml și 384 IU/ml (valoarea medie – 54,5 IU/ml). Indicele de activitate al bolii (DAS28) la includerea în studiu, a demonstrat grad înalt de activitate, având valoarea medie – 6 (minim – 4,3 și maxim – 10).

De menționat că după prima cură s-a constatat o ameliorare atât clinică, cât și paraclinică la toți copiii cu AJI, menținându-se până la finele studiului.

Astfel, după 3 luni de tratament biologic NAD a prezentat valoarea medie de 7,7, iar NAT a avut valoarea medie de 5. Evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic s-au micșorat, în medie fiind 45 mm. Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a scăzut până la valoarea medie de 8,5.

Paraclinic, după 3 luni de tratament biologic s-a determinat o ameliorare semnificativă a procesului inflamator. Astfel, valoarea medie a VSH a constituit 10 mm/h, iar indicii proteinei C-reactive au avut valoarea medie de 3 IU/ml. Indicele de activitate al bolii (DAS28) a demonstrat grad moderat de activitate, având valoarea medie de 3,5.

După 6 luni de tratament cu Tocilizumab NAD a prezentat valoarea medie de 3,5, iar NAT a avut valoarea medie de 1,5. Evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic s-au micșorat, în medie fiind 30 mm. Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a scăzut până la valoarea medie de 7.

Paraclinic, după 6 luni de tratament cu Tocilizumab procesul inflamator a continuat să se amelioreze. Astfel, valoarea medie a VSH a constituit 6,5 mm/h, iar indicii proteinei C-reactive au avut valoarea medie de 5 IU/ml. Indicele de activitate al bolii (DAS28) a demonstrat grad ușor de activitate, având valoarea medie de 2,7.

După 1 an de tratament cu inhibitorul IL-6 s-a atestat o ameliorare vădită atât clinic, cât și paraclinic. Astfel, NAD a prezentat valoarea medie de 1, iar NAT a avut valoarea medie de 0,5. Evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic s-au micșorat, în medie fiind 16 mm. Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a scăzut până la valoarea medie de 5.

Paraclinic, după 1 an de tratament cu inhibitorul IL-6 procesul inflamator a dispărut. Astfel, valoarea medie a VSH a constituit 4 mm/h, iar indicii proteinei C-reactive au avut valoarea medie de 0 IU/ml. Indicele de activitate al bolii (DAS28) a demonstrat remisie medicamentos indusă, având valoarea medie de 1,6.

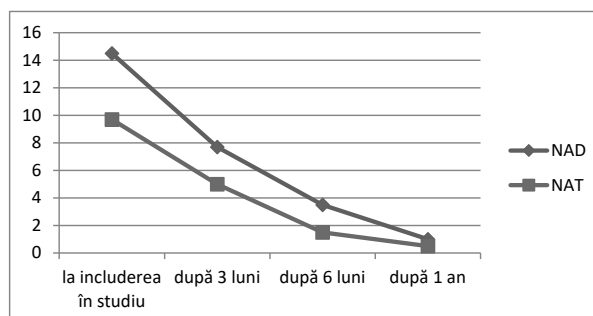


Fig. 1. Dinamica numărului articulațiilor dureroase (NAD) și tumefiate (NAT) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

În figura 1 observăm că NAD la includerea în studiu a avut valoarea medie de 14,5, iar pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab s-a micșorat, atingând valoarea medie de 1 după 1 an de tratament. NAT la includerea în studiu a avut valoarea medie de 9,7, iar pe parcursul tratamentului biologic s-a micșorat, atingând valoarea medie de 0,5 după 1 an de tratament.

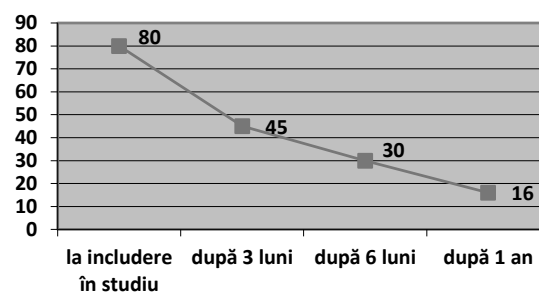


Fig. 2. Dinamica Evaluării globale a bolii la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

Figura 2 demonstrează că evaluarea globală a bolii la includerea în studiu a avut valoarea medie de 80 mm, iar pe parcursul tratamentului biologic s-a micșorat, după 1 an de tratament atingând valoarea medie de 16 mm.

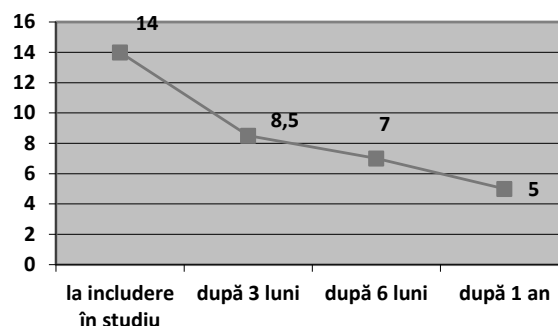


Fig. 3. Dinamica Chestionarului pentru evaluarea funcțională a copiilor (CHAQ) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

Figura 3 demonstrează că Chestionarul pentru evaluarea funcțională a copiilor (CHAQ) la includerea în studiu a avut valoarea medie de 14, iar pe parcursul tratamentului

biologic s-a micșorat, după 1 an de tratament atingând valoarea medie de 5.

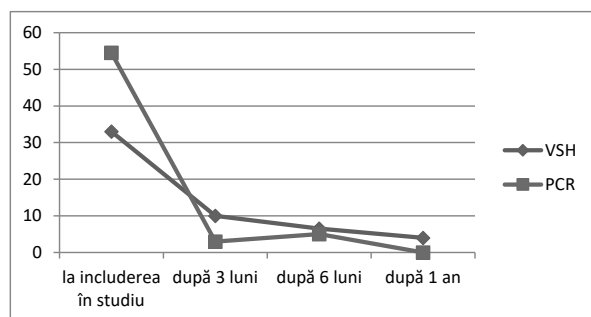


Fig. 4. Dinamica vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), mm/h și Proteinei C reactive (PCR), g/l la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

Viteza de sedimentare a hematiilor la includerea în studiu a avut valori înalte (valoarea medie - 33 mm/h), iar pe parcursul tratamentului biologic a scăzut, după 1 an de tratament atingând valori normale (valoarea medie - 4 mm/h). Proteina C reactivă la includerea în studiu a avut valori înalte (valoarea medie - 54,5 g/l), iar pe parcursul tratamentului biologic a scăzut, după 1 an de tratament fiind 0 (figura 4).

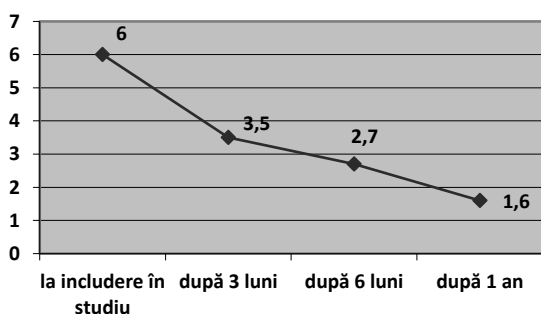


Fig. 5. Dinamica indicelui de activitate al bolii (DAS28) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

Indicele de activitate al bolii (DAS28) la includerea în studiu a demonstrat activitate înaltă (valoarea medie - 6), iar pe parcursul tratamentului biologic a scăzut, după 1 an de tratament demonstrând remisie medicamentos indusă (valoarea medie - 1,6) (figura 5).

Pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab copiii au manifestat unele reacții adverse. Nivelul crescut al colesterolului s-a atestat la 10 copii (50%), dar respectând dieta nivelul colesterolului s-a normalizat. Nivelul crescut al transaminazelor au prezentat 2 copii (10%). Respectând dieta și administrând preparate hepatoprotectoare, nivelul transaminazelor s-a normalizat. Cefalee au prezentat 6 copii (30%), vertij - 1 copil (5%), infecție respiratorie - 4 copii, 20% (bronșită acută - 3 copii, bronhopneumonie acută pe dreapta - 1 copil). Un copil a prezentat abces în treimea superioară al brațului stâng. Un pacient a prezentat reacție alergică prin sensibilizare, tratamentul cu Tocilizumab fiind stopat.

Discuții. Artrita juvenilă idiopatică este una din afecțiunile severe, care compromit grav capacitatea funcțională, până la handicap fizic, prin leziuni osteoarticulare, determină mortalitate prematură prin afecțiuni sistemice și care au un impact medical, social și economic major. Până în prezent, în AJI persistă mai multe aspecte patogenetice tenebre sau insuficient elucidate.

Într-un studiu, care a cuprins 112 copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică, care nu avuseseră un răspuns adecvat la tratamentul cu AINS și cu corticosteroizi sistemici, a fost comparat Tocilizumab administrat prin perfuzie cu placebo. În acest studiu, 85% (64 din 75) din pacienții tratați cu Tocilizumab au răspuns la tratament și nu au mai făcut febră după trei luni, în comparație cu 24% (9 din 37) din pacienții care au primit placebo [15].

Studiul clinic a fost efectuat la 11 copii japonezi cu AJI sistemică severă și activă, refractară la tratamentul cu doze mari de corticosteroizi pe termen lung, care au administrat Tocilizumab. S-a constatat că Tocilizumab a redus brusc activitatea bolii la 10 din cei 11 copii. Tocilizumab a fost considerat sigur și bine tolerat de către pacienți. Răspunsurile ACR Pedi 30% au fost la 91% dintre pacienți, ACR Pedi 50% - la 91% dintre pacienți și ACR Pedi 70% - la 64% dintre pacienți [16].

În Marea Britanie și Franța, 15 pacienți caucazieni cu AJI sistemică au fost înrolați într-un studiu deschis, care au administrat Tocilizumab. Un răspuns ACR Pedi 30% au prezentat 73% dintre pacienți și un răspuns ACR Pedi 50% au prezentat 53% dintre pacienți [17].

A fost efectuat un studiu pentru a investiga eficacitatea și siguranța Tocilizumab la 56 de pacienți cu AJI sistemică care fuseseră refractari la tratamentul convențional. Răspunsurile ACR Pedi 30%, 50% și 70% au fost obținute la 91%, 86% și respectiv 68% dintre pacienții înrolați. Eficacitatea preparatului Tocilizumab a crescut continuu în timp [18].

Un studiu randomizat, dublu orb, controlat placebo, multinațional, în decurs de 5 ani, a examinat siguranța și eficiența preparatului Tocilizumab administrat intravenos timp de 12 săptămâni la 112 copii cu AJI sistemică activă. Vârsta medie a pacienților studiați a fost de 9,5 ani, cu o durată medie a bolii de 5 ani. Aproximativ jumătate dintre copii au avut febră și în medie 19 articulații afectate. 85% dintre copiii care au administrat Tocilizumab au obținut un răspuns ACR Pedi 50% și 71% dintre copii au obținut un răspuns ACR Pedi 70% până în săptămâna a 12 [19].

A fost efectuat un studiu observațional a 56 de pacienți cu AJI poliarticulară care au administrat Tocilizumab timp de 24 de luni. Durata medie a bolii a fost de 5,2 ani. JADAS-10 ≤ 3.9 a fost atins în 58% la 12 luni și în 84% la 24 luni, boala inactivă (JADAS-10 ≤ 0.7) s-a constatat în 19% la 12 luni și 44% la 24 luni și boala inactivă clinic în 28% la 12 luni și 46% la 24 luni [20].

Concluzii

1. Pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab la copiii cu artrită juvenilă idiopatică s-a determinat ameliorare clinică vădită prin scăderea numărului articulațiilor dureroase și tumefiate, evaluării globale a bolii de către pacient și medic și a scorului CHAQ.
2. Indicii paraclinici au înregistrat scăderea procesului activ inflamator în urma tratamentului cu Tocilizumab.

BIBLIOGRAFIE

1. Thomson W., Barrett J. H., Donn R. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*. 2002;41: 1183-1189.
2. Hahn Y. S., Kim J. G. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*. 2010; 53(11): 921-930.
3. Kenny T. P., Shu S. A., Moritoki Y. Cocoa flavanols and procyanidins can modulate the lipopolysaccharide activation of polymorphonuclear cells in vitro. *J Med Food*. 2009;12(1):1-7.
4. Lin C. F., Lei H. I., Lin Y. S. Antibody-mediated endothelial cell damage via nitric oxide. *Curr. Pharm. Des*. 2004;10(2): 213-221.
5. Lin C. F., Lei H. I., Shian A. L. Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein-1 via production of nitric oxide. *J. Immunol*. 2002;169(2): 657-664.
6. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest*. 2004;113:1271 – 1276.
7. Heliovaara M. K., Teppo A. M., Karonen S. L. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects. *Diabetes Obes. Metab*. 2005;7: 729-736.
8. Cutolo M., Straub R. H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. *Autoimmun. Rev*. 2008;7: 223-228.
9. American College of Rheumatology 2011 Recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, 2011. www.rheumatology.org
10. Shepherd J., Cooper K., Harris P., Picot J., Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(34):1-222.
11. Simon Tarp, Gil Amarilyo, Ivan Foeldvari, Robin Christensen, Jennifer M. P. Woo, Neta Cohen, Tracy D. Pope, Daniel E. Furst. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology*. 2016;55(4):669–679.
12. Turnier J. L., Brunner H. I. Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(4): 559-66.
13. Yokota S., Itoh Y., Morio T., Origasa H., Sumitomo N., Tomobe M., Tanaka K., Minota S. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1654-60.
14. Machado S. H., Xavier R. M. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):493-500.
15. European Medicines Agency, 2016. ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports
16. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T., Iwata N., Katakura S., Mori M., et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 818–825.
17. Woo P., Wilkinson N., Prieur A., Southwood T., Leone V., Livermore P., et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7:1281-1288 .
18. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T., Kasai K., Mori M., Nishimoto N., et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2008b; 6 (Suppl. 1): S1.
19. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N., Calvo N., Cuttica I., Malattia R., et al. Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: efficacy data from the placebo-controlled 12-week part of the phase 3 TENDER trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(Suppl. 10): 1434.
20. Minna-Maija Grönlund, Terhi Remes-Pakarinen, Liisa Kröger, Kati Markula-Patjas, Maria Backström, Anne Putto-Laurila, Kristiina Aalto, Paula Vähäsalo. Efficacy and safety of tocilizumab in a real-life observational cohort of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2020; 59(4): 732–741.