

Tinjauan kasus berbasis bukti

Respons Klinis Pemberian Tocilizumab Dibandingkan Anakinra dalam Tata Laksana Artritis Idiopatik Juvenil Sistemik

Edy Novery, Rizqi Amalia, Dina Muktiarti, Nia Kurniati
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta

Latar belakang. Artritis idiopatik juvenil (AIJ) sistemik merupakan penyakit inflamasi sistemik yang tidak hanya melibatkan sendi tetapi juga keterlibatan sistemik dan merupakan tipe terberat dari AIJ. Tatalaksana standar yang diberikan sering tidak memberikan respons klinis optimal sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Pemberian agen biologis seperti tocilizumab atau anakinra merupakan pilihan agen biologis untuk tatalaksana AIJ sistemik.

Tujuan. Mengumpulkan bukti ilmiah tentang efektivitas pemberian tocilizumab dibandingkan anakinra dalam tatalaksana AIJ sistemik.

Metode. Pencarian artikel dilakukan secara daring menggunakan instrumen kata kunci yang sesuai melalui basis data *Pubmed*, *Cochrane* dan *Google Scholar* pada bulan Februari 2022.

Hasil. Penelusuran dilakukan dan didapatkan dua artikel dengan kohort retrospektif. Remisi klinis pada kelompok tocilizumab berkisar sekitar 44-45%, sedangkan pada kelompok anakinra berkisar 25-38%.

Kesimpulan. Tocilizumab memberikan respons klinis yang lebih baik dibandingkan anakinra dalam tatalaksana AIJ sistemik. **Sari Pediatri** 2022;24(4):273-8

Kata kunci: artritis idiopatik juvenil sistemik, tocilizumab, anakinra

Evidence based case report

Comparison of Clinical Response Between Tocilizumab and Anakinra in the Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Edy Novery, Rizqi Amalia, Dina Muktiarti, Nia Kurniati

Background. Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is a systemic inflammatory disease that involves not only joints but also systemic involvement and the most severe type of JIA. The standard treatment often did not provide an optimal clinical response, thereby increasing morbidity and mortality. Administration of biologic agents such as tocilizumab or anakinra is the biologic agent options for the management of sJIA.

Objective. To evaluate scientific evidence comparing the effectiveness of tocilizumab versus anakinra in the management of sJIA.

Methods. A systematic online literature search using online engine database. This method used an appropriate keywords instrument in *Pubmed*, *Cochrane* and *Google Scholar* databases in February 2022.

Results. Exploring scientific databases were conducted and found two articles with a retrospective cohort. The clinical remission of tocilizumab arm group ranged from 44-45%, whereas anakinra arm group ranged from 25-38%.

Conclusion. Tocilizumab had a better clinical response than anakinra in the management of systemic JIA. **Sari Pediatri** 2022;24(4):273-8

Keywords: systemic juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, anakinra

Alamat korespondensi: Edy Novery. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta . Jl Salemba raya 10430. Email: novery_fk02@yahoo.co.id

Artritis idiopatik juvenil (AIJ) adalah penyakit artritis inflamasi yang awitannya terjadi sebelum seseorang mencapai usia enam belas tahun, persisten terjadi minimal selama enam minggu dan penyebab artritis lain telah disingkirkan. Artritis idiopatik juvenil terjadi pada 1–3 dari 1000 anak dan dewasa muda. Kriteria klasifikasi yang sering digunakan untuk AIJ adalah kriteria klasifikasi menurut *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), yang mencakup tujuh tipe berbeda. Klasifikasi ini dinilai berdasarkan karakteristik klinis pada pasien.^{1,2} Artritis idiopatik juvenil sistemik terjadi pada 10–20% dari semua tipe AIJ. Artritis idiopatik juvenil sistemik berbeda secara klinis dari tipe AIJ lainnya dan merupakan tipe yang paling berat dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Hal ini disebabkan karena morbiditas tidak hanya pada sendi tetapi juga disertai gejala sistemik, berupa demam, ruam, pembesaran kelenjar getah bening, hepatosplenomegali, serositis, bahkan dapat menyebabkan *macrophage activation syndrome*.^{1,3}

Tatalaksana yang diberikan untuk AIJ sistemik meliputi pemberian obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS), kortikosteroid, dan *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs). Namun, tata laksana ini tidak memberikan respons optimal pada sebagian kasus, sehingga diperlukan tata laksana lanjutan berupa pemberian agen biologis seperti anti IL-1 (anakinra) dan anti IL-6 (tocilizumab).

Pemakaian agen biologis merupakan pengobatan terbaru dan memberikan luaran remisi lebih baik. Kedua agen biologis ini bekerja pada titik tangkap yang berbeda pada respons inflamasi limfosit T yang dilaporkan sebagai mekanisme AIJ sistemik.^{3,4} Anakinra lebih dahulu ada sebagai agen biologis sebelum tocilizumab.³ Laporan dari berbagai penelitian menunjukkan pemberian tocilizumab memberikan respons klinis yang lebih baik dibandingkan anakinra.^{3,4}

Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan melihat efektivitas pemberian tocilizumab dibandingkan anakinra untuk tatalaksana AIJ sistemik di Indonesia.

Ilustrasi kasus

Anak lelaki, usia 3,5 tahun, dibawa ke Klinik Alergi-Imunologi dengan keluhan nyeri sendi dan demam yang terjadi sejak 12 bulan sebelum masuk rumah sakit.

Keluhan disertai dengan timbulnya ruam yang hilang timbul terutama saat sedang demam. Tidak ada riwayat trauma ataupun kontak dengan penderita tuberkulosis sebelumnya. Berat badan pasien menurun sejak lima bulan sebelum masuk rumah sakit. Pasien sudah berobat ke RS lain dan diberikan obat penahan nyeri dan kortikosteroid dengan dosis 1 miligram per berat badan (mg/kgBB/hari). Riwayat penyakit autoimun pada keluarga disangkal.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan pasien tampak sakit sedang, demam, konjungtiva pucat, *moon face*, dan bengkak di kedua lutut dan sendi-sendi kecil pada jari-jari tangan dan kaki. Pemeriksaan antropometri menunjukkan gizi kurang dan perawakan pendek. Pada leher didapatkan pembesaran kelenjar getah bening yang multipel, tidak nyeri tekan dengan ukuran bervariasi. Tidak ditemukan pembesaran hati dan lien. Pemeriksaan penunjang awal didapatkan anemia, trombositosis, leukositosis, laju endap darah (LED) tinggi, dan *c-reactive protein* (CRP) meningkat. Pemeriksaan ekokardiografi didapatkan gambaran efusi perikardium minimal. Pemeriksaan ronsen dada dalam batas normal. Hasil tes Mantoux 0 mm. Pemeriksaan mata dalam batas normal.

Pada tatalaksana awal, pasien mendapat OAINS, kortikosteroid masih dilanjutkan, metotreksat, dan asam folat. Tiga bulan setelah tata laksana diberikan, keluhan nyeri sendi dan demam masih ditemukan pada pasien. Karena dinilai klinis belum perbaikan, dosis metotreksat dinaikkan sampai dosis maksimal pemberian oral (15 mg/m²/minggu). Setelah dua bulan pemberian oral metotreksat yang terakhir, keadaan klinis pasien masih belum perbaikan. Pemeriksaan laboratorium masih menunjukkan anemia ringan, trombositosis, peningkatan LED, dan CRP tinggi. Penilaian skor aktivitas penyakit dengan menggunakan *juvenile idiopathic arthritis disease activity score* (JADAS) masih menunjukkan derajat aktivitas tinggi dan kadar IL-6 tinggi dengan nilai IL-6 96,32 pg/mL (nilai normal <7,00 pg/mL). Dengan pertimbangan keadaan klinis, aktivitas penyakit, dan hasil pemeriksaan laboratorium, maka diputuskan untuk pemberian agen biologis.

Pertanyaan klinis

Bagaimana efektivitas pemberian tocilizumab dibandingkan anakinra pada pasien anak AIJ sistemik ?

Populasi (P) : Pasien anak dengan AIJ sistemik
 Intervensi (I) : Tocilizumab
 Pembanding (C) : Anakinra
 Hasil (O) : Remisi klinis

Metode Pencarian Literatur

Pertanyaan klinis di atas dijawab dengan pencarian literatur melalui Pubmed dan Cochrane dengan kata kunci “Systemic juvenile idiopathic arthritis” AND “Tocilizumab” AND ”Anakinra” AND “Clinical Outcome”. Setelah artikel didapatkan, dilakukan seleksi dengan kriteria inklusi, yaitu artikel dalam bahasa Inggris, publikasi kurang dari lima tahun, studi observasional, penelitian klinis, telaah sistematis, atau meta-analisis, serta kriteria eksklusi yaitu artikel ganda dan tanpa *full text* (Gambar 1). Setelah melalui proses seleksi dengan membaca judul dan abstrak, dua artikel yang relevan dipilih dan dilakukan penilaian secara kritis dengan alat penilaian dari laman *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* (www.cebm.net) untuk jenis atau desain studi yang sesuai.

Hasil penelusuran literatur

Setelah penelusuran literatur secara sistematis, didapatkan dua buah artikel yang relevan terhadap

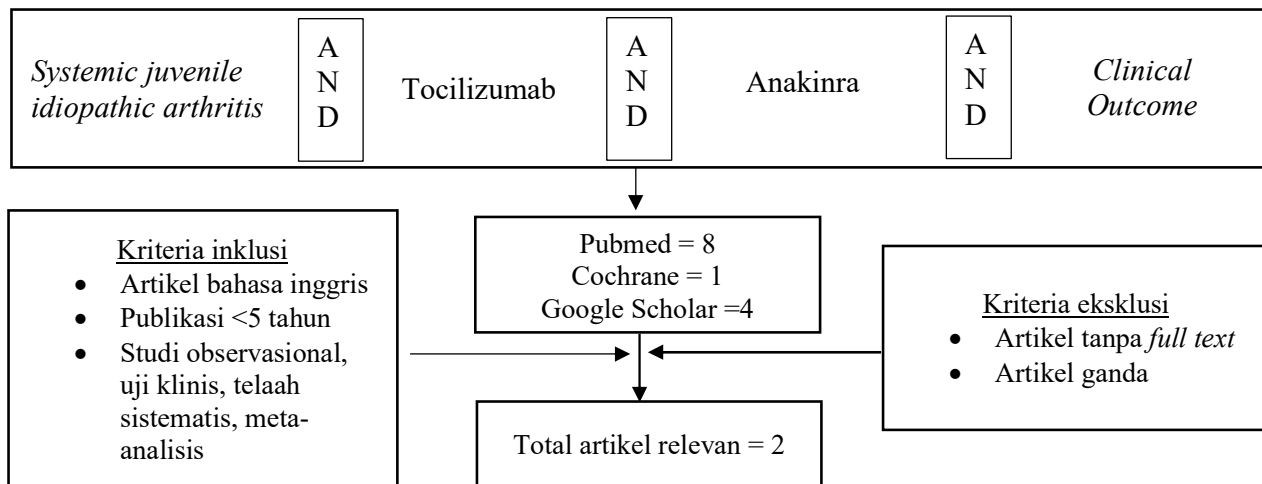
pertanyaan klinis (Tabel 1). Penelitian pertama merupakan penelitian kohort oleh Kearsley-Fleet dkk⁵ untuk melihat efektivitas tocilizumab dibandingkan anakinra pada 76 pasien dengan AIJ sistemik; penelitian kedua merupakan penelitian kohort oleh Horneff dkk⁶ pada 245 pasien dengan AIJ sistemik dengan tujuan yang sama.

Penilaian estimasi *impact* secara keseluruhan dilakukan hanya pada studi yang menggunakan tocilizumab sebagai *index tests*, dan respons klinis sebagai referensi standar yang dilakukan perhitungan untuk menentukan apakah tocilizumab merupakan terapi pilihan efektif untuk tatalaksana AIJ sistemik.

Pembahasan

Artritis idiopatik juvenil sistemik merupakan tipe AIJ terberat. Angka morbiditas dan mortalitas disebabkan AIJ sistemik cukup besar. Mortalitas pada AIJ sistemik terjadi sekitar 10–25%. Pada kasus AIJ sistemik yang tidak berespons dengan pengobatan standar dan aktivitas penyakit tinggi sejak awal manifestasi klinis, merupakan alasan untuk lebih agresif dalam tata laksana AIJ sistemik. Tata laksana yang bisa dipertimbangkan adalah pemberian agen biologis, bahkan dapat dipertimbangkan untuk diberikan sejak awal terdiagnosis.⁷⁻⁹

Interleukin-1 (IL-1) dan IL-6 merupakan dua sitokin utama yang berperan penting dalam patogenesis



Gambar 1. Alur pemilihan literatur

Tabel 1. Telaah kritis

Artikel (tahun)	Kearsley-Fleet dkk ⁵ (2019)	Horneff dkk ⁶ (2017)
Desain Penelitian	Kohort retrospektif	Kohort retrospektif
Tingkatan bukti	2b	2b
<i>Validity</i>	<p><u>Randomisasi</u> Randomisasi tidak dilakukan karena penelitian ini merupakan kohort retrospektif.</p> <p><u>Karakteristik Subyek</u> Karakteristik kedua kelompok tidak berbeda tersaji dalam tabel karakteristik subyek pada data lampiran artikel. Pasien dengan AIJ sistemik, usia 3–12 tahun, dengan jumlah pasien 76 pasien.</p> <p><u>Perlakuan</u> Kedua kelompok diperlakukan sama selain intervensi yang diberikan</p> <p><u>Analisis</u> Analisis dilakukan pada seluruh subyek</p> <p><u>Penyamaran</u> Tidak memungkinkan dilakukan penyamaran, terapi diberikan sesuai protokol</p> <p><u>Pemantauan</u> Pemantauan dilakukan hingga kahir menyelesaikan protokol sesuai stratifikasi risiko</p> <p>Kesimpulan : Sahih</p>	<p><u>Randomisasi</u> Randomisasi tidak dilakukan karena penelitian ini merupakan kohort retrospektif.</p> <p><u>Karakteristik Subyek</u> Karakteristik kedua kelompok tidak berbeda tersaji dalam tabel karakteristik subyek pada data lampiran artikel. Pasien dengan AIJ sistemik, usia 2–11 tahun, dengan jumlah pasien 245 pasien.</p> <p><u>Perlakuan</u> Kedua kelompok diperlakukan sama selain intervensi yang diberikan</p> <p><u>Analisis</u> Analisis dilakukan pada seluruh subyek</p> <p><u>Penyamaran</u> Tidak memungkinkan dilakukan penyamaran, terapi diberikan sesuai protokol</p> <p><u>Pemantauan</u> Pemantauan dilakukan hingga kahir menyelesaikan protokol sesuai stratifikasi risiko</p> <p>Kesimpulan : Sahih</p>
<i>Importance</i>	<p>Remisi klinis pada kelompok tocilizumab = 45%</p> <p>Remisi klinis pada kelompok anakinra = 25%</p> <p>Tidak ada perbedaan antara terapi tocilizumab dan anakinra pada pencapaian penilaian aktivitas penyakit minimal OR 1,1 (IK 95%, 0,4–3,5) dengan nilai p = 0,8</p> <p>Kesimpulan : Angka kejadian remisi pada kelompok yang mendapat tocilizumab lebih tinggi dibandingkan kelompok anakinra, meskipun secara statistik tidak bermakna.</p>	<p>Remisi klinis pada kelompok tocilizumab = 44%</p> <p>Remisi klinis pada kelompok anakinra = 38%</p> <p>Tidak ada perbedaan antara terapi tocilizumab dan anakinra pada pencapaian penilaian aktivitas penyakit minimal OR 1,73 (IK 95%, 0,55–5,44) dengan nilai p = 0,349</p> <p>Kesimpulan : Angka kejadian remisi pada kelompok yang mendapat tocilizumab lebih tinggi dibandingkan kelompok anakinra, meskipun secara statistik tidak bermakna.</p>
<i>Applicability</i>	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya</p> <p>Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya</p> <p>Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Ya</p>	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya</p> <p>Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya</p> <p>Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Ya</p>

OR, *odds ratio*. IK, interval kepercayaan

AIJ sistemik. Pada awal onset sakit, respons imun *innate* memegang peranan penting dalam patogenis AIJ sistemik dan IL-1 merupakan sitokin utama yang dihasilkan. Pada tahap lanjut, onset sakit lebih dari 3-6 bulan, IL-6 memegang peranan penting karena merupakan sitokin utama yang dihasilkan. Pada tahap ini respons imun adaptif lebih berperan.^{7,9}

Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal, anti-IL-6. Tocilizumab bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor IL-6 sehingga mampu menekan aktivitas IL-6 yang berperan dalam patogenesis AIJ sistemik.⁴ Anakinra merupakan antagonis reseptor IL-1. Anakinra dirancang dengan teknik *deoxyribonucleic acid* (DNA) rekombinan. Anakinra menghambat aktivitas IL-1 dengan menghambat secara kompetitif ikatan IL-1 pada reseptornya sehingga akan mencegah transduksi sinyal intrasel dan terbukti bermanfaat untuk mengatasi inflamasi pada AIJ sistemik.^{10,11}

Tocilizumab merupakan pilihan terapi agen biologis yang dapat digunakan untuk tatalaksana AIJ sistemik yang tidak respons terhadap terapi standar. Penelitian tentang respons terapi tocilizumab sebagai terapi pilihan AIJ sistemik telah banyak dilaporkan.^{5,10}

Kedua artikel yang ditelaah menyatakan tocilizumab memberikan efektivitas yang baik dalam tatalaksana AIJ sistemik.^{5,6} Pemberian agen biologis baik tocilizumab dan anakinra diberikan bersamaan dengan pemberian metotreksat. Pemberian metotreksat bersamaan dengan agen biologis bertujuan untuk mempercepat mendapatkan remisi klinis, menjaga kadar agen biologis tetap dalam dosis terapeutik dalam plasma, dan menurunkan risiko terbentuk antibodi terhadap agen biologis tersebut.^{11,12}

Kedua artikel yang ditelaah menyatakan bahwa tocilizumab lebih unggul dibandingkan anakinra dalam tatalaksana AIJ sistemik. Kearsley-Fleet dkk⁵ menyimpulkan bahwa tocilizumab lebih konsisten untuk mencapai aktivitas penyakit minimal pada tahun pertama sejak diberikan dibandingkan anakinra. Pada penelitian ini ada tiga luaran utama yang dinilai, yaitu proporsi mencapai aktivitas penyakit minimal, proporsi mencapai penyakit inaktif secara klinis (remisi klinis), dan proporsi mencapai respons *American College Rheumatology Pediatrics* (ACR Pedi) 90.⁵ Penyakit dengan aktivitas minimal didefinisikan bila penilaian global dokter tentang aktivitas penyakit tidak lebih dari 3,4 cm (*visual analog scale* (VAS) skala 0–100 mm), penilaian global oleh pasien (atau orangtua) tentang aktivitas penyakit tidak lebih dari 2,1 cm (VAS skala 0–100

mm), dan maksimal hanya satu sendi yang aktif. Pasien didefinisikan mencapai penyakit inaktif secara klinis bila tidak ada sendi yang aktif, tidak ada manifestasi sistemik, tidak ada uveitis, penilaian global oleh dokter dengan nilai nol, dan nilai LED normal.^{5,13}

Sebesar 52% dari subyek penelitian yang mendapatkan terapi tocilizumab mencapai aktivitas penyakit minimal, sedangkan anakinra 49%. Kelompok tocilizumab mencapai remisi klinis sebesar 45% dibandingkan kelompok anakinra sebesar 25%.⁵

Tocilizumab pada penelitian ini diberikan pada subyek dengan onset sakit lebih dari satu tahun. Pemilihan ini senada dengan konsep '*window of opportunity*' tentang pemilihan terapi agen biologis pada AIJ sistemik. Pada individu dengan onset sakit lebih dari 6 bulan, pemilihan agen biologis yang tepat diberikan adalah anti-IL-6. Hal ini terkait dengan produksi sitokin inflamasi utama yang dihasilkan adalah IL-6, sedangkan IL-1 lebih dominan pada saat awal (6 bulan pertama) sejak timbulnya gejala.^{7,8}

Efek samping pada pemberian tocilizumab pada penelitian Kearsley-Fleet dkk⁵ adalah infeksi, reaksi hipersensitivitas, gangguan hematologi, ataupun peningkatan enzim hati. Namun, prevalensi yang dilaporkan sangat kecil dan jarang terjadi.

Penelitian Horneff dkk⁶ dengan mengambil data dari registri di Jerman melaporkan hasil remisi klinis yang tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dilakukan oleh Kearsley-Fleet dkk⁵ Aktivitas penyakit dinilai dengan menggunakan JADAS-10. Bila nilai JADAS-10 <3,8 dianggap sebagai aktivitas penyakit minimal, sedangkan nilai JADAS-10 <1,0 sebagai remisi klinis.^{6,14}

Pada kelompok yang mendapatkan agen biologis berupa tocilizumab dengan mengalami remisi klinis sebesar 44%, sedangkan pada subyek yang diberikan anakinra hanya sebesar 38%.¹¹ Hanya sekitar 8,5% pada subyek kelompok yang diberikan tocilizumab yang menunjukkan hasil tidak respons (tidak efektif) terhadap pemberian tocilizumab sebagai agen biologis pilihan pertama dan sekitar 21,7% pada subyek kelompok yang diberikan anakinra.⁶

Kejadian efek samping serius baik anakinra ataupun tocilizumab relatif rendah. Kejadian efek samping serius yang dilaporkan adalah angka kejadian infeksi, reaksi hipersensitivitas, neutropenia ataupun trombositopenia.^{6,15} Pada kelompok yang diberikan tocilizumab angka kejadian efek samping serius OR 0,13 (95% IK, 0,07–0,21) dan pada kelompok anakinra OR 0,15 (95% IK, 0,07–0,21).⁶

Kesimpulan

Pemberian agen biologis anti-IL-6 (tocilizumab) memiliki efektivitas yang lebih baik dalam tatalaksana AIJ sistemik, meskipun secara statistik tidak bermakna signifikan tetapi memiliki angka remisi klinis yang lebih tinggi. Efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan agen biologis ini relatif rendah sehingga aman untuk digunakan walaupun untuk terapi jangka panjang.

Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut yang mengikuti pasien secara longitudinal dari sejak awal terdiagnosis hingga diberikan agen biologis baik anti-IL-1 ataupun anti-IL-6. Lama pemberian dan efek samping yang timbul bisa diikuti dengan lebih detail dan mengukur aktivitas penyakit secara kontinu sehingga bisa melihat efektivitas lebih lengkap dan komprehensif dengan mempertimbangkan durasi onset sakit terkait dengan pemilihan agen biologis dan waktu pemberian agen biologis dengan lebih tepat.

Daftar pustaka

1. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014;81:112-7.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
3. Janow G, Schanberg LE, Setoguchi S, dkk. The Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: 2010-2013. *J Rheumatol* 2016;43:1755-62.
4. Muzaffer MA, Abdelgalil AA. Tocilizumab in the management of refractory juvenile idiopathic arthritis, 10 years of experience at tertiary university hospital. *Egypt Rheumatol* 2021;48:1-7.
5. Kearsley-Fleet L, Beresford MW, Davies R, dkk. Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. *Rheumatol* 2019;58:94-102.
6. Horneff G, Schulz AN, Klotsche JK, dkk. Experience with etanercept, tocilizumab, and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther* 2017;19:256-69.
7. Nigrovic PA. Is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis?. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1405-13.
8. Ogilvie EM, Khan A, Hubank M, Kellam P, Woo P. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1954-65.
9. Nigrovic PA, Beukelman T, Tomlinson G, Feldman BM, Schanberg L, Kimura Y. Bayesian comparative effectiveness study of four consensus treatment plans for initial management of systemic juvenile idiopathic arthritis: First Line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment (FROST). *Clin Trials* 2018;15:268-77.
10. Sota J, Rigante D, Ruscitti P, dkk. Anakinra drug retention rate and predictive factors of long-term response in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset still disease. *Front Pharmacol* 2019;10:1-8.
11. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2011;10:482-9.
12. Doeleman MJH, Maarseveen EMV, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic systematic review and meta-analysis. *Rheumatol* 2019;10:1839-49.
13. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, dkk. Development and validation of preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1120-7.
14. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc Health Med Ther* 2017;8:125-35.
15. Imagawa T, Yokota S, Mori M, dkk. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2012;22:109-15.