

Применение канакинумаба при болезни Стилла взрослых

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
 2119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Eugeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 28.10.18

Болезнь Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит – ЮИА) и у взрослых (болезнь Стилла взрослых – БСВ) рассматриваются как несемейные системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии, в основе которых лежат сходные иммунопатогенетические механизмы. В основе патогенеза БСВ лежат генетически-детерминированные нарушения механизмов врожденного иммунитета, а молекулярную основу иммунопатогенеза составляют NLRP3-инфламмосома-зависимые механизмы воспаления, характеризующиеся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов – интерлейкина 1 (ИЛ1) и ИЛ18. Препаратами «первой линии» лечения БСВ являются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, метотрексат и другие базисные противовоспалительные препараты, а при их недостаточной эффективности – генно-инженерные биологические препараты. Представлен обзор данных литературы, касающийся применения моноклональных антител к ИЛ1β при БСВ, свидетельствующих о хороших перспективах применения канакинумаба при этом заболевании, не только при резистентности к стандартной терапии, но и в качестве терапии «первого ряда» в дебюте болезни.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых; интерлейкин 1; канакинумаб.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Применение канакинумаба при болезни Стилла взрослых. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):35–40.

THERAPY WITH CANAKINUMAB FOR ADULT-ONSET STILL'S DISEASE.

Nasonov E.L.^{1,2}

Still's disease in children (systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA) and in adults (adult-onset Still's disease) are considered as non-familial systemic autoinflammatory diseases of unknown etiology driven by similar immunopathogenetic mechanisms. The adult-onset Still's disease pathogenesis is based on genetically determined innate immunity disturbances and molecular basis of immunopathogenesis consists of NLRP3 inflammasome-dependent mechanisms of inflammation characterized by hyperproduction of proinflammatory cytokines interleukin (IL) 1 and IL18. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, methotrexate and other disease modifying drugs are considered as «first line» medications for the treatment of adult-onset Still's disease and if they fail biologicals are recommended. A review of the literature data concerning anti-IL1 monoclonal antibodies administration in adult-onset Still's disease is presented, indicating good prospects for the use of canakinumab not only in case of resistance to standard therapy, but also as a «first-line» therapy in the onset of the disease.

Keywords: adult-onset Still's disease; interleukin 1; canakinumab.

For reference: Nasonov EL. Therapy with canakinumab for adult-onset Still's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 4):35–40 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-35-40

В 1897 г. G.F. Still впервые описал у детей заболевание, проявляющееся хроническим полиартритом, лихорадкой, лимфаденопатией, спленомегалией и перикардитом [1]. Термин «болезнь Стилла взрослых» предложил Е. Вуатерс, описавший в 1971 г. развитие сходного симптомокомплекса у взрослых [2].

В настоящее время болезнь Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит – ЮИА) и у взрослых (болезнь Стилла взрослых – БСВ) рассматриваются как несемейные системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии [3, 4], в основе которых лежат сходные иммунопатогенетические механизмы [5–7]. Клинические проявления БСВ гетерогенны и неспецифичны. К ним относятся фебрильная лихорадка, кожная сыпь, поражения суставов (артрит и артралгии), лимфаденопатия, а также фарингит, миалгии, спленомегалия, гепатит, боли в животе и др. [7–11]. Спектр клинических проявлений, классификационные критерии [12–14] (табл. 1), лабораторные биомаркеры [7, 15] и основные

подходы к лечению [7, 16–19] недавно представлены в серии обзоров. Следует подчеркнуть, что БСВ по-прежнему остается «диагнозом исключения», основанным на проведении сложной дифференциальной диагностики с аутоиммунными, инфекционными болезнями и злокачественными новообразованиями. Последние, в свою очередь, могут быть «триггерными» факторами, индуцирующими развитие БСВ.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе БСВ, изучены недостаточно. Полагают, что при БСВ (как и при других приобретенных аутовоспалительных заболеваниях) в основе патогенеза лежат генетически детерминированные нарушения механизмов врожденного иммунитета, опосредованных активацией миелоидных клеток, экспрессирующих Толл-подобные рецепторы, в ответ на разнообразные «патогенные стимулы». Молекулярную основу иммунопатогенеза БСВ составляют NLRP3-инфламмосома-зависимые механизмы воспаления, характеризующиеся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов – интерлейки-

Таблица 1 Классификационные критерии БСВ

М. Yamaguchi и соавт. [12]	В. Fautrel и соавт. [13]
<p>«Большие» критерии: лихорадка >39 °С, интермиттирующая в течение 1 нед или больше артралгии ≥2 нед характерная сыпь лейкоциты >10,0•10⁹/л (>80% гранулоциты)</p> <p>«Малые» критерии: боль в горле лимфаденопатия и/или спленомегалия повышение уровней печеночных ферментов отрицательные АНФ и РФ</p>	<p>«Большие» критерии: лихорадка с пиком ≥39 °С артралгии транзиторная эритема фарингит гранулоциты ≥80% гликозилированный ферритин ≤20%</p> <p>«Малые» критерии: макулопапулезная сыпь лейкоциты ≥10,0•10⁹/л</p>
<p>Критерии исключения: инфекции, злокачественные опухоли, другие ревматические заболевания</p> <p>5 критериев, из них по крайней мере 2 – «большие»</p>	<p>4 «больших» критерия или 3 «больших» критерия + 2 «малых» критерия</p>

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор.

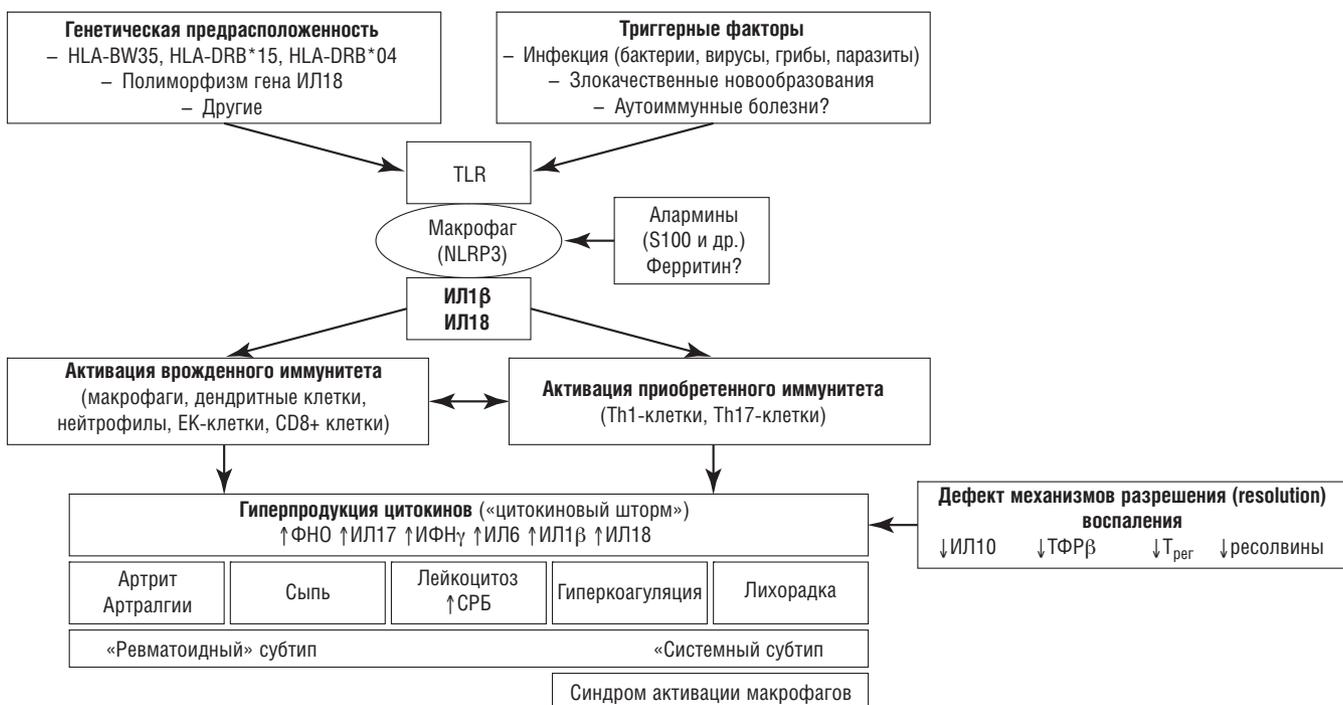
на 1 (ИЛ1) и ИЛ18, которые, в свою очередь, вызывают дисрегуляцию приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета [7, 20] и дефекты механизмов разрешения (resolution) воспаления (см. рисунок). На основании анализа клинического течения (моноциклическое, полициклическое), характера осложнений и исходов, ассоциирующихся с характерным профилем синтеза цитокинов, условно выделяют два основных субтипа БСВ [17]. Один из них характеризуется гиперпродукцией ИЛ1β, ИЛ18, ИЛ4, интерферона α/β (ИФНα/β), ИФНγ и гиперферритинемией, развитием системных проявлений, ассоциирующихся с неблагоприятным жизненным прогнозом (синдром активации макрофагов и др.), а другой – гиперпродукцией ИЛ17, ИЛ23, ИЛ6 и фактора некроза опухоли α (ФНОα), низким уровнем ИФНγ и ферритина и развитием дестру-

ктивного артрита, напоминающего ревматоидный артрит [17, 20–23].

Лечение БСВ включает применение широкого спектра противовоспалительных препаратов, при назначении которых должны учитываться множество факторов, включая фазу заболевания (индукционная терапия в дебюте болезни, рациональная поддерживающая терапия, лечение обострений), преобладающие клинические проявления (системные, артикулярные) и риск развития осложнений [18]. Препаратами «первой линии» являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), метотрексат (МТ) и другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а при их недостаточной эффективности – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [17–18, 24, 25]. Полагают, что ингибиторы ФНОα более эффективны у пациентов с преимущественным поражением суставов [26], ингибиторы ИЛ1 – при наличии системных проявлений [27], ингибиторы ИЛ6 – при обоих субтипах заболевания [28–30]. Однако специальных контролируемых исследований, касающихся сравнительной эффективности ГИБП с различными механизмами действия при субтипах БСВ с учетом факторов риска неблагоприятного прогноза («системный счет» – Pouchot’s systemic score) [31, 32], не проводилось.

Учитывая современные представления о фундаментальном значении ИЛ1 в иммунопатогенезе БСВ, а также позитивный опыт применения канакинумаба при системном ЮИА [33–43], изучение эффективности этого препарата при БСВ представляет особый интерес.

По данным фармакокинетических и фармакодинамических исследований, объем распределения и клиренс канакинумаба после коррекции массы тела не зависят от возраста больных [44]. Для лечения болезни Стилла детей (масса тела >7,5 кг) и взрослых рекомендуемая доза канакинумаба составляет 4 мг/кг (максимальная доза – 300 мг) один раз в 4 или 8 нед.



Патогенетические механизмы БСВ [7] (в модификации)

При БСВ, рефрактерной к предшествующей стандартной терапии НПВП, ГК, а также ингибиторами ФНО α , ИЛ6 и даже ИЛ1 (анакинра), опыт применения канакинумаба в целом весьма позитивен [45–56] (табл. 2). У большинства пациентов наблюдается быстрый и стойкий эффект при введении канакинумаба в отношении как системных проявлений, так и поражения суставов. В целом лечение канакинумабом оказалось эффективным у 75% пациентов, причем у многих из них удалось полностью отменить ГК или существенно снизить их дозу [57, 58].

Как уже отмечалось, системный ЮИА и БСВ являются близкими заболеваниями с точки зрения как спектра клинических проявлений, так и предполагаемых патогенетических механизмов. Недавно было показано, что у пациентов с системным ЮИА гены, экспрессия которых контролируется канакинумабом (участвуют в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета), сходны с генами, активация которых наблюдается при БСВ [19, 59]. Поэтому большой интерес представляют данные E. Feist и соавт. [52, 53], которые проанализировали результаты четырех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных эффективности и безопасности канакинумаба при системном ЮИА (n=301), в которое вошли пациенты детского возраста (2–12 лет), подростки (12–16 лет) и 29 пациентов молодого возраста (>16 лет), заболевание у которых представляло собой подтип БСВ. Для оценки эффективности терапии использовали критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) для ЮИА и адаптированные (a) критерии ACR30/50/70/90/100. В большинстве случаев пациенты получали лечение канакинумабом в дозе 4 мг/кг каждые 4 нед. Через 15 дней терапия канакинумабом была эффективна более чем у 50% пациентов в каждой группе по aACR70 и критериям ACR для ЮИА. Эффект терапии сохранялся или нарастал в течение всего периода наблюдения – 85 дней (табл. 3). Средняя динамика индекса DAS28 (СРБ) через 15 дней составила в сравниваемых группах -2,10; -2,53 и -2,37, а через 85 дней – -2,64; -3,75 и -3,50 соответственно. Отмечена нормализация уровня СРБ (<10 мг/л). Во всех группах отмечено исчезновение лихорадки. Безопасность терапии оценивалась у 324 пациентов. В целом переносимость лечения канакинумабом была очень

хорошей (табл. 4). Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были инфекции, в первую очередь верхних дыхательных путей, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мышечно-скелетные симптомы. Увеличение уровней трансаминаз отмечено у 15% пациентов детского возраста, у 17% подростков и у 29% лиц молодого возраста. Развитие синдрома активации макрофагов было связано с тяжестью заболевания, а не с терапией канакинумабом.

В настоящее время проводится 12-недельное многоцентровое плацебоконтролируемое исследование

Таблица 2 Результаты применения канакинумаба для лечения «рефрактерной» БСВ

Источник	Число больных	Лечение	Результаты
A. Kontzias, P. Efthimiou [45]	2	Канакинумаб 150 мг каждые 8 нед	Полная ремиссия – 1 Частичная ремиссия – 1 Исчезновение системных проявлений Нормализация лабораторных показателей Отсутствие НЛР (транзиторная диарея у одного пациента) Отсутствие обострения в течение 6–12 мес
C. Banse и соавт. [46]	1	Канакинумаб 150 мг в неделю	Полная ремиссия Развитие САМ после второй инъекции Исчезновение симптомов Нормализация лабораторных показателей
P. Eriksson и соавт. [47]	1	Канакинумаб 150 мг каждые 8 нед	Полная ремиссия – 1 Отмена ГК – 1 Исчезновение кожных и суставных симптомов Нормализация лабораторных показателей
S. Barsotti и соавт. [48]	1	Канакинумаб 150 мг каждые 4 нед, затем каждые 8 нед	Полная ремиссия Снижение дозы ГК Три эпизода лихорадки, по времени не связанные с лечением канакинумабом Отсутствие признаков поражения суставов и системных проявлений в течение 18 мес терапии
A. Lo Gullo и соавт. [49]	1	Канакинумаб 150 мг каждые 8 нед	Полная ремиссия Снижение дозы ГК Отсутствие системных проявлений в течение 14 мес Нормализация лабораторных показателей Рецидивирующий артрит, купированный назначением метилпреднизолона (12 мг/сут)
A.T. Maria и соавт. [17]	1	Канакинумаб (схема лечения не приводится)	Полная ремиссия Быстрая и полная ремиссия системных проявлений, сохраняющаяся в течение 30 мес наблюдения
L. Rossi-Semerano и соавт. [50]	2	Канакинумаб 150 мг каждые 4 и 8 нед	Полная ремиссия – 1 Отсутствие улучшения – 1
S. Colafrancesco и соавт. [51]	4	Канакинумаб 150 мг каждые 8 нед	Нормализация лабораторных показателей Отсутствие эффекта у одного пациента Обострение у одного пациента Отсутствие НЛР
E. Feist и соавт. [52, 53]			См. табл. 3 и 4
A. Sinha и соавт. [54]	1	Канакинумаб (схема лечения не приводится)	Отсутствие эффекта
S. Ugurlu и соавт. [55]	10	Канакинумаб 150 мг каждые 4 нед (7 пациентов), каждые 8 нед (3 пациента)	Клиническое улучшение Нормализация лабораторных показателей
P. Athanassiou и соавт. [56]	1	Канакинумаб (схема лечения не приводится)	Полная ремиссия Отмена ГК

Таблица 3 Эффективность канакинумаба при болезни Стилла [53]

Возрастные группы	%	aACR		ЮИА ACR	
		через 15 дней	через 58 дней	через 15 дней	через 58 дней
Дети	>30	73,1	67,7	78,2	69,9
	>70	50,5	57,9	51,4	57,9
	>100	21,3	31,6	21,9	31,6
Подростки	>30				
	>70				
	>100				
Взрослые	>30				
	>70				
	>100				
		Неактивное заболевание		СРБ (среднее), мг/л	
Дети		18,5	24,1	12,0	9,75
Подростки		32,1	37,0	10,0	8,4
Взрослые		20,7	44,4	4,5	7,8

(NCT02204293), в которое включено 68 пациентов с БСВ с активным поражением суставов, цель которого — оценить влияние терапии на динамику индекса DAS28. В предыдущих исследованиях было показано, что лечение другими ингибиторами ИЛ1 (анакинра и рилонацепт) также приводит к быстрому снижению активности у пациентов с БСВ [25, 58, 60, 61]. Однако на фоне лечения этими препаратами нередко имеют место «ускользание» эффекта и частое развитие инъекционных реакций. Описаны пациенты, резистентные к анакинре, которые хорошо «отвечали» на терапию канакинумабом.

Таким образом, лечение канакинумабом пациентов, страдающих БСВ, ассоциируется с высокой частотой развития ремиссии, что позволяет снизить дозу или отменить ГК. При этом эффективность терапии канакинумабом выше, чем при использовании стандартных методов лечения, включая ГК и БПВП, и в ряде случаев позволяет преодолеть «резистентность» к терапии ГК, ингибиторами ФНО α , ИЛ6 или другими ингибиторами ИЛ1. В то же время поражение суставов хуже контролируется канакинумабом, чем системные проявления заболевания, и требует более длительного лечения для развития оптимального эффекта. В процессе лечения не зарегистрировано существенного увеличения частоты НЛР или развития «необычных» НЛР, не описанных при использовании канакинумаба при других заболеваниях.

В целом полученные данные свидетельствуют о хороших перспективах применения канакинумаба при БСВ, не только при резистентности к стандартной терапии, но и в качестве терапии «первого ряда» в дебюте болезни. Целесообразно проведение специальных контролируемых исследований, касающихся сравнительной эффективности ГИБП с различными механизмами действия при субтипах БСВ с учетом факторов риска неблагоприятного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60. doi: 10.1177/095952879708000106
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:121-33. doi: 10.1136/ard.30.2.121
3. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the

Таблица 4 НЛР на фоне лечения канакинумабом пациентов с болезнью Стилла [53]

Показатель	Дети (n=233)	Подростки (n=60)	Взрослые (n=31)
НЛР (по крайней мере один)	86,7	88,3	87,1
НЛР, приведшие к отмене терапии	11,2	16,7	19,4
<i>Наиболее частые НЛР</i>			
Инфекции	75,5	70,0	74,2
назофарингит	29,2	30,0	41,9
ОРВИ	26,6	15,0	19,4
ринит	24,9	13,3	32,3
Желудочно-кишечные	52,4	53,3	58,1
рвота	24,0	20,0	9,7
боли в животе	21,9	15,0	22,6
диарея	20,6	15,0	22,6
тошнота	8,6	20,0	29,0
Мышечно-скелетные	51,1	55,0	51,6
ЮИА	23,6	28,3	19,4
артралгии	21,0	28,3	25,8
артрит	5,2	11,7	3,2
Кожные	46,4	41,7	41,9
экзема	13,7	10,0	6,5
сыпь	13,7	6,7	12,9
Респираторные	42,1	41,7	32,3
кашель	30,0	21,7	19,4
боли в горле	18,0	16,7	16,1
ринорея	3,9	1,7	16,1
Другие	39,1	36,7	45,2
ЦНС	27,5	40,0	38,7
лабораторные	23,6	25,0	29,0
<i>НЛР особого интереса</i>			
Тромбоцитопения	17,6	5,0	9,7
Нейтропения	4,7	3,3	0
Повышение трансаминаз	1,7	0	3,2
Опортунистические инфекции	1,3	6,7	3,3
Гепатит	0,9	1,7	3,2
Синдром раздраженной кишки	0,4	0	0

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

immunological diseases. *PLOS Med.* 2006;3:e297.

doi: 10.1371/journal.pmed.0030297

4. Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol.* 2017;241:123-39. doi: 10.1002/path.4812

5. Nirmala N, Brachat A, Feist E, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:50. doi: 10.1186/s12969-015-0047-3
6. Efthimiou P, Moorthy LN, Mavragani CP, et al. Adult Onset Still's Disease and Autoinflammation. *Int J Inflam*. 2012;2012:964751. doi: 10.1155/2012/9647
7. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):603-18. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x
8. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:773-92. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.006
9. Муравьев ЮВ, Насонов ЕЛ. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):58-65 [Murav'ev YuV, Nasonov EL. Adult-onset Still's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):58-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-604
10. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:708-22. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058
11. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoefeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun*. 2018 Sep;93:24-36. doi: 10.1016/j.jaut.2018.07.0
12. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19:424-30.
13. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine*. 2002;81:194-200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003
14. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, et al. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47:578-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.005
15. Mitrovic S, Fautrel B. New markers for adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine*. 2018;85:285-93. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011
16. Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-Onset Still's Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapies. *Int J Inflam*. 2012;2012:879020. doi: 10.1155/2012/879020
17. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1149-59. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032
18. Govoni M, Bortoluzzi A, Rossi D, Modena V. How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1016-23. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.017
19. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):736-57. doi: 10.1080/14397595.2018
20. Ruscitti P, Giacomelli R. Pathogenesis of adult onset still's disease: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(11):965-76. doi: 10.1080/1744666X.2018.15
21. Girard C, Rech J, Brown M, et al. Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2237-47. doi: 10.1093/rheumatology/kew300
22. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, et al. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2016;169:8-13. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.010
23. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):642-6. doi: 10.1002/acr.22194
24. Zhou S, Qiao J, Bai J, et al. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:167-71. doi: 10.2147/TCRM.S15
25. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. Biologic drugs in adult onset Still's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(11):1089-97. doi: 10.1080/1744666X.2017.1375853
26. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset Still disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine*. 2014;93:91-9. doi: 10.1097/MD.0000000000000021
27. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, et al. A snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: a nationwide multi-center retrospective observational study. *Front Pharmacol*. 2016;7:380. doi: 10.3389/fphar.2016.00380
28. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol*. 2014;33:49-55. doi: 10.1007/s10067-013-2381-5
29. Ma Y, Wu M, Zhang X, et al. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: A meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):849-57. doi: 10.1080/14397595.2017.1416924
30. Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, et al. Tocilizumab in patients with adult-onset Still's disease refractory to glucocorticoid treatment: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct 2. pii: annrheumdis-2018-213920. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213
31. Pouchoot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:118-36. doi: 10.1097/00005792-199103000-00004
32. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, et al. Adult onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score, by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med*. 2016;14:194. doi: 10.1186/s12916-016-0738-8
33. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum*. 2012;64:557-67. doi: 10.1002/art.33342
34. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2396-406. doi:10.1056/NEJMoa1205099
35. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep 29. pii: annrheumdis-2018-213150. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213150
36. Brunner HI, Ruperto N, Quartier P, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from the Phase 3 Extension Study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2015;67 Suppl 10:Abstract Number: 2422.
37. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):218-28. doi: 10.1002/art.39407
38. Brunner HI, Ruperto N, Quartier P, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from an Open-Label Long-Term Follow-up Study. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10. Number: 2374.
39. Brunner HI, Ruperto N, Quartier P, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): Results from a PHASE III Extension Study. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10. Abstract Number: 3007.
40. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Treating To Target with Canakinumab in Patients with Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from The Long-Term Extension The Phase III Pivotal Trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:401-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.2658

41. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al, on behalf of PRINTO/PRCSG. Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): 5-Year Follow-up of An Open-Label Trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:265-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.3835
42. Horneff G, Peitz J, Kekow J, Foell D. Canakinumab for first line steroid-free treatment in a child with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(6):500-1. doi: 10.1080/03009742.2017.1288827
43. Orrock JE, Ilowite NT. Canakinumab for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(8):1015-24. doi: 10.1080/17512433.2016.1204910
44. Sun H, Van LM, Floch D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:1516-27. doi: 10.1002/jcph.754
45. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:201-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
46. Banse C, Vittecoq O, Benhamou Y, et al. Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine.* 2013;80:653-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.04.011
47. Eriksson P, Jacobs C, Soderkvist P. A patient with a phenotype of adult-onset Still disease, but a genotype typical of cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *J Rheumatol.* 2013;40:1632-3. doi: 10.3899/jrheum.130325
48. Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, et al.. Successful treatment of refractory adult-onset Still disease with canakinumab: A case report. *J Clin Rheumatol.* 2014;20:121. doi: 10.1097/rhu.000000000000000
49. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, et al. Canakinumab in a case of adult onset Still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine.* 2014;81:376-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
50. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: A nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:19.
51. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: A multicentre retrospective observational study. *Front Pharmacol.* 2017;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
52. Feist E, Quartier P, Fautrel B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:668-75.
53. Feist E, Quartier P, Fautrel B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: a pooled analysis of sjia data by age groups. *Ann Rheum Dis.* 2018;76(Suppl 2):395-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1979
54. Sinha A, Patti R, Ambesh P, et al. Severe pulmonary hypertension due to adult-onset Still's disease. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018;6:2324709618757260. doi: 10.1177/2324709618757260
55. Ugurlu S, Guzelant G, Yurttas B, et al. Canakinumab treatment in adult-onset Still's disease: case series. *Ann Rheum Dis.* 2018;76(Suppl 2):514. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7187
56. Athanassiou P, Basdragianni D, Tzanavari A, et al. Adult Still's disease: successful treatment with canakinumab. *Osteoporos Int.* 2014;25:S424.
57. Galozzi P, Baggio C, Bindoli S, et al. Development and Role in Therapy of Canakinumab in Adult-Onset Still's Disease. *Front Pharmacol.* 2018 Sep 21;9:1074. doi: 10.3389/fphar.2018.01074
58. Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):295-302. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.006
59. Brachat AH, Grom AA, Wulfraat N, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):13. doi: 10.1186/s13075-016-1212
60. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 13;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
61. Hong D, Yang Z, Han S, et al. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: A meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2345-57. doi: 10.2147/DDDT.S73428